

Selbstassemblierung von peptidischen, Phosphan-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

BENEDICT KEMPER

geboren in Osnabrück
Mainz, im September 2017

Dekan:	
Erster Berichterstatter:	PROF. DR. POL BESENIUS
Zweiter Berichterstatter:	
Vorsitz der Prüfung:	
Tag der Disputation:	20. Oktober 2017
Tag der Promotion:	20. Oktober 2017
Kennzeichnung als Mainzer Dissertation:	D77



Danksagung

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Vorwort

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Februar 2014 bis Februar 2015 im Umfeld von [REDACTED] in der Nachwuchsgruppe von PROF. DR. POL BESENIUS im Organisch-Chemischen Institut und im Center für Nanotechnologie (CeNTech) der Westfälischen-Wilhelms Universität (WWU) Münster begonnen und im Zeitraum von März 2015 bis September 2017 am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität (JGU) Mainz in der Arbeitsgruppe von PROF. DR. POL BESENIUS fortgesetzt und abgeschlossen. Wesentlich Teile dieser Arbeit sind bereits in internationalen, wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht worden. Der Hauptteil dieser Arbeit ist in Deutsch verfasst. Die experimentelle Vorgehensweise ist in englischer Sprache beschrieben.

Inhaltsverzeichnis

A	Abkürzungsverzeichnis	XVII
1	Einleitung	1
1.1	Chemische Eigenschaften von Gold	2
1.1.1	Relativistischer Effekt von Gold.....	3
1.1.2	Aurophilie	6
1.1.3	Chemische Eigenschaften von Au ^I -Komplexen	6
1.1.4	Synthese wasserlöslicher Au ^I -Komplexe	7
1.2	Supramolekulare Chemie	9
1.3	Selbstassemblierung	10
2	Zielsetzung	13
3	Biokonjugation wasserlöslicher Au^I-Komplexe	17
3.1	Einleitung	18
3.2	Motivation	21
3.3	Ergebnisse und Diskussion	22
3.3.1	Wasserlöslicher Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplex	22
3.3.2	Maleimid-funktionalisierte σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexe.....	23
3.3.3	DIELS–ALDER-Konjugation des Au ^I -Metalloamphiphils.....	28
3.3.4	Supramolekulare Streptavidin-Komplexierung des biotinylierten Au ^I -Metalloamphiphils	31
3.3.5	Zytotoxizität des biotinylierten Au ^I -Metalloamphiphils.....	32
3.4	Fazit	34
4	Anionischer Ligandenaustausch an Au^I-Komplexen	37
4.1	Einleitung	38
4.1.1	π -Aktivierung von Alkinen durch Au ^I -Komplexe	38
4.1.2	BALDWIN-Regeln zur Ringschlussreaktion.....	40
4.2	Motivation	43
4.3	Ergebnisse und Diskussion	44
4.3.1	Anionischer Ligandenaustausch peptidischer Alkine	44
4.3.2	Darstellung über NHS-Ester	49
4.4	Fazit	55
5	Selbstassemblierung amphiphiler Au^I-Peptide in lumineszierende Mizellen	59
5.1	Einleitung	60
5.1.1	Selbstassemblierung amphiphiler Dipeptide	60
5.1.2	Selbstassemblierung lumineszierender Metalloamphiphile	61
5.2	Motivation	65

5.3 Ergebnisse und Diskussion	66
5.3.1 Synthese des peptidischen Au ^I -Metalloamphiphils	66
5.3.2 Lumineszenz des selbstassemblierten Au ^I -Metalloamphiphils.....	68
5.3.3 Morphologie des selbstassemblierten Au ^I -Metalloamphiphils	72
5.4 Fazit	77
6 Synthese C₃-symmetrischer Au^I-Metalloamphiphile	79
6.1 Einleitung	80
6.1.1 BTA als Strukturmotiv supramolekularer Polymere	80
6.1.2 Selbstassemblierung C ₃ -symmetrischer Peptidamphiphile.....	81
6.2 Motivation	85
6.3 Ergebnisse und Diskussion	87
6.3.1 C ₃ -symmetrisches Au ^I Metalloamphiphil der ersten Generation	88
6.3.2 C ₃ -symmetrisches Au ^I -Metalloamphiphil der zweiten Generation	95
6.4 Fazit	104
7 Kinetisch kontrollierte 1D Selbstassemblierung von Au^I-Metalloamphiphilen	107
7.1 Einleitung	108
7.1.1 Kinetische Kontrolle der Reaktionspfade	108
7.1.2 Konkurrierende Selbstassemblierung: <i>on/off-pathway</i>	109
7.1.3 Lebende supramolekulare Polymerisation durch keiminduziertes Wachstum	111
7.1.4 Kinetisch kontrollierte supramolekulare Polymerisation lumineszierender Pt ^{II} -Metalloamphiphile in wässriger Lösung.....	112
7.2 Motivation	115
7.3 Ergebnisse und Diskussion	117
7.3.1 Synthese der C ₃ -symmetrischen Au ^I -Metalloamphiphile.....	117
7.3.2 CD-spektroskopische Untersuchungen zur Selbstassemblierung des C ₃ -symmetrischen Au ^I -Metalloamphiphils V-5 in Wasser	125
7.3.3 TEM-Untersuchungen zur temperaturabhängigen Selbstassemblierung des C ₃ -symmetrischen Au ^I -Metalloamphiphils V-5	130
7.4 Fazit	137
8 Zusammenfassung	141
9 Summary	147
10 Experimental Procedures	153
10.1 Ergebniskapitel I	154
10.1.1 General considerations	154
10.1.2 Solvents and reagents	154
10.1.3 Instrumentation	154

10.1.4	Synthesis	157
10.1.5	Crystal structure	170
10.2	Ergebniskapitel II	174
10.2.1	Materials and general methods	174
10.2.2	Instrumentation	175
10.2.3	Synthesis	176
10.3	Ergebniskapitel III	181
10.3.1	Materials and general methods	181
10.3.2	Instrumentation	181
10.3.3	Synthetic procedures	183
10.4	Ergebniskapitel IV	187
10.4.1	Materials and general methods	187
10.4.2	Instrumentation	188
10.4.3	Synthesis	189
10.5	Ergebniskapitel V	205
10.5.1	Materials and general methods	205
10.5.2	Instrumentation	206
10.5.3	Synthesis	208
11	Anhang	233
B	Literaturverzeichnis	XXVII
C	Deklaration	XXXVIII
D	Publikations- und Vortragsliste	XXXIX
E	Lebenslauf	XLII

A ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Allgemeine Abkürzungen

Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
AFM	Rasterkraftmikroskopie (<i>atomic force microscopy</i>)
AO	Atomorbital
AS	Aminosäure
AuNP	Gold-Nanopartikel
aq.	wässrig
Äquiv.	Äquivalente
br. s	breites Singulett (NMR)
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
BODIPY	Bordipyrrin
BTA	Benzol-1,3,5-tricarboxamid
BTC	Benzol-1,3,5-tricarbonsäure
BTCC	Benzol-1,3,5-tricarbonsäurechlorid
bzimpy	2,6-Bis(benzimidazol-2'-yl)pyridin
CCDC	<i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
CD	Circulardichroismus
COMU	1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)dimethylamino-morpholinocarbeniumhexafluorophosphat
COSY	homonuklearer Korrelationsspektroskopie (NMR)
CP	Hüllprotein (<i>coat protein</i>)
CPMAS	<i>Cross Polarisation Magic Angle Spinning</i> (NMR)
CuAAC	Cu ^I -katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition
C≡C	Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung
d	Dublett (NMR)
DCM	Dichlormethan
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid
<i>dig</i>	digonal bzw. linear
DIPEA	<i>N,N'</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
DMF- <i>d</i> ₇	vollständig deuteriertes <i>N,N'</i> -Dimethylformamid

DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO- <i>d</i> ₆	vollständig deuteriertes Dimethylsulfoxid
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
Et	Ethyl
ESI	Elektronensprayionisation
eq.	<i>equivalents</i>
FACS	<i>fluorescence-activated cell sorting</i>
FC	Säulenchromatographie unter Druck (<i>flash chromatography</i>)
FCS	Fötales Kälberserum (<i>fetal calf serum</i>)
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
FRET	FÖRSTER-Resonanzenergietransfer
HBTU	O-Benzotriazol-1-yl- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HCCA	α -Cyano-4-hydroxymizsäure
HFIP	Hexafluorisopropanol
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital (<i>highest occupied molecular orbital</i>)
HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
IL	<i>intraligand</i>
ITC	isotherme Titrationskalorimetrie
<i>J</i>	Kopplungskonstante (NMR)
JGU	Johannes Gutenberg-Universität
L	neutraler Ligand
LCST	untere kritische Lösungstemperatur (<i>lower critical solution temperature</i>)
LUMO	niedrigstes unbesetztes Molekülorbital (<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>)
m	Multiplett (NMR)
M	Metall <i>oder</i> Molekül
MALDI	Matrix-assistierte Laser-Desorption/Ionisation
MCH	Methylcyclohexan
Me	Methyl
MeOD- <i>d</i> ₄	vollständig deuteriertes Methanol

Mol-%	Stoffmengenanteil
MRI	Kernspintomographie
MS	Massenspektrometrie
MW	Molekulargewicht
NHC	N-heterocyclisches Carben
NHS	N-Hydroxysuccinimid
NMR	kernmagnetische Resonanzspektroskopie
NSHC	N,S-heterocyclischen Carben
Nu	Nukleophil
P	Packungsparameter <i>oder</i> Signifikanz
PBS	phosphatgepufferte Salzlösung (<i>phosphate buffered saline</i>)
PDB ID	<i>Protein Data Bank identity document</i>
PEG	Polyethylenglykol
Ph	Phenyl
pK_s	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante K_s
PPh_3	Triphenylphosphan
PR_3	Phosphan
PTA, pta	1,3,5-Triaza-7-phosphaadamantan als freier (Majuskel) bzw. koordinierender (Minuskel) Ligand
$PrSO_3$	Propansulfonsäure
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
PyBrOP	Bromotripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
p.a.	analysenrein (<i>pro analysi</i>)
q	Quartett (NMR)
quant.	quantitativ
R	organischer Rest
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>) <i>oder</i> Singulett (NMR)
SA	Sinapinsäure
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SEM	Rasterelektronenmikroskopie (<i>scanning electron microscopy</i>)
SOPV	Oligo(<i>p</i> -phenylen-vinylen) mit <i>S</i> -chiralen 2-Methylbutoxy-Seitenketten

SPAAC	spannungskatalysierte Azid–Alkin-Cycloaddition
SPPS	Festphasenpeptidsynthese (<i>solid phase peptide synthesis</i>)
SR ₂	Thioether
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
TEG	Tetraethylenglykol
TEG-NH ₂	3,6,9,12-Tetraoxatridecan-1-amin
TEG-Ts	Tetraethylenglykolmonomethylethertosylat
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
<i>tet</i>	tetraedrisch
TFA	Trifluoressigsäure (<i>trifluoroacetic acid</i>)
TFE	2,2,2-Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
THT, tht	Tetrahydrothiophen als freier (Majuskel) bzw. koordinierender (Minuskel) Ligand
TLC	Dünnschichtchromatographie (<i>thin layer chromatography</i>)
ToF	Flugzeitanalyse (<i>time of flight</i>)
TPPTS, tppts	Triphenylphosphan-3,3',3''-trisulfonsäuretrinitriumsalz als freier (Majuskel) bzw. koordinierender (Minuskel) Ligand
<i>trig</i>	trigonal-planar
TRIS	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
UV	ultraviolettes Licht
Vis	sichtbares Licht
WWU	Westfälische Wilhelms-Universität
η	Haptizität
σ	Standardabweichung
X	anionischer Ligand
1D, 2D, 3D	ein-, zwei-, dreidimensional
¹³ C{ ¹ H}-NMR	¹ H-entkoppeltes ¹³ C-NMR
¹⁹ F{ ¹ H}-NMR	¹ H-entkoppeltes ¹⁹ F-NMR
³¹ P{ ¹ H}-NMR	¹ H-entkoppeltes ³¹ P-NMR
2CTC	2-Chlorotriethylchlorid

Abgekürzte Aminosäuren

Gln	Glutamin
Gly	Glycin
Leu	Leucin
Lys	Lysin
Phe	Phenylalanin
Ser	Serin
Thr	Threonin
Tyr	Tyrosin

Formelzeichen und Einheiten

c	Konzentration <i>oder</i> Lichtgeschwindigkeit
d	Tag(e)
D	Durchmesser
E_a	Aktivierungsenergie
E_0	Standardelektrodenpotential
h	Stunde(n)
K	Gleichgewichtskonstante
K_a	Gleichgewichtskonstante der Affinität
k_B	BOLTZMANN-Konstante
L_n	Zahlenmittel der Polymerlänge
L_w	Gewichtsmittel der Polymerlänge
m	Masse
M	Molarität (mol/L)
min	Minute(n)
m_{rel}	relativistische Masse des 1s-Elektrons
m_0	Ruhemasse des Elektrons
n	Stichprobenumfang
ppm	Millionstel (<i>parts per million</i>)
r	Radius
rpm	Umdrehungen pro Minute (<i>revolutions per minute</i>)
$\langle r_{6s} \rangle_{rel}$	relativistischer Radius der 6s-Valenzelektronenschale
$\langle r_{6s} \rangle_{non-rel}$	nicht-relativistischer Radius der 6s-Valenzelektronenschale
s	Sekunde(n)

t	Zeit
T	Temperatur
v	Geschwindigkeit des Elektrons
$\langle v_{rad} \rangle$	mittlere, radiale Geschwindigkeit des Elektrons
z	Ladung
Z	Ordnungszahl
α	Feinstrukturkonstante
δ	chemische Verschiebung
$\Delta\varepsilon$	Differenz der molaren, dekadischen Extinktionskoeffizienten
λ	Wellenlänge
λ_{Em}	Anregungswellenlänge
λ_{Exc}	Emissionswellenlänge
Φ	Quantenausbeute
τ	Abklingzeit der Lumineszenz
$\text{\AA}$	Ångström (10^{-10} m)

1 EINLEITUNG

1.1 Chemische Eigenschaften von Gold

Überraschenderweise ist erst in den vergangenen Jahrzehnten ein stark wachsendes Interesse an der Chemie des Goldes erkennbar. Dabei ist das Element Gold, das in der Natur fast ausschließlich gediegen vorkommt, nicht nur das edelste aller Metalle, es besitzt auch einen einzigartigen, chemischen Charakter. Zu diesen außergewöhnlichen Eigenschaften zählt die hohe thermische und chemische Stabilität, die ausgeprägte Duktilität und die starke elektrische Leitfähigkeit. Weiterhin weist Gold die höchste Elektronegativität sowie das geringste elektrochemische Potential aller Metalle auf, was seine Korrosionsbeständigkeit erklärt und seinen edlen Charakter unterstreicht.^[1,2]

Hauptsächlich kommt Gold elementar oder in den Oxidationsstufen +I und +III vor. Darüber hinaus wurde es auch schon mit Wertigkeiten von -I, +II und +V beschrieben, jedoch sind derartige Goldverbindungen sehr instabil und zersetzen sich leicht.^[1] Erst kürzlich gelang es der Gruppe um [REDACTED] an der JGU Mainz mononukleare Au^{II}-Komplexe in stabiler Form herzustellen und zu isolieren.^[3] Gold-Oberflächen und Gold-Nanopartikel (AuNP) in der Oxidationsstufe 0 sowie Gold-Nanocluster, bei denen die formale Wertigkeit der Gold-Atome zwischen 0 und +I liegt, werden weitverbreitet im Bereich der Material- und Nanowissenschaft eingesetzt.^[1,2,4–14]

Obgleich Gold lange als „katalytisch totes“ Metall galt^[15] und seine katalytische Aktivität zunächst auf Verunreinigungen zurückgeführt wurde,^[16] findet das Element sowohl elementar als auch in Form von Au^I- und Au^{III}-Komplexverbindungen breite Anwendung in der heterogenen^[14,17–19] bzw. homogenen^[20–25] Katalyse. Wie Au^I-Komplexe Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfungen katalysieren können, ist in Kapitel 4.1.1 näher beschrieben.

Der medizinische Nutzen von Gold und seinen anorganischen Salzen und Komplexverbindungen begründete das Feld der Chrysotherapie (*chrysos* steht im Griechischen für Gold). Die moderne Goldtherapie entstammt von [REDACTED] (Nobelpreisträger der Medizin, 1905), der über die antibakteriellen Effekte von Gold(I)-cyanid gegenüber *tubercle bacilli* berichtete.^[2] Seit dieser Entdeckung werden nicht nur AuNP in der Chemotherapie eingesetzt, sondern auch biologisch aktive Au^I- und Au^{III}-Spezies im Hinblick auf die Behandlung von Krebs, HIV und rheumatoiden Arthritis erforscht.^[2,26] So werden zur Behandlung chronischer Polyarthritiden weiterhin Au^I-Komplexe auf Basis von Thiolato-Liganden wie Natriumaurothiomalat und Auranofin eingesetzt.^[2,26–32]

Neben biomedizinischen Anwendungen und dem Einsatz als Katalysator hat die Entwicklung lumineszierender Gold-Materialien die Gold-Chemie stark geprägt. Viele Komplexverbindungen von Gold zeigen sowohl in Lösung als auch im Festkörper interessante

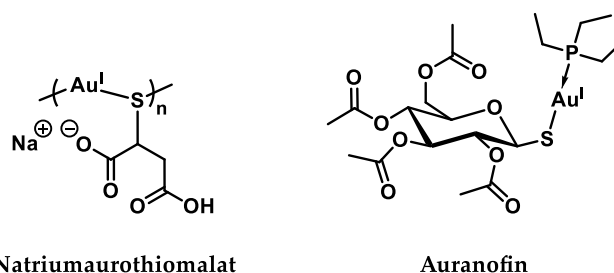


Abbildung 1.1: Strukturformeln der Arzneistoffe Natriumaurothiomalat und Auranofin, die zur Behandlung chronischer Polyarthritiden eingesetzt werden.^[2,26–32]

Lumineszenzeigenschaften, wie ausgeprägte STOKES-Verschiebungen und lange Lebensdauer der Emission im sichtbaren Bereich, was die Entwicklung von Chemosensoren auf Basis dieser Photolumineszenz fördert.^[33–37]

Der Ursprung der Lumineszenz kann sowohl auf Übergänge innerhalb der Orbitale des Metalls bzw. Liganden alleine als auch auf einen Ladungstransfer zwischen diesen (*charge transfer* Übergänge) zurückgeführt werden.^[1] In den meisten Fällen werden in Au^{I} -Komplexen elektronische Übergänge beobachtet, die nach der Spin-Regel verboten sind und zu einer Phosphoreszenzemission führen.^[1] Weiterhin induzieren schwere Übergangsmetalle wie Gold hohe Spin–Orbit-Kupplungen, wodurch die Effizienz der Emission aus Spin-verbotenen Zuständen verbessert wird und so eine Phosphoreszenz aus Triplett-Zuständen auch bei Raumtemperatur (RT) möglich ist.^[1,38] Auch eine Veränderung der linearen Geometrie der Au^{I} -Komplexe fördert, durch Verkleinerung der Lücke zwischen dem höchsten besetzten (*highest occupied molecular orbital*, HOMO) und niedrigsten unbesetzten Molekülorbital (*lowest unoccupied molecular orbital*, LUMO), die Wahrscheinlichkeit einer Metall-basierten Phosphoreszenz.^[1,38] Zudem werden die beschriebenen, außergewöhnlichen photophysikalischen Eigenschaften in Au^{I} -Komplexen meist mit bindenden, metallophilen Wechselwirkungen (vgl. Kapitel 1.1.2), die auch zu einer Verringerung der HOMO/LUMO-Lücke führen, in Verbindung gebracht, wie in Kapitel 5.1.2 näher beschrieben ist.^[1,2,38,39]

1.1.1 Relativistischer Effekt von Gold

Die in vieler Hinsicht einzigartige Chemie des Goldes begründet sich hauptsächlich in der Konsequenz des relativistischen Effektes, der bei Gold besonders stark zur Geltung kommt und in diesem Zusammenhang erstmals von [REDACTED] und [REDACTED] untersucht wurde.^[40–42]

Die schweren Elemente ab der Periode der Lanthanoide besitzen eine hohe Zahl an Protonen in ihren atomaren Kernen. Aufgrund dieser hohen Ladungsdichte erfahren die Elektronen, die sich nach dem von [REDACTED] entwickelten Atommodell auf einer Kreisbahn

um den Kern bewegen, eine derart hohe Beschleunigung, dass ihre Geschwindigkeit beinahe an Lichtgeschwindigkeit grenzt.^[1,40–42] Aus diesem Grund können die Elektronen dieser schweren Elemente, insbesondere die Elektronen im s-Orbital, nicht mehr mit den klassischen Gesetzen der Physik beschrieben werden, sondern müssen vielmehr mit der von [REDACTED] entwickelten speziellen Relativitätstheorie betrachtet werden.^[1]

In Abbildung 1.2 ist diese relativistische Betrachtung für Gold dargestellt.^[40–42] Nach dieser Theorie ist es unmöglich, einen Partikel stärker als das Licht zu beschleunigen ($v < c$), wie sich aus der relativistischen Massenzunahme in der Gleichung 1 ergibt (Abbildung 1.2). In atomaren Einheiten, in denen die mittlere, radiale Geschwindigkeit des Elektrons $\langle v_{rad} \rangle$ in der 1s-Schale in etwa der Ordnungszahl Z des Schweratoms entspricht ($Z = 79$ im Fall von Gold) und die Lichtgeschwindigkeit c mit der Feinstrukturkonstante α beschrieben werden kann, bedeutet dies, dass die relativistische Masse des 1s-Elektrons m_{rel} in Gold im Vergleich zur Ruhemasse des Elektrons m_0 deutlich zunimmt (Gleichungen 2–4; Abbildung 1.2).^[40–42] Da der Radius im Atommodell nach BOHR eine Abhängigkeit von $1/m$ aufweist, hat diese relativistische Massenzunahme eine Kontraktion des relativistischen 1s-Atomorbitals (1s-AO) von etwa 20% im Vergleich zum nicht-relativistischen 1s-AO und somit energetischen Stabilisierung des Elektrons zur Folge.^[40–42]

Um die Stärke der relativistischen Stabilisierung in Gold zu veranschaulichen, ist in Abbildung 1.3 der Quotient der berechneten, relativistischen und nicht-relativistischen Radien der 6s-Valenzelektronenschale $\langle r_{6s} \rangle_{rel} / \langle r_{6s} \rangle_{non-rel}$ der Elemente Caesium ($Z = 55$) bis Fermium ($Z = 100$) aufgetragen (Abbildung 1.3, A).^[40–42] Deutlich erkennbar zeigt der Graph für Gold ein Maximum in der Kontraktion des 6s-Orbitals. Ein derart ausgeprägter relativistischer Effekt wird bis Fermium nicht wieder erreicht.

Auch im Vergleich der relativistischen und nicht-relativistischen s- und d-Orbitalenergien der Valenzelektronenschalen von Silber und Gold wird die besondere Rolle des Goldes deutlich (Abbildung 1.3, B).^[40–42] So ist nicht nur die relativistische Stabilisierung des

$$m_{rel} = \frac{m_0}{\sqrt{1 - \left(\frac{v}{c}\right)^2}} \quad (1)$$

$$\frac{\langle v_{rad} \rangle}{c} \approx \frac{Z}{c} \approx \frac{79}{137} \approx 0,58 \quad (2)$$

$$c \approx \frac{1}{\alpha} \approx 137 \text{ a. u.} \quad (3)$$

$$m_{rel} = \frac{m_0}{\sqrt{1 - (0,58)^2}} = 1,23m_0 \quad (4)$$

m_{rel} = relativistische Masse des 1s-Elektrons

m_0 = Ruhe des Elektrons

v = Geschwindigkeit des Elektrons

c = Lichtgeschwindigkeit

$\langle v_{rad} \rangle$ = mittlere, radiale Geschwindigkeit des Elektrons

Z = Ordnungszahl

α = Feinstrukturkonstante

Abbildung 1.2: Relativistische Massenzunahme des 1s-Elektrons in Gold nach [REDACTED] [REDACTED] und [REDACTED]

^[40–42]

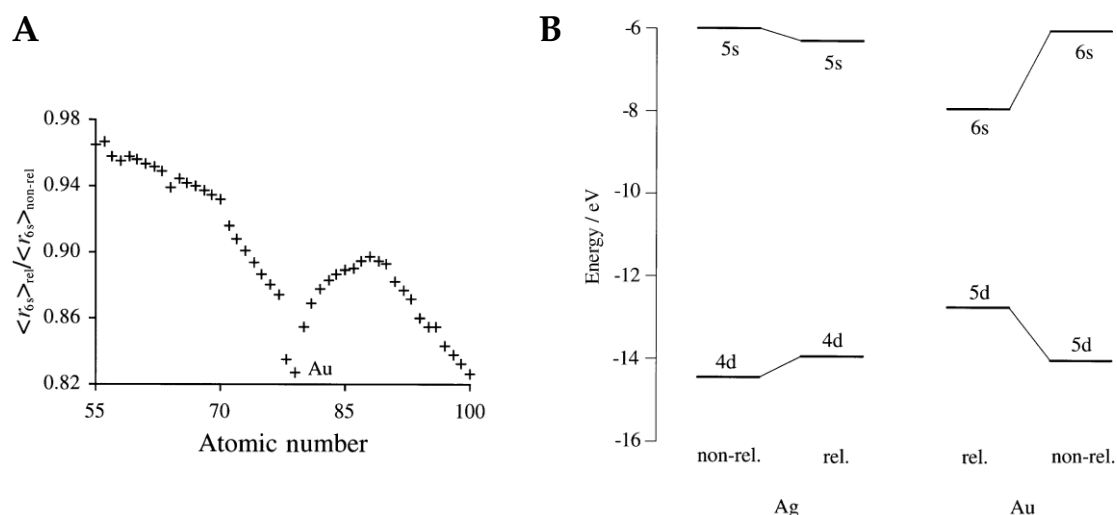


Abbildung 1.3: (A) Relativistische Kontraktion der 6s-Elektronenschale der Elemente Caesium ($Z = 55$) bis Fermium ($Z = 100$) berechnet als Quotient der berechneten, relativistischen und nicht-relativistischen Radien der 6s-Valenzelektronenschale $\langle r_{6s} \rangle_{\text{rel}} / \langle r_{6s} \rangle_{\text{non-rel}}$. (B) Berechnete, relativistische und nicht-relativistische 4d- und 5s- bzw. 5d- und 6s-Orbitalenergien für Silber bzw. Gold.^[42] Nachdruck frei nach Ref. 42 mit der Genehmigung von *The Royal Society of Chemistry* nach Daten von [] und []^[41]

6s-Atomorbitals, sondern auch eine gleichzeitige Destabilisierung des 5d-Atomorbitals von Gold erkennbar. Diese beiden Effekte sind bei Silber weitaus geringer ausgeprägt. Die deutlich kleinere, energetische Aufspaltung der s- und d-Valenzelektronenschalen erklärt auch die geringere Absorption von 2,4 eV, wodurch Gold rotes und gelbes Licht reflektiert und blaues und violettes Licht absorbiert. Eine gänzlich andere Farbe besitzt dahingegen Silber, dessen Absorption mit 3,7 eV im ultravioletten Bereich liegt.^[1,40–42]

Die signifikante Kontraktion und Stabilisierung der s- und p-Orbitale bei gleichzeitiger Expansion und Destabilisierung der d-Orbitale ist für eine Reihe an Besonderheiten in der Chemie des Goldes im Vergleich zu Silber verantwortlich. Neben der gelben Farbe des Goldes ist auch der kovalente Radius von Gold mit 1,25 Å geringer als bei Silber mit 1,33 Å.^[1] Außerdem bevorzugen Au^{I} -Komplexe im Gegensatz zu ihren Ag^{I} -Analoge durch die geringen Unterschiede der s-, p- und d-Orbitalenergien lineare, zweifach koordinierte Geometrien, die durch s/p bzw. s/d-Hybridisierung erreicht werden.^[1] Die Destabilisierung der 5d-Orbitale ermöglicht zudem die Bildung höherer Oxidationsstufen wie +III bzw. +V, welche in Silber nur elektrochemisch zugänglich bzw. unbekannt sind.^[1] Weiter erklärt die Stabilisierung des 6s-Orbitals die Existenz von Gold in der Oxidationsstufe –I, welche in Silber nicht bekannt ist.^[1] Eines der am meisten untersuchten Merkmale, die sich aus der relativistischen Betrachtung des Goldes ergibt, ist die bindende Eigenschaft von Au^{I} -Zentren, die im Folgenden näher erläutert wird.

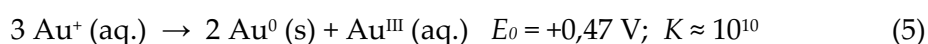
1.1.2 Aurophilie

Als Konsequenz relativistischer Kontraktion liegt die abgeschlossene Elektronenhülle im [Xe]5d¹⁰6s⁰-elektronenkonfigurierten Au^I-Atom nicht mehr chemisch inert vor, wodurch es mit anderen Elementen, wie weiteren Goldatomen, Molekülen oder Clustern wechselwirken kann.^[1] Oft ist die Affinität der Au^I...Au^I-Atome zueinander so hoch, dass eine Bindung zwischen den beiden Au^I-Zentren als rational angesehen werden kann.^[1] Diese ist nach den klassischen Bindungstheorien nur sehr schwer zu erklären.^[1] In dieser Bindungssituation nähern sich die Au^I-Zentren auf etwa 2,70–3,3 Å an, was nicht nur einer kürzeren Au^I...Au^I-Distanz der summierten VAN-DER-WAALS-Radien (ca. 3,40 Å), sondern häufig auch einem geringeren Abstand im Vergleich zu den Goldatomen im Metallgitter entspricht.^[1,39] [REDACTED] hat diese attraktive Au^I...Au^I-Bindung „aurophile Wechselwirkung“ bzw. „Aurophilie“ getauft.^[43,44]

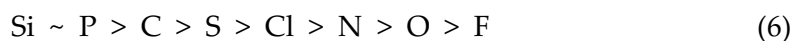
Nach [REDACTED] lässt sich diese Aurophilie am einfachsten als eine weitere VAN-DER-WAALS-Wechselwirkung, also dispersive Kraft beschreiben.^[1] Energetisch wird die aurophile Wechselwirkung mit 5–15 kcal/mol beschrieben.^[1,39,45,46] Damit ist sie definitiv stärker als die klassische VAN-DER-WAALS-Wechselwirkung (0,5–1 kcal/mol)^[47] und liegt somit im Bereich von Wasserstoffbrückenbindungen die im biologischen System typischerweise 1–3 kcal/mol betragen,^[47–49] jedoch bis zu 39 kcal/mol^[50] erreichen können. Aufgrund dieser supramolekularen Bindungseigenschaft werden Au^I...Au^I-Bindungen zunehmend als strukturgebendes Merkmal im Festkörper und in Lösung eingebracht.^[1] Gleichzeitig beeinflussen aurophile Wechselwirkungen die photophysikalischen Eigenschaften von Au^I-Verbindungen immens, weshalb die Verwendung von Au^I-Komplexen im Hinblick auf supramolekulare und optoelektronische Anwendungen ein stark wachsendes Interesse erfährt,^[2,39] wie in Kapitel 5.1.2 näher erläutert wird.

1.1.3 Chemische Eigenschaften von Au^I-Komplexen

Wie eingangs beschrieben, bevorzugt Gold in der Oxidationsstufe +I mit seiner diamagnetischen, d¹⁰-Elektronenkonfiguration grundsätzlich eine lineare, zweifach koordinierte Komplexgeometrie. Jedoch wurden auch dreifach und vierfach koordinierte Au^I-Komplexe beschrieben.^[26,51–55] Am häufigsten sind Au^I-Komplexe in ihrer neutralen Form [Au^IX(L)] (X = anionischer Ligand und L = neutraler Ligand), wie [Au^ICl(PPh₃)] oder anionischen Form [Au^IX₂][–] wie in [Au^I(CN)₂][–] bzw. kationischen Form [Au^IL₂]⁺ wie in [Au^I(PPh₃)₂]⁺ zu finden.^[2,30] Während Au^I-Komplexe in wasserfreien, aprotischen Lösungsmitteln sehr stabil sind, neigen sie in Wasser häufig zur Disproportionierung unter Bildung von elementarem Gold und Au^{III}-Spezies (Gleichung 5).^[26]



Um die Tendenz zur Disproportionierung in Wasser zu minimieren, muss das Au^I-Zentrum mit stabilisierenden Liganden versehen werden. Das Au^I-Atom ist nach dem **HSAB**-Konzept leicht zu polarisieren – wie auch die Existenz aurophiler Wechselwirkungen zeigt – und kann somit als weiches Kation angesehen werden.^[56] Demnach bindet es bevorzugt Liganden mit weichen Donoratomen. Stehen mehrere Donoratome zur Verfügung, so wird das Au^I-Atom vorzugsweise von dem Liganden gebunden, der nach der Reihenfolge in Gleichung 6 die höhere Donorstärke besitzt.^[2]



Liganden die nach harte *N*- und *O*-Donoratomen tragen, neigen eher zur Koordination mit dem schwerer polarisierbaren Au^{III}-Metallzentrum ($r_{\text{Au}^{\text{III}}} = 0,85 \text{ \AA}$) als zur Bindung an Au^I-Atome ($r_{\text{Au}^{\text{I}}} = 1,37 \text{ \AA}$).^[26,57] Zu den am weitesten verbreiteten Neutral-liganden zählen Thioether (SR₂), Phosphane (PR₃) und *N*-heterocyclische Carbene (NHC), wohingegen Alkynyl- und Thiolato-Liganden neben Halogenen vermehrt Einsatz als anionische Liganden in Au^I-Komplexen finden.

1.1.4 Synthese wasserlöslicher Au^I-Komplexe

Mit der zumeist linearen Geometrie der Au^I-Komplexe geht eine limitierte Funktionalisierbarkeit einher. So können Au^I-Komplexe nach der Reduktion ionischer Au^{III}-Komplexe (**A**) nur durch Austausch des Neutralliganden (**B**) sowie anionischem Ligandenaustausch (**C**) oder durch Ligandenfunktionalisierung mit funktionellen Einheiten versehen werden, wie kürzlich von unserer Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit [REDACTED] hinsichtlich der Synthese wasserlöslicher Au^I-Komplexe zusammengetragen wurde (Abbildung 1.4).^[26]

Ursprünglich wurden Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplexe, wie der hydrophobe, wasserunlösliche Au^{I} -Komplexe $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{PPh}_3)]$, nach der von [REDACTED] im Jahr 1908 entwickelten Vorschrift durch Reduktion von Tetrachlorogold(III)-säure ($\text{H}[\text{Au}^{\text{III}}\text{Cl}_4]$) mit Natriumborhydrid (NaBH_4) unter Verwendung von zwei Äquivalenten des Phosphans direkt dargestellt.^[58] Heutzutage wird meist auf eine mildere, zweistufige Synthesestrategie zurückgegriffen (Abbildung 1.4). So wird im ersten Schritt das Au^{III} -Atom in der kommerziell erhältlichen Tetrachlorogold(III)-säure unter Verwendung von zwei Äquivalenten eines Thioethers (SR_2) – vorzugsweise Tetrahydrothiophen (THT) – zu Au^{I} reduziert.^[26] Gleichzeitig wird ein Äquivalent des verwendeten Thioethers zum entsprechenden Sulfoxid oxidiert, wohingegen der zweite Thioether an das entstandene Au^{I} -Zentrum koordiniert und so stabilisiert (Abbildung 1.4, A).^[26] Im zweiten Schritt kann der labile S-Donorligand einfach durch einen neutralen Liganden höherer Donorstärke entsprechend der Gleichung 6 substituiert werden. Durch diesen simplen Neutralliganden-

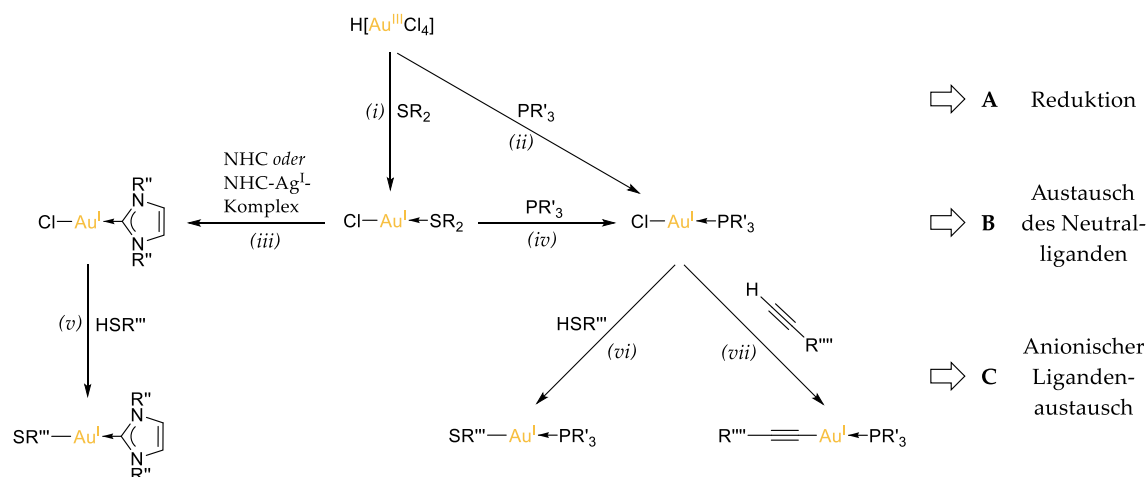


Abbildung 1.4: Synthese diverser wasserlöslicher Au^{I} -Komplexe mit S-, C- und P-Donorliganden.^[26] (A) Reduktion: (i) EtOH/ H_2O ;^[59] (ii) EtOH oder MeOH;^[60] (B) Neutralligandenaustausch: (iii) MeOH/Aceton;^[61,62] (iv) H_2O ;^[63] Aceton;^[64] oder CHCl_3 ;^[65] (C) Anionischer Ligandenaustausch: (v) NaH/Dichlormethan(DCM),^[61] $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}/\text{K}_2\text{CO}_3$,^[66] oder NEt_3/DCM ;^[66,67] (vi) KOH/MeOH,^[68,69] $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}/\text{K}_2\text{CO}_3$,^[69] oder NaOEt/EtOH;^[68,70] (vii) NaOEt oder NaOH in EtOH bzw. MeOH,^[38,71,72] oder KOH/MeOH.^[73] Nachdruck frei nach: [REDACTED], B. Kemper, P. Besenius, *Tetrahedron* **2013**, 69, 10525–10533, mit der Genehmigung von Elsevier.

austausch ist es, unter Verwendung stark polarer bzw. geladener Phosphan- oder NHC-Liganden, möglich, eine ganze Bandbreite wasserlöslicher Organometallkomplexe der Form $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{PR}_3)]$ oder $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{NHC})]$ herzustellen (Abbildung 1.4, B).^[26]

Sobald das Au^{I} -Zentrum durch einen elektronenreichen Liganden stabilisiert ist, kann ein anionischer Ligand geringerer Donorstärke gegen den Chlorido-Liganden (oder ein anderes Halogen) ersetzt werden. Dieser anionische Ligandenaustausch wird bei der Verwendung von Thiolen meist im schwach basischen Bereich und bei Alkinen im stark basischen Milieu vollzogen (Abbildung 1.4, C).^[26] Obgleich auch diese Substitutionsreaktion meist zu sauberen und stabilen Produkten führt, stellt der Austausch des anionischen Liganden die größte Herausforderung der Synthese wasserlöslicher, heteroleptischer Au^{I} -Komplexe dar. So kann bei Thiolato(phosphan)gold(I)-Komplexen leicht die mehrfache Aurierung eines Thiolato-Liganden erfolgen,^[74] wohingegen bei der Synthese Alkynyl-basierter Au^{I} -Komplexe oft Nebenreaktionen durch π -Aktivierung der elektronenreichen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung durch Au^{I} beobachtet werden können, wie im Kapitel 4.1 näher erläutert wird.

1.2 Supramolekulare Chemie

Die Supramolekulare Chemie ist eine der am schnellsten wachsenden Gebiete im Bereich der experimentellen Chemie.^[75] Aufgrund ihrer hoch interdisziplinären Natur begeistert sie nicht nur Chemiker, auch Biologen, Umweltwissenschaftler, Mediziner, Ingenieure, Physiker, Theoretiker, Mathematiker und viele weitere Wissenschaftler sind von ihr fasziniert.^[75] Mit ihren Pionierarbeiten im Bereich der makrocyclischen Liganden, wie Kronenether,^[76,77] Kryptanden^[78] und Cyclophanen,^[79] die als Wirt–Gast-Komplexe fungieren, wurde die Supramolekulare Chemie von den Forschern [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED] die für ihr Forschung im Jahr 1987 mit dem Nobelpreis für Chemie geehrt wurden, entscheidend geprägt. Die hohe Aktualität dieses Forschungszweiges spiegelt sich in der rezenten Entscheidung der *Royal Swedish Academy of Sciences* wider: So wurde der Nobelpreis für Chemie im Jahr 2016 an die Wissenschaftler [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED] für das Design und die Synthese molekularer Maschinen,^[80–82] deren Grundlage mechanisch verzahnte Makrocyclen bilden, vergeben.

Im Gegensatz zur klassischen, molekularen Chemie, die auf das Knüpfen und Brechen kovalenter Bindungen beruht, zeichnet sich die von [REDACTED] definierte „Chemie jenseits des Moleküls“^[83] durch Bildung im Einzelnen schwacher, nicht-kovalenter Wechselwirkungen aus.^[75] Die Kombination einer Vielzahl intermolekularer, nicht-kovalenter Bindungen, wie Wasserstoffbrückenbindungen, π -Stapelung, elektrostatische COULOMB-, VAN-DER-WAALS- und metallophile Wechselwirkungen sowie Interaktionen, die auf dem hydrophoben Effekt beruhen, erlaubt es, aus kleinen Bausteinen stabile „Supermoleküle“ herzustellen.^[75] Derartige supramolekulare Kräfte können in Wasser durch hydrophobe Abschirmung und der damit verbundenen verminderten Interaktion mit Wasser noch verstärkt werden.^[84] Einen bedeutenden Anteil am Zusammenspiel nicht-kovalenter Kräfte im wässrigen Medium besitzt der hydrophobe Effekt, dessen stabilisierende Wirkkraft auf zwei Arten erfolgen kann: Einerseits führt die Freisetzung gebundener Wassermoleküle zu einem Entropiegewinn; andererseits geht die hydrophobe Wechselwirkung mit einer Enthalpiezunahme durch Freigabe von hochenergetischem Wasser einher.^[85]

Durch geschickte Anwendung dieser nicht-kovalenter Wechselwirkungen ist es möglich, aus niedermolekularen Monomeren supramolekulare Polymere mittels Selbstassemblierung in Wasser herzustellen, wie im Kapitel 6.1 näher beschrieben wird.

die hauptsächlich durch hydrophobe Wechselwirkungen zusammengehalten werden, selbstassemblieren weiter in hochgeordnete, scheibchenförmige Aggregate (*disk*), die aus zwei Schichten zu je 17 Molekülen aufgebaut sind.^[91] Die spezifische Wechselwirkung mit der RNA induziert eine Konformationsänderung der Scheiben, wodurch kurze, helikale Federring-Strukturen (*lock washer*) entstehen.^[91] An diesen Nukleationskomplex können sich weitere Scheiben in Richtung des 5'-Endes bzw. oligomere CP-Aggregate am 3'-Terminus um den RNA-Strang lagern, wodurch es zu einem schnellen, kooperativen Wachstum in Richtung des 5'-Endes der RNA kommt, bis diese vollständig eingekapselt vorliegt.^[91]

Der Tabakmosaikvirus verdeutlicht, wie wirkungsvoll die molekulare Selbstassemblierung zur Herstellung künstlicher, funktionaler Nanomaterialien mit definierter Form und Größe auf Basis kleiner Moleküle ist. Im Vergleich zum *Top-Down*-Prinzip, die eine weitere Verkleinerung der Mikrosystemtechnik beinhaltet, kommt dieser *Bottom-up*-Ansatz der Selbstassemblierung mit einem wesentlich geringeren synthetischen Aufwand aus und bietet mit ihrer Reversibilität den Vorteil Fehler beim Aufbau der Nanostrukturen zu korrigieren.^[86,92–95] Mit dem breiten Spektrum natürlich vorkommender und künstlicher Aminosäuren eignen sich peptidische Amphiphile besonders gut, um selbstassemblierte und schaltbare Materialien in Wasser herzustellen und in ihren Eigenschaften zu optimieren,^[95–97] wie in den Kapiteln 5.1 und 6.1 detaillierter beschrieben ist.

2 ZIELSETZUNG

Scheinbar mühelos gelingt es der Natur responsive, dynamische und gleichzeitig hochfunktionale Strukturen auf Nano- und Mikroebene mit größter Präzision zu erschaffen. Fasziniert und inspiriert von dieser perfektionierten Fabrikation weicher Materie suchen Wissenschaftler unterschiedlichster Fachrichtungen ständig neue Wege, um derartige Nanomaterialien auf künstliche Weise herzustellen und mit den gewünschten Eigenschaften zu versehen, was sie dazu veranlasst, weniger nur in ihren Fachgebieten, sondern vermehrt interdisziplinär und in Systemen zu denken.

Mit ihrer Fähigkeit zur Fehlerkorrektur und synthetischen Flexibilität bietet die Selbstassemblierung sowie die supramolekulare Polymerisation kleiner Moleküle durch die Balance attraktiver und repulsiver Wechselwirkungen eine hervorragende Plattform, um hochkomplexe Architekturen in Wasser gezielt aufzubauen. Zur Konstruktion derartiger, selbstassemblierter Materialien mit definierter Größe, Form und Stabilität eignen sich peptidische Amphiphile, aufgrund ihrer Biokompatibilität, einfachen synthetischen Zugänglichkeit und vielfältigen Funktionalisierbarkeit, besonders gut. Darüber hinaus legt die Integration von Übergangsmetallverbindungen einen einfachen Zugang, um (bio)organische–anorganische Hybridmaterialien mit vielseitigen Eigenschaften auszustatten. Ziel dieser Arbeit war es, supramolekulare Strukturen, die aus peptidischen, Phosphan-basierten Au^{I} -Metalloamphiphilen bestehen, mittels Selbstassemblierung in Wasser zu konstruieren. Die Funktionalisierung weicher Materialien mit Au^{I} -Komplexen ist aufgrund der vielseitigen und häufig mit dem relativistischen Effekt im Zusammenhang stehenden Anwendungsmöglichkeiten, wie der Katalyse, Biomedizin und Lumineszenz, besonders spannend.

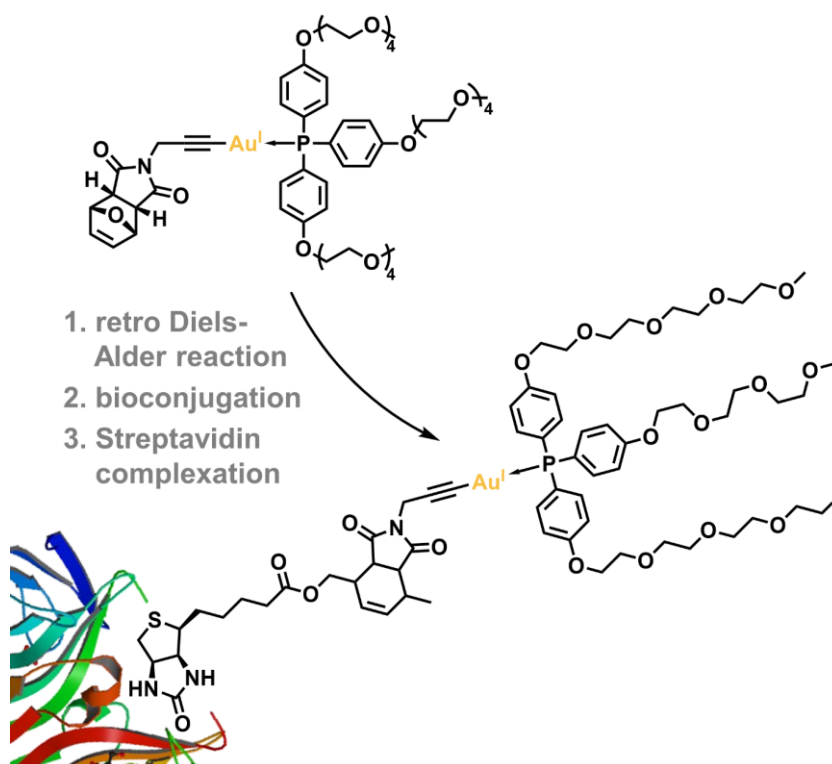
Zunächst galt es verlässliche Syntheseprotokolle zur Herstellung dieser Au^{I} -Nanomaterialien zu entwickeln. Begrenzt durch die lineare Koordination des Goldes sollte der Aufbau der monomeren Au^{I} -Spezies entweder durch Funktionalisierung des Phosphan-Neutralliganden oder durch einen anionischen Ligandenaustausch unter Verwendung von Alkinen bzw. Thiolen erfolgen. Je nach molekularem Design kann die Au^{I} -Einheit entweder im hydrophoben, aggregationsinduzierenden oder hydrophilen, aggregationshemmenden Teil des Peptidamphiphils eingebracht werden. Neben der für die Selbstassemblierung erforderlichen Wasserlöslichkeit sollte hierbei auch auf eine hohe Stabilität der synthetisierten Au^{I} -Metalloamphiphile in Wasser Wert gelegt werden.

Mit diesen Au^{I} -Metalloamphiphilen als monomere Spezies galt es die Selbstassemblierung in Wasser zu studieren und die gebildeten Materialien im Hinblick auf ihre Form und Größe zu analysieren. Ferner sollte untersucht werden, ob intermolekular bindende, aurophile Wechselwirkungen als supramolekulare Kraft dazu beitragen, die Aggregation in Wasser zu fördern und inwieweit die Lumineszenzeigenschaften der Hybridmaterialien durch kurze $\text{Au}^{\text{I}} \cdots \text{Au}^{\text{I}}$ -Abstände beeinflusst werden können. Mit der kinetischen und thermodynamischen Kontrolle der Selbstassemblierungsmechanismen

sollte zudem die Morphologie der supramolekularen Polymere gesteuert und so hybride Au^I-Nanomaterialien gezielt aufgebaut werden. Ein weiteres Ziel bestand in der Biokonjugation amphiphiler Au^I-Komplexe mit dem biologisch relevanten Coenzym Biotin, gefolgt von der supramolekularen Bindung an das entsprechende Enzym Avidin. Anhand dieser Konjugate sollte zudem unter physiologischen Bedingungen geprüft werden, inwiefern die hergestellten Au^I-Metalloamphiphile als Zytostatikum zum therapeutischen Einsatz kommen könnten.

3 BIOKONJUGATION WASSERLÖSLICHER Au^{I} -KOMPLEXE

ERGEBNISKAPITEL I



Teile dieses Kapitels wurden veröffentlicht als:

“Reversible Covalent and Supramolecular Functionalization of
Water-Soluble $\text{Au}(\text{I})$ -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

Die chemoselektive Modifikation biologischer Makromoleküle ist mit ihren weitreichenden Anwendungen im Bereich der Molekülmarkierungsstrategie, Diagnostik sowie der Aufklärung biologischer Prozesse, ein stetig wachsendes Feld innerhalb der Bio- und Lebenswissenschaften.^[98–102] Um Biomoleküle mit synthetischen Funktionalitäten zu versehen, werden im Allgemeinen zwei verschiedene Strategien eingesetzt (Abbildung 3.1).^[100] In der ersten Strategie wird zunächst eine körperfremde genetische, metabolische oder chemische Funktionalität eingeführt. Diese wird anschließend in einer bioorthogonalen Reaktion adressiert. Hierbei reagieren zwei Reaktionspartner im komplexen biologischen System, also in Gegenwart einer Vielzahl funktioneller Gruppen und chemischer Reaktivitäten, hochspezifisch miteinander (Abbildung 3.1, A). In der zweiten Strategie, der ortsspezifischen Biokonjugation, werden natürlich vorkommende Funktionalitäten in Biomolekülen direkt angesprochen. Hierbei reagieren zwei in ihrer Reaktivität aufeinander abgestimmte funktionelle Gruppen selektiv und ohne Nebenreaktionen im biologischen Medium miteinander (Abbildung 3.1, B).

In den vergangenen Jahren haben Chemiker eine Vielzahl synthetischer Methoden entwickelt, um Medikamente, Kontrastmittel, Fluoreszenz- oder Affinitätsmarkierung zu binden. Zu diesen Biokonjugationsreaktionen gehören sowohl Cu^I-katalysierte^[103–105] bzw.

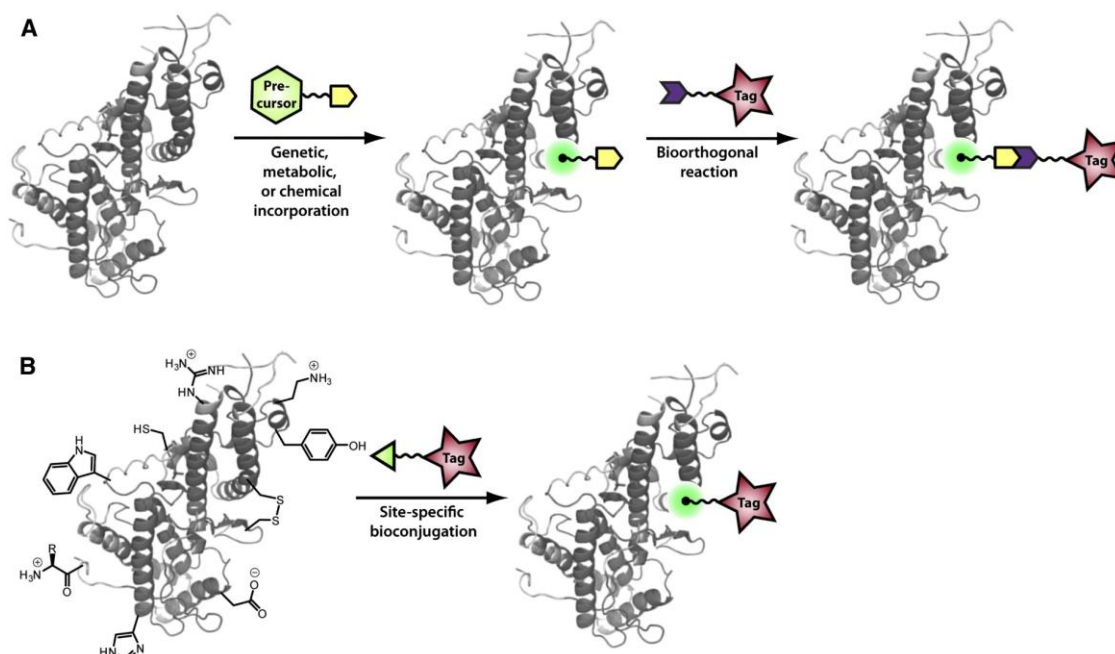


Abbildung 3.1: (A) Zweistufige, bioorthogonale Molekülmarkierungsstrategie: Im ersten Schritt wird eine körperfremde genetische, metabolische oder chemische Funktionalität eingeführt. Der zweite Schritt umfasst eine hochspezifische, bioorthogonale Reaktion. (B) Ortsspezifische Biokonjugation basierend auf natürlich vorkommenden Funktionalitäten in Proteinen.^[100] Nachdruck aus: [REDACTED], [REDACTED] *Chem. Biol.* **2014**, 21, 1075–1101, mit der Genehmigung von Elsevier.

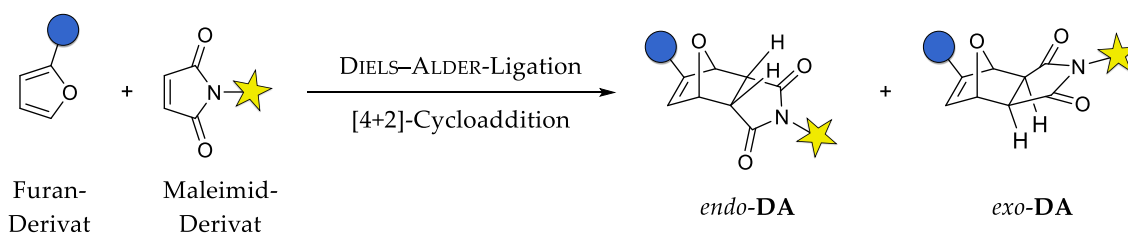


Abbildung 3.2: DIELS-ALDER-Ligation modifizierter Furan- (Dien) und Maleimid-Derivate (Dienophil). Die [4+2]-Cycloaddition führt zu einer Mischung aus *endo*- und *exo*-Isomeren.^[106]

spannungskatalysierte^[107] Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC bzw. SPAAC), native chemische^[108] und STAUDINGER-Ligation,^[109–111] metallkatalysierte Kreuzmetathese von Olefinen^[112,113] und Kreuzkupplungsreaktionen,^[114–116] direkte Arylierung von Cystein mit organometallischen Palladiumreagenzien,^[117] als auch die DIELS-ALDER-Cycloaddition mit normalem^[118–129] und inversem Elektronenbedarf.^[130–133]

Bezüglich der DIELS-ALDER-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf werden Maleimide als Dienophile weitverbreitet eingesetzt (Abbildung 3.2). Dies ist damit zu begründen, dass sie einen elektronenarmen Charakter und somit eine hohe Reaktivität besitzen sowie unkompliziert zu funktionalisieren sind. So wurde die DIELS-ALDER-Ligation von Maleimiden bereits für die postsynthetische Modifikation von Oligonukleotiden,^[120,124,125] Proteinen,^[128,129] Oligosacchariden^[122,123] sowie für die Herstellung verschiedener synthetischer Polymerstrukturen und Polymerbiokonjugaten^[134] eingesetzt.

Angeichts dessen, dass ein wachsendes Interesse in der Verknüpfung von Oligopeptiden mit medizinisch aktiven Organometallverbindungen zu beobachten ist, überrascht es, dass der orthogonalen Biokonjugation wasserlöslicher Metallkomplexe bisher wenig Beachtung geschenkt wurde.^[32,135–137] In diesem Zusammenhang hat die Gruppe von [REDACTED] ein Biotin-[Au^ICl(NHC)]-Konjugat (**I-1**) publiziert, dass über CuAAC hergestellt wurde (Abbildung 3.3).^[138,139] Hierbei ist jedoch festzustellen, dass der verwendete Au^I-Komplex einen sehr hydrophoben Liganden trägt, wodurch die Einsetzbarkeit in biologischen Systemen limitiert ist.

Die Arbeitsgruppe um [REDACTED] hat eine ganze Serie an Aminosäure- und Peptid-Konjugaten basierend auf Au^I-Komplexen mit NHC-^[67] und *N,S*-heterocyclischen Carben(NSHC)-Liganden^[140] sowie Triazolyl(phosphan)gold(I)-Komplexen^[27] veröffentlicht. Weiterhin haben [REDACTED] und [REDACTED] über die Synthese peptidischer Thiolato-(phosphan)gold(I)-Komplexe^[74] berichtet, wohingegen [REDACTED] und [REDACTED] die Verlinkung cyclischer Peptide über hydrophobe Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexe beschrieben.^[141]

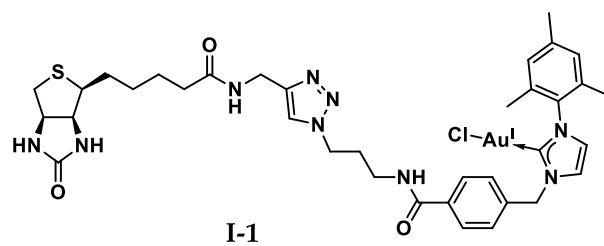


Abbildung 3.3: Strukturformel des mittels CuAAC von [REDACTED] und Mitarbeitern hergestellten, hydrophoben Biotin-[Au^ICl(NHC)]-Konjugats (**I-1**).^[138,139]

3.2 Motivation

Um komplexe Metalloamphiphil-basierte Nanomaterialien und Proteinkonjugate herzustellen, die mit wasserlöslichen Au^{I} -Komplexen versehen sind, ist es nötig, die synthetische Bandbreite an Au^{I} -Biokonjugationsstrategien zu vergrößern. In diesem Kapitel wird die Synthese des Maleimid-basierten σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **I-10** ausgehend von *endo*-Furan-blockiertem *N*-Propargylmaleimid **I-8** sowie dem wasserlöslichen, Tetraethylenglykol(TEG)-funktionalisierten Chlorido(phosphan)-gold(I)-Komplex **I-6** mittels anionischem Ligandenaustausch beschrieben. Nach Deblockierung der Maleimideinheit per Retro-DIELS–ALDER-Reaktion sollte der erhaltene, reaktive Au^{I} -Komplex **I-2** durch DIELS–ALDER-Ligation mit dem Dien-funktionalisierten Biotin **I-15** verknüpft werden (Abbildung 3.4). Die Ausbildung selbstassemblierter, tetramerer Überstrukturen auf Basis der supramolekularen Biotin–Streptavidin-Komplexierung des resultierenden, biotinylierten Au^{I} -Metalloamphiphils **I-3** galt es zu untersuchen (Abbildung 3.4). Des Weiteren sollte die Zytotoxizität des biotinylierten Au^{I} -Komplexes **I-3** gegenüber humanen Brustkrebszellen untersucht werden.

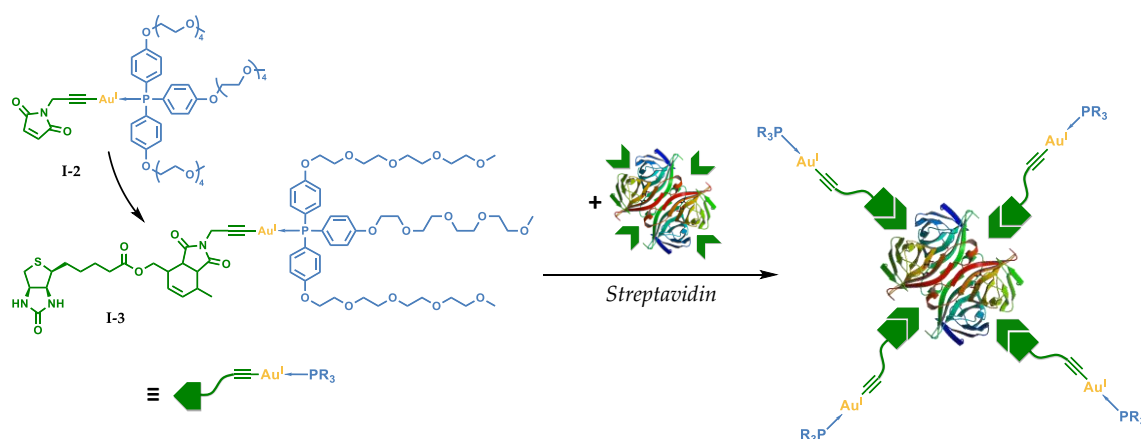


Abbildung 3.4: Wasserlöslicher, TEG-funktionalisierter σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplex mit reaktiver Maleimid-Einheit **I-2** und dessen DIELS–ALDER-Ligation mit Biotin (links). Supramolekulare Komplexbildung des erhaltenen biotinylierten, metalloamphiphilen Au^{I} -Konjugats **I-3** mit Streptavidin in wässriger, gepufferter Lösung (rechts). Quelle der Proteinstruktur:^[142] RCSB PDB (www.rcsb.org), PDB ID 2Y3E (■■■■■, ■■■■■, ■■■■■, ■■■■■, *Biochem. J.* **2011**, 435, 55–63).

3.3 Ergebnisse und Diskussion

3.3.1 Wasserlöslicher Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplex

Für die Konjugation von metalloamphiphilen Au^I-Komplexen mit Biomolekülen wurde ein wasserlöslicher Ligand benötigt. Um eine unkontrollierte, ladungsgetriebene Aggregation im biologischen System zu verhindern, wurde auf einen neutrales Phosphan zurückgegriffen, das TEG-Einheiten trägt. Die Synthese des entsprechenden Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplexes **I-6** erfolgte auf zwei komplementären Syntheserouten, die beide von Tris(4-methoxyphenyl)phosphan (**I-4**) ausgehen (Abbildung 3.5).

In der ersten Synthesestrategie wurde zunächst der TEG-basierte Ligand dargestellt, der durch Oxidation des Phosphans zum Phosphanoxid **I-5** stabilisiert ist (Abbildung 3.5, **A**). Die Synthese dieses Phosphanoxids **I-5** wurde von [REDACTED] in drei Stufen durchgeführt und verlief in einer Gesamtausbeute von 57% über drei Stufen. Aufgrund dessen, dass Phosphane sehr schnell an Luft oxidiert werden, wurde Tris(4-methoxyphenyl)phosphan (**I-4**) zunächst mittels KMnO₄ in wässriger Lösung in das entsprechende Phosphanoxid konvertiert. Nach anschließender Demethylierung mit Bortribromid wurde das erhaltene phenolische Phosphanoxid in einer WILLIAMSON-Ethersynthese mit Tetraethylenglykolmonomethylethertosylat (TEG-Ts) zum blockierten Liganden **I-5** umgesetzt. Nach Reduktion mit Phenylsilan *in situ* wurde das erhaltene Phosphan mit [Au^ICl(tht)] (**II-17**, vgl. Kapitel 4.3.1; Abbildung 4.5) versetzt. Durch neutralen Ligandenaustausch des THT-Liganden mit diesem polaren Phosphan-Liganden wurde der wasserlösliche Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplex **I-6** in einer moderaten Gesamtausbeute von 45% über vier Synthesestufen erhalten (Abbildung 3.5). Hierbei ist anzumerken, dass bei dem Austausch des Neutralliganden die Bildung von AuNP optisch erkennbar war, was auf kleine Mengen nicht umgesetzten Phenylsilans zurückzuführen ist. Dies scheint jedoch keine große Auswirkung auf die Ausbeute dieser zwei Reaktionen zu haben (79%).

Aus diesem Grund und aufgrund dessen, dass bei der ersten Synthesestrategie der Phosphan-Ligand erst oxidiert, dann funktionalisiert und anschließend wieder unter Sauerstoffausschluss reduziert werden muss, wurde der wasserlösliche Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplex **I-6** in einer zweiten, komplementären Synthesestrategie analog zu der von [REDACTED] entwickelten Methode dargestellt (Abbildung 3.5, **B**). Um die Oxidation des Phosphans sowie die Bildung von AuNP zu verhindern und so den Einsatz der Au^I-Komponente effizient zu gestalten, wurde der Austausch des Neutralliganden im ersten Schritt und somit noch vor der Demethylierung vollzogen (Abbildung 3.5). Quantitative Ausbeuten wurden bei der Behandlung des Phosphans **I-4** mit [Au^ICl(tht)] erreicht.

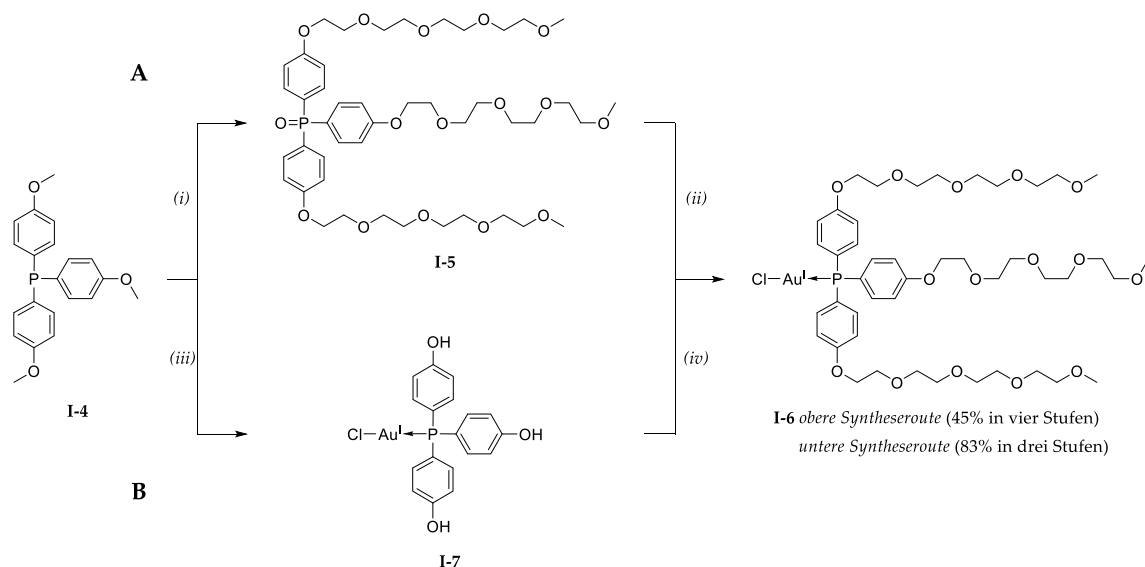


Abbildung 3.5: Synthese des TEG-basierten, wasserlöslichen Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplexes **I-6** über Ligandenfunktionalisierung und anschließender Komplexierung (**A**) bzw. Komplexierung und anschließender Ligandenfunktionalisierung (**B**): (i) 1. KMnO_4 , H_2O , RT, 20 h, 88%; 2. BBr_3 , DCM, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 18 h, 96%; 3. TEG-Ts, K_2CO_3 , N,N' -Dimethylformamid (DMF), 70°C , 3 d, 68%; (ii) PhSiH_3 , Toluol, 120°C , 3 d, dann: $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{tht})]$, CHCl_3 , RT, 30 min, 79%; (iii) 1. $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{tht})]$, DCM, RT, 15 h, quant.; 2. BBr_3 , DCM, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 4 d, 99%; (iv) TEG-Ts, K_2CO_3 , DMF, RT, 2 d, 84%.

Im zweiten Schritt folgte die Deblockierung der aromatischen Methylethers des Komplexes der Form $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{I-4})]$ (**I-16**, vgl. Abschnitt 10.1.4.2) mit BBr_3 . Nach Hydrolyse wurde der phenolische Phosphan-Gold(I)-Komplex **I-7** in einer Ausbeute von 99% erhalten. Hierbei ist anzumerken, dass die Phosphor–Gold(I)-Bindung gegenüber derart harten LEWIS-Säuren wie BBr_3 völlig intakt bleibt und auch keine Alkylierung des Phosphans während der Demethylierung beobachtet werden konnte. Lediglich der anionische Chlorido-Ligand scheint durch ein Bromid austauschbar zu sein, wie im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR Spektrum der Rohmischung erkennbar ist (nicht gezeigt). Dieser Austausch kann jedoch durch Aufarbeitung mit wässriger 1 M HCl gefolgt von wässriger, gesättigter NaCl-Lösung wieder umgekehrt werden. Der so erhaltene Chlorido-(phosphan)gold(I)-Komplex **I-7** wurde, analog Ligandenfunktionalisierung der ersten Syntheseroute, in einer WILLIAMSON-Ethersynthese mit TEG-Ts umgesetzt. So konnte der gewünschte, wasserlösliche Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplex **I-6** in einer sehr guten Gesamtausbeute von 83% über drei Stufen im Multigramm-Maßstab erhalten werden.

3.3.2 Maleimid-funktionalisierte σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexe

Basierend auf dem wasserlöslichen Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplexes **I-6** sowie dem unpolaren Chlorido(triphenylphosphan)gold(I)-Komplex (**I-9**), der durch neutralen Ligandenaustausch des Tetrahydrothiophens in $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{tht})]$ mit Triphenylphosphan in

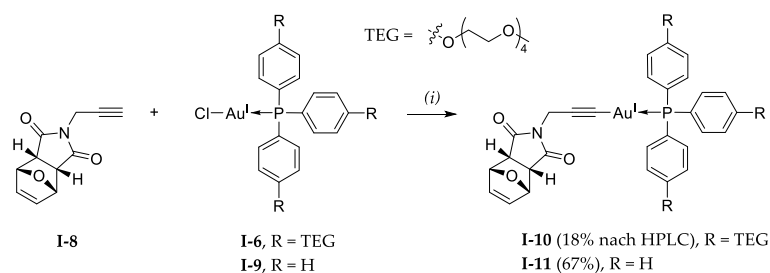


Abbildung 3.6: Synthese der *endo*-DIELS–ALDER-blockierten Bausteine **I-10** und **I-11** basierend auf dem wasserlöslichen Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplex **I-6** sowie dem Chlorido(triphenylphosphan)gold(I)-Komplex (**I-9**) über anionischen Ligandenaustausch: (i) **I-10**: **I-8**, **I-6**, KOH, MeOH, RT, 16 h; **I-11**: **I-8**, **I-9**, KO^tBu, EtOH, RT, 18 h.

einer Ausbeute von 82% erhalten werden konnte, sollte der anionische Ligandenaustausch zur Darstellung der Maleimid-basierten σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexe **I-10** und **I-11** untersucht werden (Abbildung 3.6).

Das hierfür benötigte DIELS–ALDER-blockierte und *N*-Alkynyl-funktionalisierte Maleimid **I-8** wurde von [REDACTED] bereitgestellt. Die Herstellung dieses Maleimids **I-8** erfolgte dabei im ersten Schritt analog zur literaturbekannten Synthese ausgehend von preiswertem Maleinsäureanhydrid und *N*-Propargylamin.^[143] Unter Zuhilfenahme der reversiblen DIELS–ALDER-Reaktion wurde die reaktive Maleimid-Doppelbindung blockiert, um eine hohe Lagerstabilität der stabilen Au^I-Bausteine **I-10** und **I-11** zu gewährleisten und Nebenreaktionen während des anionischen Ligandenaustausches zu vermeiden. Cycloadditionen von elektronenreichen Dienen wie Furan mit Maleimid-Derivaten sind intensiv untersucht und es ist bekannt, dass die Deblockierung von *endo*-blockierten Maleimiden, im Vergleich zu den *exo*-Isomeren, bei weitaus geringeren Temperaturen durchgeführt werden kann.^[144] Um möglichst milde Reaktionsbedingungen für die Retro-DIELS–ALDER-Reaktion des wasserlöslichen Au^I-Bausteins **I-11** oder sogar *in situ* Deblockierung und Konjugation zu gewährleisten, wurde auf das *endo*-Furan-blockierte *N*-Propargylmaleimid **I-8** zurückgegriffen. Der zweite Schritt dieser Synthese erfolgte unter kinetischer Kontrolle der DIELS–ALDER-Reaktion des dargestellten *N*-Propargylmaleimids mit Furan. Hierbei hat [REDACTED] eine Woche bei Raumtemperatur in Diethylether gerührt und das *endo*-Isomer **I-8** als Hauptprodukt erhalten.

Mit diesem bereitgestellten, terminalen Alkin **I-8** wurde der anionische Ligandenaustausch des Chlorido-Liganden der Au^I-Komplexe der Form [Au^ICl(PR₃)] studiert. Im Falle des wasserlöslichen Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplexes **I-6** wurden stöchiometrische Mengen des Alkins und des Komplexes in entgastem Methanol mit Kaliumhydroxid versetzt und unter Lichtausschluss über Nacht gerührt (Abbildung 3.6). ³¹P{¹H}-NMR-spektroskopische Untersuchungen der Reaktionsmischung von **I-10** zeigen, dass der anionische Ligandenaustausch selektiv und ohne Bildung von Nebenprodukten abläuft.

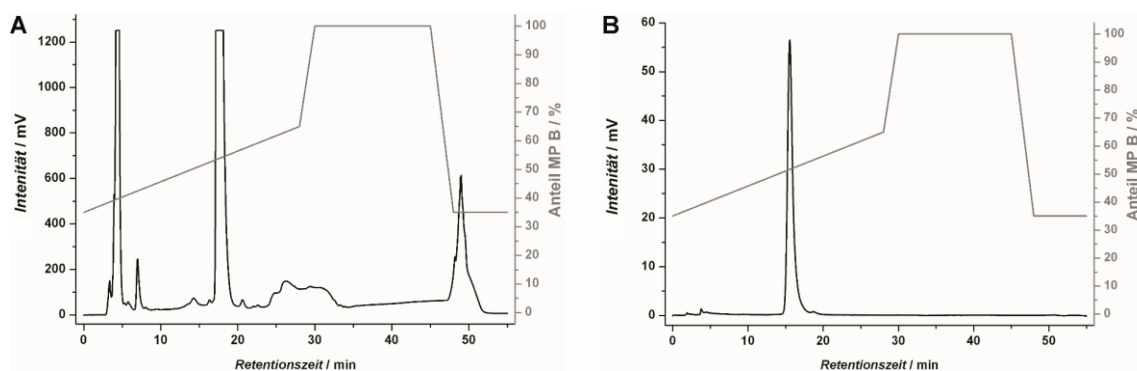


Abbildung 3.7: RP-HPLC Chromatogramme des σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **I-10** aufgenommen bei $\lambda = 210$ nm: (A) RP-HPLC-Trennung auf einer semi-präparativen *VariTide* RPC Säule (Flussrate: 18,9 mL/min); (B) RP-HPLC Chromatogramm (Basislinien-korrigiert) des isolierten Produktes **I-10** auf einer analytischen *VariTide* RPC Säule (Flussrate: 1,0 mL/min). Details über den verwendeten Gradienten (graue Linie) sind im Abschnitt 10.1.4.6 angegeben.

Im Hinblick auf biomedizinische Anwendungen der konjugierten bioanorganischen Metallkomplexe, wo eine sehr hohe Reinheit zwingend notwendig ist, wurde der σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplex **I-10** mittels präparativer Hochleistungsflüssigkeitschromatographie an der Umkehrphase (RP-HPLC) aufgereinigt und in 18% Ausbeute nach RP-HPLC isoliert (Abbildung 3.7, A). Das durch analytische RP-HPLC erhaltene Chromatogramm der isolierten Fraktion bestätigt die Reinheit des Au^{I} -Komplexes **I-10** (Abbildung 3.7, B). Auch die Analysen durch hochaufgelöster Massenspektrometrie mittels Elektronensprayionisation (ESI-HRMS) und ^1H -, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ - und $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie bezeugen den Erfolg des anionischen Ligandenaustausches. So ist im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum in $\text{MeOD-}d_4$ eine drastische Änderung der chemischen Verschiebung von $\delta = 29,0$ ppm des Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplexes **I-6** (siehe Figure 11-13 im Anhang) nach $\delta = 37,5$ ppm des σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **I-10** (siehe Figure 11-21 im Anhang) erkennbar.

Aufgrund der hohen Amphiphilie des polaren, TEG-basierten Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **I-10** konnte keine Kristallstruktur erhalten werden, um die σ -Koordination des Alkynyl-Liganden zu beweisen. Aus diesem Grund wurde der Alkynyl(triphenylphosphan)gold(I)-Komplex **I-11** als Modellsubstrat hergestellt (Abbildung 3.6). Anstelle von Kaliumhydroxid wurde Kalium-*tert*-butanolat in Ethanol für die Substitution des Chlorido-Liganden in $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{PPh}_3)]$ (**I-9**) mit dem Alkin-Liganden **I-8** verwendet. Isolation und Waschen des bei der Reaktion ausgefallenen Feststoffs ergab den reinen, hydrophoben Alkynyl(triphenylphosphan)gold(I)-Komplex **I-11** in einer Ausbeute von 67%. Dampfdiffusion von *n*-Hexan in eine benzolische Lösung von **I-11** resultierte in der Bildung farbloser Kristalle. Der Au^{I} -Komplex kristallisierte in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$. Die Analyse der Röntgenstruktur wurde von [REDACTED] durchgeführt und ist in Abbildung 3.8 dargestellt. Die P–Au- (2,2697(9) Å), C–Au-

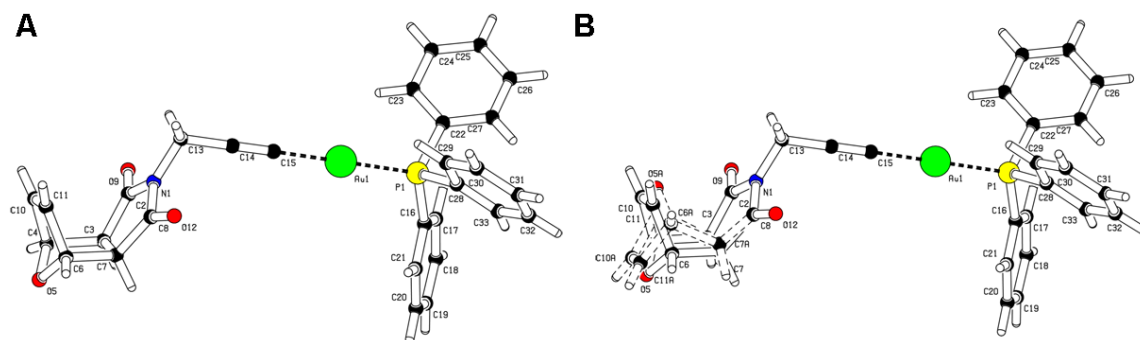


Abbildung 3.8: Perspektivzeichnung der Röntgenstrukturanalyse des σ -Alkynyl(triphenylphosphan)gold(I)-Komplexes **I-11** mit Atomnummerierung: (A) Freigestelltes *endo*-Isomer (*endo*-**I-11**); (B) Überlagerung der *endo*-Form (*endo*-**I-11**, voll ausgezeichnet) und des *exo*-Isomers (*exo*-**I-11**, gestrichelt). CCDC 1532063 enthält ergänzende kristallographische Daten für diese Kristallstruktur. Diese Daten können kostenlos von dem Cambridge Crystallographic Data Centre erhalten werden. Des Weiteren sind die kristallographischen Parameter im Abschnitt 10.1.5 angegeben.

(1,993(4) Å) und C $\equiv$ C-Bindungslängen (1,193(5) Å) sind vergleichbar mit denen in bereits publizierten Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexen.^[145,146] Auch der beobachtete P–Au–C-Winkel von 179,73(13)° zeugt von der typischen linearen Geometrie und sp-Hybridisierung, die in Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexen vorherrscht.^[145,146] Interessanterweise ist die Kristallstruktur leicht ungeordnet: So liegen etwa 70% des *endo*-Isomers (*endo*-**I-11**) und 30% des entsprechenden *exo*-Isomers (*exo*-**I-11**) vor. Wie in Abbildung 3.8 (B) zu erkennen ist, beanspruchen beide Isomere etwa den gleichen Raumbedarf, sodass die Packung der Kristallstruktur hiervon scheinbar nicht beeinflusst wird. Es ist wahrscheinlich, dass die hohen, sommerlichen Temperaturen während des langen Kristallwachstums zu einer teilweisen Umwandlung der *endo*-Form in die thermodynamisch stabilere *exo*-Form geführt haben. Diese Annahme wird durch die ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung des in deuteriertem Chloroform gelösten Kristalls unterstützt (Abbildung 3.9). So ist im ¹H-NMR-Spektrum des gelösten Kristalls (Abbildung 3.9, C) deutlich ein doppelter Signalsatz erkennbar. Das Hauptisomer entspricht hierbei der reinen *endo*-Form (*endo*-**I-11**; Abbildung 3.9, B) basierend auf dem *endo*-blockierten *N*-Propargylmaleimid (*endo*-**I-8**; Abbildung 3.9, A). Das Nebenisomer konnte anhand des ¹H-NMR-Spektrums des *exo*-blockierten *N*-Propargylmaleimids (*exo*-**I-8**; Abbildung 3.9, D) der *exo*-Form (*exo*-**I-11**) zugeordnet werden. Auch das Verhältnis dieser Isomere im ¹H-NMR (70 / 30 = *endo*-**I-11** / *exo*-**I-11**) entspricht dem der Röntgenstrukturanalyse. Weitaus wichtiger ist es, dass die Kristallstruktur die σ -koordinierende Natur des Alkynyl-Liganden bestätigt und es keinerlei Hinweise darauf gibt, dass weitere, π -koordinierende Au^I-Spezies vorliegen, die Nebenreaktionen mit Nukleophilen während der Biokonjugation zur Folge hätten (vgl. Kapitel 4.1).

Die aufgereinigten und lagerbaren σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexe **I-10** und **I-11**, die mit Furan *endo*-blockiert sind, konnten einfach in die entsprechenden Au^I-Bausteine **I-2** und **I-12** mit reaktiver Maleimid-Funktion für die Konjugationsexperimente überführt

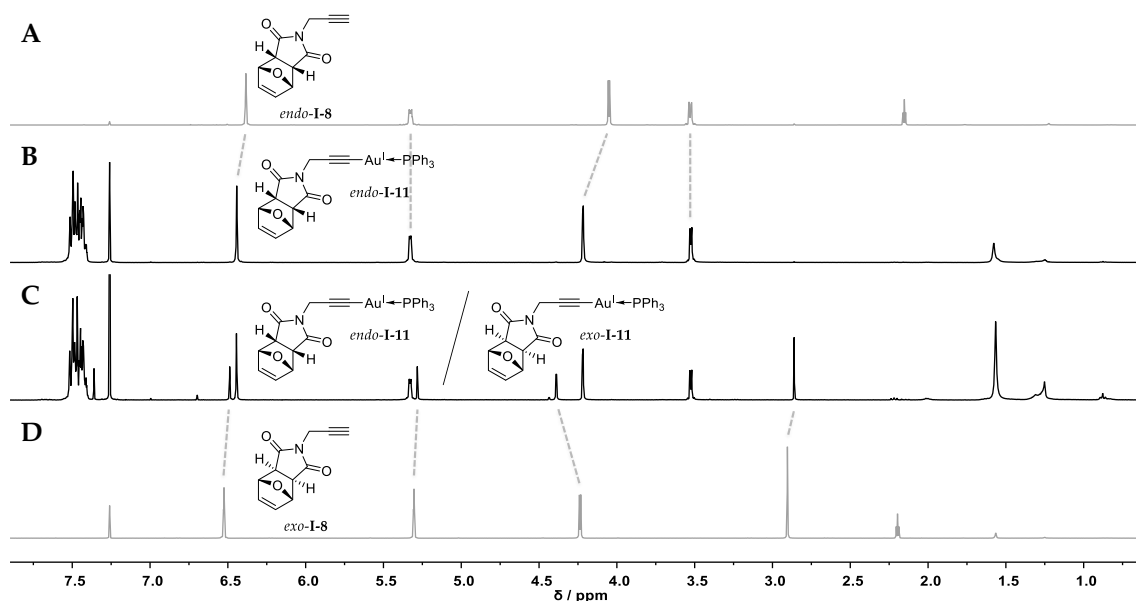


Abbildung 3.9: ^1H -NMR-Analyse (in CDCl_3) der *endo*- zu *exo*-Isomerisierung von **I-11** während des Kristallwachstums: (A) *endo*-Furan-blockiertes *N*-Propargylmaleimid (**endo-I-8**); (B) *endo*-Furan-blockierter σ -Alkynyl(triphenylphosphan)gold(I)-Komplex vor der Kristallisation (**endo-I-11**); (C) Mischung der *endo*- und *exo*-Furan-blockierten σ -Alkynyl(triphenylphosphan)gold(I)-Komplexe nach der Kristallisation (**endo-I-11** und **exo-I-11**); (D) *exo*-Furan-blockiertes *N*-Propargylmaleimid zum Vergleich (**exo-I-8**).

werden (Abbildung 3.10). Hierbei wurde die Retro-DIELS–ALDER-Reaktion zur Deblockierung der *endo*-blockierten Maleimide bei leicht erhöhten Temperaturen durchgeführt. Vollständiger Umsatz wurde durch Erhitzen der Au^{I} -Komplexe **I-10** bzw. **I-11** auf $70\text{ }^\circ\text{C}$ für vier bzw. siebeneinhalb Stunden in nicht-nukleophilen Lösungsmittel wie trockenem Toluol erreicht. Neben Furan, das leicht unter reduziertem Druck entfernt werden kann, verläuft die Reaktion selektiv und ohne die Bildung von Nebenprodukten. Da kleine Mengen an Wasser schon ausreichen, um π -aktivierte Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexe nukleophil anzugreifen (vgl. Kapitel 4.1.1), ist es jedoch entscheidend sehr trocken zu arbeiten. So wurde der TEG-basierte Au^{I} -Komplex **I-10** zuvor an der SCHLENK-Apparatur gefriergetrocknet und der Kolben anschließend direkt mit Argon geflutet, bevor er mit trockenem Toluol versetzt wurde. Auf diesem Weg konnten Nebenreaktionen mit Wasser, die zu einer Destabilisierung des Komplexes und schlussendlich

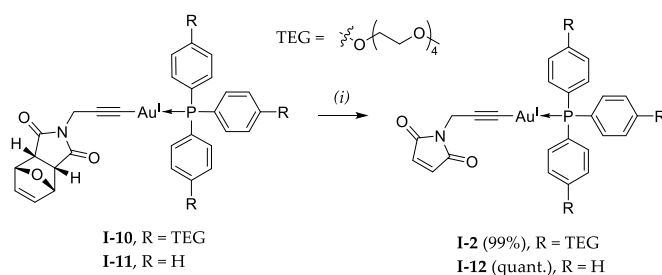


Abbildung 3.10: Deblockierung mittels Retro-DIELS–ALDER-Reaktion zur Herstellung der Au^{I} -Komplexe **I-2** und **I-12** mit reaktiver Maleimid-Funktion: (i) **I-2**: **I-10**, Toluol, $70\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h; **I-12**: **I-11**, Toluol, $70\text{ }^\circ\text{C}$, 7,5 h.

zu AuNP führen, verhindert und quantitative Ausbeuten erzielt werden (Abbildung 3.10). Dies ist insbesondere für die Ligation mit Biomakromolekülen von Vorteil, da eine direkte Deblockierung und Konjugation *in situ* ohne Aufarbeitung möglich wäre. Bei Raumtemperatur sind die reaktiven Maleimid-funktionalisierten σ -Alkynyl(phosphan)-gold(I)-Komplexe **I-2** und **I-12** auch an Luft und somit Wasserdampf stabil, wodurch eine sequenzielle Funktionalisierung möglich ist, jedoch empfiehlt es sich die Komplexe zügig weiter umzusetzen.

3.3.3 DIELS–ALDER-Konjugation des Au^I-Metalloamphiphils

Um die einfache Biokonjugation des dargestellten, metalloamphiphilen σ -Alkynyl-(phosphan)gold(I)-Komplexes **I-2** zu veranschaulichen, wurde auf das etablierte Biotin–Streptavidin-System zurückgegriffen. Biotin, auch als Vitamin B₇ bzw. Vitamin H bekannt, ist als Cofaktor in eukaryotischen Zellen in verschiedene biologische Prozesse involviert. Die Wirt–Gast-Wechselwirkung zwischen Streptavidin und Biotin ist die stärkste nicht-kovalente Wechselwirkung, die für ein Protein–Liganden-Paar bekannt ist. Die Gruppen um [147] und [148–151] haben in diesem Zusammenhang schon über biotinylierte Rhodium- und Ruthenium-Komplexe für die Entwicklung artifizieller Metalloenzyme berichtet.

Als geeignetes Biotin-Derivat mit Dien-Funktionalität wurde **I-15** gewählt (Abbildung 3.11). Die STEGLICH-Veresterung des kommerziell erhältlichen *trans,trans*-2,4-Hexadien-1-ols (Sorbylalkohol, **I-14**) mit Biotin (**I-13**) erfolgte unter Zuhilfenahme des Kupplungsreagenzes 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide-Hydrochlorid (EDC·HCl) und katalytischen Mengen an 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) in DMF und verlief in einer guten Ausbeute von 79%.

Mit diesem Dien **I-15** und dem Maleimid-basierten Dienophil, das in den metalloamphiphilen Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplex **I-2** integriert ist, wurde die DIELS–ALDER-Ligation zur Bildung des Zielmoleküls **I-4** untersucht (Abbildung 3.12, **A** und vgl. Abbildung 3.4). Um den Fortschritt der Konjugationsreaktion mittels NMR-Spektroskopie verfolgen zu können, wurden stöchiometrische Mengen der Reaktanten **I-15** und **I-2** in deuteriertem Dichlormethan gemischt und in regelmäßigen Abständen vermessen (Abbildung 3.12). Um die Reaktion zu beschleunigen, wurde die Lösung im NMR-

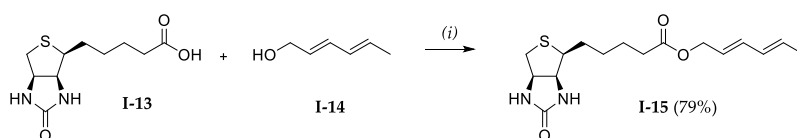


Abbildung 3.11: Synthese des Dien-funktionalisierten Biotins **I-15**: (i) Biotin (**I-13**), *trans,trans*-2,4-Hexadien-1-ol (**I-14**), EDC·HCl, DMAP, DMF, RT, 1 d.

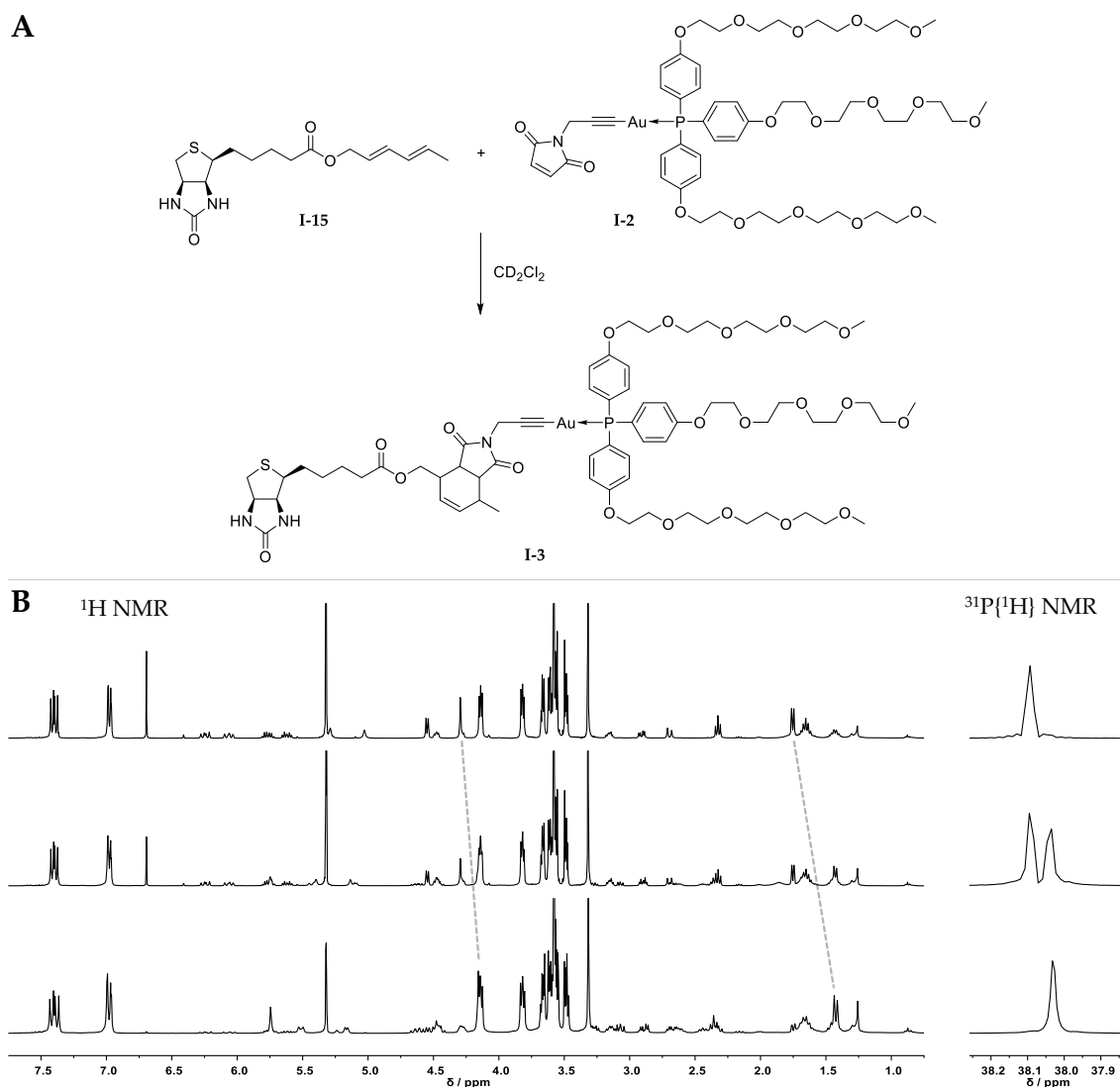


Abbildung 3.12: DIELS–ALDER-Ligation des Dien-funktionalisierten Biotins **I-15** mit dem metalloamphiphilen Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplex mit Maleimid-Funktion **I-2** als Dienophil-Komponente in CD_2Cl_2 : (**A**) Reaktionsgleichung; (**B**) Fortschritt der Konjugationsreaktion verfolgt durch ^1H -NMR (links) und $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie (rechts) nach $t = 1$ d bei Raumtemperatur (oben), $t = 6$ d bei bis zu 35°C (mittig) und $t = 10$ d bei bis zu 50°C (unten).

Röhrchen zunächst bei 35°C und später bei 50°C erhitzt und langsam aufkonzentriert, wobei vor der jeweiligen NMR-Kontrolle mit frischem CD_2Cl_2 aufgefüllt wurde. Im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR kann sowohl der Verbrauch des Dienophils **I-2** ($\delta = 38,1$ ppm), als auch die Bildung des gewünschten Cycloadditionsproduktes **I-3** ($\delta = 38,0$ ppm) ausgezeichnet verfolgt werden (Abbildung 3.12, **B** rechts). Der Erfolg der Konjugation wird durch die Beobachtung ausgewählter ^1H -NMR-Signale unterstützt (Abbildung 3.12, **B** links). So ist neben einer drastischen Verschiebung der Methylgruppe des Diens **I-15** auch eine Verschiebung der Methylengruppe der Propargyleinheit des Dienophils **I-2** erkennbar (gestrichelte Linien; Abbildung 3.12). Darüber hinaus zeugt das Verschwinden der Signale, die zu den konjugierten Doppelbindungen des Diens **I-15** ($\delta = 6,30\text{--}5,56$ ppm) sowie der Maleimid-Doppelbindung des Dienophils **I-2** ($\delta = 6,69$ ppm) gehören, von einer

erfolgreichen Ligation. Dieser Erfolg konnte neben ¹H-NMR- (vgl. auch Figure 11-33 im Anhang) und ³¹P{¹H}-NMR-Spektroskopie (vgl. auch Figure 11-35 im Anhang) auch durch ¹³C{¹H}-NMR-Spektroskopie (siehe Figure 11-34 im Anhang) und ESI-HRMS Analysen bestätigt werden. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass das Produkt des Konjugationsexperimentes – vermutlich aufgrund der schwierigen Einwaage im sehr kleinen Reaktionsmaßstab – noch etwa 20% des nicht umgesetzten Diens **I-15** enthielt. Dieses wurde für die toxikologischen Untersuchungen von **I-3** mittels RP-HPLC im kleinen Maßstab abgetrennt (Abbildung 3.13).

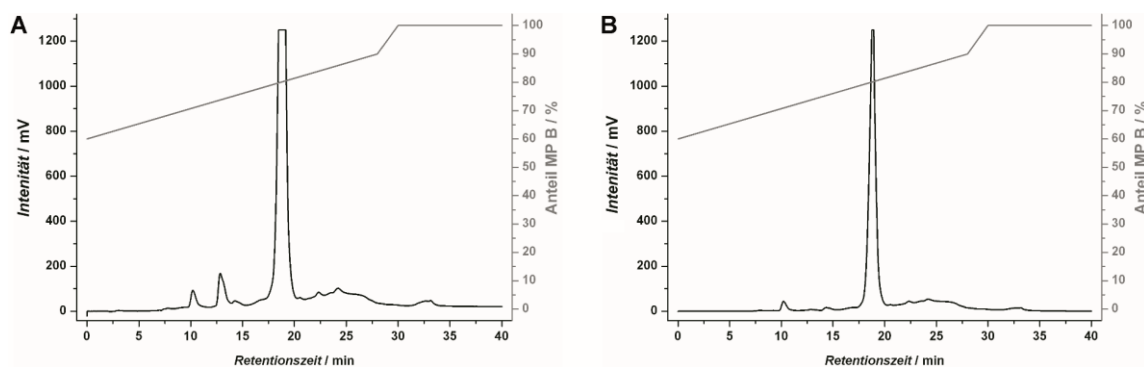


Abbildung 3.13: Chromatogramme der RP-HPLC-Trennung des biotinylierten, metalloamphiphilen Alkynyl-(phosphan)gold(I)-Komplexes **I-3** auf einer semi-präparativen *Luna RP-C18(2)* Säule (Flussrate: 20,0 mL/min) aufgenommen bei $\lambda = 210$ nm (A) und $\lambda = 254$ nm (B). Details über den verwendeten Gradienten (graue Linie) sind im Abschnitt 10.1.4.11 angegeben.

Es ist wahrscheinlich, dass die schrittweise Temperaturerhöhung von Raumtemperatur auf 50 °C innerhalb von zehn Tagen verbunden mit der dadurch erfolgten langsamen Aufkonzentrierung – aufgrund der Verdunstung des CD₂Cl₂ – die vollständige Ligation des Au^I-Komplexes **I-2** erleichtert hat. Durch den Einbau eines Furan-Derivates als aktivierte Dien-Komponente^[152,153] oder durch Verwendung von Wasser als Lösungsmittel^[106,154–157] könnten im Prinzip sowohl Reaktionszeit, als auch -temperatur weiter gesenkt werden.

Bezüglich des stereochemischen Ausgangs der Cycloaddition sind vier Diastereoisomere denkbar. Im ¹H-NMR-Spektrum kann für die Protonen der Methylgruppe ein doppelter Signalsatz beobachtet werden. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass bei der vorgestellten DIELS–ALDER-Ligation lediglich zwei *endo*-Isomere gebildet wurden. Dieser Vorschlag wird durch vergleichbare Erkenntnisse in der Literatur bekräftigt.^[128]

3.3.4 Supramolekulare Streptavidin-Komplexierung des biotinylierten Au^I-Metalloamphiphils

Hinsichtlich der biomedizinischen Anwendbarkeit konjugierter Alkynyl(phosphan)-gold(I)-Komplexe wurde exemplarisch anhand des biotinylierten, metalloamphiphilen Au^I-Komplexes **I-3** überprüft, ob die biologische Funktion des Biotins gegenüber der Wechselwirkung mit Streptavidin weiter intakt ist. Hierzu wurden in Zusammenarbeit mit [REDACTED] in der Arbeitsgruppe von [REDACTED] an der Universität Münster Messungen mittels isothermer Titrationskalorimetrie (ITC) vorgenommen (Abbildung 3.14). Obgleich der TEG-basierte Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplex **I-6** hoch wasserlöslich ist, mussten die ITC-Messungen in wässriger, gepufferter Lösung mit 10 Vol.-% Dimethylsulfoxid (DMSO) durchgeführt werden, da die Einführung der hydrophoben Biotin-Einheit eine deutliche Verminderung der Wasserlöslichkeit des Konjugats **I-3** zur Folge hatte.

Die Titration einer wässrigen Lösung des biotinylierten Au^I-Konjugats **I-3** (150 μM) in eine wässrige Streptavidin-Lösung (15 μM), zeigt den für die Biotin–Streptavidin-Komplexierung typischen, sprunghaften Kurvenverlauf (Abbildung 3.14, A). Dieser verläuft im Gegensatz zum nicht-funktionalisierten Biotin in purem Wasser etwas weniger steil, da DMSO die hohe Bindungsaffinität der supramolekularen Biotin–Streptavidin-Wechselwirkung, die größtenteils auf den hydrophoben Effekt beruht, merklich senkt. Wird das Vergleichsexperiment mit gewöhnlichem Biotin jedoch auch in DMSO-haltigem Puffer durchgeführt, so kann eine im Hinblick auf das Au^I-Konjugat **I-3**

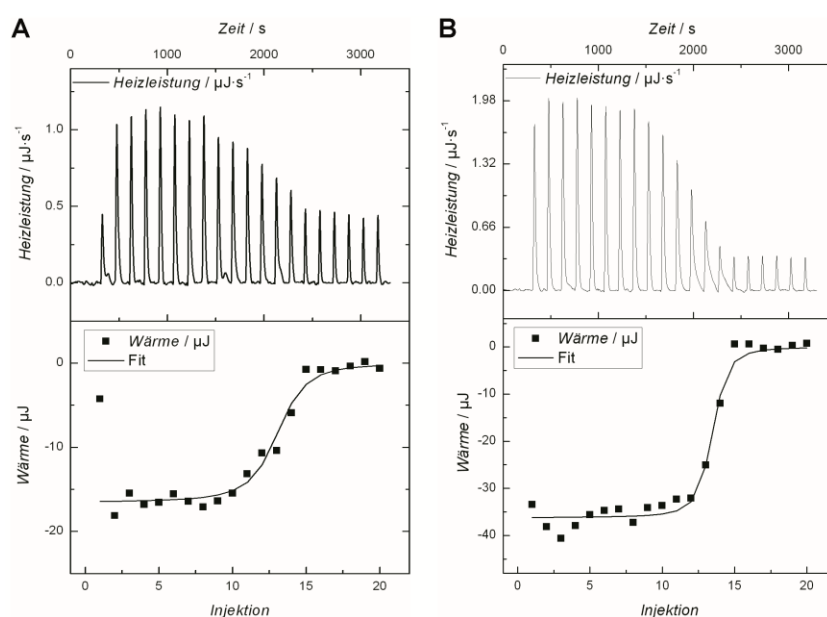


Abbildung 3.14: ITC von Streptavidin (15 μM) mit (A) dem biotinylierten, metalloamphiphilen Alkynyl-(phosphan)gold(I)-Komplex **I-3** (150 μM) und (B) Biotin (150 μM) in wässriger Lösung (20 mM Phosphatpuffer inklusive 10 Vol.-% DMSO bei pH 7,4). Oben: Änderung der Heizleistung während der Titration; unten: Integral der gemessenen Wärme.

vergleichbare Titrationskurve beobachtet werden (Abbildung 3.14, **B**). Demnach konnte keine Verringerung der Bindungskonstante durch Ligation zum biotinylierten, metalloamphiphilen Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplex **I-3** festgestellt werden und die hohe Affinität von $K_d > 10^6 \text{ M}^{-1}$ bestätigt werden.

3.3.5 Zytotoxizität des biotinylierten Au^I-Metalloamphiphils

Weiterhin wurde die Toxizität des biotinylierten Au^I-Metalloamphiphils **I-3** gegenüber humanen Brustkrebszellen (T47D Zellen) untersucht. Die Messungen hierzu wurden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe um [REDACTED] am Institut für Immunologie der Universitätsmedizin Mainz von [REDACTED] durchgeführt. Die T47D Zellen wurden 24 h, 48 h und 72 h in der Gegenwart von verschiedenen Konzentrationen des metalloamphiphilen Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **I-3** (7,5–60 μM) kultiviert (Abbildung 3.15). Des Weiteren wurden die Brustkrebszellen mit Cisplatin (30 μM) als positive Kontrolle und 2 Vol.-% DMSO in PBS Puffer, was der DMSO-Konzentration der konzentriertesten Lösung von **I-3** (60 μM) entspricht, als negative Kontrolle behandelt. Alle Ergebnisse sind relativ zu der Zellviabilität der unbehandelten Zellen angegeben. Es ist ersichtlich, dass das Au^I-Konjugat **I-3** eine höhere Zytotoxizität ($\text{IC}_{50} = 26 \pm 2 \text{ }\mu\text{M}$ nach 24 h, $38 \pm 2 \text{ }\mu\text{M}$ nach 48 h, $41 \pm 2 \text{ }\mu\text{M}$ nach 72 h) aufweist (Abbildung 3.15, schwarz), als die positive Kontrolle Cisplatin (Abbildung 3.15, rot). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den bereits beschriebenen Zytotoxizitäten wasserlöslicher (Phosphan)gold(I)-Komplexe mit IC_{50} -Werten zwischen 1 μM und 100 μM , abhängig von der Zelllinie,

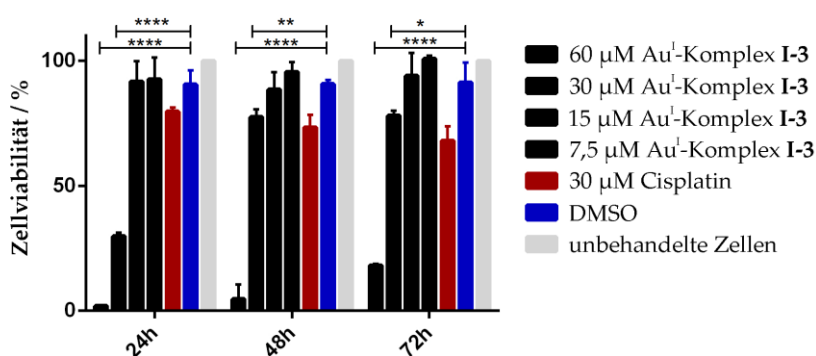


Abbildung 3.15: Charakterisierung der Zytotoxizität des biotinylierten, metalloamphiphilen Au^I-Konjugats **I-3** gegenüber humanen Brustkrebszellen (T47D Zellen). Die T47D Zellen wurden 24 h, 48 h und 72 h in der Gegenwart von verschiedenen Konzentrationen an **I-3** (7,5–60 μM), Cisplatin (positive Kontrolle), 2 Vol.-% DMSO in PBS Puffer (negative Kontrolle) und unbehandelt kultiviert. Nach Kultivierung wurden die T47D Zellen intrazellulär mit *fixable viable dyes* kontrastiert und anschließend die Zellviabilität über Durchflusszytometrie bestimmt. Die Zellviabilität ist relativ zu dem Ergebnis der unbehandelten Zellen in Prozent angegeben. Der Mittelwert dreier unabhängiger Experimente ($\pm\text{SD}$) ist gezeigt. Um die Signifikanz des Au^I-Komplexes **I-3** gegenüber T47D Zellen im Vergleich zur negativen Kontrolle zu ermitteln, wurde ein Zweistichproben-t-Test verwendet. * $\leq P 0.05$; ** $\leq P 0.01$; **** $\leq P 0.0001$.

Inkubationszeit, Ligandentyp und Lipophilie des entsprechenden Au^I-Komplexes.^[26,27,32,51,67,69,70,73,74,125,140,158–162] Aufgrund der außerordentlich hohen Bindungsaffinität gegenüber Avidin und Streptavidin wurde Biotin als Erkennungseinheit für Bioassays^[163] und therapeutische Anwendungen,^[164] wie der Entwicklung Protein-basierter Verabreichungsformen auf Grundlage supramolekularer, Multikomponenten-Wechselwirkungen,^[165] als Antikörper-Toxin-^[166] bzw. Antikörper-siRNA-Konjugat^[167] sowie für die Gestaltung künstlicher Zelloberflächen auf Grundlage von Oligosaccharid-Toxin-Konjugaten eingesetzt.^[168] Die hier vorgestellte Strategie zur Synthese biotinylierter Au^I-Komplexe wird es erleichtern, komplexere Au^I-Biokonjugate für die Konstruktion multifunktionaler, zielgerichteter Metall-basierter Medikamente auf Basis metall-organischer Biokonjugate für die Tumorthherapie herzustellen.

3.4 Fazit

In diesem Kapitel wurde eine Syntheseroute zur Biokonjugation metalloamphiphiler Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexe auf Basis wasserlöslicher Phosphan-Liganden mittels DIELS–ALDER-Ligation präsentiert. Hierbei wurde das synthetische Protokoll zur Herstellung eines polaren (Phosphan)gold(I)-Komplexes, der mit TEG-Einheiten ausgestattet ist, optimiert. Es wurde auf die hohe Stärke der P–Au-Bindung vertraut, die sich robust gegenüber Demethylierungsbedingungen mit Bortribromid, Veresterungsreaktionen und reversibler DIELS–ALDER-Chemie zeigte. So konnten stabile, σ -koordinierte Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexe über einen anionischen Ligandenaustausch von Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplexen mit *endo*-Furan blockierten *N*-Propargylmaleimiden dargestellt werden. Nach Aufreinigung mittels RP-HPLC konnten diese lagerbaren, metalloamphiphilen Au^I-Komplexe selektiv durch Retro-DIELS–ALDER-Reaktion bei relativ geringen Temperaturen deblockiert und so in die reaktiven Maleimid-basierten Au^I-Bausteinen verwandelt werden. Um die Umsetzbarkeit der Biokonjugation zu demonstrieren, wurde der Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplex mit Maleimid-Funktion **I-2** als Dienophil mit einem Dien-funktionalisierten Biotin in einer DIELS–ALDER-Cycloaddition verknüpft. Die supramolekulare Funktion des erhaltenen biotinylierten, metalloamphiphilen Au^I-Konjugats **I-3** bleibt intakt, wie Affinitätsstudien anhand von isothermer Titrationskalorimetrie an Streptavidin in wässriger Lösung zeigen. Die Zytotoxizität des biotinylierten Au^I-Komplexes gegenüber T47D humanen Brustkrebszellen erwies sich höher als die von Cisplatin. Die Maleimid- und Biotin-basierten Au^I-Komplexe werden die Konstruktion komplexerer Au^I-konjugierter Biomoleküle vereinfachen und könnten so Anwendung in der Entwicklung multifunktionaler, zielgerichteter Therapeutika finden.

4 ANIONISCHER LIGANDENAUSTAUSCH AN Au^{I} -KOMPLEXEN

ERGEBNISKAPITEL II

4.1 Einleitung

4.1.1 π -Aktivierung von Alkinen durch Au^I-Komplexe

Wie in Kapitel 1.1.4 bereits gezeigt, können terminalen Alkine ausgehend von Chlorido-(phosphan)gold(I)-Komplexen über einen anionischen Ligandenaustausch in Anwesenheit einer Base in σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexen überführt werden. Neben dieser σ -Koordination können sowohl terminale als auch doppelt substituierte Alkine weiter über eine π -Koordination durch Gold-Komplexe aktiviert werden (Abbildung 4.1). Die Aktivierung der Dreifachbindung kann hierbei sowohl durch Gold-Komplexe mit Au in der Oxidationsstufe +I als auch 0 und +III stattfinden. Im Folgenden werden nur Au^I-Komplexe diskutiert und mit [Au] verallgemeinert abgekürzt.

Im ersten Schritt wird die reaktive Dreifachbindung des Alkins **II-1** durch das weiche Au^I, dass als π -Säure fungiert,^[169] angegriffen. In diesem Schlüsselschritt **II-2** bindet das Au^I-Atom in einer η^2 -Koordination beide Kohlenstoffe gleichzeitig (Abbildung 4.1, A). Nach dem DEWAR-CHATT-DUNCANSON-Modell kann die Bindungssituation in diesem Übergangsmetallkomplex mit einem Alkin als synergetische Kombination von σ -Donor- und π -Akzeptor-Wechselwirkung zwischen dem Au^I und der Elektronendichte des π -Systems der Dreifachbindung beschrieben werden.^[170–172] Hierbei wird eine σ -Bindung durch Orbitalüberlappung des mit Elektronen gefüllten, sich in der Ebene befindlichen $\pi_{||}$ -Orbitals des Alkins mit einem leeren d_{σ} -Orbital des Au^I-Atoms gebildet. Neben dieser σ -Hinbindung ($L \rightarrow M$) sind die antibindenden Orbitale des Alkins in der Ebene ($\pi^*_{||}$) als LUMO zusammen mit dem gefüllten d_{π} -Orbital des Goldes auch an der π -Rückbindung ($M \rightarrow L$) involviert. Die orthogonal zur Koordinationsebene ausgerichteten $\pi_{\perp}$ -Orbitale des Alkins können weiterhin, wenn der Ligand als $\eta^2:\eta^2$ -Ligand fungiert, zu einer $L \rightarrow M$ π -Hinbindung beitragen. Außerdem ist eine $M \rightarrow L$ Rückbindung durch Mischen der orthogonal zur Ebene stehenden, antibindenden Orbitale des Alkins ($\pi^*_{\perp}$) und besetzter d -Orbitale des Metalls denkbar. Diese Wechselwirkung, die eine δ -Geometrie fördern würde, kann jedoch meist vernachlässigt werden. Zu guter Letzt können weitere elektrostatische Wechselwirkungen zwischen dem Liganden und dem Metall zum Charakter der Gold-Alkin-Bindung beitragen.^[173]

Durch die π -Komplexierung kommt es zu einer geometrischen Veränderung der π -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Struktur. Laut dem DEWAR-CHATT-DUNCANSON-Modell wird hierbei die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung durch die partielle Verschiebung der Elektronendichte dieser π -Bindungen in die Metall-Ligand-Bindung geschwächt, was eine Verlängerung der C $\equiv$ C-Bindung zur Folge hat. Des Weiteren kann

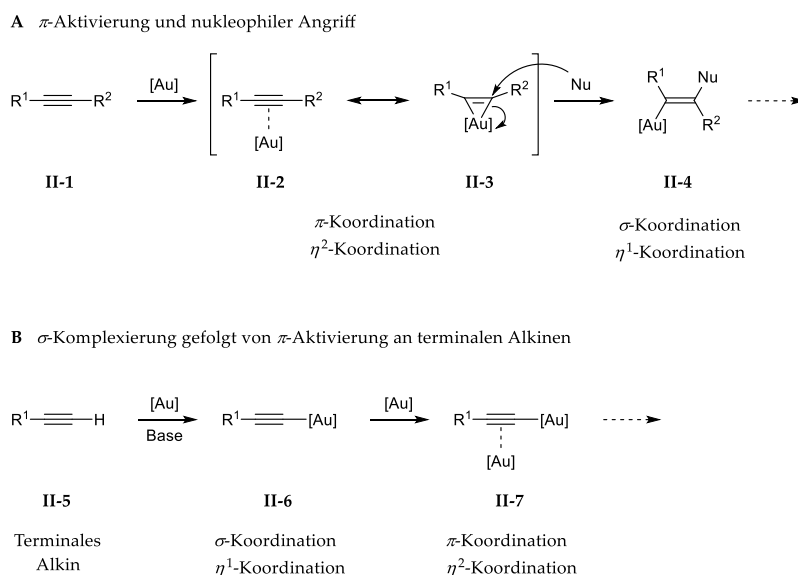


Abbildung 4.1: Durch Au^{I} -Komplexe hervorgerufene π -Aktivierung doppelt substituierter (A) bzw. terminaler Alkine nach vorangegangenen σ -Koordination eines Au^{I} -Komplexes in Gegenwart einer Base (B).^[169,173–175]

in den η^2 -koordinierten, aktivierten Komplexen eine Beugung des Alkins als Konsequenz der verminderten Bindungsordnung und somit Rehybridisierung beobachtet werden, wie in der Grenzstruktur **II-3** zu erkennen ist (Abbildung 4.1, A).^[173]

Das so über π -Koordination des Goldes aktivierte, elektronenärmere Alkin **II-2** bzw. **II-3** ist hochreaktiv gegenüber intra- und intermolekularen, nukleophilen Angriffen (Abbildung 4.1, A). Diese Eigenschaft macht es zu einer vielverwendeten Einheit in Gold-katalysierten Reaktionen.^[169,173–189] Der Angriff des Nukleophils (Nu) erfolgt dabei auf der entgegengesetzten Seite der Gold-Aktivierung, sodass im entstehenden Alken **II-4** das Nukleophil und der Au^{I} -Komplex *anti* zueinander stehen (Abbildung 4.1, A). Der Au^{I} -Komplex **II-4** zeigt dabei eine η^1 -Koordination in Form einer σ -Bindung auf und kann weitere Folgereaktionen eingehen.

Wie bereits im Kapitel 1.1.4 erläutert, können terminale Alkine **II-5** mit Au^{I} -Komplexen in Gegenwart einer Base selektiv zu stabilen σ -Alkynyl-koordinierten Au^{I} -Komplexen **II-6** umgesetzt werden (Abbildung 4.1, B). Ein Überschuss an Au^{I} -Spezies kann jedoch zu einer zusätzlichen, im Rahmen dieser Promotionsarbeit unerwünschten, elektrophilen Aktivierung der $\text{C}\equiv\text{C}$ -Dreifachbindung des Alkins durch π -Koordination führen (**II-7**) und so nukleophile Angriffe begünstigen. In Abbildung 4.2 ist ein Beispiel einer Au^{I} -katalysierten Reaktion aus der Gruppe von [REDACTED] gezeigt, die über die π -Aktivierung eines Alkins gefolgt von einem nukleophilen Angriff verläuft.^[190] Durch Zugabe des Katalysators **II-10** zum *N*-Propargylcarboxamid **II-8** erfolgt im ersten Schritt eine π -Koordination des elektrophilen (Phosphan)gold(I)-Komplexes **II-10** an die Dreifachbindung des Alkins. Das so aktivierte Intermediat **II-11** kann leicht von einem Nukleophil angegriffen werden. Im Falle des Carboxyamids **II-8** kommt es zu einer intramolekularen

Cycloisomerisation nach HASHMI

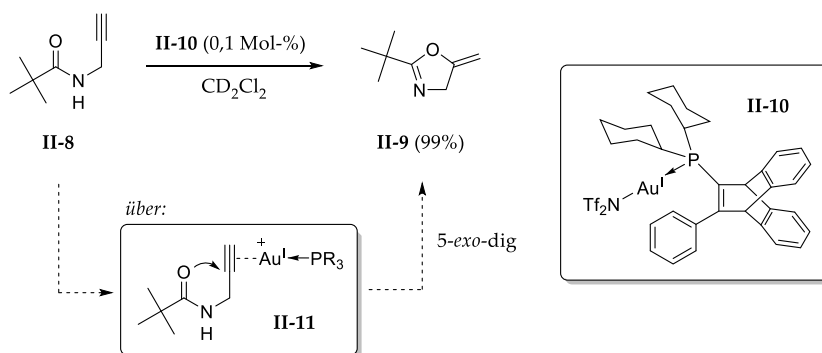


Abbildung 4.2: Cycloisomerisierung des N-Propargylcarboxamids **II-8** zum Oxazol **II-9** katalysiert durch den (Phosphan)gold(I)-Komplex **II-10** über π -Aktivierung des Alkins (**II-11**) nach [190] und Mitarbeitern.^[190]

Cycloisomerisierung unter Ausbildung des fünfgliedrigen Oxazols **II-9**. Besonders bemerkenswert ist hierbei die hohe Selektivität und damit Effizienz der Reaktion, wie an der exzellenten Ausbeute von 99% erkennbar ist. Zugleich reichen schon äußerst geringe Mengen des Au^I-Komplexes **II-10** (0,1 Mol-%), um diese Ergebnisse zu erzielen. Dies verdeutlicht das hohe Potential von Au^I im Hinblick auf die Aktivierung von C $\equiv$ C-Dreifachbindungen.

4.1.2 BALDWIN-Regeln zur Ringschlussreaktion

Auch in der Au^I-Katalyse ist die hohe Reaktivität der aktivierten C $\equiv$ C-Bindung von Alkin-Substraten nicht immer von Vorteil, da auch andere nukleophile Gruppen des Moleküls oder innerhalb der Reaktionsmischung diese angreifen können und so zahlreiche Nebenprodukte entstehen würden. Wohl aus diesem Grund werden Au^I-Komplexe häufig in Ringschlussreaktionen als Katalysatoren eingesetzt. Hierbei ist die Wahl des Substrats, das meist nur über eine geringe Anzahl an potentiell nukleophiler, funktioneller Gruppen trägt, von entscheidender Bedeutung, um selektive Reaktionen durchzuführen.

Um das Produkt dieser Au^I-katalysierten Cyclisierungen vorherzusagen, helfen die von BALDWIN vorgeschlagenen Regeln über die kinetische Bevorzugung (grün) bzw. Benachteiligung (rot) von Ringschlussreaktion (Tabelle 4.1 und Abbildung 4.3).^[191,192] Hierbei wird die relative Reaktionsgeschwindigkeit bevorzugter (schneller) bzw. benachteiligter (langsamer) Ringschlüsse in Betracht gezogen. Die Klassifizierung erfolgt dabei anhand (1) der Größe des kleinsten neu gebildeten Rings, (2) der Stellung der gespaltenen Bindung, die nach Ringschluss außerhalb (*exo*) bzw. innerhalb (*endo*) des neu gebildeten Rings liegt und (3) der Geometrie des Atoms, dass den Ringschluss eingeht. Hierbei steht *tet* (tetraedrisch) für ein sp³-hybridisiertes, *trig* (trigonal-planar) für ein sp²-hybridisiertes und *dig* (digonal bzw. linear) für ein sp-hybridisiertes Zentrum.

Tabelle 4.1: BALDWIN-Regeln der kinetisch bevorzugten (grün) bzw. benachteiligten (rot) Ringschlussreaktion im Original. Ringgröße: Größe des kleinsten neu gebildeten Rings; Typ: Die Stellung der gespaltenen Bindung liegt außerhalb (*exo*) bzw. innerhalb (*endo*) des neu gebildeten Rings; Geometrie des Atoms, dass den Ringschluss eingeht: *tet* (tetraedrisch), *trig* (trigonal-planar), *dig* (digonal bzw. linear).^[191,192]

Ringgröße	3		4		5		6		7	
Typ	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>
tet	✓		✓		✓	✗	✓	✗	✓	✗
trig	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✓
dig	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

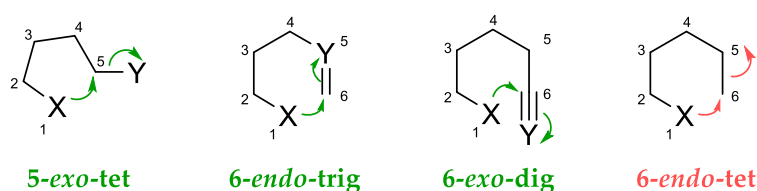


Abbildung 4.3: Ausgewählte Beispiele für bevorzugte (grün) bzw. benachteiligte (rot) Ringschlussreaktion unter Berücksichtigung der BALDWIN-Regeln.^[191,192]

Bezüglich der anionischen (nukleophilen) bzw. radikalischen Ringschlussreaktion von Alkinen (Geometrie: *dig*) haben ALABUGIN und Mitarbeiter theoretische Rechnungen durchgeführt, die zu einer Modifikation der klassischen BALDWIN-Regeln führen (Tabelle 4.2).^[193] So werden hier, entgegen der ursprünglichen Sichtweise, Ringschlussreaktionen des Typs 3-*endo*-dig und 4-*endo*-dig eher als benachteiligt angesehen (Tabelle 4.2, rot). Cyclisierungen des Typs 5-*endo*-dig sowie 3-*exo*-dig und 4-*exo*-dig können unter bestimmten Reaktionsbedingungen favorisiert sein (Tabelle 4.2, orange). Unangetastet bleibt die Ringschlussreaktionen des Typs 5-*exo*-dig, die weiterhin als bevorzugt angesehen wird (Tabelle 4.2, grün).

Tabelle 4.2: Modifizierte BALDWIN-Regeln der kinetisch bevorzugten (grün), benachteiligten (rot) bzw. unter bestimmten Bedingungen bevorzugten (orange) anionischen oder radikalischen Ringschlussreaktion von Alkinen (Geometrie: *dig*) nach [193] und Mitarbeitern. Ringgröße: Größe des kleinsten neu gebildeten Rings; Typ: Die Stellung der gespaltenen Bindung liegt außerhalb (*exo*) bzw. innerhalb (*endo*) des neu gebildeten Rings.^[193]

Ringgröße	3		4		5	
Typ	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>
dig	✗ / ✓	✗	✗ / ✓	✗	✓	✗ / ✓

Bezogen auf das in Abbildung 4.2 gezeigte Beispiel von HASHMI und Mitarbeitern der Au^I-katalysierten Ringschlussreaktion des *N*-Propargylcarboxyamids **II-8** zum Oxazol **II-9** ergibt die Anwendung der BALDWIN-Regeln – sowohl im Original, als auch modifiziert – eine kinetisch bevorzugte Cycloisomerisierung des Typs 5-*exo*-dig.

4.2 Motivation

In diesem Kapitel werden Modellreaktionen zur Herstellung von σ -Alkynyl(phosphan)-gold(I)-Komplexen auf Basis wasserlöslicher Phosphan-Liganden diskutiert. Im Zentrum der Untersuchungen stand hierbei die Fragestellung, ob der hierzu benötigte anionische Ligandenaustausch mit peptidischen, terminalen Alkinen kompatibel ist, sowie sauber und effizient durchgeführt werden kann, sodass nur σ -koordinierte Au^{I} -Komplexe gebildet werden. Die Abwesenheit π -koordinierter Spezies ist dabei essentiell, um Nebenreaktionen mit nukleophilen Gruppen innerhalb komplexer, peptidischer Au^{I} -Metalloamphiphile zu vermeiden.

Des Weiteren wird in diesem Kapitel der Grundstein für einen alternativen Zugang zur Herstellung peptidischer Au^{I} -Metalloamphiphilen auf Basis von σ -koordinierten Au^{I} -Komplexen gelegt. Auf Grundlage eines Propargylamin-funktionalisierten σ -Alkynyl-(phosphan)gold(I)-Komplexes mit Triphenylphosphan-3,3',3''-trisulfonsäuretrinatriumsalz (TPPTS) als Phosphan-Ligand (**II-27**) wird die Amidierung an aktivierten Carbonsäure-Derivaten studiert.

4.3 Ergebnisse und Diskussion

4.3.1 Anionischer Ligandenaustausch peptidischer Alkine

Um den anionischen Ligandenaustausch an wasserlöslichen Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplexen hinsichtlich der Toleranz von Amidbindungen, wie sie in komplexen peptidischen Au^I-Metalloamphiphilen vorkommen, zu untersuchen, wurde zunächst das *N*-Propargyl-funktionalisierte Propanamid **II-14** hergestellt (Abbildung 4.4). Die Amidierung von Propionsäure (**II-12**) mit Propargylamin (**II-13**) unter Zuhilfenahme von EDC·HCl als Kupplungsreagenz und *N,N'*-Diisopropylethylamin (DIPEA) als Base lieferte das gewünschte Produkt.

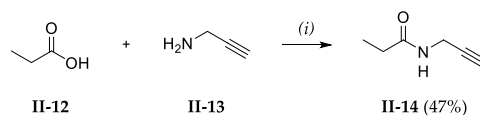


Abbildung 4.4: Synthese des *N*-Propargyl-funktionalisierten Propanamids **II-14**: (i) EDC·HCl, DIPEA, DCM, RT, 19 h.

Die Synthese des Au^I-Vorläuferkomplexes [Au^ICl(tht)] (**II-17**) wurde durch einfache Reduktion des Au^{III}-Atoms in Tetrachlorogold(III)-säure (H[AuCl₄], **II-15**) mit zwei Äquivalenten THT in einer sehr guten Ausbeute von 92% erreicht (Abbildung 4.5, A).^[59,194] Der doppelte Überschuss an Tetrahydrothiophen ist hierbei maßgeblich. So wird das eine Äquivalent bei gleichzeitiger Reduktion von Au^{III} zu Au^I zu Tetrahydrothiophensulfoxid oxidiert, wohingegen das zweite Äquivalent an das Au^I-Atom koordiniert und so den entstandenen Komplex stabilisiert. Das Tetrahydrothiophen im Komplex [Au^ICl(tht)], das im Bereich der Donorstärke im mittleren Bereich liegt, kann durch eine Ligandenaustauschreaktion mit einem Liganden höherer Donorstärke, wie einem Phosphan (PR₃)

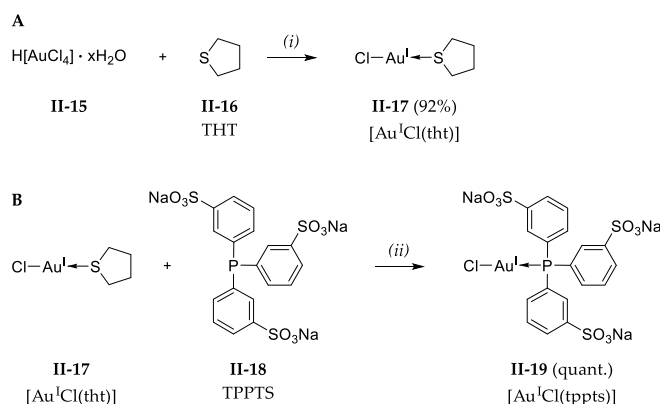


Abbildung 4.5: (A) Synthese des Au^I-Vorläuferkomplexes [Au^ICl(tht)] (**II-17**) unter Reduktion der Tetrachlorogold(III)-säure (**II-15**) mit THT (**II-16**):^[59,194] (i) H₂O, EtOH, RT, 20 min; (B) Synthese des Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplexes [Au^ICl(tppts)] (**II-19**) über neutralen Ligandenaustausch:^[69,71,158] (ii) H₂O, ACN, RT, 2 h.

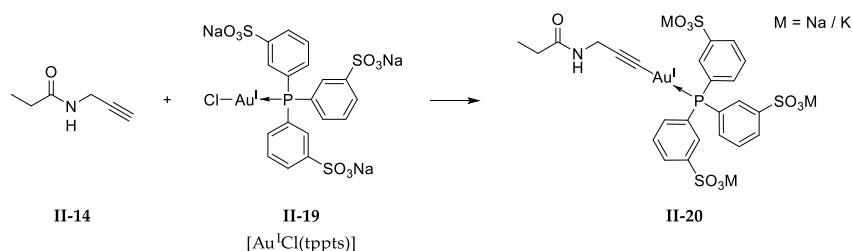


Abbildung 4.6: Versuch der Darstellung des σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **II-20** über anionischem Ligandenaustausch ausgehend vom *N*-Propargyl-funktionalisiertem Propanamid **II-14** und dem wasserlöslichen Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplex $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{tppts})]$ (**II-19**). Die getesteten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 4.3 angegeben.

substituiert werden, wodurch Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplexe der Form $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{PR}_3)]$ einfach zugänglich sind. Der neutrale Ligandenaustausch mit dem dreifach sulfonierten, hoch wasserlöslichem Phosphan TPPTS führt, wie in Kapitel 3.3.1 bereits kurz am Beispiel des TEG-basierten Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplexes **I-6** beschrieben wurde, in quantitativer Ausbeute zum wasserlöslichen Au^{I} -Komplex $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{tppts})]$ (**II-19**; Abbildung 4.5, **B**).^[69,71,158]

Mit dem so erhaltenen Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplex $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{tppts})]$ wurde der anionische Ligandenaustausch des Chlorido-Liganden mit dem Alkynyl-Liganden von **II-14** im basischen Milieu untersucht (Abbildung 4.6 und Tabelle 4.3). In der Tabelle 4.3 sind die jeweiligen Reaktionsbedingungen aufgetragen. Im Allgemeinen wurde unter Argonschutzatmosphäre und Verwendung von entgasten Lösungsmitteln über Nacht im Dunkeln bei Raumtemperatur gerührt. Hierbei wurde mit einem Überschuss der Basen KOH, NaOEt oder NaOMe gearbeitet. Aufgrund des hoch geladenen TPPTS-Liganden wurde zumeist auf polare Lösungsmittel wie Methanol oder Mischungen aus DMF oder Acetonitril (ACN) und Methanol zurückgegriffen. Wie in Kapitel 1.1.4 gezeigt, sind dies gängige Reaktionsbedingungen, um einen anionischen Ligandenaustausch an Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplexen zu erzielen.

Tabelle 4.3: Reaktionsbedingungen der Experimente zum anionischen Ligandenaustausch von **II-19** mit **II-14**. Alle Reaktionen wurden unter Argonschutzatmosphäre und Verwendung von entgasten Lösungsmitteln über Nacht im Dunklen bei Raumtemperatur gerührt.

Eintrag	Base	Lösungsmittel	Verhältnis II-14 / II-19
1	KOH (5,0 Äquiv.)	DMF / MeOH = 1 / 3	1 / 1
2	KOH (2,0 Äquiv.)	MeOH	1 / 1
3	KOH (2,0 Äquiv.)	MeOH	1 / 1
4	NaOEt (2,0 Äquiv.)	MeOH	1 / 1
5	NaOEt (2,0 Äquiv.)	DMF	1 / 1
6	NaOMe (2,0 Äquiv.)	ACN / MeOH = 1 / 1	1 / 1,5

Im Folgenden werden die massenspektrometrischen und ³¹P-NMR-spektroskopischen Ergebnisse ausgewählter Einträge diskutiert. Im Hinblick auf die ESI-HRMS Analysen ist in Abbildung 4.7 ein für die meisten Proben repräsentatives Spektrum der Reaktionslösung des Eintrags 6 der Tabelle 4.3 gezeigt. Das Spektrum zeigt fast ausschließlich Signale des einfach, zweifach und dreifach geladenen, gewünschten σ -Alkynyl-(phosphan)gold(I)-Komplexes **II-20** (Abbildung 4.7, grün). Neben wenigen nicht identifizierbaren Signalen (schwarz), konnte das Oxid des TPPTS-Liganden (**II-22**, rot) sowie der Hydroxo(phosphan)gold(I)-Komplex **II-21** (orange) identifiziert werden. Nichtsdestotrotz deutet das Massenspektrum insgesamt auf eine erfolgreiche Komplexbildung hin.

Trotz der vielversprechenden massenspektrometrischen Ergebnisse fällt die Analyse mittels ³¹P-NMR-Spektroskopie eher ernüchternd aus (Abbildung 4.8). So sind im ³¹P-NMR-Spektrum der Probe, welches dem Massenspektrum der Abbildung 4.7 entspricht (Tabelle 4.3, Eintrag 6), mindestens vier ³¹P-NMR-Signale erkennbar (Abbildung 4.8, **D**). Eines der beiden Hauptsignale könnte hierbei mit einer Verschiebung von $\delta = 43,8$ ppm dem gewünschten σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplex **II-20** entsprechen. Das zweite Hauptsignal bei $\delta = 33,2$ ppm ist nicht zweifelsfrei zuzuordnen. Obgleich es sich von der chemischen Verschiebung im Bereich des Ausgangsmaterials [Au^ICl(tppts)] (**II-19**; Abbildung 4.8, **E**) befindet ($\delta = 33,9$ ppm), zeigt die massenspektroskopische Analyse keinen Hinweis auf die Anwesenheit dieser Spezies (berechnet für [**II-19-3Na**]³⁺: $m/z = 243,6251$; Abbildung 4.7). Auch der Wechsel der Base von NaOMe in einer Mischung aus Acetonitril und Methanol (Tabelle 4.3, Eintrag 6 und Abbildung 4.8, **D**) zu KOH in Methanol und DMF (Tabelle 4.3, Eintrag 1 und Abbildung 4.8, **B**), bzw. NaOEt in Methanol (Tabelle 4.3, Eintrag 4 und Abbildung 4.8, **C**) führte zu keiner sauberen Reaktion. Zwar konnte im ³¹P-NMR das Oxid des TPPTS-Liganden (**II-22**, vgl. Abbildung 4.8, **A**) ausgemacht werden, jedoch blieben die weiteren Phosphor-Spezies unbekannt. Die Herstellung eines stabilen σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **II-20**, wie in Abbildung 4.6 dargestellt, ist auch deshalb auszuschließen, da nach der NMR-Analytik

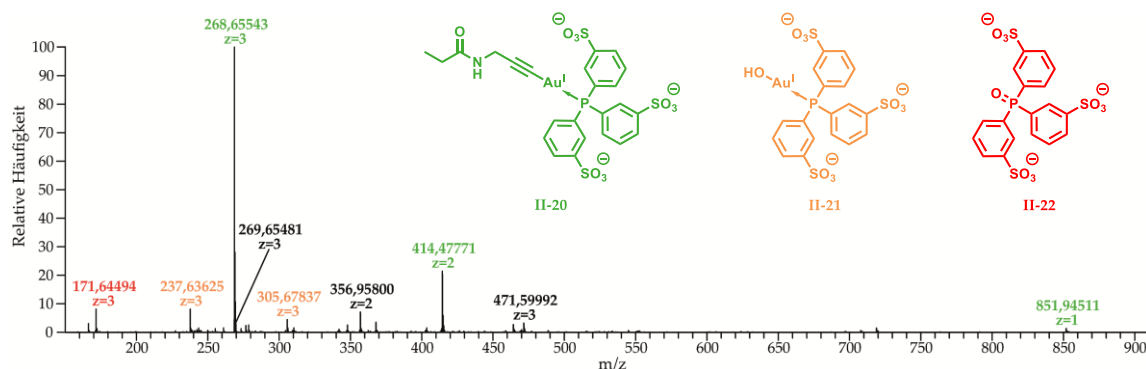


Abbildung 4.7: Experimente zum anionischen Ligandenaustausch von **II-19** mit **II-14**: (–)-ESI-HRMS-Spektrum der Reaktionslösung von Tabelle 4.3, Eintrag 6 gemessen in einer Mischung aus MeOH und H₂O.

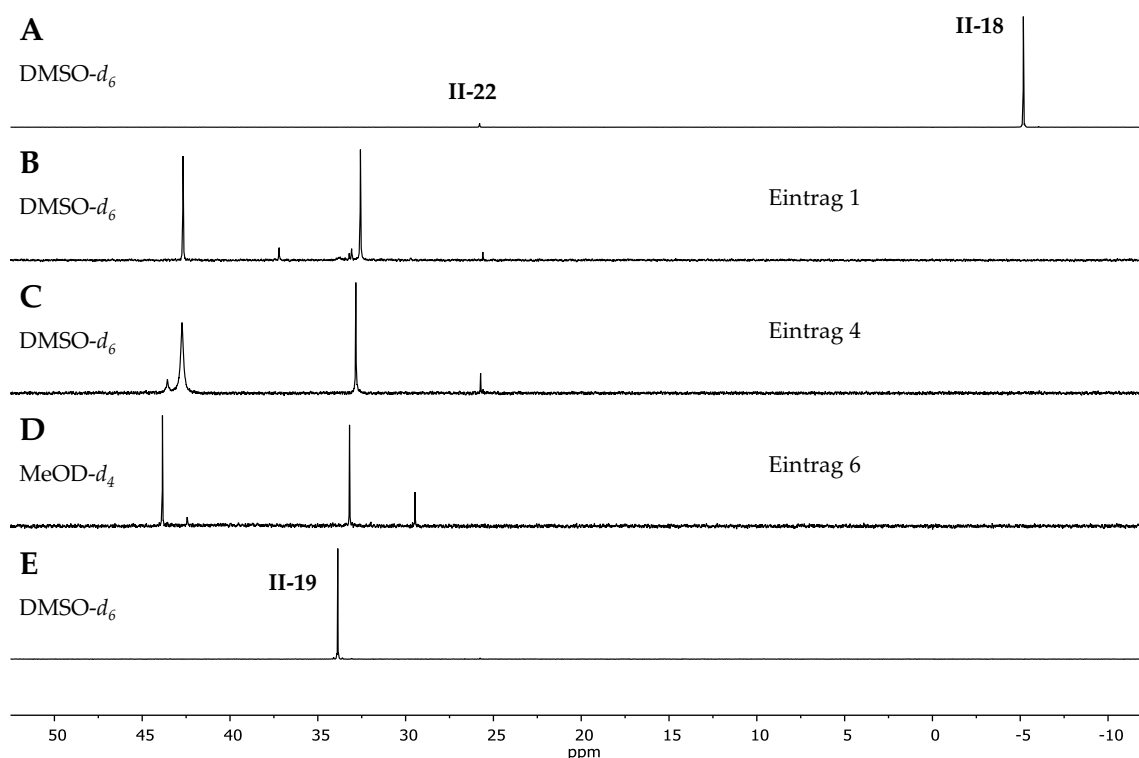


Abbildung 4.8: Experimente zum anionischen Ligandenaustausch von **II-19** mit **II-14**: ^{31}P -NMR-Spektren (A) des reinen TPPTS (**II-18**) mit minimaler Verunreinigung durch Oxidation des TPPTS (**II-22**), der in Diethylether gefällten Reaktionslösung des Eintrags 1 (B) bzw. Eintrags 4 (C) der Tabelle 4.3, (D) des Überstandes der Reaktionslösung des Eintrags 6 der Tabelle 4.3 sowie des Ausgangsmaterials $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{tppts})]$ (**II-19**; E) in $\text{DMSO-}d_6$ (A–C, E) bzw. $\text{MeOD-}d_4$ (D).

meist ein Spiegel elementaren Goldes – vermutlich nach Disproportion – im NMR-Röhrchen beobachtet werden konnte. Es ist also davon auszugehen, dass die verwendeten Au^{I} -Komplexe gegenüber peptidischen, terminalen Alkinen unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht stabil sind. Diese Stabilität ist jedoch zwingend notwendig, um komplexe, peptidische Au^{I} -Metalloamphiphile auf Basis von σ -Alkynyl(phosphan)-gold(I)-Komplexen herzustellen.

Neben der möglichen Disproportionierung des Goldes, sowie der vermutlichen Ausbildung eines Hydroxo(phosphan)gold(I)-Komplexes sind weitere Nebenreaktionen denkbar, welche die zahlreichen ^{31}P -NMR-Signale im Zuge des versuchten anionischen Ligandenaustausches erklären würde (Abbildung 4.9). Basierend auf der von HASHMI und Mitarbeitern gezeigten Cycloisomerisierung eines *N*-Propargylcarboxyamids zum entsprechenden Oxazol katalysiert durch elektrophile (Phosphan)gold(I)-Komplexe über π -Aktivierung von Alkinen (vgl. Abbildung 4.2)^[90] ist ein ähnlicher Mechanismus im Falle der untersuchten Komplexbildung denkbar (Abbildung 4.9, A).

Nach erfolgreicher σ -Koordination zum Au^{I} -Komplex **II-20** könnte eine katalytische Menge einer LEWIS-aciden Au^{I} -Spezies ausreichen, um den π -koordinierten Komplex **II-23** zu bilden. Analog zum *N*-Propargylcarboxyamid **II-8** könnte das so aktivierte

A Mögliche Cycloisomerisation über nukleophilen Angriff des Keto-Sauerstoffatoms

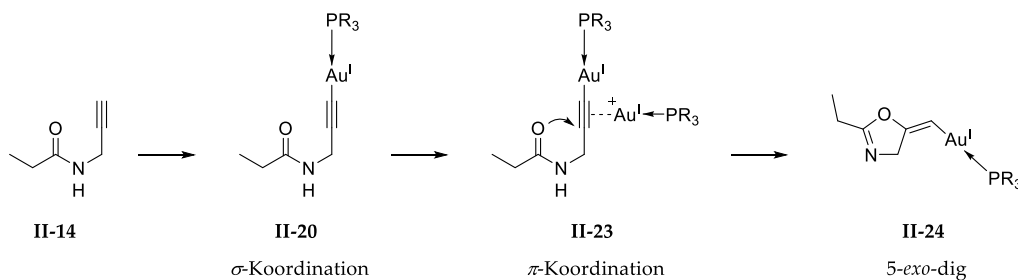
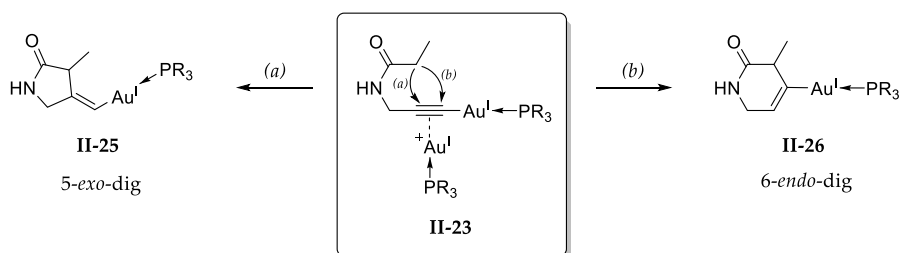
B Mögliche Cycloisomerisation über nukleophilen Angriff des α -Kohlenstoffatoms

Abbildung 4.9: Mechanistische Überlegungen zu möglichen Nebenreaktionen durch Cycloisomerisierungen nach π -Aktivierung durch Au^I-Spezies im Zuge des versuchten anionischen Ligandenaustausches.

N-Propargyl-funktionalisierte Propanamid **II-23** eine Cycloisomerisierung zum Oxazol **II-24** eingehen. Diese Ringschlussreaktion ist nach den BALDWIN-Regeln kinetisch bevorzugt (5-*exo*-dig) und würde zum Oxazol-basierten Alkenyl(phosphan)gold(I)-Komplex **II-24** führen.

Neben dieser Cycloisomerisierung sind zwei weitere, intramolekulare Ringschlussreaktionen denkbar (Abbildung 4.9, B). Aufgrund der niedrigen Acidität des Alkin-Protons ($pK_s \approx 26$ für Acetylen)^[195] ist eine starke Base vonnöten, um den σ -Alkinyl(phosphan)-gold(I)-Komplexes **II-20** herzustellen. Jedoch besitzen die Protonen der α -ständigen Methylengruppe des Amids **II-23** eine ähnliche Acidität ($pK_s \approx 30$ für *N,N*-Dimethylacetamid).^[196] Aus diesem Grund kann es sein, dass das so aktivierte α -Kohlenstoffatom nukleophil an der reaktiven, π -koordinierten Dreifachbindung angreift. Das Ergebnis dieser nach den BALDWIN-Regeln bevorzugten Ringschlussreaktionen wäre das (a) fünf- (**II-25**) bzw. (b) sechsgliedrige (**II-26**) Lactam des Typs 5-*exo*-dig bzw. 6-*endo*-dig, welches einen Alkenyl(phosphan)gold(I)-Komplex trägt (Abbildung 4.9, B). Neben diesen intramolekularen Ringschlussreaktionen sind natürlich weitere Nebenreaktionen möglich. So könnte eine π -aktivierte C $\equiv$ C-Dreifachbindung des Alkins auch intermolekular, wie zum Beispiel durch die eingesetzten, nukleophilen Basen angegriffen werden.

4.3.2 Darstellung über NHS-Ester

Wie im Kapitel 4.3.1 beschrieben, war es nicht möglich stabile σ -Alkynyl(phosphan)-gold(I)-Komplexe durch direkten anionischen Ligandenaustausch am peptidischen Alkin zu isolieren. Angesichts der drei Sulfonsäuregruppen des TPPTS-Liganden und der damit verbundenen äußerst hohen Polarität war es unmöglich den gewünschten σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplex **II-20** von anderen, TPPTS-basierten Spezies zu trennen. Aus diesem Grund ist eine alternative Synthesestrategie zur Herstellung reiner, peptidischer Au^I-Metalloamphiphilen auf Basis von σ -koordinierten Au^I-Komplexen vonnöten.

Inspiziert vom Propargylalkohol-basierten σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplex mit TPPTS als Phosphan-Liganden, der von [REDACTED] und Mitarbeitern hinsichtlich der katalytischen Aktivität in der Hydratation von Phenylacetylen in wässriger Lösung untersucht wurde,^[71] konnte der Propargylamin-funktionalisierte σ -Alkynyl(phosphan)-gold(I)-Komplex **II-27** dargestellt werden (Abbildung 4.10). Der anionische Ligandenaustausch erfolgte hierbei ausgehend von Propargylamin (**II-13**) und [Au^ICl(tppts)] (**II-19**) unter Verwendung von KOH als Base in einer entgasten Lösungsmittelmischung aus Methanol und DMF und verlief in einer quantitativen Ausbeute. Neben minimalen Verunreinigungen des unreaktiven Oxids des TPPTS **II-22**, das bereits im kommerziell erhältlichen Ausgangsmaterial enthalten war und zu keiner Zeit abgetrennt werden konnte (vgl. Abbildung 4.8, A), zeigt das ³¹P-NMR-Spektrum des gewünschten Au^I-Komplexes **II-27** nach Ausfällung in Diethylether keinerlei Nebenprodukte (siehe Figure 11-43 im Anhang).

Diese Selektivität kann mit den modifizierten BALDWIN-Regeln nach [REDACTED] und Mitarbeitern begründet werden (Tabelle 4.2). Prinzipiell wäre es denkbar, dass das Amin, nach einer möglichen, vorangegangener π -Aktivierung der Dreifachbindung des Alkins durch Au^I, intramolekular nukleophil an der C=C-Bindung angreift und es so zu einer Cyclisierung kommt. Diese Ringschlussreaktion des Typs 3-*exo*-dig bzw. 4-*endo*-dig ist jedoch nur unter bestimmten Reaktionsbedingungen bzw. gar nicht favorisiert. Auch der denkbare intermolekulare Angriff eines Nukleophils konnte nicht beobachtet werden.

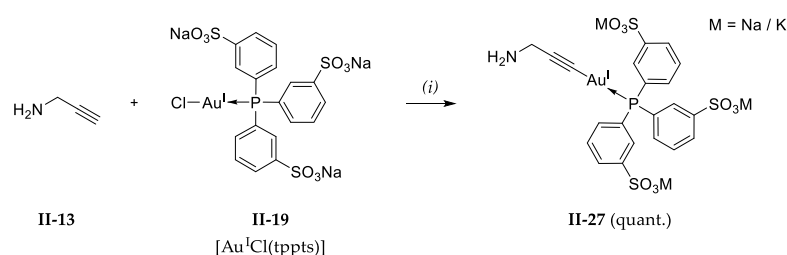


Abbildung 4.10: Synthese des Amin-funktionalisierten σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **II-27** über anionischen Ligandenaustausch ausgehend von Propargylamin (**II-13**) und dem wasserlöslichen Chlorido-(phosphan)gold(I)-Komplex [Au^ICl(tppts)] (**II-19**) in Anlehnung an die Vorschrift von [REDACTED] und Mitarbeitern:^[71] (i) KOH, MeOH, DMF, RT, 16 h.

Im ersten Ergebniskapitel (Abschnitt 3.3.2) konnte gezeigt werden, dass die σ -Alkynyl-(phosphan)gold(I)-Komplexe auf Maleimid-Basis nach Aufreinigung mittels RP-HPLC in Abwesenheit weiterer, potenziell π -koordinierten Au^I-Komplexen als äußerst stabil anzusehen sind. Auch im Falle des Amin-funktionalisierten σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **II-27** wird deutlich, dass ein stabiler σ -Komplex dann erhalten werden kann, wenn der verwendete Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplex vollständig umgesetzt wird und somit keine weitere π -Aktivierung möglich und die Ringschlussreaktion benachteiligt ist.

Wie bereits erläutert, ist eine Aufreinigung bei Verwendung des TPPTS-Liganden aufgrund der drei Sulfonsäuregruppen generell sehr schwierig. Daher sollte neben dem TPPTS-basierten Au^I-Komplex **II-27**, auch der neutrale Amin-funktionalisierte σ -Alkynyl-(phosphan)gold(I)-Komplex **II-28** hergestellt werden (Abbildung 4.11 und Tabelle 4.4). Hierbei wurde Propargylamin (**II-13**) in Gegenwart einer Base mit dem TEG-basiertem Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplex **I-6** versetzt. Die exakten Bedingungen dieses erprobten anionischen Ligandenaustausches sind in Tabelle 4.4 gegeben.

Alle Versuche zur Darstellung von **II-28** sind in entgastem Methanol unter Verwendung eines Überschusses an KOH (Tabelle 4.4, Einträge 1 und 2) bzw. NaOMe (Tabelle 4.4, Einträge 3 und 4) als Base durchgeführt worden. Die Reaktion wurde im Allgemeinen nach zwei Stunden abgebrochen, das Lösungsmittel entfernt und die Rückstände mittels ³¹P-NMR-Spektroskopie sowie Massenspektrometrie untersucht. Im Falle des Eintrages 1 wurde die Reaktion unter Verwendung von deuteriertem Methanol im NMR-Röhrchen durchgeführt.

Die Analyse der ³¹P-NMR-spektroskopischen Messungen der Einträge 2–4 (Tabelle 4.4) zeigt, wie schon bei der versuchten Darstellung des σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **II-20** über anionischem Ligandenaustausch ausgehend vom *N*-Propargyl-funktionalisierten Propanamid **II-14** und dem TPPTS-basierten Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplex [Au^ICl(tppts)] (**II-19**), eine Vielzahl an ³¹P-NMR-Signale (Abbildung 4.12, C–E). Obgleich einige Signale – wie für σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexe zu

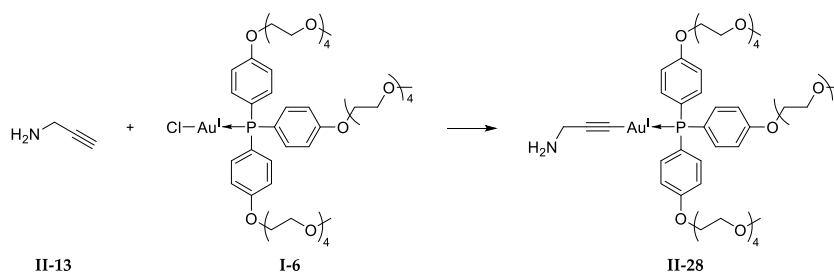


Abbildung 4.11: Versuch der Darstellung des Amin-funktionalisierten σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **II-28** über anionischem Ligandenaustausch ausgehend von Propargylamin (**II-13**) und dem wasserlöslichen, TEG-basiertem Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplex **I-6**. Die getesteten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 4.4 angegeben.

Tabelle 4.4: Reaktionsbedingungen der Experimente zum anionischen Ligandenaustausch von **II-13** mit **I-6**. Alle Reaktionen wurden unter Argonschutzatmosphäre und Verwendung von entgasten Lösungsmitteln im Dunklen bei Raumtemperatur gerührt.

Eintrag	Base	Lösungsmittel	Verhältnis II-13 / I-6	Reaktionszeit
1 ^(a)	KOH (3,0 Äquiv.)	MeOD- <i>d</i> ₄	1 / 1,5	4 h
2	KOH (3,0 Äquiv.)	MeOH	1 / 1,2	2 h
3	NaOMe (14 Äquiv.)	MeOH	1 / 1	2 h
4 ^(b)	NaOMe (14 Äquiv.)	MeOH	1 / 1	2 h

(a) Die Reaktion wurde im NMR-Röhrchen durchgeführt und der Reaktionsverlauf zeitlich verfolgt. Zur Diskussion wird auf die Reaktionskontrolle nach 4 h zurückgegriffen; (b) Die Reaktion wurde unter Zusatz von Molekularsieb (3 Å) durchgeführt.

erwarten ist – ins Tieffeld verschoben sind, ist der anionischen Ligandenaustausch bei diesen drei Beispielen nicht gelungen. Mit einer chemischen Verschiebung von $\delta \approx 36,5$ ppm sieht das ³¹P-NMR-Spektrum des NMR-Experiments nach vier Stunden (Tabelle 4.4, Eintrag 1) vielversprechend aus (Abbildung 4.12, **B**). Jedoch konnten diese unter Argonschutzatmosphäre im NMR-Röhrchen erhaltenen Ergebnisse nicht reproduziert werden (Tabelle 4.4, Eintrag 2 und Abbildung 4.12, **C**).

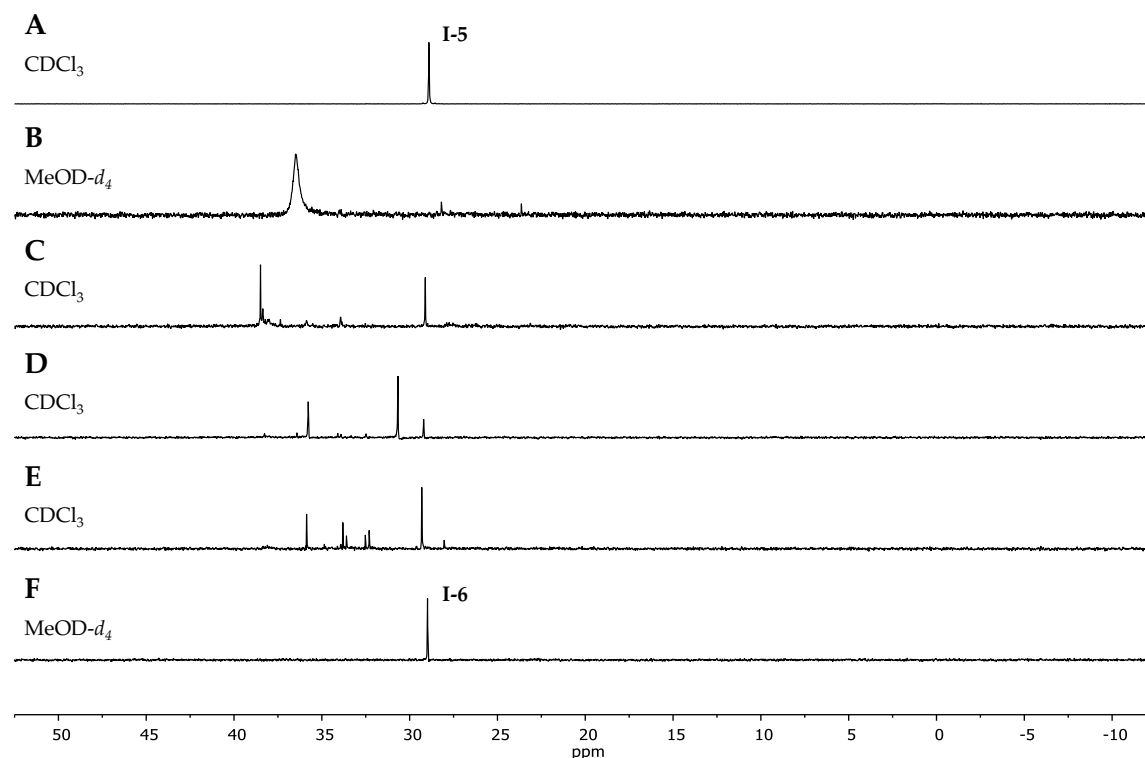


Abbildung 4.12: Experimente zum anionischen Ligandenaustausch von **II-13** mit **II-6**: ³¹P-NMR-Spektren des oxidierten Liganden **I-5** (**A**), des NMR-Experiments (Tabelle 4.4, Eintrag 1; **B**), der vom Lösungsmittel befreiten Reaktionsmischung des Eintrags 2 (**C**), Eintrags 3 (**D**) bzw. Eintrags 4 (**E**) der Tabelle 4.4 sowie des Ausgangsmaterials **I-6** (**F**) in CDCl₃ (**A**, **C**–**E**) bzw. MeOD-*d*₄ (**B** und **F**).

Diese Beobachtung wird durch die massenspektrometrische Untersuchung der Reaktionslösung von Tabelle 4.4, Eintrag 2 unter Verwendung von – analog zum NMR-Experiment – KOH als Base (Abbildung 4.13) betätigt. Hierbei konnte der gewünschte, neutrale Amin-funktionalisierte σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplex **II-28** als Kalium-Addukt identifiziert werden (grün). Jedoch zeigt das ESI-MS-Spektrum, wie schon das entsprechende ³¹P-NMR-Spektrum (Abbildung 4.12, C), eine Vielzahl an Signalen, die nicht näher zugeordnet werden konnten.

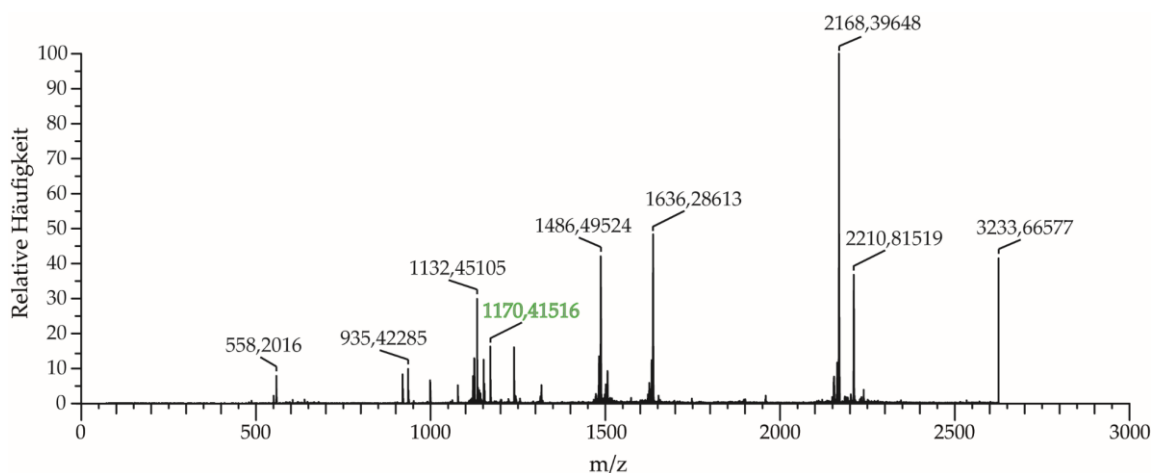


Abbildung 4.13: Experimente zum anionischen Ligandenaustausch von **II-13** mit **I-6**: (+)-ESI-MS-Spektrum der Reaktionslösung von Tabelle 4.4, Eintrag 2 gemessen in MeOH.

Obleich der neutrale Amin-funktionalisierte σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplex **II-28** nicht rein dargestellt werden konnte, war es möglich die alternative Synthesestrategie zur Herstellung peptidischer Au^I-Metalloamphiphilen auf Basis des geladenen, Amin-funktionalisierten σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **II-27** durch Amidierung mit aktivierten Carbonsäure-Derivaten zu studieren. Als Aktivester diente hierbei die mit N-Hydroxysuccinimid (NHS; **II-29**) veresterte Propionsäure **II-30**, die durch Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat(PyBOP)-vermittelter Amidierung in einer Ausbeute von 60% hergestellt werden konnte (Abbildung 4.14, A).

Die anschließende Amidierung wurde mit einem doppelten Überschuss des NHS-Esters **II-30** relativ zum Amin-funktionalisierten Au^I-Komplex **II-27** in Anwesenheit von DIPEA in DMF durchgeführt (Abbildung 4.14, B). Aufgrund der Verunreinigung durch das Oxid des TPPTS-Liganden **II-22**, das bereits im kommerziell erhältlichen Ausgangsmaterial enthalten war und zu keiner Zeit abgetrennt werden konnte, wurde auf die Angabe der Ausbeute dieser Testreaktion verzichtet.

In Abbildung 4.15 ist das in DMSO-*d*₆ gemessene ³¹P-NMR- bzw. ¹H-NMR-Spektrum (A bzw. B) des σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **II-20** nach Ausfällung in Diethylether gezeigt. Neben der erwarteten Kontamination durch das Oxid des TPPTS-Liganden **II-22** ($\delta = 25,7$ ppm), kann im ³¹P-NMR-Spektrum das für σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-

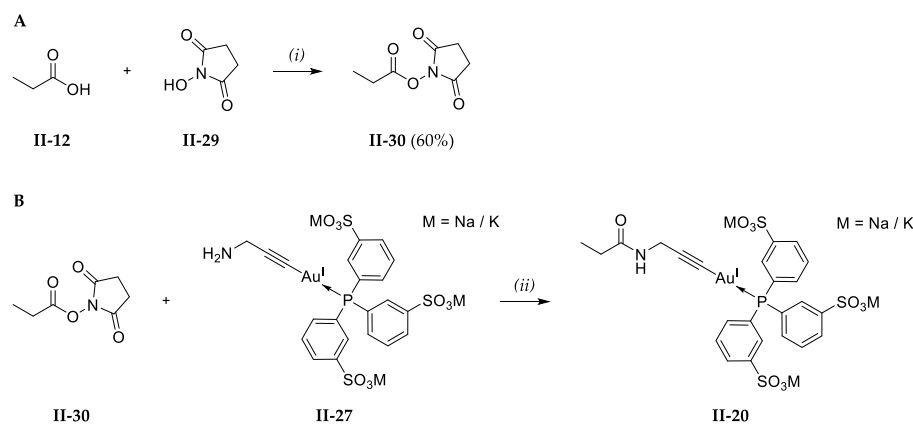


Abbildung 4.14: **(A)** Synthese der mit NHS (**II-29**) veresterten Propionsäure **II-30**: (i) PyBOP, DIPEA, DCM, RT, 18 h; **(B)** Darstellung des σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **II-20** über den aktivierten NHS-Ester **II-30** durch Reaktion mit dem Propargylamin-funktionalisierten σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplex **II-27**: (ii) DIPEA, DMF, RT, 7 d.

Komplexe typische Signal bei $\delta = 42,7$ ppm als Hauptsignal beobachtet werden. Des Weiteren ist eine minimale Verunreinigung durch $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{tppts})]$ (**II-19**) erkenntlich. Insgesamt zeugt die ^{31}P -NMR-spektroskopische Untersuchung jedoch von einer erfolgreichen, in weiten Teilen reinen Amidierung. Die gelungene Synthese des σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **II-20** über diese alternative Strategie wird durch das

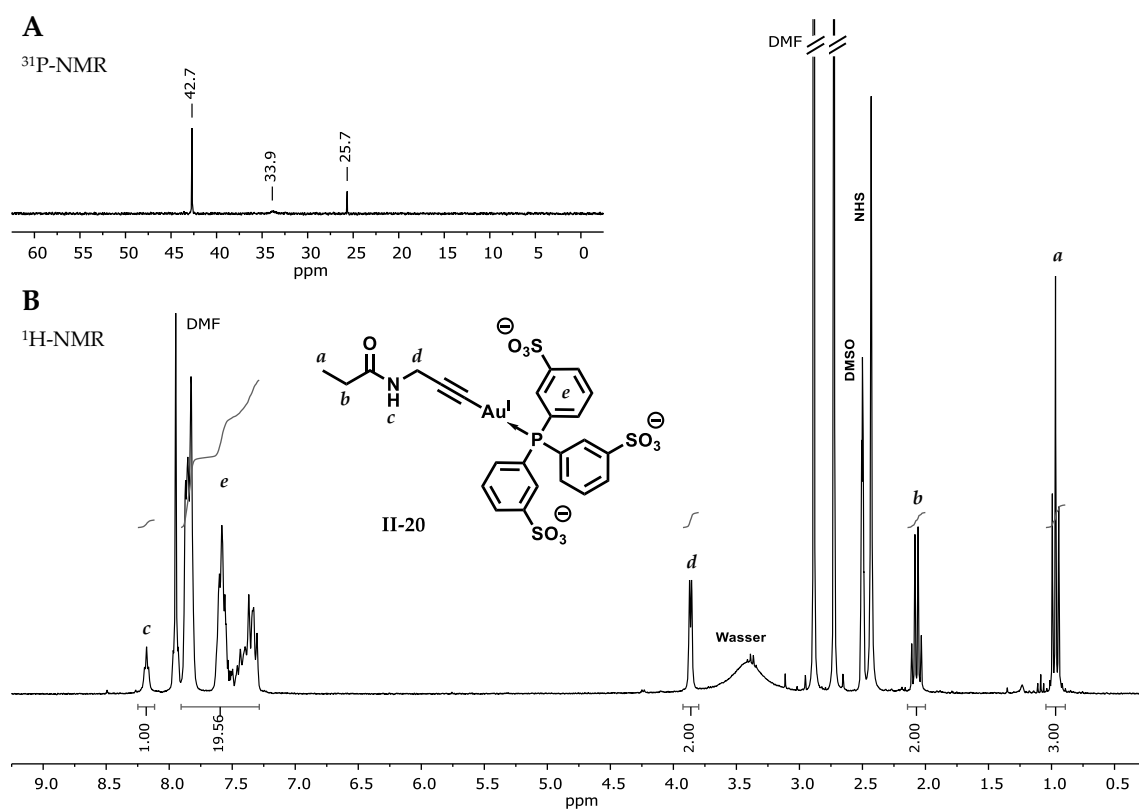


Abbildung 4.15: **(A)** ^{31}P -NMR- und **(B)** ^1H -NMR-Spektrum in $\text{DMSO}-d_6$ des σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **II-20**, der über den aktivierten NHS-Ester **II-30** durch Reaktion mit dem Propargylamin-funktionalisierten σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplex **II-27** dargestellt wurde.

¹H-NMR-Spektrum gestärkt (Abbildung 4.15, **B**). Hierbei kann zunächst auf das neu entstandene Triplett-Signal des Amids ($\delta = 8,18$ ppm), dessen Proton mit der Methylen-Gruppe der Propargylamin-Einheit koppelt ($\delta = 3,86$ ppm), verwiesen werden. Das Integral der aromatischen Protonen ist etwas zu hoch, was mit der Kontamination durch das Oxid des TPPTS-Liganden **II-22** zu begründen ist. Das perfekte Verhältnis der Integrale der Protonen der Ethylgruppe im Vergleich zu den Amid- und Methylen-Signalen der Propargylamin-Einheit untermauert jedoch die erfolgreiche Synthese: Da mit einem Überschuss an NHS-Ester **II-30** gearbeitet wurde und die genannten Protonen-Signale ihren Ursprung in den beiden unterschiedlichen Startmaterialien haben, kann von einer gelungenen Darstellung des σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **II-20** ausgegangen werden.

Die positiven Erkenntnisse der NMR-spektroskopischen Untersuchungen können durch die massenspektrometrische Analyse bestätigt werden (Abbildung 4.16). Hierbei konnten neben dem in Kapitel 4.3.1 bereits beobachteten Hydroxo(phosphan)gold(I)-Komplex **II-21** (orange) auch die im ³¹P-NMR-Spektrum detektierten Verunreinigungen durch das Oxid des TPPTS-Liganden (**II-22**, rot) sowie [Au^ICl(tppts)] (**II-19**, blau) identifiziert werden. Diese sind jedoch eher gering ausgeprägt. Die meisten und mit Abstand intensivsten Signale konnten auf den einfach, zweifach und dreifach negativ geladenen, gewünschten σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplex **II-20** (Abbildung 4.7, grün) zurückgeführt werden.

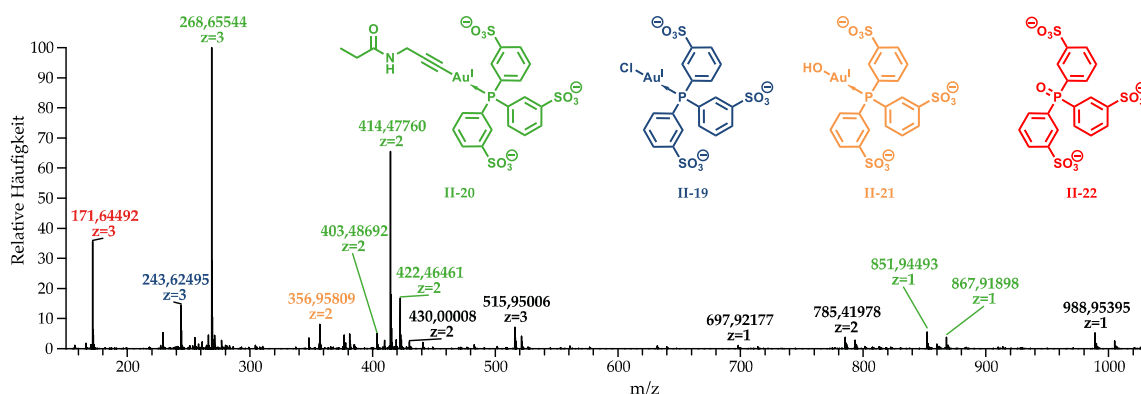


Abbildung 4.16: (-)-ESI-HRMS-Spektrum gemessen in einer Mischung aus MeOH und H₂O des σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **II-20**, der über den aktivierten NHS-Ester **II-30** durch Reaktion mit dem Propargylamin-funktionalisierten σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplex **II-27** dargestellt wurde.

4.4 Fazit

Im Rahmen dieses Kapitels wurden Synthesestrategien zur Herstellung peptidischer Au^I-Metalloamphiphile auf Basis von Ligandenaustauschreaktionen diskutiert. Hierbei wurde deutlich, dass der Austausch des Neutralliganden des Vorläuferkomplexes [Au^ICl(tht)] (**II-17**) durch Substitution des Thioethers (THT) mit einem Phosphan aufgrund der höheren Donorstärke dieses Liganden einfach und sauber gelingt. Der anionische Ligandenaustausch, der in weiten Teilen dieser Arbeit zur beidseitigen Funktionalisierung der linearen Au^I-Komplexe eingesetzt wurde und als wichtiger Schlüsselschritt angesehen werden kann, führte nicht immer zum gewünschten Produkt. So konnte in der getesteten Modellreaktion der Substitution des Chlorido-Liganden in [Au^ICl(tppts)] (**II-19**) mit dem Alkynyl-Liganden *N*-Propargyl-funktionalisierten Propanamid **II-14** neben dem gewünschten σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexen **II-20** weitere, z.T. nicht identifizierbare Nebenprodukte mittels ³¹P-NMR-Spektroskopie ausgemacht werden. Aufgrund der hohen Polarität des dreifach sulfonierten TPPTS-Liganden konnten diese auch nicht abgetrennt werden, weshalb diese Syntheseroute aufgegeben wurde.

Die aufgetretenen Schwierigkeiten in der Selektivität der Komplexierung können mit den in der Einleitung dieses Kapitels vorgestellten Erkenntnissen der Au^I-Katalyse sowie den BALDWIN-Regeln begründet werden. So würde eine zusätzlich π -koordinierende Au^I-Spezies den inter- oder intramolekularen Angriff nukleophiler Gruppen erleichtern. Denkbar wäre hierbei im Falle des *N*-Propargyl-funktionalisierten Propanamids **II-14** die nach BALDWIN bevorzugte Ringschlussreaktion des Typs 5-*exo*-dig bzw. 6-*endo*-dig durch nukleophilen Angriff des Carbonylsauerstoffatoms bzw. der im stark basischen aktivierten α -ständigen Methylengruppe des Amids.

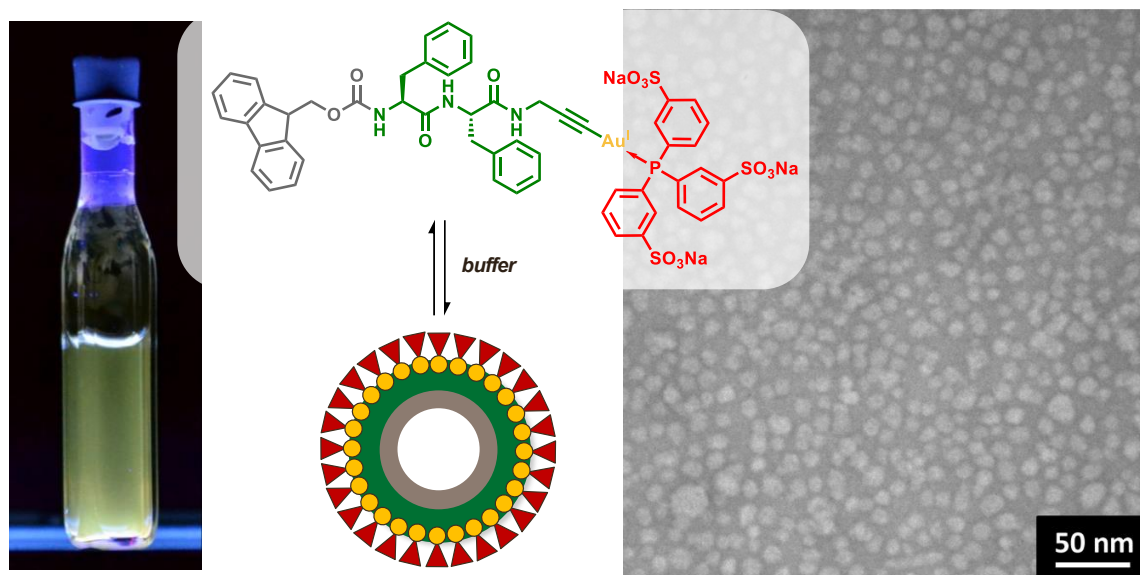
Als alternative Synthesestrategie wurde die Herstellung des Amin-funktionalisierten σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **II-27**, der in quantitativer Ausbeute gewonnen werden konnte, vorgestellt. In diesem Fall verlief der anionische Ligandenaustausch mit Propargylamin äußerst selektiv, was auch im Einklang mit den modifizierten BALDWIN-Regeln steht: So ist die Cyclisierung des Typs 3-*exo*-dig bzw. 4-*endo*-dig als benachteiligt anzusehen.

Analog zu den Ergebnissen im ersten Kapitel, in denen der auf TEG-basierende σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplex **I-10** in hoher Reinheit über einen anionischen Ligandenaustausch hergestellt werden konnte, scheint es auch im Falle des Propargylamin-funktionalisierten σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **II-27** keine π -Aktivierung, welche die Bildung von Nebenprodukten zur Folge hätte, zu geben. Es hat den Anschein, dass, sobald der σ -Komplex gebildet wurde und keine weitere Au^I-Spezies – sei es durch vollständigen Umsatz oder intensiver Aufreinigung – mehr vorliegt, die erhaltenen σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexe stabil sind. Diese können

weiter umgesetzt werden, ohne dass Nebenreaktionen am Alkynyl-Liganden zu befürchten sind. Diese hohe Stabilität konnte anhand der Amidierung der durch NHS-Veresterung aktivierten Propionsäure mit dem Amin-funktionalisierten σ -Alkynyl-(phosphan)gold(I)-Komplex **II-27** gezeigt werden. Auf diese Weise war es möglich den Au^I-Komplex **II-20**, der in der ersten Synthesestrategie durch anionischen Ligandenaustausch nicht zugänglich war, rein herzustellen. Auf Basis dieser Erkenntnisse können komplexere, peptidische Au^I-Metalloamphiphile, die auf σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexe und wasserlöslichen Phosphan-Liganden beruhen, hergestellt werden, wie im nächsten Kapitel exemplarisch an hydrophoben Dipeptiden dargestellt wird.

5 SELBSTASSEMBLIERUNG AMPHIPHILER Au^{I} -PEPTIDE IN LUMINESZIERENDE MIZELLEN

ERGEBNISKAPITEL III



Teile dieses Kapitels wurden veröffentlicht als:

“Facile synthesis of a peptidic $\text{Au}(\text{I})$ -metalloamphiphile and its self-assembly into luminescent micelles in water”

B. Kemper, Y. R. Hristova, S. Tacke, L. Stegemann, L. S. van Bezouwen, M. C. A. Stuart, J. Klingauf, A. Strassert, P. Besenius, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 5253–5256.

5.1 Einleitung

Die molekulare Selbstassemblierung ist eine weitverbreitete Strategie, um maßgeschneiderte Nanomaterialien mittels *Bottom-up*-Ansatz herzustellen. Wesentliche Vorteile sind hierbei ein reduzierter synthetischer Aufwand sowie die Reversibilität, welche es ermöglicht Fehler beim Aufbau der Nanostrukturen zu korrigieren.^[86,92–95] Ein besonderes Interesse gilt hierbei, die während des Selbstassemblierungsprozesses auftretenden supramolekularen Wechselwirkungen – insbesondere in Wasser – zu kontrollieren.^[96,97,197–203] Amphiphile Peptide sind in dieser Hinsicht besonders geeignet, um nanoskalige Architekturen verschiedener Morphologien zu erhalten.^[96,97,197,204–208] Zur Herstellung funktionaler Nanowerkstoffe bieten supramolekulare (bio)organische–anorganische Hybridmaterialien einen doppelten Vorteil: So vereinen sie die Stärke der planbaren Selbstassemblierung, welche im (bio)organischen Block verschlüsselt ist, mit funktionellen Eigenschaften, die im anorganischen Teil vertreten sind.^[209–213] Die Selbstassemblierung lumineszierender Übergangsmetallkomplexe in weiche Nanomaterialien stellt diesbezüglich eine effiziente Strategie zur Feineinstellung der photophysikalischen Eigenschaften, wie der Emissionswellenlänge, der Lebensdauer der Lumineszenz und der photochemischen Stabilität, dar.^[26,209] Diese Parameter sind wesentlich für biomedizinische Anwendungen wie die Entwicklung von Kontrastmitteln.^[214,215]

5.1.1 Selbstassemblierung amphiphiler Dipeptide

Im Hinblick auf die Selbstassemblierung kleiner, amphiphiler Peptide haben die Gruppen von [216] und [217,218] über die Bildung eines unter physiologischen Bedingungen stabilen Hydrogels auf Basis Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)-blockierter Dipeptide bestehend aus zwei Phenylalaninen berichtet. Auf Grundlage derartiger Fmoc-blockierter Di- und Tripeptide ist es durch geschickte Wahl der Aminosäuren möglich, unterschiedlichste, selbstassemblierte Morphologien zu bilden (Abbildung 5.1).^[219–223] So kann für das blockierte Dipeptid bestehend aus Threonin und Phenylalanin **III-1** eine faserartige Struktur in TEM-Untersuchungen beobachtet werden (Abbildung 5.1, **A**), wohingegen das Leucin-haltige Tripeptid **III-2** zu einem Hydrogel assembliert, das aus langen Röhren besteht (Abbildung 5.1, **B**). Kugelförmige Aggregate werden durch das peptidische Amphiphil auf Basis von Tyrosin und Glutamin gebildet (**III-3**; Abbildung 5.1, **C**), während das Fmoc-blockierte Dipeptid, das Serin und Phenylalanin beinhaltet, zu blattartigen Schichten selbstassembliert (**III-4**; Abbildung 5.1, **D**). Das hohe Potenzial, das die Verwendung von Aminosäuren zur Feineinstellung von Eigenschaften weicher, selbstassemblierter Materie bietet, wird besonders beim Vergleich der Beispiele **A** und **D** der Abbildung 5.1 deutlich: So bewirkt eine minimale Modifikation der chemischen

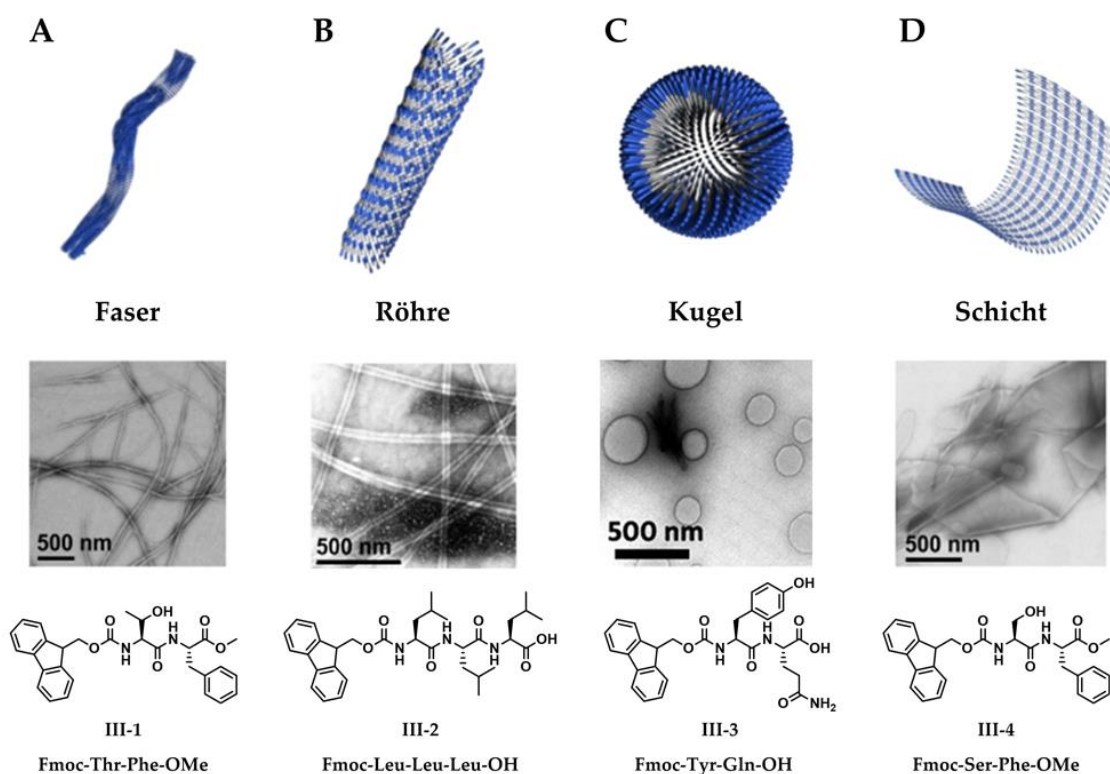


Abbildung 5.1: Selbstassemblierung Fmoc-blockierter Di- und Tripeptide unter Ausbildung von Hydrogelen mit unterschiedlicher Morphologie nach [219] und Mitarbeitern: Schematische Darstellung (oben),^[223] TEM-Aufnahme (mittig)^[219–222] und chemische Struktur (unten) des entsprechenden Gelators (A–D). Nachdruck frei nach Ref. 219–223 mit der Genehmigung von *The Royal Society of Chemistry*.

Struktur eine drastische Veränderung in der Morphologie, angefangen mit eindimensionalen Fasern für das Threonin-basierte Dipeptid **III-1** bis hin zu zweidimensionalen Schichtstrukturen für das Serin-Derivat **III-4**.

5.1.2 Selbstassemblierung lumineszierender Metalloamphiphile

Wie durch kleine Änderungen in der Molekülstruktur das Aggregationsverhalten und so die photophysikalischen Eigenschaften amphiphiler Pt^{II} -Komplexe gezielt manipuliert werden können, ist in Abbildung 5.2 gezeigt.^[224] So berichteten [224] und Mitarbeiter von einer Serie d^8 -elektronenkonfigurierter Pt^{II} -Metalloamphiphile **III-5** bis **III-11** (bzw. **1–7**), die auf der einen Seite aus dem Pincer-Neutralliganden 2,6-Bis(benzimidazol-2'-yl)-pyridin (bzimpy), der zweifach Propansulfonsäure-funktionalisiert (PrSO_3) ist, bestehen und auf der anderen Seite ein Phenylacetylen-Derivat (R) als anionischen Liganden tragen (Abbildung 5.2, A). Abhängig von der Kettenlänge der Alkoxyphenylacetylen-Liganden (**3–7**; Abbildung 5.2, A) selbstassembliert das Pt^{II} -Metalloamphiphil in wässriger, DMSO-haltiger Lösung in zweidimensionale, schichtartige Strukturen (**3**; Abbildung 5.2, B) bzw. anisotrope Fasern (**6** und **7**; Abbildung 5.2, B), wie TEM-Untersuchungen zeigen. Interessanterweise geht mit einer modifizierten Kettenlänge nicht nur

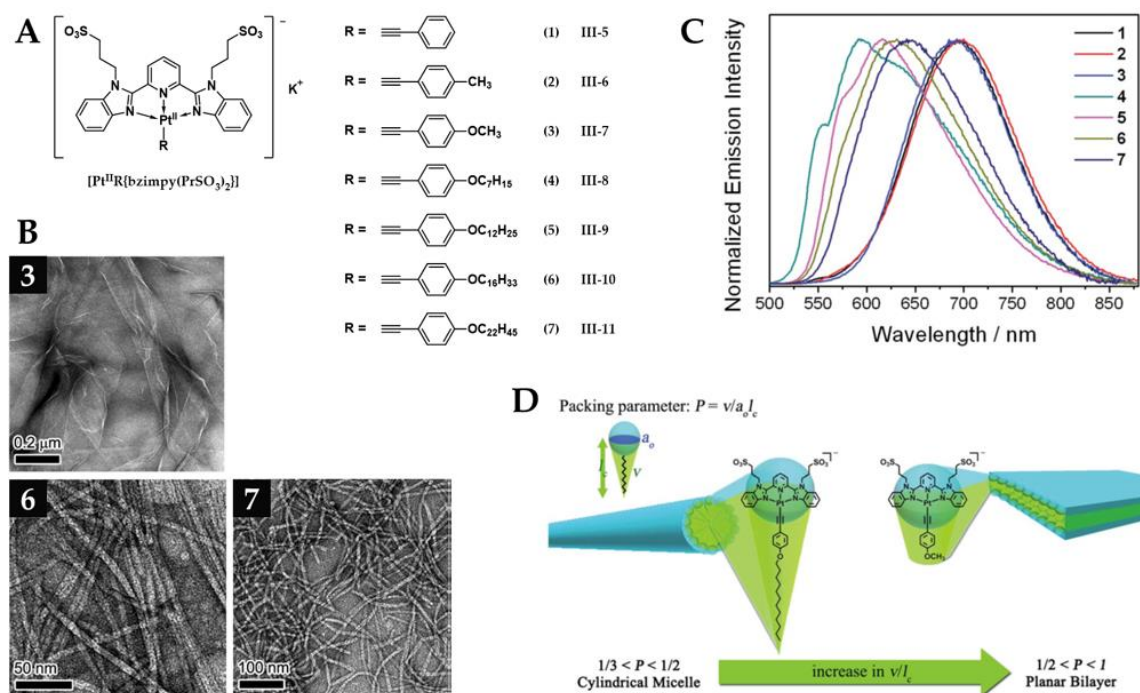


Abbildung 5.2: Selbstassemblierung amphiphiler Pt^{II}-Komplexe in wässriger, DMSO-haltiger Lösung nach [224] und Mitarbeitern.^[224] (A) Chemische Strukturen der sulfonierten Pt^{II}-Metalloamphiphile der Form $[Pt^{II}R\{bzimpy(PrSO_3)_2\}]$; (B) TEM-Aufnahmen der Moleküle 3 (III-7), 6 (III-10) und 7 (III-11); (C) Emissionsspektren der Komplexe (10 µM); (D) Zusammenhang zwischen dem Packungsparameter und den beobachteten Morphologien. Nachdruck frei nach Ref. 224 mit der Genehmigung von *The Royal Society of Chemistry*.

eine Änderung der Morphologie, sondern auch eine Veränderung der Emissionswellenlänge einher (Abbildung 5.2, C). Diese Beobachtung lässt sich mit dem resultierenden Packungsparameter der selbstassemblierten zylindrischen Mizellen (3) bzw. planaren Doppelschichten (6 und 7) erklären (Abbildung 5.2, D). So haben kurze interatomare Platin...Platin-Abstände bzw. bindende metallophile Pt...Pt-Wechselwirkungen im supra-molekularen Aggregat eine stärker ausgeprägte STOKES-Verschiebung der Emission zur Folge. Diese Emission kann durch eine Verkürzung der Pt...Pt-Distanzen weiter rotverschoben werden.

Neben Pt^{II}-Komplexen ist die Verwendung molekularer Au^I-Komplexe besonders reizvoll, da diese aurophile, Gold...Gold-Wechselwirkungen ausbilden können, welche zu den am stärksten der bisher bekannten metallophilen Interaktionen gezählt werden.^[46,225–228] Es ist überraschend, dass es sich bei der großen Mehrheit der in der Literatur beschriebenen lumineszierenden Au^I-Komplexe mit kurzen interatomaren Au^I...Au^I-Abständen entweder um Beispiele im Festkörper oder in Lösung auf Basis von intramolekularen, aurophilen Interaktionen in polynuklearen Komplexen handelt.^[38,46,227–233] Intermolekulare Au^I...Au^I-Bindungen in Lösung sind hingegen kaum beschrieben. Seltene Ausnahmen sind hierbei die Ergebnisse von der Gruppe um [234] bzw. der Gruppen um [235,236] die von aurophilen Wechselwirkungen in Organo- bzw. Hydrogelen berichten. Der von [234] und [235,236]

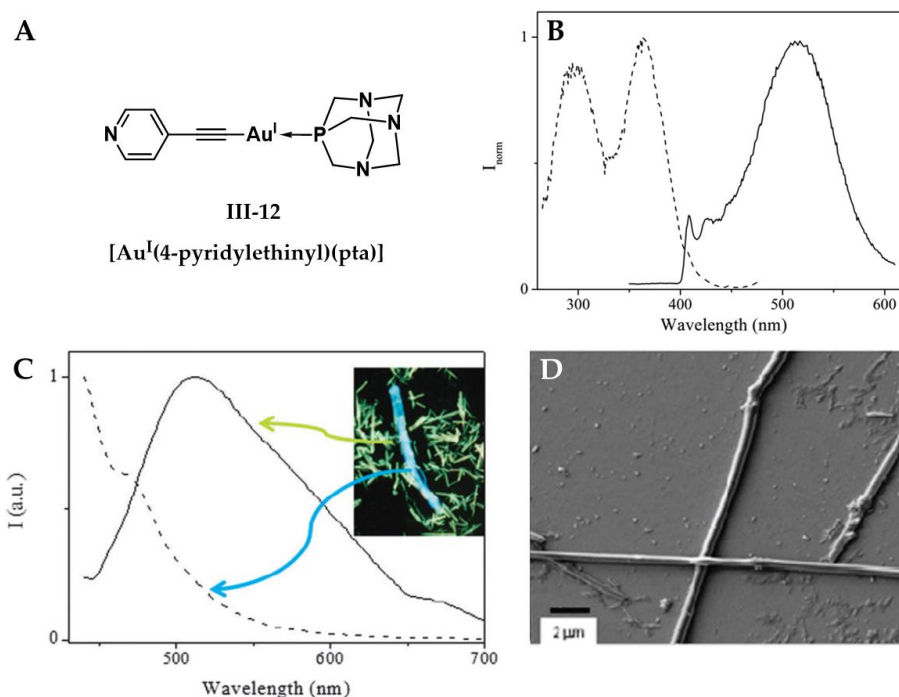


Abbildung 5.3: Aggregation des amphiphilen σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **III-12** der Gruppen von [235] (A) Chemische Struktur des Au^{I} -Metalloamphiphils **III-12**; (B) Anregungs- ($\lambda_{\text{Em}} = 530 \text{ nm}$, gestrichelte Linie) und Emissionsspektrum ($\lambda_{\text{Exc}} = 320 \text{ nm}$, durchgezogene Linie) des Komplexes **III-12** in DCM bei 77 K; (C) Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen ($\lambda_{\text{Exc}} = 390 \text{ nm}$) des Xerogels: Fasern (gestrichelte Linie) und feste, kristalline Partikel (durchgezogene Linie); (D) SEM-Aufnahme des Xerogels. Nachdruck frei nach Ref. 235 mit der Genehmigung von *The Royal Society of Chemistry*.

verwendete amphiphile Hydrogelator $[\text{Au}^{\text{I}}(4\text{-Pyridylethynyl})(\text{pta})]$ (**III-12**) basiert zum einen auf dem wasserlöslichen 1,3,5-Triaza-7-phosphaadamantan(PTA)-Liganden und zum anderen auf den anionischen Liganden des 4-Pyridylacetyls (Abbildung 5.3, A). In Wasser bilden sich mit mehreren Mikrometern lange, anisotrope Fasern aus, die physikalische Hydrogelnetzwerke ausbilden, wie rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (SEM-Aufnahmen) des getrockneten Gels nahelegen (Abbildung 5.3, D). Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen (Abbildung 5.3, C) dieses Xerogels sowie Photolumineszenzstudien des zuerst getrockneten und anschließend in Dichlormethan aufgenommenen Gels (Abbildung 5.3, B) zeigen ausgeprägte rotverschobene Emissionen, die auf einen geringen interatomaren Abstand der Au^{I} -Zentren hinweisen. Im Detail kann nach Anregung bei $\lambda_{\text{Exc}} = 280 \text{ nm}$ sowohl in Wasser als auch in Dichlormethan bei 298 K eine breite Emission bei $\lambda_{\text{Em}} = 420 \text{ nm}$ beobachtet werden (nicht gezeigt), dessen Ursprung [235] mit dem Intra-Liganden Übergang ${}^3\text{IL}[\pi \rightarrow \pi^*(\text{C}\equiv\text{C})]$ beschreiben. Die Anregung bei $\lambda_{\text{Exc}} = 320 \text{ nm}$ bei niedrigen Temperaturen (77 K) in Dichlormethan führt zu einer breiten Emission bei $\lambda_{\text{Em}} \approx 500 \text{ nm}$ (Abbildung 5.3, B). Diese wird mit der genannten π - π ${}^3\text{IL}$ Emission bzw. ${}^3[\sigma^*_{\text{Au-Au}} \rightarrow \pi^*(\text{C}\equiv\text{C})]$ Übergänge, die durch aurophile Wechselwirkungen begünstigt sind, in Verbindung gebracht.[235]

Zusammenfassend führen sowohl in diesem Beispiel als auch im Falle des oben erwähnten Organogels von  die kurzen Au...Au-Abstände innerhalb der supramolekularen Fasern des Gels zu interessanten lumineszierenden Eigenschaften mit ausgeprägten STOKES-Verschiebungen und langlebigen Emissionen, die ihren Ursprung in elektronischen Übergängen aus Triplett-Zuständen haben.^[234–236]

5.2 Motivation

Dieses Kapitel handelt über die Herstellung eines peptidischen Au^I-Metalloamphiphils, das in Wasser zu Strukturen mit einstellbaren Lumineszenzeigenschaften selbstassembliert. Auf Basis von den supramolekularen Synthons bestehend aus Oligophenylalaninen, die durch die Gruppen von   und  wohl bekannt sind,^[96,216,217,237,238] sollte im organischen Teil des amphiphilen Au^I-Komplexes **III-13** auf ein hydrophobes Fmoc-blockiertes Diphenylalanin vertraut werden (Abbildung 5.4, A und B). Im anorganischen Block des Au^I-Metalloamphiphils **III-13** sollte die Wasserlöslichkeit durch den hochgeladenen TPPTS-Liganden sowie die lumineszierende Funktion durch Wahl einer σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Einheit erreicht werden (Abbildung 5.4, A und B). Weiterhin galt es die Selbstassemblierung in Wasser im Hinblick auf die ausgebildete Morphologie und der davon abhängigen Photolumineszenzeigenschaften zu untersuchen.

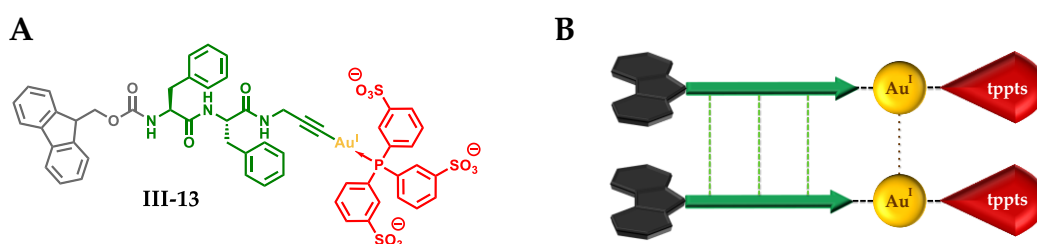


Abbildung 5.4: Chemische Struktur (A) und schematische Darstellung (B) des amphiphilen σ -Alkynyl-(phosphan)gold(I)-Komplexes **III-13** basierend auf Fmoc-blockierten (grau), *N*-Propargyl-funktionalisierten Diphenylalanin (grün) und dem wasserlöslichem TPPTS-Liganden (rot).

5.3 Ergebnisse und Diskussion

5.3.1 Synthese des peptidischen Au^I-Metalloamphiphils

Das peptidische Au^I-Metalloamphiphil **III-13** wurde mit Hilfe der neu entwickelten und in Kapitel 4.3.2 beschriebenen Strategie ausgehend vom Amin-funktionalisierten σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplex **II-27** und dem reaktiven NHS-Aktivester **III-18** hergestellt (Abbildung 5.5). Dieses aktivierte, Fmoc-blockierte Diphenylalanin **III-18** konnte über PyBOP-vermittelte Amidierung gefolgt von säurekatalysierter Deblockierung des *tert*-Butylesters und NHS-Aktivierung in einer Ausbeute von 50% in drei Stufen erhalten werden. Um die Zersetzung des σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexes **II-27** im sauren Milieu sowie die Deblockierung der Fmoc-Schutzgruppe im Basischen zu verhindern, wurde die finale Ligation unter neutralen Bedingungen durchgeführt. Bevor der Propargylamin-funktionalisierte Au^I-Komplex **II-27** eingesetzt werden konnte, musste dieser zunächst in einem neutralen Phosphatpuffer gelöst und mit wässriger, verdünnter Salzsäure auf pH 6,0 eingestellt werden. Nach Gefriertrocknung wurde die Ligation mit dem Aktivester **III-18** unter Verwendung eines dreifachen Überschusses von **II-27** durchgeführt. Auf diesem Weg konnte das peptidische Au^I-Metalloamphiphil **II-13** nach präparativer Größenausschlusschromatographie in einer Ausbeute von 29%

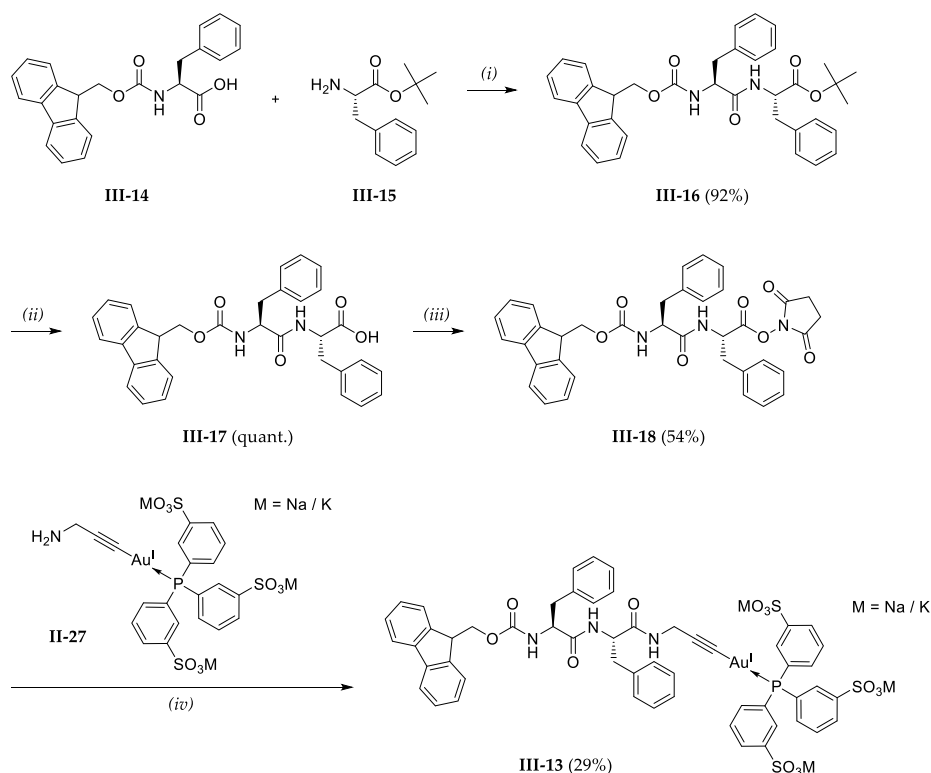


Abbildung 5.5: Synthese des peptidischen Au^I-Metalloamphiphils **III-13**: (i) PyBOP, DIPEA, Tetrahydrofuran (THF), DMF, RT, 12 h; (ii) Trifluoressigsäure (TFA), DCM, RT, 1 h; (iii) NHS (**II-29**), PyBOP, DIPEA, THF, DMF, RT, 12 h; (iv) **II-27**, DMF, RT, 12 h.

erhalten werden (Abbildung 5.5). Diese verminderte Ausbeute kann, obgleich der umsichtigen Reaktionsführung, mit Zersetzungsreaktionen der Alkynyl(phosphan)-gold(I)-Einheit oder Fmoc-Schutzgruppe in Zusammenhang gebracht werden. Weiterhin ist es möglich, dass die Basizität der gepufferten, DMF-haltigen Reaktionslösung, trotz eines Überschusses des Amins, nicht ausreichte, um quantitative Umsetzungen zu erzielen.

Ungeachtet dieser Komplikationen konnte das peptidische Au^I-Metalloamphiphil **III-13** in akzeptabler Reinheit erhalten werden, wie NMR-spektroskopische Ergebnisse zeigen (Abbildung 5.6). Im Einklang mit der ¹H-NMR-Analyse (Abbildung 5.6, **B**) zeigt das ³¹P-NMR-Spektrum des Au^I-Komplexes **III-13** nur ein ausgeprägtes Signal bei $\delta = 42,4$ ppm (Abbildung 5.6, **A**). Ein zweiter, nur sehr gering ausgeprägtes Signal kann dem Oxid des TPPTS-Liganden (**II-22**, vgl. Abbildung 4.8, **A**) zugeordnet werden. Wie in Kapitel 4.3 bereits ausführlich diskutiert, wurde diese minimale Verunreinigung schon im kommerziell erhältlichen Startmaterial entdeckt und konnte im Verlauf der Syntheseroute nicht abgetrennt werden.

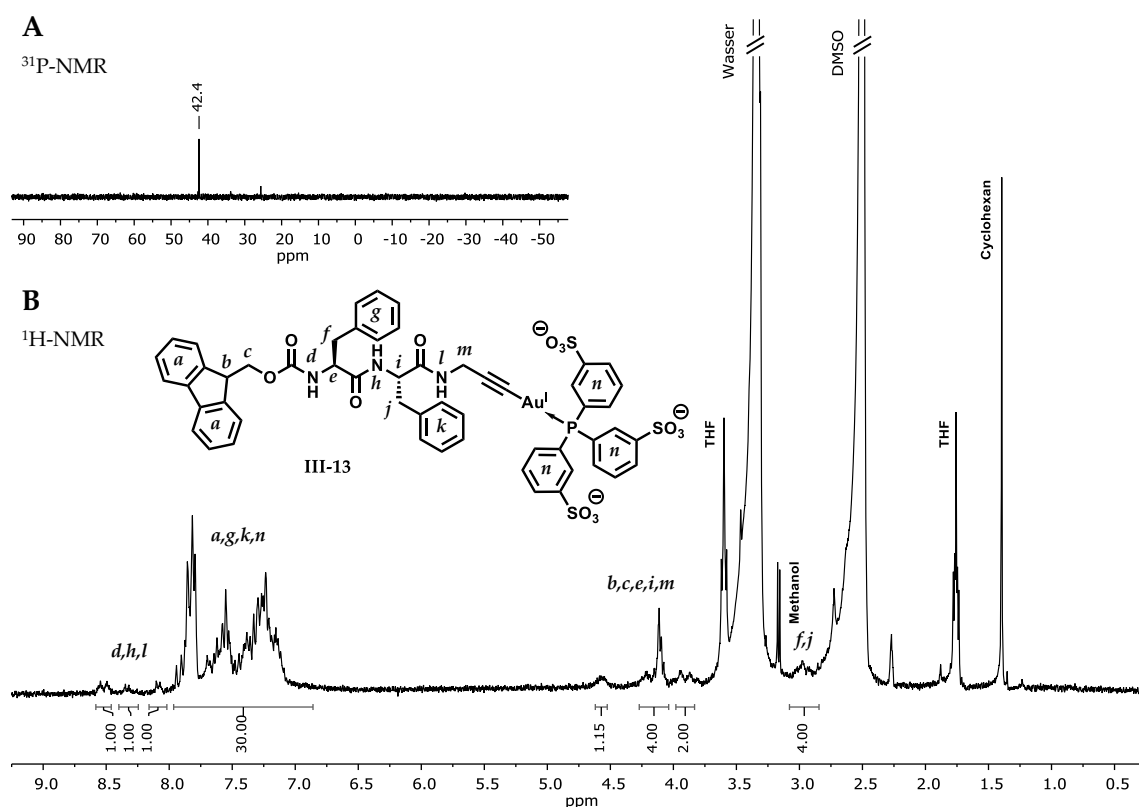


Abbildung 5.6: (A) ³¹P-NMR- und (B) ¹H-NMR-Spektrum des peptidischen Au^I-Metalloamphiphils **III-13**, das über den aktivierten NHS-Ester **III-18** durch Reaktion mit dem Propargylamin-funktionalisierten σ -Alkynyl-(phosphan)gold(I)-Komplex **II-27** dargestellt wurde, in DMSO-*d*₆.

Die Reinheit des amphiphilen Au^I-Komplexes **III-13** konnte auch durch hochaufgelöste Massenspektrometrie nachgewiesen werden (Abbildung 5.7). So konnte neben dem oxidierten TPPTS (**II-22**, rot) nur das Produkt, das peptidische Au^I-Metalloamphiphil **III-13**, mit zwei bzw. drei negativen Ladungen ausgemacht werden (Abbildung 5.7, grün).

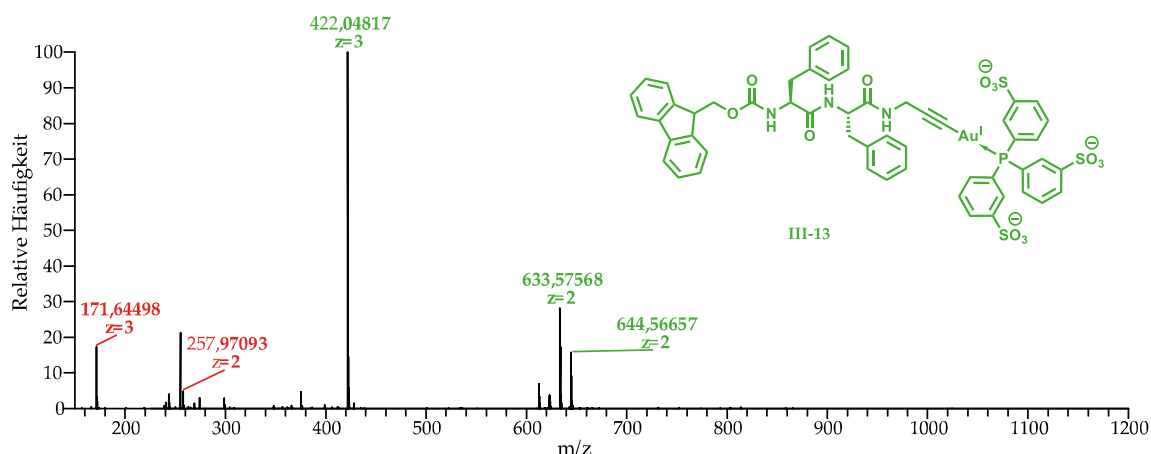


Abbildung 5.7: (–)-ESI-HRMS-Spektrum des peptidischen Au^I-Metalloamphiphils **III-13** gemessen in einer Mischung aus MeOH und H₂O.

5.3.2 Lumineszenz des selbstassemblierten Au^I-Metalloamphiphils

Das peptidische Au^I-Metalloamphiphil **III-13** erwies sich als äußerst wasserlöslich und wurde zunächst hinsichtlich seiner spektroskopischen Eigenschaften in konventionellem Phosphatpuffer (10 mM, pH 7,4) bei Raumtemperatur untersucht (Abbildung 5.8). Alle Photolumineszenzstudien wurden in Kooperation mit [REDACTED] in der Arbeitsgruppe von [REDACTED] an der Universität Münster durchgeführt. Die Anregung mit einer Wellenlänge von $\lambda_{Exc} = 340$ nm führt zu einer breiten, unstrukturierten Emissionsbande mit einem Intensitätsmaximum bei $\lambda_{Em} = 520$ nm (Abbildung 5.8, **B**). Diese große STOKES-Verschiebung deutet auf die Existenz von Nanostrukturen mit verkürzten Au...Au-Abständen hin. Derartige, charakteristische Emissionseigenschaften werden typischerweise in mononuklearen Kristallen oder polynuklearen Systemen in Lösung literaturbekannter Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexe mit kurzen interatomaren Gold...Gold-Distanzen beobachtet und stehen im Zusammenhang mit langlebigen Triplett-Zuständen.^[38,228,233,235,236,239]

Bezüglich der Anwesenheit von Nanostrukturen in gepuffertem Wasser konnte ein weiterer Hinweis durch Beobachtung der Lumineszenz nach Disassemblierung der Aggregate erhalten werden. Es ist bekannt, dass die Selbstassemblierung in Wasser durch Zugabe von Acetonitril und der damit verbundenen verringerten, hydrophoben Abschirmung schwacher intermolekularer Wechselwirkungen gestört werden kann.^[84,240]

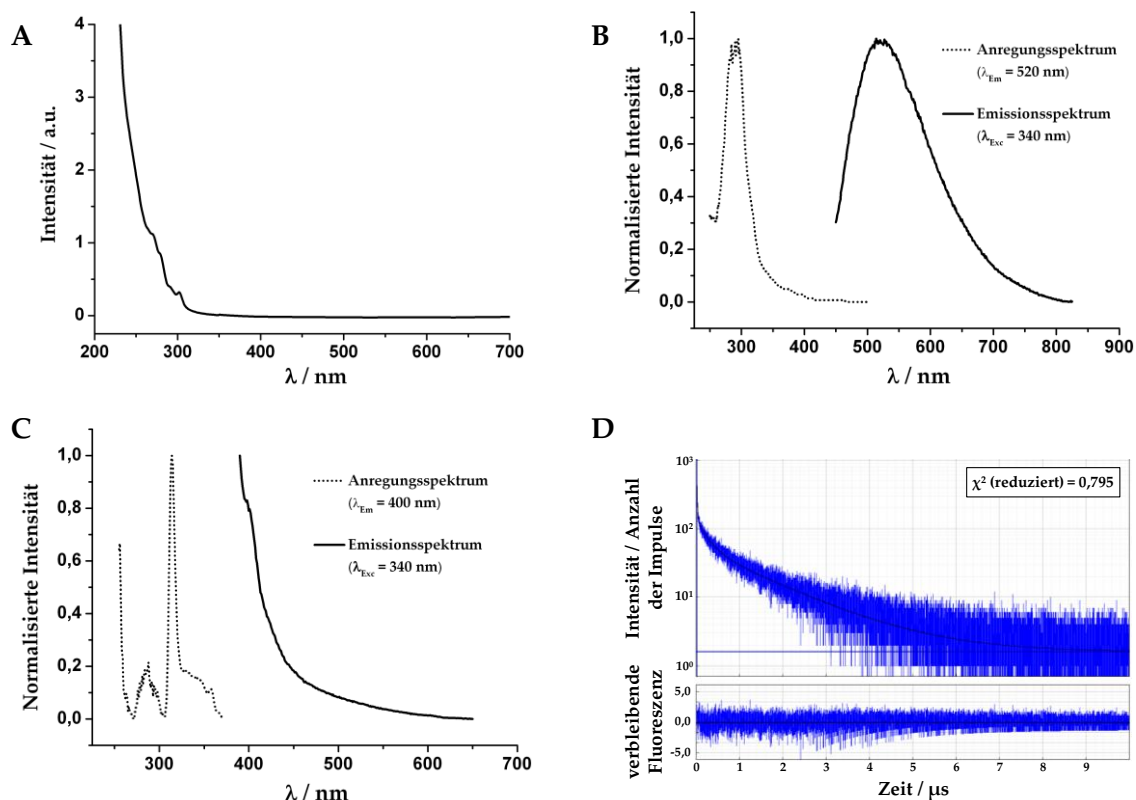


Abbildung 5.8: UV/Vis-Spektrum des peptidischen Au^I-Metalloamphiphils **III-13** einer 67 μ M Lösung in Phosphatpuffer (10 mM, pH 7,4, 1,0 M NaCl) bei 293 K (A); Anregungs- (gestrichelte Linie) und Emissionsspektrum (durchgezogene Linie) des peptidischen Au^I-Metalloamphiphils **III-13** (B) bzw. des Dipeptids **III-17** als Kontrolle (C) einer 67 μ M Lösung in Phosphatpuffer (10 mM, pH 7,4, 1,0 M NaCl) bzw. einer Mischung dieses Puffers mit Acetonitril (Puffer / ACN = 2 / 1) bei 293 K; Zeit aufgelöste Messungen zur Abklingzeit der Lumineszenz sowie Ausgleichsrechnung² zur Lumineszenzlebensdauer mit $\lambda_{Em} = 520$ nm ($\lambda_{Exc} = 340$ nm) des peptidischen Au^I-Metalloamphiphils **III-13** einer 67 μ M Lösung in Phosphatpuffer (10 mM, pH 7,4, 1,0 M NaCl) bei 293 K (D).

Bei gleicher Monomerkonzentration (67 μ M), allerdings in einer Mischung aus zwei Teilen Phosphatpuffer und einem Teil Acetonitril, kann das Verschwinden der Emission bei $\lambda_{Em} = 520$ nm und das Erscheinen einer Emissionsbande bei $\lambda_{Em} = 400$ nm beobachtet werden (Abbildung 5.9, A schwarz). Diese zweite Emission, die weitestgehend von dem verwendeten $\lambda = 405$ nm Filter herausgefiltert wird,¹ kann auf die Fmoc-Gruppe des molekular gelösten Au^I-Metalloamphiphils **III-13** zurückgeführt werden, wie Kontrollmessungen des Dipeptids **III-17** zeigen (Abbildung 5.8, C). So kann in Fmoc-blockierten Dipeptiden generell eine Fluoreszenzlöschung des organischen Fluorophors, der molekular gelöst bei $\lambda_{Em} = 400$ nm emittiert, beobachtet werden.^[241,242] Diese beiden Beobachtungen, das Verschwinden der Bande geringerer Energie bei $\lambda_{Em} = 520$ nm und zur selben Zeit die Entstehung der Bande höherer Energie ($\lambda_{Em} = 400$ nm) nach Disassemblierung,

¹ Um die Photolumineszenzspektren weitestgehend von der häufig in selbstassemblierten Fmoc-Dipeptiden beobachteten Fluoreszenz der Fmoc-Gruppen zu befreien,^[241,242] wurden die Messungen unter Verwendung eines $\lambda = 405$ nm Filter aufgenommen.

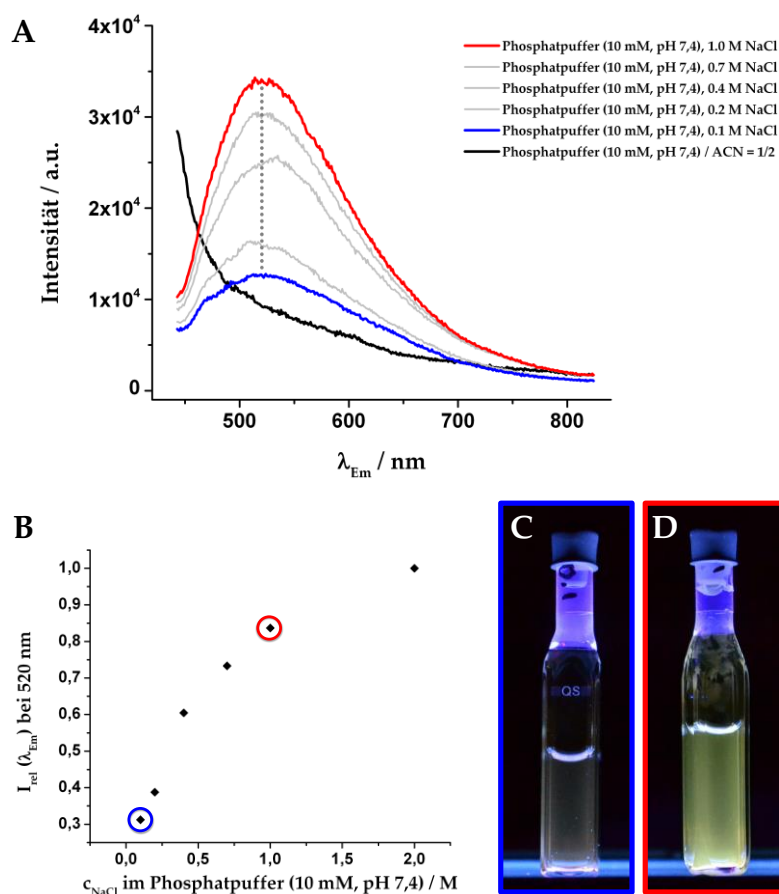


Abbildung 5.9: (A) Emissionsspektren des peptidischen Au^I-Metalloamphiphils **III-13** nach Anregung ($\lambda_{Exc} = 340 \text{ nm}$) einer $67 \mu\text{M}$ Lösung in Phosphatpuffer (10 mM, pH 7,4) bei 293 K und unterschiedlichen Ionenstärken: 0,1 M NaCl (blau) bis 1,0 M NaCl (rot) sowie nach Zugabe von Acetonitril zum Puffer (schwarz);¹ (B) Relative Intensität der Emission bei $\lambda_{Em} = 520 \text{ nm}$ als Funktion der Ionenstärke; (C) Bilder des lumineszierenden Au^I-Metalloamphiphils **III-13** im o.g. Puffer mit 0,1 M NaCl (blau) bzw. 1,0 M NaCl (rot) nach Anregung mit $\lambda_{Exc} = 245 \text{ nm}$.

unterstützen die Hypothese der Ausbildung von Nanostrukturen im Puffer getrieben durch intermolekulare Wechselwirkungen sowie kurzen Abständen zwischen den Fluorenyl-Gruppen und den Au^I-Zentren.

Bei physiologischer Ionenstärke ist die Intensität der Emission bei $\lambda_{Em} = 520 \text{ nm}$ im selbst-assemblierten Zustand schwach (0,1 M NaCl; Abbildung 5.9, A blau), wie für lumineszierende Au^I-Komplexe zu erwarten ist.^[38,235,236] Weiterhin liegt es nahe, dass die hohe Ladung des dreifach sulfonierten TPPTS-Liganden, der sich in der hydrophilen Kopfgruppe des Au^I-Metalloamphiphils **III-13** befindet, die Selbstassemblierung aufgrund abstoßender elektrostatischer Wechselwirkungen hemmt, wodurch die Lumineszenz geschwächt wird. Diese Eigenschaft kann mit einem frustrierten Wachstum beschrieben werden,^[84,200,240,243–246] in dem attraktive, supramolekulare Wechselwirkungen im hydrophoben Block des amphiphilen Peptids durch repulsive Kräfte der hydrophilen Peripherie ausgeglichen werden.

Wird die Ionenstärke von 0,1 M NaCl (blau) auf 1,0 M NaCl (rot) erhöht, so kann eine Verdreifachung in der Intensität der Emission bei $\lambda_{Em} = 520$ nm beobachtet werden (Abbildung 5.9, A und B). Die Zugabe von Salz schirmt die COULOMB-Abstoßung der negativen Ladungen der Kopfgruppe systematisch ab, wodurch es zu einer Verstärkung des hydrophoben Effektes der apolaren und aromatischen Gruppen innerhalb des Blocks der Fmoc-blockierten Diphenylalanin-Einheit kommt und eine Stabilisierung der selbst-assemblierten Nanostrukturen des hochgeladenen Monomers **III-13** in Wasser zur Folge hat.^[84,240,243,246] Nach Anregung mit einer gewöhnlichen 8 W Fluoreszenzlampe ($\lambda_{Exc} = 366$ nm), ist die Zunahme der Emission auch mit dem bloßen Auge erkennbar (Abbildung 5.9, C und D). Die Quantenausbeute der Lumineszenz lag bei dem untersuchten System (10 mM Phosphatpuffer, pH 7,4, 293 K) bei $\Phi = 0,01$.

Interessanterweise konnte bei Erhöhung der NaCl-Konzentration weder für die Emissionswellenlänge noch für die Lumineszenzlebensdauer eine Veränderung beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, dass weniger die Morphologie der Aggregate oder die Natur des angeregten Zustandes, sondern eher das Gleichgewicht der Selbst-assemblierung durch Abschirmung der repulsiven COULOMB-Wechselwirkungen beeinflusst wird. Die hohe Lumineszenzlebensdauer weist darauf hin, dass die Emission bei $\lambda_{Em} = 520$ nm einem angeregten Triplett-Zustand entstammt. Tatsächlich ergeben die biexponentiellen Ausgleichsrechnungen der zeitaufgelösten Messungen zur Abklingzeit der Lumineszenz übereinstimmende Werte von $\tau = 1,5 \pm 0,1$ μ s sowohl für geringe als auch hohe Ionenstärken (Abbildung 5.8, D).² Oft fällt es schwierig die Emission von Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplexen den jeweiligen zugrunde liegenden angeregten Zuständen eindeutig zuzuordnen.^[228,232] Die breite, strukturlose Emission bei $\lambda_{Em} = 520$ nm steht vermutlich mit einer $^3[\sigma(\text{Au-P}) \rightarrow \pi^*(\text{C}\equiv\text{C})]$ Metall-Ligand-charge-transfer-Anregung oder einer *metal-perturbed* Intra-Liganden Anregung $^3\text{IL}[\pi \rightarrow \pi^*(\text{C}\equiv\text{C})]$ in Verbindung, wobei auch $\text{Au}^{\text{I}}\cdots\text{Au}^{\text{I}}$ -Wechselwirkungen zu der breiten Emission beitragen können.^[228,232,247–251] Insgesamt dokumentieren die spektroskopischen Untersuchungen, dass die Selbstassemblierung des peptidischen Au^{I} -Metalloamphiphils **III-13**

² Es ist anzumerken, dass die zeitaufgelösten Messungen zur Abklingzeit der Lumineszenz einer multiexponentiellen Ausgleichsrechnung unterworfen wurden. Diese beinhalten Beiträge von $0,25 \pm 0,05$ μ s (relative Intensität: 17%) und $0,01 \pm 0,005$ μ s (relative Intensität: 3%) und unterstreichen, wie schwierig es ist einer Emission einen einzigen Übergang zuzuordnen. Der sehr geringe Beitrag kurzlebiger Lumineszenzlebensdauer ($< 0,1$ μ s) kann der Fmoc-Schutzgruppe des Amphiphils zugeordnet werden: Wie bereits beschrieben, ist bei diesen Fmoc-blockierten, selbst-assemblierten Peptiden eine partielle Lumineszenzlöschung oder Excimer-Bildung zu beobachten.^[241,242] Im Falle des Au^{I} Metalloamphiphils **III-13** war es nicht möglich die Photolumineszenzeigenschaften des Au^{I} -Komplexes isoliert von der Fmoc-Einheit zu studieren, da das Entfernen einer von beiden Gruppen die durch die Selbstassemblierung erhaltene Sekundärstruktur beeinflussen und somit die charakteristische Emission verändern würde.

in Wasser zu Nanostrukturen mit lumineszierenden Eigenschaften, wie breiten STOKES-verschobenen, langlebigen Emissionen, die angeregten Triplett-Zuständen zugeordnet werden können, führt.

5.3.3 Morphologie des selbstassemblierten Au^I-Metalloamphiphils

Um die Morphologie der lumineszierenden, selbstassemblierten Nanostrukturen des peptidischen Au^I-Metalloamphiphils **III-13** zu ermitteln, wurden TEM-Untersuchungen durch Fixierung mittels Schockgefrierung wässriger Lösungen (*Cryo*-TEM) in Zusammenarbeit mit [REDACTED] in der Arbeitsgruppe von [REDACTED] an der Universität Groningen eingesetzt. Bei einer Salz-Konzentration von 0,1 M NaCl konnten im *Cryo*-TEM sphärische Objekte – vermutlich Mizellen – mit einer Größe von 10–17 nm identifiziert werden (Abbildung 5.10). Da Mizellen einen geschwollenen, hydrophoben Kern besitzen und dies zu einer Verringerung des Kontrastes im *Cryo*-TEM führt, fällt eine morphologische Charakterisierung schwer.

Aus diesem Grund wurden konventionelle TEM-Messungen in Zusammenarbeit mit [REDACTED] in der Arbeitsgruppe von [REDACTED] AUF an der Universität Münster durchgeführt. Hierbei wurde eine Lösung des Au^I-Metalloamphiphils **III-13** (2 mg/mL in 10 mM TRIS-Puffer bei pH 7,5 und 1,0 M NaCl) auf einen dünnen Kohlenstoff-Trägerfilm aufgebracht und anschließend unter Verwendung einer wässrigen Uranylacetat-Lösung (2,0 Gew.-%) negativ kontrastiert. Die TEM-Aufnahmen in Abbildung 5.11 zeigen eindeutig die Anwesenheit sphärischer Strukturen mit einem mittleren Durchmesser von $14 \pm 3,5$ nm (Abbildung 5.12, **B**). Mit einer berechneten Länge von 3,5 nm für das peptidische Au^I-Metalloamphiphil **III-13** können diese Strukturen als

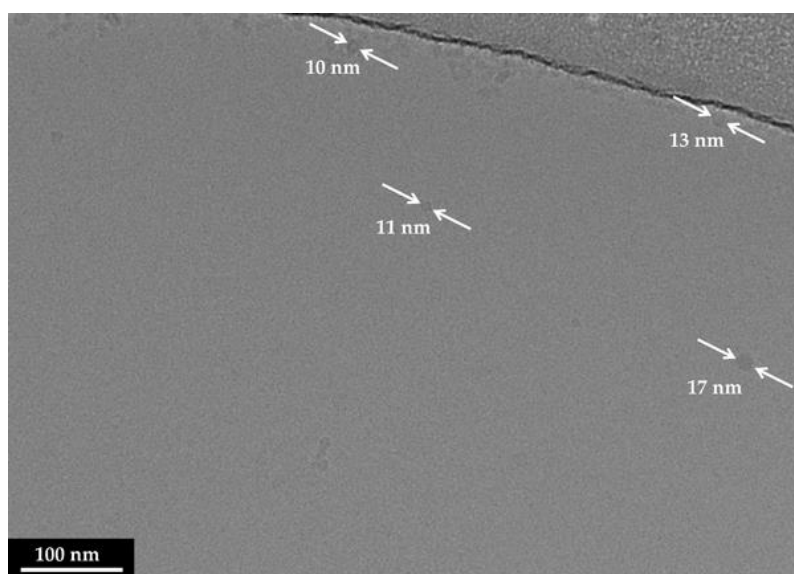


Abbildung 5.10: *Cryo*-TEM-Aufnahme einer wässrigen Lösung des Au^I-Metalloamphiphils **III-13** (2 mg/mL in 10 mM Phosphatpuffer bei pH 7,4 und 0,1 M NaCl).

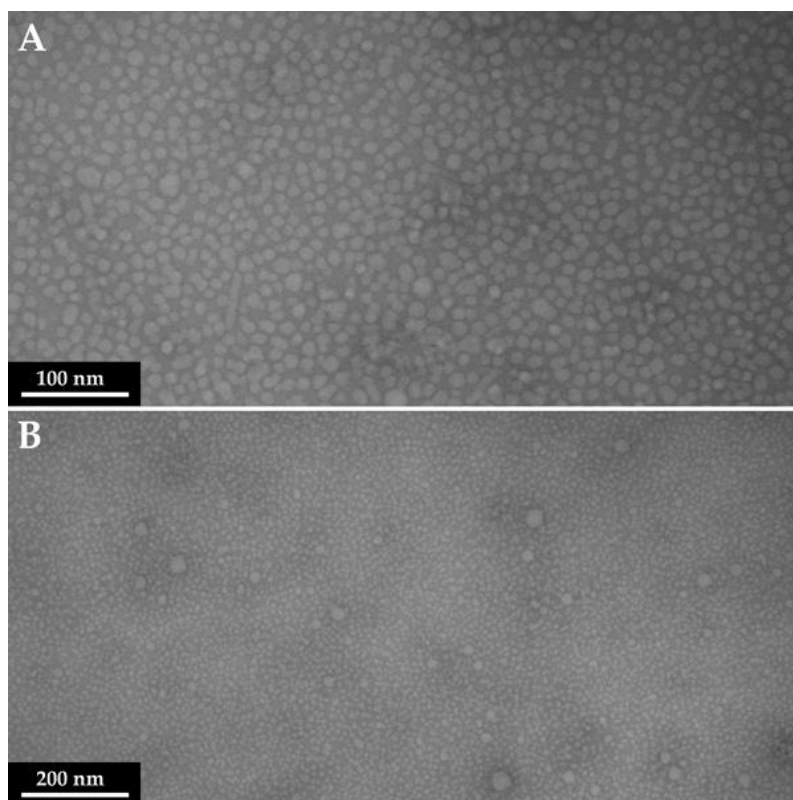


Abbildung 5.11: TEM-Aufnahmen des Au^I-Metalloamphiphils **III-13** (2 mg/mL in 10 mM Tris(hydroxymethyl)aminomethan(TRIS)-Puffer bei pH 7,5 und 1,0 M NaCl) nach Auftragung auf einen dünnen Kohlenstoff-Trägerfilm und negativer Kontrastierung unter Verwendung einer wässrigen Uranylacetat-Lösung (2,0 Gew.-%).

Mizellen mit einem hydrophoben und locker gepackten, Peptid-basierten Kern, der in wässriger Lösung aufquillt, wie *Cryo*-TEM-Untersuchungen bestätigen (Abbildung 5.10), identifiziert werden.

Der Vergleich dieser TEM-Aufnahmen bei hoher Ionenstärke (1,0 M NaCl) mit denen, die bei annähernd physiologischer Ionenstärke (0,1 M NaCl) erhalten wurden (Abbildung 5.13), zeigt kaum nennenswerte Veränderungen hinsichtlich der Morphologie sowie des

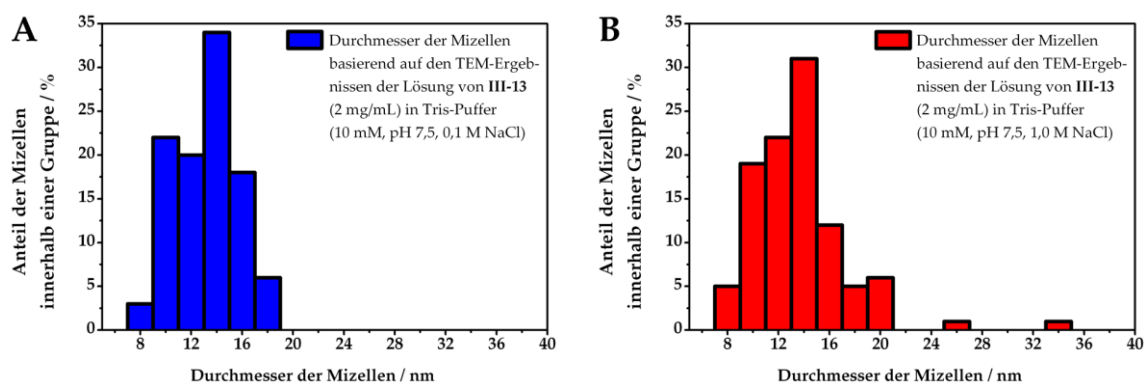


Abbildung 5.12: Histogramme zur Analyse der Durchmesser-Verteilung der selbstassemblierten Mizellen nach Auftragung einer wässrigen Lösung des Au^I-Metalloamphiphils **III-13** (2 mg/mL in 10 mM TRIS-Puffer bei pH 7,5) auf einen dünnen Kohlenstoff-Trägerfilm und negativer Kontrastierung unter Verwendung einer wässrigen Uranylacetat-Lösung (2,0 Gew.-%): (A) 0,1 M NaCl; (B) 1,0 M NaCl.

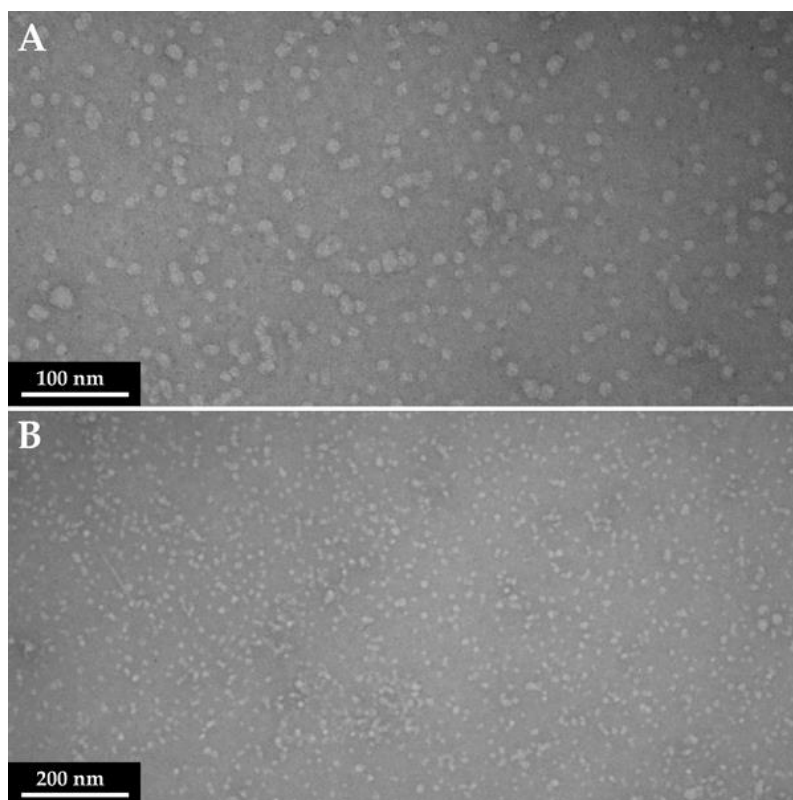


Abbildung 5.13: TEM-Aufnahmen des Au^I-Metalloamphiphils **III-13** (2 mg/mL in 10 mM TRIS-Puffer bei pH 7,5 und 0,1 M NaCl) nach Auftragung auf einen dünnen Kohlenstoff-Trägerfilm und negativer Kontrastierung unter Verwendung einer wässrigen Uranylacetat-Lösung (2,0 Gew.-%).

Durchmessers der Mizellen (Abbildung 5.12, A). Diese Beobachtungen bestätigen die Ergebnisse der NaCl-Titrations im Zuge der Photolumineszenzstudien (Abbildung 5.9, blau nach rot). Die durch Erhöhung der Ionenstärke denkbare Ausbildung komprimierter Mizellen, würde eine Verkürzung der Gold...Gold-Abstände und damit eine Rotverschiebung der Lumineszenzemission zur Folge haben,^[38,229,232] was jedoch nicht beobachtet werden konnte. Vielmehr weisen die spektroskopischen und mikroskopischen Analysen darauf hin, dass eine Erhöhung der Ionenstärke von 0,1 M NaCl auf 1,0 M NaCl im Phosphatpuffer zu einer thermodynamisch begünstigten Bildung selbstassemblierter Mizellen führt und somit nur die Anzahl der Mizellen, nicht jedoch deren Ordnung und Größe beeinflusst wird.

Wenn die Ionenstärke auf einem Minimalwert (**III-13** gelöst in 10 mM Phosphatpuffer ohne Salzzugabe) gehalten wird, konnten im *Cryo*-TEM erstaunlicherweise zweidimensionale, blattartige Strukturen für das Au^I-Metalloamphiphil **III-13** beobachtet werden (Abbildung 5.14).^[252] Es ist bekannt, dass bei sehr geringer Ionenstärke ($I < 0,02$ M) die Cluster-Bildung von Gegenionen die effektive Ladung assemblierter Moleküle in Lösung verringern kann,^[253,254] was in diesem Fall vermutlich die Bildung dicht gepackter Schichten bewirkt (Abbildung 5.15).^[252] Diese Schichten konnten nur in *Cryo*-TEM-Aufnahmen, nicht jedoch im konventionellen TEM identifiziert werden. Diese Beobachtung

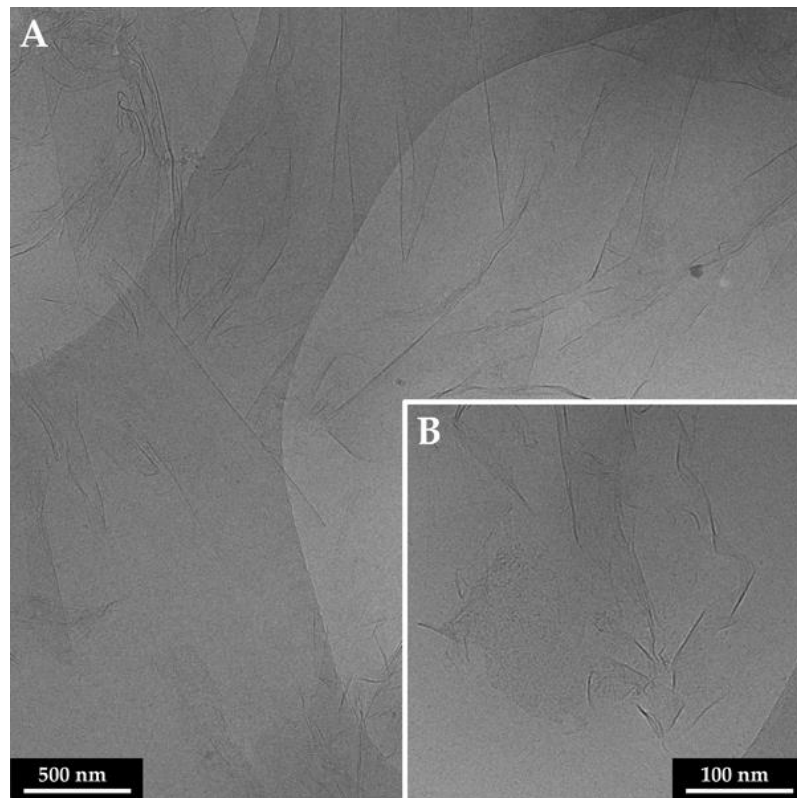


Abbildung 5.14: Cryo-TEM-Aufnahmen einer wässrigen Lösung des Au^I-Metalloamphiphils **III-13** (2 mg/mL in 10 mM Phosphatpuffer bei pH 7,4) ohne NaCl-Zugabe.

kann mit der hohen Ionenstärke des Uranylacetats während der Probenvorbereitung und der damit verbundenen, spontanen Transformation der blattartigen, zweidimensionalen Strukturen in die beschriebenen Mizellen begründet werden.

Die Anwesenheit von komprimierten Sekundärstrukturen wird weiterhin von den Photolumineszenzstudien unterstützt: So führt die Anregung bei $\lambda_{Exc} = 340$ nm zu einer Verschiebung der Emission von $\lambda_{Em} = 520$ nm für Ionenstärken von 0,1–2,0 M NaCl nach $\lambda_{Em} = 550$ nm für die Lösung des Au^I-Metalloamphiphils **III-13** in reinem Phosphatpuffer (Abbildung 5.16). Diese Rotverschiebung der Lumineszenzemissionsbande impliziert einen verkürzten Au^I...Au^I-Abstand^[38,229,232] von einer gekrümmten, mizellaren Struktur hin zu einer planaren, schichtartigen Morphologie.^[224]

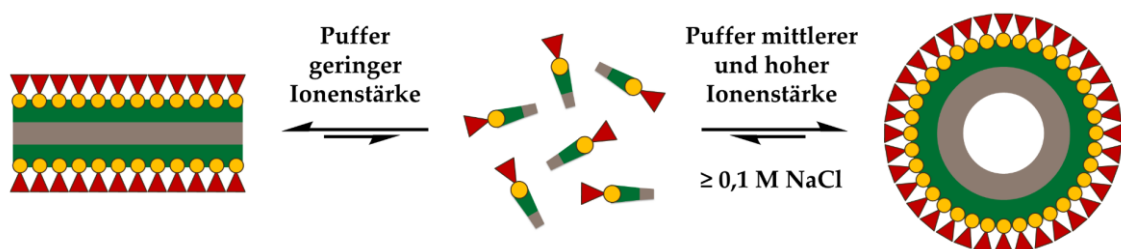


Abbildung 5.15: Schematische Darstellung zur Selbstassemblierung des peptidischen Au^I-Metalloamphiphils **III-13** in Wasser in Abhängigkeit von der Ionenstärke: ohne NaCl-Zugabe (links); 0,1–2,0 M NaCl (rechts).

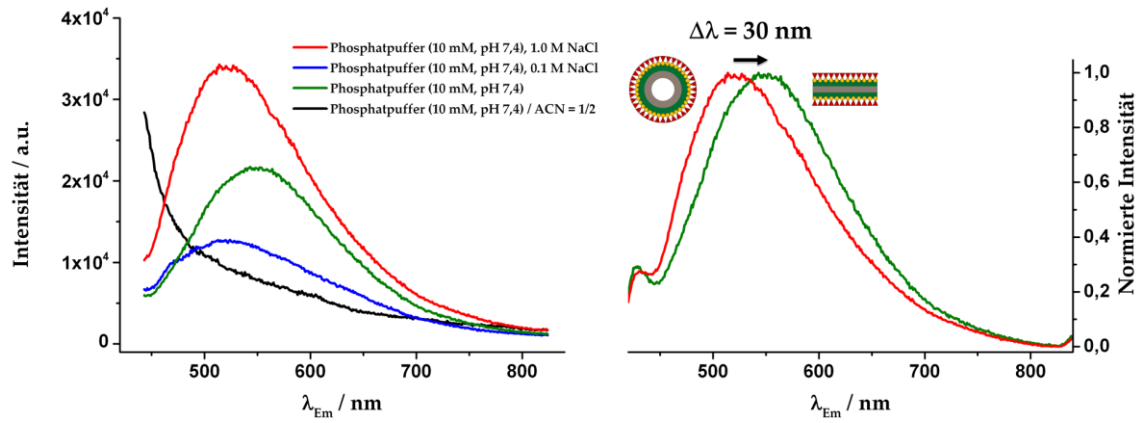


Abbildung 5.16: Emissionsspektren des peptidischen Au^I-Metalloamphiphils **III-13** nach Anregung ($\lambda_{Exc} = 340 \text{ nm}$) einer 67 μM Lösung in Phosphatpuffer (10 mM, pH 7,4) bei 293 K mit (blau: 0,1 M NaCl, rot: 1,0 M NaCl) und ohne (grün) NaCl-Zugabe (links) sowie normierte Emissionsspektren (grün: ohne NaCl-Zugabe, rot: 1,0 M NaCl) nach Anregung ($\lambda_{Exc} = 340 \text{ nm}$) einer 67 μM Lösung in Phosphatpuffer (10 mM, pH 7,4) bei 293 K (rechts).

5.4 Fazit

In diesem Kapitel wurde über die Selbstassemblierung des peptidischen Au^I-Metalloamphiphils **III-13** in Wasser und den daraus resultierenden Photolumineszenzeigenschaften berichtet. Auf Grundlage der in Kapitel 4.3.2 vorgestellten Synthesestrategie konnte hierbei das hydrophobe, Fmoc-blockierte Diphenylalanin **III-18** über einen reaktiven NHS-Ester mit dem nukleophilen, Propargylamin-funktionalisierten σ -Alkynyl-(phosphan)gold(I)-Komplex **II-27** gekoppelt werden, wodurch der amphiphile Au^I-Komplex **III-13** als wasserlösliches Monomer erhalten wurde.

Die Selbstassemblierung dieses peptidischen Au^I-Metalloamphiphils **III-13** führte in wässriger, gepufferter Lösung mittlerer bis hoher Ionenstärken (0,1–1,0 M NaCl), im Gegenteil zur großen Mehrheit der literaturbekannten peptidischen Amphiphile, nicht zu stäbchenförmigen Materialien, sondern zu mizellaren Nanostrukturen mit einem mittleren Durchmesser von 14 nm. Im Zusammenspiel mit der kleinen, jedoch sehr hydrophoben peptidischen Einheit rund um das Fmoc-Diphenylalanin führt die hohe, negative Ladungsdichte der TPPTS-Liganden in der Kopfgruppe der Au^I-Amphiphile **III-13** zu einem hohen Packungsparameter,^[255] der die Ausbildung äußerst wasserlöslicher, lumineszierender Mizellen treibt. Wie einzigartig diese Selbstassemblierung des wasserlöslichen Au^I-Metalloamphiphils **III-13** in wohldefinierte lumineszierende Mizellen ist, zeigt sich auch daran, dass derartige, mizellare Strukturen für peptidische, supramolekulare Materialien in der Literatur nur sehr selten beschrieben sind.^[96,97,197,204–208,216,217,237,238]

Die Photolumineszenzeigenschaften der selbstassemblierten Mizellen in Wasser, wie die ausgeprägte STOKES-Verschiebung der Emission bei $\lambda_{Em} = 520$ nm und die Lumineszenzlebensdauer von $\tau = 1,5 \pm 0,1$ μ s können auf elektronische Übergänge angeregter Triplett-Zustände zurückgeführt werden und sind wahrscheinlich durch verkürzte Au^I...Au^I-Distanzen im Aggregat verstärkt.

Interessanterweise konnte bei einer minimalen Ionenstärke (ohne Salzzugabe) die Bildung dicht gepackter, zweidimensionaler Schichten beobachtet werden. Die Änderung des Packungsparameters in diesem Aggregat hat eine Verkürzung der Gold...Gold-Abstände zur Folge, was mit einer Rotverschiebung der Emission einhergeht. Diese Beobachtung verdeutlicht, wie durch kleine Änderungen der Selbstassemblierungsmechanismen die photophysikalischen Eigenschaften amphiphiler Au^I-Komplexe manipuliert und so maßgeschneiderte supramolekulare (bio)organische–anorganische Hybridmaterialien mit fein eingestellten Lumineszenzeigenschaften erschaffen werden können.

6 SYNTHESE C_3 -SYMMETRISCHER Au^I -METALLOAMPHIPHILE

ERGEBNISKAPITEL IV

6.1 Einleitung

Im Gegensatz zur klassischen Polymerchemie, in der niedermolekulare Wiederholungseinheiten durch kovalente Bindungsknüpfung zu langkettigen Makromolekülen gekoppelt werden,^[256] basiert die supramolekulare Polymerisation auf der Verknüpfung kleiner Bausteine mittels nicht-kovalenten Wechselwirkungen. In diesem Prozess führen relativ schwache aber hoch gerichtete, nicht-kovalente Kräfte zur spontanen Ausbildung geordneter Aggregate wodurch lineare, supramolekulare Polymere mit hohen Molekulargewichten (MW) selbst in verdünnter Lösung hergestellt werden können.^[257] Die hohe Dynamik dieser Systeme, welche auf dem reversiblen Knüpfen und Brechen einer Vielzahl, im Einzelnen schwacher nicht-kovalenter Wechselwirkungen beruht, ermöglicht es ansprechbare und in Größe, Form und Stabilität wohldefinierte Nanomaterialien zu synthetisieren, welche in der Lage sind auf Änderungen in ihrer Umgebung zu reagieren.^[257]

6.1.1 BTA als Strukturmotiv supramolekularer Polymere

In den 1990er Jahren begann die Gruppe von [REDACTED], [REDACTED] „[REDACTED]“ [REDACTED] die Untersuchung supramolekularer Polymere anhand scheibchenförmiger C₃-symmetrischer Derivate von Benzol-1,3,5-tricarboxamid (BTA; Abbildung 6.1, durchgezogene Linie).^[258,259] Lag der Fokus zunächst auf den über einen großen Temperaturbereich viskoelastischen^[260,261] bzw. flüssigkristallinen^[262] Eigenschaften dieser alkylierten bzw.

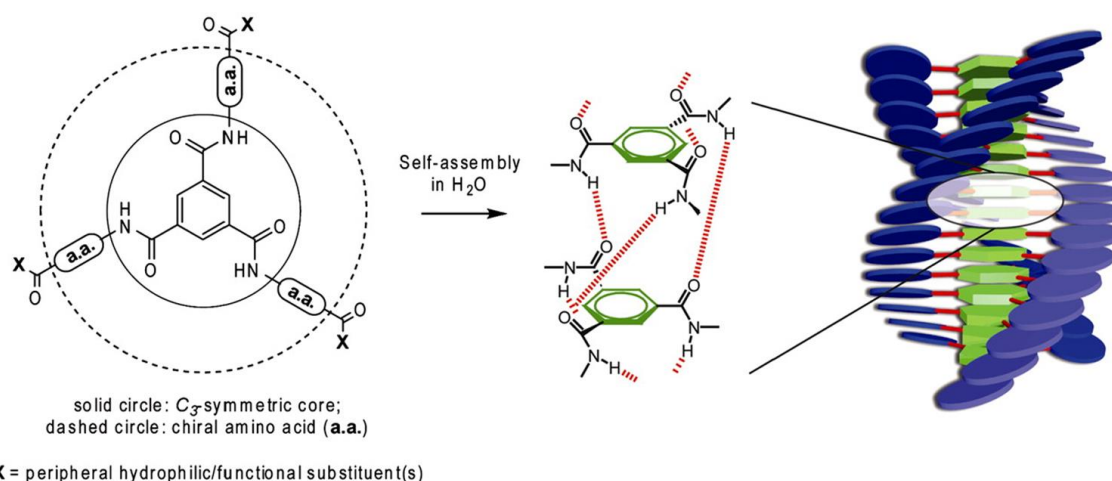


Abbildung 6.1: Schematische Darstellung der Selbstassemblierung scheibchenförmiger Amphiphile: Der hydrophobe BTA-Kern (durchzogener Kreis) dirigiert die Selbstassemblierung in eine spiralförmige Struktur; die hydrophoben, chiralen Aminosäuresubstituenten der zweiten Schicht (gestrichelter Kreis) bestimmen die Händigkeit und Stabilität der Helix; die peripheren hydrophilen Gruppen versehen das Design mit einem amphiphilen Charakter.^[84] Nachdruck aus: P. Besenius, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, 107, 17888–17893. mit der Genehmigung der *National Academy of Sciences*.

arylierten Verbindungen, hat sich das BTA zu einem zentralen Strukturelement zur Herstellung eindimensional (1D) wachsender, supramolekularer Polymere entwickelt.^[259,263–266] Derartige anisotrope, stäbchenförmige Aggregate bergen – in Verbindung mit einer systematischen Funktionalisierung – das Potenzial für biomedizinische Anwendungen.^[267–269]

Im Hinblick auf die Selbstassemblierung unpolarer, Alkyl-funktionalisierter BTA-Strukturen in organischen, nicht-kompetitiven Lösungsmitteln wie Methylcyclohexan (MCH) genügt die Ausbildung der drei zentralen Wasserstoffbrückenbindungen (vgl. Abbildung 6.1, mittig), um die supramolekulare Polymerisation in eine Richtung zu lenken.^[263,264] Bei der Verwendung kompetitiver, polarer Lösungsmittel reichen diese Kräfte jedoch häufig nicht mehr aus, um eine kontrollierte Polymerisation zu gewährleisten. Insbesondere in Wasser ist der Einbau unpolarer Gruppen erforderlich, um potente amphiphile Monomere für die nicht-kovalente Polymerisation herzustellen.^[270,271] Die entscheidende Triebkraft der Selbstassemblierung in wässriger Lösung stellt hierbei der hydrophobe Effekt sowie die durch hydrophobe Abschirmung verstärkten Wasserstoffbrückenbindungen dar.^[84,272,273] Auf diese Weise konnten BESENIUS und MEIJER peptidfunktionalisierte, BTA-basierte Nanostäbchen durch supramolekulare Polymerisation in Wasser herstellen, die beispielsweise durch Integration wasserlöslicher Gd^{III}-Komplexe als MRI-Kontrastmittel Anwendung finden konnten.^[84,274,275]

6.1.2 Selbstassemblierung C₃-symmetrischer Peptidamphiphile

Gewöhnlich bewirkt die hohe Bindungsaffinität der Monomere zueinander in Verbindung mit dem meist kooperativen Mechanismus supramolekularer Polymerisationen ein schier endloses Wachstum und somit die Bildung unkontrolliert langer Nanostäbchen.^[276–278] Um eindimensionale Aggregate wohldefiniert und mit einer begrenzten Längenverteilung durch supramolekulare Polymerisation in Wasser herzustellen, ist es nötig, die hierbei zugrunde liegenden Selbstassemblierungsmechanismen zu kontrollieren. Neben anziehenden, aggregationsinduzierenden Wechselwirkungen, wie dem hydrophoben Effekt, der in Wasser den vermutlich bedeutendsten Beitrag leistet,^[156,279] intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen, π -Stapelung sowie VAN-DER-WAALS-Kräften im Kern C₃-symmetrischer Amphiphile, kann durch abstoßende, aggregationshemmende Wechselwirkungen, die auf sterischer Hinderung oder elektrostatischer Abstoßung beruhen, in der Peripherie der Monomere eine empfindliche Balance ausgebildet werden. Diese erlaubt es, die Kontrolle über den supramolekularen Aggregationsprozess zu erhalten.

Wie ausgewogene Kräfte eine kontrollierte Selbstassemblierung in Wasser ermöglichen, ist in Abbildung 6.2 anhand eines von unserer Gruppe publizierten Beispiels gezeigt.^[240]

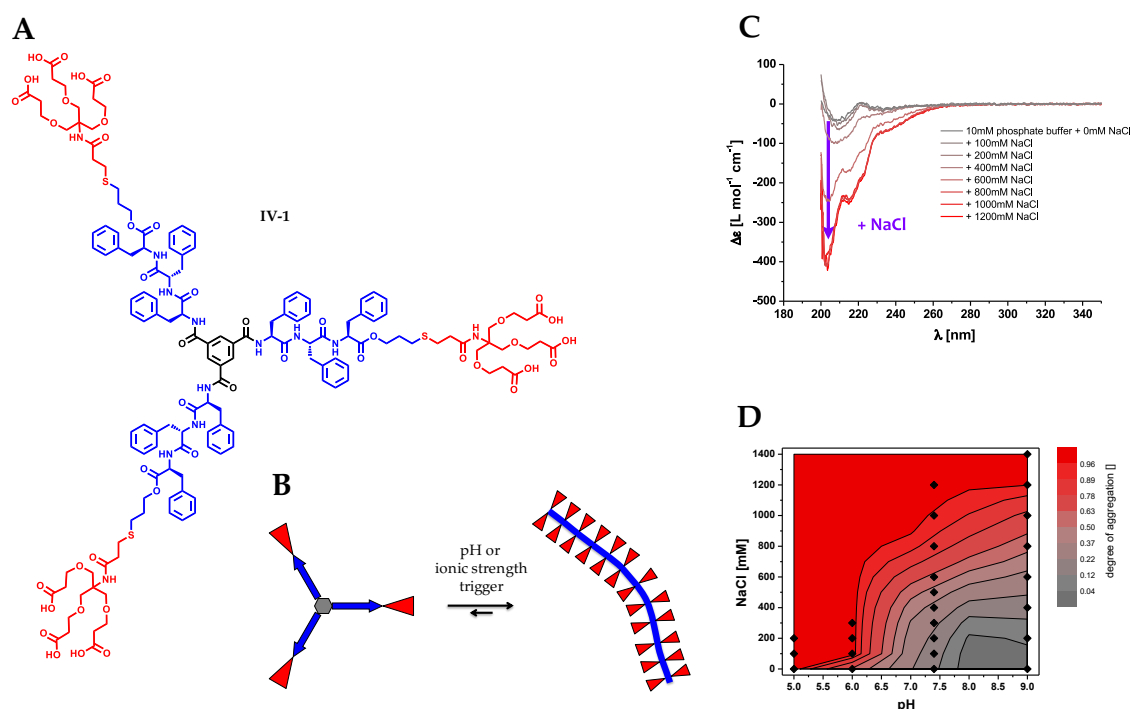


Abbildung 6.2: Selbstassemblierung des C₃-symmetrischen Peptidamphiphils IV-1 in Wasser.^[240] (A) Chemische Struktur des C₃-symmetrischen Peptidamphiphils IV-1; (B) Schematische Darstellung der pH- und Ionenstärke-abhängigen Selbstassemblierung des scheibenförmigen Peptidamphiphils IV-1 in eindimensionale Nanostäbchen in Wasser; (C) CD-spektroskopische Untersuchungen der Selbstassemblierung in Wasser durch Erhöhung der Ionenstärke; (D) Zustandsdiagramm der supramolekularen Polymerisation in Abhängigkeit der Ionenstärke und des pH-Wertes. Nachdruck frei nach Ref. 240 mit der Genehmigung von *The Royal Society of Chemistry*.

Hierbei treibt der hydrophobe, dendritische Nonaphenylalanin-Kern (Abbildung 6.2, A blau) die spontane Bildung eindimensionaler Nanostäbchen in Wasser (Abbildung 6.2, B). Die hohe negative Ladung des NEWKOME-artigen Dendrons, welches drei Carbonsäuren trägt (Abbildung 6.2, A rot), bewirkt nicht nur eine sehr gute Wasserlöslichkeit, sondern begrenzt die supramolekulare Polymerisation in dem Maße, dass anisotrope Aggregate mit Längen von 20–50 nm beobachtet werden können.^[240] Werden diese Ladungen durch Erhöhung der Ionenstärke des Mediums abgeschirmt, kommt es zu einer Schwächung der repulsiven Kräfte, wodurch die Aggregation weiter begünstigt und folglich längere Nanostäbchen hergestellt werden können.^[240,246] Dieser Effekt kann auch im Circular dichroismus (CD)-Spektrum der Salztitration ausgemacht werden (Abbildung 6.2, C). Der Prozess der supramolekularen Polymerisation amphiphiler Peptide geht mit Änderungen in der Sekundärstruktur einher, die mithilfe der CD-Spektroskopie verfolgt werden kann.^[280–283] Neben der Erhöhung der Ionenstärke bewirkt die Senkung des pH-Wertes aufgrund partieller Protonierung der dendritischen Carbonsäuregruppen denselben, aggregationsinduzierenden Effekt. Diese zwei Faktoren ermöglichen es ein binäres Zustandsdiagramm der supramolekularen Polymerisation in Wasser zu formulieren (Abbildung 6.2, D).

Neben elektrostatischen Abstoßungen können auch sterisch anspruchsvolle Dendrone zur Aggregationshemmung eingesetzt werden.^[284] Invers zur Größe der dabei eingesetzten neutralen, TEG-funktionalisierten NEWKOME-Dendrone kann die Länge der selbstassemblierten Nanostäbchen begrenzt werden. Das derartig frustrierte Wachstum, das mit der Balance attraktiver und repulsiver Wechselwirkungen eingestellt werden kann, erlaubt es einen Packungsparameter zu entwickeln, der die Form und Größe der Nanostäbchen definiert.^[284]

Abgesehen von der hydrophilen Peripherie eignet sich insbesondere der aus hydrophoben Aminosäuren bestehende innere Kern der scheibchenförmigen, C_3 -symmetrischen Peptidamphiphile, um das gewünschte Gleichgewicht aggregationsinduzierender und -hemmender Interaktionen geschickt zu justieren. Mit der hohen Bandbreite natürlicher und unnatürlicher Aminosäuren, die unterschiedliche Funktionalitäten aufweisen, ist ein einfacher, synthetischer Zugang zu dieser Feineinstellung bei gleichzeitiger Eingliederung funktioneller Gruppen möglich. So führt der Einbau fluorierter Gruppen aufgrund einer verstärkten hydrophoben Abschirmung zu einer erleichterten supramolekularen Polymerisation und somit einer Angleichung des Phasendiagramms zu Bedingungen mit physiologischer Salzkonzentration und pH-Werten.^[285]

Neben der Verwendung unpolarer Aminosäuren können auch Glutaminsäure- bzw. Lysin-Einheiten (**IV-2** bzw. **IV-3** Abbildung 6.3, **A**) alternierend mit Phenylalanin als β -Faltblatt codierte Struktur in den hydrophoben Teil der C_3 -symmetrischen Monomere eingebettet werden.^[203,286,287] Derartige scheibchenförmige Peptidamphiphile bilden im sauren (Glutaminsäure) bzw. basischen (Lysin) Milieu supramolekulare (Homo-)Polymere aus, die bei entgegengesetzten pH-Werten aufgrund intermolekularer COULOMB-Abstoßungen disassemblieren. Werden diese bei neutralen pH-Wert gegensätzlich geladenen Amphiphile im Neutralen in einem stöchiometrischen Verhältnis gemischt, erfolgt eine Ladungsneutralisation bzw. wird eine attraktive, elektrostatische Wechselwirkung ausgebildet, welche die Bildung eines alternierenden Copolymers zum Ergebnis hat (Abbildung 6.3, **B**).

Die erfolgreiche supramolekulare Copolymerisation kann dabei anhand der entstandenen β -Faltblattstruktur durch Anwesenheit der charakteristischen Bande in der CD-Spektroskopie sowie durch *Cross Polarisation Magic Angle Spinning* (CPMAS)- ^{13}C -NMR-Spektroskopie gezeigt werden.^[203] Weiterhin zeugt die bei der Copolymerisation aufgrund des FÖRSTER-Resonanzenergietransfers (FRET) beobachtete Fluoreszenzlöschung sowie TEM-Aufnahmen im Neutralen von der kontrollierten Selbstassemblierung und der Bildung von Nanostäbchen mit geringen Dispersitäten (Abbildung 6.3, **C**).^[287] Darüber hinaus deuten die elektronenmikroskopischen Ergebnisse auf die Anwesenheit chiraler, supramolekularer Überstrukturen mutmaßlich in Form von Helices hin (vgl. Abbildung 6.2 und Abbildung 6.3, **B–C**).

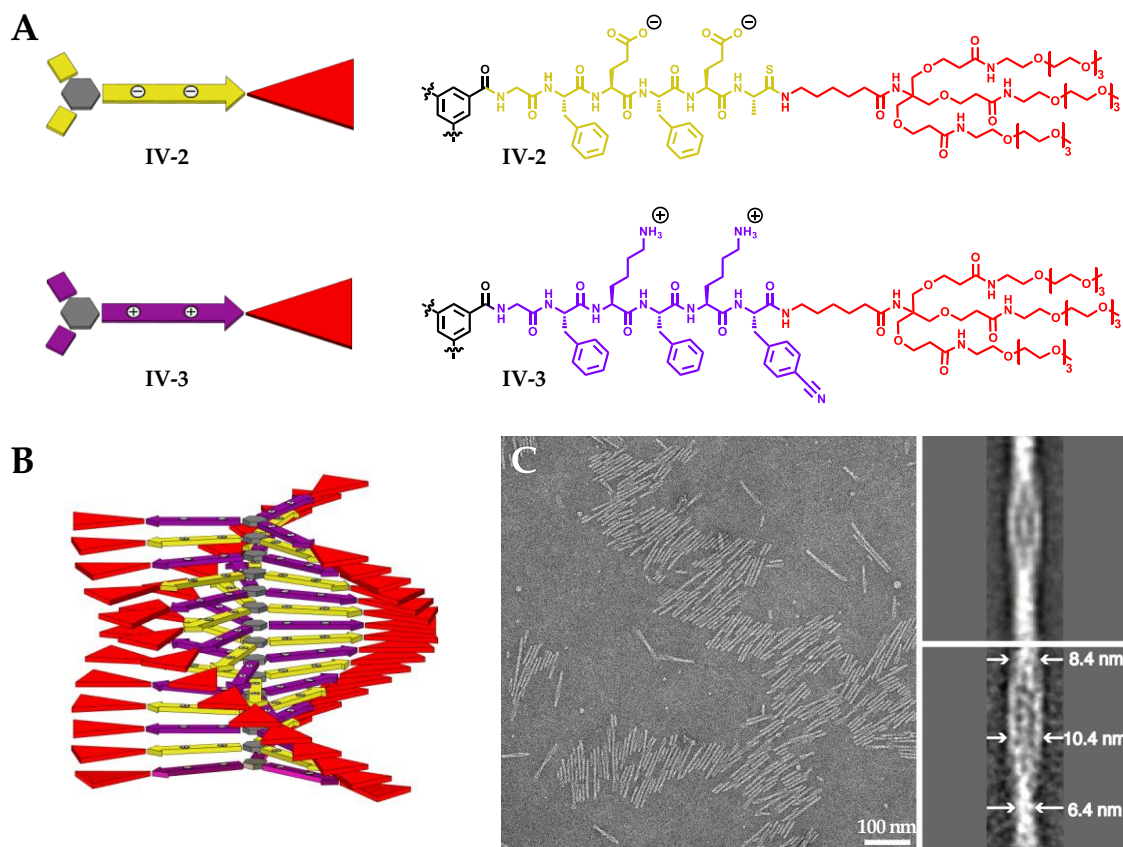


Abbildung 6.3: Supramolekulare Copolymerisation der bei neutralen pH-Wert komplementär geladenen, C₃-symmetrischen Peptidamphiphile in Wasser:^[287] (A) Schematische Darstellung und chemische Struktur der jeweiligen Comonomere auf Basis von Glutaminsäure **IV-2** bzw. Lysin **IV-3**; (B) Schematische Darstellung der supramolekularen Copolymerisation in spiralförmige Nanostäbchen bei neutralem pH-Wert; (C) Negativ kontrastierte TEM-Aufnahmen der supramolekularen Copolymerisation bei neutralem pH-Wert. Nachdruck frei nach: [redacted], [redacted], [redacted], P. Besenius, *Chem. - Eur. J.* 2015, 21, 3304–3309, mit der Genehmigung von John Wiley & Sons, Inc.

Neben der beschriebenen, alternierenden supramolekularen Polymerisation in Lösung konnte diese in unserer Arbeitsgruppe auf Oberflächen übertragen werden.^[288,289] Hierbei war es möglich komplementär geladene, C₃-symmetrische Monomere unter kinetischer Kontrolle auf elementaren Gold-Oberflächen sequenziell aufzutragen. Diese Strategie ist besonders vorteilhaft, da so die Höhe der Copolymerbürsten genau eingestellt werden kann. Eine derartig kontrollierbare, eindimensionale Polymerisation basierend auf dem Wechselspiel anziehender und abstoßender, supramolekularen Kräfte bietet eine vielversprechende Plattform, um pH-schaltbare, selbstassemblierte Materialien herzustellen, die durch einen externen Reiz angesprochen werden können.^[257,290]

6.2 Motivation

Basierend auf den in unserer Arbeitsgruppe gesammelten Erfahrungen zur kontrollierten, supramolekularen Polymerisation C₃-symmetrischer Peptidamphiphile, die in Wasser anisotrope Nanostäbchen ausbilden, beschreibt dieses Kapitel die Herstellung scheibchenförmiger Au^I-Metalloamphiphile, die als Monomere in der eindimensionalen Selbstassemblierung in Wasser eingesetzt werden sollten. Das Design dieser C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphile **IV-4** und **IV-5** basiert auf dem etablierten BTA-Kern (Abbildung 6.4, grau), an dem sich eine hydrophobe Peptidsequenz anschließt

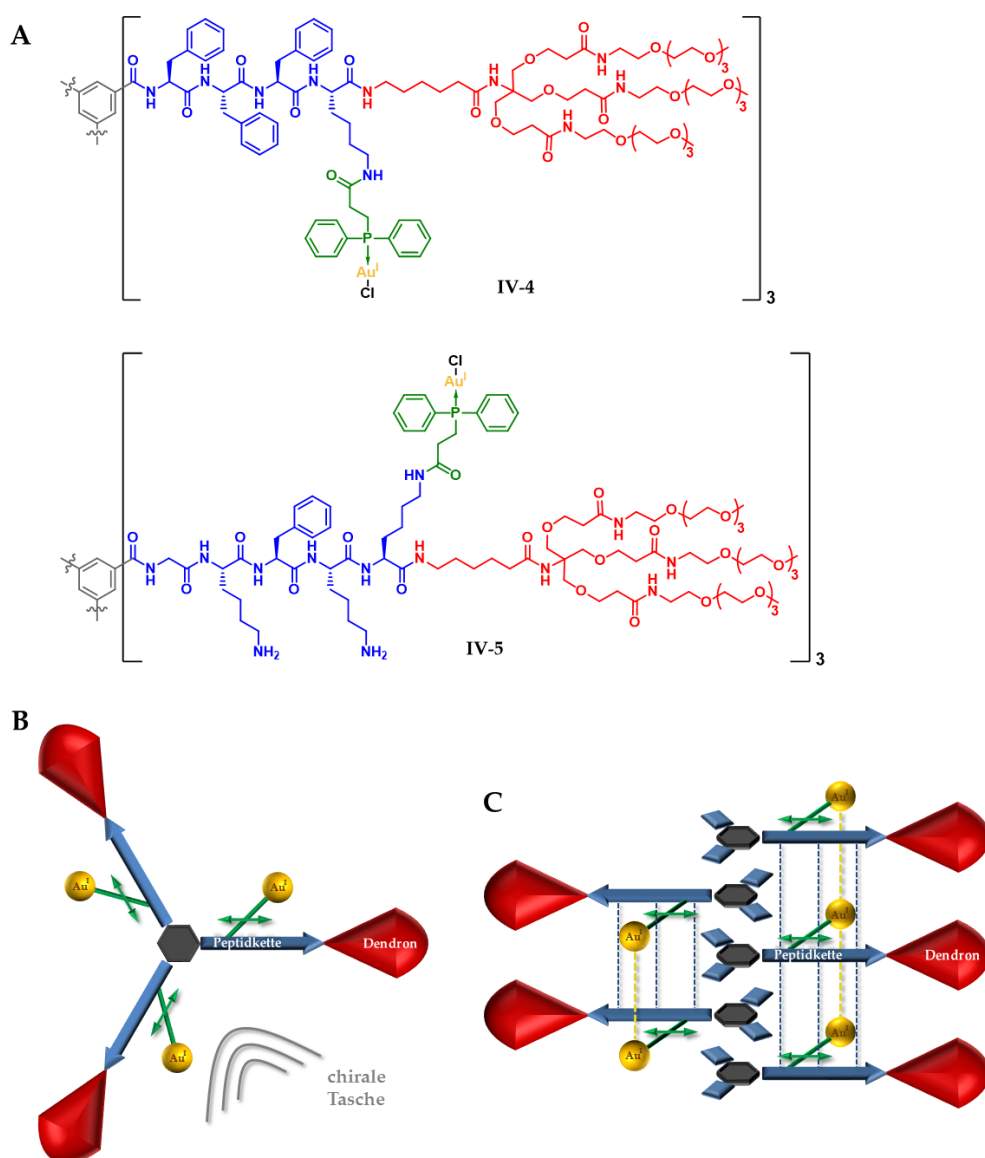


Abbildung 6.4: Selbstassemblierung neutraler, C₃-symmetrischer Au^I-Metalloamphiphile durch Liganden-Funktionalisierung in der peptidischen Seitenkette: Chemische Strukturen der peptidischen, Au^I-Metalloamphiphile **IV-4** und **IV-5** (**A**) und schematische Darstellung (**B**: Draufsicht, **C**: vereinfachte Seitenansicht) zur angestrebten Selbstassemblierung der amphiphilen Au^I-Komplexe in eindimensionale Nanostäbchen in Wasser.

(Abbildung 6.4, blau). Diese besteht entweder aus einer sehr hydrophoben, stark aggregationsinduzierenden Phenylalanin-reichen Einheit (**IV-4**) oder einem Lysin- und Phenylalanin-haltigem Block (**IV-5**), der durch Veränderung des pH-Wertes potenziell schaltbar wäre (Abbildung 6.4, **A**). Das neutrale, TEG-basierte NEWKOME-Dendron (Abbildung 6.4, rot) sollte die Wasserlöslichkeit gewährleisten und wie in Kapitel 6.1.2 beschrieben einer unkontrollierten Polymerisation entgegenwirken. Der Einbau des Au^I-Komplexes sollte – im Gegensatz zu den ersten drei Kapiteln – zunächst nicht über einen anionischen Ligandenaustausch, sondern durch Funktionalisierung des Carbonsäuresubstituierten Phosphan-Liganden im Chlorido[(2-carboxyethyl)diphenylphosphan]-gold(I)-Komplex erfolgen (Abbildung 6.4, grün).

Um kürzere, intermolekulare Au^I...Au^I-Abstände (Abbildung 6.4, **C** gelbe Striche) im eindimensionalen Aggregat zu erreichen und somit potenzielle, attraktive aurophile Wechselwirkungen zu fördern, sollte ein sterisch weniger anspruchsvoller Ligand verwendet werden. Zudem kann die Position der Au^I-funktionalisierten, unnatürlichen Aminosäure in der Aminosäuresequenz variiert werden, um diese Geometrie zu manipulieren (Abbildung 6.4, **B–C** grüne Striche).

6.3 Ergebnisse und Diskussion

Wie eingangs erwähnt, wurde zur Herstellung C_3 -symmetrischer Au^I -Metalloamphiphile im Rahmen dieses Kapitels auf den anionischen Ligandenaustausch des Chlorido-Liganden der Au^I -Komplexe $[Au^I Cl(PR_3)]$ mit Alkynyl-Derivaten verzichtet. Wenngleich im Zuge der Masterarbeit vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich des direkten anionischen Ligandenaustausches durch Reaktion hydrophober, C_3 -symmetrischer Trialkine mit dem dreifach sulfonierten Au^I -Komplex $[Au^I Cl(tppts)]$ (**II-19**) im Basischen beobachtet werden konnten, war es letztlich nicht möglich, derartige scheibchenförmige, amphiphile Au^I -Komplexe rein und selektiv herzustellen. Wie in Kapitel 4.3.2 bereits diskutiert, ist bei Verwendung des TPPTS-Liganden eine Trennung der verschiedenen, hochgeladenen Spezies nahezu unmöglich.

Während im dritten Ergebniskapitel der alternative synthetische Zugang über die Amidierung aktivierter NHS-Ester mit dem Amin-funktionalisierten, TPPTS-basierten σ -Alkynyl(phosphan)gold(I)-Komplex **II-27** zum Erfolg führte (Abschnitt 5.3.1), konnte diese Strategie nicht auf C_3 -symmetrische Au^I Metalloamphiphile übertragen werden. Neben der beschriebenen, schwierigen Aufreinigung stellt die benötigte Dreifachsubstitution eine erhöhte Anforderung an eine saubere, selektive Ligation dar, die bisher in Bezug auf die Alkynyl-Derivate nicht erfüllt werden konnte.

Aus diesem Grund erfolgte in diesem Kapitel die Einführung des Au^I -Komplexes über die Funktionalisierung des neutralen Phosphan-Liganden. Hierbei wurde auf den von [REDACTED] und [REDACTED]

bereitgestellten Chlorido[(2-carboxyethyl)diphenylphosphan]gold(I)-Komplex **IV-6** zurückgegriffen (Abbildung 6.5). Die Wahl

dieses Phosphan-Liganden wurde inspiriert

durch die Veröffentlichung von [REDACTED] und Mitarbeitern, die den Au^I -Komplex **IV-6** zur Herstellung Dendrimer-basierter, multinuklearer Au^I -Komplexe einsetzten,^[291] sowie von den Arbeiten der Gruppen von [REDACTED] [REDACTED] und [REDACTED] die anstelle der Propionsäure Propylamin einsetzten und über NHS-Ligation Chlorido(phosphan)-gold(I)-Komplexe mit Fluoreszenzsonden wie Bordipyrrin(BODIPY)-Komplexen verknüpften, um potenzielle Derivate für den Einsatz in der Theranostik herzustellen.^[292]

Ein weiterer Vorteil dieses Alkyldiphenylphosphans ergibt sich aus dem verminderten sterischen Anspruch dieses Liganden. Wie an der in Abschnitt 3.3.2 gezeigten Kristallstruktur des σ -Alkynyl(triphenylphosphan)gold(I)-Komplexes **I-11** deutlich wird (vgl. Abbildung 3.8), schirmen die in den Ergebniskapiteln I–III vorgestellten, wasserlöslichen

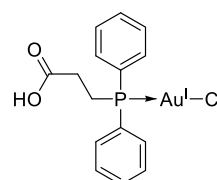


Abbildung 6.5: Chemische Struktur des Chlorido[(2-carboxyethyl)diphenylphosphan]gold(I)-Komplexes **IV-6**.

Triarylphosphane in [Au^ICl(**I-6**)] und [Au^ICl(tppts)] (**II-19**) das Au^I-Zentrum ab. Obgleich bei dem Triarylphosphan-basierten Au^I-Metalloamphiphil **III-13** die Ausbildung kurzer Au...Au-Distanzen möglich scheint, wie die Photolumineszenzmessungen zeigen (vgl. Abschnitt 5.3.2), bietet der sterisch weniger anspruchsvolle (Phosphan)gold(I)-Komplex **IV-6** eine verbesserte Plattform, um die Au^I-Atome zu adressieren und somit die potenzielle Ausbildung aurophiler Wechselwirkungen zu fördern.

6.3.1 C₃-symmetrisches Au^I Metalloamphiphil der ersten Generation

6.3.1.1 Synthese des C₃-symmetrischen Au^I Metalloamphiphils **IV-4**

Die Darstellung des scheibchenförmigen, Phenylalanin-reichen Au^I-Metalloamphiphils der ersten Generation **IV-4** erfolgte in einer sechsstufigen Synthese ausgehend von kommerziell erhältlichen Aminosäuren, dem Chlorido[(2-carboxyethyl)diphenylphosphan]-gold(I)-Komplex **IV-6** (Abbildung 6.5) und dem hydrophilen, Amin-funktionalisierten Dendron **IV-8** (Abbildung 6.6), das analog zu dem von unserer Arbeitsgruppe publizierten und im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter erläuterten Protokoll hergestellt wurde.^[287]

Im ersten Schritt wurde das Fmoc-blockierte Tetrapeptid der Sequenz Fmoc-Phe-Phe-Phe-Lys(Boc)-OH (**IV-7**) mittels etablierter, Fmoc-basierter Festphasenpeptidsynthese (SPPS) nach  am 2-Chlorotriethylchlorid(2CTC)-Harz hergestellt (Abbildung 6.6). Die Beladung des 2CTC-Harzes wurde unter Verwendung des am N-Terminus Fmoc-blockiertem und in der Seitenkette *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-geschütztem Lysins und der Base DIPEA, gefolgt von der Zugabe von Methanol zur Deaktivierung nicht umgesetzter Funktionalitäten durchgeführt. Im Wechsel mit der Piperidin-vermittelten Fmoc-Deblockierung erfolgte die Kettenverlängerung durch Kupplung mit Fmoc-blockiertem Phenylalanin unter Einsatz von *O*-Benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) als Kupplungsreagenz und DIPEA als Base automatisiert am Peptidsynthesizer. Darüber hinaus wurde 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) der Kupplung zugesetzt, um einer möglichen Epimerisierung der verwendeten, proteinogenen L-Aminosäuren entgegenzuwirken. Nach Abspaltung vom 2CTC-Harz unter Zuhilfenahme des mäßig sauren Reagenzes 2,2,2-Trifluorethanol (TFE), konnte das Tetrapeptid **IV-7** unter Erhalt sowohl der Fmoc- als auch säurelabilen Boc-Schutzgruppe in einer exzellenten Ausbeute von 97% erhalten werden (Abbildung 6.6).

Das so erhaltene Tetrapeptid **IV-7** wurde im zweiten Schritt durch PyBOP-vermittelte Amidierung mit dem hydrophilen, TEG-funktionalisiertem Dendron **IV-8** verknüpft (Abbildung 6.6). Aufgrund der hohen Basizität des primärenamins in **IV-8** wurde 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) zugegeben, um eine Epimerisierung zu verhindern. So

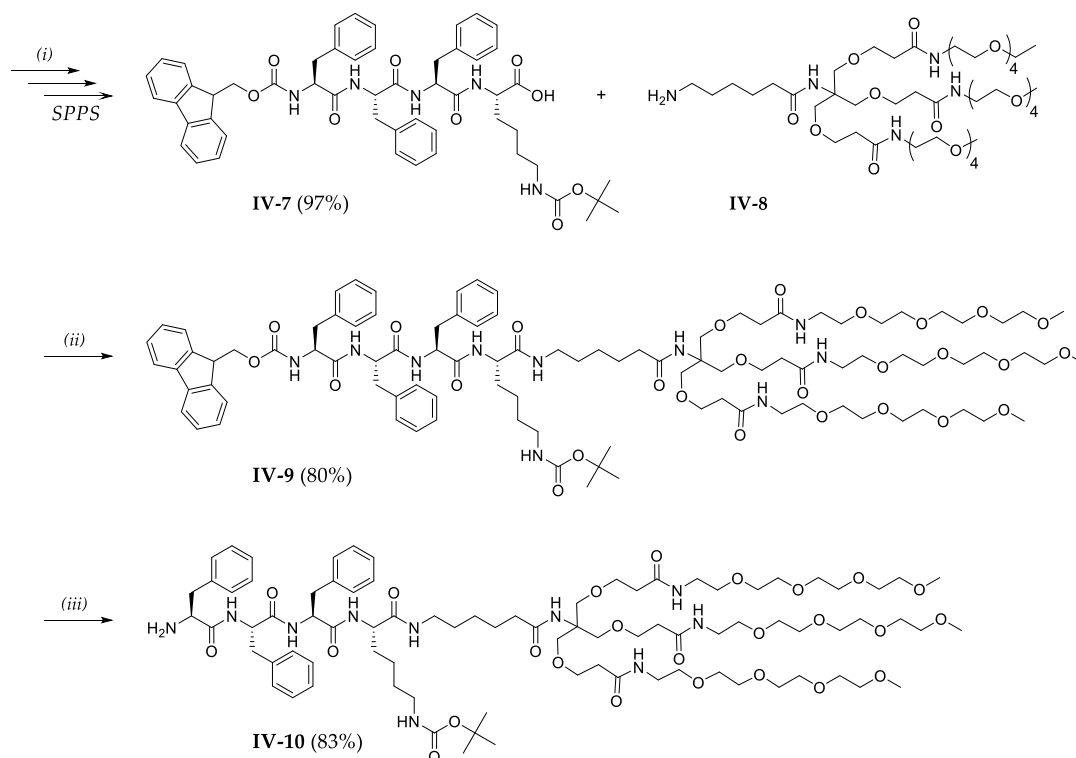


Abbildung 6.6: Synthese des Phenylalanin-reichen, amphiphilen Seitenarms **IV-10**: (i) SPPS am 2CTC-Harz: 1. Beladung: a) Fmoc-Lys(Boc)-OH, DIPEA, DCM, DMF, RT, 1 h; b) MeOH, RT, 15 min (erhaltene Beladung: 0,95 mmol/g); 2. SPPS: a) Kupplung: Fmoc-Phe-OH, HBTU, HOBt, DIPEA, DMF, RT, 1 h; b) Fmoc-Abspaltung: Piperidin, DMF (Wiederholung beider Schritte zur entsprechenden Kettenverlängerung); 3. Abspaltung: TFE, DCM, RT, 45 min (wiederholt); (ii) PyBOP, HOAt, DIPEA, THF, DMF, RT, 19 h; (iii) Piperidin, DMF, RT, 30 min (2x).

konnte das Fmoc-blockierte Peptidamphiphil **IV-9** nach Größenausschlusschromatographie (Sephadex™ LH-20) in einer guten Ausbeute von 80% gewonnen werden. Die anschließende Deblockierung der Fmoc-Gruppe unter Verwendung von Piperidin in DMF lieferte in der dritten Stufe der Synthese den N-terminal freien, Phenylalanin-reichen Seitenarm **IV-10** in einer erneut guten Ausbeute von 83% (Abbildung 6.6).

Auf Grundlage dieses in drei Stufen hergestellten, amphiphilen Seitenarms **IV-10** wurde im vierten Schritt die Kupplung an den C₃-symmetrischen Kern studiert. Hierbei wurde auf das trifunktionelle Säurechlorid Benzol-1,3,5-tricarbonsäurechlorid (BTCC, **IV-11**) zurückgegriffen (Abbildung 6.7). Nachdem das BTCC mit einem leichten Überschuss des Amins **IV-10** und DIPEA versetzt wurde und in einer konzentrierten Lösung über Nacht gerührt wurde, zeigte das ¹H-NMR-Spektrum der Rohmischung (nicht abgebildet) keinen vollständigen Umsatz zum dreifach substituierten Produkt. Auch die nachträgliche Zugabe von PyBOP und DIPEA sowie die langsame Aufkonzentrierung unter Argon führte nicht zur vollständigen Dreifachsubstitution, wie im Folgenden anhand des mittels Größenausschlusschromatographie (Sephadex™ LH-20) aufbereiteten Ansatzes erläutert wird.

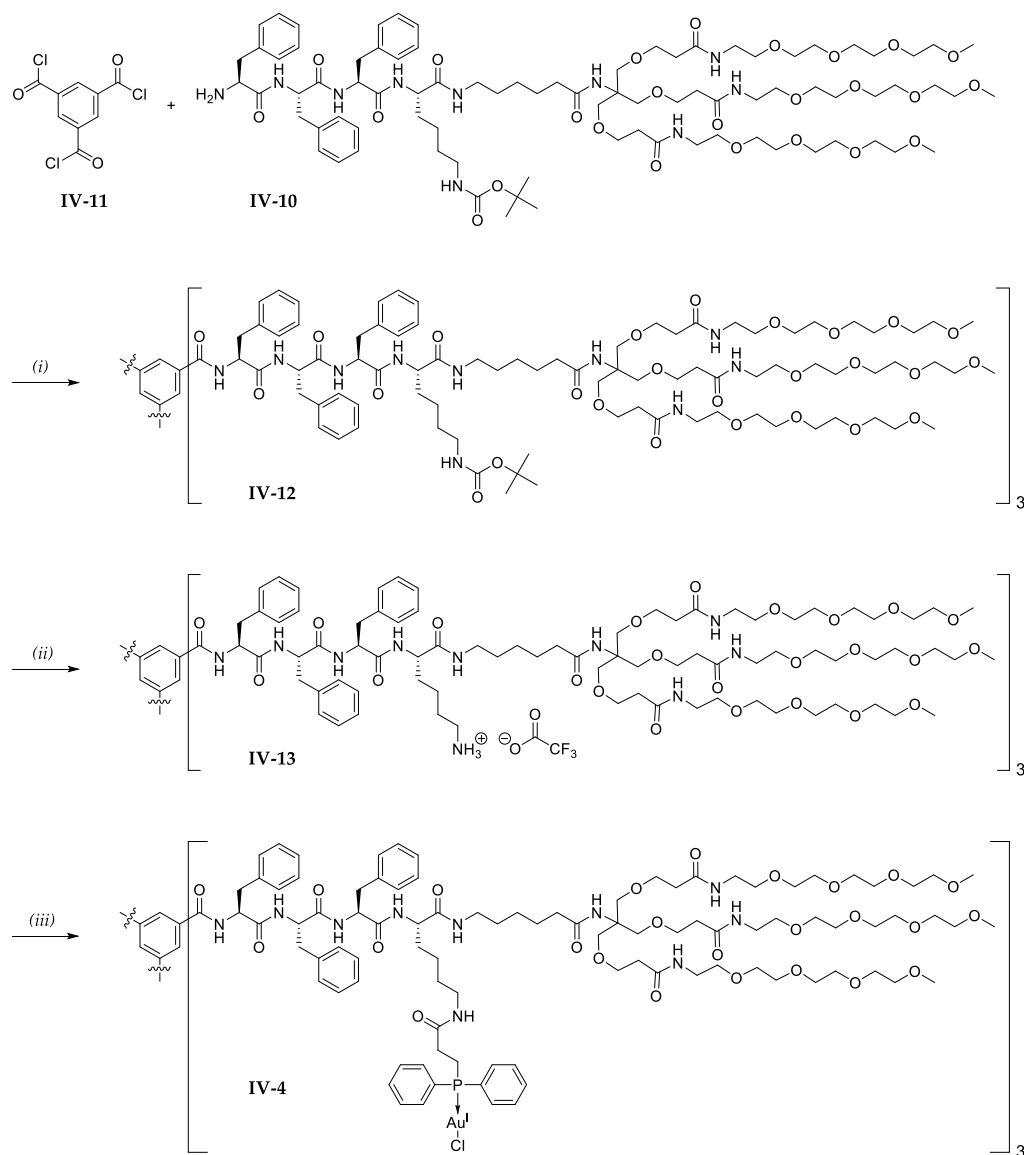


Abbildung 6.7: Synthese des Phenylalanin-reichen, C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphils **IV-4**:³ (i) PyBOP, DIPEA, RT, 3 d; (ii) TFA, DCM, RT, 30 min (2x); (iii) **IV-6**, EDC·HCl, NHS, DIPEA, DMF, RT, 18 h.

In Abbildung 6.8 ist das ¹H-NMR-Spektrum (**B**) dieser Probe im Vergleich zu dem Amin-funktionalisierten, amphiphilen Seitenarm **IV-10** (**A**) in DMSO-*d*₆ gezeigt. Neben dem bei $\delta \approx 4,74$ ppm entstandenen Signal, das dem α -ständigen Proton des N-terminalen Phenylalanins zugeordnet werden kann, weist das Dublett bei $\delta = 8,62$ ppm, das auf das Amid des BTA-Kerns zurückgeführt werden kann, auf eine (in Teilen) erfolgreiche Amidierung hin. Als besonders erfolgversprechend ist das Singulett bei $\delta = 8,14$ ppm anzusehen. Dieses Signal – im ¹H-NMR-Spektrum mit einem Stern markiert – stammt von den aromatischen Protonen des dreifach funktionalisierten BTA-Kerns. Des Weiteren ist in Abbildung 6.8 das zweifach amidierte und einfach methylveresterte Produkt **IV-12-Di**,

³ Auf die Angabe der Ausbeuten wurde aufgrund der nicht entfernbaren Verunreinigung durch die entsprechenden zweifach substituierten Derivate verzichtet.

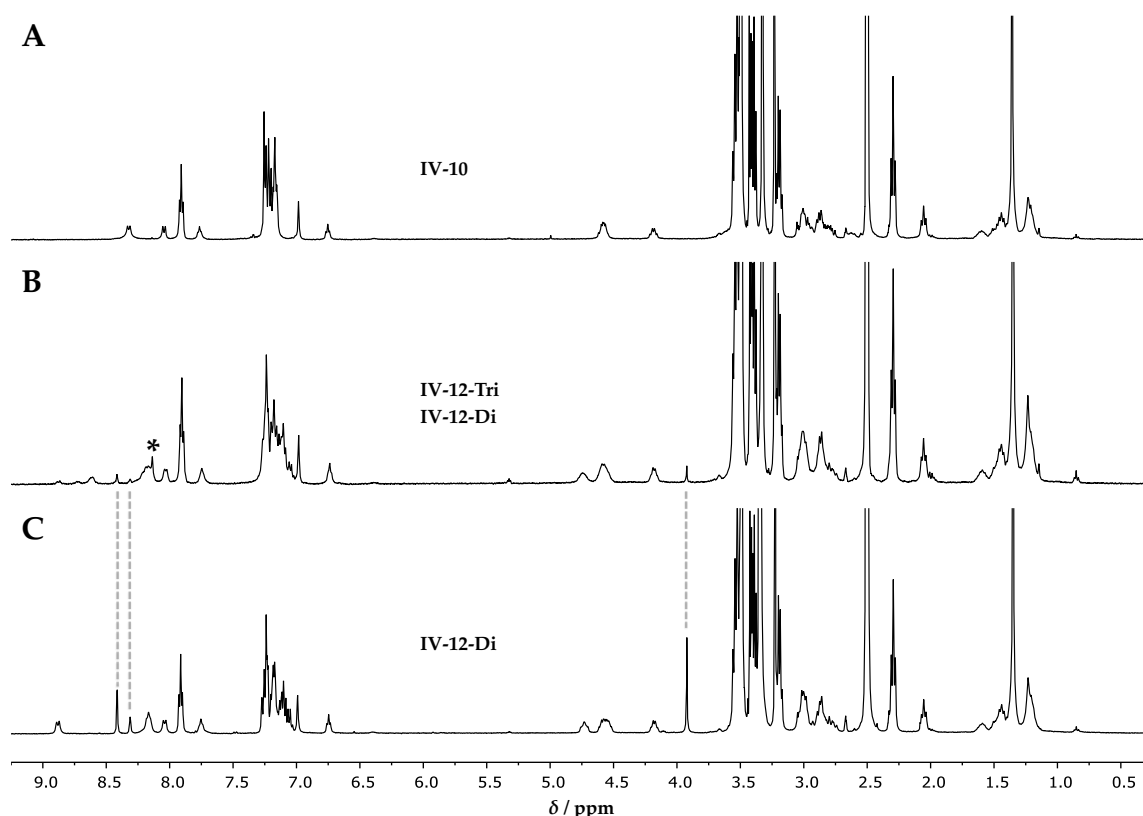


Abbildung 6.8: Vergleich der ^1H -NMR-spektroskopischen Daten (vertikal abgeschnitten) hinsichtlich der untersuchten Kupplungsreaktion des amphiphilen Seitenarms **IV-10** an BTCC: ^1H -NMR-Spektrum des Amins **IV-10** (A), der durch Größenausschlusschromatographie (SephadexTM LH-20, MeOH) aufgereinigten Reaktionsmischung (B) und des zweifach substituierten und einfach methylveresterten Produktes **IV-12-Di**, das in einem separaten Versuch nach RP-HPLC erhalten wurde (C) in $\text{DMSO}-d_6$.

das in einem separaten Versuch nach RP-HPLC erhalten werden konnte, gezeigt (C). Im Vergleich zum diskutierten Ansatz (B) zeugen sowohl die zwei chemisch nicht äquivalenten aromatischen Protonen des zweifach funktionalisierten Kerns als auch das Signal der Methylestergruppe (Abbildung 6.8, gestrichelt) von der teilweisen Verunreinigung des dreifach funktionalisierten Produktes **IV-12-Tri** mit **IV-12-Di**.

Die ^1H -NMR-spektroskopischen Analysen decken sich mit massenspektroskopischen Ergebnissen, die mittels Matrix-assistierter Laser-Desorption/Ionisation (MALDI) mit der Flugzeitanalyse (*time of flight*, ToF) erhalten wurden. So konnte im MALDI-ToF-MS-Spektrum neben dem disubstituierten Produkt **IV-12-Di** mit einem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis $m/z = 3589,9$ bzw. $m/z = 3603,6$ (berechnet für das Zentrum der Peakgruppe $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $m/z = 3587,3$ bzw. $[\text{M}+\text{K}]^+$: $m/z = 3603,4$) nur das trisubstituierte Produkt **IV-12-Tri** mit $m/z = 5244,9$ (berechnet für das Zentrum der Peakgruppe $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $m/z = 5243,3$) zugeordnet werden (Abbildung 6.9). Die im Vergleich zur ^1H -NMR-Analyse umgekehrten Intensitäten des di- und trisubstituierten Produktes können mit der ineffizienteren Ionisierbarkeit mit zunehmendem Molekulargewicht begründet werden.

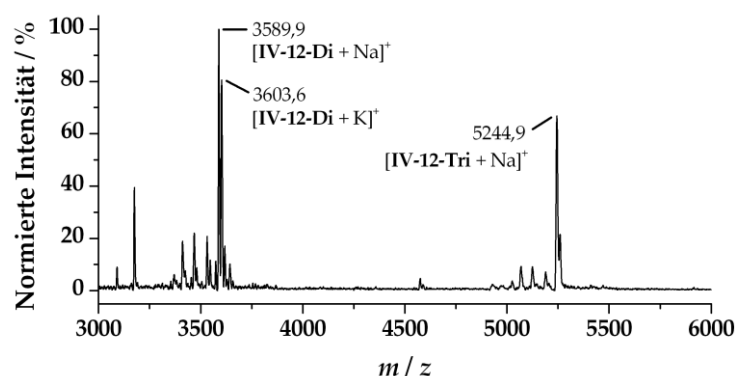


Abbildung 6.9: (+)-MALDI-ToF-MS-Spektrum der durch Größenausschlusschromatographie (SephadexTM LH-20, MeOH) aufgereinigten Reaktionsmischung der untersuchten Kupplungsreaktion des amphiphilen Seitenarms **IV-10** an BTCC gemessen in Methanol unter Verwendung von Sinapinsäure (SA) als Matrix.

Im Rahmen dieser Arbeit war es leider nicht möglich die Dreifachsubstitution des Kerns mit dem sterisch anspruchsvollen amphiphilen Seitenarm **IV-10** vollständig durchzuführen, weshalb auf die Angabe der Ausbeuten sowie genauer NMR-spektroskopischer Auswertungen ab dieser Stufe verzichtet wurde. Der Versuch in noch konzentrierter Lösung zu arbeiten scheiterte an der Gelierung in DMF und auch die präparative Trennung mittels RP-HPLC führte aufgrund sehr ähnlicher Retentionszeiten der Derivate **IV-12-Di** und **IV-12-Tri** nicht zum Erfolg. Da das Produkt eindeutig hergestellt werden konnte und ansonsten als rein angesehen werden kann, wurde mit dieser Mischung an di- und trisubstituierten Produkt im Verhältnis von ca. 1 / 2 weitergearbeitet, um die Selbstassemblierung in Wasser zu erproben.

Nach saurer Deblockierung der zuvor in **IV-12** Boc-geschützten Amine in der Seitenkette des Lysins unter Zuhilfenahme von TFA im fünften Schritt, wurde in der sechsten Stufe das erhaltene Triamin **IV-13** mit dem Chlorido[(2-carboxyethyl)diphenylphosphan]-gold(I)-Komplex **IV-6** verknüpft (Abbildung 6.7). Die Amidierung erfolgte hierbei mit dem Kupplungsreagenz EDC und unter Zuhilfenahme von NHS in basischer Lösung.

Erneut kann der Erfolg der Amidierung anhand massenspektroskopischer Analyse verdeutlicht werden. So zeigt das MALDI-ToF-MS-Spektrum der Reaktionsmischung dieses Versuches wieder nur zwei identifizierbare Signale, die auf eine vollständige Verknüpfung mit dem Au^I-Komplex hindeuten (Abbildung 6.10). Wie erwartet, kann das zweiarmlige Produkt **IV-4-Di** mit $m/z = 4333,8$ bzw. $m/z = 4347,5$ (berechnet für das Zentrum der Peakgruppe $[M+Na]^+$: $m/z = 4332,4$ bzw. $[M+K]^+$: $m/z = 4348,5$) sowie das gewünschte, dreiarmlige Produkt **IV-4-Tri** mit $m/z = 6363,5$ (berechnet für das Zentrum der Peakgruppe $[M+Na]^+$: $m/z = 6360,9$) zugeordnet werden.

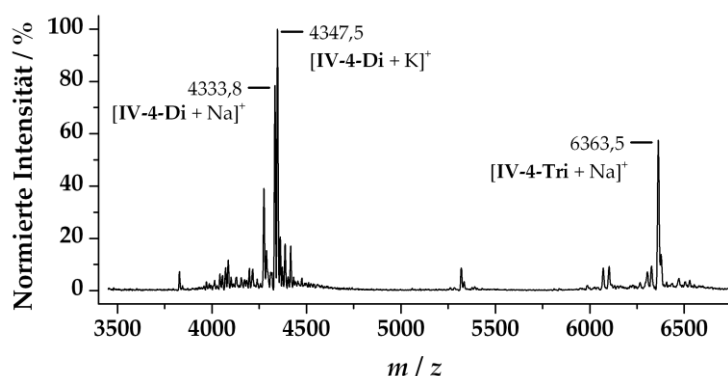


Abbildung 6.10: (+)-MALDI-ToF-MS-Spektrum (Reaktionsmischung) des Phenylalanin-reichen, C_3 -symmetrischen Au^I -Metalloamphiphils **IV-4** gemessen in Methanol unter Verwendung von α -Cyano-4-hydroxymizinsäure (HCCA) als Matrix.

6.3.1.2 Selbstassemblierung des C_3 -symmetrischen Au^I -Metalloamphiphils **IV-4**

Das so erhaltene, ein wenig durch das disubstituierte Derivat **IV-4-Di** verunreinigte, Phenylalanin-reiche, C_3 -symmetrische Au^I -Metalloamphiphil **IV-4** wurde hinsichtlich seines Potentials, als Monomer einer supramolekularen Polymerisation in Wasser zu fungieren, untersucht. Wie in Abschnitt 6.1.2 erläutert, eignet sich die CD-Spektroskopie hervorragend, um die Selbstassemblierung peptidischer Amphiphile zu verfolgen. Das scheibchenförmige Monomer **IV-4**, das sich als äußerst wasserlöslich in TRIS-Puffer bei neutralem pH-Wert präsentierte, zeigt in der CD-spektroskopischen Analyse die für β -Faltblätter charakteristische CD-Bande mit einem ausgeprägtem Minimum bei $\lambda = 215$ nm (Abbildung 6.11, schwarz). Die Existenz dieser CD-Bande spricht, aufgrund der für Oligophenylalanine erwarteten β -Faltblattstruktur (vgl. Abbildung 6.2),^[240,293] für die Anwesenheit einer intermolekular zwischen den Monomeren ausgebildeten Sekundärstruktur und somit erfolgreichen supramolekularen Polymerisation des C_3 -symmetrischen Au^I -Metalloamphiphils **IV-4**.

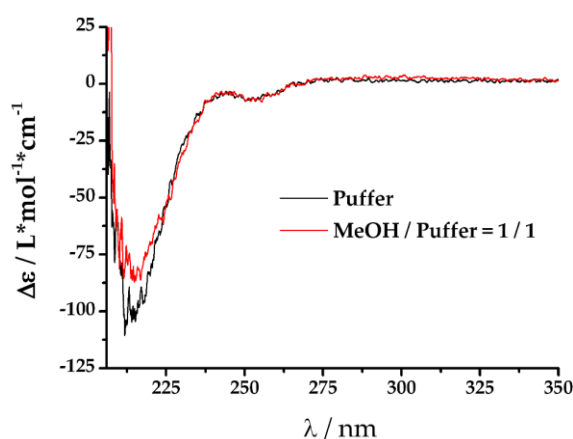


Abbildung 6.11: CD-Spektren des Phenylalanin-reichen, C_3 -symmetrischen Au^I -Metalloamphiphils **IV-4** in einer 50 μ M Lösung in TRIS-Puffer (20 mM, pH 7,4) bzw. einer Mischung dieses Puffers mit Methanol (Puffer / MeOH = 1 / 1) bei 293 K.

Interessanterweise konnte bei Messung in 50 Vol.-% Methanol keine nennenswerte Veränderung des CD-Spektrums im Vergleich zur Messung im reinen Puffer beobachtet werden (Abbildung 6.11, rot). Dies ist insofern beachtlich, da bei diesem Gehalt an Methanol in dem von unserer Arbeitsgruppe bereits untersuchten, C₃-symmetrischen Peptidamphiphil, das sich nur durch den Einbau der unnatürlichen, Au^I-funktionalisierten Aminosäure von **IV-4** unterscheidet, der Aggregationsgrad der Selbstassemblierung nur noch etwa 5% betrug.^[284]

Folglich verdeutlichen diese Ergebnisse, wie sensibel die Balance attraktiver und repulsiver Kräfte im Hinblick auf die supramolekulare Polymerisation in Wasser ist. Ob die erhöhte Triebkraft der Selbstassemblierung des C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphils **IV-4** in Wasser mit aurophilen Wechselwirkungen verbunden ist oder ob die erhöhte Hydrophobizität alleinige Ursache der verstärkten Aggregation ist, kann nicht abschließend geklärt werden. In jedem Fall scheint sich die mäßige Verunreinigung durch das disubstituierte Produkt nicht nennenswert aggregationshemmend auf die supramolekulare Polymerisation auszuwirken.

Um die Morphologie des supramolekularen Polymers aufzuklären, wurden TEM-Messungen in Zusammenarbeit mit [REDACTED] vorgenommen. Hierfür wurde dieselbe wässrige Stammlösung, wie für die CD-spektroskopische Analyse verwendet wurde, auf einen dünnen Kohlenstoff-Trägerfilm aufgebracht und anschließend unter Verwendung einer wässrigen Uranylacetat-Lösung (2,0 Gew.-%) negativ kontrastiert. Die TEM-Aufnahmen zeigen eindeutig die Anwesenheit von Nanostäbchen, wie sie für dieses Design erwartet wurden (Abbildung 6.12). Zudem erscheinen diese anisotropen, supramolekularen Aggregate sehr rigide, was mit dem starken Übergewicht attraktiver Wechselwirkungen gegenüber den repulsiven Kräften in Zusammenhang stehen könnte.

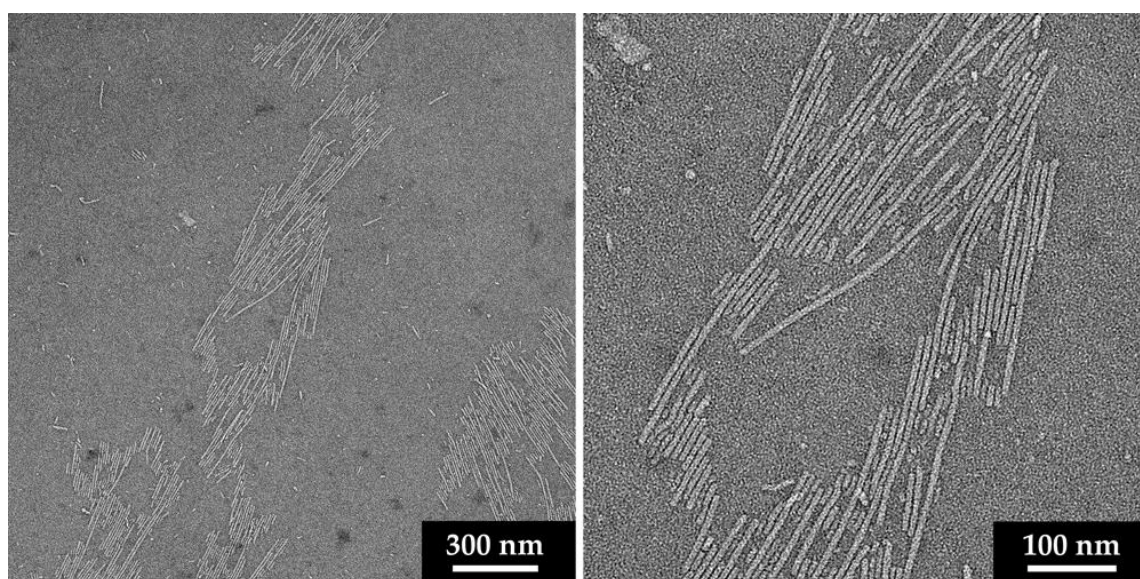


Abbildung 6.12: TEM-Aufnahmen des Phenylalanin-reichen, C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphils **IV-4** (50 μ M in 20 mM TRIS-Puffer bei pH 7,4) nach Auftragung auf einen dünnen Kohlenstoff-Trägerfilm und negativer Kontrastierung unter Verwendung einer wässrigen Uranylacetat-Lösung (2,0 Gew.-%).

6.3.2 C₃-symmetrisches Au^I-Metalloamphiphil der zweiten Generation

Auf Grundlage dieser vielversprechenden Ergebnisse hinsichtlich der eindimensionalen, supramolekularen Polymerisation des scheibchenförmigen, Phenylalanin-reichen Au^I-Metalloamphiphils der ersten Generation **IV-4** in Wasser, wurde das potenziell pH-schaltbare Lysin- und Phenylalanin-haltige, C₃-symmetrische Au^I-Metalloamphiphil der zweiten Generation **IV-5** entwickelt (vgl. Abbildung 6.4). Aufgrund der hohen Triebkraft zur Selbstassemblierung des Au^I-Metalloamphiphils der ersten Generation **IV-4** in Wasser wurden sowohl pH-sensitive Amine in den Lysin-Seitenketten eingebaut als auch die Hydrophobizität durch die Reduzierung auf ein Phenylalanin in der Peptidkette gesenkt.

Um das Risiko einer unvollständigen Substitution am BTA-Kern zu verringern, wurde in diesem Zusammenhang auch die Synthesestrategie optimiert. Die Grundidee der Optimierung bestand darin, die Synthese des hydrophoben Kerns von dem hydrophilen Dendron zu trennen. Dieser Ansatz vereinfacht (aus sterischen Gründen) nicht nur die Dreifachsubstitution, sie bietet auch eine Plattform, um die Balance attraktiver und repulsiver Kräfte nach dem Baukastenprinzip divergent einzustellen. Da dieses Gleichgewicht am einfachsten über die Wahl der verwendeten Aminosäuren (vgl. Abschnitt 5.1.1) und somit über den hydrophoben Kern des Au^I-Metalloamphiphils eingestellt werden kann, wurde der Au^I-Komplex ferner in das hydrophile Dendron eingebracht. Im finalen Molekül befindet sich dieser in der Seitenkette des Lysins, das C-terminal die letzte Aminosäure der Peptidkette darstellt (vgl. Abbildung 6.4). Die modulare Zusammensetzung des Au^I-Metalloamphiphils bietet obendrein den Vorteil, dass sich die Molekulargewichte der Bausteine auf der kritischen Synthesestufe der Amidierung drastisch ändern, wodurch eine Aufreinigung mittels Größenausschlusschromatographie leichter möglich wäre.

6.3.2.1 Synthese des C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphils **IV-5**

Der erste Teil der divergenten Synthese des C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphils der zweiten Generation **IV-5** bestand in der fünfstufigen Synthese des Lysin- und Phenylalanin-haltigen, hydrophoben Kerns **IV-18** (Abbildung 6.13). Im ersten Schritt wurde das Fmoc-blockierte Tetrapeptid Fmoc-Gly-Lys(Boc)-Phe-Lys(Boc)-OH (**IV-14**) analog zur Synthese des Tetrapeptids **IV-14** in einer exzellenten Ausbeute von 96% dargestellt (vgl. Kapitel 6.3.1.1). Im zweiten Schritt sollte die C-terminale Carbonsäure des Tetrapeptids **IV-14** unter Erhalt der Boc-Schutzgruppen methylverestert werden. Die Verwendung von Thionylchlorid in Methanol erwies sich als schlechte Wahl, da hierbei die Amine der Lysine deblockiert wurden. Durch erneute Blockierung unter Zuhilfenahme von Di-*tert*-

butyldicarbonat in basischer Lösung konnte jedoch das vollständig geschützte Tetrapeptid **IV-15** in einer guten Ausbeute von 87% erhalten werden, das in der dritten Stufe durch Verwendung von Piperidin *N*-terminal deblockiert werden konnte (Abbildung 6.13).

Der vierte Schritt der Synthese bestand in der – zuvor schwierigen – dreifachen Funktionalisierung des Kerns. Im Vergleich zur Darstellung des Phenylalanin-reichen Au^I-Metalloamphiphils der ersten Generation **IV-4** wurde das Säurechlorid BTCC gegen die trifunktionelle Benzol-1,3,5-tricarbonsäure (BTC) getauscht, da das BTCC zumeist sowieso über die Zeit hydrolysiert und PyBOP nachgegeben werden muss. Des Weiteren wurde die Reaktionslösung bestehend aus BTC, dem Amin **IV-16**, PyBOP und DIPEA in wenig DMF nach zwei Stunden des Rührens langsam bei 40 °C am Rotationsverdampfer aufkonzentriert, bevor die Aufreinigung mittels Größenausschlusschromatographie

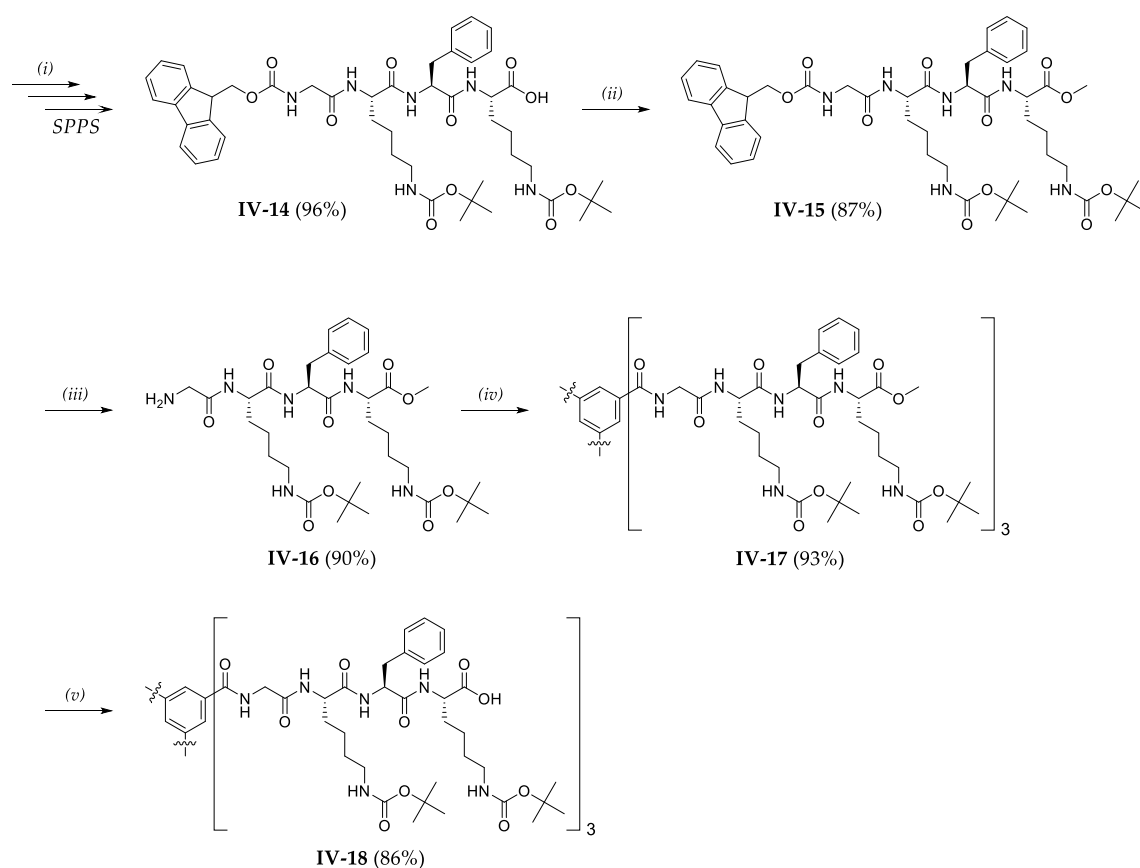


Abbildung 6.13: Synthese des Lysin- und Phenylalanin-haltigen, hydrophoben Kerns **IV-18**: (i) SPPS am 2CTC-Harz: 1. Beladung: a) Fmoc-Lys(Boc)-OH, DIPEA, DCM, DMF, RT, 1 h; b) MeOH, RT, 15 min (erhaltene Beladung: 0,94 mmol/g); 2. SPPS: a) Kupplung: Fmoc-AS-OH, HBTU, HOBt, DIPEA, DMF, RT, 1 h; b) Fmoc-Abspaltung: Piperidin, DMF (Wiederholung der beiden Schritte zur entsprechenden Kettenverlängerung); 3. Abspaltung: TFE, DCM, RT, 45 min (wiederholt); (ii) 1. SOCl₂, MeOH, RT, 14 h; 2. Boc₂O, DIPEA, THF, DMF, RT, 3 d;⁴ (iii) Piperidin, DMF, RT, 30 min; (iv) BTC, PyBOP, DIPEA, DMF, RT, 2 h; (v) LiOH, H₂O, DMF, RT, 3 h.

⁴ Aufgrund unbeabsichtigter Deblockierung der säurelabilen Boc-Schutzgruppe musste das Amin erneut blockiert werden.

erfolgte. Auf diese Weise konnte das reine, ausschließlich dreifach funktionalisierte C₃-symmetrische Peptid **IV-17** (vgl. ¹H-NMR-Spektrum im Anhang, Figure 11-57) in einer sehr guten Ausbeute von 93% erhalten werden (Abbildung 6.13). Im letzten Schritt wurden die C-terminal methylveresterten Carbonsäuren unter Zuhilfenahme von LiOH hydrolysiert, wodurch der Lysin- und Phenylalanin-haltige, hydrophobe Kern **IV-18** in einer sehr guten Gesamtausbeute von 60% über fünf Stufen erhalten werden konnte.

Im zweiten Teil der divergenten Synthese des Au^I-Metalloamphiphils **IV-5** wurde das wasserlösliche, Au^I-funktionalisierte Dendron **IV-23** durch Verknüpfung des Chlorido-[(2-carboxyethyl)diphenylphosphan]gold(I)-Komplexes **IV-6** mit dem Amin der Lysin-Seitenkette in vier Schritten hergestellt (Abbildung 6.14). Ausgehend vom kommerziell erhältlichen, in der Seitenkette Boc- und N-terminal Fmoc-blockierten Lysin erfolgte im ersten Schritt die Kupplung mit dem zuvor gezeigten hydrophilen, TEG-funktionalisiertem Dendron **IV-8** (Abbildung 6.14). Erneut wurde diese PyBOP-vermittelte Amidierung unter Zusatz von HOAt durchgeführt, um eine durch das primäre Amin erleichterte Racemisierung zu unterdrücken. Auf diese Weise konnte das kurze Amphiphil **IV-20** in einer sehr guten Ausbeute von 93% erhalten werden. Die anschließende säurekatalysierte Deblockierung der Boc-Schutzgruppe unter Zuhilfenahme von TFA lieferte in der zweiten Stufe das Produkt **IV-21** in einer erneut sehr guten Ausbeute von 97% (Abbildung 6.14).

Der dritte Schritt stellte die Amidierung diesesamins der Lysin-Seitenkette **IV-21** mit dem Chlorido[(2-carboxyethyl)diphenylphosphan]gold(I)-Komplex **IV-6** dar. Im Gegensatz zur Amidierung von **IV-13** zur Herstellung des Phenylalanin-reichen Au^I-Metalloamphiphils der ersten Generation **IV-4** (vgl. Abbildung 6.7), konnte mit dem Kupplungsreagenz EDC unter Zugabe von NHS keine quantitative Umsetzung erreicht werden, weshalb das reaktiverer Kupplungsreagenz PyBOP verwendet wurde. Trotz Reaktionsführung unter Argonschutzatmosphäre im Dunkeln konnte hierbei die Bildung von AuNP beobachtet werden. Diese Reduktion steht nicht im Zusammenhang mit einer Zersetzung des Produktes **IV-22**, sondern ist eher mit dem leichten Überschuss an **IV-6** zu begründen: So konnte das Au^I-funktionalisierte Dendron **IV-22** durch Größenausschlusschromatographie einfach von den AuNP befreit und in einer sehr guten Ausbeute von 91% als Reinstoff isoliert werden (Abbildung 6.14).

Im letzten Schritt wurde die Fmoc-Schutzgruppe unter Verwendung von Piperidin entfernt, wodurch das wasserlösliche, Au^I-funktionalisierte Dendron **IV-23** in einer sehr guten Gesamtausbeute von 60% über vier Stufen erhalten werden konnte (Abbildung 6.14). Als Schlüssel zum Erfolg ist hierbei die Aufreinigung mittels Größenausschlusschromatographie anzusehen, die in jeder Stufe angewendet wurde und die Synthesestrategie besonders effizient gestaltete.

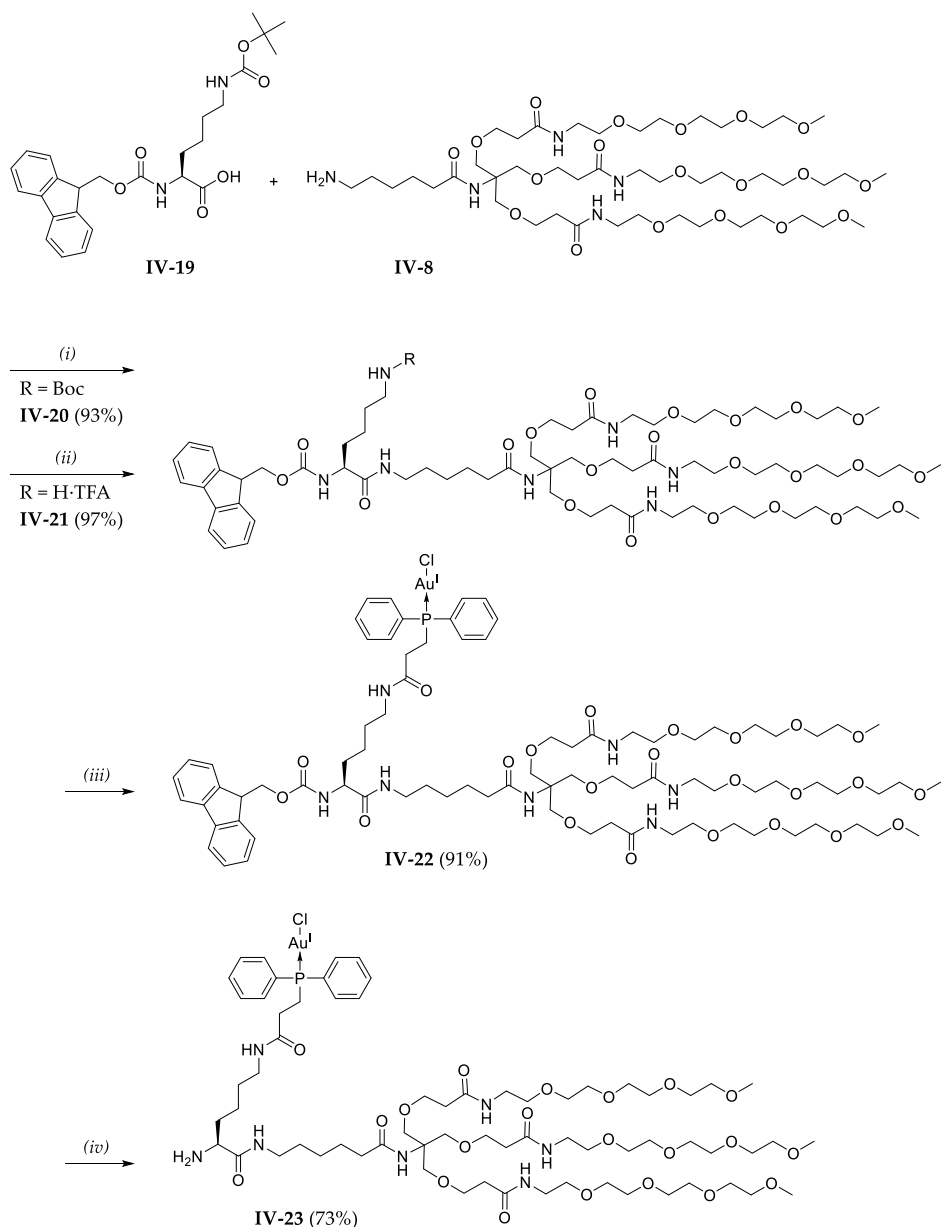


Abbildung 6.14: Synthese des wasserlöslichen, Au^I-funktionalisierten Dendrons **IV-23** durch Verknüpfung des Chlorido[(2-carboxyethyl)diphenylphosphan]gold(I)-Komplexes **IV-6** mit dem Amin der Lysin-Seitenkette: (i) PyBOP, HOAt, DIPEA, 0 °C → RT, 18 h; (ii) TFA, CHCl₃, RT, 30 min (2x); (iii) **IV-6**, PyBOP, DIPEA, DMF, RT, 2 h; (iv) Piperidin, DMF, RT, 1 h.

Diese Bausteine, genauer der hydrophobe Kern **IV-18** und das Au^I-funktionalisierte, hydrophile Dendron **IV-23**, wurden im dritten Teil der divergenten Synthese miteinander gekoppelt (Abbildung 6.15). Erneut wurde auf die bewährte Mischung aus PyBOP und HOAt zurückgegriffen, um eine Epimerisierung zu verhindern. Das verwendete Material zur Größenausschlusschromatographie (SephadexTM LH-20) stieß mit einer oberen Ausschlussgrenze von MW = 4000–5000 g/mol (je nach Lösungsmittel) bei der Trennung der beiden Startmaterialien **IV-18** bzw. **IV-23** mittleren Molekulargewichtes (MW = 2193 g/mol bzw. 1619 g/mol) von dem makromolekularen Produkt **IV-24** hohen Molekulargewichtes (MW = 6996 g/mol) an seine Grenzen. Jedoch konnten auf diese

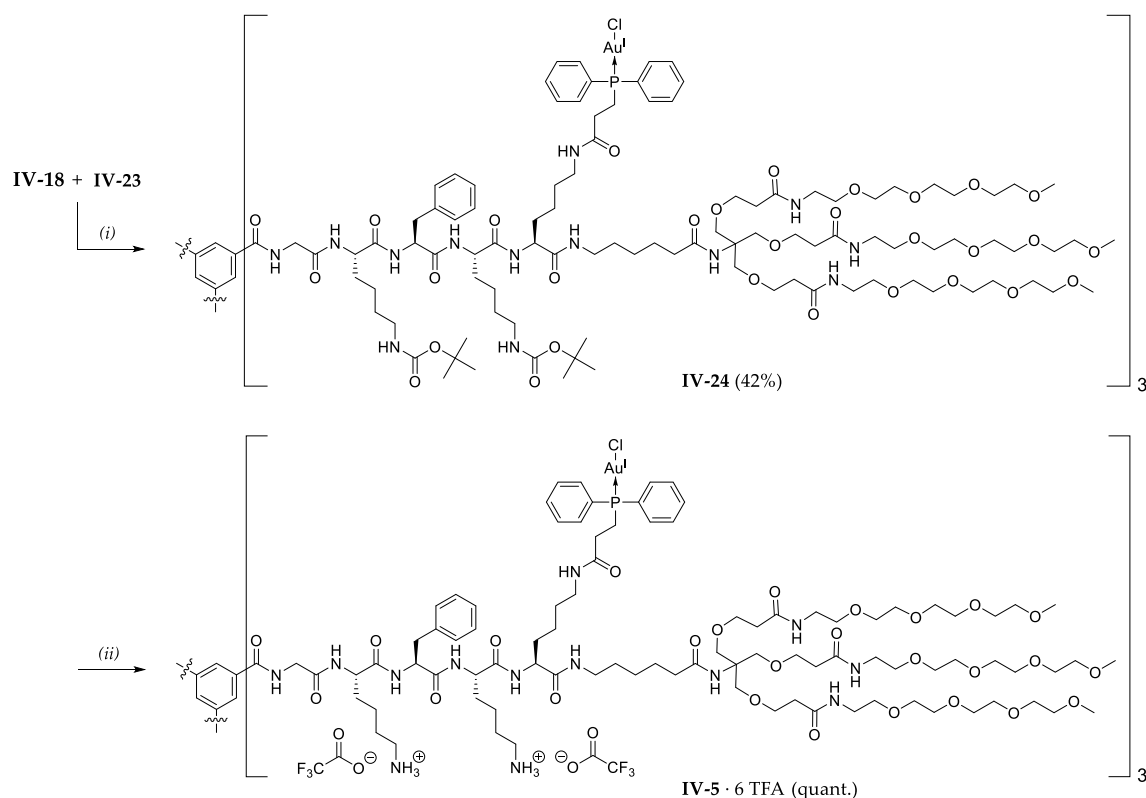


Abbildung 6.15: Synthese des Lysin-haltigen, C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphils **IV-5**: (i) PyBOP, HOAt, DIPEA, RT, 2 h; (ii) TFA, DCM, RT, 15 min (2x).

Weise vorab die verwendeten Kupplungsreagenzien sowie deren Abbauprodukte abgetrennt werden. Die anschließende Aufreinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel lieferte das vollständig funktionalisierte und in der Seitenkette Boc-geschützte, C₃-symmetrische Au^I-Metalloamphiphil **IV-24** in einer akzeptablen Ausbeute von 42% in hoher Reinheit.

Der Erfolg dieser Synthese sowie der gelungenen Aufarbeitung kann anhand der massenspektrometrischen und NMR-spektroskopischen Analyse veranschaulicht werden. So ist im ³¹P{¹H}-NMR in DMSO-*d*₆ nach Verschiebung von $\delta = 31,0$ ppm für das Fmoc-blockierte Dendron **IV-22** (vgl. ³¹P{¹H}-NMR-Spektrum im Anhang, Figure 11-63) nach $\delta = 30,5$ ppm für das Amin-funktionalisierte Dendron **IV-23** (vgl. ³¹P{¹H}-NMR-Spektrum im Anhang, Figure 11-65) eine Rückkehr des Signals bei $\delta = 31,0$ ppm für das amidierte, in der Seitenkette Boc-geschützte, C₃-symmetrische Au^I-Metalloamphiphil **IV-24** erkennbar (Abbildung 6.16, A). Dieses ist zudem das einzige Signal im ³¹P{¹H}-NMR, was die Reinheit der Verbindung unterstreicht. Diese Erkenntnis deckt sich mit der ¹H-NMR-spektroskopischen Analyse (Abbildung 6.16, B). So konnte das C₃-symmetrische Au^I-Metalloamphiphil **IV-24** als einzige Spezies ausgemacht werden. Unter Zuhilfenahme zweidimensionaler NMR-Spektroskopie in Form homonuklearer Korrelationsspektroskopie (COSY) konnten die Signale im ¹H-NMR-Spektrum eindeutig zugeordnet werden (siehe Figure 11-67 im Anhang).

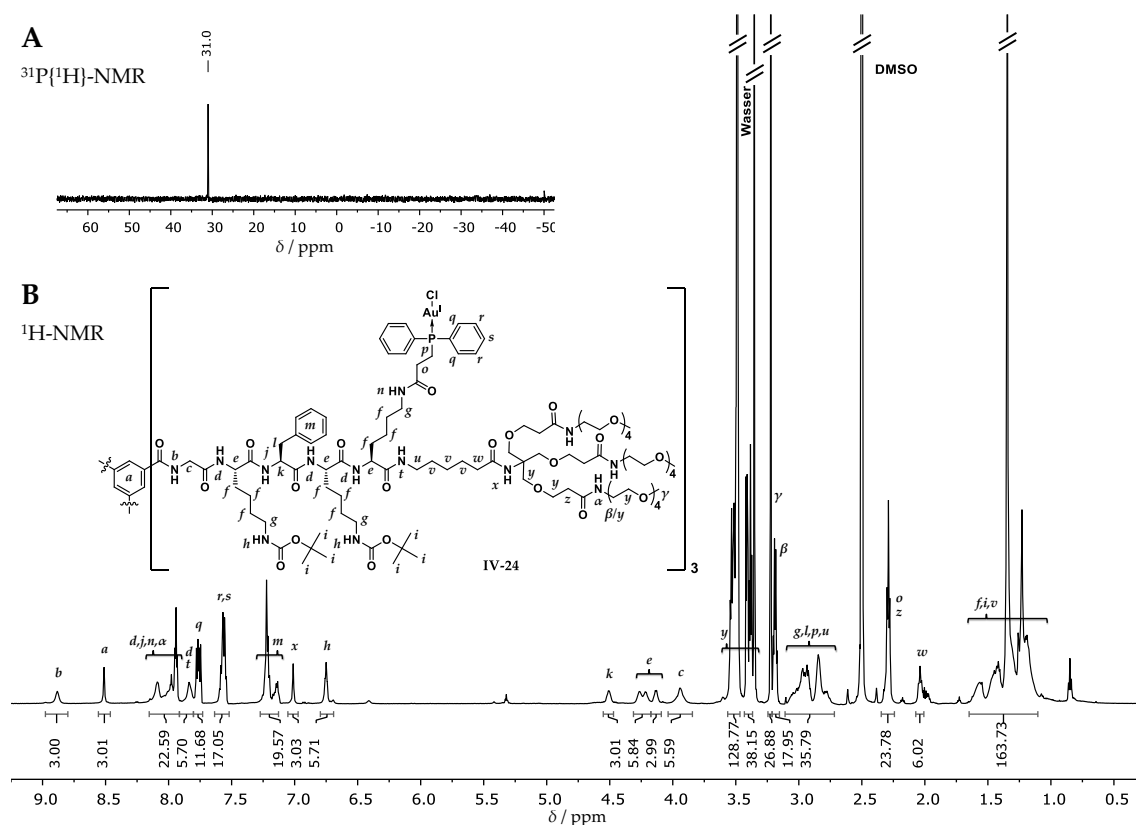


Abbildung 6.16: (A) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR- und (B) ^1H -NMR-Spektrum des in der Seitenkette Boc-geschützten, C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphils **IV-24** in DMSO-*d*₆.

Auch im MALDI-ToF-MS-Spektrum des geschützten C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphils **IV-24** kann nur ein ausgeprägtes Signal im makromolekularen Bereich beobachtet werden (Abbildung 6.17). Dieses Signal lässt sich jedoch nicht auf ein einfaches Addukt-Ion zurückführen, sondern entspricht mit $m/z = 6924,2$ eher der Berechnung auf Basis des Produktes **IV-24** unter Abspaltung von HCl und Cl⁻ (berechnet für das Zentrum der Peakgruppe $[\text{M}-\text{HCl}-\text{Cl}]^+$: $m/z = 6923,9$).

Das so erhaltene C₃-symmetrische Au^I-Metalloamphiphil **IV-24** wurde im letzten Schritt mit TFA versehen, um die Amine in der Lysin-Seitenkette zu deblockieren (Abbildung 6.15). Auf diese Weise konnte das potenziell pH-schaltbare Lysin- und Phenylalanin-haltige, C₃-symmetrische Au^I-Metalloamphiphil der zweiten Generation als sechsfaches TFA-Salz **IV-5 · 6 TFA** in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Wie das $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Signal bei $\delta = 30,8$ ppm zeigt, bleibt das Molekül nach Behandlung mit TFA intakt ($^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum im Anhang, Figure 11-70). Aufgrund der Verbreiterung der Signale im ^1H -NMR-Spektrum dieser Verbindung **IV-5 · 6 TFA** im Vergleich zu dem Boc-geschützten Derivat **IV-24** wird an dieser Stelle auf die genaue Erläuterung der Signale verzichtet und auf den experimentellen Teil (vgl. Abschnitt 10.4.3.16) sowie die NMR-Spektren im Anhang (Figure 11-69, Figure 11-70 und Figure 11-71) verwiesen.

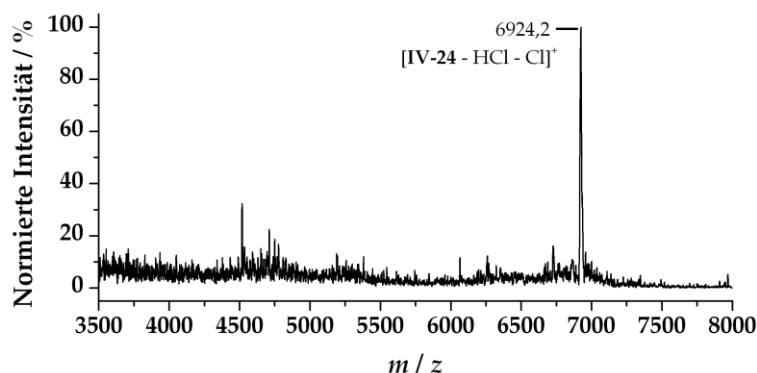


Abbildung 6.17: (+)-MALDI-ToF-MS-Spektrum des in der Seitenkette Boc-geschützte, C_3 -symmetrische Au^I -Metalloamphiphils **IV-24** gemessen in Methanol unter Verwendung von SA als Matrix.

Die erfolgreiche Deblockierung und damit Herstellung des Au^I -Metalloamphiphils der zweiten Generation **IV-5** kann auch anhand des MALDI-ToF-MS-Spektrums gezeigt werden (Abbildung 6.18). Wie schon beim geschützten, trifunktionellen Vorläufer-Komplex **IV-24** kann das Signal bei $m/z = 6361,5$ dem Produkt **IV-5** unter Verlust von Chlorid (berechnet für das Zentrum der Peakgruppe $[M-Cl]^+$: $m/z = 6359,6$) zugeordnet werden. Darüber hinaus kann mit $m/z = 6420,1$ das Natrium-Addukt des C_3 -symmetrischen Au^I -Metalloamphiphils **IV-5** (berechnet für das Zentrum der Peakgruppe $[M+Na]^+$: $m/z = 6418,1$) als Hauptsignal ausgemacht werden. Die Abwesenheit höher-molekularer Spezies unterstreicht die gelungene Entfernung der Boc-Schutzgruppen, da diese mit einem Gewichtsverlust einhergeht.

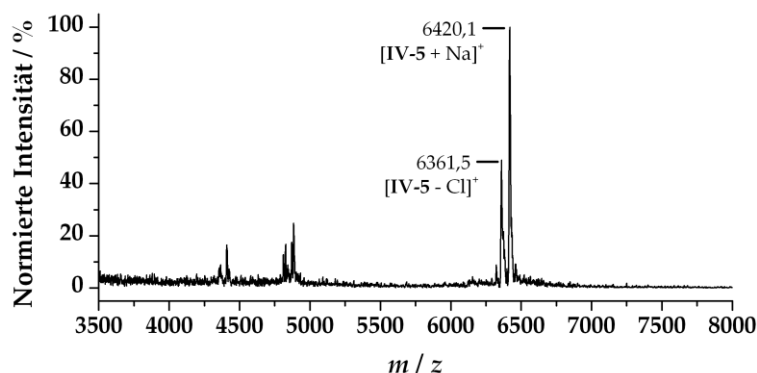


Abbildung 6.18: (+)-MALDI-ToF-MS-Spektrum des Lysin-haltigen, C_3 -symmetrischen Au^I -Metalloamphiphils **IV-5** gemessen in Methanol unter Verwendung von SA als Matrix.

6.3.2.2 Selbstassemblierung des C_3 -symmetrischen Au^I -Metalloamphiphils **IV-5**

Das Lysin- und Phenylalanin-haltige, C_3 -symmetrische Au^I -Metalloamphiphil **IV-5** zeigte sich hoch wasserlöslich. Erneut wurde mittels CD-Spektroskopie untersucht, ob dieses scheibchenförmige Au^I -Metalloamphiphil der zweiten Generation **IV-5** in der Lage ist, in Wasser supramolekular zu polymerisieren. Hierfür wurde das Molekül **IV-5** zunächst in

einer basischen Lösung (pH 12,5) vermessen (Abbildung 6.19, rot). Obwohl bei diesem

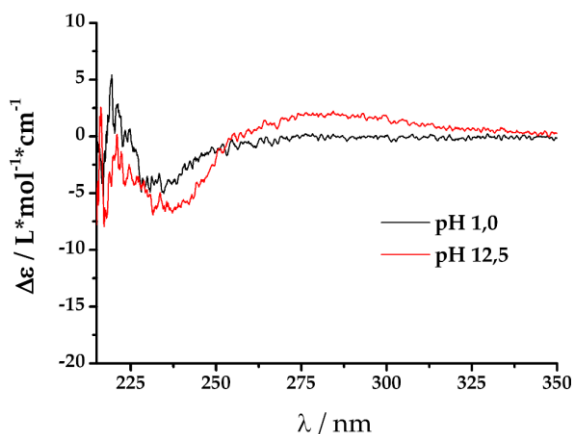


Abbildung 6.19: CD-Spektren des Lysin-haltigen, C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphils **IV-5** in einer wässrigen Lösung (100 μM) bei pH 1,0 bzw. pH 12,5 und 293 K.

stark basischem pH-Wert die positiven Ladungen im hydrophoben Kern vollständig ausgeschaltet sein sollten und so die attraktiven Kräfte der Selbstassemblierung überwiegen müssten, unterscheidet sich die Messung kaum von der Vergleichsmessung im Säuren (Abbildung 6.19, schwarz). Obgleich geringe positive ($\lambda = 275$ nm) sowie negative ($\lambda = 238$ nm) Abweichungen im Vergleich zu der Messung der protonierten Form bei pH 1,0 beobachtet werden können, sind diese, insbesondere angesichts der hohen verwendeten Konzentration von $c = 100$ μM, nicht sehr aussagekräftig.

Um zu klären, ob dennoch supramolekulare Aggregate im basischen Wasser vorliegen, wurden in Zusammenarbeit mit [REDACTED] TEM-Messungen durchgeführt. Erneut wurde hierfür dieselbe wässrige Lösung, wie für die CD-spektroskopische Analyse im Basischen verwendet wurde, auf einen dünnen Kohlenstoff-Trägerfilm aufgebracht und

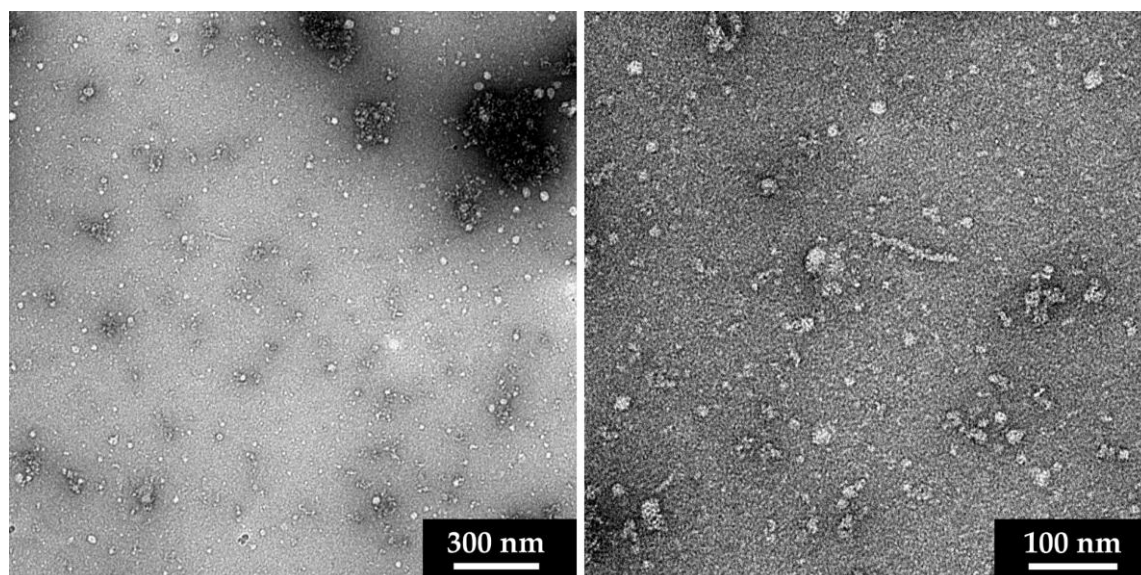


Abbildung 6.20: TEM-Aufnahmen des Lysin-haltigen, C_3 -symmetrischen Au^I -Metalloamphiphils **IV-5** ($100\ \mu\text{M}$ in einer wässrigen Lösung bei pH 12,5) nach Auftragung auf einen dünnen Kohlenstoff-Trägerfilm und negativer Kontrastierung unter Verwendung einer wässrigen Uranylacetat-Lösung (2,0 Gew.-%).

unter Verwendung einer wässrigen Uranylacetat-Lösung (2,0 Gew.-%) negativ kontrastiert. Im Gegensatz zu dem sehr hydrophoben Au^I -Metalloamphiphil der ersten Generation **IV-4**, das in der TEM-Analyse wie erwartet die Ausbildung von Nano-stäbchen zeigt (vgl. Abbildung 6.12), kann im Falle des Lysin-haltigen, C_3 -symmetrischen Au^I -Metalloamphiphils **IV-5** keine eindeutige Morphologie beobachtet werden (Abbildung 6.20). Diese Erkenntnisse decken sich mit den CD-spektroskopischen Ergebnissen (Abbildung 6.19).

Neben der Homopolymerisation wurde auch die Copolymerisation mit dem stark hydrophoben, im neutralen pH-Bereich aufgrund der eingebauten Glutaminsäuren negativ geladenen Monomer **IV-25** (Abbildung 6.21), das von [REDACTED] [REDACTED] bereitgestellt wurde,^[286] erprobt. Jedoch konnten weder in CD-spektroskopischen Messungen noch in der TEM-Analyse in neutralem Puffer Hinweise auf eine erfolgreiche Copolymerisierung erhalten werden (nicht gezeigt).

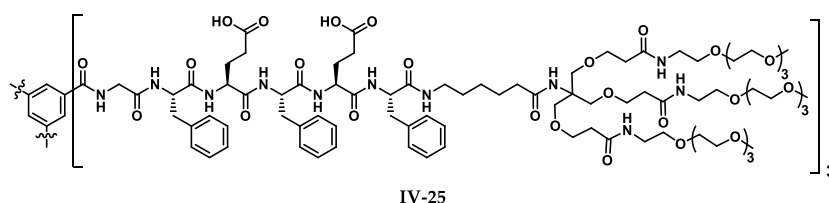


Abbildung 6.21: Strukturformel des von [REDACTED] [REDACTED] bereitgestellten anionischen Monomers **IV-25**,^[286] das zur Untersuchung der potentiellen supramolekularen Copolymerisation mit dem kationischen Monomer **IV-5** in Wasser eingesetzt wurde.

6.4 Fazit

In diesem zweigeteilten Kapitel wurde die Selbstassemblierung C₃-symmetrischer Au^I-Metalloamphiphile, die durch Liganden-Funktionalisierung in der peptidischen Seitenkette hergestellt wurden, untersucht. Diese Modifikation im inneren, hydrophoben Teils der scheibchenförmigen Amphiphile erfolgte über die Ligation des Chlorido[(2-carboxyethyl)diphenylphosphan]gold(I)-Komplexes **IV-6**. Mit der Verwendung des sterisch weniger anspruchsvollen Alkyldiphenylphosphans sollte zudem eine bessere Zugänglichkeit der Au^I-Zentren ermöglicht und somit die potenzielle Ausbildung aurophiler Wechselwirkungen gefördert werden.

Im ersten Teil des Kapitels wurde das sehr hydrophobe, Phenylalanin-reichen Au^I-Metalloamphiphil **IV-4** untersucht. Hierbei musste mit einer Mischung an di- und trisubstituierten Produkt im Verhältnis von ca. 1 / 2 gearbeitet werden, da die Kupplung an den Kern aufgrund der anspruchsvollen Sterik des Amins **IV-10** nicht vollständig durchgeführt werden konnte. Nach erfolgreicher Amidierung mit dem Chlorido[(2-carboxyethyl)diphenylphosphan]gold(I)-Komplex **IV-6** wurde das hydrophobe Au^I-Metalloamphiphil der ersten Generation **IV-4** hinsichtlich seines Potentials, als Monomer einer supramolekularen Polymerisation in Wasser zu fungieren, untersucht. Hierbei zeigten sowohl CD-spektroskopische Messungen als auch TEM-Analysen die erfolgreiche Bildung eindimensionaler Nanostäbchen in Wasser. Die beobachteten rigiden Aggregate konnten selbst durch Zugabe von Methanol als Denaturierungsmittel nicht aufgebrochen werden, was auf ein starkes Übergewicht attraktiver Wechselwirkungen gegenüber den repulsiven Kräften in begründet werden kann.

Im zweiten Teil wurde das potenziell pH-schaltbare Lysin- und Phenylalanin-haltige, C₃-symmetrische Au^I-Metalloamphiphil **IV-5** entwickelt. In diesem Zusammenhang konnte das synthetische Protokoll optimiert werden: So wurde zunächst der C₃-symmetrische hydrophobe Kern durch vollständige, dreifache Amidierung des N-terminal freien Peptids **IV-16** hergestellt, bevor dieser mit dem (Phosphan)gold(I)-Komplex funktionalisierten Dendron **IV-23** verknüpft wurde. Mit dieser divergenten Synthesestrategie, die in hoher Reinheit und effizient verlief, ist es möglich eine Vielzahl C₃-symmetrischer Au^I-Metalloamphiphile nach dem Baukastenprinzip herzustellen und somit die Balance attraktiver und repulsiver Kräfte der Selbstassemblierung in Wasser einzustellen.

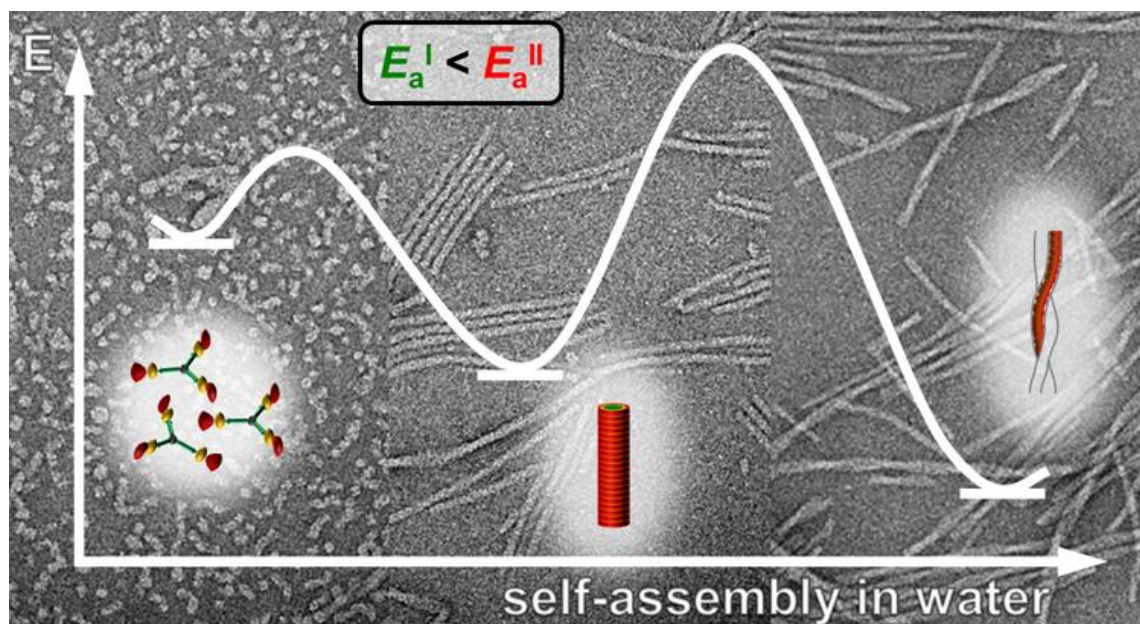
Bezüglich des scheibchenförmigen Au^I-Metalloamphiphils der zweiten Generation **IV-5** konnte leider keine supramolekulare Polymerisation in Wasser beobachtet werden. Wie schon in anhand des Phenylalanin-reichen Au^I-Metalloamphiphils der ersten Generation **IV-4** verdeutlicht wurde, ist es nicht immer trivial die anziehenden und abstoßenden Kräfte der Selbstassemblierung in Wasser direkt optimal einzustellen. Während im ersten

Teil dieses Kapitels die Hydrophobizität immens ausgeprägt war, scheint diese im Falle des Lysin- und Phenylalanin-haltigen, C_3 -symmetrischen Au^I -Metalloamphiphils der zweiten Generation **IV-5** nicht stark genug eingestellt worden zu sein. Durch den neu entwickelten, synthetischen Ansatz wird es jedoch einfacher möglich sein, diese Balance zu optimieren.

Auf diese Weise könnten selbstassemblierte Au^I -Nanostäbchen mit einer möglicherweise helikalen, supramolekularen Struktur, wie sie bei C_3 -symmetrischen Peptidamphiphilen beobachtet wird (vgl. Abbildung 6.3), hergestellt werden. Derartige Au^I -Helices könnten mit ihrer chiralen Tasche interessante Anwendungen im Bereich der supramolekularen, asymmetrischen Katalyse in Wasser finden.

7 KINETISCH KONTROLLIERTE 1D SELBSTASSEMBLIERUNG VON Au^{I} -METALLOAMPHIPHILEN

ERGEBNISKapitel V



Teile dieses Kapitels wurden zur Veröffentlichung eingereicht als:

“Kinetically Controlled Stepwise Self-Assembly of Au^{I} -Metallopeptides in Water”

B. Kemper, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], P. Besenius, *submitted for publication*.

7.1 Einleitung

Üblicherweise wurde bei der Untersuchung supramolekularer Polymerisationen der Fokus auf den thermodynamischen Gleichgewichtszustand gelegt.^[95,259,294] So wurden die entstandenen Nanostrukturen als zeitlich unverändert angesehen und kinetische Betrachtungen hinsichtlich der Reaktionspfade sowie der Geschwindigkeit der Produktbildung blieben weitgehend vernachlässigt.^[276,295,296] Im Laufe des letzten Jahrzehntes ist ein verstärktes Interesse an der Herstellung kinetisch eingefrorener bzw. metastabiler Strukturen im Nicht-Gleichgewicht der Assemblierung zu erkennen, wie die Gruppen um [REDACTED] und [REDACTED] kürzlich resümierten.^[276]

7.1.1 Kinetische Kontrolle der Reaktionspfade

In Abbildung 7.1 ist eine Übersicht zur Energielandschaft supramolekularer Selbstassemblierungen (auf Grundlage der freien GIBBS-Energie) sowie die Identifizierung der verschiedenen thermodynamischen Zustände gezeigt.^[276] So befindet sich das System im thermodynamischen Gleichgewicht, wenn das globale Minimum der freien GIBBS-Energie erreicht ist (Abbildung 7.1, #1). In diesem Zustand ist keine externe Energiezufuhr nötig, um das System über die Zeit unverändert stabil zu halten. Es muss jedoch angemerkt werden, dass sich das System hier immer noch dynamisch verhält und die monomeren Bausteine im Aggregat kontinuierlich mit der Lösung austauschen. Diese Reversibilität ist entscheidend, damit das System die stabilste Konfiguration einnehmen kann.^[276]

Der dissipative Nicht-Gleichgewichtszustand ist als am weitesten entfernt vom thermodynamischen Gleichgewicht anzusehen (Abbildung 7.1, #4). Um diesen Zustand aufrechtzuerhalten ist eine kontinuierliche Zufuhr von Energie oder Masse notwendig.

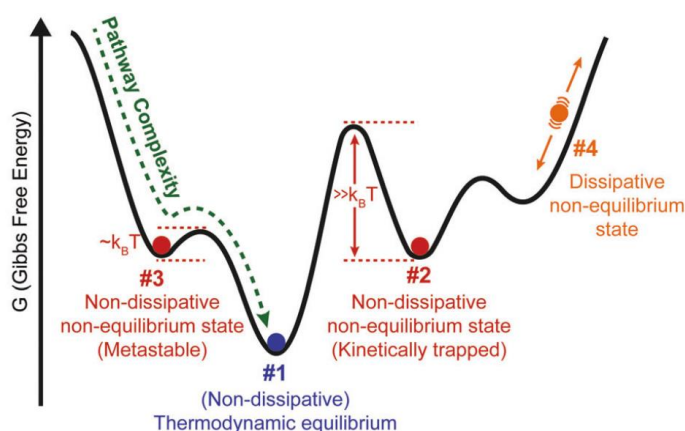


Abbildung 7.1: Schematische Darstellung der Energielandschaft (freie GIBBS-Energie) zur Identifizierung der verschiedenen thermodynamischen Zustände in supramolekularen Selbstassemblierungen nach [REDACTED] und [REDACTED]^[276] Nachdruck nach Ref. 276 mit der Genehmigung von *The Royal Society of Chemistry*.

Im Falle von nicht-dissipativen Nicht-Gleichgewichtszuständen befindet sich das System in einem lokalen Minimum der Energielandschaft (Abbildung 7.1, #2 und #3). Hierbei hängt der Ausgang des Aggregationsprozesses – beispielsweise die Morphologie der Nanostruktur – stark von den experimentellen Bedingungen, der Probenvorbereitung, sowie der Art des Reaktionspfades (*pathway complexity*) ab. Dieser Zusammenhang ergibt sich aus nichtlinearen Erscheinungen, wie der Nukleation oder unterschiedlichen, kompetitiven Wachstumsmechanismen.^[276]

Zudem wird in nicht-dissipativen Nicht-Gleichgewichtszuständen zwischen metastabilen (Abbildung 7.1, #2) und kinetisch eingefrorenen (Abbildung 7.1, #3) Zuständen unterschieden. Je nachdem, ob die energetische Barriere im Bereich $\sim k_B T$ (mit k_B = BOLTZMANN-Konstante und T = Temperatur) oder deutlich darüber ($\gg k_B T$) liegt und somit über die Zeit relativ schnell oder nur sehr langsam überwunden werden kann, liegt ein metastabiler (#2) oder kinetisch eingefrorener (#3) Zustand vor. Ein Schlüsselschritt zur Steuerung supramolekularer Polymerisationen ergibt sich aus den unterschiedlichen Geschwindigkeitskonstanten der Assemblierungen. Auf dieser Grundlage kann der gewünschte Reaktionspfad gewählt werden (*pathway selection*), wodurch eine Kontrolle über die molekulare Organisation und makromolekulare Form der Aggregate erlangt werden kann.^[276] Zur Herstellung supramolekularer Nanomaterialien mit optimierten, funktionalen Eigenschaften ist diese kinetische Kontrolle wesentlich, wie kürzlich im Hinblick auf die Entwicklung supramolekularer Polymere^[283,297–307] zur Anwendung im Bereich der Molekularelektronik^[308,309] sowie zellulären Transfektion und Biokompatibilität^[310] gezeigt wurde.

7.1.2 Konkurrierende Selbstassemblierung: *on/off-pathway*

Als eine Pionierarbeit der kinetischen Kontrolle supramolekularer Polymerisationen ist die Veröffentlichung der Gruppen von [REDACTED] und [REDACTED] anzusehen (Abbildung 7.2).^[283] In diesem Beispiel wurde das π -konjugierte Oligo(*p*-phenylen-vinyl), das S-chirale 2-Methylbutoxy-Seitenketten trägt (SOPV bzw. V-1; Abbildung 7.2, A) als molekularer Baustein verwendet. Die durch Wasserstoffbrückenbindungen gebildeten Dimere zweier SOPV selbstassemblieren in unpolaren Lösungsmitteln wie Methylcyclohexan aufgrund von π -Stapelung in eindimensionale, helikale Polymere (Abbildung 7.2, C). CD- und UV/Vis-spektroskopische Untersuchungen unter thermodynamischer Kontrolle zeigen, dass nach Keimbildung (*nucleation*) und Kettenwachstum (*elongation*) ausschließlich *on-pathway*-Aggregate bestehend aus linksdrehenden *M*-Helices (*M*-SOPV) gebildet werden (Abbildung 7.2, C unten).

Wird das in Chloroform molekular gelöste SOPV mit einem Überschuss an Methylcyclohexan versehen, so ist die teilweise Bildung metastabiler Aggregate mit

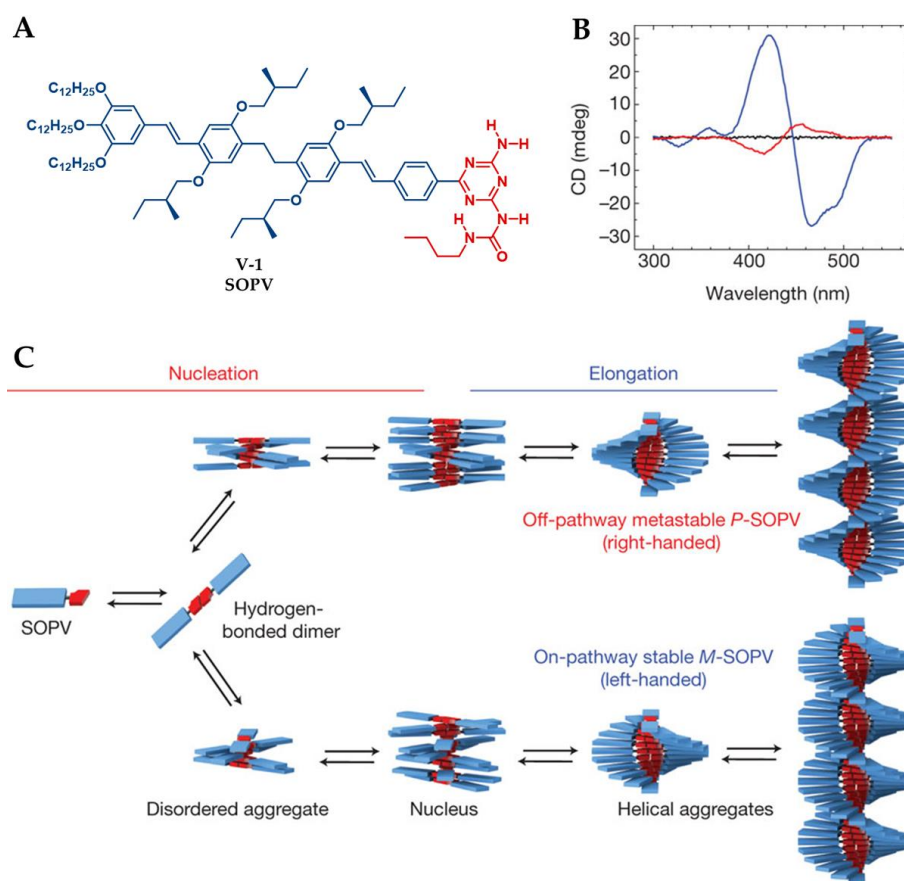


Abbildung 7.2: Supramolekulare Polymerisation des π -konjugierten Oligomers SOPV (S-chirales Oligo-(*p*-phenylen-vinyl), V-1) in Methyldichlorhexan der Gruppen von [283] (A) Chemische Struktur des SOPV mit S-chiralen 2-Methylbutoxy-Seitenketten; (B) CD-Spektren des SOPV in Methyldichlorhexan im disassemblierten Zustand (343 K, schwarze Linie), thermodynamisch stabilen Zustand M-SOPV (273 K, blaue Linie) und in einer Mischung aus M-SOPV und dem metastabilen Zustand P-SOPV (273 K, rote Linie); (C) Schematische Darstellung der Reaktionspfade der kompetitiven Selbstassemblierung in unpolarer Lösung: Schnelle Bildung der metastabilen, rechtsdrehenden *P*-Helix (oben) und langsame Bildung der stabilen, linksdrehenden *M*-Helix (unten). Nachdruck frei nach Ref. 283 mit der Genehmigung von Nature Publishing Group.

entgegengesetzter Chiralität im Vergleich zu M-SOPV erkennbar, wie die CD-spektroskopische Analyse zeigt (Abbildung 7.2, B). Diese metastabilen, *off-pathway*-Aggregate, die aus rechtsdrehenden *P*-Helices (*P*-SOPV) bestehen, wandeln sich mit der Zeit in den thermodynamisch stabilen Zustand M-SOPV um (Abbildung 7.2, C unten).

Der kinetische, *off-pathway* Reaktionspfad der konkurrierenden Selbstassemblierung kann durch Verwendung eines chiralen Weinsäure-Derivats gefördert werden. So bewirkt ein Zusatz dieses Auxiliars zu dem thermodynamisch stabilen M-SOPV eine Neuordnung in eine modifizierte, rechtsdrehenden *P*-Helix. Die nach Entfernung des Additivs erhaltene *P*-Helix ist bei Raumtemperatur stabil und kann als kinetisch eingefroren angesehen werden. Erst eine signifikante Temperaturerhöhung bewirkt die Umwandlung in die thermodynamisch stabile *M*-Helix.^[283]

7.1.3 Lebende supramolekulare Polymerisation durch keiminduziertes Wachstum

Auf Basis supramolekularer Polymerisationen entwickelten die Gruppen von [REDACTED] und [REDACTED] eine neue Strategie, um eindimensionale Selbstorganisationsprozesse unter Ausbildung kinetischer und thermodynamischer supramolekularer Polymer-

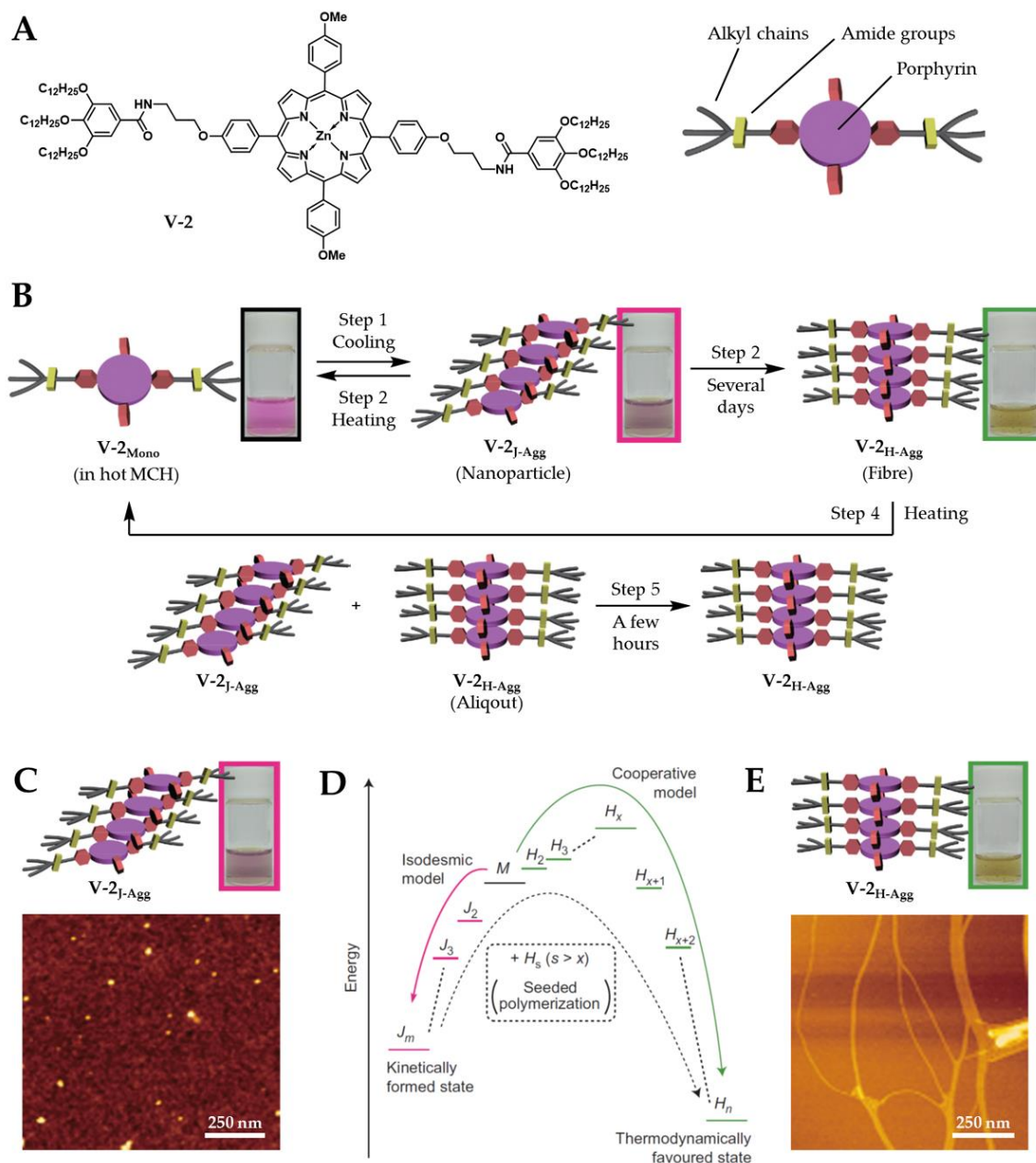


Abbildung 7.3: Lebende supramolekulare Polymerisation des Porphyrin-Derivats **V-2** in MCH der Gruppen von [REDACTED] und [REDACTED]^[301] (A) Chemische und schematische Struktur des Porphyrin-Derivats **V-2**; (B) Schematische Darstellung der Selbstassemblierung des monomeren Porphyrins (**V-2_{Mono}**) in heißem MCH, das durch Abkühlung in kinetisch stabile Nanopartikel bestehend aus J-Aggregaten (**V-2_{J-Agg}**) überführt werden kann, bevor thermodynamisch stabile Fasern bestehend aus H-Aggregaten (**V-2_{H-Agg}**) erhalten werden (oben) sowie beschleunigtes Wachstum durch Keiminduzierung mit **V-2_{H-Agg}** (unten); (C bzw. E) Rasterkraftmikroskopie (AFM)-Aufnahme von **V-2_{J-Agg}** bzw. **V-2_{H-Agg}**; (D) Energielandschaft der Zustände. Nachdruck frei nach Ref. 301 mit der Genehmigung von Nature Publishing Group.

architekturen zu kontrollieren (Abbildung 7.3).^[301,311] Unter Verwendung des mit Alkylketten ausgestatteten Zinkporphyrin-Derivats **V-2** (Abbildung 7.3, **A**), das in heißem MCH im monomeren Zustand vorliegt, können durch Abkühlung dieser Lösung kinetisch stabile Nanopartikel bestehend aus J-Aggregaten (**V-2_{J-Agg}**) erhalten werden (Abbildung 7.3, **B** und **C**). Innerhalb mehrerer Tage ordnen sich diese verschobenen Schichten der J-Aggregate **V-2_{J-Agg}** neu an, wodurch übereinanderliegende Schichten von H-Aggregaten (**V-2_{H-Agg}**) in Form von mehreren Mikrometer langen, anisotropen Fasern als thermodynamisches Produkt erhalten werden (Abbildung 7.3, **B** und **E**). Dieser Prozess geht zudem mit einem Farbumschlag dieser Aggregate einher, wie durch Blauverschiebung der Absorptionswellenlänge in der UV/Vis-Spektroskopie erkennbar ist.

Der *off-pathway* Reaktionspfad, der zu dem kinetischen Produkt der J-Aggregate führt, kann durch Zugabe von H-Aggregat-Keimen, also separat hergestellten, kurzen Oligomeren des thermodynamisch stabilen Aggregates, unterdrückt werden, sodass nur stabile H-Aggregate in einer verkürzten Reaktionszeit von wenigen Stunden entstehen (Abbildung 7.3, **B** und **D**). Diese Beobachtung ist darauf zurückzuführen, dass die konkurrierenden J-Aggregate des *off-pathway* Reaktionspfades als kinetische Falle fungieren und freie Monomere aus der Lösung binden, wodurch die Keimbildung der H-Aggregate unterdrückt wird. Die Keiminduzierung mit den oligomeren H-Aggregaten führt zu einer lebenden supramolekularen Polymerisation unter Ausbildung anisotroper Aggregate mit einer kontrollierten Länge und geringer Dispersität ($\bar{D} = 1,1$).^[301,311]

7.1.4 Kinetisch kontrollierte supramolekulare Polymerisation lumineszierender Pt^{II}-Metalloamphiphile in wässriger Lösung

Die Gruppen von [REDACTED] und [REDACTED] präsentierten kürzlich ein Beispiel einer kinetisch kontrollierten supramolekularen Polymerisation amphiphiler Pt^{II}-Komplexe in wässriger Lösung, wobei die funktionalen, lumineszierenden Eigenschaften der Aggregate von den Bedingungen während der Selbstassemblierung bzw. des Reaktionspfades abhängen (Abbildung 7.4).^[312] Wird das quadratisch planare Pt^{II}-Metalloamphiphil **V-3** in Dioxan gelöst und mit einem Überschuss an Wasser versetzt, bildet sich spontan der metastabile Zustand **I** in Form rot leuchtender Nanopartikel aus, wie die Analyse mittels konfokaler Fluoreszenzmikroskopie zeigt. Ferner ermöglicht die konfokale Fluoreszenzmikroskopie den Prozess der Selbstassemblierung durch Echtzeit-Bildgebung zu verfolgen.

So zeigt sich innerhalb weniger Minuten die Umwandlung des kinetischen, *off-pathway* Produktes **I** in einen weiteren metastabilen Zustand **II**, der aus grün emittierenden, anisotropen Mikrokristallen besteht. Da auch dieser Zustand auf der Energielandschaft nicht das globale Minimum der freien GIBBS-Energie darstellt, kann eine weitere Umwandlung

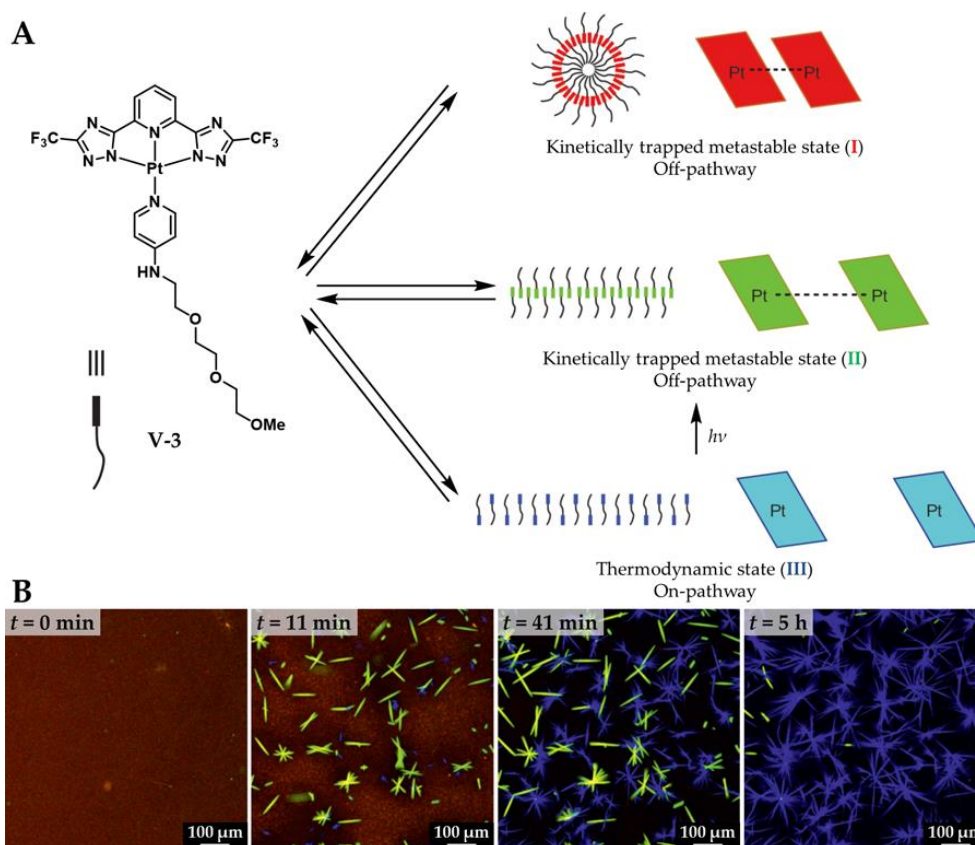


Abbildung 7.4: Kinetisch kontrollierte supramolekulare Polymerisation des lumineszierenden Pt^{II}-Metalloamphiphils **V-3** in wässriger Lösung der Gruppen von [312] (A) Chemische und schematische Struktur des monomeren Pt^{II}-Metalloamphiphils **V-3** (links) und schematische Darstellung der Selbstassemblierung in die kinetisch stabilen Aggregate **I** und **II** sowie den thermodynamisch stabilen Zustand **III**, wobei der Grad der Pt...Pt-Interaktion des jeweiligen Aggregats vereinfacht dargestellt ist (rechts); (B) Konfokale Fluoreszenzmikroskopie ($\lambda_{Exc} = 405 \text{ nm}$) zur Echtzeit-Bildgebung der zeitabhängigen Selbstassemblierung von **V-3** ausgehend von **I** (rot) über **II** (grün) nach **III** (blau) in wässriger Lösung (Wasser / Dioxan = 79 / 21). Nachdruck frei nach Ref. 312 mit der Genehmigung von *Nature Publishing Group*.

des zweiten *off-pathway* Produktes **II** in das thermodynamisch stabile *on-pathway* Produkt **III** über wenige Stunden beobachtet werden. Auch [312] und [312] zeigten, dass diese Transformation durch Induktion mit Keimen des thermodynamischen Produktes **III** beschleunigt werden kann und so mittels lebender supramolekularer Polymerisation mikrokristalline Strukturen mit geringer Dispersität ($\bar{D} = 1,2$) erhalten werden können.[312] Da es sich hier aber um Partikel mit Größen von über $100 \mu\text{m}$ handelt und unlösliche, kristalline Feststoffe gebildet werden, ist die Terminologie der supramolekularen Polymere infrage zu stellen.

Dieser thermodynamisch stabile Zustand **III** kann interessanterweise durch Erhöhung der Strahlungsintensität ($\lambda_{Exc} = 405 \text{ nm}$) während der Analyse mittels konfokaler Fluoreszenzmikroskopie in das metastabile Aggregat **II** zurückgeführt werden. Entgegen dieser kinetisch stabilen Mikrokristalle (Zustand **II**) emittieren die thermodynamisch stabilen Mikrokristalle (Zustand **III**) kein grünes, sondern blaues Licht. Die Farbigkeit der Emission beruht auf dem Packungsparameter der supramolekularen Aggregate und der

sich daraus ergebenen interatomarer Platin...Platin-Abstände (vgl. Kapitel 5.1.2). So ist mit Verkürzung der Pt...Pt-Distanzen im supramolekularen Aggregat eine Rotverschiebung der Emission zu beobachten. Den metastabilen Aggregaten (Zustände **I** und **II**) werden zudem bindende, metallophile Pt...Pt-Wechselwirkungen zugeschrieben.^[312] Jedoch scheint die attraktive π -Stapelung als Aggregationskraft zu dominieren, wie die Bildung des thermodynamisch stabilen Zustandes **III** zeigt.

Obgleich die zugrundeliegende Triebkraft der Selbstassemblierung sowie der nanoskalige Ausgang der Aggregation für die gezeigten Beispiele sehr unterschiedlich ist, veranschaulichen die drei Systeme, wie ein wachsendes Verständnis über die Mechanismen der Kinetik und Thermodynamik der Produktbildung sowie der dazugehörigen Energielandschaften supramolekularer Polymerisationen dazu beitragen kann, selbstassemblierte Materialien mit passgenauen Funktionalitäten auf Grundlage einer rational konstruierten und in den Monomeren codierten chemischen Information herzustellen.^[276]

7.2 Motivation

Mit den gewonnenen Erkenntnissen zur supramolekularen Polymerisation C_3 -symmetrischer Au^I -Metalloamphiphile durch Ligandenfunktionalisierung in der peptidischen Seitenkette (vgl. Kapitel 6) sollte in diesem Teil der Arbeit eine Serie C_3 -symmetrischer Au^I -Metalloamphiphile durch anionischen Ligandenaustausch hergestellt werden und deren Potential hinsichtlich eindimensionalen Selbstassemblierungen in Wasser untersucht werden (Abbildung 7.5).

Das Design dieser C_3 -symmetrischer Au^I -Metalloamphiphile **V-4** bis **V-6** basiert hierbei wieder auf dem etablierten BTA-Kern (Abbildung 7.5, grau), an dem sich eine kleine Phenylalanin-Einheit anschließt. Mit der Verwendung von einem (**V-4**), zwei (**V-5**) oder drei (**V-6**) Phenylalaninen pro Seitenarm im hydrophoben Kern (Abbildung 7.5, grün) sollte die Balance aggregationsinduzierender und -hemmender Wechselwirkungen mit Rücksicht auf die Wasserlöslichkeit der amphiphilen Au^I -Monomere eingestellt werden. An die kurze Peptidkette schließt sich jeweils ein Thiolato(phosphan)gold(I)-Komplex an.

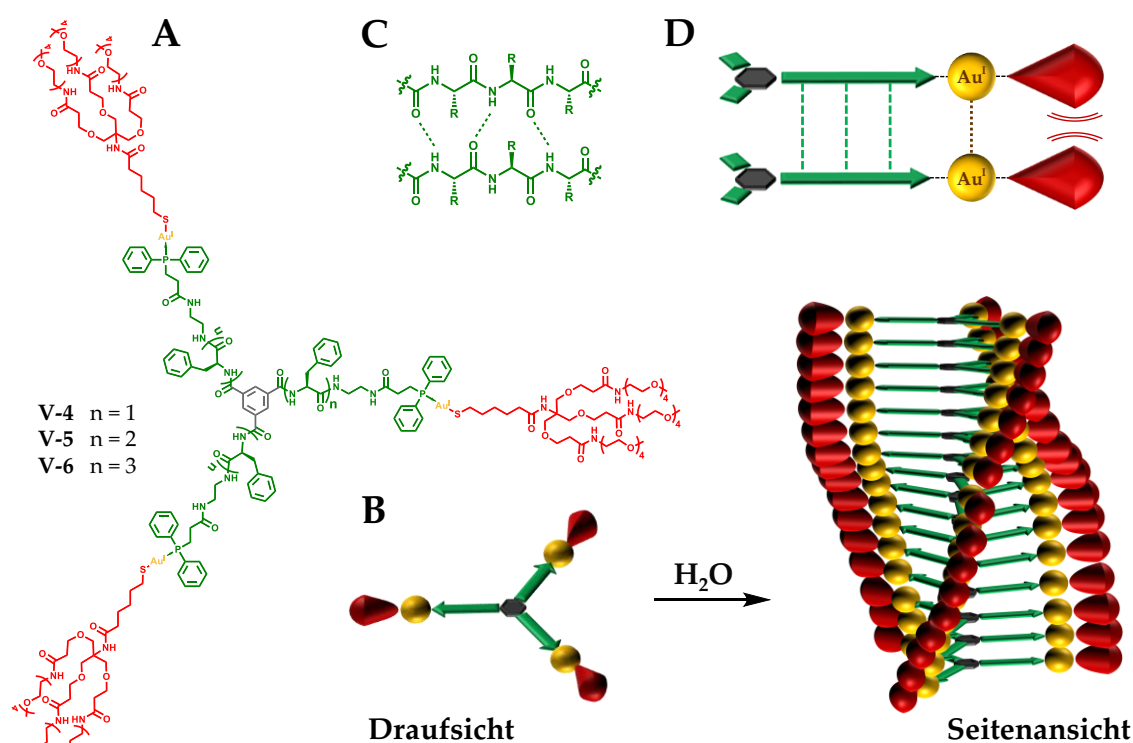


Abbildung 7.5: Selbstassemblierung peptidischer, C_3 -symmetrischer Au^I -Metalloamphiphile in Wasser: (A) Chemische Strukturen der amphiphilen, trifunktionellen Thiolato(phosphan)gold(I)-Komplexe mit einem (**V-4**), zwei (**V-5**) oder drei (**V-6**) Phenylalaninen pro Seitenarm im hydrophoben, scheibchenförmigen Kern; (B) Schematische Darstellung der angestrebten Selbstassemblierung der amphiphilen Au^I -Komplexe in eindimensionale Nanostäbchen in Wasser; (C) Intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen der β -Faltblatt codierten Peptidstruktur; (D) Schematische Darstellung der aggregationsinduzierenden und -hemmenden Wechselwirkungen während der supramolekularen Polymerisation.

Wie schon im Kapitel 6 sollte hierbei auf den Chlorido[(2-carboxyethyl)diphenylphosphan]gold(I)-Komplex **IV-6** zurückgegriffen werden, um potenzielle, attraktive aurophile Wechselwirkungen zu fördern. Des Weiteren sollte diese hydrophobe Einheit stärker in den unpolaren Kern eingebunden werden, weshalb im Vergleich zu den Kapiteln 3–5 die Orientierung der linearen Komplexeinheit umgedreht wurde. Das für die Wasserlöslichkeit wesentliche und gleichermaßen als Aggregationshemmer wirkende TEG-basierte NEWKOME-Dendron in der Peripherie der scheibchenförmigen Au^I-Metalloamphiphile **V-4** bis **V-6** sollte in diesem Kapitel zugleich als anionischer Ligand für das Au^I-Atom fungieren, weshalb es mit der unpolaren 6-Mercaptohexansäure versehen wurde (Abbildung 7.5, rot).

Diese C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphile **V-4** bis **V-6** sollten bezüglich ihrer Selbstassemblierung in Wasser untersucht werden (Abbildung 7.5, **B**). Hierbei sollte ein besonderes Augenmerk auf die Kinetik der Selbstassemblierung sowie der zugehörigen Energielandschaft der Produktbildung gelegt werden. Anders als in den Literaturbeispielen, die in der Einleitung dieses Kapitels präsentiert wurden, sollte die supra-molekulare Polymerisation der Au^I-Metalloamphiphile **V-4** bis **V-6** in reinem Wasser bzw. in gepufferter Lösung ohne Verwendung organischer Lösungsmittel erfolgen. Um robuste und dennoch ansprechbare Nanostrukturen in Wasser herzustellen, ist es essentiell Wasserstoffbrückenbindungen, COULOMB-Wechselwirkungen, die π -Stapelung sowie VAN-DER-WAALS-Kräfte mit der solvophoben Abschirmung^[313,314] zu kombinieren (Abbildung 7.5, **C** und **D**).

7.3 Ergebnisse und Diskussion

Nachdem im Kapitel 6 die Herstellung C_3 -symmetrischer Au^I -Metalloamphiphile mittels Ligandenfunktionalisierung durch Einbau in die peptidische Seitenkette erfolgreich durchgeführt werden konnte, erfolgte in diesem Kapitel die Herstellung der C_3 -symmetrischen Au^I -Metalloamphiphile **V-4** bis **V-6** durch direkte Funktionalisierung des linear koordinierten Au^I -Komplexes unter Zuhilfenahme eines anionischen Ligandenaustausches. Da dieser Ligandenaustausch mit Alkynyl-Liganden aufgrund potentieller π -Aktivierung des Alkins nicht immer selektiv verlief (vgl. Kapitel 4 und 6.3), wurde im Rahmen dieses Kapitels auf etablierte Thiolato-Liganden zurückgegriffen (vgl. Kapitel 1.1.4).

Die Herstellung der C_3 -symmetrischen Au^I -Metalloamphiphile basierte auf einer konvergenten Synthese. Dies hat den Vorteil, dass die Feineinstellung der Hydrophobie des peptidischen Kerns effizient angepasst werden kann. Aus wirtschaftlichen Gründen wurde die Funktionalisierung mit dem Chlorido[(2-carboxyethyl)diphenylphosphan]-gold(I)-Komplex **IV-6** in der zweitletzten Synthesestufe, direkt vor dem kritischen Schritt des anionischen Ligandenaustausches, vollzogen.

7.3.1 Synthese der C_3 -symmetrischen Au^I -Metalloamphiphile

Im ersten Teil der Synthese wurden die *N*-terminal freien, mit einem (**V-8**), zwei (**V-9**) oder drei (**V-12**) Phenylalanin(en) ausgestatteten Seitenarme zur Kupplung an den Kern hergestellt (Abbildung 7.6 und Abbildung 7.7). Zur späteren Amidierung mit dem Chlorido[(2-carboxyethyl)diphenylphosphan]gold(I)-Komplex **IV-6** musste zudem der C-Terminus mit einem Diamin umfunktionalisiert werden.

Die Herstellung des *N*-terminal freien und am C-Terminus aminierten, Boc-geschützten Monophenylalanins **V-8** erfolgte im ersten Schritt durch PyBOP-vermittelte Amidierung von Fmoc-blockiertem Phenylalanin (**III-14**) mit einseitig Boc-geschütztem Ethylendiamin (**V-7**) unter Zuhilfenahme von HOAt zur Unterdrückung einer möglichen Epimerisierung (Abbildung 7.6). Im zweiten Schritt wurde der Reaktionsmischung direkt Piperidin zur Deblockierung des *N*-Terminus zugesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel konnte das Produkt **V-8** in einer sehr guten Ausbeute von 93% über zwei Stufen erhalten werden. Die Herstellung des entsprechenden Diphenylalanins **V-8** erfolgte nach einem identischen Protokoll, jedoch wurde neben Fmoc-blockiertem Phenylalanin (**III-14**) auf den zuvor hergestellten Seitenarm mit einem Phenylalanin **V-9** zurückgegriffen (Abbildung 7.6). Auf diese Weise konnte das Dipeptid **V-9** in einer guten Ausbeute von 63% über zwei Stufen erhalten werden.

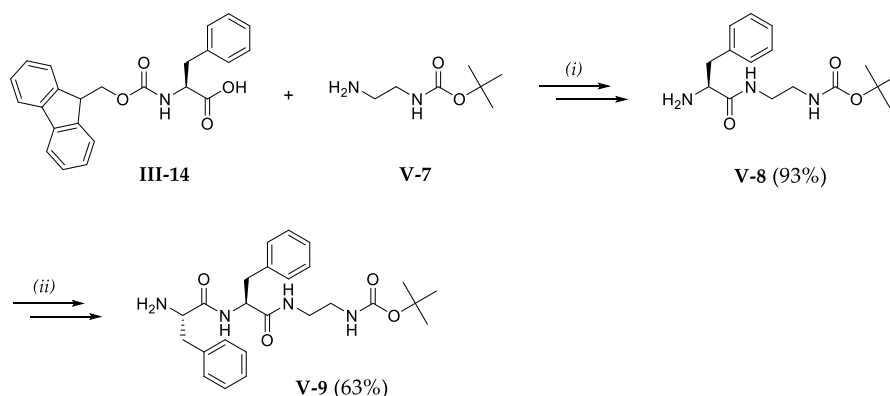


Abbildung 7.6: Synthese der Seitenarme mit einem (V-8) oder zwei (V-9) Phenylalanin(en): (i) 1. PyBOP, HOAt, DIPEA, THF, DMF, 0 °C → RT, 16 h; 2. Piperidin, DMF, RT, 1 h; (ii) 1. III-14, PyBOP, HOAt, DIPEA, THF, DMF, RT, 2 d; 2. Piperidin, DMF, RT, 1 h.

Der Seitenarm mit drei Phenylalaninen V-12 wurde in einer dreistufigen Synthese hergestellt (Abbildung 7.7). Im ersten Schritt konnte das Fmoc-blockierte Triphenylalanin V-10 analog zur Synthese der Peptide im Kapitel 6 mittels etablierter Festphasenpeptidsynthese nach [] am 2CTC-Harz (vgl. Kapitel 6.3.1.1) in einer guten Ausbeute von 88% dargestellt werden (Abbildung 7.7). Dieses Tripeptid V-10 wurde im zweiten Schritt unter erneuter Verwendung von PyBOP, HOAt und DIPEA mit dem Diamin V-7 gekoppelt, wodurch das beidseitig blockierte Triphenylalanin V-11 in einer exzellenten Ausbeute von 99% nach Säulenchromatographie an Kieselgel erhalten wurde. Die Befreiung des N-Terminus von der Fmoc-Schutzgruppe lieferte im dritten Schritt den Seitenarm mit drei Phenylalaninen V-12 in einer sehr guten Gesamtausbeute von 84% ausgehend von kommerziell erhältlichen Grundbausteinen (Abbildung 7.7).

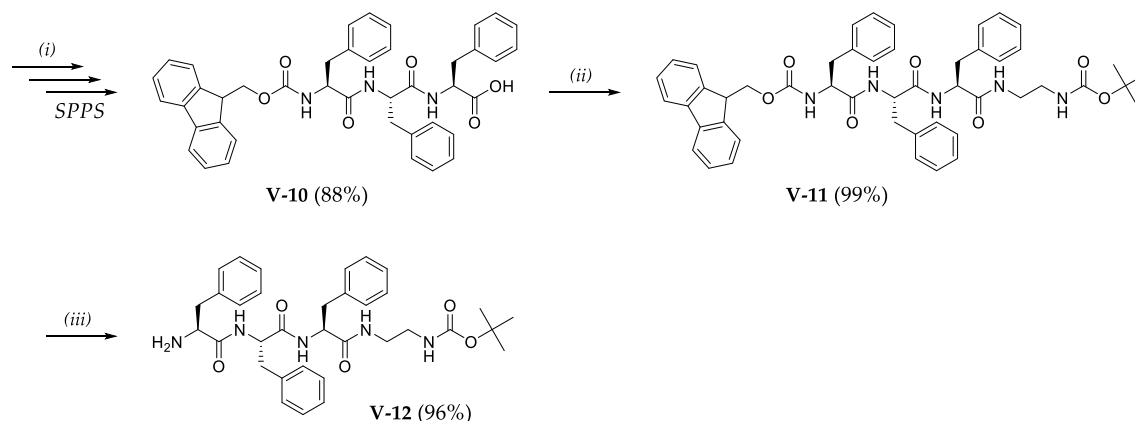


Abbildung 7.7: Synthese des Seitenarms mit drei Phenylalaninen (V-12): (i) SPPS am 2CTC-Harz: 1. Beladung: a) Fmoc-Phe-OH, DIPEA, DCM, DMF, RT, 1 h; b) MeOH, RT, 15 min (erhaltene Beladung: 1,03 mmol/g); 2. SPPS: a) Kupplung: Fmoc-Phe-OH, HBTU, HOBT, DIPEA, DMF, RT, 1 h; b) Fmoc-Abspaltung: Piperidin, DMF (Wiederholung der beiden Schritte zur entsprechenden Kettenverlängerung); 3. Abspaltung: TFA, DCM, RT, 45 min (wiederholt); (ii) V-7, PyBOP, HOAt, DIPEA, DMF, 0 °C → RT, 3 h; (iii) Piperidin, DMF, RT, 1 h.

Mit den so hergestellten Aminen, die ein (**V-8**), zwei (**V-9**) oder drei (**V-12**) Phenylalanin(e) tragen, wurde die Kupplung an den trifunktionellen Kern vollzogen (Abbildung 7.8). Hierbei wurde auf das in Kapitel 6.3.2.1 beschriebene, optimierte Protokoll unter Verwendung von BTC zurückgegriffen. Die PyBOP-vermittelte Amidierung lieferte die hydrophoben, C₃-symmetrischen Peptide in einer guten (**V-15**: 76% und **V-16**: 87%) bis exzellenten Ausbeute (**V-14**: 99%). Anschließend wurden die endständigen Amine durch saure Deblockierung unter Zuhilfenahme von TFA von den Boc-Schutzgruppen befreit (Ausbeuten: ≥ 92%) und wieder unter Verwendung von PyBOP und DIPEA mit dem Chlorido[(2-carboxyethyl)diphenylphosphan]gold(I)-Komplex **IV-6** verknüpft (Abbildung 7.8).

Wie schon in Kapitel 6.3.2.1 erläutert, kann in diesem Syntheseschritt die Bildung von AuNP beobachtet werden. Diese konnten jedoch einfach durch Chromatographie (**V-20**) oder Zentrifugation (**V-21** und **V-22**) abgetrennt werden. Auch scheint die Reduktion nicht aus dem Produkt zu erfolgen, sondern steht vielmehr im Zusammenhang mit dem leichten Überschuss an **IV-6**. So konnte das scheibchenförmige Au^I-Peptid **V-20** nach Aufreinigung durch Größenausschlusschromatographie sowie Säulenchromatographie an Kieselgel in einer exzellenten Ausbeute von 98% erhalten werden (Abbildung 7.8). Das schlecht lösliche Nonaphenylalanin-Derivat **V-22** wurde durch wässrige Ausfällung gefolgt vom Waschen mit saurem und basischen Wasser in einer ebenfalls sehr guten Ausbeute von 92% erhalten. Lediglich das Hexaphenylalanin-Derivat **V-21** wurde in einer eher moderaten Ausbeute von 56% isoliert. Dieser Umstand könnte auf die geringere Hydrophobizität im Vergleich zu dem Nonaphenylalanin-Derivat **V-22** in Zusammenhang stehen, wodurch die Ausfällung in Wasser weniger effizient verlief.

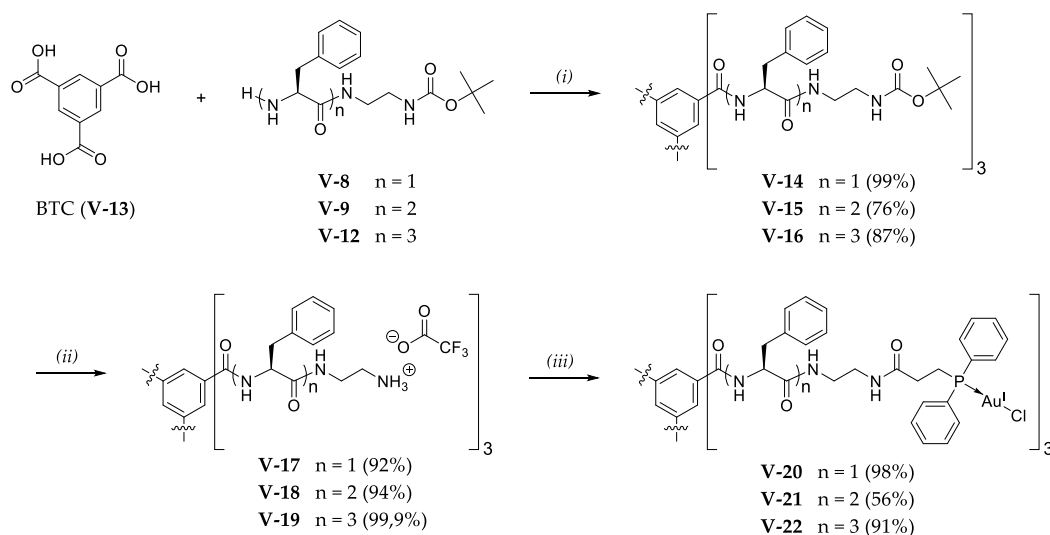


Abbildung 7.8: Synthese der Au^I-funktionalisierten, C₃-symmetrischen Kerne mit einem (**V-20**), zwei (**V-21**) oder drei (**V-22**) Phenylalanin(en): (i) PyBOP, DIPEA, DMF, RT, 1,5–2 h; (ii) TFA, DCM oder CHCl₃, RT, 30 min (2x); (iii) **IV-6**, PyBOP, DIPEA, DMF, RT, 2,5–3,5 h.

Die Herstellung des wasserlöslichen, Thiol-funktionalisierten Dendrons **V-29** erfolgte in einer fünfstufigen Synthese ausgehend von der kommerziell erhältlichen 6-Bromhexansäure (**V-23**) sowie 3,6,9,12-Tetraoxatridecan-1-amin (TEG-NH₂) und dem dendritischen Amin **V-24**, die beide analog zu der literaturbekannten Vorschrift hergestellt wurden (Abbildung 7.9).^[287]

Der erste Schritt, der in der Amidierung von **V-23** mit **V-24** bestand, erwies sich als besonders kritisch und wurde dementsprechend optimiert. Bei der Verwendung von PyBOP als Kupplungsreagenz konnte die unerwünschte Substitution des Bromids durch das während der Amidierung entstehende HOBt bzw. des entsprechenden Anions -OBt im Basischen beobachtet werden. Auch die Aktivierung unter Zuhilfenahme von EDC·HCl oder einer Mischung aus Oxalsäure und DMAP scheiterte aufgrund des nukleophilen Chlorid-Ions, welches das Bromid substituierte. Auch *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid (DIC) führte nicht zum Erfolg. So konnte zwar die Bildung des Aktivesters von **V-23** beobachtet werden, der hohe sterische Anspruch dieses aktivierten Esters sowie desamins **V-24** verhinderte jedoch eine effiziente Umsetzung. Darüber hinaus wurde das Bromid-Äquivalent zu PyBOP Bromotripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (PyBrOP) getestet, allerdings war die Tendenz zur Nebenproduktbildung zu stark. Schließlich gelang die Synthese mit dem Reagenz 1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethyl-

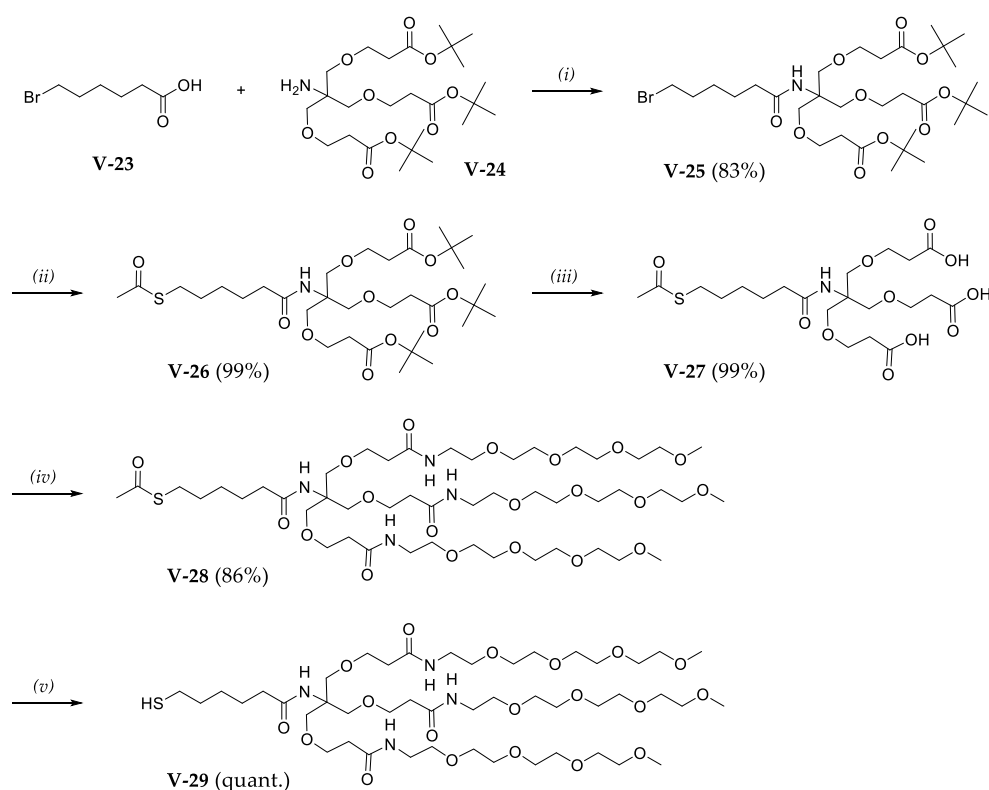


Abbildung 7.9: Synthese des wasserlöslichen, Thiol-funktionalisierten Dendrons **V-29**: (i) COMU, DIPEA, DMF, RT, 30 min; (ii) Kaliumthioacetat (KSAc), DMF, 60 °C, 17 h; (iii) TFA, DCM, RT, 30 min (2x); (iv) TEG-NH₂, PyBOP, DIPEA, THF, RT, 19 h; ; (v) Natriummethanthiolat (NaSMe), MeOH, RT, 20 min.

denaminoxy)dimethylaminomorpholinocarbeniumhexafluorophosphat (COMU) in Kombination mit einer kurzen Reaktionszeit. Auf diese Weise konnte das Produkt **V-25** in einer optimierten Ausbeute von 83% rein hergestellt werden (Abbildung 7.9).

Im zweiten Schritt wurde der Schwefel in das Molekül eingeführt. Durch Erhitzen von **V-25** in einer Mischung aus Kaliumthioacetat (KSAc) in DMF wurde das endständige Bromid mit dem Thioacetat-Anion substituiert, wodurch das Produkt **V-26** in einer exzellenten Ausbeute von 99% erhalten werden konnte (Abbildung 7.9). Nach saurer Hydrolyse der *tert*-Butylester im dritten Schritt (Ausbeute: 99%), wurden die drei Carbonsäuren des Produktes **V-27** im vierten Schritt durch PyBOP-vermittelte Amidierung mit TEG-NH₂ in einer guten Ausbeute von 86% verknüpft. Das so dargestellte, wasserlösliche Dendron **V-28**, dessen Thiol-Gruppe durch die Acetyl-Einheit geschützt ist, zeigte sich über Monate stabil und kann bei Bedarf in das Thiol-funktionalisierte Dendron **V-29** überführt werden.

Die Deblockierung des Thiols **V-28** im fünften Schritt der Synthese wurde unter Verwendung von Natriummethanthiolat (NaSMe) vollzogen (Abbildung 7.9). Die Umsetzung mit Natriummethanthiolat bietet den entscheidenden Vorteil, dass bei Raumtemperatur gearbeitet werden kann und so eine Zersetzung des TEG-funktionalisierten NEWKOME-Dendrons durch Retro-MICHAEL-Reaktion nicht beobachtet wird. Um die Bildung von Disulfiden, die im Basischen aufgrund der erhöhten Nukleophilie der Thiole stark beschleunigt ist,^[315] zu verhindern, wurde die Reaktion in entgastem Methanol durchgeführt. Auf diesem Weg sollte die Anwesenheit von Sauerstoff, der bei einer möglichen Disulfidbildung als Oxidationsmittel fungieren könnte, weitestgehend ausgeschlossen werden. Zudem wurde die Reaktionsmischung nach nur 20 Minuten des Rührens unter Argon mit wässriger Salzsäure versetzt, um die Reaktionsgeschwindigkeit der unerwünschten Disulfidbildung zu verringern. Da bei der Verwendung von Natriummethanthiolat nur flüchtige Nebenprodukte entstehen, konnte das wasserlösliche, Thiol-funktionalisierte Dendron **V-29** durch einfache Extraktion ohne weitere Aufarbeitung quantitativ bzw. in einer sehr guten Gesamtausbeute von 70% über fünf Stufen gewonnen werden.

Die finale Reaktion zur Herstellung der C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphile **V-4** bis **V-6** bestand in dem dreifachen anionischen Ligandenaustausch der Chlorido-Liganden der drei Au^I-Komplexe der hydrophoben, C₃-symmetrischen Peptide **V-20** bis **V-22** mit dem Thiol-funktionalisierten Dendron **V-29** (Abbildung 7.10). Da dieser Syntheseschritt bei Verwendung von Alkynyl-Liganden der kritische Schritt war (vgl. Kapitel 4.3), wurde die Komplexierung im NMR-Röhrchen unter Verwendung von deuteriertem, entgastem DMF-*d*₇ durchgeführt und der Fortschritt der Substitution mittels ¹H-NMR- und ³¹P{¹H}-NMR-Spektroskopie verfolgt.

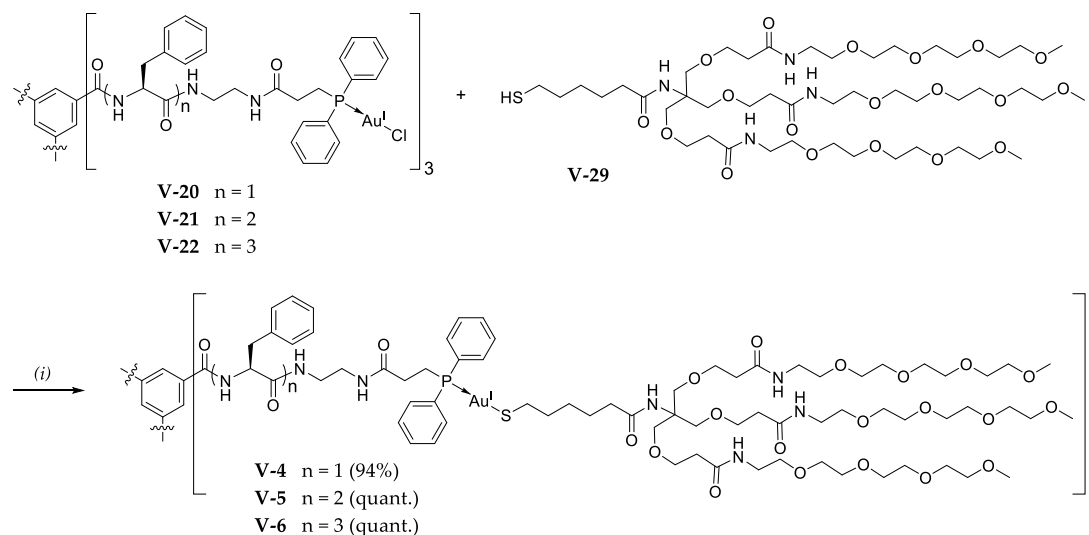


Abbildung 7.10: Synthese der C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphile **V-4** bis **V-6** im NMR-Röhrchen: (i) DIPEA, DMF-*d*₇, RT.

In Abbildung 7.11 ist das NMR-Experiment anhand des Hexaphenylalanin-basierten, C₃-symmetrischen Bausteins **V-21** gezeigt. So ist in der Mischung dieses trifunktionellen Moleküls, das drei Chlorido(alkyldiphenylphosphan)gold(I)-Komplexe trägt, mit 3,4 Äquivalenten des hydrophilen Thiol-Liganden **V-29** in entgastem DMF-*d*₇ noch kein Umsatz erkennbar, sodass davon auszugehen ist, dass die Reaktanden in diesem Zustand unverändert nebeneinander vorliegen (Abbildung 7.11, oben). Mit schrittweiser Erhöhung der Basizität der Lösung durch Zugabe einer DIPEA-Stammlösung in DMF-*d*₇

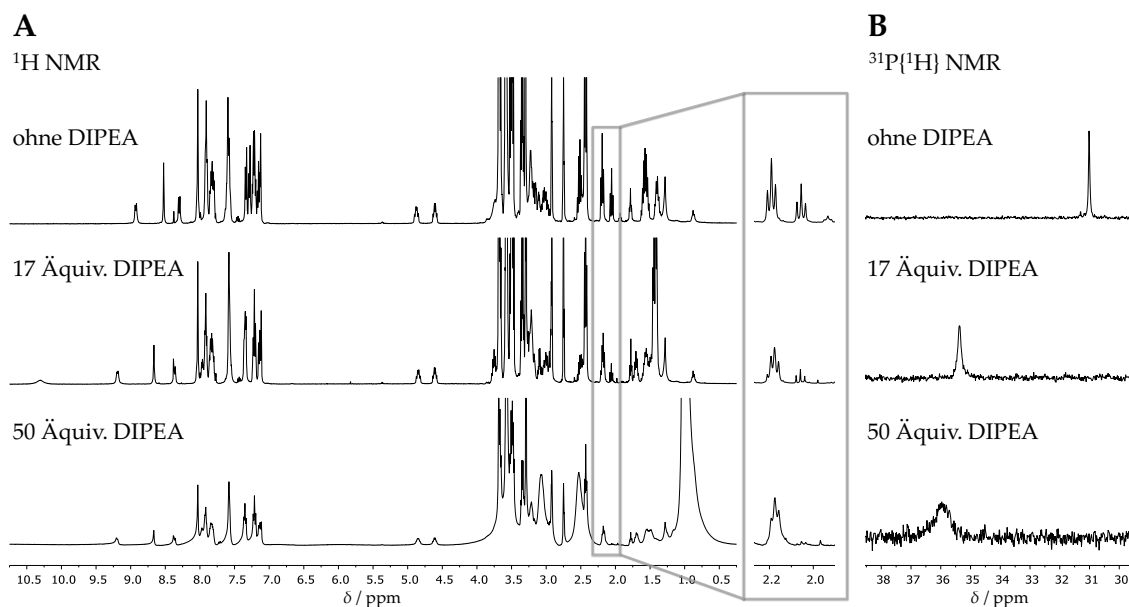


Abbildung 7.11: Synthese des C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphils **V-5** im NMR-Röhrchen über anionischen Ligandenaustausch ausgehend von den trifunktionellen Au^I-Komplexen in **V-21** und drei Äquivalenten des Thiol-basierten Dendrons **V-29** in DMF-*d*₇: Fortschritt der Komplexbierungen verfolgt durch ¹H-NMR- (**A**) und ³¹P{¹H}-NMR-Spektroskopie (**B**) ohne Zugabe von Base (oben) sowie nach Zugabe von 17 bzw. 50 Äquivalenten DIPEA (mittig bzw. unten).

kann im ^1H -NMR-Spektrum das Verschwinden des Triplett-Signals bei $\delta = 2,06$ ppm, das dem *SH* des Thiols zugeordnet werden kann, beobachtet werden (Abbildung 7.11, A). Die Tatsache, dass diese Beobachtung mit einem erfolgreichen Ligandenaustausch in Verbindung steht und nicht mit der denkbaren Disulfidbildung zusammenhängt, wird durch die $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-spektroskopische Betrachtung bestätigt. So ist mit Zugabe von DIPEA auch eine drastische Verschiebung des $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -Signals von $\delta = 31,0$ ppm für das Startmaterial **V-21** ($\text{P} \rightarrow \text{Au}^{\text{I}}-\text{Cl}$) nach $\delta = 36,0$ ppm für das Thiolato-funktionalisierte Au^{I} -Metalloamphiphil **V-5** ($\text{P} \rightarrow \text{Au}^{\text{I}}-\text{S}$) erkennbar (Abbildung 7.11, B).

Auf gleiche Weise konnten auch die C_3 -symmetrischen Au^{I} -Metalloamphiphile mit einem bzw. drei Phenylalaninen pro Seitenarm (**V-4** bzw. **V-6**) selektiv und ohne Bildung von Nebenprodukten hergestellt werden, wie anhand der ^1H -NMR- und $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren der von DIPEA befreiten Proben (Figure 11-97 und Figure 11-99 bzw. Figure 11-103 und Figure 11-105, im Anhang) sowie massenspektrometrischen Analyse unter Verwendung von MALDI-ToF-MS (vgl. Abschnitt 10.5.3.21 bzw. 10.5.3.23) gezeigt werden kann. Die NMR-Spektren des reinen, von DIPEA befreiten Au^{I} -Metalloamphiphils **V-5** sind in Abbildung 7.12 dargestellt. Neben dem nicht-deutierten DMF, dass zur Überführung verwendet wurde und einem minimalen Rest an DIPEA, ist im NMR-Spektrum des isolierten, trifunktionellen Thiolato(phosphan)gold(I)-Komplexes **V-5** keine Verunreinigung zu erkennen (Abbildung 7.12).

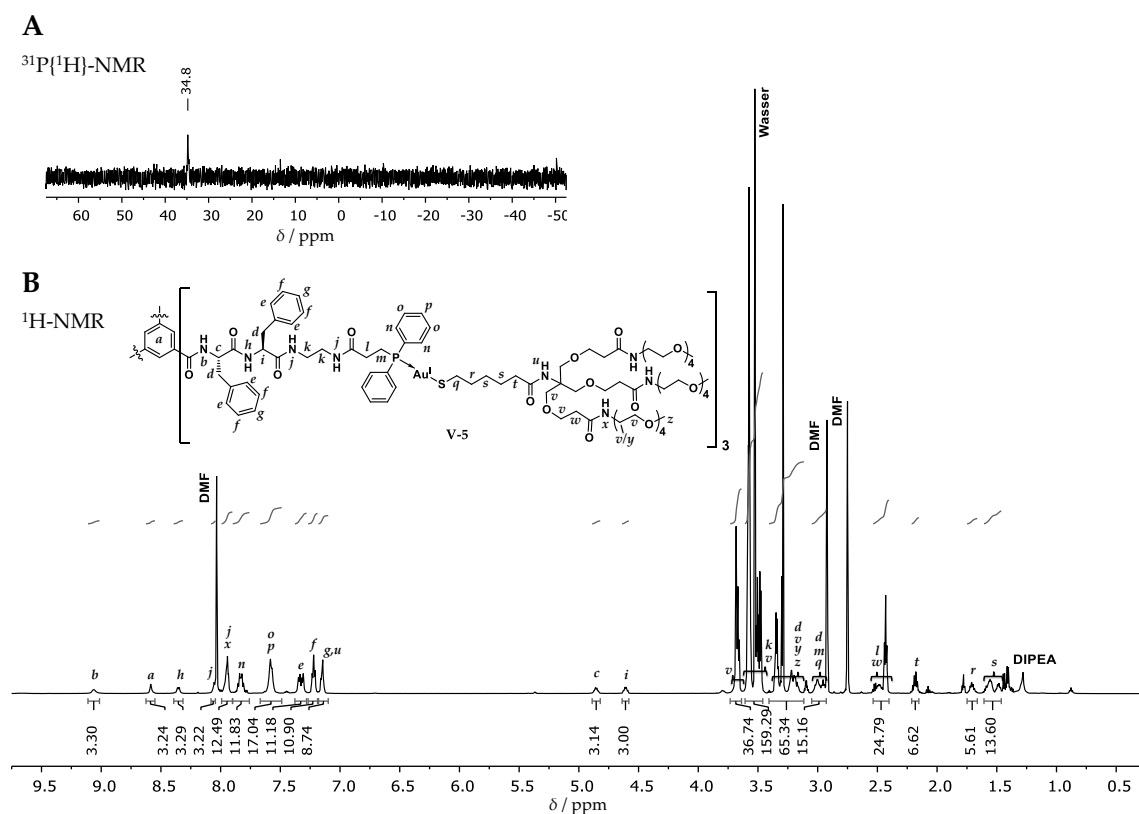


Abbildung 7.12: (A) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR- und (B) ^1H -NMR-Spektrum des isolierten C_3 -symmetrischen Au^{I} -Metalloamphiphils **V-5**.

Im Gegensatz zum ¹H-NMR-Spektrum der Reaktionskontrolle (Abbildung 7.11, unten) fällt auf, dass alle ³¹P{¹H}-Signale – auch jenes, das ohne DIPEA eine chemische Verschiebung von $\delta = 34,8$ ppm besitzt – scharf aufgelöst sind, sodass die zuvor beobachtete Signalverbreiterung auf die gebildeten Salze zurückgeführt werden kann. Die Zuordnung der Signale erfolgte unter Zuhilfenahme des COSY-NMR-Spektrums (siehe Figure 11-101 im Anhang).

Die erfolgreiche Herstellung des C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphils **V-5** kann auch anhand des MALDI-ToF-MS-Spektrums gezeigt werden (Abbildung 7.13). So kann das Signal bei $m/z = 4599,7$ dem Produkt **V-5** unter Verlust eines Thiolato-Liganden (berechnet für das Zentrum der Peakgruppe [M-SR]⁺: $m/z = 4599,7$; SR = Thiolat des dendritischen Liganden **V-29**) zugeordnet werden. Da in der NMR-spektroskopischen Analyse kein Anzeichen für einen unvollständigen Austausch erkennbar ist, ist davon auszugehen, dass einige Au^I-S-Bindungen durch die Ionisationsbedingungen im MALDI gespalten werden. Diese Vermutung wird durch die Identifizierung weiterer Signale gestärkt: So kann das Signal bei $m/z = 4795,8$ mit dem Produkt **V-5** unter Verlust eines Thiolato-Liganden und zusätzlicher Gold-Adduktbildung (berechnet für das Zentrum der Peakgruppe [M-SR+Au]⁺: $m/z = 4796,6$) in Verbindung gebracht werden. Auch das intakte Produkt **V-5** kann als Gold-Addukt mit $m/z = 5830,8$ (berechnet für das Zentrum der Peakgruppe [M+Au]⁺: $m/z = 5830,9$) identifiziert werden. Die Tatsache, dass eine Adduktbildung mit Gold und nicht wie üblich mit Alkalimetallen beobachtet werden kann, unterstreicht die Vermutung, dass der Thiolato(phosphan)gold(I)-Komplex **V-5** unter den verwendeten Ionisationsbedingungen im MALDI nicht vollkommen stabil ist.

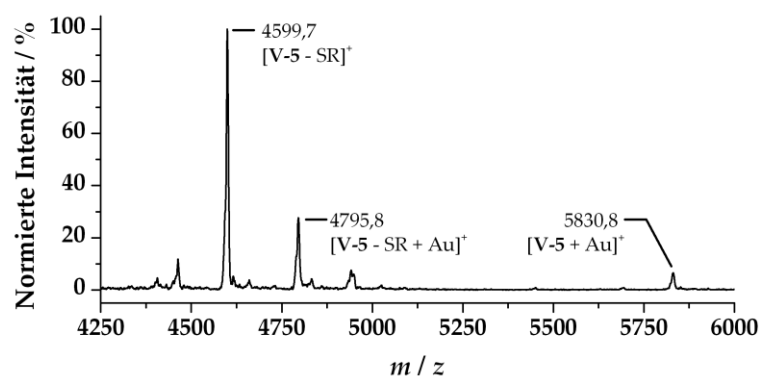


Abbildung 7.13: (+)-MALDI-ToF-MS-Spektrum des C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphils **V-5** gemessen in einer Mischung aus ACN und H₂O unter Verwendung von HCCA als Matrix; SR = Thiolat des dendritischen Liganden **V-29**.

7.3.2 CD-spektroskopische Untersuchungen zur Selbstassemblierung des C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphils V-5 in Wasser

Bevor die Selbstassemblierung der erhaltenen C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphile V-4 bis V-6 in Wasser untersucht werden konnte, galt es die Wasserlöslichkeit dieser Bausteine zu testen. Das am stärksten hydrophobe Monomer der Reihe V-6, das mit drei Phenylalaninen pro Seitenarm ausgestattet ist, zeigte sich in reinem Wasser bzw. Puffer nicht löslich, sodass ein organisches Lösungsmittel, wie Hexafluorisopropanol (HFIP) in einem finalen Anteil von mindestens 35 Vol.-%, zugesetzt werden musste. Demgegenüber erwiesen sich die Au^I-Metalloamphiphile mit einem (V-4) bzw. zwei (V-5) Phenylalaninen pro Seitenarm sogar bei tiefen Temperaturen in wässrigen Puffern bei neutralem pH-Wert als äußerst löslich.

Aus diesem Grund wurde zunächst das temperaturabhängige Selbstassemblierungsverhalten des scheibchenförmigen Au^I-Monomers V-5 unter Zuhilfenahme von CD-Spektroskopie studiert (Abbildung 7.14). Wie in Kapitel 6.1.2 bereits erläutert, eignet sich die CD-Spektroskopie hervorragend, um die Selbstassemblierung peptidischer Amphi-

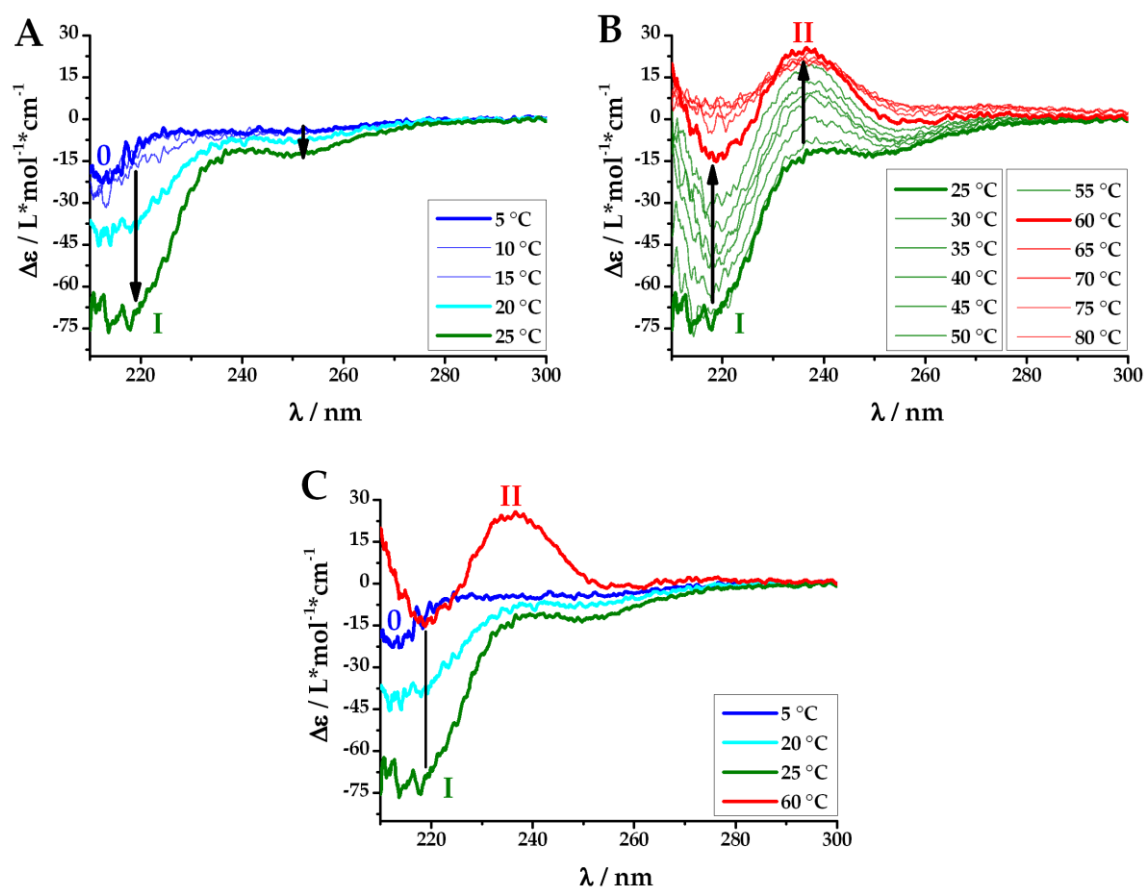


Abbildung 7.14: CD-Spektren des Au^I-Metalloamphiphils mit zwei Phenylalaninen pro Seitenarm V-5 mit schrittweiser Temperaturerhöhung von 5 °C nach 80 °C beginnend mit einer eiskalten, 50 μ M Lösung des Monomers V-5 in Phosphatpuffer (10 mM, pH 7,4).

phile zu verfolgen. Nach schneller Auflösung von **V-5** in eiskaltem Phosphatpuffer (10 mM, pH 7,4) zeigt das bei 5 °C aufgenommene CD-Spektrum nur eine sehr schwach ausgeprägte, negative CD-Bande bei $\lambda = 213$ nm (Zustand **0**; Abbildung 7.14, **A** blau). Durch schrittweise Temperaturerhöhung von 5 °C nach 25 °C in Intervallen von 5 °C lässt sich eine erhebliche Veränderung der CD-Spektren erkennen. So kann die Bildung einer stark ($\lambda = 219$ nm) sowie schwach ($\lambda = 250$ nm) ausgeprägten CD-Bande beobachtet werden (Zustand **I**; Abbildung 7.14, **A** grün). Dieser Übergang weist auf die Bildung geordneter, supramolekularer Polymere mit zunehmender Temperatur hin. In temperaturabhängigen TEM-Untersuchungen konnte dieser erste selbstassemblierte Zustand **I** mit der Bildung anisotroper Nanostäbchen in Verbindung gebracht werden, wie im Kapitel 7.3.3 näher erläutert wird.

Überraschenderweise hatte eine Erhöhung der Temperatur in 5 °C-Schritten über Raumtemperatur hinaus die Bildung eines zweiten selbstassemblierten Zustandes **II** zur Folge (Abbildung 7.14, **B**). So lässt sich bei 60 °C ein verändertes CD-Spektrum mit einer schwach ausgeprägten, negativen Bande bei $\lambda = 219$ nm und einer positiven CD-Bande bei $\lambda = 237$ nm erkennen (Zustand **II**; Abbildung 7.14, **B** rot). Dieser Wandel der CD-spektroskopischen Charakteristik deutet auf eine Veränderung der Sekundärstruktur des peptidischen Kerns und somit auf eine Neuordnung der supramolekularen Struktur, hin. Elektronenmikroskopische Untersuchungen offenbarten die makromolekulare Struktur dieses zweiten Zustandes **II** in Form dimerer, verdrehter Bündel (siehe Kapitel 7.3.3).

Im Zuge der CD-spektroskopischen Messreihe fiel auf, dass die Lösungen ab einer Temperatur von 60 °C trüb wurden, wie auch die CD-Spektren für $T > 60$ °C zeigen (Abbildung 7.14, **B** rot). Dieses Verhalten steht höchstwahrscheinlich mit einer Desolvatisierung der dendritischen, TEG-Ketten in Verbindung und kann auf den Effekt der unteren kritischen Lösungstemperatur (*lower critical solution temperature*, LCST), der für Polyethylenglykol(PEG)-basierte makro- und supramolekulare Strukturen in Wasser bekannt ist,^[316–319] zurückgeführt werden. Im Falle des Au^I-Monomers **V-5** ist dieser Prozess vollkommen reversibel: So wurde nach Abkühlen unter 60 °C nicht nur eine klare Lösung erhalten, auch das CD-Spektrum entsprach der Messung von $T = 60$ °C, in anderen Worten dem Zustand **II** (Abbildung 7.14, **B** rot).

Um die Natur der Übergänge **0**→**I** und **I**→**II** der temperaturabhängigen Selbstassemblierung besser zu verstehen, wurde das CD-Signal bei $\lambda = 219$ nm (vgl. Abbildung 7.14, **C** schwarzer Balken) unter Anwendung einer linearen Temperaturrampe von 1 °C/min bzw. 0,5 °C/min verfolgt (Abbildung 7.15, **A** bzw. **B**). Die Erwärmung einer frisch hergestellten, eiskalten Lösung des Au^I-Metalloamphiphils **V-5**, das in diesem Zustand **0** monomer oder in Form kurzer, ungeordnetere Oligomere vorliegt, führt zu einem sehr scharfen Übergang zum Zustand **I** bei etwa 20 °C. Die weitere Temperaturerhöhung hat einen sukzessiven Anstieg des CD-Signals bei $\lambda = 219$ nm und somit Ausbildung des

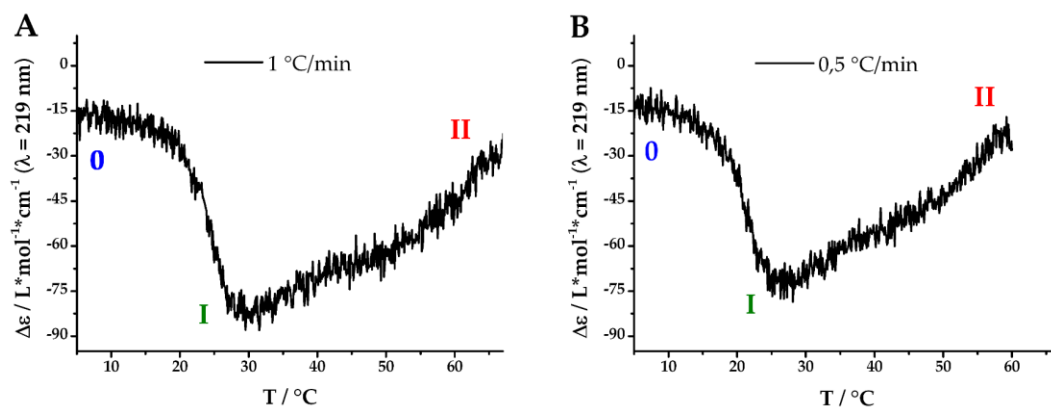


Abbildung 7.15: Temperaturabhängigkeit der Selbstassemblierung des Au^I-Metalloamphiphils **V-5**: CD-Signal bei $\lambda = 219$ nm unter Anwendung einer linearen Temperaturrampe von 1 °C/min (**A**) bzw. 0,5 °C/min (**B**) beginnend mit einer eiskalten, 50 μ M Lösung des Monomers **V-5** in Phosphatpuffer (10 mM, pH 7,4).

Zustandes **II** zur Folge. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den zuvor gesammelten Erkenntnissen (vgl. Abbildung 7.14) sowie den TEM-Analysen (vgl. Kapitel 7.3.3): So findet um Raumtemperatur ein Monomer-zu-Polymer-Übergang unter Ausbildung supramolekularer Nanostäbchen statt (**0**→**I**), wohingegen die weitere Temperaturerhöhung unterhalb der LCST der supramolekularen Polymere mit einer Fibrillierung und somit der Bildung eines supramolekularen Systems höherer Ordnung einhergeht (**I**→**II**).

Im nächsten Schritt wurden zeitabhängige CD-Messungen bei verschiedenen, konstanten Temperaturen durchgeführt, um die Kinetik der supramolekularen Selbstassemblierungsprozesse zu untersuchen (Abbildung 7.16). Erneut wurde die schrittweise Selbstassemblierung in Nanostäbchen (**0**→**I**) gefolgt von der Fibrillierung (**I**→**II**) durch Ab- bzw. Zunahme des Signals bei $\lambda = 219$ nm untersucht. Wird eine frisch hergestellte, eiskalte Lösung des Au^I-Metalloamphiphils **V-5** bei 5 °C gehalten, so ist eine sehr langsame Selbstassemblierung zu beobachten. Diese erreicht erst nach 48 Stunden den Plateauwert des Zustandes **I** (Abbildung 7.16, **A**). Auch steigt das Signal innerhalb von fünf Tagen nicht wieder an. Wird das gleiche Experiment bei 15 °C bzw. 25 °C durchgeführt, so ist das Minimum des CD-Signals bei $\lambda = 219$ nm und somit der erste Übergang bereits nach 60 bzw. 10 Minuten vollständig, bevor die Intensität stetig zunimmt (Abbildung 7.16, **B** bzw. **C**). Diese Beobachtungen zeugen von einem schnellen ersten Selbstassemblierungsprozess (**0**→**I**) gefolgt von einem langsamen zweiten Übergang (**I**→**II**), wie die temperaturabhängigen Messungen bereits andeuteten (vgl. Abbildung 7.14 und Abbildung 7.15). Bei 35 °C reichen zwei Minuten um den Zustand **I** zu erreichen (Abbildung 7.16, **F**). Außerdem ist nach nur zwei Stunden ein Großteil der Probe zum selbstassemblierten Aggregat **II** umgesetzt (Abbildung 7.16, **D**).

Aus diesen Experimenten lässt sich schließen, dass unter $T < 20$ °C ein kinetisch eingefrorener Zustand **I**, der bei 15 °C für eine Stunde und 5 °C mehrere Tage metastabil ist, vorliegt, der bei $T > 20$ °C den thermodynamisch stabile Zustand **II** einnimmt. Die

energetische Barriere E_a^I für die Selbstassemblierung der Monomere von **V-5** in supramolekulare Polymere muss signifikant kleiner sein, als die Energiebarriere der Bündelung E_a^{II} (siehe auch Abbildung 7.23, **B**). Sobald einer dieser Zustände **I** oder **II** erreicht worden ist, führt auch die Kühlung auf 5 °C für mehrere Tage nicht zu einer Veränderung des CD-Spektrums, sodass beide Selbstassemblierungsprozesse als vollkommen irreversibel anzusehen sind.

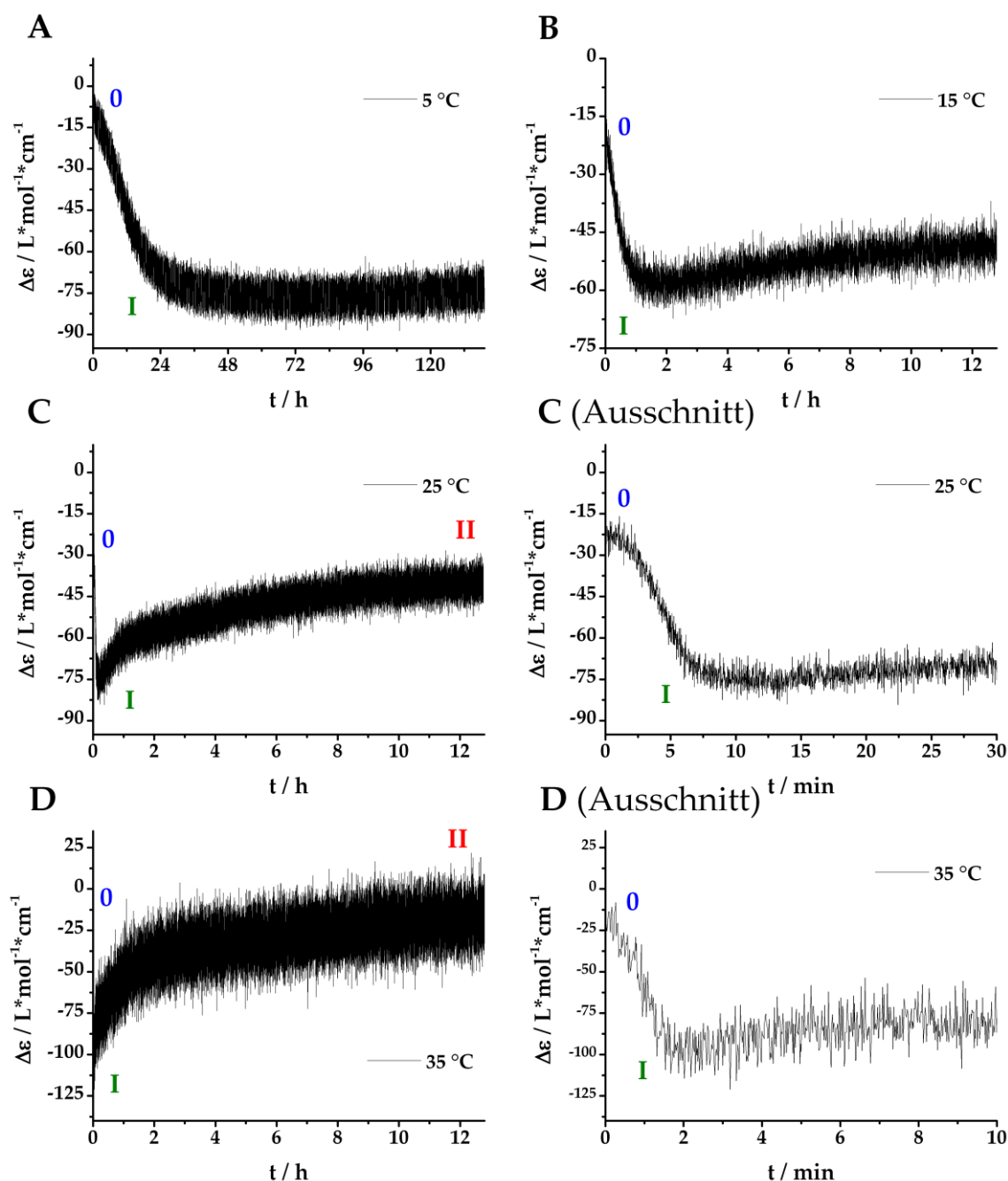


Abbildung 7.16: Zeitabhängige CD-spektroskopische Analyse ($\lambda = 219 \text{ nm}$) einer frisch hergestellten, eiskalten, 50 μM Lösung des Monomers **V-5** in Phosphatpuffer (10 mM, pH 7,4) bei konstanten Temperaturen von 5 °C (**A**), 15 °C (**B**), 25 °C (**C**) und 35 °C (**D**).

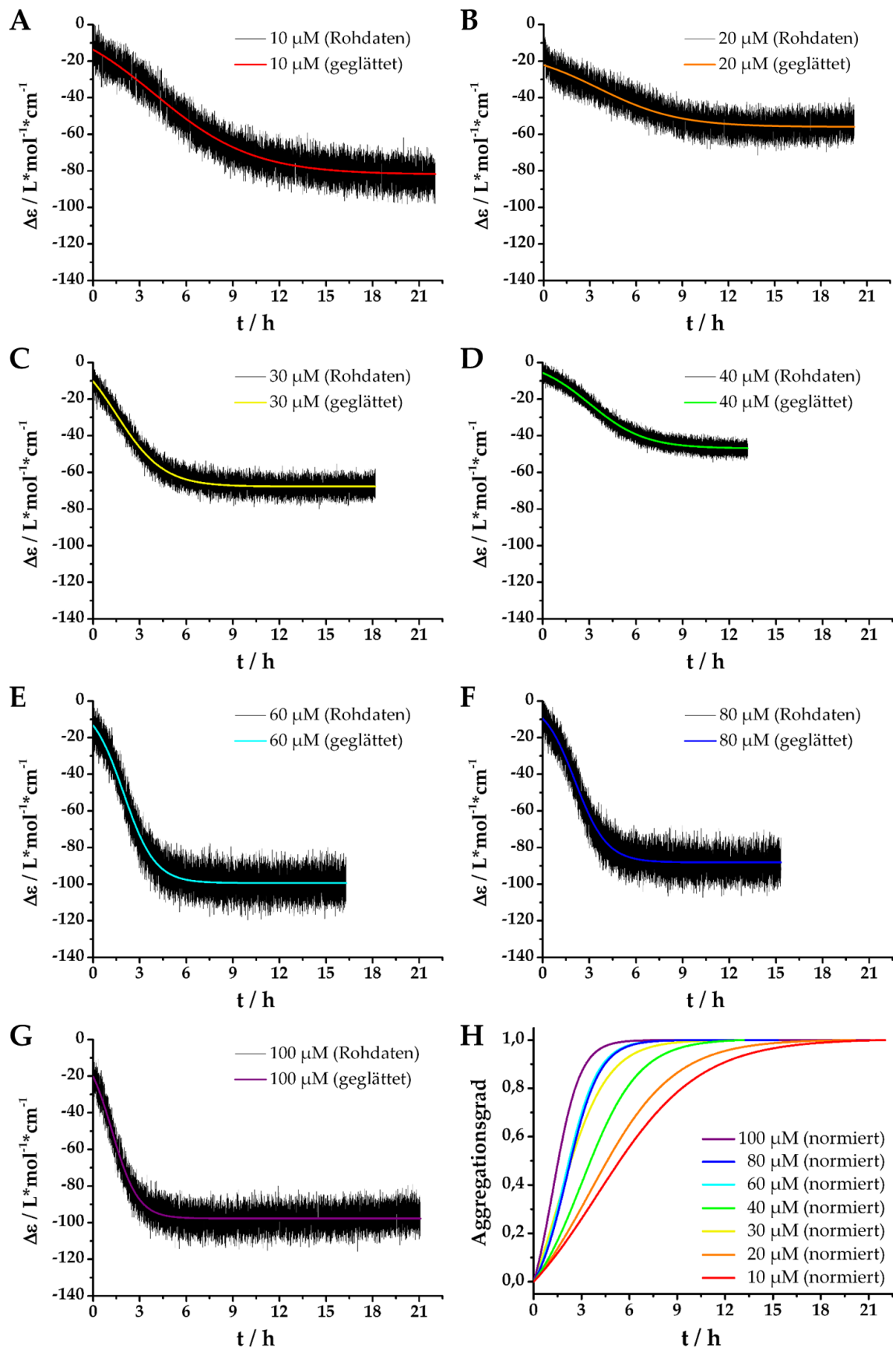


Abbildung 7.17: Zeitabhängige CD-spektroskopische Analyse ($\lambda = 219 \text{ nm}$) einer frisch hergestellten, eiskalten Lösung des Monomers V-5 in Phosphatpuffer (10 mM, pH 7,4) bei 10 °C und Konzentrationen von 10–100 μM (A–G) sowie normierte Auftragung der geglätteten Daten gegen den Aggregationsgrad (H).

Zur genaueren mechanistischen Untersuchung des ersten Selbstassemblierungsprozesses, der Bildung supramolekularer Polymere, wurden zeitabhängige CD-Messungen bei unterschiedlichen Konzentrationen von 10–100 μM durchgeführt (Abbildung 7.17). Hierbei wurde die Selbstassemblierung einer frisch hergestellten, eiskalten Lösung des Monomers **V-5** in Phosphatpuffer durch Abnahme des CD-Signals bei $\lambda = 219 \text{ nm}$ bei 10 °C in einer 10 mm (10 μM Lösung), 2 mm (20–80 μM Lösung) oder 1 mm (100 μM Lösung) breiten Küvette verfolgt (Abbildung 7.17, A–G). Die erhaltenen Daten wurden geglättet, normiert und der Aggregationsgrad gegen die Zeit aufgetragen (Abbildung 7.17, H). Mit Zunahme der Konzentration ist eine ausgeprägte Steigung und somit Beschleunigung der Selbstassemblierung in Nanostäbchen (**0**→**I**) zu erkennen. Während der Zustand **I** bei einer Konzentration von 100 μM schon nach etwa drei Stunden erreicht ist (Abbildung 7.17, G), dauert die Selbstassemblierung bei 10 μM fast einen Tag und somit etwa sieben Mal so lange wie für die zehnfache Konzentration (Abbildung 7.17, A). Die Geschwindigkeitszunahme bei Erhöhung der Konzentration kann mit der erhöhten Anzahl der Stöße zwischen Monomeren und Oligomeren während der supramolekularen Polymerisation erklärt werden.

Es fällt schwer, eine genaue, fundierte Aussage hinsichtlich des vorliegenden Mechanismus der supramolekularen Polymerisation zu treffen. Diese Einschätzung ist der Tatsache geschuldet, dass die Probenvorbereitung aufgrund der unmittelbar nach dem Lösen beginnenden Selbstassemblierung – was auch die Herstellung von Stammlösungen ausschließt – schwierig ist und der durch die Küvettengröße auf 10–100 μM beschränkte Konzentrationsbereich sehr klein ist. Diese Defizite gestalten es schwer belastbare Daten zu generieren und diese auf ein detailliertes Modell zur temperatur- und konzentrationsabhängigen Selbstassemblierung und deren Kinetik zu erarbeiten.

Das Au^I-Metalloamphiphil mit einem Phenylalanin pro Seitenarm **V-4** zeigt kein ausgeprägtes Selbstassemblierungsverhalten in wässriger Lösung, wie CD-spektroskopische Untersuchungen nahelegen (siehe Figure 11-1 im Anhang). Demgegenüber konnte in der CD-Spektroskopie des Au^I-Metalloamphiphils mit drei Phenylalanin pro Seitenarm **V-6**, CD-Banden beobachtet werden, die dem Zustand **0** (> 60 Vol.-% HFIP) oder **II** (40 Vol.-% HFIP) ähneln (siehe Figure 11-2 und Figure 11-3 im Anhang).

7.3.3 TEM-Untersuchungen zur temperaturabhängigen Selbstassemblierung des C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphils **V-5**

Um die Morphologie der schrittweise selbstassemblierten Zustände **0**, **I** und **II**, die mittels CD-Spektroskopie detektiert wurden, aufzuklären, wurden in Zusammenarbeit mit [REDACTED] temperatur- und zeitabhängige TEM-Experimente durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde eine frisch hergestellte, eiskalte Lösung des Au^I-Metalloamphiphils **V-5** in TRIS-Puffer (pH 7,4) unter Verwendung einer Eisbox bei 6 °C auf einen dünnen

Kohlenstoff-Trägerfilm aufgetragen und unmittelbar danach mit einer gekühlten Uranylacetat-Lösung (2,0 Gew.-%) negativ kontrastiert (Abbildung 7.18, **B**). Die Behandlung mit Uranylacetat wird weitverbreitet angewandt, um den Kontrast weichen Materials oder biologischer Proben auf dem Kohlenstoff-Trägerfilm künstlich zu erhöhen. Weiterhin fixiert es die Probe auf der Kohlenstoffoberfläche, wodurch die strukturelle Veränderung des Materials während der Trocknung verhindert wird.^[320,321]

In Übereinstimmung mit den CD-Daten, in der keine Sekundärstruktur im Zustand **0** ausgemacht werden konnte, zeigen die TEM-Aufnahmen bei 6 °C nur kleine, sphärische Objekte (Abbildung 7.18, **A** und Figure 11-4 im Anhang). Die Vermessung und statistische Auswertung ergibt für diese Aggregate einen mittleren Durchmesser von etwa 12 nm ($\sigma = 4,9$, $n = 182$; Abbildung 7.18, **C–D**). Mit einem berechneten Diameter von 8 nm für die ausgestreckte Konformation des hydrophoben Kerns bzw. 11,5 nm unter Berücksichtigung der hydrophilen Hülle des Au^I-Metalloamphiphils **V-5** können die beobachteten, isotropen Strukturen den Monomeren oder kleinen, oligomeren Spezies zugeschrieben werden.

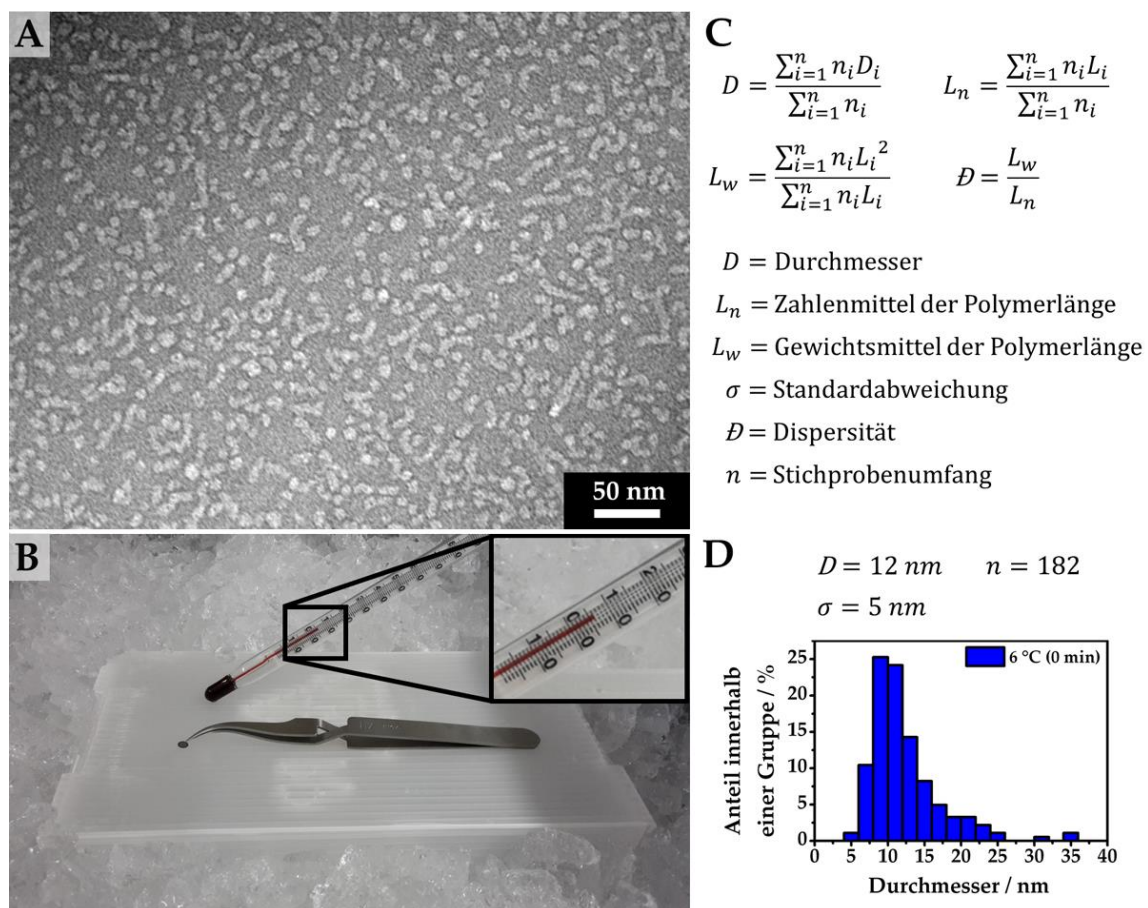


Abbildung 7.18: Temperaturabhängige Selbstassemblierung des C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphils **V-5**: (A) TEM-Aufnahme nach unmittelbarer Auftragung einer eiskalten Lösung des Au^I-Monomers **V-5** (50 µM in 10 mM TRIS-Puffer bei pH 7,4) auf einen dünnen Kohlenstoff-Trägerfilm und negativer Kontrastierung unter Verwendung einer wässrigen, eiskalten Uranylacetat-Lösung (2,0 Gew.-%) bei 6 °C (B); (C) Formeln zur Berechnung der Verteilungsparameter; (D) Histogramm zur Häufigkeitsverteilung der Durchmesser im Zustand **0**.

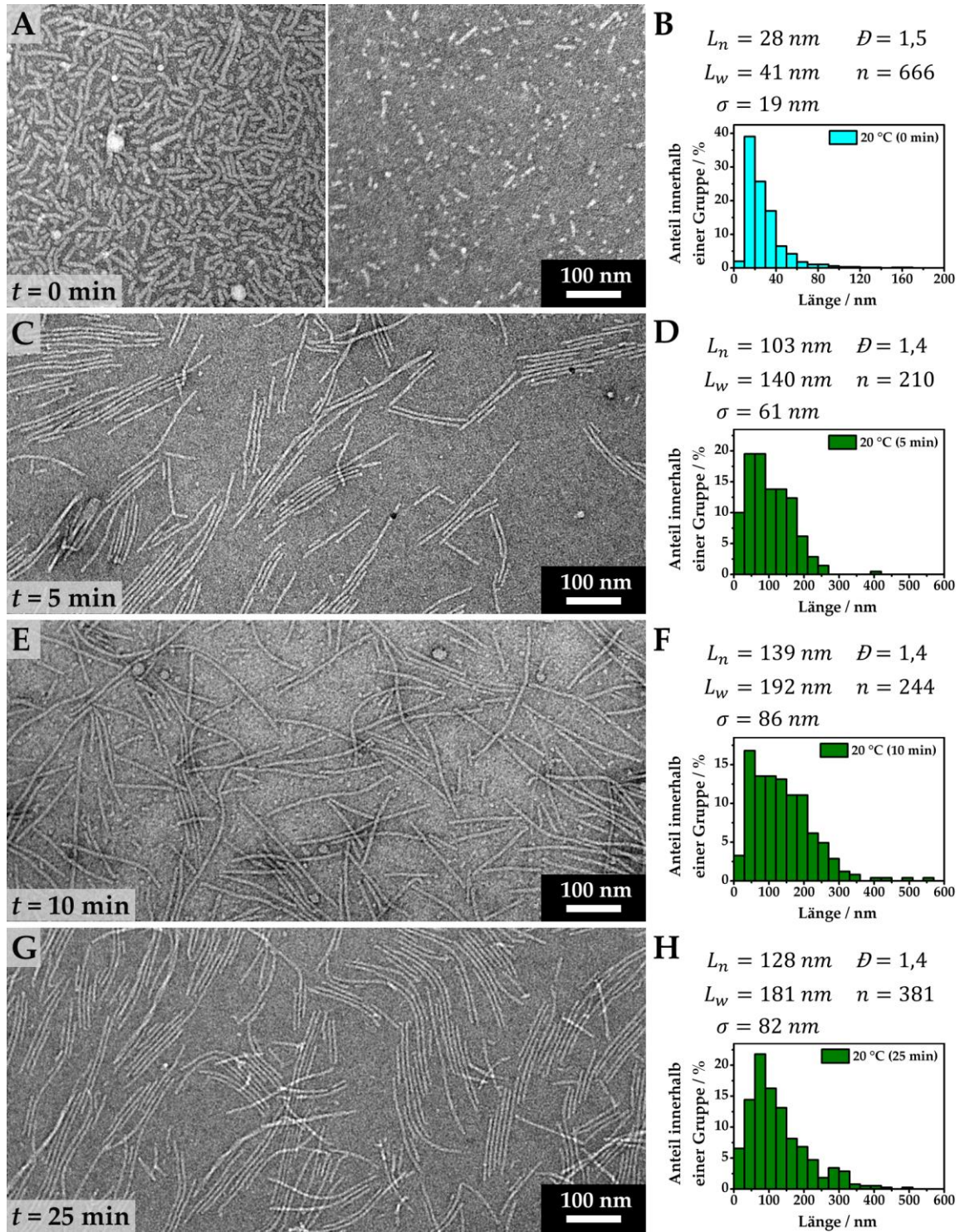


Abbildung 7.19: Temperaturabhängige Selbstassemblierung des C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphils V-5: TEM-Aufnahmen und zugehörige Histogramme zur Längen-Häufigkeitsverteilung des Au^I-Monomers V-5 (50 µM in 10 mM TRIS-Puffer bei pH 7,4) nach Auftragung auf einen dünnen Kohlenstoff-Trägerfilm und negativer Kontrastierung unter Verwendung einer wässrigen Uranylacetat-Lösung (2,0 Gew.-%). Die Proben-vorbereitung erfolgte unmittelbar ($t = 0 \text{ min}$, A und B) oder nach $t = 5 \text{ min}$ (C und D), $t = 10 \text{ min}$ (E und F) und $t = 25 \text{ min}$ (G und H) bei 20 °C.

Wenn das scheibchenförmige Au^I-Metalloamphiphil **V-5** bei Raumtemperatur gelöst und unmittelbar bei 20 °C auf einen dünnen Kohlenstoff-Trägerfilm platziert und negativ kontrastiert wird, können zylindrische Mizellen beobachtet werden (Abbildung 7.19, **A** und Figure 11-5 im Anhang). Anhand der in Abbildung 7.18 gezeigten Formeln lassen sich die statistischen Verteilungsparameter, wie das Zahlenmittel der Polymerlänge (L_n), das Gewichtsmittel der Polymerlänge (L_w) sowie die Dispersität (D) der supramolekularen, eindimensionalen Polymere ermitteln (Abbildung 7.18, **C**). So zeigt das Histogramm zur Längen-Häufigkeitsverteilung der Probe bei 20 °C und $t = 0$ min eine mittlere Polymerlänge von $L_n = 28$ nm bzw. $L_w = 41$ nm und mit $D = 1,5$ einer für diesen Prozess überraschend enge Längenverteilung (Abbildung 7.19, **B**).

Wird die Lösung vor der Kontrastierung mit Uranylacetat für fünf Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen, so verwandeln sich die wurmartigen, scheinbar sehr flexiblen Aggregate der vorangegangenen Messung bei $t = 0$ min in wesentlich längere und zugleich rigidere Strukturen ($L_n = 103$ nm, $L_w = 140$ nm, $D = 1,4$; Abbildung 7.19, **C–D** und Figure 11-6 im Anhang). Die zunehmende Starrheit der gebildeten, eindimensionalen Aggregate steht im Einklang mit der verstärkten Ausprägung der CD-Bande bei $\lambda = 219$ nm, die charakteristisch für den ersten Aggregationsprozess ist (**0**→**I**; vgl. Abbildung 7.14, **C** türkis) und im vollständig selbstassemblierten Zustand **I** mündet (vgl. Abbildung 7.14, **C** grün). Die Verstärkung der negativen CD-Bande beruht einerseits auf der vermutlich effizienteren Packung des Au^I-Metalloamphiphils **V-5** im supramolekularen Aggregat und ist andererseits auf die zunehmende Polymerlänge und den somit wahrscheinlich höheren Polymerisationsgrad zurückzuführen.

In Übereinstimmung mit den temperaturabhängigen CD-Experimenten ist der Übergang von kleinen, ungeordneten Strukturen hin zu langen, rigiden und geordneten Nanostäbchen um 20 °C sehr schnell (vgl. Abbildung 7.15 und Abbildung 7.16). Verbleibt die Probenlösung länger bei Raumtemperatur ($t = 10$ min bzw. $t = 25$ min), so wachsen die supramolekularen, eindimensionalen Polymere etwas länger ($L_n = 139$ nm bzw. $L_n = 128$ nm), wie die TEM-Analyse zeigt (Abbildung 7.19, **E–F** bzw. **G–H** und Figure 11-7 bzw. Figure 11-8 im Anhang). Die Feststellung, dass die supramolekulare Polymerisation (**0**→**I**) bei 20 °C nach wenigen Minuten bereits vollständig ist, deckt sich auch mit den zeitabhängigen CD-Messungen bei 15 °C und 25 °C (vgl. Abbildung 7.16, **B–D**).

Auch wenn sich in den TEM-Aufnahmen bei Raumtemperatur bereits eine laterale Aggregation der supramolekularen Polymere andeutet, bleiben diese kolloidal stabil. So konnten weder Präzipitate noch eine Trübung der Lösung oder die Bildung von Hydrogelen beobachtet werden. Bei genauer Betrachtung der TEM-Analysen ist die Bildung weniger, gebündelter Nanostäbchen andeutungsweise zu erkennen. Die Anwesenheit dieser vereinzelter Fibrillen könnte im Zusammenhang mit der Bildung von Präaggregaten während der Entfernung von DMF, welches zur Synthese verwendet wurde (vgl.

Abbildung 7.10), stehen und kann als weitestgehend vernachlässigbar betrachtet werden, wie die wenig ausgeprägte CD-Bande des nicht-assemblierten Zustandes **0** zeigt (Abbildung 7.14, C blau).

Wird die Probenlösung zunächst auf 60 °C geheizt, daraufhin abgekühlt sowie bei Raumtemperatur auf einen dünnen Kohlenstoff-Trägerfilm aufgetragen und negativ kontrastiert, so offenbart sich im TEM eine vollständige Umwandlung in fibrilläre Strukturen (Abbildung 7.20, A und Figure 11-9 im Anhang). Dieser Zustand **II** stellt das thermodynamische Minimum der kinetisch kontrollierten, schrittweisen Selbstassemblierung dar. In Abbildung 7.20 ist ein seltenes Beispiel eines einzelnen Nanostäbchens gezeigt, das sich neben einer helikalen Nanofibrille befindet (Abbildung 7.20, B und Figure 11-10 im Anhang). Die gemessene Breite von 10–14 nm deutet darauf hin, dass die gebildeten Fibrillen aus zwei ineinander verflochtenen Nanostäbchen bestehen (Abbildung 7.20, C). Diese Annahme wird durch die Tatsache gestützt, dass sich die Länge der Fibrillen mit $L_n = 216 \pm 154$ nm im Vergleich zu den Nanostäbchen vor der Erwärmung der Lösung auf 60 °C nicht wesentlich ändert (Abbildung 7.20, D)

Für reversible Gleichgewichtspolymere sind die Dispersitäten der eindimensionalen, supramolekularen Polymere mit $\bar{D} = 1,4\text{--}1,5$ ungewöhnlich niedrig (vgl. Abbildung 7.19 und Abbildung 7.20). In der Theorie ergeben sich bei derart hohen Polymerisationsgraden Dispersitäten von $\bar{D} = 2$.^[257,259,276] In dem präsentierten Beispiel könnten die signifikant geringeren Werte auf eine schnelle Nukleation in ungeordnete Nuklei mit anschließendem Kettenwachstum in längere Polymere unter Verbrauch von freien Monomere der

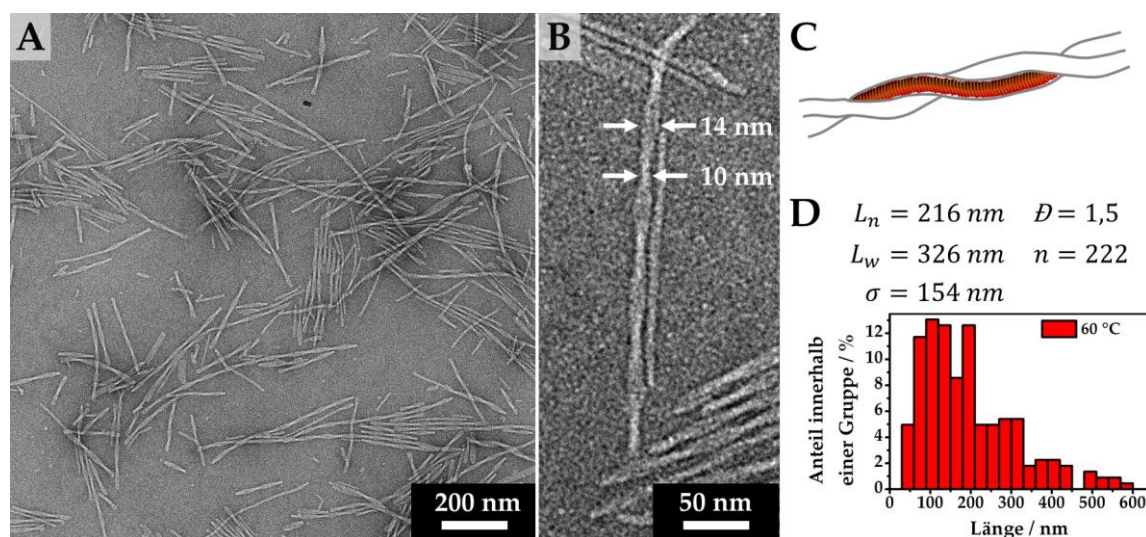


Abbildung 7.20: Temperaturabhängige Selbstassemblierung des C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphilen V-5: (A–B) TEM-Aufnahmen des Au^I-Monomers V-5 (50 µM in 10 mM TRIS-Puffer bei pH 7,4) nach Auftragung auf einen dünnen Kohlenstoff-Trägerfilm und negativer Kontrastierung unter Verwendung einer wässrigen Uranylacetat-Lösung (2,0 Gew.-%). Die Probenvorbereitung erfolgte nach vorangegangener Erwärmung der Lösung auf 60 °C; (C) Schematische Darstellung der beobachteten, dimeren Fibrillen; (D) Histogramm zur Längen-Häufigkeitsverteilung im Zustand **II**.

Lösung zurückgeführt werden. Somit kann die präsentierte supramolekulare Polymerisation als lebende Polymerisation angesehen werden.^[297,299,301,304] Im Vergleich konnte im Falle der anionischen Polymerisation gezeigt werden, dass ein langsamer Initiationsprozess zu einer Verbreiterung der Molekulargewichtsverteilung und Dispersitäten von $D > 1,3$ führen kann.^[322–325]

Wie sich schon in der CD-Spektroskopie abzeichnete, ist für das Au^I-Metalloamphiphil mit einem Phenylalanin pro Seitenarm **V-4** auch in der TEM-Untersuchung keine Tendenz zur Bildung linearer, supramolekularer Polymere zu erkennen (Abbildung 7.21). Wird das Au^I-Monomer mit drei Phenylalanin pro Seitenarm ausgestattet **V-6** kann in der TEM-Analyse die z.T. unkontrollierte Bildung stark aggregierter Fibrillen nach Dispersion in Mischungen aus Wasser und HFIP beobachtet werden (Abbildung 7.22). Diese Erkenntnisse zeigen, wie schmal die Balance aggregationsinduzierender und -hemmender nicht-kovalenter Kräfte im Hinblick auf die kontrollierte Herstellung supramolekulare Polymere durch Selbstassemblierung in Wasser sein kann. In gleichem Maße veranschaulicht diese Beobachtung die Stärke der Selbstassemblierung, die es ermöglicht funktionale und passgenaue Materialien nach dem Baukastenprinzip zu konzipieren.

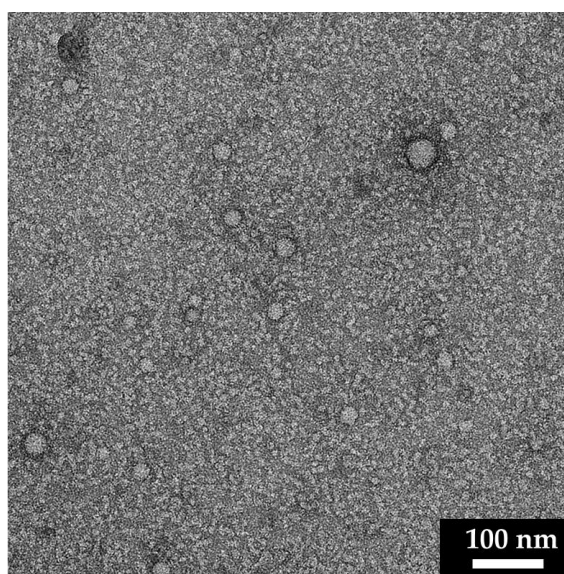


Abbildung 7.21: TEM-Aufnahme des Au^I-Metalloamphiphils mit einem Phenylalanin pro Seitenarm **V-4** (50 μ M in 10 mM TRIS-Puffer bei pH 7,4) nach Auftragung auf einen dünnen Kohlenstoff-Trägerfilm und negativer Kontrastierung unter Verwendung einer wässrigen Uranylacetat-Lösung (2,0 Gew.-%).

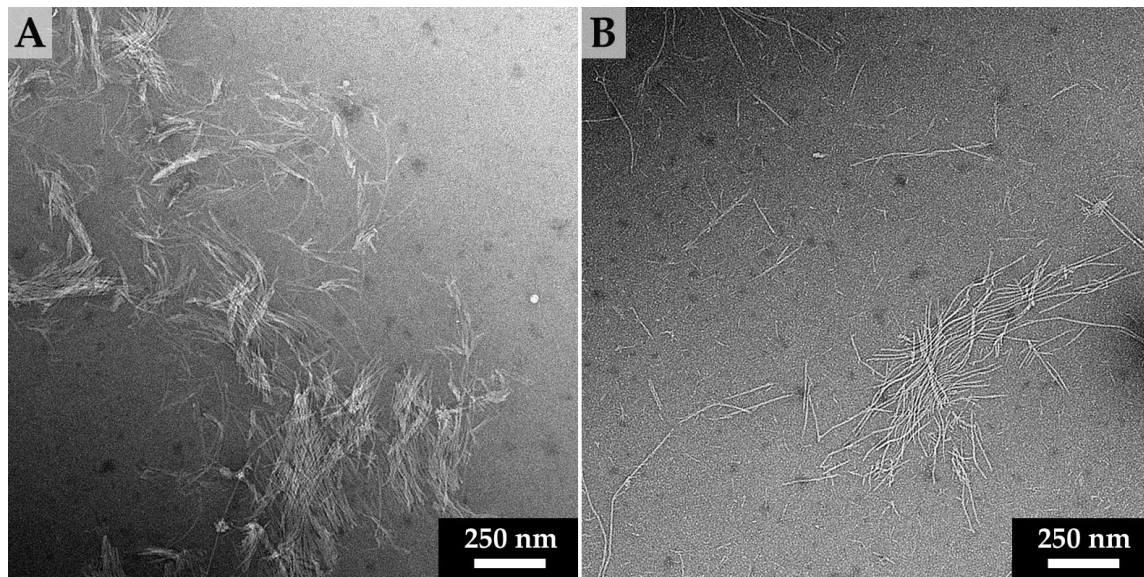


Abbildung 7.22: TEM-Aufnahmen des Au^I-Metalloamphiphils mit drei Phenylalaninen pro Seitenarm **V-6** (50 μ M) in einer Mischung aus HFIP / TRIS-Puffer (20 mM, pH 7,4) im Verhältnis 30 / 70 (**A**) bzw. 45 / 55 (**B**) nach Auftragung auf einen dünnen Kohlenstoff-Trägerfilm und negativer Kontrastierung unter Verwendung einer wässrigen Uranylacetat-Lösung (2,0 Gew.-%).

7.4 Fazit

In diesem Kapitel wurde die kinetisch kontrollierte Selbstassemblierung einer kurzen Serie an amphiphilen, C_3 -symmetrischen Thiolato(phosphan)gold(I)-Komplexen **V-4** bis **V-6** in Wasser untersucht. Über eine konvergente Synthesestrategie, die ihren Abschluss im erfolgreichen, anionischen Ligandenaustausch fand, konnten die Au^I -Metalloamphiphile mit einem (**V-4**), zwei (**V-5**) oder drei (**V-6**) Phenylalaninen pro Seitenarm hergestellt werden. Die Au^I -Monomere **V-4** und **V-5** erwiesen sich als äußerst wasserlöslich und konnten direkt im Puffer hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur eindimensionalen, supramolekularen Polymerisation untersucht werden, wohingegen dem sehr hydrophoben Au^I -Metalloamphiphil **V-6** HFIP als zweites Lösungsmittel zugesetzt werden musste.

Ausgehend von Monomeren oder kleinen oligomeren, ungeordneten Spezies (Zustand **0**) polymerisiert das Au^I -Monomere **V-5** bei niedrigen Temperaturen supramolekular in Nanostäbchen mit hohen Molekulargewichten und geringen Dispersitäten (**0**→**I**; Abbildung 7.23), wie CD-spektroskopische Untersuchungen und die TEM-Analyse übereinstimmend zeigen. Bei einer Temperatur von $T = 5\text{ °C}$ ist die Lebenszeit des ungeordneten Zustandes **0** sehr kurz. Diese Beobachtung suggeriert, dass die Energiebarriere E_a^I für die Selbstassemblierung der Monomere von **V-5** in eindimensionale supramolekulare Polymere sehr gering sein muss (Abbildung 7.23, **B**). Bei $T = 5\text{--}15\text{ °C}$ sind die gebildeten Nanostäbchen in Wasser (Zustand **I**) auf einer Zeitskala von Stunden bis mehreren Tagen stabil. Wird die Lösung dieser Nanostäbchen über $T > 20\text{ °C}$ erwärmt, so konvertiert der metastabile Zustand **I** in thermodynamisch stabile, helikale Fibrillen (**I**→**II**; Abbildung 7.23). Diese werden wahrscheinlich aus der Verflechtung zweier Nanostäbchen und nicht über die freien Monomere in der Lösung gebildet und grenzen sich

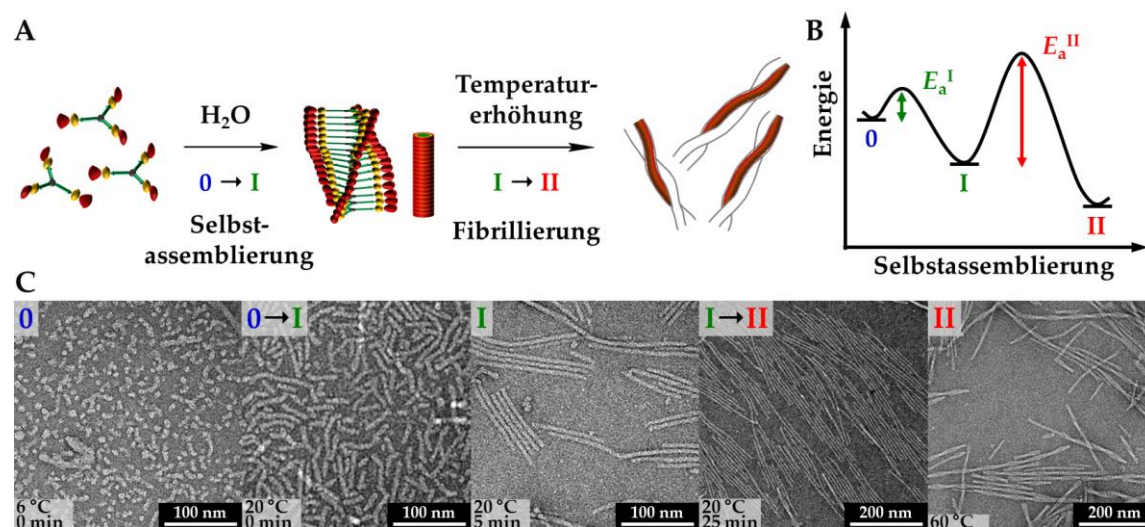


Abbildung 7.23: Kinetisch kontrollierte Selbstassemblierung des C_3 -symmetrischen Au^I -Metalloamphiphils **V-5** in Wasser: (A) Schematische Darstellung der Selbstassemblierung in eindimensionale, supramolekulare Polymere (**0**→**I**) und verdrehte Fibrillen (**I**→**II**); (B) Vorgeschlagene Energielandschaft der schrittweisen, supramolekularen Polymerisation; (C) Zusammenfassung der temperaturabhängigen TEM-Analyse.

somit von den präsentierten Literaturbeispielen ab, deren kinetische und thermodynamische Produktbildung über den monomeren Zustand erfolgt (vgl. *pathway complexity* im Kapitel 7.1). Die hohe Aktivierungsenergie der Bündelung E_a^{II} (Zustand **II**; Abbildung 7.23, **B**) ist vermutlich auf die Abschirmung der flexiblen, sterisch anspruchsvollen Oligoethylenglykolketten, die eine hydrophile Hülle um die Nanostäbchen erschaffen, zurückzuführen.

Die Besonderheit der schrittweisen, eindimensionalen supramolekularen Polymerisation des Au^I-Metallopeptids **V-5** in Wasser ergibt sich aus der temperaturabhängigen, kinetischen Kontrolle der Selbstassemblierung, die es erübrigt auf die Technik der selektiven Lösungsmittelkontrolle zurückzugreifen, wie in den diskutierten Literaturbeispielen in der Einleitung angewendet wird. Weiter veranschaulichen die hergestellten Derivate mit einem bzw. drei Phenylalaninen pro Seitenarm (**V-4** bzw. **V-6**), die entweder zu wenig hydrophob waren und nicht aggregierten (**V-4**) oder sich nicht ausreichend in Wasser lösten (**V-6**), wie sensibel die Balance attraktiver und repulsiver nicht-kovalenter Wechselwirkungen zum Gelingen der supramolekularen Polymerisation eingestellt werden muss. Mit der vorgestellten Strategie der mehrstufigen, supramolekularen Synthese kann die Selbstassemblierung durch geschickte Einstellung dieser Kräfte in Richtung programmierbarer Nicht-Gleichgewichtssysteme gesteuert werden. Diese Fähigkeit ist im Hinblick auf die Entwicklung supramolekularer Multikomponentenmaterialien mit optimierten, funktionalen Eigenschaften wesentlich.

8 ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die programmierbare Selbstassemblierung peptidischer Au^I-Metalloamphiphile in Wasser erfolgreich angewendet, um supramolekulare Aggregate und Polymere mit definierter Größe und Form in den Dimensionen 0D, 1D und 2D kontrolliert aufzubauen. Mit dem Einbau von Au^I-Komplexen gelang es ferner, diese nanoskaligen, (bio)organisch–anorganischen Hybridmaterialien mit lumineszierenden und zytotoxischen Eigenschaften auszustatten.

Die Entwicklung eines synthetischen Zugangs zur Herstellung der Au^I-Nanomaterialien stellte einen maßgeblichen Teil des Forschungsvorhabens dar und konnte auf verschiedene Arten erreicht werden. So gelang es einerseits die scheibchenförmigen, trifunktionalen Au^I-Metalloamphiphile **IV-4** und **IV-5** durch Ligandenfunktionalisierung darzustellen (Ergebniskapitel IV). Hierbei wurde das Amin, das in die Seitenkette der in unserem Arbeitskreis etablierten C₃-symmetrischen Peptidamphiphile inkorporiert wurde, durch Amidierung mit dem neutralen Chlorido[(2-carboxyethyl)diphenylphosphan]gold(I)-Komplex **IV-6** verknüpft. Andererseits erfolgte die direkte Funktionalisierung durch Austausch des anionischen Liganden an der linear koordinierten Au^I-Spezies. Auf diese Weise konnte der Au^I-Komplex **I-6**, der einen wasserlöslichen, TEG-funktionalisierten Phosphan trägt, an ein reaktives N-Propargylmaleimid gekuppelt und anschließend durch DIELS–ALDER-Ligation an Biotin konjugiert (**I-3**) werden (Ergebniskapitel I). Da der direkte, anionische Ligandenaustausch mit Alkinen durch unerwünschte π -Aktivierung überschüssiger Au^I-Spezies nicht immer selektiv durchgeführt werden konnte, war es notwendig einen alternativen Zugang zu ausschließlich σ -koordinierter Alkinyl(phosphan)gold(I)-Komplexe zu entwickeln (Ergebniskapitel II). In diesem Zusammenhang wurde der Amin-funktionalisierte σ -Alkinyl(phosphan)gold(I)-Komplex **II-27** synthetisiert. Die reaktive, wasserlösliche Au^I-Zwischenstufe **II-27**, die den dreifach sulfonierten, hoch polaren TPPTS-Liganden enthält, konnte durch NHS-Ligation mit einem hydrophoben, Fmoc-blockierten Diphenylalanin gekoppelt werden, wodurch das Alkin-funktionalisierte Au^I-Metalloamphiphil **III-13** erhalten wurde (Ergebniskapitel III). Im Hinblick auf die C₃-symmetrischen Au^I-Metalloamphiphile mit einem, zwei bzw. drei Phenylalaninen pro Seitenarm (**V-4**, **V-5** bzw. **V-6**), für deren Darstellung ein dreifacher anionischer Ligandenaustausch erforderlich war, führten Alkin-basierte Liganden nicht zum Erfolg. Stattdessen wurde die Wasserlöslichkeit der scheibchenförmigen Monomere **V-4** bis **V-6** durch Komplexierung mit dem dendritischen, TEG-funktionalisierten Thiol-Liganden **V-29** bewerkstelligt (Ergebniskapitel V).

Die so hergestellten, amphiphilen Au^I-Komplexe wurden im nächsten Schritt hinsichtlich ihrer Fähigkeit in Wasser kontrolliert selbst zu assemblieren, was den Schwerpunkt dieser Arbeit darstellte, untersucht. Wie durch das molekulare, C₃-symmetrische Design erwartet wurde, bildete das Liganden-funktionalisierte Au^I-Metalloamphiphil **IV-4** die gewünschten, supramolekularen Polymere in Form rigider, anisotroper Nanostäbchen aus (Ergebniskapitel IV). Anhand des potentiell schaltbaren Derivates **IV-5** zeigte sich,

dass es nicht trivial ist, die Balance attraktiver und repulsiver Kräfte, die für eine kontrollierte, supramolekulare Polymerisation in einer Richtung (1D) entscheidend ist, auszugleichen. Auch bei den scheibchenförmigen Au^I-Metalloamphiphilen **V-4** bis **V-6**, die über einen anionischen Ligandenaustausch synthetisiert wurden, war eine Feineinstellung der supramolekularen Wechselwirkungen elementar wichtig: Während bei dem hydrophobsten Monomer **V-6** die aggregationsinduzierenden Kräfte zu stark ins Gewicht fielen und keine ausreichende Wasserlöslichkeit vorhanden war, reichte ein Phenylalanin pro Seitenarm (**V-4**) nicht aus, um eine supramolekulare Polymerisation zu initiieren. Erst bei dem mäßig hydrophoben Derivat **V-5** konnte diese Balance entsprechend eingestellt werden. Ausgehend von Monomeren oder kleinen oligomeren, ungeordneten Spezies (Zustand **0**) polymerisierte dieses Au^I-Metalloamphiphil **V-5** bei niedrigen Temperaturen supramolekular in metastabile 1D Nanostäbchen (Zustand **I**), welche nach Erwärmung zu stabilen, helikalen Fibrillen konvertierten (Zustand **II**), wie temperatur- und zeitabhängige CD- und TEM-Analysen aufzeigten (Ergebniskapitel V). Anhand der kinetischen (**0**→**I**) bzw. thermodynamischen (**I**→**II**) Kontrolle dieser beiden Selbstassemblierungsprozesse, die auf den großen Unterschied in den Aktivierungsenergien der Selbstassemblierung in Nanostäbchen (E_a^I) und Fibrillierung (E_a^{II}) zurückgeführt werden kann ($E_a^I < E_a^{II}$), wird ersichtlich, wie maßgeschneiderte, (bio)organisch-anorganische Au^I-Hybridmaterialien mit definierten Morphologien in Wasser konstruiert werden können.

Inwiefern diese hoch optimierten, anisotropen Nanomaterialien, die mittels passgenauer und reversibler Selbstassemblierung in Wasser erschaffen wurden, Anwendung im Bereich der chemischen Sensorik und Therapie finden könnten, wird in den Ergebniskapiteln I und III demonstriert. So bildete das lineare, dipeptidische Au^I-Metalloamphiphil **III-13** in wässriger, gepufferter Lösung bei mittlerer bis hoher Ionenstärke (0,1–1,0 M NaCl) kleine mizellare Strukturen (0D), die interessante Lumineszenzeigenschaften besitzen, aus (Ergebniskapitel III). Zu diesen zählen die ausgeprägte STOKES-verschobene Emission im sichtbaren Bereich bei $\lambda_{Em} = 520$ nm sowie die Lumineszenzlebensdauer von $\tau = 1,5 \pm 0,1$ μ s, die auf elektronische Übergänge angeregter Triplett-Zustände zurückgeführt werden können. Mit der Verwendung einer geringeren Ionenstärke konnte nicht nur eine veränderte Morphologie hin zu dicht gepackten Schichten (2D) erreicht werden. Auch ging mit der Veränderung des Packungsparameters ein verkürzter Au^I...Au^I-Abstand einher, der eine Rotverschiebung der Emission ($\lambda_{Em} = 550$ nm) zur Folge hatte. Ob derartig kurze, interatomare Au^I...Au^I-Distanzen auch mit aurophilen Wechselwirkungen, also bindenden supramolekularen Kräften, in Zusammenhang stehen, bedarf über diese Arbeit hinaus weiterer Untersuchungen. Neben der schaltbaren Lumineszenz und Form dieser weichen Au^I-Nanomaterialien wurden die amphiphilen Au^I-Komplexe auch im Hinblick auf biomedizinische Anwendungen studiert, wie exemplarisch am Au^I-Biotin-Konjugat **I-3** gezeigt wurde. Mittels isothermer Titrationskalorimetrie konnte

zunächst bestätigt werden, dass die hohe supramolekulare Bindungsaffinität dieses biotinylierten Au^I-Metalloamphiphils **I-3** gegenüber Streptavidin mit $K_a > 10^6 \text{ M}^{-1}$ in wässriger Lösung intakt bleibt (Ergebniskapitel I). Weiterhin besitzt das Au^I-Biotin-Konjugat **I-3** gegenüber humanen T47D Brustkrebszellen mit $\text{IC}_{50} = 26\text{--}41 \text{ }\mu\text{M}$ eine höhere Toxizität als Cisplatin, was das Potential von Au^I-Komplexen als Zytostatikum unterstreicht.

Auf Grundlage der in dieser Arbeit gesammelten Erkenntnisse ist es zukünftig möglich, die untersuchten, medizinisch aktiven Au^I-Konjugate mit dem C₃-symmetrischen Design der Au^I-Metalloamphiphile zu kombinieren. Auf diese Weise könnten stäbchenförmige Hybridmaterialien in Wasser erhalten werden, die mit ihrer anisotropen Form Anwendung in der Entwicklung multifunktionaler, zielgerichteter Therapeutika finden könnten. Über die gezeigte kinetische und thermodynamische Produktkontrolle der supramolekularen Polymerisation wird es ferner möglich sein, hochfunktionale, lumineszierende Au^I-Nanostäbchen nach dem Baukastenprinzip in Wasser herzustellen, deren photo-physikalischen Eigenschaften über die Steuerung der Selbstassemblierungsmechanismen weiter optimiert und maßgeschneidert eingestellt werden könnten.

9 SUMMARY

In this thesis, the programmable self-assembly of peptidic Au^I metalloamphiphiles in water has been successfully applied for the construction of supramolecular aggregates and polymers of defined size and shape. By incorporating Au^I complexes, it was possible to introduce luminescent as well as cytotoxic properties in these (bio)organic–inorganic hybrid materials.

An important part of this research project was to develop a synthetic accessibility of molecular Au^I complexes that are further used for the preparation of a broad range of nanostructured supramolecular assemblies. On one side, the discotic, trifunctional Au^I metalloamphiphiles **IV-4** and **IV-5** were successfully prepared by ligand functionalization (chapter IV). Here a nucleophilic amine, which was integrated in the side chain of the C₃-symmetrical peptide amphiphiles, was linked with the neutral chlorido-[(2-carboxyethyl)diphenylphosphane]gold(I) complex **IV-6** by amidation. Direct functionalization, on other side, was achieved by exchange of the anionic ligand on the linear coordinated Au^I center. In this way, the Au^I complex **I-6**, which carries a water-soluble, TEG-functionalized phosphane, was coupled with a reactive N-propargyl maleimide. The obtained building block has been further conjugated with biotin using DIELS–ALDER ligation chemistry (chapter I). Due to undesirable π -activation, the direct anionic ligand exchange with alkynes did not always proceed with high selectivity. Therefore, an alternative synthetic approach was required to yield purely σ -coordinated alkynyl-(phosphane)gold(I) complexes (chapter II). In this context, the primary amine functional σ -alkynyl(phosphane)gold(I) complex **II-27** was prepared. By coupling this reactive, water-soluble Au^I intermediate **II-27**, which contains the threefold sulfonated, highly polar TPPTS ligand, with a hydrophobic, Fmoc-protected diphenylalanine using NHS ligation strategy, the alkynyl functionalized Au^I metalloamphiphile **III-13** was obtained (chapter III). Concerning the C₃-symmetrical Au^I metalloamphiphiles with one, two or three phenylalanines per sidearm (**V-4**, **V-5** or **V-6**), whose preparation required a threefold anionic ligand exchange, alkynyl based ligands did not lead to success. The water-solubility of the discotic monomers **V-4** to **V-6** was therefore accomplished by complexation with the dendritic, TEG-functionalized thiol ligand **V-29** (chapter V).

With these amphiphilic Au^I complexes in hand, their ability to self-assemble in water was investigated, which represented the main focus of this PhD project. As expected for the molecular C₃-symmetrical design, the ligand functionalized Au^I metalloamphiphile **IV-4** formed the desired supramolecular polymers, which resulted in rigid, anisotropic nanorods (chapter IV). Finding the right balance between attractive and repulsive interactions, which are imperative for a controlled supramolecular polymerization in one direction (1D), it is not always straight forward, as illustrated by the charged derivative **IV-5**. Also in case of the Au^I metalloamphiphiles **V-4** to **V-6**, which have been synthesized by anionic ligand exchange, this fine tuning of supramolecular interactions was crucial.

Attractive forces were too strong in the most hydrophobic derivative **V-6** with three phenylalanines per side arm and no sufficient water-solubility was provided. One phenylalanine per sidearm (**V-4**) was not enough to induce a supramolecular polymerization. Only in the case of the monomer with moderate hydrophobicity **V-5** this balance could be adjusted appropriately. Starting from monomers or small oligomeric species (state **0**), the Au^I metalloamphiphile **V-5** polymerized at low temperatures into supramolecular metastable 1D nanorods (state **I**), which upon heating were converted into stable, helical fibrils (state **II**). These observations could be revealed by temperature- and time-dependent CD and TEM analysis (chapter V). The kinetic (**0**→**I**) and thermodynamic (**I**→**II**) control of these two self-assembly processes relies on substantial differences in the activation energies of the self-assembly into nanorods (E_a^I) and fibrillation (E_a^{II}). The large difference between these ($E_a^I < E_a^{II}$) thus enabled the construction of (bio)organic–inorganic hybrid Au^I materials with defined morphologies in water.

As demonstrated in chapters I and III, supramolecular Au^I assemblies, obtained through the reversible self-assembly in water, could find potential applications as luminescent materials or as cytotoxic compounds for antitumor therapy. In this context, the linear, dipeptidic Au^I metalloamphiphile **III-13** self-assembled in aqueous buffered solutions of medium to high ionic strength (0.1–1.0 M NaCl) into small micellar structures (0D). These show interesting luminescent properties (chapter III), include strong STOKES-shifts and an emission in the visible range at $\lambda_{Em} = 520$ nm, as well as luminescence lifetimes of $\tau = 1.5 \pm 0.1$ μ s, which can be attributed to electronic transitions of triplet excited states. At low ionic strength, a change in the morphology towards densely packed sheets (2D) and a red shift in the emission ($\lambda_{Em} = 550$ nm), possibly due to a shortened Au^I...Au^I distance was observed. Whether these short, interatomic Au^I...Au^I distances are associated with aurophilic interactions, requires further investigations which were beyond this thesis. Beside the luminescent properties of soft Au^I nanomaterials, the amphiphilic Au^I complexes were also studied in view of potential biomedical application, as illustrated by the Au^I biotin conjugate **I-3**. First, it has been confirmed by using isothermal titration calorimetry that the high supramolecular binding affinity of this biotinylated Au^I metalloamphiphile **I-3** towards streptavidin remains very high ($K_a > 10^6$ M⁻¹, chapter I). Furthermore, the cytotoxicity of the Au^I biotin conjugate **I-3** against human T47D breast cancer cells ($IC_{50} = 26$ – 41 μ M) was higher compared to cisplatin, which highlights the potential of Au^I complexes as cytostatic drug candidates.

Based on the knowledge acquired in this research project, future work will be possible in combining the studied, biologically active Au^I conjugates with the C₃-symmetrical design of the Au^I metalloamphiphiles. In this way nanorod-like assemblies in water could be obtained, which could, due to their anisotropic shape and high surface functionality, find application in the development of multifunctional, targeted therapeutics. By exploiting

the presented kinetic and thermodynamic product control of the supramolecular polymerization and applying a programmable building block strategy, it will further be possible to prepare highly functional, luminescent Au^I nanorods in water with tunable photophysical properties.

10 EXPERIMENTAL PROCEDURES

10.1 Ergebniskapitel I

10.1.1 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.

10.1.2 Solvents and reagents

All solvents and reagents were obtained from commercial sources at the highest purity available and used without further purification. Streptavidin from *Streptomyces avidinii* was purchased as an essentially salt-free, lyophilized powder from SIGMA-ALDRICH. Tetraethyleneglycol monomethyl ether tosylate (TEG-Ts) was synthesized as published before.^[287] 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. Purification *via* preparative flash column chromatography was carried out using silica gel with an average grain size of 35–70 µm (ACROS ORGANICS). Technical grade solvents that were used as a mobile phase were distilled before use. Analysis of the collected fractions was performed *via* TLC on silica coated aluminum sheets (60 Å F₂₅₄, MACHEREY-NAGEL). Solvents which were needed for flash chromatography (FC) were purchased in technical quality and used without further purification. Acetonitrile (ACN) used for RP-HPLC was purchased in HPLC grade (FISHER SCIENTIFIC).

10.1.3 Instrumentation

10.1.3.1 NMR spectroscopy

The NMR spectra for the ¹H NMR, ¹³C{¹H} NMR and ³¹P{¹H} NMR spectroscopy were measured on the spectrometers Avance 300 and Avance 400 (BRUKER) at the *Organic Chemistry Institute, Westfälische Wilhelms-Universität Münster* and 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, CD₂Cl₂, MeOD-*d*₄, DMSO-*d*₆ and D₂O as deuterated solvents. The chemical shifts (δ) are reported relative to the residual solvent protons (¹H NMR), the deuterium coupled ¹³C solvent signal (¹³C{¹H} NMR) or referenced using the ¹H NMR (³¹P{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. Couplings constants of protons (J), phosphorus to protons (J_{PH}) and phosphorus to carbon (J_{PC}) are stated in Hz. The NMR spectra were analyzed using the software *MestReNova v.10.0.2-15465* (Mestrelab Research S.L.).

10.1.3.2 Mass spectrometry

Mass spectra were recorded on the electrospray ionization (ESI) spectrometers MicroTOF (BRUKER) and Orbitrap LTQ XL (THERMO SCIENTIFIC) performed by the mass-spectrometric department of the *Organic Chemistry Institute, Westfälische Wilhelms-Universität Münster* and on a *Micromass QToF Ultima 3* (WATERS) performed by the mass-spectrometric department of the *Institute of Organic Chemistry, Johannes Gutenberg-University Mainz*.

10.1.3.3 Reversed phase HPLC (RP-HPLC)

All 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 *VariTide RPC* (pore size: 200 Å, 250 mm × 20 mm) column (CS CHROMATOGRAPHIE) or 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.

10.1.3.4 Isothermal titration calorimetry (ITC)

ITC titrations were performed with a *TA Instruments Nano ITC Low Volume* (WATERS CORP.) with a cell volume of 170 µL using *ITCRun Version 2.1.7.0 Firmware version 1.31* (TA INSTRUMENTS, WATERS CORP.) as software. All titrations were carried out using a 50 µL syringe and 20 injections of 2.5 µL at a temperature of 25 °C and a stirring rate of 350 rpm. All samples were prepared in 20 mM phosphate buffer pH 7.4 with 10 vol% DMSO. The measurement was carried out by titration of a 150 µM **4** or biotin solution to a 15 µM streptavidin solution. The data were analyzed using *NanoAnalyse Data Analysis version 2.36* (TA INSTRUMENTS, WATERS CORP.), *Microsoft® Excel version 14.07113.5005* as part of

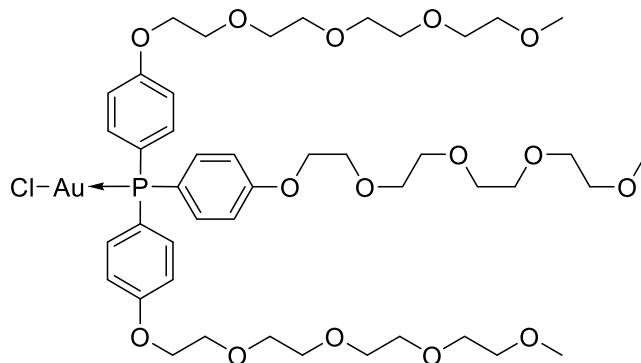
Microsoft® Office Professional Plus 2010 (MICROSOFT CORP.) and OriginPro 9.1.0G (ORIGINLAB CORP.). All raw data were corrected before analysis by subtraction of a dilution measurement of the titrated component into pure solvent.

10.1.3.5 Toxicity assessment of Au^I complex I-3 against human breast cancer cells

In order to determine the cytotoxicity of the synthesized Au^I complex I-3 on human breast cancer cells (T47D, ATCC), the tumor cells (1×10^5 cells per sample) were incubated for 24 h, 48 h and 72 h in the presence of different concentrations of Au^I complex I-3 and 30 μ M Cisplatin (Sigma) in test medium + 10% FCS at 37°C and 5% CO₂. As negative control the cells were treated with 2 vol% DMSO in medium. At each time point, the treated and untreated human breast cancer cells were transferred to a 96-well plate. The cells were washed for two times with 100 μ L of PBS and incubated for 20 minutes with a fixable viability dye eFluor780 (dilution 1:1000 in PBS, ebioscience) to detect the dead cells via fluorescence-activated cell sorting (FACS). After the staining, the cells were washed again two times with 100 μ L PBS. The cells were then taken up in 100 μ L of PBS, pipetted into a FACS tube and analyzed on a BD Biosciences FACSVerse machine. For each sample all cells were analyzed. Three independent experiments were performed. A two-tailed unpaired t-test was used to determine the significant effect of the Au^I complex I-3 on human breast cancer cells in comparison to the negative control. * $\leq P$ 0.05; ** $\leq P$ 0.01; *** $\leq P$ 0.0001.

10.1.4 Synthesis

10.1.4.1 Compound I-6



To a solution of **I-5** (410 mg, 457 μmol , 1.0 eq.) in dry toluene (4 mL), PhSiH_3 (1.1 mL, 989 mg, 9.14 mmol, 20 eq.) was added under argon. The reaction mixture was stirred at 120 $^{\circ}\text{C}$ for 3 d, transferred with CHCl_3 (5 mL) and concentrated *in vacuo*. The crude phosphane was dried and used without further purification.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (120 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 296 K): $\delta/\text{ppm} = -11.8$ (s).

The crude non-isolated phosphane (457 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in degassed CHCl_3 (5 mL) and $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{tht})]$ (164 mg, 510 μmol , 1.1 eq.) was added under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and concentrated *in vacuo*. Purification *via* FC on silica gel ($\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 9:1 \rightarrow 4:1$) afforded the desired product **I-6** (402 mg, 361 μmol , 79%) as a yellowish oil.

$R_f = 0.43$ (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 4:1$).

^1H NMR (600 MHz, $\text{MeOD}-d_4$, 294 K): $\delta/\text{ppm} = 7.41$ (ddd, $J_{\text{PH}} = 12.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 2.0 Hz, 6H, PCCH), 7.06 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1.9 Hz, 6H, CHC_qO), 4.18–4.15 (m, 6H, $\text{C}_q\text{OCH}_2^{\text{TEG}}$), 3.86–3.81 (m, 6H, CH_2^{TEG}), 3.69–3.65 (m, 6H, CH_2^{TEG}), 3.64–3.59 (m, 12H, CH_2^{TEG}), 3.59–3.56 (m, 12H, CH_2^{TEG}), 3.51–3.48 (m, 6H, CH_2^{TEG}), 3.31 (s, 9H, CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, $\text{MeOD}-d_4$, 294 K): $\delta/\text{ppm} = 163.3$ (d, $J_{\text{PC}} = 2.4$ Hz, C_qO), 136.7 (d, $J_{\text{PC}} = 15.4$ Hz, PCC), 121.7 (d, $J_{\text{PC}} = 68.7$ Hz, PC), 116.7 (d, $J_{\text{PC}} = 12.9$ Hz, CC_qO), 73.0 (CH_2), 71.8 (CH_2), 71.59 (CH_2), 71.57 (CH_2), 71.5 (CH_2), 71.4 (CH_2), 70.6 (CH_2), 69.0 (CH_2), 59.1 (CH_3).

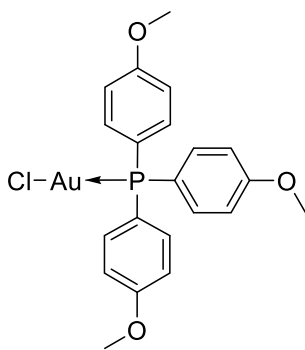
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, $\text{MeOD}-d_4$, 296 K): $\delta/\text{ppm} = 29.0$ (s).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 296 K): $\delta/\text{ppm} = 28.5$ (s).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (121 MHz, CDCl_3 , 296 K): $\delta/\text{ppm} = 29.1$ (s).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{45}\text{H}_{69}\text{AuClO}_{15}\text{PNa}]^+$: 1135.3621, found: 1135.3624.

10.1.4.2 Compound I-16^[326]



To a solution of tris(4-methoxyphenyl)phosphane (916 mg, 2.60 mmol, 1.0 eq.) in dry, CH_2Cl_2 (40 mL), $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{tht})]$ (833 mg, 2.60 mmol, 1.0 eq.) was added under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 h, concentrated *in vacuo* and filtrated over Celite[®]. Concentration *in vacuo* and drying afforded the desired product **I-16** (1.52 g, 2.60 mmol, quant.) as a colorless solid.

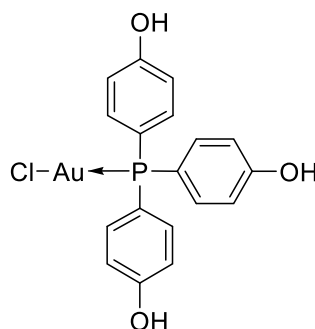
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 296 K): $\delta/\text{ppm} = 7.42$ (ddd, $J_{\text{PH}} = 12.7$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 2.0 Hz, 6H, PCC_H), 6.95 (ddd, $J_{\text{PH}} = 1.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 2.0 Hz, 6H, $\text{CHC}_\text{q}\text{O}$), 3.83 (s, 9H, CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3 , 296 K): $\delta/\text{ppm} = 162.4$ (d, $J_{\text{PC}} = 2.2$ Hz, $\text{C}_\text{q}\text{O}$), 135.7 (d, $J_{\text{PC}} = 15.4$ Hz, PCC), 120.5 (d, $J_{\text{PC}} = 68.2$ Hz, PC), 114.9 (d, $J_{\text{PC}} = 13.2$ Hz, $\text{CC}_\text{q}\text{O}$), 55.6 (CH_3).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3 , 296 K): $\delta/\text{ppm} = 29.3$ (s).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{AuClO}_3\text{PNa}]^+$: 607.0475, found: 607.0504.

10.1.4.3 Compound I-7



To a solution of **I-16** (1.51 g, 2.59 mmol, 1.0 eq.) in dry CH_2Cl_2 (20 mL), BBr_3 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 12.5 mL, 12.5 mmol, 4.8 eq.) was slowly added at -78°C under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 d, quenched by the addition of deionized water (20 mL) and stirred at room temperature for 15 min. The crude was extracted with EtOAc (3×100 mL). The combined organic phases were washed with 1 M aqueous HCl solution (100 mL) followed by brine (100 mL) and dried over MgSO_4 . Concentration *in vacuo* and drying afforded the desired product **I-7** (1.39 g, 2.56 mmol, 99%) as an orange solid.

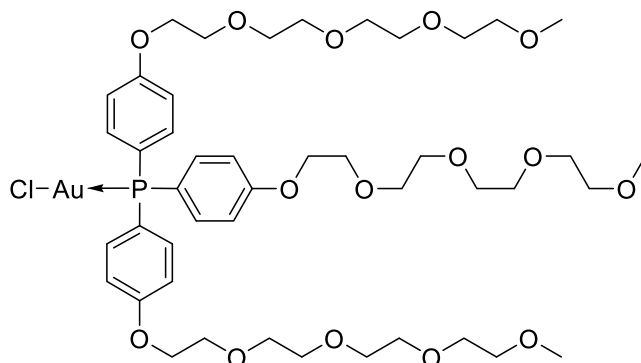
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ/ppm = 10.3 (s, 3H, OH), 7.29 (ddd, J_{PH} = 12.8 Hz, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz, 6H, PCCH), 6.93 (ddd, J_{PH} = 1.9 Hz, J = 8.6 Hz, 2.1 Hz, 6H, CHC_qO).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ/ppm = 160.7 (d, J_{PC} = 2.4 Hz, C_qO), 135.3 (d, J_{PC} = 15.4 Hz, PCC), 118.1 (d, J_{PC} = 69.5 Hz, PC), 116.5 (d, J_{PC} = 12.9 Hz, CC_qO).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ/ppm = 28.7 (s).

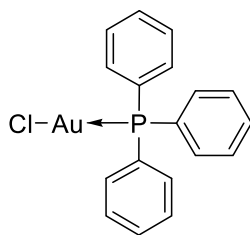
ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{AuClO}_3\text{PNa}]^+$: 565.0005, found: 565.0021.

10.1.4.4 Compound I-6



To a suspension of tetraethyleneglycol monomethyl ether tosylate (3.11 g, 8.58 mmol, 3.4 eq.) and K_2CO_3 (3.52 g, 25.5 mmol, 10 eq.) in dry DMF (20 mL), a solution of **I-7** (1.38 g, 2.54 mmol, 1.0 eq.) in dry DMF (30 mL) was added under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 d. The resulting mixture was concentrated *in vacuo*, dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL) and washed with 1 M aqueous HCl solution (100 mL), deionized water (100 mL) and brine (100 mL). The aqueous phases were extracted with CH_2Cl_2 (3×100 mL), the combined organic phases were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification *via* FC on silica gel (EtOAc:MeOH = 9:1 $\rightarrow$ 4:1) afforded the desired product **I-6** (2.36 g, 429 μmol , 84%) as a colorless oil.⁵

⁵ NMR and mass spectrometric analysis are in accordance with the previously described Au^{I} phosphane complex synthesis route.

10.1.4.5 Compound I-9^[327,328]

To a solution of triphenylphosphane (550 mg, 2.10 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (7.5 mL) and CH₂Cl₂ (2 mL), [Au^ICl(tht)] (841 mg, 1.99 mmol, 1.0 eq.) was added. The resulting suspension was stirred at room temperature for 1.5 h. The precipitate was filtered off and washed with Et₂O (2 × 20 mL). After drying, the desired product **I-9** (814 mg, 1.64 mmol, 82%) was obtained as a colorless solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 296 K): δ/ppm = 7.59–7.41 (m, 15H, CH).

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, 296 K): δ/ppm = 134.3 (d, *J*_{PC} = 13.4 Hz, *C*_{ortho}), 132.1 (d, *J*_{PC} = 2.6 Hz, *C*_{para}), 129.4 (d, *J*_{PC} = 12.3 Hz, *C*_{meta}), 128.8 (d, *J*_{PC} = 62.4 Hz, *C*_{ipso}).

³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃, 296 K): δ/ppm = 33.2 (s).

ESI-HRMS (ACN:MeOH = 1:1) (*m/z*): Calculated for [C₁₈H₁₅AuClPNa]⁺: 517.0158, found: 517.0144.

t (min)	Content mobile phase A (MP A = ddH ₂ O:ACN = 95:5)	Content mobile phase B (MP B = ACN)
0	65%	35%
28	35%	65%
30	0%	100%
45	0%	100%
48	65%	35%
55	65%	35%

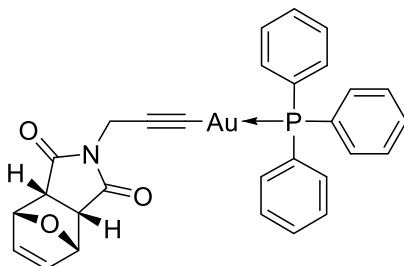
^1H NMR (600 MHz, MeOD- d_4 , 294 K): δ/ppm = 7.38 (dd, $J_{\text{PH}} = 12.0$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 6H, PCC H), 7.04 (dd, $J = 8.6$ Hz, 1.5 Hz, 6H, $\text{CHC}_q\text{O}^{\text{aryl}}$), 6.40 (t, $J = 0.9$ Hz 2H, $\text{CH}^{\text{alkene}}$), 5.27 (ddd, $J = 3.6$ Hz, 1.6 Hz, 0.9 Hz, 2H, CH^{furan}), 4.19–4.14 (m, 6H, $\text{C}_q\text{OCH}_2^{\text{TEG}}$), 4.06 (s, 2H, NCH_2), 3.85–3.82 (m, 6H, CH_2^{TEG}), 3.70–3.65 (m, 6H, CH_2^{TEG}), 3.65–3.57 (m, 24H, CH_2^{TEG}), 3.53 (dd, $J = 3.6$ Hz, 1.7 Hz, 2H, $\text{CH}^{\text{maleimide}}$), 3.51–3.48 (m, 6H, CH_2^{TEG}), 3.32 (s, 9H, CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, MeOD- d_4 , 296 K): δ/ppm = 175.9 (CO), 163.0 (d, $J_{\text{PC}} = 2.3$ Hz, $\text{C}_q\text{O}^{\text{aryl}}$), 136.8 (d, $J_{\text{PC}} = 15.4$ Hz, PCC), 135.6 (C^{alkene}), 122.7 (d, $J_{\text{PC}} = 61.6$ Hz, PC), 116.6 (d, $J_{\text{PC}} = 12.3$ Hz, $\text{CC}_q\text{O}^{\text{aryl}}$), 110.9 (d, $J_{\text{PC}} = 154.9$ Hz, CCAu), 96.8 (d, CCAu), 80.7 (C^{furan}), 73.0 (CH_2), 71.8 (CH_2), 71.60 (CH_2), 71.58 (CH_2), 71.5 (CH_2), 71.4 (CH_2), 70.6 (CH_2), 68.9 (CH_2), 59.2 (CH_3), 47.3 ($\text{C}^{\text{maleimide}}$), 28.4 (d, NCH_2).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, MeOD- d_4 , 295 K): δ/ppm = 37.5 (s).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{56}\text{H}_{77}\text{AuNO}_{18}\text{PNa}]^+$: 1302.4436, found: 1302.4410.

10.1.4.7 Compound I-11



To a solution of KO^tBu (17.0 mg, 152 μ mol, 1.5 eq.) and **I-9** (20.7 mg, 102 μ mol, 1.0 eq.) in degassed EtOH (11 mL), **8** (50.2 mg, 101 μ mol, 1.0 eq.) was added under argon. The resulting suspension was stirred at room temperature for 18 h. The precipitate was isolated *via* centrifugation, followed by washing with EtOH (15 mL). After drying, the desired product **I-11** (44.8 mg, 67.7 μ mol, 67%) was obtained as a colorless solid.

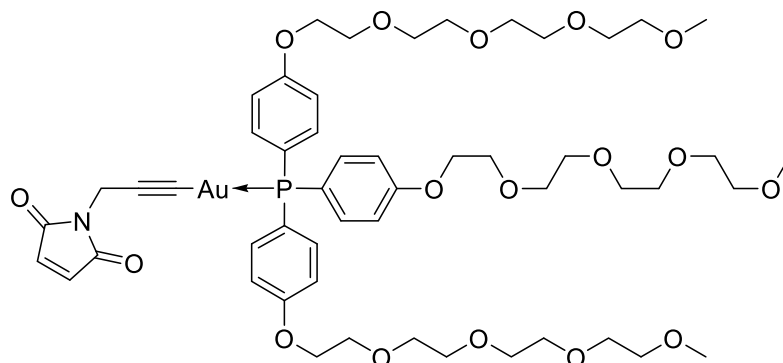
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 296 K): δ /ppm = 7.55–7.39 (m, 15H, CH^{aryl}), 6.44 (t, J = 0.9 Hz, 2H, CH^{alkene}), 5.32 (ddd, J = 3.5 Hz, 1.7 Hz, 0.9 Hz, 2H, CH^{furan}), 4.21 (d, J_{PH} = 1.6 Hz, 2H, CH₂), 3.52 (dd, J = 3.6 Hz, 1.7 Hz, 2H, CH^{maleimide}).

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, 296 K): δ /ppm = 173.9 (CO), 134.6 (C^{alkene}), 134.4 (d, J_{PC} = 13.8 Hz, C^{ortho}), 131.7 (d, J_{PC} = 2.5 Hz, C^{para}), 129.8 (d, J_{PC} = 56.0 Hz, C^{ipso}), 129.3 (d, J_{PC} = 11.2 Hz, C^{meta}), 124.5 (d, J_{PC} = 142.4 Hz, CCAu), 95.3 (d, J_{PC} = 27.1 Hz, CCAu), 79.7 (C^{furan}), 46.2 (C^{maleimide}), 28.9 (d, J_{PC} = 2.6 Hz, CH₂).

³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃, 296 K): δ /ppm = 41.8 (s).

ESI-HRMS (CH₂Cl₂:MeOH = 1:1) (m/z): Calculated for [C₂₉H₂₃AuNO₃PNa]⁺: 684.0973, found: 684.0967.

10.1.4.8 Compound I-2



A solution of **I-10** (26.9 mg, 21.0 μmol) in dry toluene (5.0 mL) was stirred at 70 °C for 4 h under argon. Concentration *in vacuo* and drying afforded the desired product **I-2** (25.3 mg, 20.9 μmol , 99%) as a yellowish oil.

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4 , 296 K): δ/ppm = 7.36 (dd, J_{PH} = 12.1 Hz, J = 8.8 Hz, 6H, PCCH), 7.02 (dd, J = 8.6 Hz, 1.8 Hz, 6H, $\text{CHC}_q\text{O}^{\text{aryl}}$), 6.81 (s, 2H, $\text{CH}^{\text{alkene}}$), 4.25 (s, 2H, NCH₂), 4.18–4.13 (m, 6H, $\text{C}_q\text{OCH}_2^{\text{TEG}}$), 3.85–3.80 (m, 6H, CH_2^{TEG}), 3.69–3.65 (m, 6H, CH_2^{TEG}), 3.65–3.55 (m, 24H, CH_2^{TEG}), 3.51–3.47 (m, 6H, CH_2^{TEG}), 3.32 (s, 9H, CH₃).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, MeOD- d_4 , 296 K): δ/ppm = 171.4 (CO), 163.0 (d, J_{PC} = 2.2 Hz, $\text{C}_q\text{O}^{\text{aryl}}$), 136.8 (d, J_{PC} = 15.4 Hz, PCC), 135.7 (C^{alkene}), 122.7 (d, J_{PC} = 61.8 Hz, PC), 116.7 (d, J_{PC} = 12.4 Hz, $\text{CC}_q\text{O}^{\text{aryl}}$), 111.4 (CCAu), 97.9 (CCAu), 73.0 (CH₂), 71.8 (CH₂), 71.60 (CH₂), 71.58 (CH₂), 71.5 (CH₂), 71.4 (CH₂), 70.6 (CH₂), 68.9 (CH₂), 59.2 (CH₃), 28.6 (NCH₂).

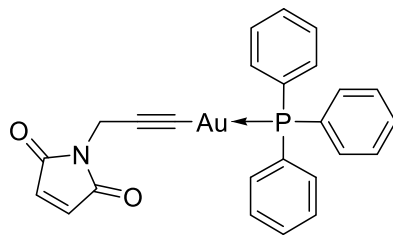
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, MeOD- d_4 , 296 K): δ/ppm = 37.4 (s).

^1H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 296 K): δ/ppm = 7.40 (ddd, J_{PH} = 12.1 Hz, J = 8.8 Hz, 1.7 Hz, 6H, PCCH), 6.98 (dd, J = 8.8 Hz, 1.8 Hz, 6H, $\text{CHC}_q\text{O}^{\text{aryl}}$), 6.70 (s, 2H, $\text{CH}^{\text{alkene}}$), 4.29 (d, J_{PH} = 1.7 Hz, 2H, NCH₂), 4.17–4.11 (m, 6H, $\text{C}_q\text{OCH}_2^{\text{TEG}}$), 3.85–3.79 (m, 6H, CH_2^{TEG}), 3.69–3.64 (m, 6H, CH_2^{TEG}), 3.64–3.53 (m, 24H, CH_2^{TEG}), 3.51–3.47 (m, 6H, CH_2^{TEG}), 3.32 (s, 9H, CH₃).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CD₂Cl₂, 296 K): δ/ppm = 38.1 (s).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₅₂H₇₃AuNO₁₇PNa]⁺: 1234.4174, found: 1234.4153.

10.1.4.9 Compound I-12



A solution of **I-11** (14.6 mg, 22.1 μmol) in dry toluene (2.5 mL) was stirred at 70 °C for 7.5 h under argon. Concentration *in vacuo* and drying afforded the desired product **3** (13.1 mg, 22.1 μmol , quant.) as a colorless solid.

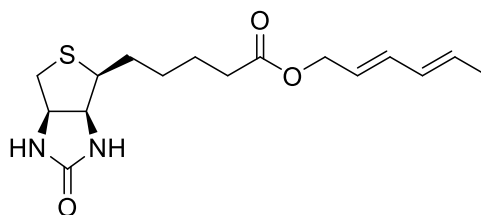
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 296 K): δ/ppm = 7.55–7.39 (m, 15H, CH^{aryl}), 6.79 (s, 2H, $\text{CH}^{\text{alkene}}$), 4.43 (d, J_{PH} = 1.4 Hz, 2H, CH_2).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , 296 K): δ/ppm = 169.8 (CO), 134.5 (C^{alkene}), 134.4 (d, J_{PC} = 13.7 Hz, C^{ortho}), 131.7 (d, J_{PC} = 2.2 Hz, C^{para}), 129.8 (d, J_{PC} = 55.8 Hz, C^{ipso}), 129.3 (d, J_{PC} = 11.2 Hz, C^{meta}), 124.3 (d, J_{PC} = 142.3 Hz, CCAu), 96.3 (d, J_{PC} = 27.0 Hz, CCAu), 28.2 (d, J_{PC} = 2.3 Hz, CH_2).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3 , 296 K): δ/ppm = 41.9 (s).

ESI-HRMS ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH}$ = 1:1) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{AuNO}_2\text{PH}]^+$: 594.0892, found: 594.0916.

10.1.4.10 Compound I-15



To a solution of *trans,trans*-2,4-hexadien-1-ol (225 mg, 2.29 mmol, 5.5 eq.), biotin (103 mg, 420 μ mol, 1.0 eq.) and 4-(dimethylamino)-pyridine (DMAP, 9.10 mg, 74.5 μ mol, 0.2 eq.) in dry DMF (10 mL), EDC·HCl (88.4 mg, 461 μ mol, 1.1 eq.) was added under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, concentrated *in vacuo*, dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL) and washed with deionized water (50 mL) and brine (50 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification *via* FC on silica gel (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1) afforded the desired product **I-15** (107 mg, 331 μ mol, 79%) as a colorless solid.

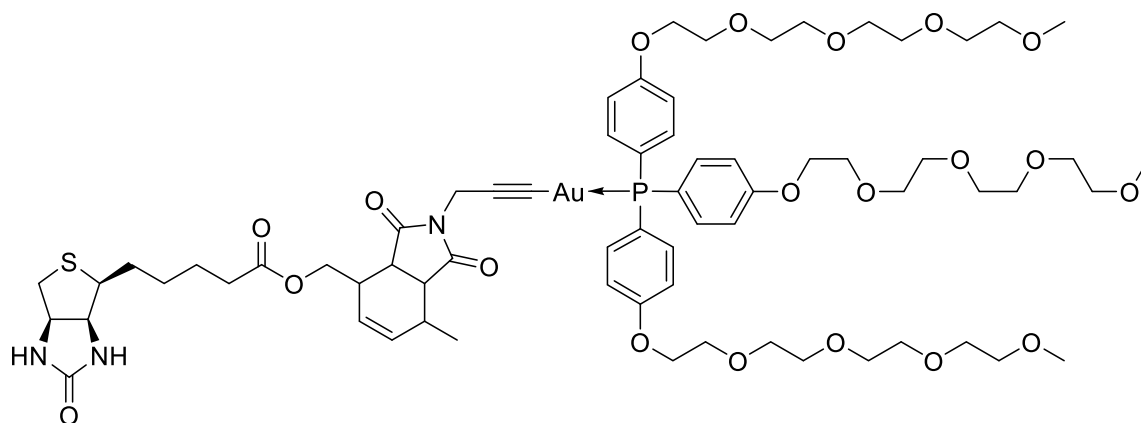
R_f = 0.35 (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 9:1).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 295 K): δ /ppm = 6.45 (s, 1H, NH), 6.37 (s, 1H, NH), 6.25 (dd, J = 15.2 Hz, 10.5 Hz, 1H, CH₂CHCH), 6.07 (ddd, J = 15.2 Hz, 10.5 Hz, 1.7 Hz, 1H, CHCHCH₃), 5.75 (dq, J = 15.2 Hz, 6.7 Hz, 1H, CHCHCH₃), 5.62 (dt, J = 15.2 Hz, 6.4 Hz, 1H, CH₂CHCH), 4.53 (d, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂CHCH), 4.30 (ddd, J = 7.7 Hz, 5.1 Hz, 1.1 Hz, 1H, CHCH₂S), 4.12 (ddd, J = 7.7 Hz, 4.4 Hz, 1.8 Hz, 1H, CHCHS), 3.09 (ddd, J = 8.5 Hz, 6.2 Hz, 4.4 Hz, 1H, CHS), 2.82 (dd, J = 12.4 Hz, 5.1 Hz, 1H, CH^AH^BS), 2.57 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CH^AH^BS), 2.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₂CO₂), 1.72 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.66–1.41 (m, 4H, CH₂^{alkyl}), 1.40–1.26 (m, 2H, CH₂^{alkyl}).

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, 295 K): δ /ppm = 172.6 (CO^{ester}), 162.7 (CO^{urea}), 134.0 (CH₂CHCH), 130.64 (CHCHCH₃), 130.55 (CHCHCH₃), 124.4 (CH₂CHCH), 64.0 (CH₂CHCH), 61.0 (CHCHS), 59.2 (CHCH₂S), 55.3 (CHS), 39.9 (CH₂S), 33.3 (CH₂CO₂), 28.00 (CH₂^{alkyl}), 27.97 (CH₂^{alkyl}), 24.5 (CH₂^{alkyl}), 17.9 (CH₃).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₁₆H₂₄N₂O₃Na]⁺: 347.1400, found: 347.1397.

10.1.4.11 Compound I-3



A solution of **I-2** (25.3 mg, 20.9 μmol , 1.1 eq.) in CD_2Cl_2 (0.6 mL) was treated with **I-15** (6.4 mg, 19.4 μmol , 1.0 eq.) in a NMR tube under argon in the dark. The progress of the reaction was followed by ^1H and $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR analysis while stepwise heat acceleration from room temperature up to 50 $^\circ\text{C}$ over a period of ten days was performed until full conversion was observed. Concentration *in vacuo* and drying afforded the desired product **I-3** as a yellowish oil, which contained a small amount of unreacted **I-15** (20%, estimated *via* ^1H NMR analysis). For toxicity studies a small amount of **I-3** was purified *via* RP-HPLC.

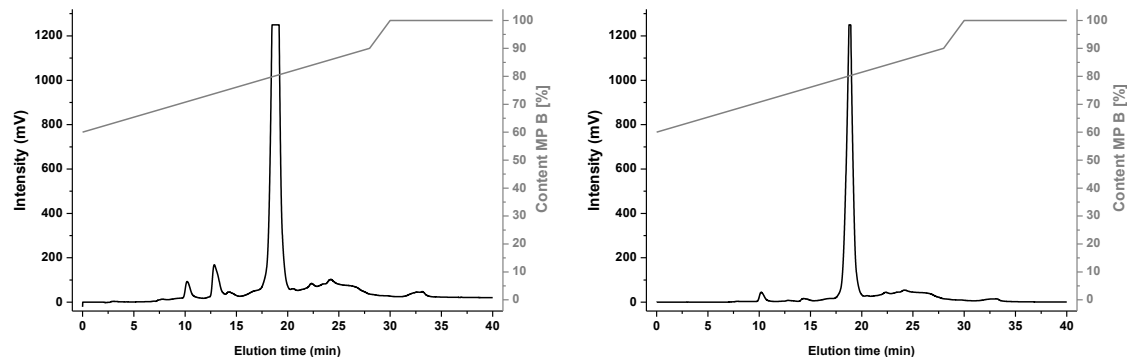


Figure 10-2: RP-HPLC chromatogram of **I-3** monitored at $\lambda = 210$ nm (left) and $\lambda = 254$ nm (right) on semi-preparative *Luna RP-C18(2)* column (flow: 20.0 mL/min). The gradient used (dashed line) is stated below.

t (min)	Content mobile phase A (MP A = ddH ₂ O)	Content mobile phase B (MP B = MeOH)
0	40%	60%
28	10%	90%
30	0%	100%
40	0%	100%

^1H NMR (600 MHz, CD_2Cl_2 , 294 K, mixture of isomers): δ/ppm = 7.40 (dd, $J_{\text{PH}} = 12.0$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 6H, PCC H), 6.98 (dd, $J = 8.7$ Hz, 1.5 Hz, 6H, $\text{CHC}_q\text{O}^{\text{aryl}}$), 5.78–5.71 (m, 2H, $\text{CH}^{\text{alkene}}$), 5.15 and 5.12 (s, 1H, NH), 4.87 and 4.85 (s, 1H, NH), 4.67–4.58 (m, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}^{\text{A}}\text{CH}^{\text{B}}\text{CH}$), 4.51–4.42 (m, 2H, CHCH_2S , $\text{CO}_2\text{CH}^{\text{A}}\text{CH}^{\text{B}}\text{CH}$), 4.33–4.26 (m, 2H, CHCHS), 4.18–4.11 (m, 8H, NCH_2 , $\text{C}_q\text{OCH}_2^{\text{TEG}}$), 3.85–3.79 (m, 6H, CH_2^{TEG}), 3.68–3.65 (m, 6H, CH_2^{TEG}), 3.63–3.54 (m, 24H, CH_2^{TEG}), 3.50–3.47 (m, 6H, CH_2^{TEG}), 3.32 (s, 9H, OCH_3), 3.29–3.24 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}^{\text{maleimide}}$), 3.18–3.13 (m, 1H, CHS), 3.09–3.05 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CHCH}^{\text{maleimide}}$), 2.92–2.87 (m, 1H, $\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}\text{S}$), 2.70–2.64 (m, 1H, $\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}\text{S}$), 2.64–2.59 (m, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.47–2.41 (m, 1H, CHCH_3), 2.38–2.31 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$), 1.77–1.58 (m, 4H, $\text{CH}_2^{\text{alkyl}}$), 1.48–1.39 (m, 5H, $\text{CH}_2^{\text{alkyl}}$, CHCH_3),

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CD_2Cl_2 , 294 K, mixture of isomers): δ/ppm = 176.84 and 176.82 ($\text{CO}^{\text{maleimide}}$), 176.64 and 176.60 ($\text{CO}^{\text{maleimide}}$), 173.81 and 173.80 (CO^{ester}), 163.4 (CO^{urea}), 161.9 (d, $J_{\text{PC}} = 2.2$ Hz, $\text{C}_q\text{O}^{\text{aryl}}$), 136.2 (d, $J_{\text{PC}} = 15.5$ Hz, PCC), 135.1 (C^{alkene}), 129.32 and 129.26 (C^{alkene}), 125.8 (d, $J_{\text{PC}} = 143.3$ Hz, CCAu), 122.1 (d, $J_{\text{PC}} = 61.4$ Hz, PC), 115.7 (d, $J_{\text{PC}} = 12.3$ Hz, $\text{CC}_q\text{O}^{\text{aryl}}$), 95.9 (d, $J_{\text{PC}} = 27.3$ Hz, CCAu), 72.4 (CH_2^{TEG}), 71.3 (CH_2^{TEG}), 71.1 (CH_2^{TEG}), 71.01 (CH_2^{TEG}), 70.99 (CH_2^{TEG}), 70.9 (CH_2^{TEG}), 69.9 (CH_2^{TEG}), 68.2 (CH_2^{TEG}), 64.75 and 64.72 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 62.23 and 62.23 (CHCHS), 60.61 and 60.57 (CHCH_2S), 59.2 (OCH_3), 55.91 and 55.89 (CHS), 45.5 ($\text{CH}_3\text{CHCH}^{\text{maleimide}}$), 43.1 and 43.0 ($\text{CH}_2\text{CHCH}^{\text{maleimide}}$), 41.16 and 41.13 (CH_2S), 36.21 and 36.17 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 34.38 and 34.35 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$), 31.7 (CHCH_3), 29.2 (NCH_2), 28.82 and 28.80 ($\text{CH}_2^{\text{alkyl}}$), 28.77 and 28.75 ($\text{CH}_2^{\text{alkyl}}$), 25.38 and 25.34 ($\text{CH}_2^{\text{alkyl}}$), 17.0 (CHCH_3).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CD_2Cl_2 , 296 K): δ/ppm = 38.0 (s).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{68}\text{H}_{97}\text{AuN}_3\text{O}_{20}\text{PSNa}]^+$: 1558.5681, found: 1558.5712.

10.1.5 Crystal structure

Table 10.1: Crystal data and structure refinement for complex **I-11**.

formula	$\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{AuNO}_3\text{P}$		
IUPAC name	[3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aS</i> -Tetrahydro-2-(2-propyn-1-yl)-4,7-epoxy-1 <i>H</i> -isoindole-1,3(2 <i>H</i>)-dione] (triphenylphosphine)-gold(I)		
molecular weight	661.42 g mol ⁻¹		
absorption	$\mu = 6.146 \text{ mm}^{-1}$ corrected with 6 crystal faces		
crystal size	0.08 x 0.13 x 0.18 mm ³ colourless block		
transmission	$T_{\min} = 0.383$, $T_{\max} = 0.4882$		
space group	P 2 ₁ /c (monoclinic)		
lattice parameters	$a = 12.2331(5) \text{ \AA}$		
(calculate from	$b = 12.3926(4) \text{ \AA}$	$\beta = 95.008(4)^\circ$	
26260 reflections with	$c = 16.1069(8) \text{ \AA}$		
$2.6^\circ < \theta < 28.3^\circ$)	$V = 2432.48(18) \text{ \AA}^3$	$z = 4$	$F(000) = 1288$
temperature	120K		
density	$d_{\text{xray}} = 1.806 \text{ g cm}^{-3}$		
<u>data collection</u>			
diffractometer	STOE IPDS 2T		
radiation	Mo-K α graphite monochromator		
Scan – type	ω scans		
Scan – width	1°		
scan range	$2^\circ \leq \theta < 28^\circ$		
	$-16 \leq h \leq 16$ $-16 \leq k \leq 16$ $-20 \leq l \leq 21$		
number of reflections:			
measured	19613		
unique	5984 ($R_{\text{int}} = 0.0207$)		
observed	4923 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)		
<u>data correction, structure solution and refinement</u>			
corrections	Lorentz and polarisation correction.		
Structure solution	Program: SIR-2004 (Direct methods)		
refinement	Program: SHELXL-2014 (full matrix). 365 refined parameters, weighting scheme:		
	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0264 \cdot P)^2 + 3.53 \cdot P]$		
	with $(\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2)/3$. H-atoms at calculated positions and refined with isotropic displacement parameters, non H- atoms refined anisotropically.		
R-values	$wR2 = 0.0572$ ($R1 = 0.0243$ for observed reflections, 0.0368 for all reflections)		
goodness of fit	$S = 1.043$		
maximum deviation of parameters	0.001 * e.s.d		
maximum peak height in diff. Fourier synthesis	0.76, -0.52 e $\text{\AA}^{-3}$		
remark	structure is disordered and contains two diastereomers with a ratio of 0.7:0.3.		

final coordinates and equivalent displacement parameters ($\text{\AA}^2$)

$$U_{\text{eq}} = (1/3) \sum_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	U_{eq}
AU1	0.61865(2)	0.64110(2)	0.23595(2)	0.02709(4)
P1	0.45476(7)	0.70046(8)	0.27405(6)	0.0275(2)
N1	0.9423(3)	0.3999(4)	0.1282(3)	0.050(1)
C2	0.9564(3)	0.3013(5)	0.1686(4)	0.061(2)
C3	0.9413(4)	0.2132(5)	0.1031(4)	0.067(2)
C4	1.0409(7)	0.1368(8)	0.0843(6)	0.052(3)
O5	1.0196(6)	0.1177(4)	-0.0041(5)	0.056(2)
C6	1.0154(6)	0.2282(6)	-0.0289(6)	0.048(2)
C7	0.9145(7)	0.2646(7)	0.0181(7)	0.045(3)
C10	1.1345(7)	0.2153(8)	0.0877(6)	0.045(3)
C11	1.1209(6)	0.2730(5)	0.0172(7)	0.038(2)
C4A	1.077(1)	0.190(2)	0.106(1)	0.045(6)
O5A	1.1290(9)	0.274(1)	0.0702(9)	0.039(4)
C6A	1.062(2)	0.278(2)	-0.0063(10)	0.044(5)
C7A	0.940(2)	0.295(2)	0.027(2)	0.045(3)
C10A	1.064(2)	0.102(2)	0.035(2)	0.062(7)
C11A	1.060(2)	0.164(2)	-0.038(1)	0.056(6)
C8	0.9130(3)	0.3887(4)	0.0423(3)	0.047(1)
O9	0.9764(3)	0.2922(4)	0.2435(2)	0.069(1)
O12	0.8860(2)	0.4639(3)	-0.0038(2)	0.049(1)
C13	0.9544(3)	0.5035(5)	0.1693(3)	0.053(2)
C14	0.8480(3)	0.5520(4)	0.1858(2)	0.041(1)
C15	0.7623(3)	0.5883(3)	0.2024(2)	0.034(1)
C16	0.3572(3)	0.5911(3)	0.2829(2)	0.0302(10)
C17	0.3255(3)	0.5562(3)	0.3591(2)	0.035(1)
C18	0.2594(3)	0.4653(3)	0.3624(3)	0.042(1)
C19	0.2238(3)	0.4097(4)	0.2911(3)	0.045(1)
C20	0.2525(4)	0.4460(4)	0.2149(3)	0.052(2)
C21	0.3192(3)	0.5360(4)	0.2112(3)	0.046(1)
C22	0.4651(3)	0.7683(3)	0.3742(2)	0.0289(10)
C23	0.5591(3)	0.7530(3)	0.4276(2)	0.033(1)
C24	0.5691(3)	0.8050(4)	0.5047(2)	0.038(1)
C25	0.4863(3)	0.8698(3)	0.5280(2)	0.038(1)
C26	0.3927(3)	0.8854(3)	0.4751(3)	0.039(1)
C27	0.3821(3)	0.8350(3)	0.3979(2)	0.035(1)
C28	0.3868(3)	0.7961(3)	0.2012(2)	0.0296(10)
C29	0.4519(3)	0.8635(3)	0.1574(2)	0.034(1)
C30	0.4035(3)	0.9415(3)	0.1039(3)	0.040(1)
C31	0.2902(4)	0.9522(4)	0.0952(3)	0.042(1)
C32	0.2259(3)	0.8858(4)	0.1392(3)	0.043(1)
C33	0.2732(3)	0.8062(4)	0.1912(2)	0.036(1)

anisotropic displacement parameters

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₁₂	U ₁₃	U ₂₃
AU1	0.02056(6)	0.03533(7)	0.02549(6)	0.00022(6)	0.00255(4)	0.00006(6)
P1	0.0202(4)	0.0364(5)	0.0260(4)	-0.0017(3)	0.0018(3)	-0.0038(4)
N1	0.027(2)	0.074(3)	0.051(2)	0.012(2)	0.010(1)	0.003(2)
C2	0.022(2)	0.095(4)	0.068(3)	0.018(2)	0.015(2)	0.030(3)
C3	0.051(3)	0.071(4)	0.082(4)	0.024(3)	0.024(3)	0.011(3)
C4	0.038(4)	0.039(4)	0.080(6)	0.002(4)	0.012(4)	0.002(4)
O5	0.054(4)	0.034(3)	0.082(5)	0.009(2)	0.019(3)	-0.009(3)
C6	0.036(3)	0.043(4)	0.067(5)	0.003(3)	0.010(3)	-0.015(3)
C7	0.032(4)	0.034(5)	0.067(4)	0.001(3)	-0.001(4)	-0.015(4)
C10	0.030(4)	0.037(4)	0.069(5)	0.009(3)	0.009(3)	0.004(4)
C11	0.020(3)	0.034(3)	0.059(5)	0.006(2)	0.005(3)	-0.006(3)
C4A	0.020(7)	0.05(1)	0.060(10)	-0.002(7)	-0.014(7)	0.004(8)
O5A	0.033(5)	0.050(8)	0.032(7)	0.001(5)	-0.005(4)	-0.002(6)
C6A	0.028(8)	0.06(1)	0.039(8)	0.008(9)	0.003(7)	-0.027(7)
C7A	0.032(4)	0.034(5)	0.067(4)	0.001(3)	-0.001(4)	-0.015(4)
C10A	0.050(10)	0.041(9)	0.09(2)	0.030(8)	-0.03(1)	-0.026(10)
C11A	0.040(9)	0.08(1)	0.050(10)	0.023(9)	-0.013(7)	-0.025(9)
C8	0.025(2)	0.068(3)	0.048(2)	0.010(2)	0.006(2)	0.004(2)
O9	0.034(2)	0.114(3)	0.060(2)	0.011(2)	0.011(2)	0.029(2)
O12	0.031(1)	0.065(2)	0.050(2)	0.008(1)	0.003(1)	0.003(2)
C13	0.026(2)	0.084(4)	0.050(3)	0.003(2)	0.005(2)	-0.002(2)
C14	0.031(2)	0.060(3)	0.033(2)	0.001(2)	0.006(2)	0.004(2)
C15	0.027(2)	0.044(2)	0.032(2)	0.001(2)	0.005(1)	0.005(2)
C16	0.022(1)	0.036(2)	0.033(2)	-0.001(1)	0.005(1)	-0.005(2)
C17	0.037(2)	0.037(2)	0.032(2)	-0.004(2)	0.005(2)	-0.002(2)
C18	0.044(2)	0.042(2)	0.041(2)	-0.007(2)	0.008(2)	0.003(2)
C19	0.033(2)	0.040(2)	0.062(3)	-0.010(2)	0.004(2)	-0.008(2)
C20	0.048(2)	0.062(3)	0.045(2)	-0.022(2)	0.004(2)	-0.021(2)
C21	0.041(2)	0.060(3)	0.037(2)	-0.020(2)	0.009(2)	-0.013(2)
C22	0.026(2)	0.034(2)	0.026(2)	-0.005(1)	0.002(1)	-0.002(1)
C23	0.028(2)	0.039(2)	0.033(2)	0.004(1)	-0.003(1)	-0.003(2)
C24	0.038(2)	0.047(2)	0.026(2)	-0.001(2)	-0.006(1)	0.000(2)
C25	0.043(2)	0.043(2)	0.028(2)	-0.002(2)	0.003(1)	-0.004(2)
C26	0.030(2)	0.049(2)	0.038(2)	0.001(2)	0.006(2)	-0.011(2)
C27	0.026(2)	0.046(2)	0.032(2)	-0.001(1)	-0.001(1)	-0.007(2)
C28	0.025(2)	0.039(2)	0.024(2)	0.002(1)	0.000(1)	-0.006(1)
C29	0.028(2)	0.040(2)	0.033(2)	0.000(2)	0.004(1)	-0.005(2)
C30	0.046(2)	0.040(2)	0.035(2)	0.003(2)	0.006(2)	-0.003(2)
C31	0.047(2)	0.045(2)	0.032(2)	0.014(2)	-0.007(2)	-0.005(2)
C32	0.030(2)	0.057(3)	0.040(2)	0.007(2)	-0.003(2)	-0.008(2)
C33	0.027(2)	0.051(2)	0.030(2)	0.002(2)	0.001(1)	-0.008(2)

final coordinates and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2$) for H- atoms

Atom	X	Y	Z	U_{iso}
H3	0.87796	0.16685	0.11600	0.080
H3A	0.88623	0.15386	0.10581	0.080
H4	1.05200	0.07127	0.12022	0.062
H6	1.00783	0.24074	-0.09045	0.058
H7	0.84294	0.23924	-0.00993	0.054
H10	1.19192	0.22252	0.13103	0.054
H11	1.16639	0.32915	-0.00038	0.045
H4A	1.11233	0.16433	0.16034	0.054
H6A	1.08366	0.33320	-0.04693	0.053
H7A	0.88469	0.26679	-0.01700	0.054
H10A	1.05943	0.02607	0.04101	0.075
H11A	1.05688	0.13961	-0.09390	0.067
H13A	0.99346	0.55335	0.13407	0.064
H13B	0.99983	0.49455	0.22279	0.064
H17	0.34888	0.59414	0.40870	0.042
H18	0.23843	0.44115	0.41465	0.050
H19	0.17982	0.34691	0.29425	0.054
H20	0.22658	0.40946	0.16519	0.062
H21	0.33930	0.56031	0.15872	0.055
H23	0.61619	0.70734	0.41184	0.040
H24	0.63371	0.79546	0.54119	0.045
H25	0.49330	0.90419	0.58094	0.046
H26	0.33563	0.93059	0.49144	0.047
H27	0.31797	0.84608	0.36124	0.042
H29	0.52948	0.85639	0.16388	0.040
H30	0.44785	0.98724	0.07351	0.048
H31	0.25687	1.00549	0.05889	0.050
H32	0.14843	0.89452	0.13391	0.051
H33	0.22818	0.75891	0.21979	0.043

10.2 Ergebniskapitel II

10.2.1 Materials and general methods

10.2.1.1 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 until no more formation of gas bubbles could be observed.

10.2.1.2 Solvents and reagents

All solvents and reagents were obtained from commercial sources at the highest purity available and used without further purification. The list of suppliers includes SIGMA-ALDRICH (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Germany), ACROS ORGANICS (Thermo Fisher Scientific GmbH, Geel, Belgium), MERCK KGaA (Merck KGaA, Darmstadt, Germany), ALFA AESAR (Thermo Fisher (Kandel) GmbH, Karlsruhe, Germany), CARBOLUTION CHEMICALS (Carbolution Chemicals GmbH, Saarbrücken, Germany), BACHEM (Bachem, Bubendorf, Switzerland), IRIS BIOTECH (Iris Biotech GmbH, Marktredwitz, Germany), TOKYO CHEMICAL INDUSTRY (TCI Deutschland GmbH, Eschborn, Germany), ABCR (abcr GmbH, Karlsruhe, Germany) and 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. Purification *via* preparative flash column chromatography (FC) was carried out using silica gel with an average grain size of 15-40 µm (MERCK). Technical grade solvents that were used as a mobile phase were distilled before use. Analysis of the collected fractions was performed *via* TLC on silica coated aluminum sheets (60 Å F₂₅₄, MACHEREY-NAGEL). Solvents which were needed for flash chromatography (FC) were purchased in technical quality and used without further purification.

10.2.2 Instrumentation

10.2.2.1 NMR spectroscopy

The NMR spectra for the ^1H NMR, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR and ^{31}P NMR spectroscopy were measured on the spectrometers Avance 300 and Avance 400 (BRUKER) at the *Organic Chemistry Institute, Westfälische Wilhelms-Universität Münster* using CDCl_3 and $\text{DMSO-}d_6$ (DEUTERO GmbH, Kastellaun, Germany) as deuterated solvents. The chemical shifts (δ) are reported relative to the residual solvent protons (^1H NMR), the deuterium coupled ^{13}C solvent signal ($^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR) or referenced using the ^1H NMR (^{31}P NMR). For the declaration of the spin multiplicities the following abbreviations were used: s (singlet), br. s (broad singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet) and m (multiplet), as well as appropriate combinations of these. Couplings constants of protons (J) are stated in Hz. The NMR spectra were analyzed using the software *MestReNova v.10.0.2-15465* (MESTRELAB RESEARCH S.L.).

10.2.2.2 Mass spectrometry

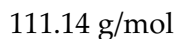
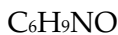
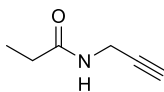
High resolution electrospray ionization mass spectra (ESI-HRMS) were recorded on the spectrometers MicroTOF (BRUKER) and Orbitrap LTQ XL (THERMO SCIENTIFIC) performed by the mass-spectrometric department of the *Organic Chemistry Institute, Westfälische Wilhelms-Universität Münster*.

10.2.2.3 Elemental analysis

Elemental analysis were obtained from the instrument VarioEL (ELEMENTARANALYSEN) performed by the analytical facility at the *Organic Chemistry Institute, Westfälische Wilhelms-Universität Münster*.

10.2.3 Synthesis

10.2.3.1 Compound II-14



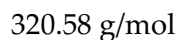
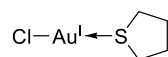
To a solution of propionic acid (2.02 mL, 2.00 g, 27.0 mmol, 1.0 eq.) and EDC·HCl (7.76 g, 40.5 mmol, 1.5 eq.) in dry DCM (50 mL), propargyl amine (1.73 mL, 1.49 g, 27.0 mmol, 1.0 eq.) and DIPEA (9.41 mL, 6.98 g, 54.0 mmol, 2.0 eq.) were added under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 19 h and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was acidified with 1 M aqueous HCl solution (100 mL) under argon and extracted with DCM (7 × 100 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification *via* FC on silica gel (DCM:EtOAc = 3:1) and lyophilisation afforded the desired product **II-14** (1.41 g, 12.7 mmol, 47%) as a white solid.

$R_f = 0.48$ (SiO₂, DCM:EtOAc = 3:1).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K): δ /ppm = 8.19 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, NH), 3.83 (dd, $J = 5.5$ Hz, 2.5 Hz, 2H, NCH₂), 3.07 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, C≡CH), 2.08 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K): δ /ppm = 172.6 (CONH), 81.4 (C≡CH), 72.8 (C≡CH), 28.2 (CH₂CH₃), 27.7 (NCH₂), 9.72 (CH₃).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₆H₉NONa]⁺: 134.0576, found: 134.0573.

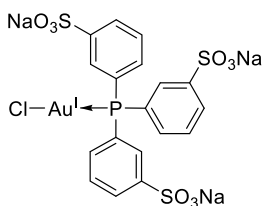
10.2.3.2 [Au^ICl(tht)] (II-17)^[59]

To a solution of hydrogen tetrachloroaurate(III) ($\text{H}[\text{AuCl}_4] \cdot x\text{H}_2\text{O}$ [49wt% Au], 1.02 g, 2.54 mmol, 1.0 eq.) in a mixture of H_2O (2 mL) and EtOH (18 mL), tetrahydrothiophene (THT, 579 μL , 579 mg, 6.57 mmol, 2.6 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 min, the resulting precipitate was collected and washed with EtOH (20 mL). After drying, the desired product **II-17** (748 mg, 2.33 mmol, 92%) was obtained as a colorless solid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ/ppm = 3.46–3.29 (m, 4H, SCH_2CH_2), 2.09–1.91 (m, 4H, SCH_2CH_2).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_4\text{H}_8\text{AuClSNa}]^+$: 342.9593, found: 342.9593.

Elemental Analysis (%): Calculated for $\text{C}_4\text{H}_8\text{AuClS}$: C 14.99, H 2.52, found: C 14.96, H 2.50.

10.2.3.3 [Au^ICl(tppts)] (II-19)^[71]

800.82 g/mol

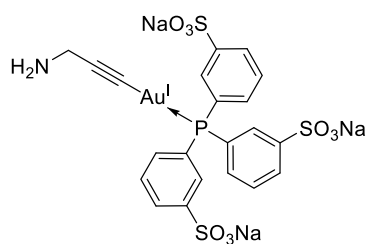
To a solution of [Au^ICl(tht)] (**II-17**, 170 mg, 530 μmol, 1.0 eq.) in degassed ACN (20 mL), *m*-trisulfonated-triphenylphosphane (TPPTS, 300 mg, 530 μmol, 1.0 eq.) was added under an argon. Degassed H₂O (20 mL) was added to help solvation. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and concentrated *in vacuo*. After lyophilization of the residual aqueous solution the desired product **II-19** (424 mg, 530 μmol, quant.) was obtained as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ/ppm = 7.88–7.78 (m, 6H, CH^{Ar}), 7.63–7.55 (m, 3H, CH^{Ar}), 7.43–7.35 (m, 3H, CH^{Ar}).

³¹P NMR (120 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ/ppm = 33.9 (s).

ESI-HRMS (H₂O:MeOH) (m/z): Calculated for [C₁₈H₁₂AuClNa₃O₉PS₃Na]⁺: 822.8320, found: 822.8324; calculated for [C₁₈H₁₂AuClNa₃O₉PS₃K]⁺: 838.8060, found: 838.8063; calculated for [C₁₈H₁₂AuClO₉PS₃]³⁻: 243.6251, found: 243.6253; calculated for [C₁₈H₁₂AuClNaO₉PS₃]²⁻: 376.9322, found: 376.9321; calculated for [C₁₈H₁₂AuClNa₂O₉PS₃]⁻: 776.8536, found: 776.8547.

Elemental Analysis (%): Calculated for C₁₈H₁₂AuClNa₃O₉PS₃ · 4.95 H₂O: C 24.29, H 2.48; found: C 24.33, H 2.54.

10.2.3.4 Compound II-27^[71]

819.45 g/mol

To a solution of $[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{tppts})]$ (**II-19**, 200 mg, 250 μmol , 1.0 eq.) and KOH (21.0 mg, 375 μmol , 1.5 eq.) in a mixture of degassed MeOH:DMF = 1:4 (5 mL), propargyl amine (16.0 μL , 14.0 mg, 250 μmol , 1.0 eq.) was added under an argon in the dark. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h and concentrated *in vacuo*. The reaction mixture turned orange and slightly cloudy. After filtration through cotton wool, the clear solution was precipitated in Et₂O (40 mL). The fluffy precipitate was separated *via* centrifugation and washed twice with Et₂O and ACN (2 x 40 mL). After drying, the desired product **II-27** (204 mg, 250 μmol , quant.) was obtained as a colorless solid.

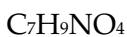
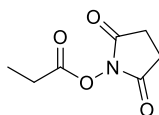
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ/ppm = 7.88–7.76 (m, 6H, CH^{Ar}), 7.61–7.51 (m, 3H, CH^{Ar}), 7.36–7.25 (m, 3H, CH^{Ar}), 3.22 (s, 2H, CH₂), 1.69 (br. s, 2H, NH₂).

³¹P NMR (120 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ/ppm = 42.9 (s).

ESI-HRMS (H₂O:MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{AuNO}_9\text{PS}_3\text{H}]^{2-}$: 375.4740, found: 375.4736.

For the coupling reactions to Fmoc-protected, NHS-activated peptides, the solid was thereafter dissolved in phosphate buffer pH 7.4 (10 mL). The initial basic solution (pH 10.9) was neutralized with 0.1 M HCl to pH 6.0. The aqueous solution was then lyophilized to obtain a slightly orange solid.

10.2.3.5 Compound II-30



171.15 g/mol

To a solution of propionic acid (151 μL , 150 mg, 2.02 mmol, 1.0 eq.), *N*-hydroxysuccinimide (NHS, 466 mg, 4.05 mmol, 2.0 eq.) and PyBOP (1.16 g, 2.23 mmol, 1.1 eq.) in dry DCM (15 mL), DIPEA (423 μL , 314 mg, 2.43 mmol, 1.2 eq) was added under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h and concentrated *in vacuo*. Purification *via* FC on silica gel (CH:EtOAc = 1:1 $\rightarrow$ 2:1) afforded the desired product **II-30** (207 mg, 1.21 mmol, 60%) as a white solid.

R_f = 0.31 (SiO₂, CH:EtOAc = 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 296 K): δ /ppm = 2.82 (br. s, 4H, CH₂^{NHS}), 2.63 (q, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH₃).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃, 296 K): δ /ppm = 169.5 (CO₂), 169.3 (CO^{NHS}), 25.7 (CH₂^{NHS}), 24.6 (CH₂CH₃), 8.7 (CH₃).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₇H₉NO₄Na]⁺: 194.0424, found: 194.0426.

10.3 Ergebniskapitel III

10.3.1 Materials and general methods

Unless stated otherwise, all reagents and chemicals were obtained from commercial sources at the highest purity available and used without further purification. Water was demineralized prior to use. Some solvents were dried using the following drying agents: Dichloromethane over sodium hydride, tetrahydrofuran over sodium and benzo-phenone.

Purification *via* preparative flash column chromatography was carried out using silica gel with an average grain size of 15-40 μm (MERCK). Technical grade solvents that were used as a mobile phase were distilled before use. Analysis of the collected fractions was performed *via* TLC on silica coated aluminum sheets (60 F254, MERCK). Size exclusion chromatography was carried out using SephadexTM LH-20 beads (GE HEALTHCARE BIO-SCIENCES, Uppsala) as stationary phase, and distilled methanol as mobile phase.

10.3.2 Instrumentation

The NMR-spectra were recorded on the spectrometers AV 300 (BRUKER), ARX 300 (BRUKER) and DD2 600 (AGILENT). All measurements were carried out in deuterated solvents. The chemical shift (δ) is recorded in parts per million (ppm) and relative to the residual solvent protons. The measured coupling constants were calculated in Hertz (Hz). To analyse the spectra the software MESTRENOVA 8.1.2 was used. The description of the signals was done as follows: s = singlet, br. s = broad singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet and m = multiplet.

Mass spectra were recorded on the electrospray ionisation spectrometers (ESI) Micro ToF (BRUKER) and Orbi-Trap LTQ-XL (THERMO SCIENTIFIC) using methanol, methanol/H₂O, CH₃CN, CH₂Cl₂, or CHCl₃ as solvents.

Steady-state emission spectra were recorded on a FluoTime300 spectrometer from PICOQUANT equipped with a 300 W ozone-free Xe lamp (250–900 nm), a 10 W Xe flash-lamp (250–900 nm, pulse width < 10 μs) with repetition rates of 0.1–300 Hz, an excitation monochromator (Czerny-Turner 2.7 nm/mm dispersion, 1200 grooves/mm, blazed at 300 nm), diode lasers (pulse width < 80 ps) operated by a computer-controlled laser driver PDL-820 (repetition rate up to 80 MHz, burst mode for slow and weak decays), two emission monochromators (Czerny-Turner, selectable gratings blazed at 500 nm with 2.7 nm/mm dispersion and 1200 grooves/mm, or blazed at 1250 nm with 5.4 nm/mm dispersion and 600 grooves/mm), Glan-Thompson polarizers for excitation (Xe-lamps)

and emission, a Peltier-thermostated sample holder from QUANTUM NORTHWEST (−40 °C–105 °C), and two detectors, namely a PMA Hybrid 40 (transit time spread FWHM < 120 ps, 300–720 nm) and a R5509-42 NIR-photomultiplier tube (transit time spread FWHM 1.5 ns, 300–1400 nm) with external cooling (−80 °C) from HAMAMATSU. Steady-state and fluorescence lifetimes were recorded in TCSPC mode by a PicoHarp 300 (minimum base resolution 4 ps). Emission and excitation spectra were corrected for source intensity (lamp and grating) by standard correction curves. Phosphorescence lifetimes were recorded by a NanoHarp 250 (minimum base resolution 32 ns) in MCS mode. Lifetime analysis was performed using the commercial FluoFit software. The quality of the fit was assessed by minimizing the reduced chi squared function (χ^2) and visual inspection of the weighted residuals and their autocorrelation.

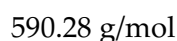
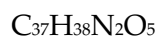
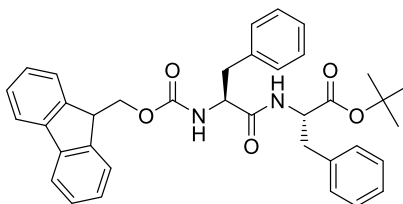
Luminescence quantum yields were measured with a HAMAMATSU PHOTONICS absolute PL quantum yield measurement system (C9920-02) equipped with a L9799-01 CW Xenon light source (150 W), monochromator, C7473 photonic multi-channel analyzer, integrating sphere and employing U6039-05 PLQY measurement software (HAMAMATSU PHOTONICS, Ltd., Shizuoka, Japan).

Samples for cryogenic Transmission Electron Microscopy (cryo-TEM) analysis were placed on a 3.5/1 holey carbon coated grid and blotted before vitrification in a Vitrobot (FEI, Eindhoven, The Netherlands). Frozen hydrated samples were observed in a Gatan cryo-stage (model 626) in a Tecnai T20 (FEI, Eindhoven, The Netherlands) operating at 200 keV. Images were recorded under low-dose conditions on a slow scan CCD camera.

For transmission electron microscopy (TEM), 2–3 μ L of a 2 mg/mL solution of Au^I metalloamphiphile **III-13** in 10 mM TRIS buffer, were deposited on a carbon coated TEM grid and left for sedimentation. Afterwards, residual material was blotted with filter paper, fixed and pre-stained with a 2% w/v uranyl acetate solution, followed by 1 min post-staining with uranyl acetate. Subsequent to the drying process, the samples were examined on a Philips CM10 (FEI, Eindhoven, the Netherlands) operated at 80 kV. Electron micrographs were recorded by a side-mounted CCD camera (IDS, Obersulm, Germany) utilising acquisition software written in LabView.

10.3.3 Synthetic procedures

10.3.3.1 Compound III-16^[329]

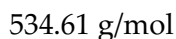
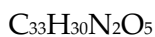
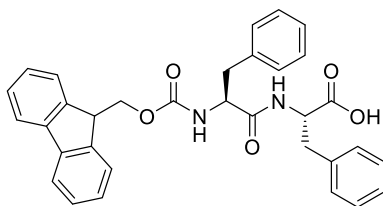


To a solution of Fmoc-L-Phe-OH (**III-14**, 2.50 g, 6.47 mmol, 1.0 eq.), **III-15**·HCl (2.00 g, 7.76 mmol, 1.2 eq.) and PyBOP (4.04 g, 7.76 mmol, 1.2 eq.) in a mixture of dry THF (15 mL) and dry DMF (SPPS grade, 5 mL), DIPEA (3.38 mL, 2.51 g, 19.4 mmol, 2.5 eq.) was added under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was acidified with 1 M aqueous NaHSO₄ solution (100 mL) and extracted with CHCl₃ (3 × 100 mL). The combined organic phases were washed with 1 M aqueous NaHSO₄ solution (100 mL) followed by 0.5 M aqueous Na₂CO₃ solution (100 mL) and brine (100 mL) and dried over MgSO₄. Purification *via* FC on silica gel (CH:EtOAc:DCM = 2:1:1) afforded the desired product **III-16** (3.50 g, 5.93 mmol, 92%) as a white solid.

$R_f = 0.68$ (SiO₂, EtOAc).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 293 K): δ /ppm = 8.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, CONH), 7.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH^{Fmoc}), 7.67–7.56 (m, 3H, CONH / CH^{Fmoc}), 7.46–7.36 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.36–7.11 (m, 12H, CH^{Fmoc} / CH^{Phe}), 4.43–4.23 (m, 2H, α -CH^{Phe}), 4.18–3.94 (m, 3H, CHCH₂^{Fmoc}), 3.03–2.93 (m, 3H, CH₂^{Phe} / CH^{AH^BPhe}), 2.74 (dd, $J = 11.0$ Hz, 13.8 Hz, 1H, CH^{AH^BPhe}), 1.31 (s, 9H, CH₃).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₃₇H₃₈N₂O₅Na]⁺: 613.2673, found: 613.2664.

10.3.3.2 Compound **III-17**^[330]

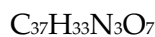
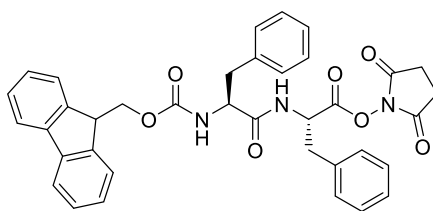
III-16 (3.30 g, 5.59 mmol, 1.0 eq.) was treated with a mixture of TFA:DCM = 1:1 (20 mL) and stirred at room temperature for 1 h. After concentration *in vacuo*, the residue was treated with a mixture of TFA:DCM = 1:1 (20 mL) and stirred at room temperature for 1 h again. After removal of the solvents under reduced pressure, the crude was purified *via* precipitation into Et₂O (40 mL) followed by isolation *via* centrifugation and washing with Et₂O (40 mL). After drying, the desired product **III-17** (2.99 g, 5.59 mmol, quant.) was obtained as a colorless solid.

$R_f = 0.16$ (SiO₂, EtOAc).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K): δ /ppm = 12.78 (br. s, 1H, CO₂H), 8.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CONH), 7.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH^{Fmoc}), 7.68–7.50 (m, 3H, CONH / CH^{Fmoc}), 7.45–7.36 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.36–7.09 (m, 12H, CH^{Fmoc} / CH^{Phe}), 4.53–4.42 (m, 1H, α -CH^{Phe}), 4.33–4.21 (m, 1H, α -CH^{Phe}), 4.19–3.94 (m, 3H, CHCH₂^{Fmoc}), 3.09 (dd, $J = 5.3$ Hz, 13.9 Hz, 1H, CH^AH^B^{Phe}), 3.03–2.89 (m, 2H, CH₂^{Phe}), 2.73 (dd, $J = 10.9$ Hz, 13.9 Hz, 1H, CH^AH^B^{Phe}).

ESI-HRMS (CHCl₃) (m/z): Calculated for [C₃₃H₃₀N₂O₅Na]⁺: 557.2047, found: 557.2046.

10.3.3.3 Compound III-18



631.69 g/mol

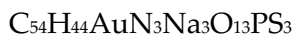
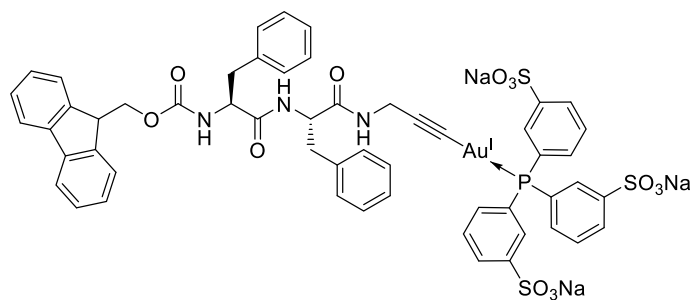
To a solution of **III-17** (770 mg, 1.44 mmol, 1.0 eq.), N-Hydroxysuccinimide (332 mg, 2.88 mmol, 2.0 eq.) and PyBOP (825 mg, 1.58 mmol, 1.1 eq.) in a mixture of dry THF (5 mL) and dry DMF (SPPS grade, 2 mL), DIPEA (299 μL , 223 mg, 1.73 mmol, 1.2 eq.) was added under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h and concentrated *in vacuo*. Purification *via* FC on silica gel (CH:EtOAc = 1:1 $\rightarrow$ EtOAc) afforded the desired product **III-18** (490 g, 776 μmol , 54%) as a white solid.

R_f = 0.74 (SiO_2 , CH:EtOAc = 1:2).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 298 K): δ/ppm = 8.93–8.84 (m, 1H, CONH), 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 2H, CH^{Fmoc}), 7.71–7.54 (m, 3H, CONH / CH^{Fmoc}), 7.48–7.04 (m, 14H, CH^{Fmoc} / CH^{Phe}), 5.07–4.88 (m, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.35–3.89 (m, 4H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ / $\text{CHCH}_2^{\text{Fmoc}}$), 3.31–2.64 (m, 8H, CH_2^{Phe} / CH_2^{NHS}).

ESI-HRMS (CHCl_3) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}]^+$: 654.2211, found: 654.2206.

10.3.3.5 Compound III-13



1336.04 g/mol

III-18 (220 mg, 348 μmol , 3.1 eq.) was treated with a solution of buffered (see chapter 10.2.3.4) **II-17** (93.1 mg, 114 μmol , 1.0 eq.) in degassed, dry DMF (SPPS grade, 5 mL) under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. The crude was purified *via* precipitation into Et₂O (40 mL) followed by isolation *via* centrifugation and washing with THF (3 $\times$ 40 mL). Purification *via* size-exclusion chromatography (SephadexTM LH-20, MeOH) afforded the desired product **III-13** (44.0 mg, 32.9 μmol , 29%) as a yellowish solid.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ/ppm = 8.58–8.46 (m, 1H, CONHCH₂), 8.39–8.25 (m, 1H, CONH^{Phe}), 8.15–8.02 (m, 1H, CONH^{Phe}), 7.97–6.86 (m, 30H, CH^{Fmoc} / CH^{Phe} / CH^{Ar}), 4.62–4.51 (m, 1H, α -CH^{Phe}), 4.27–4.03 (m, 4H, α -CH^{Phe} / CHCH₂^{Fmoc}), 3.98–3.83 (m, 2H, CONHCH₂), 3.08–2.84 (m, 4H, CH₂^{Phe}).

³¹P NMR (120 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ/ppm = 42.4 (s).

ESI-HRMS (MeOH/H₂O) (m/z): Calculated for [C₅₄H₄₄AuN₃O₁₃PS₃]³⁻: 422.0485, found: 422.0482; calculated for [C₅₄H₄₄AuN₃O₁₃PS₃H]²⁻: 633.5764, found: 633.5757; calculated for [C₅₄H₄₄AuN₃NaO₁₃PS₃]²⁻: 644.5674, found: 644.5666.

10.4 Ergebniskapitel IV

10.4.1 Materials and general methods

10.4.1.1 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.

10.4.1.2 Solvents and reagents

All solvents and reagents were obtained from commercial sources at the highest purity available and used without further purification. The list of suppliers includes SIGMA-ALDRICH (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Germany), ACROS ORGANICS (Thermo Fisher Scientific GmbH, Geel, Belgium), MERCK KGaA (Merck KGaA, Darmstadt, Germany), ALFA AESAR (Thermo Fisher (Kandel) GmbH, Karlsruhe, Germany), CARBOLUTION CHEMICALS (Carbolution Chemicals GmbH, Saarbrücken, Germany), BACHEM (Bachem, Bubendorf, Switzerland), IRIS BIOTECH (Iris Biotech GmbH, Marktredwitz, Germany), TOKYO CHEMICAL INDUSTRY (TCI Deutschland GmbH, Eschborn, Germany), ABCR (abcr GmbH, Karlsruhe, Germany) and UMICORE (Umicore AG & Co. KG, Hanau-Wolfgang, Germany). The dendron **IV-8** was synthesized as published before.^[287] 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. Purification *via* preparative flash column chromatography (FC) was carried out using silica gel with an average grain size of 35–70 µm (ACROS ORGANICS). Analysis of the collected fractions was performed *via* TLC on silica coated aluminum sheets (60 Å F₂₅₄, MACHEREY-NAGEL). Solvents which were needed for flash chromatography (FC) were purchased either in technical quality and distilled before use or obtained in p.a. quality and used without further purification. If stated (MeOH[NH₃]), the mobile phase for the separation of polar, basic compounds was alkalized using a small amount of 7N NH₃ in MeOH (0.5–1.0 vol%). Size exclusion chromatography was carried out using Sephadex™ LH-20 beads (GE Healthcare Bio-Sciences, Uppsala, Sweden) as stationary phase, and MeOH or a mixture of CHCl₃:MeOH = 2:1 as mobile phase.

10.4.2 Instrumentation

10.4.2.1 NMR spectroscopy

The NMR spectra for the ^1H NMR, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR and $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR spectroscopy were measured on the spectrometers 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 $\text{DMSO-}d_6$ (DEUTERO GmbH, Kastellaun, Germany) as deuterated solvents. The chemical shifts (δ) are reported relative to the residual solvent protons (^1H NMR) or referenced using the ^1H NMR ($^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR, $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR). For the declaration of the spin multiplicities the following abbreviations were used: s (singlet), br. s (broad singlet), d (doublet), t (triplet) and m (multiplet), as well as appropriate combinations of these. Couplings constants of protons (J), phosphorus to protons (J_{PH}) and phosphorus to carbon (J_{PC}) are stated in Hz. The NMR spectra were analyzed using the software *MestReNova v.10.0.2-15465* (MESTRELAB RESEARCH S.L.).

10.4.2.2 Mass spectrometry

10.4.2.2.1 ESI-HRMS

High resolution electrospray ionization mass spectra (ESI-HRMS) were recorded on the spectrometers *Micromass QToF Ultima 3* (WATERS) and *6545 Q-ToF* (AGILENT) performed by the mass-spectrometric department of the *Institute of Organic Chemistry, Johannes Gutenberg-University Mainz*.

10.4.2.2.2 MALDI-MS

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. HCCA (α -cyano-4-hydroxycinnamic acid) and SA (Sinapinic acid, 3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)prop-2-enoic acid) were used as a matrix. The samples were measured in positive ion and in linear mode of the spectrometer.

10.4.2.3 Circular dichroism (CD) spectroscopy

CD spectra were recorded on a J-815 (JASCO Labor- und Datentechnik GmbH, Gross-Umstadt, Germany) using the software *Spectra Manager v. 2.12.00* and processed using *OriginPro v. 8.6.0* (ORIGINLAB CORPORATION, Northampton, USA). 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). All Spectra were averaged over three replicates and corrected by subtraction of the background (cuvette).

10.4.2.4 Transmission electron microscopy (TEM)

For the TEM investigations 5 μL sample droplets were adsorbed for 1 min on freshly glow-discharged copper grids (ELECTRON MICROSCOPY SCIENCES, CF300-Cu, 300 mesh) covered by a 3-4 nm carbon layer. The grids were then negatively stained with a 2% aqueous solution of uranyl acetate (POLYSCIENCES) for 15 s before blotting with filter paper (WHATMAN no. 4). All images were recorded with a FEI TECNAI T12 electron microscope equipped with a BIOTWIN lens and a LaB₆ cathode operated at 120 kV. Digital electron micrographs were recorded with a 4k $\times$ 4k CMOS camera (TVIPS) or 1k $\times$ 1k CCD camera (MEGASSYS).

10.4.3 Synthesis

10.4.3.1 Standard operating procedures (SOP)

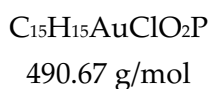
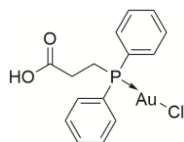
10.4.3.1.1 Synthesis of the peptides via SPPS (SOP 1)

The loading of the resin was performed according to a procedure described in literature.^[331–333] An excess of the appropriate Fmoc-protected amino acid (2.0 eq. relative to resin loading capacity) was dissolved in a mixture of dry DCM or THF (10 mL/g resin) and added to the 2-chlorotriylchloride resin (1.6 mmol/g). To help solvation, small amount of dry DMF can be added. After addition of DIPEA (2.0 eq), agitation by a slow stream of argon for 5 min at room temperature was performed. Additional DIPEA (3.0 eq.) was added and the reaction mixture was agitated for 1 h at room temperature. Remaining reactive 2-chlorotriyl groups were quenched with MeOH (1 mL/g resin), followed by agitation for 1 h at room temperature. The vessel was drained and the beads were washed consecutively three times each with DCM, DMF, DCM and MeOH. Afterwards the beads were dried overnight *in vacuo*.

The step-wise chain elongation was performed according to a procedure described in literature^[334,335] using an automated CS 136XT batch peptide synthesizer. The dried beads were swollen in DCM:DMF = 1:1 for 10 min while shaking the reaction vessel. After draining the solution, piperidine (20% in DMF) was added and the vessel was shaken for 20 min. After draining of the vessel 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 was washed five times with DMF. This procedure was repeated with the corresponding amino acid for every coupling step, starting with the Fmoc deprotection on the resin. Finally the resin is washed with DCM. The cleavage of resin-bound peptides was carried out according to a procedure described in the literature.^[334] The beads were treated with a mixture of TFE:CH₂Cl₂ = 1:4 (5 mL/g resin) and shaken for 45 min at room temperature. The solution was drained from

the reaction vessel 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. Isolation *via* centrifugation and drying afforded the desired peptide. The whole cleaving procedure was repeated until no more precipitate forms.

10.4.3.2 Compound IV-6



To a solution of [Au^ICl(tht)] (261 mg, 814 μmol, 1.0 eq.) in a mixture of acetone (35 mL) and DCM (10 mL), a solution of 3-(diphenylphosphino)propionic acid (210 mg, 814 μmol, 1.0 eq.) in acetone (6 mL) was added. The reaction was stirred at room temperature for 30 min and concentrated *in vacuo*. Purification *via* FC on silica gel (CHCl₃:MeOH = 97:3) afforded the desired product **IV-6** (358 mg, 730 μmol, 90%) as a white solid.

$R_f = 0.21$ (SiO₂, CHCl₃:MeOH = 97:3).

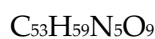
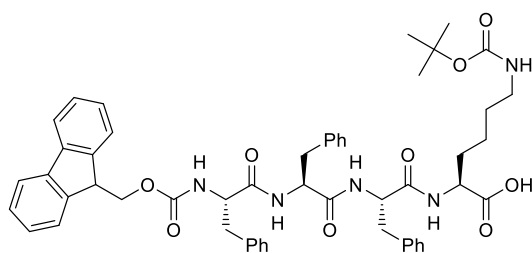
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 295 K): δ/ppm = 12.5 (br. s, 1H, CO₂H), 7.79 (ddd, $J_{\text{PH}} = 13.0$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1.8 Hz, 4H, CH_{ortho-Ph}), 7.64–7.53 (m, 6H, CH_{meta-Ph} / CH_{para-Ph}), 3.01–2.92 (m, 2H, PCH₂), 2.47–2.38 (m, 2H, PCH₂CH₂).

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K): δ/ppm = 172.2 (d, $J_{\text{PC}} = 18.3$ Hz, CO₂), 133.2 (d, $J_{\text{PC}} = 13.5$ Hz, C_{ortho}), 132.1 (d, $J_{\text{PC}} = 2.6$ Hz, C_{para}), 129.4 (d, $J_{\text{PC}} = 11.7$ Hz, C_{meta}), 129.0 (d, $J_{\text{PC}} = 60.1$ Hz, C_{ipso}), 29.7 (d, $J_{\text{PC}} = 5.1$ Hz, PCH₂CH₂), 21.9 (d, $J_{\text{PC}} = 40.3$ Hz, PCH₂).

³¹P{¹H} NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆, 295 K): δ/ppm = 30.9 (s).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₁₅H₁₅AuClO₂PNa]⁺: 513.0056, found: 513.0074.

10.4.3.3 Compound IV-7



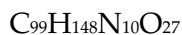
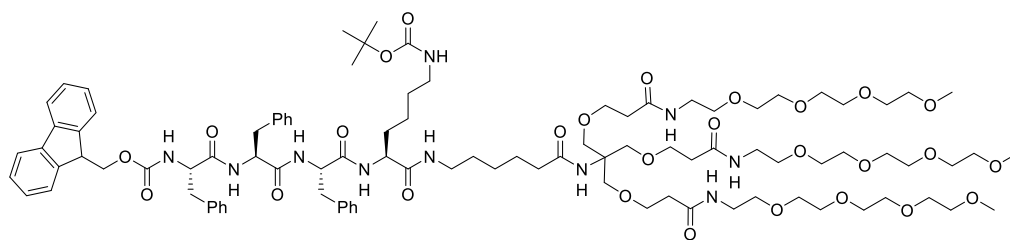
910.08 g/mol

The synthesis was carried out according to **SOP 1** (amount of resin: 1.74 g, 1.64 mmol, 1.0 eq.). The desired product **IV-7** (1.46 g, 1.60 mmol, 97%) was obtained as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K): δ/ppm = 12.62 (br. s, 1H, CO₂H), 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CONH), 8.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CONH), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CONH), 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH^{Fmoc}), 7.63–7.56 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, CONH), 7.44–7.36 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.33–7.08 (m, 17H, CH^{Fmoc} / CH^{Phe}), 6.78 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, CONH^{Boc}), 4.65–4.49 (m, 2H, α-CH^{Phe}), 4.24–3.88 (m, 5H, α-CH^{Phe} / α-CH^{Lys} / CHCH₂^{Fmoc}), 3.09–2.60 (m, 8H, CH₂^{Phe} / ε-CH₂^{Lys}), 1.78–1.50 (m, 2H, β-CH₂^{Lys}), 1.43–1.20 (m, 13H, γ-CH₂^{Lys} / δ-CH₂^{Lys} / CH₃).

ESI-MS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₅₃H₅₉N₅O₉Na]⁺: 932.42, found: 932.64.

10.4.3.4 Compound IV-9



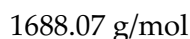
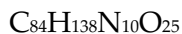
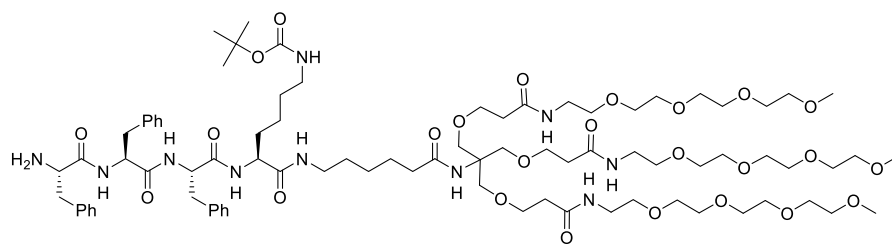
1910.32 g/mol

To a solution of **IV-7** (192 mg, 211 μmol , 1.0 eq.), PyBOP (121 mg, 233 μmol , 1.1 eq.) and HOAt (32.7 mg, 240 μmol , 1.1 eq.) in a mixture of dry THF (10 mL) and dry DMF (SPPS grade, 2 mL), a solution of **IV-8** (214 mg, 210 μmol , 1.0 eq.) in dry THF (2 mL) was added under argon. After stirring for 15 min, dry DIPEA (80.0 μL , 59.4 mg, 459 μmol , 2.2 eq.) was added under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 19 h and concentrated *in vacuo*. Purification *via* size-exclusion chromatography (SephadexTM LH-20, MeOH) afforded the desired product **IV-9** (320 mg, 168 μmol , 80%) as a yellowish oil.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K): δ /ppm = 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CONH), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CONH), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CONH), 7.90 (t, J = 5.7 Hz, 3H, CONH^{TEG}), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 2H, CH^{Fmoc}), 7.74 (t, J = 5.4 Hz, 1H, CONH^{Ahx}), 7.64–7.56 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CONH), 7.44–7.02 (m, 19H, CH^{Fmoc} / CH^{Phe}), 6.98 (s, 1H, CONH^{TRIS}), 6.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H, CONH^{Boc}), 4.64–4.50 (m, 2H, α -CH^{Phe}), 4.24–3.87 (m, 5H, α -CH^{Phe} / α -CH^{Lys} / CHCH₂^{Fmoc}), 3.61–3.45 (m, 42H, OCH₂), 3.44–3.36 (m, 12H, OCH₂), 3.23 (s, 9H, CH₃^{TEG}), 3.19 (dt, J = 5.7 Hz, 5.8 Hz, 6H, CONHCH₂^{TEG}), 3.06–2.61 (m, 10H, CONHCH₂^{Ahx} / CH₂^{Phe} / ϵ -CH₂^{Lys}), 2.30 (t, J = 6.4 Hz, 6H, CH₂CONH^{TEG}), 2.05 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂CONH^{Ahx}), 1.67–1.12 (m, 21H, CH₂^{Ahx} / β -CH₂^{Lys} / γ -CH₂^{Lys} / δ -CH₂^{Lys} / CH₃).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₉₉H₁₄₈N₁₀O₂₇Na]⁺: 1932.0408, found: 1932.0385.

10.4.3.5 Compound IV-10

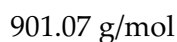
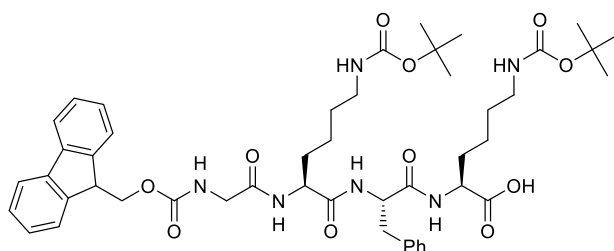


IV-9 (320 mg, 168 μmol , 1.0 eq.) was treated with a mixture of piperidine (1 mL) and DCM (9 mL) and stirred at room temperature for 30 min. After concentration *in vacuo*, the residue was treated with a mixture of piperidine (1 mL) and DCM (9 mL) and stirred at room temperature for 30 min again. After removal of the solvents under reduced pressure, the residue was purified *via* precipitation from DCM into cold Et₂O followed by isolation *via* centrifugation. Further purification *via* size-exclusion chromatography (Sephadex™ LH-20, MeOH) afforded the desired product **IV-10** (237 mg, 140 μmol , 83%) as a yellowish oil.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K): δ/ppm = 8.39–8.26 (m, 2H, CONH), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CONH), 7.91 (t, J = 5.6 Hz, 3H, CONH^{TEG}), 7.76 (t, J = 5.5 Hz, 1H, CONH^{Ahx}), 7.31–7.09 (m, 15H, CH^{Phe}), 6.98 (s, 1H, CONH^{TRIS}), 6.75 (t, J = 5.7 Hz, 1H, CONH^{Boc}), 4.65–4.51 (m, 2H, α -CH^{Phe}), 4.24–4.14 (m, 1H, α -CH^{Lys}), 3.64–3.45 (m, 42H, OCH₂), 3.45–3.36 (m, 12H, OCH₂), 3.23 (s, 9H, CH₃^{TEG}), 3.19 (dt, J = 5.7 Hz, 5.8 Hz, 6H, CONHCH₂^{TEG}), 3.08–2.58 (m, 11H, α -CH^{Phe} / CONHCH₂^{Ahx} / CH₂^{Phe} / ϵ -CH₂^{Lys}), 2.30 (t, J = 6.4 Hz, 6H, CH₂CONH^{TEG}), 2.06 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂CONH^{Ahx}), 1.68–1.09 (m, 23H, NH₂ / CH₂^{Ahx} / β -CH₂^{Lys} / γ -CH₂^{Lys} / δ -CH₂^{Lys} / CH₃).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₈₄H₁₃₈N₁₀O₂₅H]⁺: 1687.9907, found: 1687.9929.

10.4.3.6 Compound IV-14

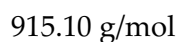
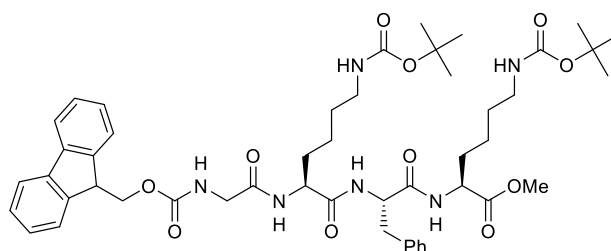


The synthesis was carried out according to **SOP 1** (amount of resin: 2.13 g, 2.00 mmol, 1.0 eq.). The desired product **IV-14** (1.74 g, 1.93 mmol, 96%) was obtained as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K): δ /ppm = 12.57 (br. s, 1H, CO₂H), 8.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CONH^{Lys}), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CONH^{Phe}), 7.92–7.85 (m, 3H, CH^{Fmoc} / CONH^{Lys}), 7.70 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH^{Fmoc}), 7.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CONH^{Gly}), 7.44–7.38 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.36–7.29 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.26–7.12 (m, 5H, CH^{Phe}), 6.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, CONH^{Boc}), 6.70 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, CONH^{Boc}), 4.58–4.49 (m, 1H, α -CH^{Phe}), 4.31–4.09 (m, 5H, α -CH^{Lys} / CHCH₂^{Fmoc}), 3.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂^{Gly}), 3.05 (dd, *J* = 4.3 Hz, 14.0 Hz, 1H, CH^{AH^B}^{Phe}), 2.92–2.73 (m, 5H, CH^{AH^B}^{Phe} / ϵ -CH₂^{Lys}), 1.76–1.05 (m, 30H, β -CH₂^{Lys} / γ -CH₂^{Lys} / δ -CH₂^{Lys} / CH₃).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₄₈H₆₄N₆O₁₁Na]⁺: 923.4525, found: 923.4523.

10.4.3.7 Compound IV-15



IV-14 (374 mg, 414 μmol , 1.0 eq.) was treated with a mixture of SOCl_2 (600 μL , 984 mg, 8.27 mmol, 20 eq.) and MeOH (25 mL). The reaction was stirred at room temperature for 14 h and concentrated *in vacuo*.

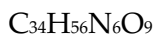
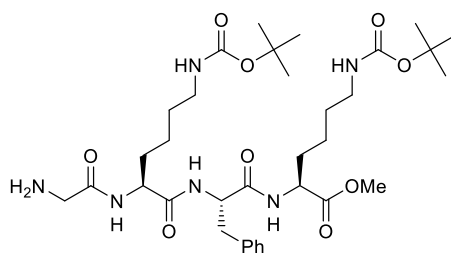
After dissolution in a mixture of dry THF (15 mL) and dry DMF (SPPS grade, 10 mL), the crude was treated with Boc_2O (200 mg, 916 μmol , 2.2 eq.) and dry DIPEA (360 μL , 267 mg, 2.07 mmol, 5.0 eq.) under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 d and concentrated *in vacuo*. Purification *via* FC on silica gel ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 49:1 \rightarrow 97:3$) afforded the desired product **IV-15** (329 mg, 359 μmol , 87%) as a white solid.

$R_f = 0.30$ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 97:3$).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 296 K): $\delta/\text{ppm} = 8.23$ (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, CONH^{Lys}), 8.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CONH^{Phe}), 7.94–7.85 (m, 3H, $\text{CH}^{\text{Fmoc}} / \text{CONH}^{\text{Lys}}$), 7.70 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH^{Fmoc}), 7.53 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, CONH^{Gly}), 7.45–7.38 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.35–7.28 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.28–7.15 (m, 5H, CH^{Phe}), 6.76 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, CONH^{Boc}), 6.71 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, CONH^{Boc}), 4.58–4.48 (m, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.31–4.13 (m, 5H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Lys}} / \text{CHCH}_2^{\text{Fmoc}}$), 3.68–3.55 (m, 5H, $\text{CH}_2^{\text{Gly}} / \text{OCH}_3$), 3.03 (dd, $J = 4.6$ Hz, 13.9 Hz, 1H, $\text{CH}^{\text{AH}^{\text{B Phe}}}$), 2.92–2.71 (m, 5H, $\text{CH}^{\text{AH}^{\text{B Phe}}} / \varepsilon\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$), 1.72–1.07 (m, 30H, $\beta\text{-CH}_2^{\text{Lys}} / \gamma\text{-CH}_2^{\text{Lys}} / \delta\text{-CH}_2^{\text{Lys}} / \text{CH}_3^{\text{Boc}}$).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{49}\text{H}_{66}\text{N}_6\text{O}_{11}\text{Na}]^+$: 937.4682, found: 937.4685.

10.4.3.8 Compound IV-16



692.86 g/mol

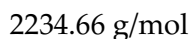
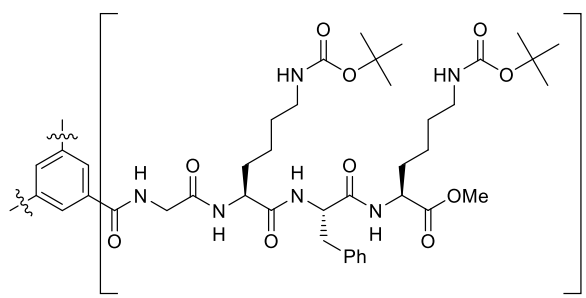
IV-15 (201 mg, 219 μmol , 1.0 eq.) was treated with a mixture of piperidine (250 μL , 216 mg, 2.53 mmol, 12 eq.) and dry DMF (SPPS grade, 2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 45 min and concentrated *in vacuo*. Purification *via* FC on silica gel ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH}[\text{NH}_3] = 47\text{:}3$) afforded the desired product **IV-16** (137 mg, 197 μmol , 90%) as a white solid.

$R_f = 0.20$ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}[\text{NH}_3] = 19\text{:}1$).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 296 K): $\delta/\text{ppm} = 8.29$ (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, CONH^{Lys}), 8.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CONH^{Phe}), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CONH^{Lys}), 7.29–7.14 (m, 5H, CH^{Phe}), 6.78 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, CONH^{Boc}), 6.72 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, CONH^{Boc}), 4.54 (ddd, $J = 4.5$ Hz, 8.3 Hz, 9.7 Hz, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.25–4.15 (m, 2H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Lys}}$), 3.61 (s, 3H, OCH_3), 3.07 (s, 2H, CH_2^{Gly}), 3.03 (dd, $J = 4.5$ Hz, 13.9 Hz, 1H, $\text{CH}^{\text{AHB Phe}}$), 2.93–2.72 (m, 5H, $\text{CH}^{\text{AHB Phe}} / \epsilon\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$), 2.10 (br. s, 2H, NH_2), 1.74–1.05 (m, 30H, $\beta\text{-CH}_2^{\text{Lys}} / \gamma\text{-CH}_2^{\text{Lys}} / \delta\text{-CH}_2^{\text{Lys}} / \text{CH}_3^{\text{Boc}}$).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_9\text{H}]^+$: 639.4182, found: 639.4176.

10.4.3.9 Compound IV-17



To a solution of 1,3,5-benzenetricarboxylic acid (9.50 mg, 45.2 μmol , 1.0 eq.), PyBOP (82.3 mg, 158 μmol , 3.5 eq.), and dry DIPEA (80 μL , 59.4 mg, 493 μmol , 11 eq.) in dry DMF (SPPS grade, 500 μL), a solution of **IV-16** (108 mg, 156 μmol , 3.5 eq.) in dry DMF (SPPS grade, 600 μL) was added under argon. The reaction was stirred at room temperature for 2 h and concentrated *in vacuo*. Purification *via* size-exclusion chromatography (SephadexTM LH-20, $\text{CHCl}_3\text{:MeOH} = 2\text{:}1$) afforded the desired product **IV-17** (93.8 mg, 42.0 μmol , 93%) as a white solid.

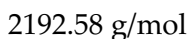
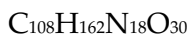
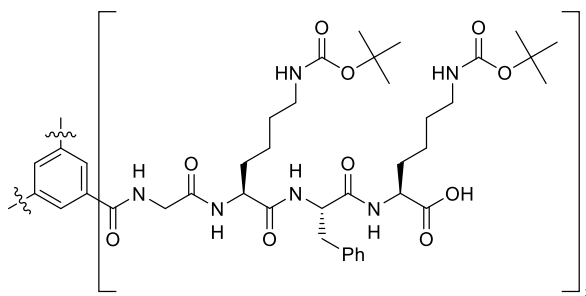
$R_f = 0.36$ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3\text{:MeOH} = 19\text{:}1$).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 296 K): $\delta/\text{ppm} = 8.87$ (t, $J = 5.6$ Hz, 3H, CONH^{BTA}), 8.51 (s, 3H, CH^{BTA}), 8.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, CONH^{Lys}), 8.11–7.98 (m, 6H, $\text{CONH}^{\text{Phe}} / \text{CONH}^{\text{Lys}}$), 7.29–7.12 (m, 15H, CH^{Phe}), 6.80–6.67 (m, 6H, CONH^{Boc}), 4.59–4.49 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.29–4.13 (m, 6H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Lys}}$), 3.95 (d, $J = 5.6$ Hz, 6H, CH_2^{Gly}), 3.59 (s, 9H, OCH_3), 3.02 (dd, $J = 4.7$ Hz, 14.0 Hz, 3H, $\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}\text{Phe}$), 2.91–2.74 (m, 15H, $\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}\text{Phe} / \epsilon\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$), 1.71–1.12 (m, 90H, $\beta\text{-CH}_2^{\text{Lys}} / \gamma\text{-CH}_2^{\text{Lys}} / \delta\text{-CH}_2^{\text{Lys}} / \text{CH}_3^{\text{Boc}}$).

ESI-HRMS ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH} = 1\text{:}1$) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{111}\text{H}_{168}\text{N}_{18}\text{O}_{30}\text{Na}]^+$: 2257.210, found: 2257.203.

MALDI-MS (HCCA, $\text{CHCl}_3\text{:MeOH} = 1\text{:}1$) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{111}\text{H}_{168}\text{N}_{18}\text{O}_{30}\text{Na}]^+$: 2256.2, found: 2256.2.

10.4.3.10 Compound IV-18

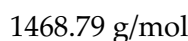
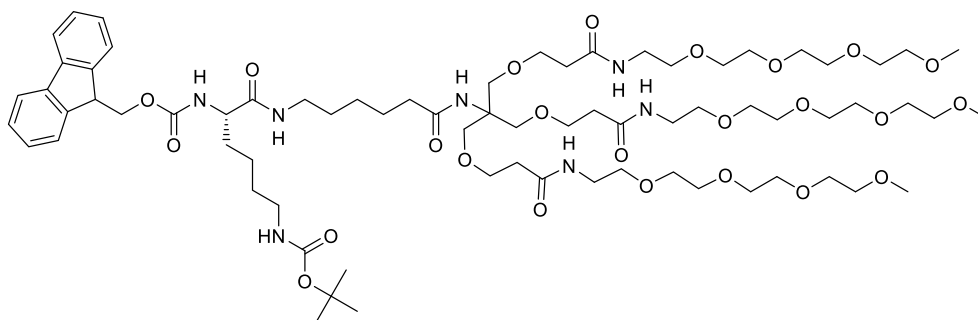


A solution of **IV-17** (58.1 mg, 26.0 μmol , 1.0 eq.) in DMF (SPPS grade, 2.5 mL) was treated with aqueous 0.5 M LiOH (750 μL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. The crude mixture was purified *via* precipitation into cold, acidic water (pH 1) followed by isolation *via* centrifugation and several deionized water washing steps. After lyophilization the desired product **IV-18** (49.3 mg, 22.5 μmol , 86%) was obtained as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ/ppm = 12.57 (br. s, 3H, CO_2H), 8.86 (t, J = 5.7 Hz, 3H, CONH^{BTA}), 8.51 (s, 3H, CH^{BTA}), 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 3H, CONH^{Lys}), 8.08–7.96 (m, 6H, CONH^{Phe} / CONH^{Lys}), 7.29–7.11 (m, 15H, CH^{Phe}), 6.80–6.67 (m, 6H, CONH^{Boc}), 4.59–4.48 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.29–4.19 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Lys}}$), 4.19–4.09 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Lys}}$), 3.94 (d, J = 5.5 Hz, 6H, CH_2^{Gly}), 3.04 (dd, J = 4.3 Hz, 13.9 Hz, 3H, $\text{CH}^{\text{AHB Phe}}$), 2.92–2.73 (m, 15H, $\text{CH}^{\text{AHB Phe}}$ / $\epsilon\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$), 1.74–1.09 (m, 90H, $\beta\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$ / $\gamma\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$ / $\delta\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$ / CH_3^{Boc}).

ESI-HRMS ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$ = 1:1) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{108}\text{H}_{162}\text{N}_{18}\text{O}_{30}\text{Na}_2]^{2+}$: 1118.5744, found: 1118.5704; calculated for $[\text{C}_{216}\text{H}_{324}\text{N}_{36}\text{O}_{60}\text{Na}_2]^{2+}$: 2214.6613, found: 2214.6600.

10.4.3.11 Compound IV-20



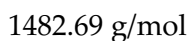
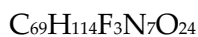
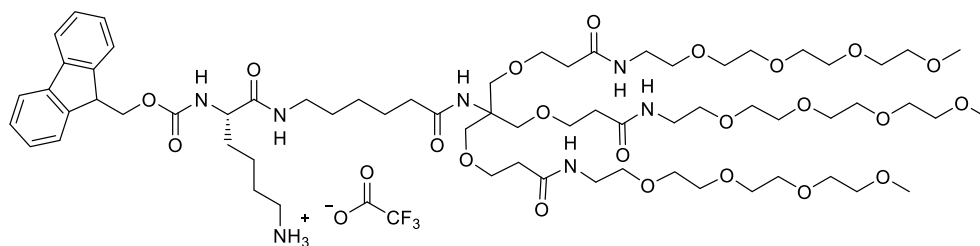
To a solution of Fmoc-L-Lys(Boc)-OH (**IV-19**, 127 mg, 270 μmol , 1.0 eq.), PyBOP (153 mg, 294 μmol , 1.1 eq.), HOAt (39.8 mg, 292 μmol , 1.1 eq.) and dry DIPEA (46.0 μL , 34.1 mg, 264 μmol , 1.0 eq.) in dry THF (5 mL), a solution of **IV-8** (269 mg, 264 μmol , 1.0 eq.) in dry THF (5 mL) was added at 0 °C under argon. After further addition of dry DIPEA (46.0 μL , 34.1 mg, 264 μmol , 1.0 eq.), the reaction was stirred at room temperature for 18 h and concentrated *in vacuo*. Purification *via* size-exclusion chromatography (Sephadex™ LH-20, MeOH) afforded the desired product **IV-20** (363 mg, 247 μmol , 93%) as a yellowish oil.

$R_f = 0.30$ (SiO_2 , CHCl_3 :MeOH = 37:3).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): $\delta/\text{ppm} = 7.95\text{--}7.86$ (m, 5H, CONH^{TEG} / CH^{Fmoc}), 7.83 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, CONH^{Ahx}), 7.76–7.69 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.45–7.36 (m, 3H, CH^{Fmoc} / CONH^{Lys}), 7.36–7.29 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 6.98 (s, 1H, $\text{CONH}^{\text{TRIS}}$), 6.76 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, CONH^{Boc}), 4.30–4.17 (m, 3H, $\text{CHCH}_2^{\text{Fmoc}}$), 3.94–3.85 (m, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Lys}}$), 3.57–3.46 (m, 42H, OCH_2), 3.44–3.36 (m, 12H, OCH_2), 3.23 (s, 9H, CH_3^{TEG}), 3.19 (dt, $J = 5.6$ Hz, 5.7 Hz, 6H, $\text{CONHCH}_2^{\text{TEG}}$), 3.08–2.95 (m, 2H, $\text{CONHCH}_2^{\text{Ahx}}$), 2.93–2.83 (m, 2H, $\epsilon\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$), 2.29 (t, $J = 6.4$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{CONH}^{\text{TEG}}$), 2.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CONH}^{\text{Ahx}}$), 1.61–1.13 (m, 21H, CH_2^{Ahx} / $\beta\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$ / $\gamma\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$ / $\delta\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$ / CH_3^{Boc}).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{72}\text{H}_{121}\text{N}_7\text{O}_{24}\text{Na}]^+$: 1490.8355, found: 1490.8384.

10.4.3.12 Compound IV-21



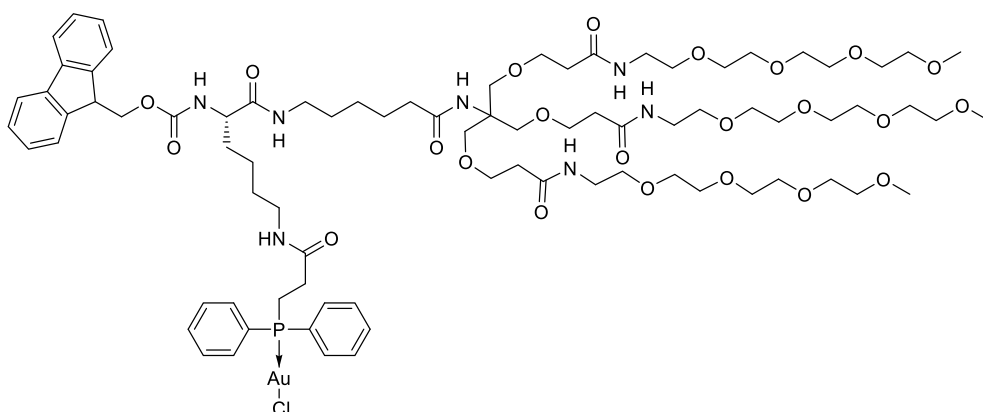
IV-20 (353 mg, 240 μmol , 1.0 eq.) was treated with a mixture of TFA:DCM = 1:1 (5 mL) and stirred at room temperature for 30 min. After concentration *in vacuo*, the residue was treated with a mixture of TFA: CHCl_3 = 1:1 (5 mL) and stirred at room temperature for 30 min again. After removal of the solvents under reduced pressure, the residue was co-distilled with toluene (3×5 mL) and purified *via* size-exclusion chromatography (SephadexTM LH-20, MeOH). The desired product **IV-21** (344 mg, 232 μmol , 97%) was obtained as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 295 K): δ/ppm = 7.95–7.83 (m, 6H, CONH^{TEG} / CH^{Fmoc} / CONH^{Ahx}), 7.75–7.69 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.60 (br. s, 3H, NH_3), 7.45–7.39 (m, 3H, CH^{Fmoc} / CONH^{Lys}), 7.36–7.29 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 6.99 (s, 1H, $\text{CONH}^{\text{TRIS}}$), 4.31–4.18 (m, 3H, $\text{CHCH}_2^{\text{Fmoc}}$), 3.95–3.87 (m, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Lys}}$), 3.57–3.46 (m, 42H, OCH_2), 3.44–3.36 (m, 12H, OCH_2), 3.23 (s, 9H, CH_3^{TEG}), 3.19 (dt, J = 5.6 Hz, 5.7 Hz, 6H, $\text{CONHCH}_2^{\text{TEG}}$), 3.07–2.96 (m, 2H, $\text{CONHCH}_2^{\text{Ahx}}$), 2.81–2.71 (m, 2H, $\epsilon\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$), 2.29 (t, J = 6.4 Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{CONH}^{\text{TEG}}$), 2.05 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CONH}^{\text{Ahx}}$), 1.65–1.17 (m, 12H, CH_2^{Ahx} / $\beta\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$ / $\gamma\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$ / $\delta\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (377 MHz, DMSO- d_6 , 295 K): δ/ppm = –73.5 (s).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{67}\text{H}_{114}\text{N}_7\text{O}_{22}\text{H}]^+$: 1368.8011, found: 1368.8044.

10.4.3.13 Compound IV-22



1841.33 g/mol

To a solution of **IV-6** (34.1 mg, 69.5 μmol , 1.2 eq.), PyBOP (40.0 mg, 76.9 μmol , 1.4 eq.), and dry DIPEA (25.0 μL , 18.6 mg, 154 μmol , 2.8 eq.) in dry DMF (SPPS grade, 2 mL), **IV-21** (82.9 mg, 55.9 μmol , 1.0 eq.) was added under argon. The reaction mixture was stirred in the dark at room temperature for 2 h and concentrated *in vacuo*. After dissolution of the reaction mixture in MeOH (2 mL) and centrifugation, the supernatant was collected and concentrated *in vacuo*. Purification *via* size-exclusion chromatography (Sephadex™ LH-20, MeOH) afforded the desired product **IV-22** (93.4 mg, 50.7 μmol , 91%) as a yellowish oil.

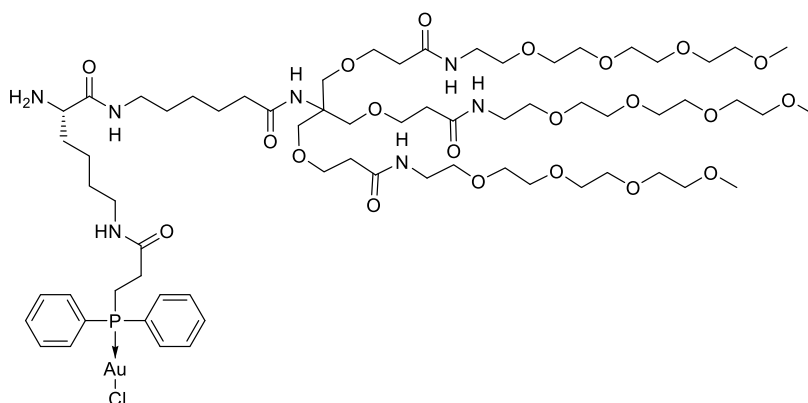
$R_f = 0.23$ (SiO_2 , CHCl_3 :MeOH = 19:1).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ/ppm = 7.96 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, CONH^[Au]), 7.94–7.87 (m, 5H, CONH^{TEG} / CH^{Fmoc}), 7.87–7.68 (m, 7H, CONH^{Ahx} / CH^{Fmoc} / CH^{meta-Ph}), 7.62–7.52 (m, 6H, CH^{ortho-Ph} / CH^{para-Ph}), 7.45–7.34 (m, 3H, CH^{Fmoc} / CONH^{Lys}), 7.34–7.27 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 6.98 (s, 1H, CONH^{TRIS}), 4.31–4.15 (m, 3H, CHCH₂^{Fmoc}), 3.94–3.84 (m, 1H, α -CH^{Lys}), 3.57–3.46 (m, 42H, OCH₂), 3.43–3.36 (m, 12H, OCH₂), 3.23 (s, 9H, CH₃^{TEG}), 3.19 (dt, $J = 5.7$ Hz, 5.8 Hz, 6H, CONHCH₂^{TEG}), 3.07–2.88 (m, 6H, CONHCH₂^{Ahx} / PCH₂ / ϵ -CH₂^{Lys}), 2.36–2.25 (m, 8H, PCH₂CH₂ / CH₂CONH^{TEG}), 2.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂CONH^{Ahx}), 1.61–1.15 (m, 12H, CH₂^{Ahx} / β -CH₂^{Lys} / γ -CH₂^{Lys} / δ -CH₂^{Lys}).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ/ppm = 31.0 (s).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{82}\text{H}_{126}\text{AuClN}_7\text{O}_{23}\text{PNa}]^+$: 1862.7889, found: 1862.7893.

10.4.3.14 Compound IV-23



1619.08 g/mol

IV-22 (33.4 mg, 18.1 μmol , 1.0 eq.) was treated with a mixture of piperidine (16.5 μL) and dry DMF (SPPS grade, 1.0 mL). After stirring at room temperature for 1 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Purification *via* size-exclusion chromatography (SephadexTM LH-20, MeOH) afforded the desired product **IV-23** (21.3 mg, 13.2 μmol , 73%) as a yellowish oil.

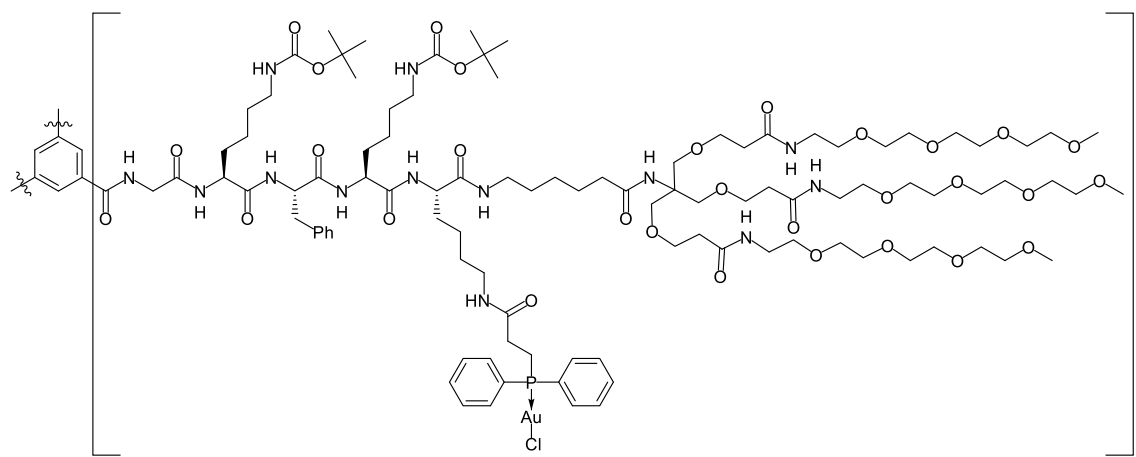
$R_f = 0.42$ (SiO_2 , CHCl_3 :MeOH = 9:1).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ/ppm = 8.05–7.97 (m, 1H, CONH^[Au]), 7.97–7.88 (m, 4H, CONH^{TEG} / CONH^{Ahx}), 7.83–7.73 (m, 4H, CH^{meta-Ph}), 7.64–7.52 (m, 6H, CH^{ortho-Ph} / CH^{para-Ph}), 6.99 (s, 1H, CONH^{TRIS}), 3.57–3.46 (m, 42H, OCH₂), 3.44–3.36 (m, 13H, OCH₂ / α -CH^{Lys}), 3.23 (s, 9H, CH₃^{TEG}), 3.19 (dt, J = 5.6 Hz, 5.8 Hz, 6H, CONHCH₂^{TEG}), 3.09–2.89 (m, 6H, CONHCH₂^{Ahx} / PCH₂ / ϵ -CH₂^{Lys}), 2.37–2.25 (m, 8H, PCH₂CH₂ / CH₂CONH^{TEG}), 2.06 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂CONH^{Ahx}), 1.62–1.13 (m, 14H, NCH₂ / CH₂^{Ahx} / β -CH₂^{Lys} / γ -CH₂^{Lys} / δ -CH₂^{Lys}).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ/ppm = 30.5 (s).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{67}\text{H}_{116}\text{AuClN}_7\text{O}_{21}\text{PNa}_2]^{2+}$: 831.8550, found: 831.8561; calculated for $[\text{C}_{67}\text{H}_{116}\text{AuClN}_7\text{O}_{21}\text{PNa}]^+$: 1640.7208, found: 1640.7189.

10.4.3.15 Compound IV-24



6995.79 g/mol

To a solution of **IV-18** (6.20 mg, 2.83 μmol , 1.0 eq.), PyBOP (8.60 mg, 16.5 μmol , 5.8 eq.), HOAt (2.50 mg, 18.4 μmol , 6.5 eq.) and **IV-23** (17.0 mg, 10.5 μmol , 3.7 eq.) in dry DMF (SPPS grade, 1.0 mL), dry DIPEA (6.0 μL , 4.45 mg, 34.4 μmol , 12.2 eq.) was added under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and concentrated *in vacuo*. Purification *via* size-exclusion chromatography (SephadexTM LH-20, MeOH) and FC on silica gel (CHCl_3 :MeOH = 9:1) afforded the desired product **IV-24** (8.40 mg, 1.20 μmol , 42%) as a white solid.

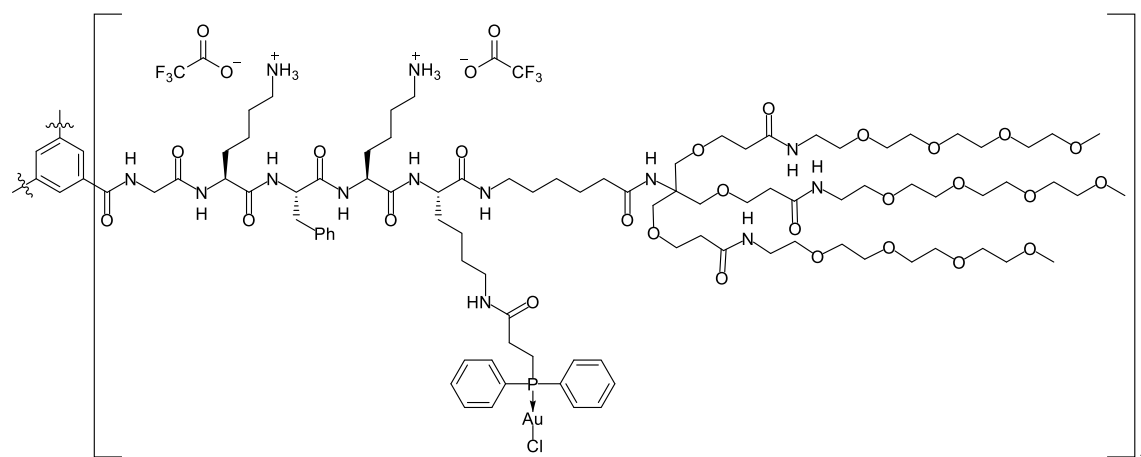
R_f = 0.45 (SiO_2 , CHCl_3 :MeOH = 9:1).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6 , 294 K): δ/ppm = 8.95–8.80 (m, 3H, CONH^{BTA}), 8.51 (s, 3H, CH^{BTA}), 8.16–7.91 (m, 21H, CONH^{Phe} / CONH^{Lys} / $\text{CONH}^{\text{[Au]}}$ / CONH^{TEG}), 7.89–7.80 (m, 6H, CONH^{Ahx} / CONH^{Lys}), 7.80–7.73 (m, 12H, $\text{CH}^{\text{meta-Ph}}$), 7.63–7.52 (m, 18H, $\text{CH}^{\text{ortho-Ph}}$ / $\text{CH}^{\text{para-Ph}}$), 7.27–7.11 (m, 15H, CH^{Phe}), 7.01 (s, 3H, $\text{CONH}^{\text{TRIS}}$), 6.80–6.68 (m, 6H, CONH^{Boc}), 4.55–4.47 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.31–4.17 (m, 6H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Lys}}$), 4.17–4.09 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Lys}}$), 4.03–3.84 (m, 6H, CH_2^{Gly}), 3.57–3.46 (m, 126H, OCH_2), 3.43–3.37 (m, 36H, OCH_2), 3.22 (s, 27H, CH_3^{TEG}), 3.19 (dt, J = 5.7 Hz, 5.7 Hz, 18H, $\text{CONHCH}_2^{\text{TEG}}$), 3.11–2.72 (m, 36H, $\text{CONHCH}_2^{\text{Ahx}}$ / PCH_2 / $\epsilon\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$ / CH_2^{Phe}), 2.35–2.24 (m, 24H, PCH_2CH_2 / $\text{CH}_2\text{CONH}^{\text{TEG}}$), 2.04 (t, J = 7.5 Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{CONH}^{\text{Ahx}}$), 1.65–1.10 (m, 126H, CH_2^{Ahx} / $\beta\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$ / $\gamma\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$ / $\delta\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$ / CH_3^{Boc}).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ/ppm = 31.0 (s).

MALDI-MS (SA, MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{309}\text{H}_{503}\text{Au}_3\text{ClN}_{39}\text{O}_{90}\text{P}_3]^+$: 6923.9, found: 6924.2.

10.4.3.16 Compound IV-5 · 6 TFA



7079.22 g/mol

IV-24 (6.80 mg, 972 nmol, 1.0 eq.) was treated with a mixture of TFA:DCM = 1:2 (1.5 mL) and stirred at room temperature for 15 min. After concentration *in vacuo*, the residue was treated with a mixture of TFA:DCM = 1:2 (1.5 mL) and stirred at room temperature for 15 min again. After removal of the solvents under reduced pressure and lyophilization, the desired product **IV-5 · 6 TFA** (6.88 mg, 972 μmol , quant.) was obtained as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ/ppm = 8.97–8.80 (m, 3H, CONH^{BTA}), 8.50 (br. s, 3H, CH^{BTA}), 8.20–7.64 (m, 57H, CONH^{Phe} / CONH^{Lys} / $\text{CONH}^{\text{[Au]}}$ / CONH^{TEG} / CONH^{Ahx} / NH_3 / $\text{CH}^{\text{meta-Ph}}$), 7.62–7.50 (m, 18H, $\text{CH}^{\text{ortho-Ph}}$ / $\text{CH}^{\text{para-Ph}}$), 7.30–7.12 (m, 15H, CH^{Phe}), 7.00 (s, 3H, $\text{CONH}^{\text{TRIS}}$), 4.59–4.47 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.32–4.09 (m, 9H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Lys}}$), 4.06–3.84 (m, 6H, CH_2^{Gly}), 3.57–3.46 (m, 126H, OCH_2), 3.44–3.36 (m, 36H, OCH_2), 3.25–3.16 (m, 45H, CH_3^{TEG} / $\text{CONHCH}_2^{\text{TEG}}$), 3.10–2.67 (m, 36H, $\text{CONHCH}_2^{\text{Ahx}}$ / PCH_2 / $\epsilon\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$ / CH_2^{Phe}), 2.33–2.26 (m, 24H, PCH_2CH_2 / $\text{CH}_2\text{CONH}^{\text{TEG}}$), 2.05 (t, J = 7.3 Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{CONH}^{\text{Ahx}}$), 1.70–1.13 (m, 72H, CH_2^{Ahx} / $\beta\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$ / $\gamma\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$ / $\delta\text{-CH}_2^{\text{Lys}}$).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ/ppm = 30.8 (s).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ/ppm = –73.5 (s).

MALDI-MS (SA, MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{279}\text{H}_{456}\text{Au}_3\text{Cl}_2\text{N}_{39}\text{O}_{78}\text{P}_3]^+$: 6359.6, found: 6361.5; calculated for $[\text{C}_{279}\text{H}_{456}\text{Au}_3\text{Cl}_3\text{N}_{39}\text{O}_{78}\text{P}_3\text{Na}]^+$: 6418.1, found: 6420.1.

10.5 Ergebniskapitel V

10.5.1 Materials and general methods

10.5.1.1 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 no more formation of gas bubbles could be observed.

10.5.1.2 Solvents and reagents

All solvents and reagents were obtained from commercial sources at the highest purity available and used without further purification. The list of suppliers includes SIGMA-ALDRICH (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Germany), ACROS ORGANICS (Thermo Fisher Scientific GmbH, Geel, Belgium), MERCK KGaA (Merck KGaA, Darmstadt, Germany), ALFA AESAR (Thermo Fisher (Kandel) GmbH, Karlsruhe, Germany), CARBOLUTION CHEMICALS (Carbolution Chemicals GmbH, Saarbrücken, Germany), BACHEM (Bachem, Bubendorf, Switzerland), IRIS BIOTECH (Iris Biotech GmbH, Marktredwitz, Germany), TOKYO CHEMICAL INDUSTRY (TCI Deutschland GmbH, Eschborn, Germany), ABCR (abcr GmbH, Karlsruhe, Germany) and UMICORE (Umicore AG & Co. KG, Hanau-Wolfgang, Germany). Tris[[2-(*tert*-butoxycarbonyl)ethoxy]-methyl]methylamine (**V-24**) and 3,6,9,12-Tetraoxatridecan-1-amin (TEG-NH₂) were synthesized as published before.^[287] 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. Purification *via* preparative flash column chromatography (FC) was carried out using silica gel with an average grain size of 35–70 µm (ACROS ORGANICS). Analysis of the collected fractions was performed *via* TLC on silica coated aluminum sheets (60 Å F₂₅₄, MACHEREY-NAGEL). Solvents which were needed for flash chromatography (FC) were purchased either in technical quality and distilled before use or obtained in p.a. quality and used without further purification. If stated (MeOH[NH₃]), the mobile phase for the separation of polar, basic compounds was alkalized using a small amount of 7N NH₃ in MeOH (0.5–1.0 vol%). Size exclusion chromatography was carried out using Sephadex™ LH-20 beads (GE Healthcare Bio-Sciences, Uppsala, Sweden) as stationary phase, and MeOH or a mixture of CHCl₃:MeOH = 2:1 as mobile phase.

10.5.2 Instrumentation

10.5.2.1 NMR spectroscopy

The NMR spectra for the ^1H NMR, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR and $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR spectroscopy were measured on the spectrometers 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 CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ and $\text{DMF}-d_7$ (DEUTERO GmbH, Kastellaun, Germany) as deuterated solvents. The chemical shifts (δ) are reported relative to the residual solvent protons (^1H NMR), the deuterium coupled ^{13}C solvent signal ($^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR) or referenced using the ^1H NMR ($^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR). For the declaration of the spin multiplicities the following abbreviations were used: s (singlet), br. s (broad singlet), d (doublet), t (triplet) and m (multiplet), as well as appropriate combinations of these. Couplings constants of protons (J), phosphorus to protons (J_{PH}) and phosphorus to carbon (J_{PC}) are stated in Hz. Reactions in a NMR tube were performed under argon using a NMR tube with YOUNG PTFE valve (DEUTERO GmbH, Kastellaun, Germany). The NMR spectra were analyzed using the software *MestReNova v.10.0.2-15465* (MESTRELAB RESEARCH S.L.).

10.5.2.2 Mass spectrometry

10.5.2.2.1 ESI-HRMS

High resolution electrospray ionization mass spectra (ESI-HRMS) were recorded on a *Micromass QToF Ultima 3* (WATERS) performed by the mass-spectrometric department of the *Institute of Organic Chemistry, Johannes Gutenberg-University Mainz*.

10.5.2.2.2 MALDI-MS

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. HCCA (α -cyano-4-hydroxycinnamic acid), DIT (1,8-dihydroxy-9(10H)-anthracenone) and HABA (2-(4'-hydroxybenzeneazo)benzoic acid) were used as a matrix. The samples were measured in positive ion and in linear mode of the spectrometer.

10.5.2.3 Circular dichroism (CD) spectroscopy

CD spectra were recorded on a J-815 (JASCO Labor- und Datentechnik GmbH, Gross-Umstadt, Germany) using the software *Spectra Manager v. 2.12.00* and processed using *OriginPro v. 8.6.0* (ORIGINLAB CORPORATION, Northampton, USA). 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). Only for the concentration-

dependent measurements a 1 mm or 10 mm was used for 100 μM or 10 μM solutions, respectively (HELLMA GmbH & Co. KG, Müllheim, Germany). All Spectra were averaged over three replicates and corrected by subtraction of the background (cuvette).

10.5.2.3.1 Temperature-dependent CD spectroscopy by stepwise temperature increase

After quick dissolution in cold phosphate buffer (pH 7.4) using an ice bath, a solution of V-5 (50 μM) was measured at 5 $^{\circ}\text{C}$ using a pre-cooled cell holder. Manually, the temperature was raised in steps of 5 $^{\circ}\text{C}$ up to 80 $^{\circ}\text{C}$.

10.5.2.3.2 Temperature-dependent CD spectroscopy: linear temperature ramp

After quick dissolution in cold phosphate buffer (pH 7.4) using an ice bath, a solution of V-5 (50 μM) was placed in a pre-cooled cell holder (5 $^{\circ}\text{C}$) and heated linearly with 1 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ and 0.5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$. The assembly processes were followed at $\lambda = 219 \text{ nm}$.

10.5.2.3.3 Time-dependent CD spectroscopy at different temperatures

After quick dissolution in cold phosphate buffer (pH 7.4) using an ice bath, a solution of V-5 (50 μM) was placed in a pre-cooled cell holder (5 $^{\circ}\text{C}$). Then, the temperature was raised quickly to the value indicated while measuring the time-dependency of the assembly processes at $\lambda = 219 \text{ nm}$.

10.5.2.3.4 Time-dependent CD spectroscopy at different concentrations

After quick dissolution in cold phosphate buffer (pH 7.4) using an ice bath, a solution of V-5 was placed in a pre-cooled cell holder (10 $^{\circ}\text{C}$). The time-dependency of the assembly was followed at $\lambda = 219 \text{ nm}$.

10.5.2.4 Transmission electron microscopy (TEM)

10.5.2.4.1 Temperature-dependent negative stain TEM: grid preparation and image recording

For the temperature-dependent TEM investigations, a 50 μM solution of V-5 in TRIS buffer (pH 7.4) was stained immediately upon dissolution at 6 $^{\circ}\text{C}$ using an ice-box (Figure 10-3), after the time indicated (immediately = 0 min, 5 min, 10min, 25 min) at room temperature (20 $^{\circ}\text{C}$) or at room temperature after previously being heated to 60 $^{\circ}\text{C}$. 5 μL sample droplets were adsorbed for 1 min on freshly glow-discharged copper grids (ELECTRON MICROSCOPY SCIENCES, CF300-Cu, 300 mesh) covered by a 3-4 nm carbon layer. The grids were then negatively stained with a 2% aqueous solution of uranyl acetate (POLYSCIENCES) for 15 s before blotting with filter paper (WHATMAN no. 4). All images were recorded with a FEI TECNAI T12 electron microscope equipped with a BIOTWIN lens and a LaB₆ cathode operated at 120 kV. Digital electron micrographs were recorded with a 4k $\times$ 4k CMOS camera (TVIPS) or 1k $\times$ 1k CCD camera (MEGASSYS).

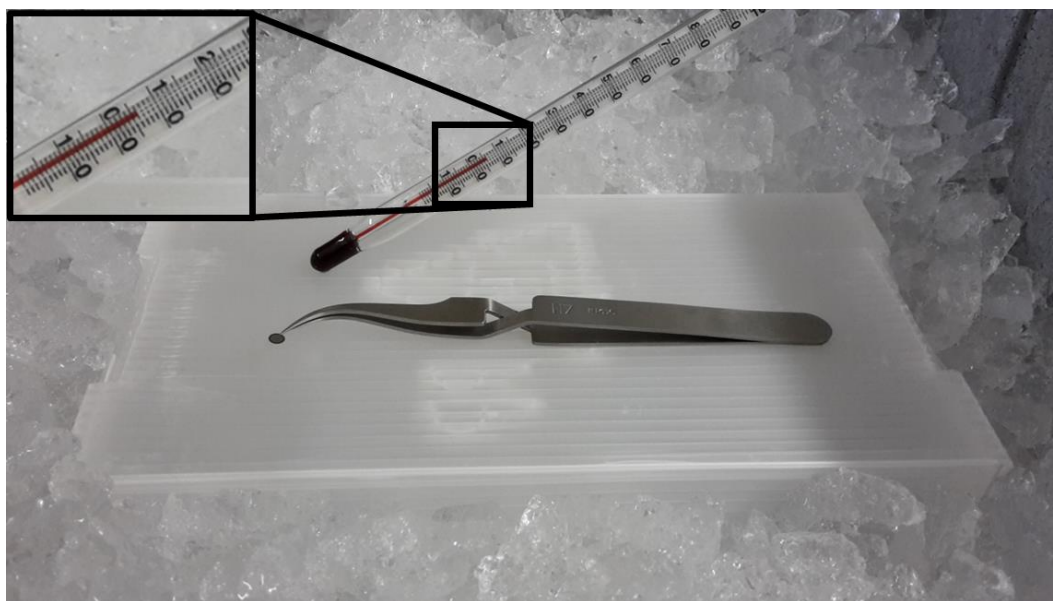


Figure 10-3: Temperature-dependent TEM: grid preparation at 6 °C.

10.5.2.4.2 Length histograms of V-5

Lengths of individual rod-like filaments were measured using the software *ImageJ 1.49d* (WAYNE RASBAND NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, USA). The histograms were prepared using *OriginPro v. 8.6.0* (ORIGINLAB CORPORATION, Northampton, USA) and *Excel 2016 v. 16.0.4498.1000* (MICROSOFT CORPORATION, Redmond, USA). The dispersity D , values of L_n and L_w (and in a same manner and D) and statistic parameters were calculated as previously reported:^[336,337]

$$L_n = \frac{\sum_{i=1}^n n_i L_i}{\sum_{i=1}^n n_i} \quad L_w = \frac{\sum_{i=1}^n n_i L_i^2}{\sum_{i=1}^n n_i L_i} \quad D = \frac{L_w}{L_n}$$

where L_n = number average rod length in nm, L_w = weighted average rod length in nm, D = average micelle diameter in nm, n = sample size, σ = standard deviation and D = dispersity index.

10.5.3 Synthesis

10.5.3.1 Standard operating procedures (SOP)

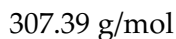
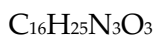
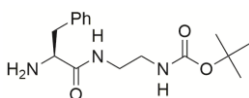
10.5.3.1.1 Synthesis of the peptides via SPPS (SOP 1)

The loading of the resin was performed according to a procedure described in literature.^[331–333] An excess of the appropriate Fmoc-protected amino acid (2.0 eq. relative to resin loading capacity) was dissolved in a mixture of dry DCM or THF (10 mL/g resin) and added to the 2-chlorotriylchloride resin (1.6 mmol/g). To help solvation, small amount of dry DMF can be added. After addition of DIPEA (2.0 eq), agitation by a slow stream of argon for 5 min at room temperature was performed. Additional DIPEA (3.0 eq.) was added and the reaction mixture was agitated for 1 h at room temperature.

Remaining reactive 2-chlorotriptyl groups were quenched with MeOH (1 mL/g resin), followed by agitation for 1 h at room temperature. The vessel was drained and the beads were washed consecutively three times each with DCM, DMF, DCM and MeOH. Afterwards the beads were dried overnight *in vacuo*.

The step-wise chain elongation was performed according to a procedure described in literature^[334,335] using an automated CS 136XT batch peptide synthesizer. The dried beads were swollen in DCM:DMF = 1:1 for 10 min while shaking the reaction vessel. After draining the solution, piperidine (20% in DMF) was added and the vessel was shaken for 20 min. After draining of the vessel 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 was washed five times with DMF. This procedure was repeated with the corresponding amino acid for every coupling step, starting with the Fmoc deprotection on the resin. Finally the resin is washed with DCM. The cleavage of resin-bound peptides was carried out according to a procedure described in the literature.^[334] The beads were treated with a mixture of TFA:CH₂Cl₂ = 1:1 (5 mL/g resin) and shaken for 45 min at room temperature. The solution was drained from the reaction vessel 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. Isolation *via* centrifugation and drying afforded the desired peptide. The whole cleaving procedure was repeated until no more precipitate forms.

10.5.3.2 Compound V-8



To a solution of Fmoc-L-Phe-OH (439 mg, 1.13 mmol, 1.0 eq.), PyBOP (649 mg, 1.25 mmol, 1.1 eq.), HOAt (170 mg, 1.25 mmol, 1.1 eq.) and dry DIPEA (200 μL , 148 mg, 1.15 mmol, 1.0 eq.) in a mixture of dry THF (5 mL) and dry DMF (SPPS grade, 3 mL), a solution of *N*-Boc-ethylenediamine (181 mg, 1.13 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (5 mL) was added at 0 °C under argon. After further addition of dry DIPEA (200 μL , 148 mg, 1.15 mmol, 1.0 eq.), the reaction was stirred at room temperature for 16 h and concentrated *in vacuo*.

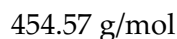
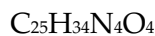
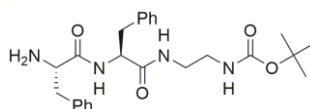
The crude was treated with a mixture of piperidine (1.10 mL, 948 mg, 11.1 mmol, 9.9 eq.) and dry DMF (SPPS grade, 9 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and concentrated *in vacuo*. Purification *via* FC on silica gel ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH}[\text{NH}_3] = 49\text{:}1 \rightarrow 19\text{:}1$) afforded the desired product **V-8** (325 mg, 1.06 mmol, 93%) as a white solid.

$R_f = 0.32$ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}[\text{NH}_3] = 19\text{:}1$).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 297 K): $\delta/\text{ppm} = 7.88$ (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, CONH), 7.31–7.15 (m, 5H, CH^{Phe}), 6.76 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, CO_2NH), 3.34 (dd, $J = 5.2$ Hz, 8.2 Hz, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 3.13–3.00 (m, 2H, CONHCH₂), 2.97–2.86 (m, 3H, $\text{CO}_2\text{NHCH}_2 / \text{CH}_2^{\text{Phe}}$), 2.59 (dd, $J = 8.2$ Hz, 13.3 Hz, 1H, CH_2^{Phe}), 1.68 (br. s, 2H, NH_2), 1.37 (s, 9H, CH_3).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}]^+$: 330.1788, found: 330.1794.

10.5.3.3 Compound V-9



To a solution of Fmoc-L-Phe-OH (255 mg, 658 μmol , 1.0 eq.), PyBOP (374 mg, 719 μmol , 1.1 eq.), HOAt (98 mg, 720 μmol , 1.1 eq.) and dry DIPEA (250 μL , 186 mg, 1.44 mmol, 2.2 eq.) in a mixture of dry THF (15 mL) and dry DMF (SPPS grade, 2.5 mL), **V-8** (202 mg, 656 μmol , 1.0 eq.) was added under argon. The reaction was stirred at room temperature for 2 d and concentrated *in vacuo*.

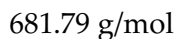
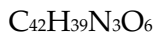
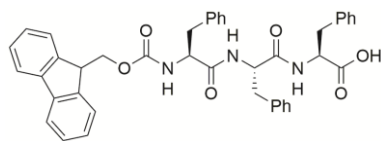
The crude was treated with a mixture of piperidine (650 μL , 560 mg, 656 μmol , 10 eq.) and dry DMF (SPPS grade, 7.5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and concentrated *in vacuo*. The crude was purified *via* FC on silica gel ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}[\text{NH}_3] = 49:1$). The residue was further purified *via* precipitation from DMF into basic water (pH 12) followed by isolation *via* centrifugation and several deionized water washing steps. After lyophilization the desired product **V-9** (187 mg, 412 μmol , 63%) was obtained as a white solid.

$R_f = 0.21$ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}[\text{NH}_3] = 49:1$).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 295 K): $\delta/\text{ppm} = 8.04$ (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CONH^{Phe}), 7.99 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, CONH^{EDA}), 7.34–7.04 (m, 10H, CH^{Phe}), 6.75 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, CO_2NH), 4.53–4.43 (m, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 3.36 (dd, $J = 4.5$ Hz, 8.6 Hz, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 3.13–2.78 (m, 7H, $\text{CONHCH}_2 / \text{CO}_2\text{NHCH}_2 / \text{CH}_2^{\text{Phe}}$), 2.46 (dd, $J = 8.7$ Hz, 13.4 Hz, 1H, CH_2^{Phe}), 1.69 (br. s, 2H, NH_2), 1.37 (s, 9H, CH_3).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{H}]^+$: 455.2653, found: 455.2659.

10.5.3.4 Compound V-10

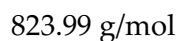
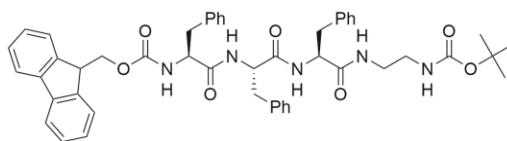


The synthesis was carried out according to **SOP 1** (amount of resin: 1.27 g, 1.31 mmol, 1.0 eq.). After lyophilization the desired product **V-10** (781 mg, 1.14 mmol, 88%) was obtained as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ /ppm = 12.8 (br. s, 1H, CO_2H), 8.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H, CONH), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CONH), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 2H, CH^{Fmoc}), 7.65–7.56 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CONH), 7.45–7.35 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.34–7.10 (m, 17H, CH^{Fmoc} / CH^{Phe}), 4.63–4.54 (m, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.51–4.41 (m, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.25–3.88 (m, 4H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ / $\text{CHCH}_2^{\text{Fmoc}}$), 3.12–2.60 (m, 6H, CH_2^{Phe}).

ESI-HRMS ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$ = 1:1) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{42}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6\text{H}]^+$: 682.2912, found: 682.2908.

10.5.3.5 Compound V-11



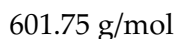
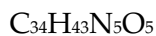
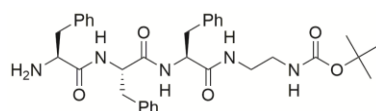
To a solution of **V-10** (52.1 mg, 76.4 μmol , 1.0 eq.), PyBOP (44.0 mg, 84.6 μmol , 1.1 eq.), HOAt (11.5 mg, 84.5 μmol , 1.1 eq.) and dry DIPEA (13.0 μL , 9.65 mg, 74.6 μmol , 1.0 eq.) in dry DMF (SPPS grade, 1 mL), a solution of *N*-Boc-ethylenediamine (12.2 mg, 76.1 μmol , 1.0 eq.) in dry DMF (SPPS grade, 1 mL) was added at 0 °C under argon. After further addition of dry DIPEA (13.0 μL , 9.65 mg, 74.6 μmol , 1.0 eq.), the reaction was stirred at room temperature for 3 h and concentrated *in vacuo*. Purification *via* FC on silica gel ($\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 49:1$) afforded the desired product **V-11** (62.1 mg, 75.4 μmol , 99%) as a white solid.

$R_f = 0.33$ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 49:1$).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 296 K): $\delta/\text{ppm} = 8.19$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CONH^{Phe}), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CONH^{Phe}), 7.93–7.83 (m, 3H, $\text{CONH}^{\text{EDA}} / \text{CH}^{\text{Fmoc}}$), 7.63–7.57 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CONH^{Phe}), 7.43–7.37 (m, 2H, CH^{Fmoc}), 7.34–7.08 (m, 17H, $\text{CH}^{\text{Fmoc}} / \text{CH}^{\text{Phe}}$), 6.71 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, CO_2NH), 4.59–4.50 (m, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.48–4.39 (m, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.25–3.90 (m, 4H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}} / \text{CHCH}_2^{\text{Fmoc}}$), 3.15–2.62 (m, 10H, $\text{NCH}_2 / \text{CH}_2^{\text{Phe}}$), 1.37 (s, 9H, CH_3).

ESI-HRMS ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 1:1$) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{49}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_7\text{Na}]^+$: 846.3837, found: 846.3829.

10.5.3.6 Compound V-12



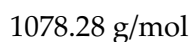
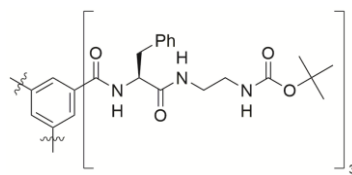
V-11 (350 mg, 424 μmol , 1.0 eq.) was treated with a mixture of piperidine (400 μL , 345 mg, 4.05 mmol, 10 eq.) and dry DMF (SPPS grade, 4 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and concentrated *in vacuo*. Purification *via* FC on silica gel ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH}[\text{NH}_3] = 99\text{:}1 \rightarrow 19\text{:}1$) afforded the desired product **V-12** (245 mg, 407 μmol , 96%) as a white solid.

$R_f = 0.42$ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}[\text{NH}_3] = 19\text{:}1$).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 296 K): $\delta/\text{ppm} = 8.26$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CONH^{Phe}), 8.01–7.91 (m, 2H, $\text{CONH}^{\text{EDA}} / \text{CONH}^{\text{Phe}}$), 7.31–7.03 (m, 15H, CH^{Phe}), 6.72 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, CO_2NH), 4.58–4.50 (m, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.48–4.39 (m, 1H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 3.16–2.76 (m, 9H, $\text{NCH}_2 / \text{CH}_2^{\text{Phe}}$), 2.45 (dd, $J = 8.7$ Hz, 13.5 Hz, 1H, $\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}\text{Phe}$), 1.61 (br. s, 2H, NH_2), 1.37 (s, 9H, CH_3).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_5\text{Na}]^{+}$: 602.3156, found: 602.3171.

10.5.3.7 Compound V-14



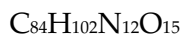
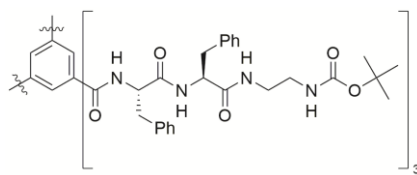
To a solution of 1,3,5-benzenetricarboxylic acid (112 mg, 533 μmol , 1.0 eq.), PyBOP (972 mg, 1.87 mmol, 3.5 eq.), and dry DIPEA (750 μL , 557 mg, 4.31 mmol, 8.1 eq.) in dry DMF (SPPS grade, 2.5 mL), **V-8** (571 mg, 1.86 mmol, 3.5 eq.) was added under argon. The reaction was stirred at room temperature for 1.5 h and concentrated *in vacuo*. Purification *via* FC on silica gel ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH} = 199\text{:}1 \rightarrow 132\text{:}1$) afforded the desired product **V-14** (570 mg, 528 μmol , 99%) as a white solid.

$R_f = 0.33$ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3\text{:MeOH} = 99\text{:}1$).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 296 K): $\delta/\text{ppm} = 8.74$ (d, $J = 8.4$ Hz, 3H, CONH^{BTA}), 8.27 (s, 3H, CH^{BTA}), 8.18 (t, $J = 5.7$ Hz, 3H, CONH^{EDA}), 7.32–7.13 (m, 15H, CH^{Phe}), 6.76 (t, $J = 5.6$ Hz, 3H, CO_2NH), 4.74–4.65 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 3.22–2.87 (m, 18H, $\text{NCH}_2 / \text{CH}_2^{\text{Phe}}$), 1.35 (s, 27H, CH_3).

ESI-HRMS ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH} = 1\text{:}3$) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{57}\text{H}_{75}\text{N}_9\text{O}_{12}\text{Na}]^+$: 1100.5427, found: 1100.5416.

10.5.3.8 Compound V-15



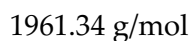
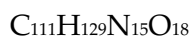
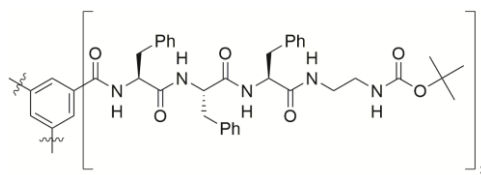
1519.81 g/mol

To a solution of 1,3,5-benzenetricarboxylic acid (19.4 mg, 92.3 μmol , 1.0 eq.), PyBOP (168 mg, 323 μmol , 3.5 eq.), and dry DIPEA (130 μL , 96.5 mg, 746 μmol , 8.1 eq.) in dry DMF (SPPS grade, 1.5 mL), **V-9** (146 mg, 321 μmol , 3.5 eq.) was added under argon. The reaction was stirred at room temperature for 1.5 h and concentrated *in vacuo*. The residue was purified *via* precipitation from DMF into MeOH followed by isolation *via* centrifugation and several MeOH washing steps. After lyophilization the desired product **V-15** (106 mg, 69.7 μmol , 76%) was obtained as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 296 K): δ/ppm = 8.71 (d, J = 8.4 Hz, 3H, CONH^{BTA}), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 3H, CONH^{Phe}), 8.21 (s, 3H, CH^{BTA}), 7.96 (t, J = 5.7 Hz, 3H, CONH^{EDA}), 7.32–7.06 (m, 30H, CH^{Phe}), 6.71 (t, J = 5.7 Hz, 3H, CO_2NH), 4.83–4.72 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.53–4.43 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 3.17–2.78 (m, 24H, $\text{NCH}_2 / \text{CH}_2^{\text{Phe}}$), 1.36 (s, 27H, CH_3).

MALDI-MS (HCCA, DMF/ACN/ H_2O) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{84}\text{H}_{102}\text{N}_{12}\text{O}_{15}\text{Na}]^+$ (center of peak group): 1542.8, found: 1543.0.

10.5.3.9 Compound V-16

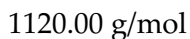
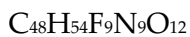
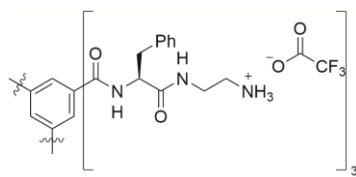


To a solution of 1,3,5-benzenetricarboxylic acid (24.1 mg, 115 μmol , 1.0 eq.), PyBOP (208 mg, 400 μmol , 3.5 eq.), and dry DIPEA (160 μL , 119 mg, 918 μmol , 8.0 eq.) in dry DMF (SPPS grade, 1.5 mL), a solution of **V-12** (241 mg, 400 μmol , 3.5 eq.) in dry DMF (SPPS grade, 3 mL) was added under argon. The reaction was stirred at room temperature for 2 h and concentrated *in vacuo*. The residue was purified *via* precipitation from DMF into MeOH followed by isolation *via* centrifugation and several MeOH washing steps. After lyophilization the desired product **V-16** (196 mg, 99.7 μmol , 87%) was obtained as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ/ppm = 8.68 (d, J = 8.5 Hz, 3H, CONH^{BTA}), 8.23–8.14 (m, 9H, CH^{BTA} / CONH^{Phe}), 7.90 (t, J = 5.7 Hz, 3H, CONH^{EDA}), 7.30–7.02 (m, 45H, CH^{Phe}), 6.71 (t, J = 5.7 Hz, 3H, CO_2NH), 4.79–4.70 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.60–4.52 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.49–4.40 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 3.14–2.74 (m, 30H, NCH_2 / CH_2^{Phe}), 1.36 (s, 27H, CH_3).

MALDI-MS (HCCA, DMF/ACN/ H_2O) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{111}\text{H}_{129}\text{N}_{15}\text{O}_{18}\text{Na}]^+$ (center of peak group): 1984.3, found: 1984.1.

10.5.3.10 Compound V-17



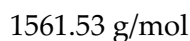
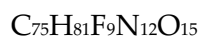
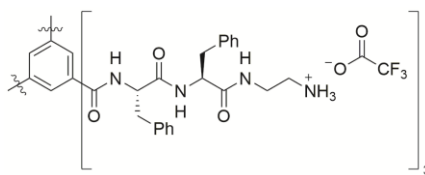
V-14 (367 mg, 340 μmol , 1.0 eq.) was treated with a mixture of TFA: CHCl_3 = 1:1 (6 mL) and stirred at room temperature for 30 min. After concentration *in vacuo*, the residue was treated with a mixture of TFA: CHCl_3 = 1:1 (6 mL) and stirred at room temperature for 30 min again. After removal of the solvents under reduced pressure, the residue was purified *via* size-exclusion chromatography (SephadexTM LH-20, CHCl_3 :MeOH = 2:1). The desired product **V-17** (351 mg, 313 μmol , 92%) was obtained as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ/ppm = 8.81 (d, J = 8.1 Hz, 3H, CONH^{BTA}), 8.37 (t, J = 5.7 Hz, 3H, CONH^{EDA}), 8.29 (s, 3H, CH^{BTA}), 7.81 (br. s, 9H, NH_3), 7.33–7.13 (m, 15H, CH^{Phe}), 4.70 (ddd, J = 5.0 Hz, 8.1 Hz, 9.9 Hz, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 3.33–3.20 (m, 6H, CONHCH_2), 3.15 (dd, J = 5.0 Hz, 13.8 Hz, 3H, $\text{CH}^{\text{AH}^{\text{B Phe}}}$), 3.01 (dd, J = 9.9 Hz, 13.8 Hz, 3H, $\text{CH}^{\text{AH}^{\text{B Phe}}}$), 2.81 (br. s, 6H, H_3NCH_2).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , 297 K): δ/ppm = -73.5 (s).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{42}\text{H}_{51}\text{N}_9\text{O}_6\text{H}]^+$: 778.4035, found: 778.4047.

10.5.3.11 Compound V-18



V-15 (138 mg, 90.7 μmol , 1.0 eq.) was treated with a mixture of TFA: CHCl_3 = 1:1 (4 mL) and stirred at room temperature for 30 min. After concentration *in vacuo*, the residue was treated with a mixture of TFA: CHCl_3 = 1:1 (4 mL) and stirred at room temperature for 30 min again. After concentration *in vacuo*, the residue was purified *via* precipitation from DMF into deionized water followed by isolation *via* centrifugation. After lyophilization the desired product **V-18** (143 mg, 85.3 μmol , 94%) was obtained as a white solid.

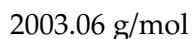
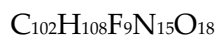
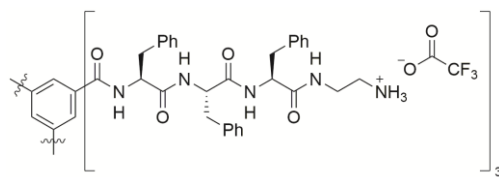
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ/ppm = 8.72 (d, J = 8.4 Hz, 3H, CONH^{BTA}), 8.32 (d, J = 7.9 Hz, 3H, CONH^{Phe}), 8.22 (s, 3H, CH^{BTA}), 8.16 (t, J = 5.7 Hz, 3H, CONH^{EDA}), 7.79 (br. s, 9H, NH_3), 7.32–7.07 (m, 30H, CH^{Phe}), 4.79 (ddd, J = 4.5 Hz, 8.4 Hz, 10.2 Hz, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.52–4.44 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 3.33–3.18 (m, 6H, CONHCH_2), 3.14–2.82 (m, 12H, CH_2^{Phe}), 2.81–2.70 (m, 6H, H_3NCH_2).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ/ppm = –73.5 (s).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{69}\text{H}_{78}\text{N}_{12}\text{O}_9\text{H}]^+$: 1219.6087, found: 1219.6112.

MALDI-MS (HCCA, DMF/ACN/ H_2O) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{69}\text{H}_{78}\text{N}_{12}\text{O}_9\text{H}]^+$ (center of peak group): 1220.5, found: 1220.4; calculated for $[\text{C}_{69}\text{H}_{78}\text{N}_{12}\text{O}_9\text{Na}]^+$ (center of peak group): 1242.5, found: 1242.5.

10.5.3.12 Compound V-19

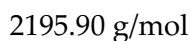
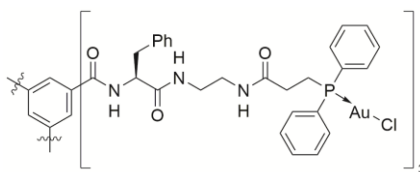


V-16 (152 mg, 77.3 μmol , 1.0 eq.) was treated with a mixture of TFA:DCM = 1:1 (7 mL) and stirred at room temperature for 30 min. After concentration *in vacuo*, the residue was treated with a mixture of TFA:DCM = 1:1 (7 mL) and stirred at room temperature for 30 min again. After concentration *in vacuo*, the residue was purified *via* precipitation from DMF into deionized water followed by isolation *via* centrifugation and several deionized water washing steps. After lyophilization the desired product **V-19** (155 mg, 77.2 μmol , 99.9%) was obtained as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 296 K): δ/ppm = 8.68 (d, J = 8.3 Hz, 3H, CONH^{BTA}), 8.28 (d, J = 7.9 Hz, 3H, CONH^{Phe}), 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 3H, CONH^{Phe}), 8.19 (s, 3H, CH^{BTA}), 8.10 (t, J = 5.7 Hz, 3H, CONH^{EDA}), 7.73 (br. s, 9H, NH₃), 7.32–7.01 (m, 45H, CH^{Phe}), 4.81–4.71 (m, 3H, α -CH^{Phe}), 4.61–4.52 (m, 3H, α -CH^{Phe}), 4.50–4.40 (m, 3H, α -CH^{Phe}), 3.33–3.15 (m, 6H, CONHCH₂), 3.08–2.66 (m, 24H, CH₂^{Phe} / H₃NCH₂).

MALDI-MS (HABA, DMF/ACN/H₂O) (m/z): Calculated for [C₉₆H₁₀₅N₁₅O₁₂H]⁺ (center of peak group): 1662.0, found: 1662.2.

10.5.3.13 Compound V-20



To a solution of **V-17** (34.4 mg, 30.7 μmol , 1.0 eq.), PyBOP (129 mg, 248 μmol , 8.1 eq.), and dry DIPEA (50.0 μL , 37.1 mg, 287 μmol , 9.3 eq.) in dry DMF (SPPS grade, 1.5 mL), **IV-6** (58.8 mg, 120 μmol , 3.9 eq.) was added under argon. The reaction was stirred in the dark at room temperature for 3.5 h and concentrated *in vacuo*. Purification *via* size-exclusion chromatography (SephadexTM LH-20, $\text{CHCl}_3\text{:MeOH} = 2\text{:}1$) and FC on silica gel ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH} = 19\text{:}1$) afforded the desired product **V-20** (65.8 mg, 30.0 μmol , 98%) as a white solid.

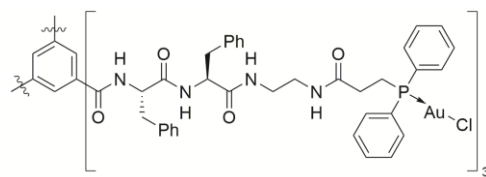
$R_f = 0.21$ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3\text{:MeOH} = 19\text{:}1$).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 296 K): $\delta/\text{ppm} = 8.74$ (d, $J = 8.3$ Hz, 3H, CONH^{BTA}), 8.26 (s, 3H, CH^{BTA}), 8.19 (t, $J = 5.1$ Hz, 3H, CONH^{EDA}), 8.00 (t, $J = 5.3$ Hz, 3H, CH_2CONH), 7.80–7.71 (m, 12H, $\text{CH}^{\text{ortho-Ph}}$), 7.62–7.51 (m, 18H, $\text{CH}^{\text{meta-Ph}} / \text{CH}^{\text{para-Ph}}$), 7.31–7.11 (m, 15H, CH^{Phe}), 4.72–4.64 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 3.24–2.88 (m, 24H, $\text{PCH}_2 / \text{NCH}_2 / \text{CH}_2^{\text{Phe}}$), 2.36–2.26 (m, 6H, PCH_2CH_2).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 296 K): $\delta/\text{ppm} = 30.9$ (s).

MALDI-MS (DIT, DMF/ACN/ H_2O) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{87}\text{H}_{90}\text{Au}_3\text{Cl}_2\text{N}_9\text{O}_9\text{P}_3]^+$ (center of peak group): 2160.5, found: 2162.4; calculated for $[\text{C}_{87}\text{H}_{90}\text{Au}_3\text{Cl}_3\text{N}_9\text{O}_9\text{P}_3\text{Na}]^+$ (center of peak group): 2218.9, found: 2220.8; calculated for $[\text{C}_{87}\text{H}_{90}\text{Au}_3\text{Cl}_3\text{N}_9\text{O}_9\text{P}_3\text{K}]^+$ (center of peak group): 2235.0, found: 2236.9.

10.5.3.14 Compound V-21



2637.43 g/mol

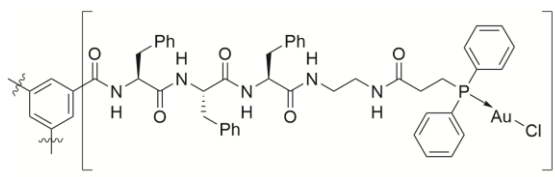
To a solution of **V-18** (20.3 mg, 13.0 μmol , 1.0 eq.), PyBOP (53.6 mg, 103 μmol , 7.9 eq.), and dry DIPEA (24.0 μL , 17.8 mg, 138 μmol , 11 eq.) in dry DMF (SPPS grade, 0.8 mL), **IV-6** (21.0 mg, 42.8 μmol , 3.3 eq.) was added under argon. The reaction was stirred in the dark at room temperature for 2.5 h and concentrated *in vacuo*. After centrifugation of the reaction mixture, the crude was purified *via* precipitation from the supernatant into deionized water followed by isolation *via* centrifugation and washing with basic (pH 14) and acidic water (pH 1). After lyophilization the desired product **V-21** (19.2 mg, 7.28 μmol , 56%) was obtained as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 294 K): δ/ppm = 8.71 (d, J = 8.4 Hz, 3H, CONH^{BTA}), 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 3H, CONH^{Phe}), 8.20 (s, 3H, CH^{BTA}), 8.01–7.93 (m, 6H, CONHCH_2), 7.80–7.70 (m, 12H, $\text{CH}^{\text{ortho-Ph}}$), 7.62–7.49 (m, 18H, $\text{CH}^{\text{meta-Ph}} / \text{CH}^{\text{para-Ph}}$), 7.31–7.04 (m, 30H, CH^{Phe}), 4.82–4.71 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.51–4.4 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 3.20–2.74 (m, 30H, $\text{PCH}_2 / \text{NCH}_2 / \text{CH}_2^{\text{Phe}}$), 2.38–2.24 (m, 6H, PCH_2CH_2).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 294 K): δ/ppm = 30.9 (s).

MALDI-MS (DIT, MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{114}\text{H}_{117}\text{Au}_3\text{ClN}_{12}\text{O}_{12}\text{P}_3]^+$ (center of peak group): 2566.5, found: 2564.4; calculated for $[\text{C}_{114}\text{H}_{117}\text{Au}_3\text{Cl}_2\text{N}_{12}\text{O}_{12}\text{P}_3]^+$ (center of peak group): 2602.0, found: 2602.2; calculated for $[\text{C}_{114}\text{H}_{117}\text{Au}_3\text{Cl}_3\text{N}_{12}\text{O}_{12}\text{P}_3\text{H}]^+$ (center of peak group): 2637.4, found: 2635.3.

10.5.3.15 Compound V-22



3078.96 g/mol

To a solution of **V-19** (50.0 mg, 25.0 μmol , 1.0 eq.), PyBOP (104 mg, 200 μmol , 8.0 eq.), and dry DIPEA (50.0 μL , 37.1 mg, 287 μmol , 12 eq.) in dry DMF (SPPS grade, 1.5 mL), **IV-6** (40.2 mg, 81.9 μmol , 3.3 eq.) was added under argon. The reaction was stirred in the dark at room temperature for 2.5 h and concentrated *in vacuo*. After centrifugation of the reaction mixture, the crude was purified *via* precipitation from the supernatant into basic water (pH 12) followed by isolation *via* centrifugation and washing with basic (pH 12) and acidic water (pH 2). After lyophilization the desired product **V-22** (69.6 mg, 22.6 μmol , 91%) was obtained as a white solid.⁶

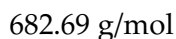
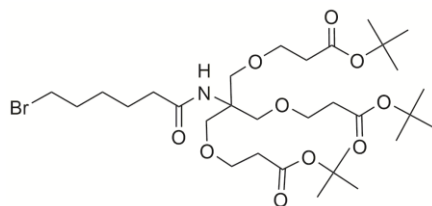
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 295 K): δ/ppm = 8.68 (d, J = 8.4 Hz, 3H, CONH^{BTA}), 8.26–8.11 (m, 9H, CONH^{Phe} / CH^{BTA}), 8.01–7.88 (m, 6H, CONHCH_2), 7.82–7.70 (m, 12H, $\text{CH}^{\text{ortho-Ph}}$), 7.64–7.49 (m, 18H, $\text{CH}^{\text{meta-Ph}}$ / $\text{CH}^{\text{para-Ph}}$), 7.38–7.00 (m, 45H, CH^{Phe}), 4.79–4.69 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.61–4.51 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.48–4.39 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 3.16–2.73 (m, 36H, PCH_2 / NCH_2 / CH_2^{Phe}), 2.38–2.25 (m, 6H, PCH_2CH_2).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, DMSO- d_6 , 295 K): δ/ppm = 30.8 (s).

MALDI-MS (DIT, DMF/ACN/ H_2O) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{141}\text{H}_{144}\text{Au}_3\text{Cl}_3\text{N}_{15}\text{O}_{15}\text{P}_3\text{Na}]^+$ (center of peak group): 3102.0, found: 3102.6; calculated for $[\text{C}_{141}\text{H}_{144}\text{Au}_3\text{Cl}_3\text{N}_{15}\text{O}_{15}\text{P}_3\text{K}]^+$ (center of peak group): 3118.1, found: 3118.6.

⁶ The sample contained a small amount of phosphoramidate (15%, estimated via ^1H and $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR analysis).

10.5.3.16 Compound V-25



To a solution of 6-bromohexanoic acid (266 mg, 1.37 mmol, 1.0 eq.) and COMU (600 mg, 1.37 mmol, 1.0 eq.) in dry DMF (SPPS grade, 6 mL), a solution of **V-24** (691 mg, 1.37 mmol, 1.0 eq.) in dry DMF (SPPS grade, 2 mL) and dry DIPEA (360 μL , 267 mg, 2.07 mmol, 1.5 eq.) were added under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and concentrated *in vacuo*. Purification *via* FC on silica gel (CH:EtOAc = 5:2 $\rightarrow$ 2:1) afforded the desired product **V-25** (777 mg, 1.14 mmol, 83%) as a yellowish oil.

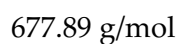
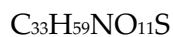
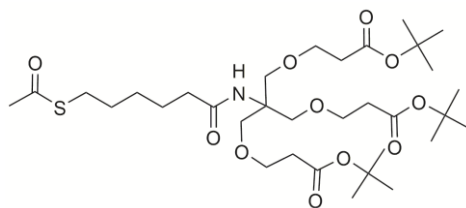
R_f = 0.45 (SiO₂, CH:EtOAc = 2:1).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 295 K): δ /ppm = 6.94 (s, 1H, NH), 3.57–3.51 (m, 12H, OCH₂), 3.50 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CH₂Br), 2.39 (t, J = 6.1 Hz, 6H, CH₂CO₂*t*Bu), 2.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂CONH), 1.83–1.73 (m, 2H, CH₂CH₂Br), 1.51–1.28 (m, 31H, CH₂ / CH₃).

¹³C{¹H} NMR{¹H} (100 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K): δ /ppm = 172.2 (CONH), 170.4 (CO₂*t*Bu), 79.7 (C_q*t*Bu), 68.2 (C_qOCH₂), 66.7 (OCH₂CH₂), 59.4 (C_qNH), 35.8 (CH₂CO₂*t*Bu), 35.7 (CH₂CONH), 35.0 (CH₂Br), 32.0 (CH₂CH₂Br), 27.7 (CH₃), 27.1 (CH₂), 24.4 (CH₂).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₃₁H₅₆BrNO₁₀Na]⁺: 704.2980 and 706.2959, found: 704.2979 and 706.2995.

10.5.3.17 Compound V-26



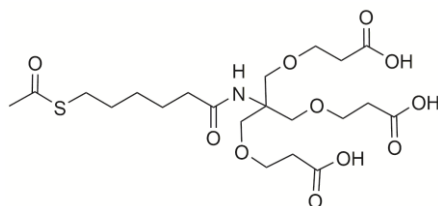
To a solution of **V-25** (114 mg, 167 μmol , 1.0 eq.) in dry DMF (3 mL), potassium thioacetate (90.7 mg, 328 μmol , 2.0 eq.) was added under argon. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 17 h and concentrated *in vacuo*. Purification *via* FC on silica gel (CH:EtOAc = 2:1) afforded the desired product **V-26** (112 mg, 166 μmol , 99%) as a yellowish oil.

R_f = 0.38 (SiO₂, CH:EtOAc = 2:1).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 295 K): δ /ppm = 6.92 (s, 1H, NH), 3.57–3.50 (m, 12H, OCH₂), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂S), 2.39 (t, J = 6.1 Hz, 6H, CH₂CO₂*t*Bu), 2.31 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 2.03 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂CONH), 1.52–1.35 (m, 31H, CH₂ / CH₃^{*t*Bu}), 1.31–1.22 (m, 2H, CH₂).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₃₃H₅₉NO₁₁SH]⁺: 678.3882, found: 678.3889.

10.5.3.18 Compound V-27



$$\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_{11}\text{S}$$

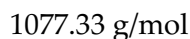
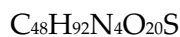
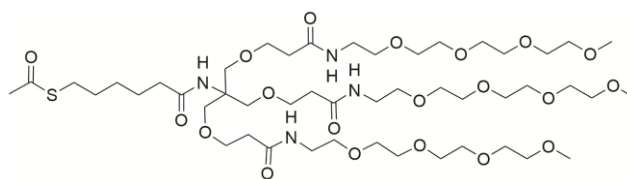
$$509.57 \text{ g/mol}$$

V-26 (530 mg, 781 μmol , 1.0 eq.) was treated with a mixture of TFA:DCM = 1:1 (3 mL) and stirred at room temperature for 30 min. After concentration *in vacuo*, the residue was treated with a mixture of TFA:DCM = 1:1 (3 mL) and stirred at room temperature for 30 min again. After removal of the solvents under reduced pressure, the residue was suspended in deionized water and lyophilized. Dissolution in EtOAc (3 mL) followed by co-distillation with toluene ($3 \times 5 \text{ mL}$) afforded the desired product **V-27** (394 mg, 773 μmol , 99%) as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 295 K): δ/ppm = 12.1 (s, 3H, CO_2H), 6.94 (s, 1H, NH), 3.61–3.49 (m, 12H, OCH_2), 2.81 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H, CH_2S), 2.42 (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 6H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.04 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, CH_2CONH), 1.53–1.39 (m, 4H, CH_2), 1.32–1.21 (m, 2H, CH_2).

ESI-HRMS (CHCl₃:MeOH = 1:1) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_{11}\text{SNa}]^+$: 532.1823, found: 532.1824.

10.5.3.19 Compound V-28



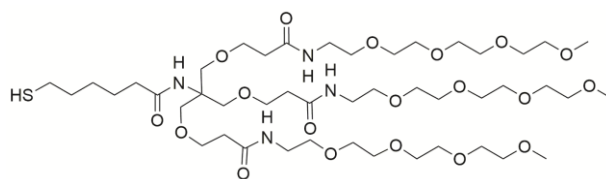
To a solution of **V-27** (80.1 mg, 157 μmol , 1.0 eq.), PyBOP (327 mg, 629 μmol , 4.0 eq.) and dry DIPEA (200 μL , 148 mg, 1.15 mmol, 7.3 eq.) in dry THF (3 mL), a solution of TEG-NH₂ (136 mg, 653 μmol , 4.2 eq.) in dry THF (1 mL) was added under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 19 h and concentrated *in vacuo*. Purification *via* size-exclusion chromatography (Sephadex™ LH-20, MeOH) afforded the desired product **V-28** (146 mg, 136 μmol , 86%) as a yellowish oil.

$R_f = 0.32$ (SiO₂, CHCl₃:MeOH = 14:1).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K): δ /ppm = 7.90 (t, $J = 5.7$ Hz, 3H, CONH^{TEG}), 6.99 (s, 1H, CONH^{TRIS}), 3.58–3.46 (m, 42H, OCH₂), 3.45–3.37 (m, 12H, OCH₂), 3.24 (s, 9H, CH₃^{TEG}), 3.19 (dt, $J = 5.7$ Hz, 5.8 Hz, 6H, CONHCH₂^{TEG}), 2.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂S), 2.31 (s, 3H, CH₃^{Ac}), 2.30 (t, $J = 6.5$ Hz, 6H, CH₂CONH^{TEG}), 2.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH₂CONH^{spacer}), 1.53–1.39 (m, 4H, CH₂), 1.32–1.21 (m, 2H, CH₂).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for [C₄₈H₉₂N₄O₂₀SN⁺Na]⁺: 1099.5918, found: 1099.5927.

10.5.3.20 Compound V-29



1035.30 g/mol

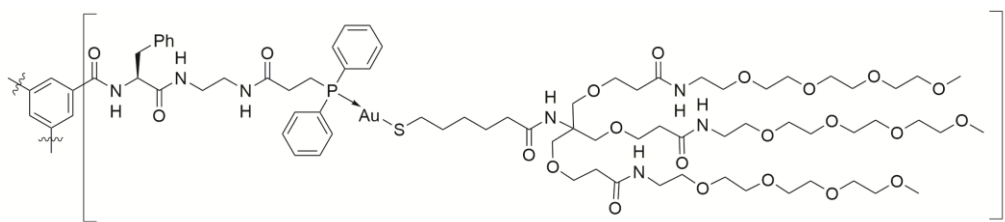
To a solution of **V-28** (154 mg, 143 μmol , 1.0 eq.) in dry, degassed MeOH (4 mL), sodium thiomethoxide (28.0 mg, 400 μmol , 2.8 eq.) was added under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 min. The crude mixture was acidified with 1 M aqueous HCl solution (5 mL) under argon and extracted with CHCl_3 (4×10 mL). The combined organic phases were dried over MgSO_4 . Concentration *in vacuo* and drying afforded the desired product **V-29** (148 mg, 143 μmol , quant.) as a yellowish oil.

$R_f = 0.33$ (SiO_2 , CHCl_3 :MeOH = 31:2).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 296 K): δ/ppm = 6.85 (t, $J = 5.4$ Hz, 3H, CONH^{TEG}), 6.39 (s, 1H, $\text{CONH}^{\text{TRIS}}$), 3.73–3.58 (m, 42H, OCH_2), 3.57–3.51 (m, 12H, OCH_2), 3.46–3.40 (m, 6H, $\text{CONHCH}_2^{\text{TEG}}$), 3.37 (s, 9H, CH_3), 2.52 (dt, $J = 7.4$ Hz, 7.8 Hz, 2H, CH_2S), 2.43 (t, $J = 5.9$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{CONH}^{\text{TEG}}$), 2.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CONH}^{\text{spacer}}$), 1.66–1.53 (m, 4H, CH_2), 1.45–1.35 (m, 2H, CH_2), 1.35 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, SH).

ESI-HRMS (MeOH) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{46}\text{H}_{90}\text{N}_4\text{O}_{19}\text{SNa}]^+$: 1057.5812, found: 1057.5801.

10.5.3.21 Compound V-4



5192.41 g/mol

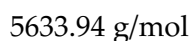
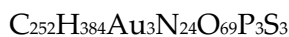
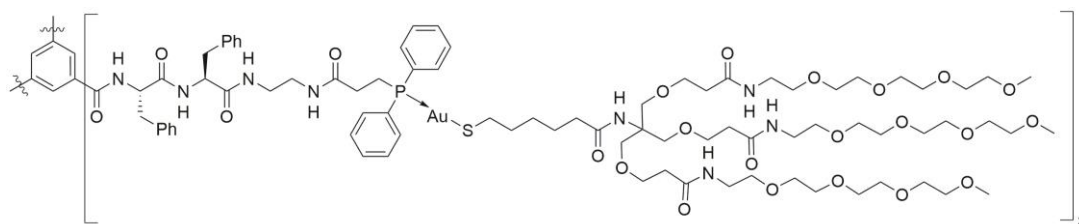
V-20 (5.30 mg, 2.41 μmol , 1.0 eq.) and **V-29** (8.20 mg, 7.92 μmol , 3.3 eq.) were dissolved in degassed $\text{DMF-}d_7$ (450 μL) in a NMR tube under argon. DIPEA (10% in $\text{DMF-}d_7$) was added stepwise to the NMR tube under argon at room temperature until full conversion was observed. The progress of the reaction was followed by ^1H and ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR analysis (final amount of DIPEA: 2.38 μL , 1.78 mg, 13.8 μmol , 5.7 eq.). Concentration *in vacuo* and drying at room temperature afforded the desired product **V-4** (11.8 mg, 2.27 μmol , 94%) as a colorless oil.

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMF-}d_7$, 294 K): δ/ppm = 9.04 (d, J = 8.4 Hz, 3H, CONH^{BTA}), 8.63 (s, 3H, CH^{BTA}), 8.31 (t, J = 5.5 Hz, 3H, CONH^{EDA}), 8.15 (t, J = 5.4 Hz, 3H, CONH^{EDA}), 7.95 (t, J = 5.5 Hz, 9H, CONH^{TEG}), 7.89–7.81 (m, 12H, $\text{CH}^{\text{ortho-Ph}}$), 7.64–7.52 (m, 18H, $\text{CH}^{\text{meta-Ph}} / \text{CH}^{\text{para-Ph}}$), 7.40 (d, J = 7.2 Hz, 6H, $\text{CH}^{\text{ortho-Phe}}$), 7.26–7.21 (m, 6H, $\text{CH}^{\text{meta-Phe}}$), 7.18–7.13 (m, 6H, $\text{CH}^{\text{para-Phe}} / \text{CONH}^{\text{TRIS}}$), 4.85 (ddd, J = 10.3 Hz, 8.4 Hz, 4.5 Hz, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 3.71–3.64 (m, 36H, OCH_2), 3.61–3.45 (m, 120H, $\text{OCH}_2 / \text{NCH}_2^{\text{EDA}}$), 3.39–3.16 (m, 69H, $\text{OCH}_2 / \text{CONHCH}_2^{\text{TEG}} / \text{CH}_3 / \text{CH}_2^{\text{Phe}}$), 3.05–2.93 (m, 12H, $\text{PCH}_2 / \text{SCH}_2$), 2.55–2.40 (m, 24H, $\text{PCH}_2\text{CH}_2 / \text{CH}_2\text{CONH}^{\text{TEG}}$), 2.18 (t, J = 7.4 Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{CONH}^{\text{spacer}}$), 1.75–1.67 (m, 6H, SCH_2CH_2), 1.63–1.46 (m, 12H, CH_2).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, $\text{DMF-}d_7$, 296 K): δ/ppm = 35.1 (s).

MALDI-MS (DIT, $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ = 1:1) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{176}\text{H}_{268}\text{Au}_2\text{N}_{17}\text{O}_{47}\text{P}_3\text{S}_2\text{HClNa}]^+$ (center of peak group): 4020.6, found: 4021.0; calculated for $[\text{C}_{176}\text{H}_{268}\text{Au}_2\text{N}_{17}\text{O}_{47}\text{P}_3\text{S}_2\text{Au}]^+$ (center of peak group): 4158.1, found: 4157.1; calculated for $[\text{C}_{225}\text{H}_{357}\text{Au}_3\text{N}_{21}\text{O}_{66}\text{P}_3\text{S}_3\text{Na}]^+$ (center of peak group): 5214.4, found: 5214.0; calculated for $[\text{C}_{225}\text{H}_{357}\text{Au}_3\text{N}_{21}\text{O}_{66}\text{P}_3\text{S}_3\text{Au}]^+$ (center of peak group): 5389.4, found: 5387.8.

10.5.3.22 Compound V-5



V-21 (4.70 mg, 1.78 μmol , 1.0 eq.) and **V-29** (6.30 mg, 6.09 μmol , 3.4 eq.) were dissolved in degassed $\text{DMF-}d_7$ (450 μL) in a NMR tube under argon. DIPEA (10% in $\text{DMF-}d_7$) was added stepwise to the NMR tube under argon at room temperature until full conversion was observed. The progress of the reaction was followed by ^1H and ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR analysis (final amount of DIPEA: 13.6 μL , 10.1 mg, 77.8 μmol , 44 eq.). Concentration *in vacuo* and drying at room temperature afforded the desired product **V-5** (10.0 mg, 1.78 μmol , quant.) as a yellowish oil.

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMF-}d_7$, 294 K): δ/ppm = 9.11–9.00 (m, 3H, CONH^{BTA}), 8.59 (s, 3H, CH^{BTA}), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 3H, CONH^{Phe}), 8.08–8.02 (m, 3H, CONH^{EDA}), 7.99–7.91 (m, 12H, $\text{CONH}^{\text{EDA}}/\text{CONH}^{\text{TEG}}$), 7.89–7.78 (m, 12H, $\text{CH}^{\text{ortho-Ph}}$), 7.66–7.50 (m, 18H, $\text{CH}^{\text{meta-Ph}}/\text{CH}^{\text{para-Ph}}$), 7.38–7.28 (m, 12H, $\text{CH}^{\text{ortho-Phe}}$), 7.25–7.19 (m, 12H, $\text{CH}^{\text{meta-Phe}}$), 7.18–7.12 (m, 9H, $\text{CH}^{\text{para-Phe}}/\text{CONH}^{\text{TRIS}}$), 4.89–4.82 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 4.64–4.58 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$), 3.73–3.63 (m, 36H, OCH_2), 3.61–3.45 (m, 120H, $\text{OCH}_2/\text{NCH}_2^{\text{EDA}}$), 3.40–3.13 (m, 72H, $\text{OCH}_2/\text{CONHCH}_2^{\text{TEG}}/\text{CH}_3/\text{CH}_2^{\text{Phe}}/\text{PCH}_2/\text{SCH}_2$), 2.54–2.40 (m, 24H, $\text{PCH}_2\text{CH}_2/\text{CH}_2\text{CONH}^{\text{TEG}}$), 2.21–2.15 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CONH}^{\text{spacer}}$), 1.75–1.66 (m, 6H, SCH_2CH_2), 1.61–1.46 (m, 12H, CH_2).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, $\text{DMF-}d_7$, 296 K): δ/ppm = 34.8 (s).

MALDI-MS (HCCA, $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ = 1:1) (m/z): Calculated for $[\text{C}_{206}\text{H}_{295}\text{Au}_3\text{N}_{20}\text{O}_{50}\text{P}_3\text{S}_2]^+$ (center of peak group): 4599.7, found: 4599.7; calculated for $[\text{C}_{206}\text{H}_{295}\text{Au}_3\text{N}_{20}\text{O}_{50}\text{P}_3\text{S}_2\text{Au}]^+$ (center of peak group): 4796.6, found: 4795.8; calculated for $[\text{C}_{206}\text{H}_{295}\text{Au}_3\text{N}_{20}\text{O}_{50}\text{P}_3\text{S}_2\text{AuCl}]^+$ (center of peak group): 4832.1, found: 4832.4; calculated for $[\text{C}_{252}\text{H}_{384}\text{Au}_3\text{N}_{24}\text{O}_{69}\text{P}_3\text{S}_3\text{Au}]^+$ (center of peak group): 5830.9, found: 5830.8.

11 ANHANG

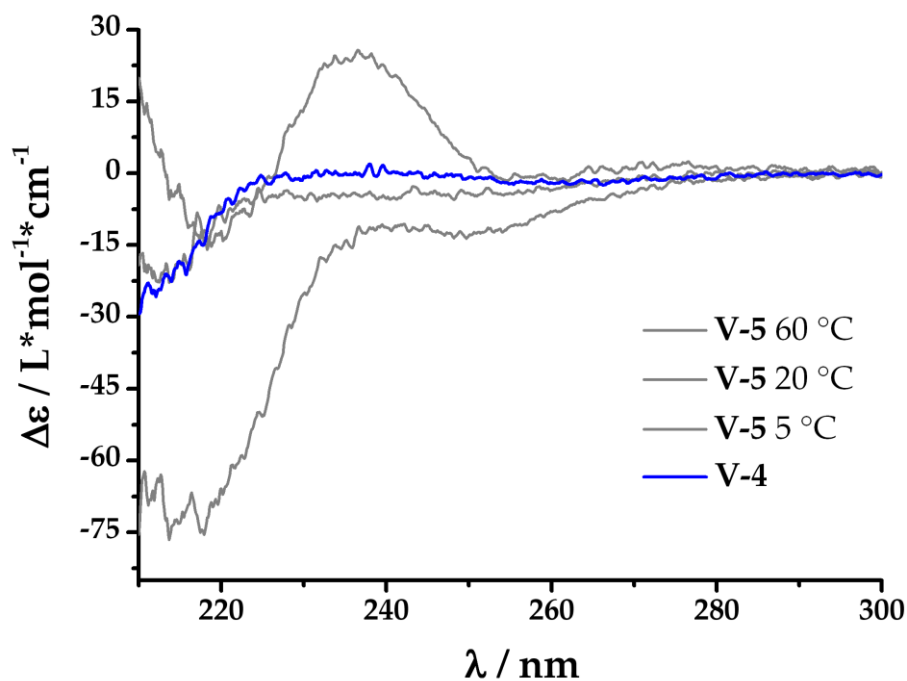


Figure 11-1: CD spectra of a 50 μM solution of the Au^{I} metalloamphiphile with one phenylalanine per sidearm **V-4** in phosphate buffer (10 mM, pH 7.4) at 20 $^{\circ}\text{C}$ (blue). For comparison, the CD spectra of the states **0**, **I**, und **II** of the Au^{I} metalloamphiphile with two phenylalanines per sidearm **V-5** are displayed in gray (see Abbildung 7.14, C).

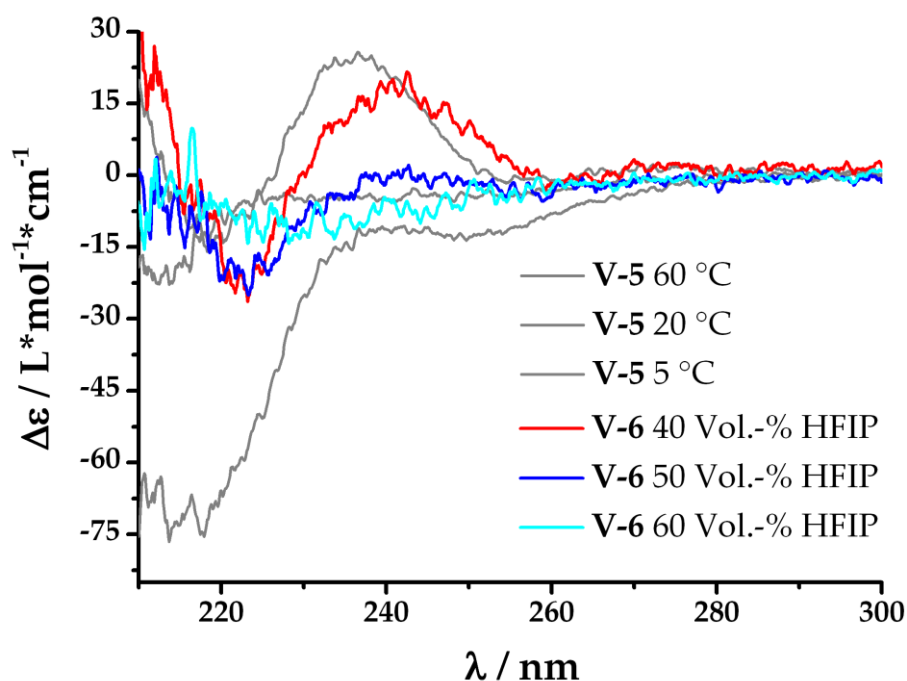


Figure 11-2: CD spectra of 40 μM solutions of the Au^{I} metalloamphiphile with three phenylalanines per sidearm **V-6** in different mixtures of HFIP and phosphate buffer (10 mM, pH 7.4) at 20 $^{\circ}\text{C}$. For comparison, the CD spectra of the states **0**, **I**, und **II** of the Au^{I} metalloamphiphile with two phenylalanines per sidearm **V-5** are displayed in gray (see Abbildung 7.14, C).

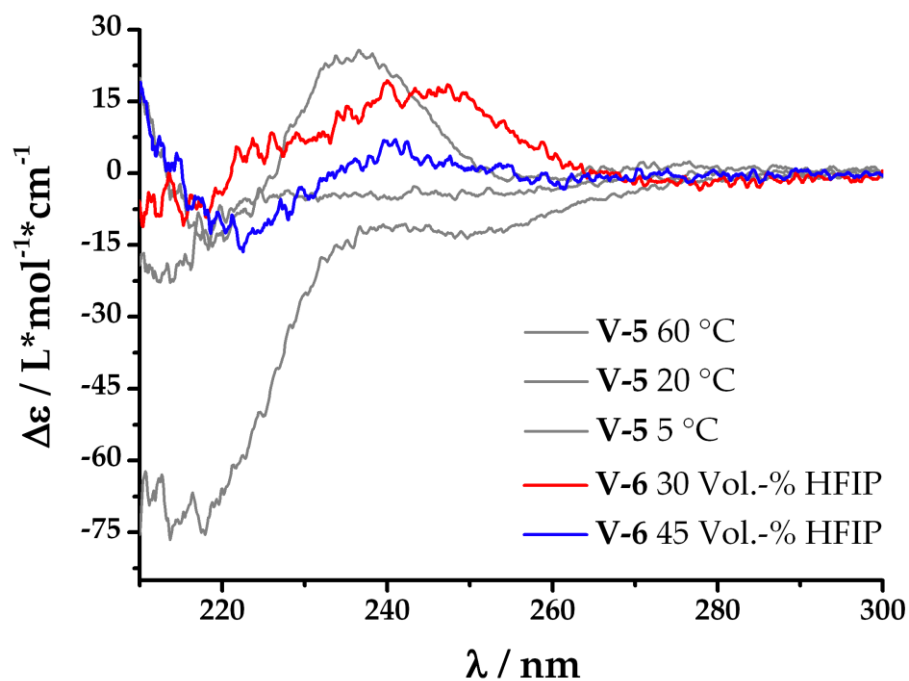


Figure 11-3: CD spectra of 50 μM solutions of the Au^{I} metalloamphiphile with three phenylalanines per sidearm **V-6** in different mixtures of HFIP and TRIS buffer (20 mM, pH 7.4) at 20 $^{\circ}\text{C}$. These solutions were used for TEM investigations. For comparison, the CD spectra of the states **0**, **I**, und **II** of the Au^{I} metalloamphiphile with two phenylalanines per sidearm **V-5** are displayed in gray (see Abbildung 7.14, **C**).

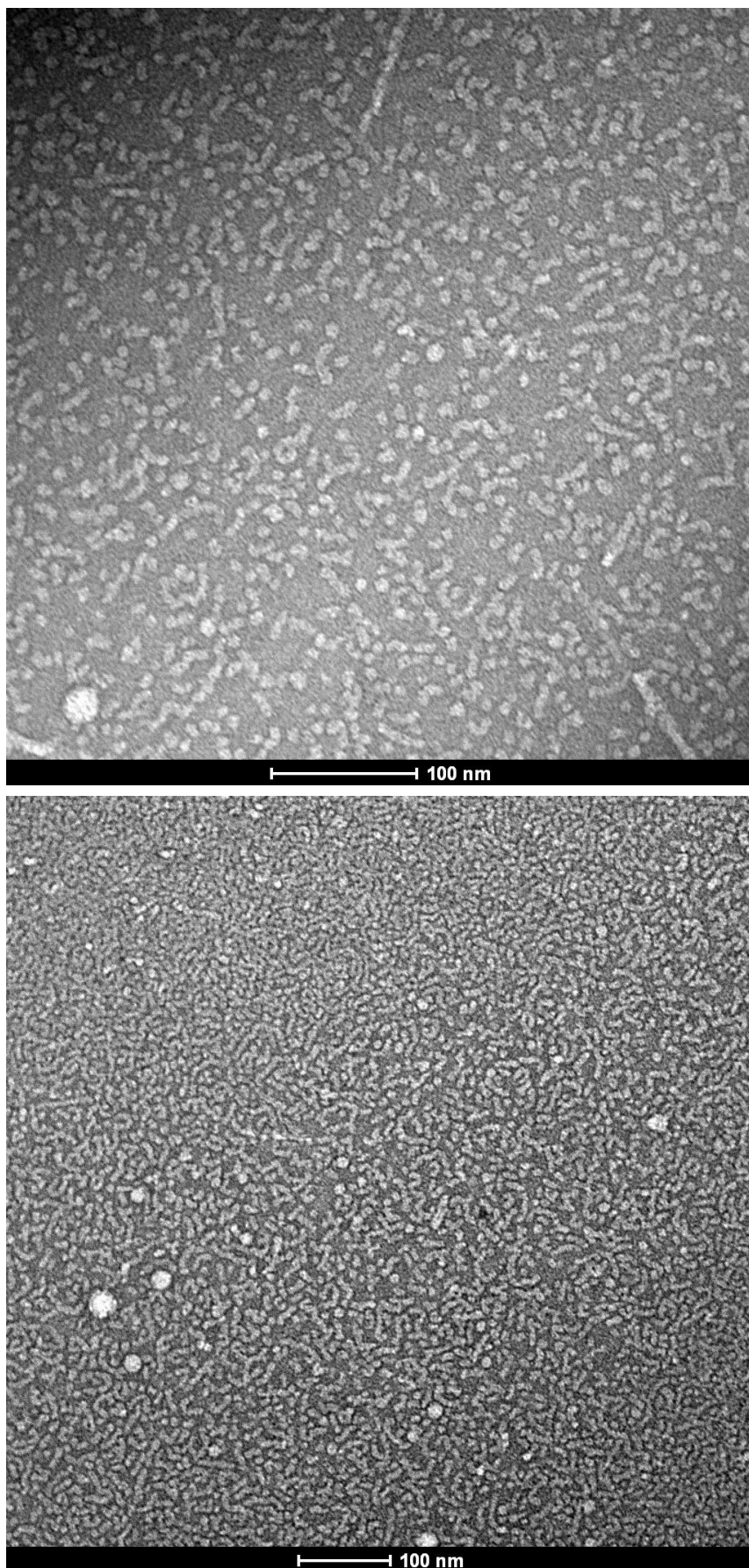


Figure 11-4: Negative stain TEM micrographs of a solution of the Au^I monomer V-5 (50 μ M) in 10 mM TRIS buffer (10 mM, pH 7.4). Sample preparation was carried out immediately ($t = 0$ min) at 6 °C.

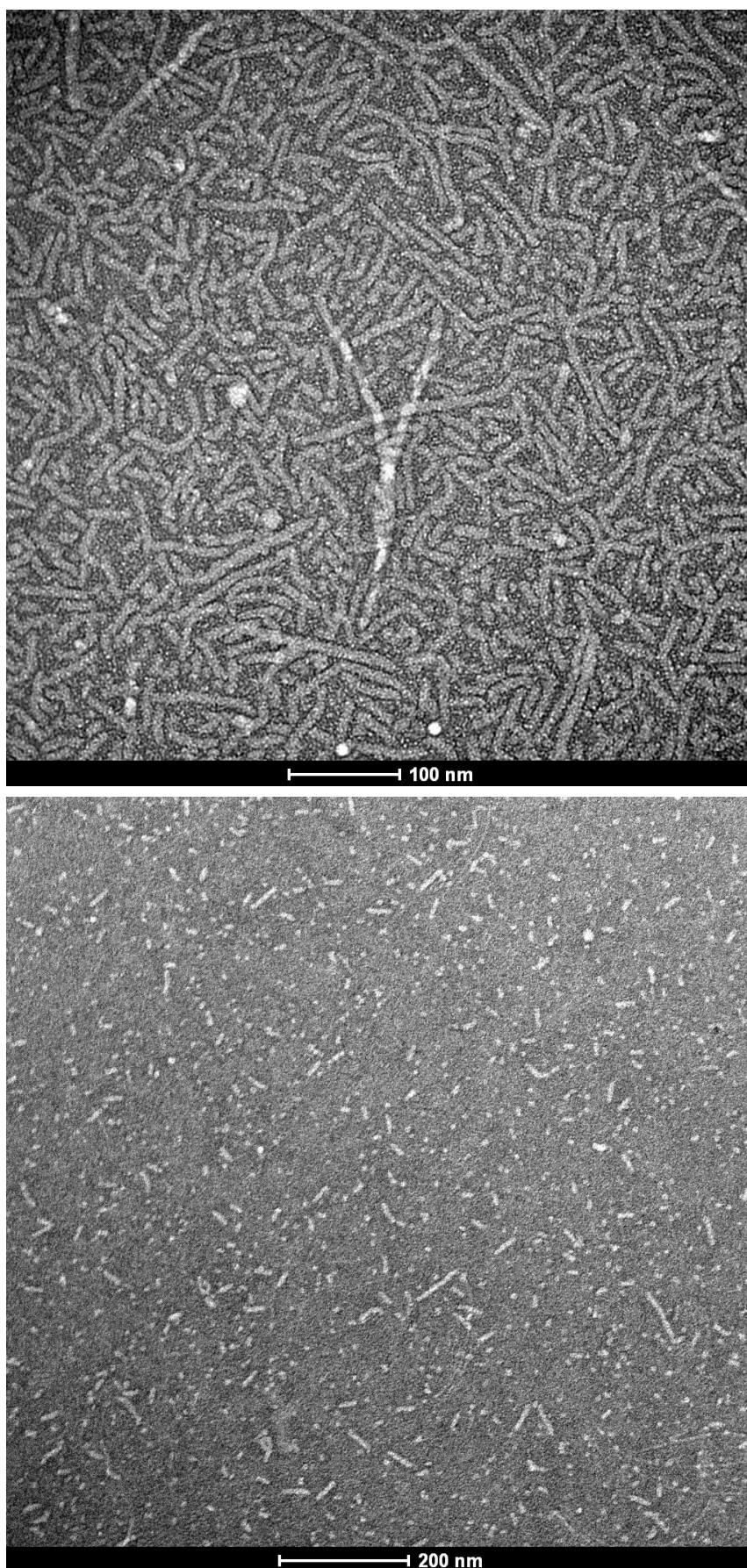


Figure 11-5: Negative stain TEM micrographs of a solution of the Au^I monomer V-5 (50 μ M) in 10 mM TRIS buffer (10 mM, pH 7.4). Sample preparation was carried out immediately ($t = 0$ min) at 20 $^{\circ}$ C.

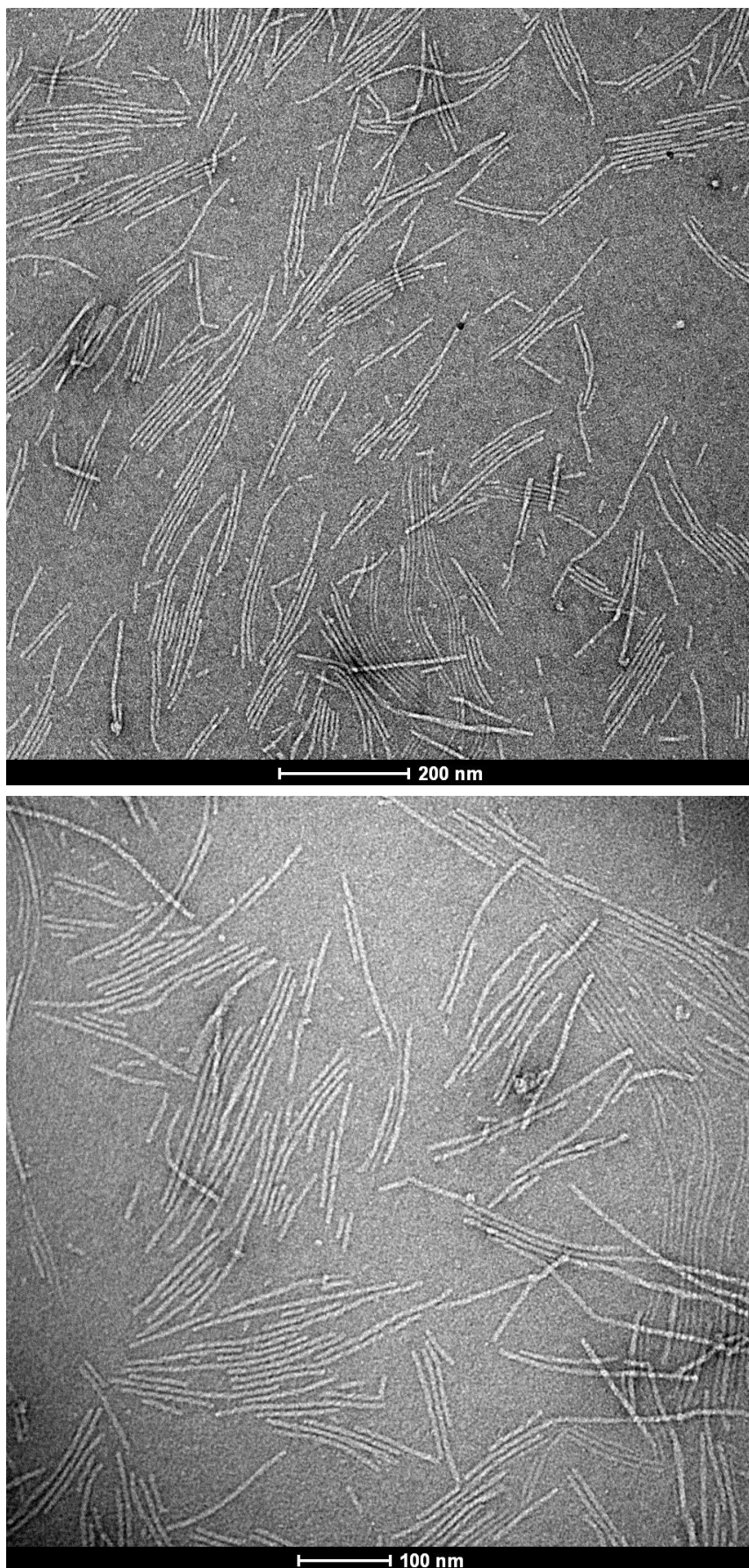


Figure 11-6: Negative stain TEM micrographs of a solution of the Au^I monomer V-5 (50 μ M) in 10 mM TRIS buffer (10 mM, pH 7.4). Sample preparation was carried out after $t = 5$ min at 20 $^{\circ}$ C.

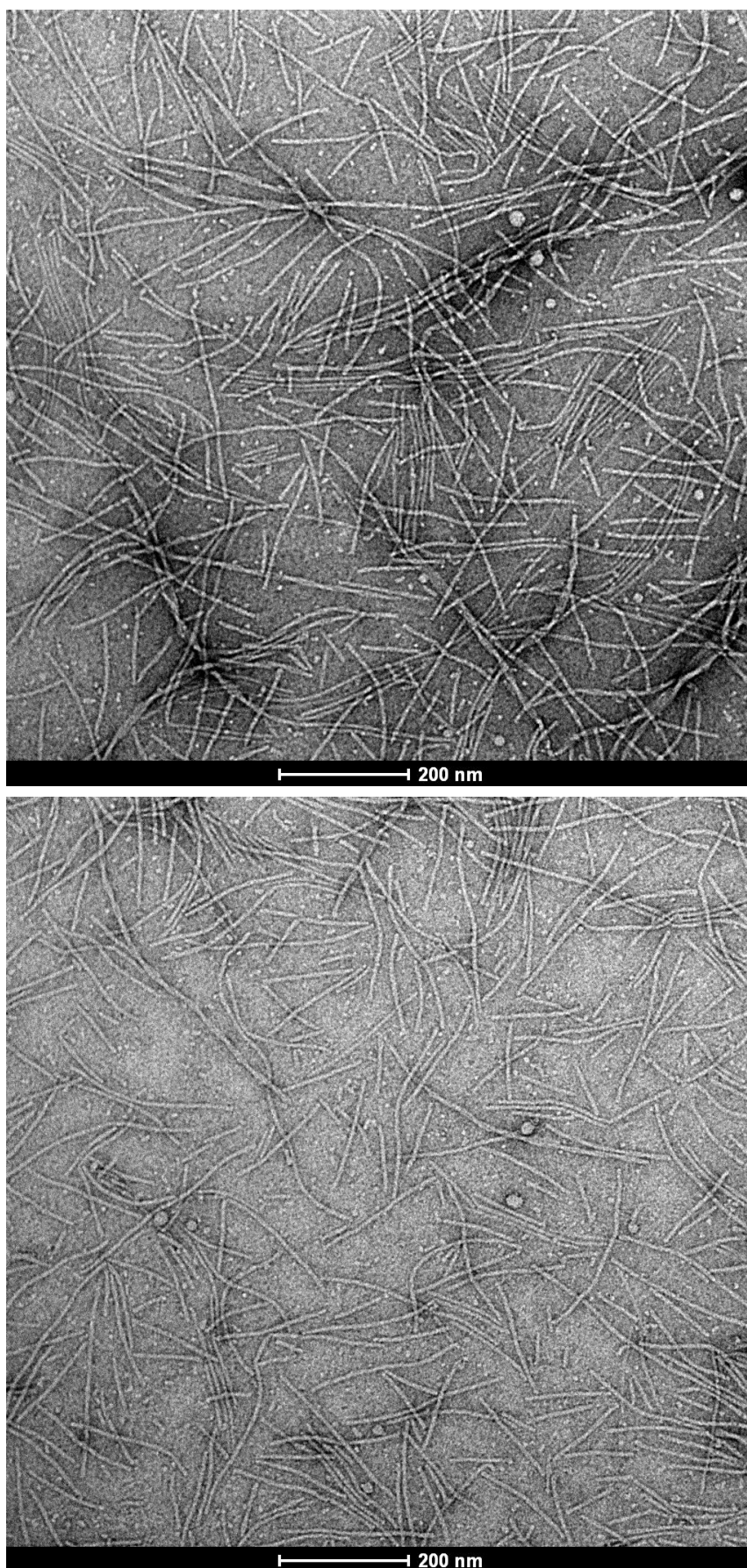


Figure 11-7: Negative stain TEM micrographs of a solution of the Au^I monomer V-5 (50 μ M) in 10 mM TRIS buffer (10 mM, pH 7.4). Sample preparation was carried out after $t = 10$ min at 20 $^{\circ}$ C.

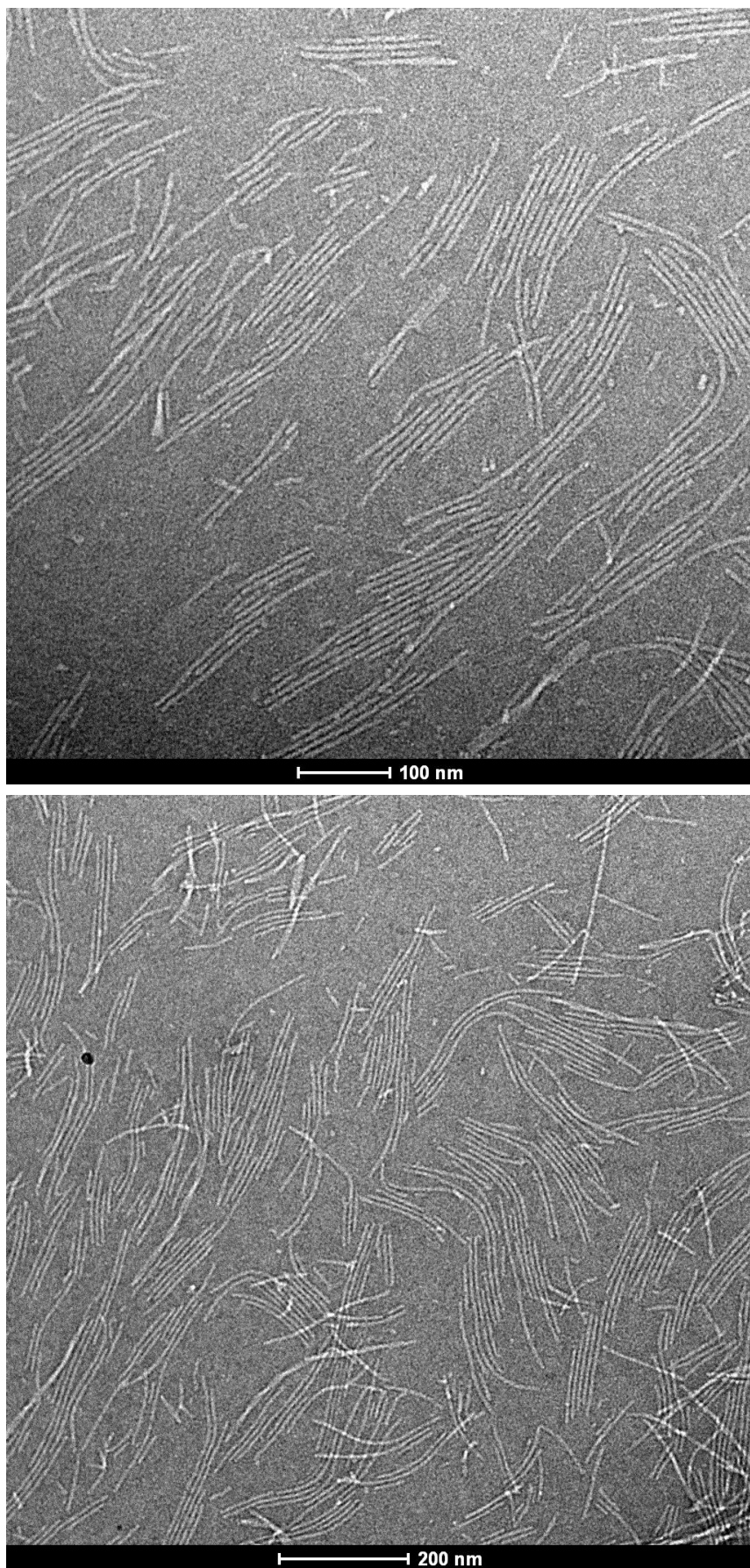


Figure 11-8: Negative stain TEM micrographs of a solution of the Au^I monomer V-5 (50 μ M) in 10 mM TRIS buffer (10 mM, pH 7.4). Sample preparation was carried out after $t = 25$ min at 20 $^{\circ}$ C.

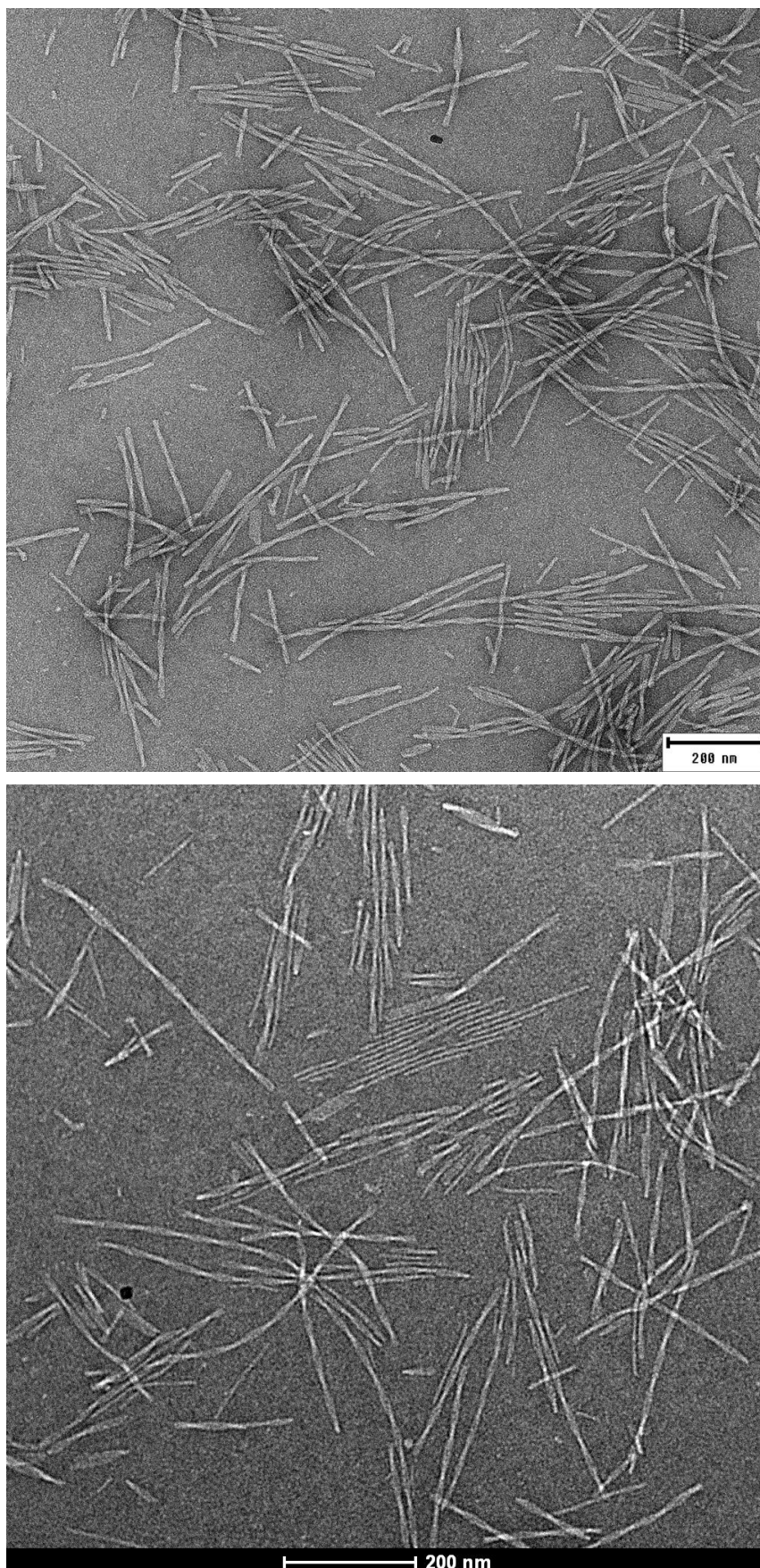


Figure 11-9: Negative stain TEM micrographs of a solution of the Au^I monomer V-5 (50 μM) in 10 mM TRIS buffer (10 mM, pH 7.4). Sample preparation was carried out after heating to 60 °C.

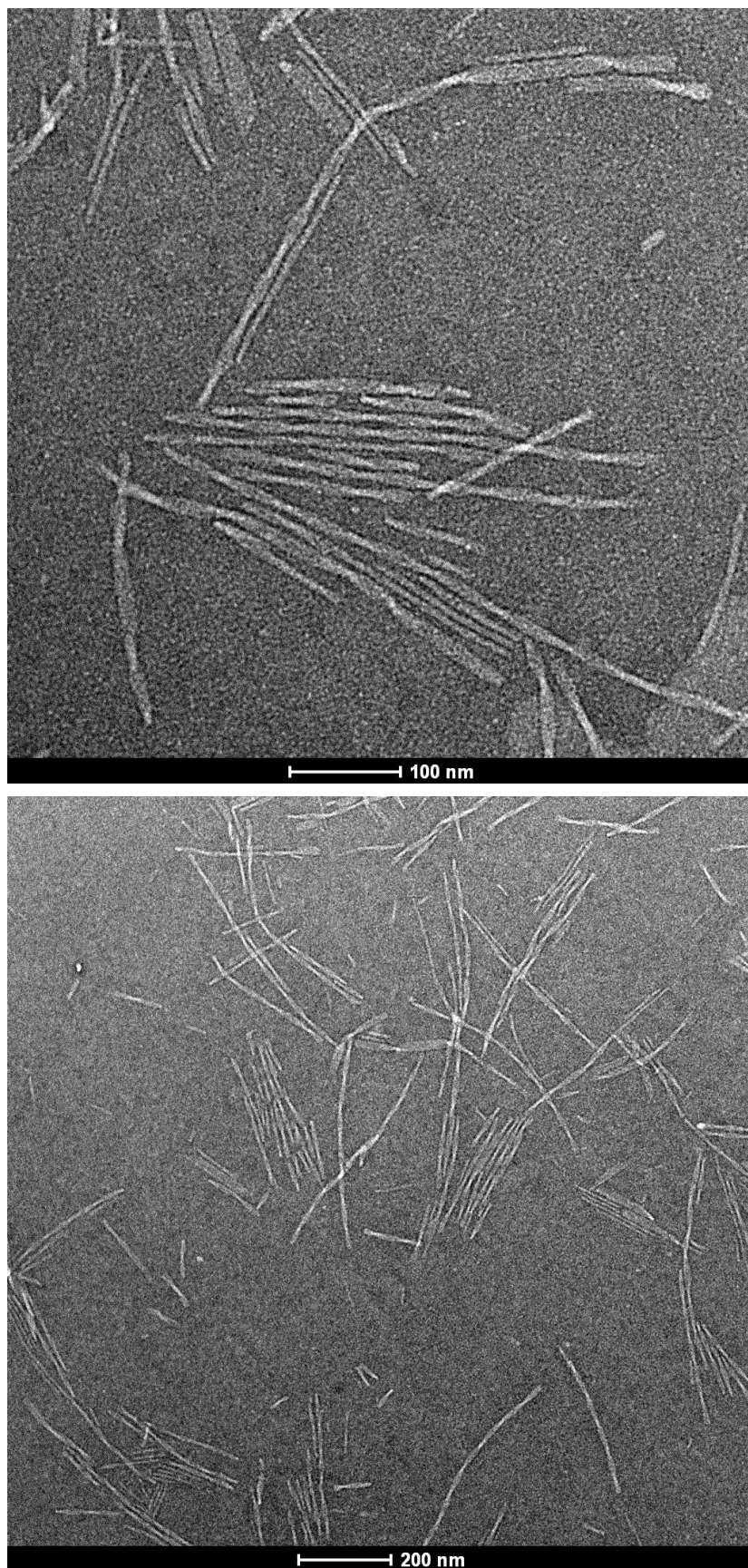
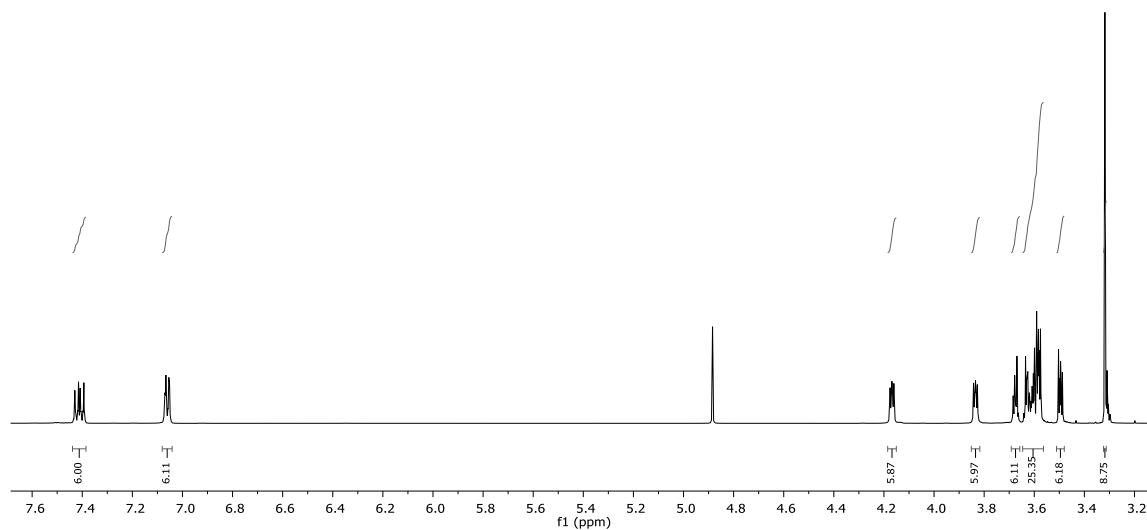
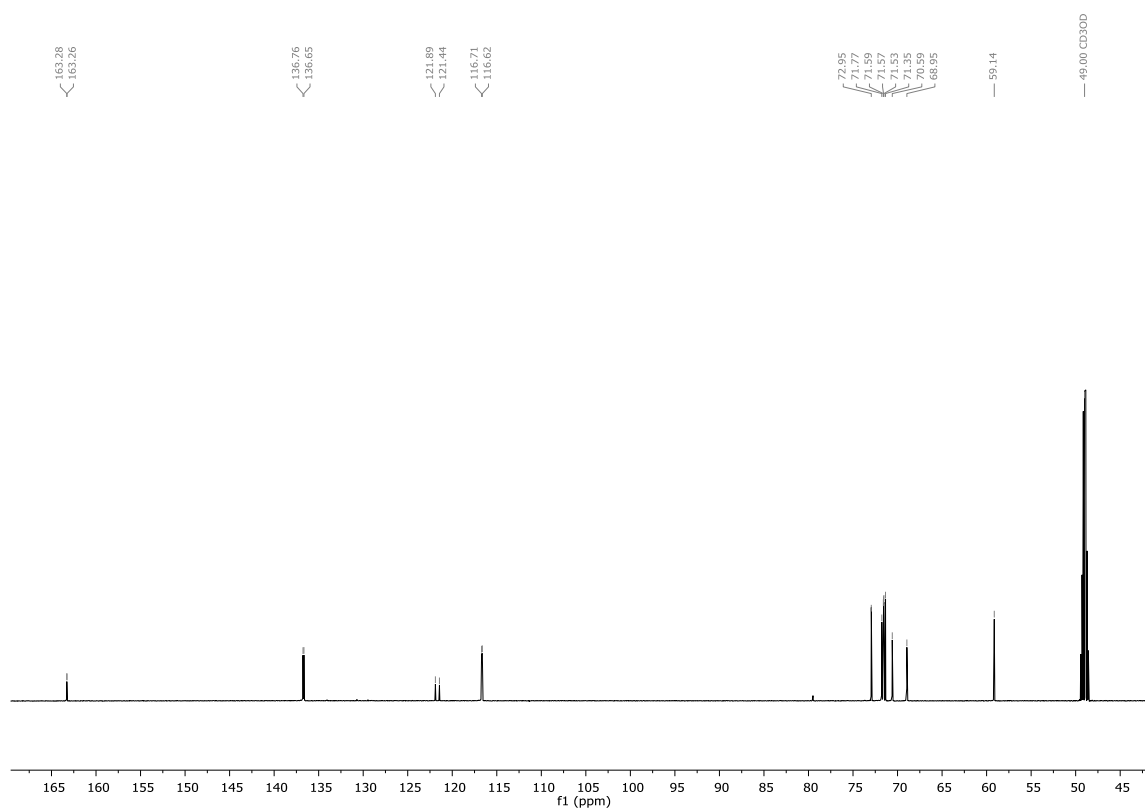


Figure 11-10: Negative stain TEM micrographs of a solution of the Au^I monomer V-5 (50 μ M) in 10 mM TRIS buffer (10 mM, pH 7.4). Sample preparation was carried out after heating to 60 °C.

Figure 11-11: ¹H NMR spectrum of I-6 in MeOD-*d*₄.Figure 11-12: ¹³C{¹H} NMR spectrum of I-6 in MeOD-*d*₄.

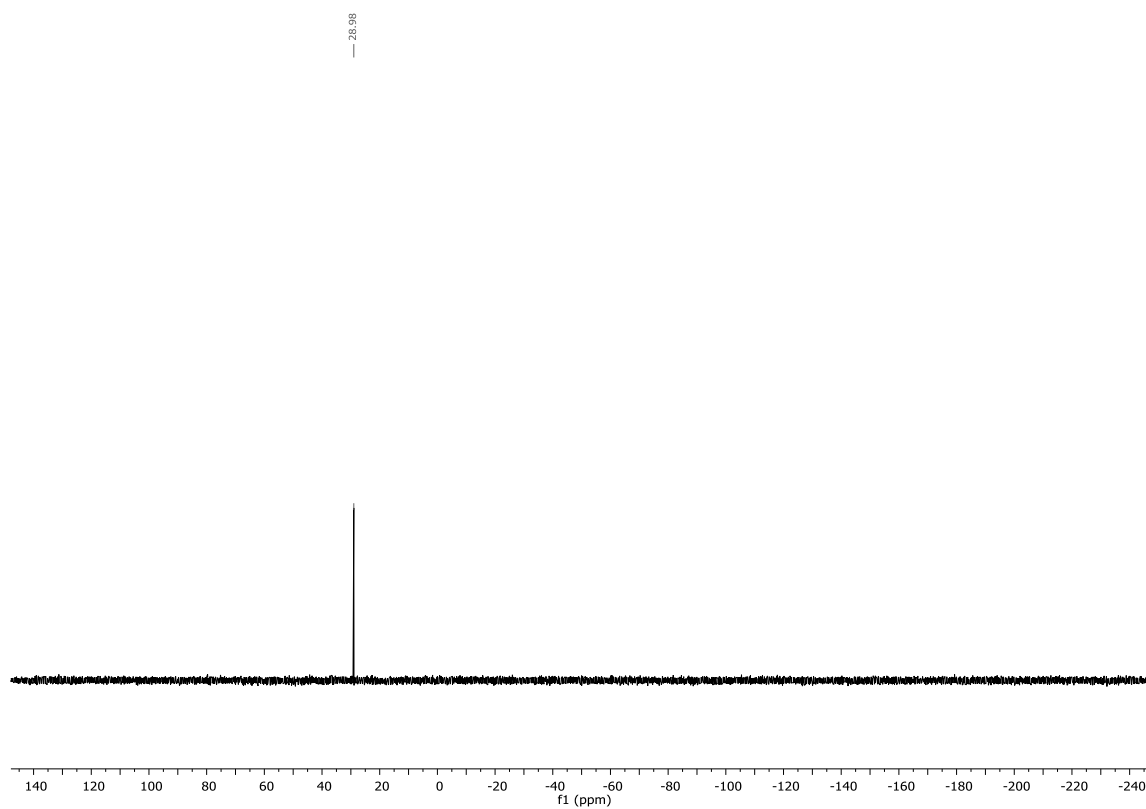


Figure 11-13: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **I-6** in $\text{MeOD-}d_4$.

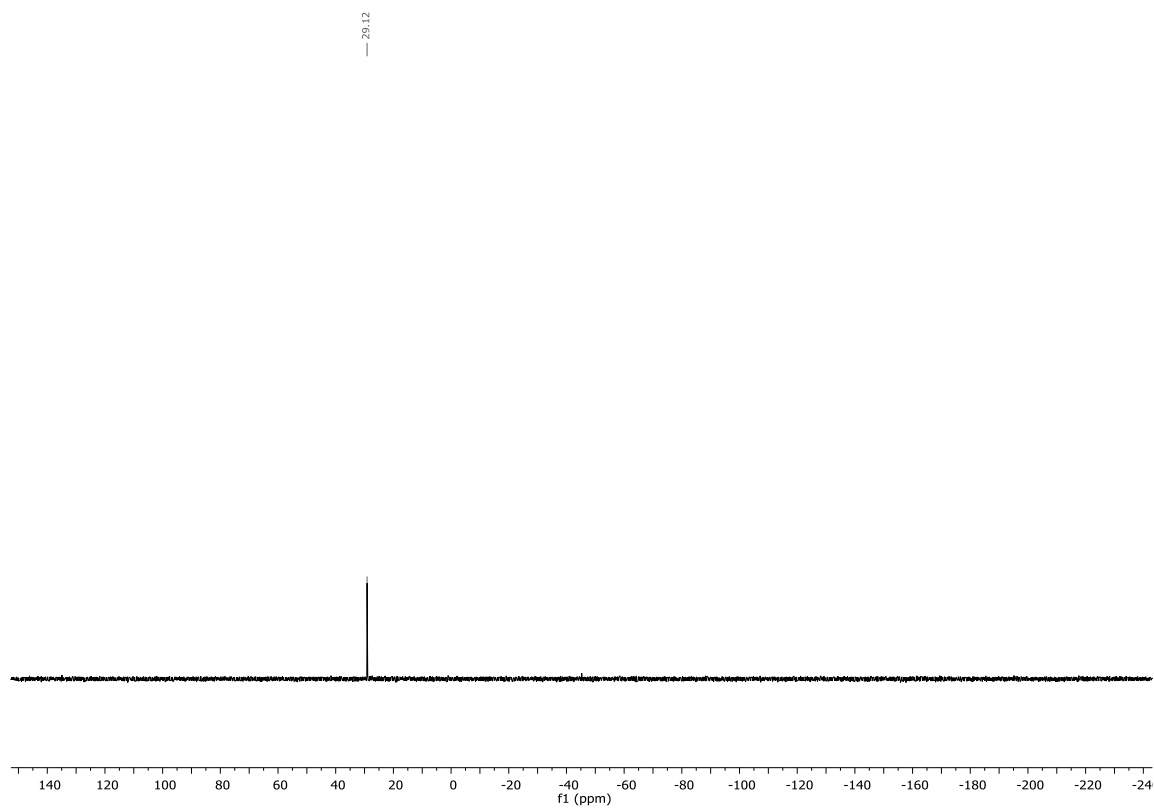


Figure 11-14: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **I-6** in CDCl_3 .

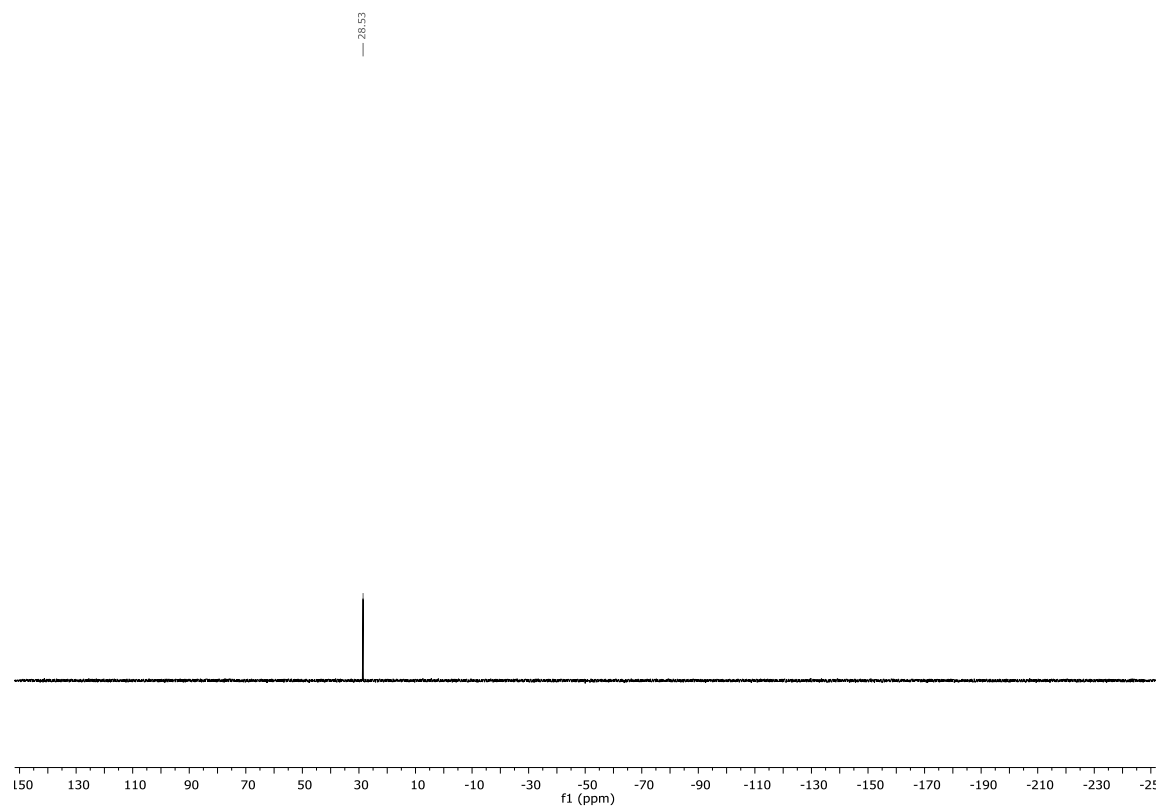


Figure 11-15: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **I-6** in $\text{DMSO}-d_6$.

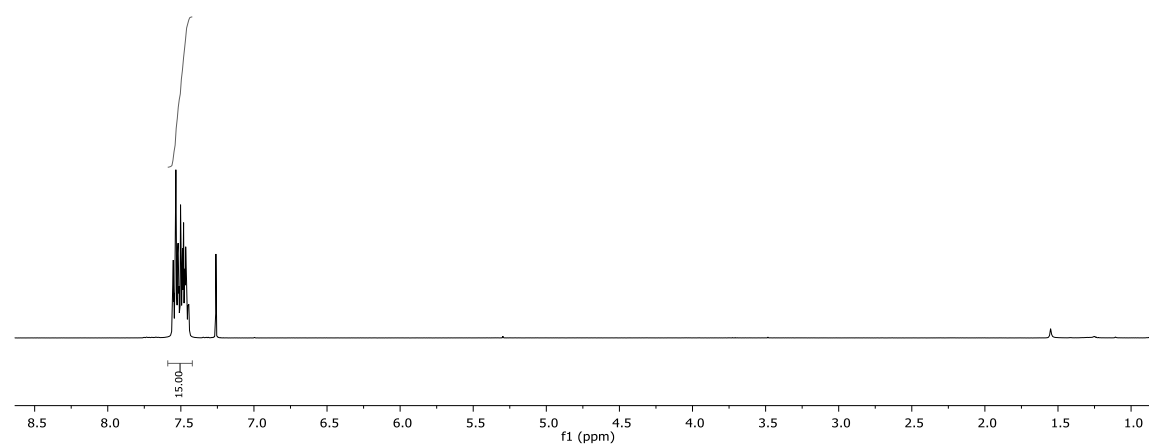
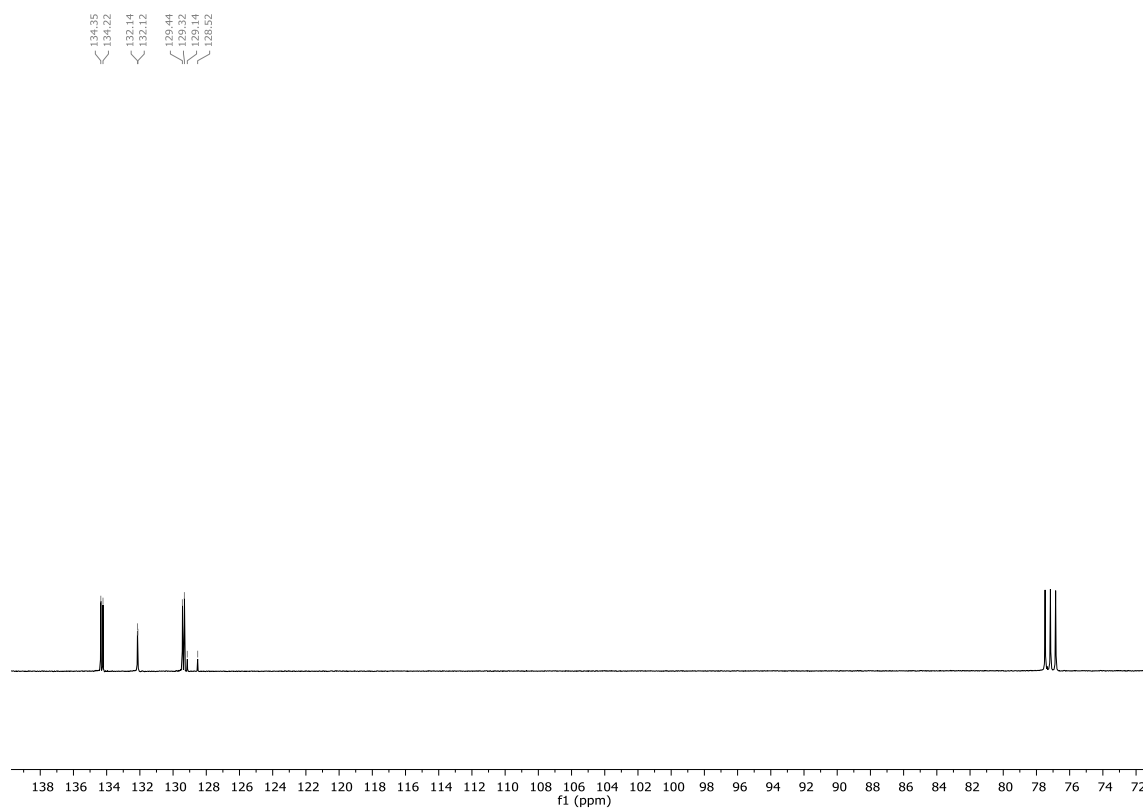
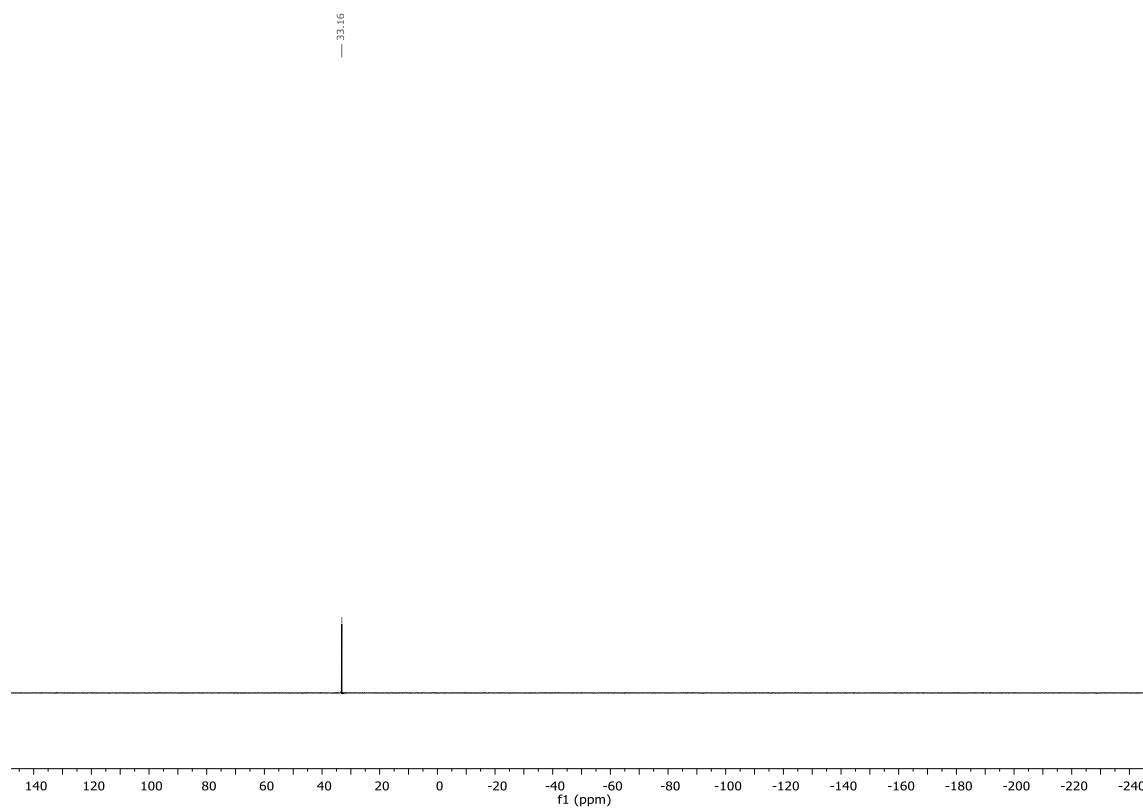
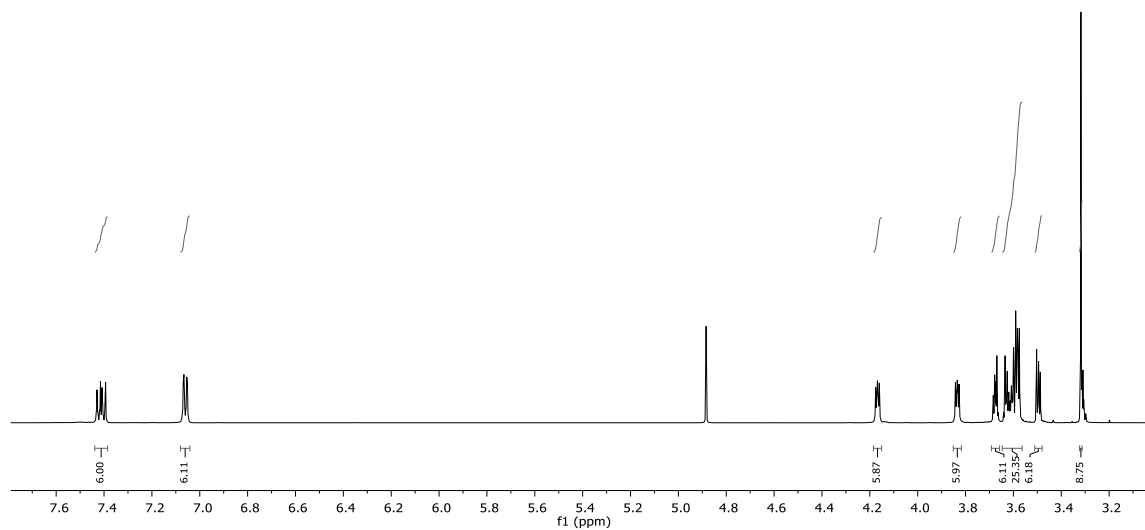
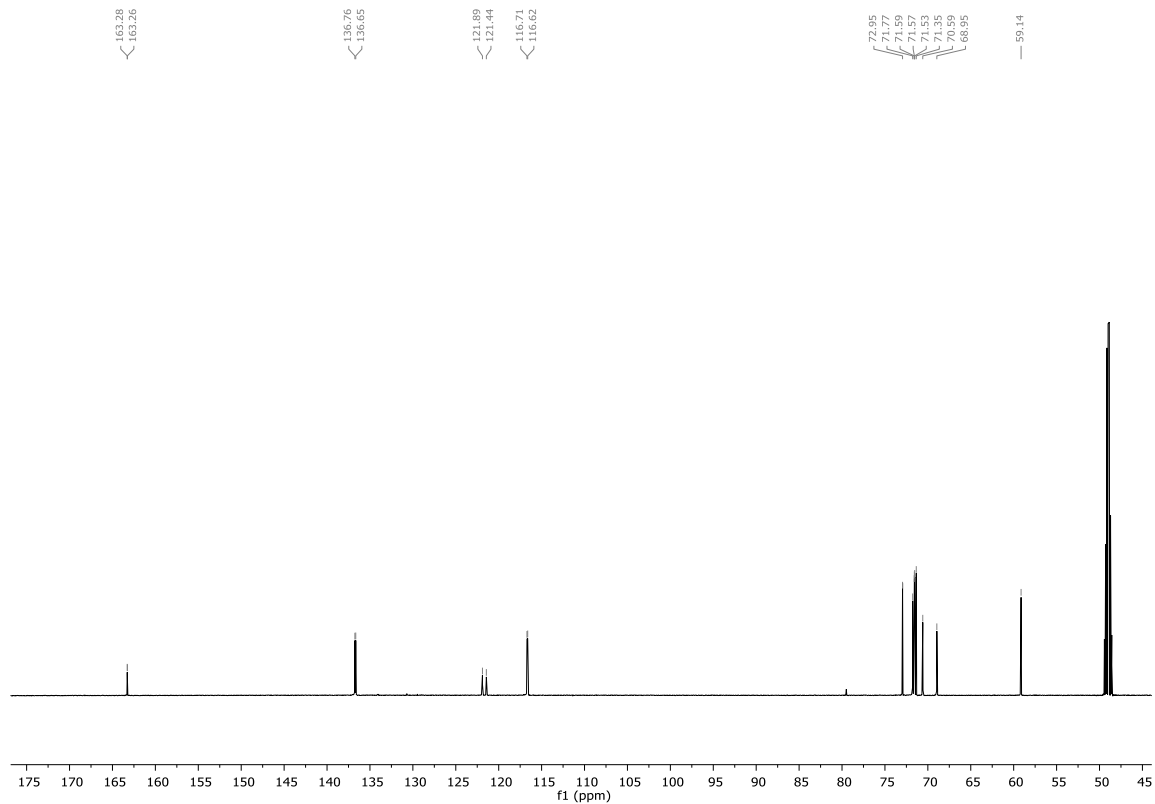


Figure 11-16: ^1H NMR spectrum of **I-9** in CDCl_3 .

Figure 11-17: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **I-9** in CDCl_3 .Figure 11-18: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **I-9** in CDCl_3 .

Figure 11-19: ^1H NMR spectrum of I-10 in $\text{MeOD-}d_4$.Figure 11-20: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of I-10 in $\text{MeOD-}d_4$.

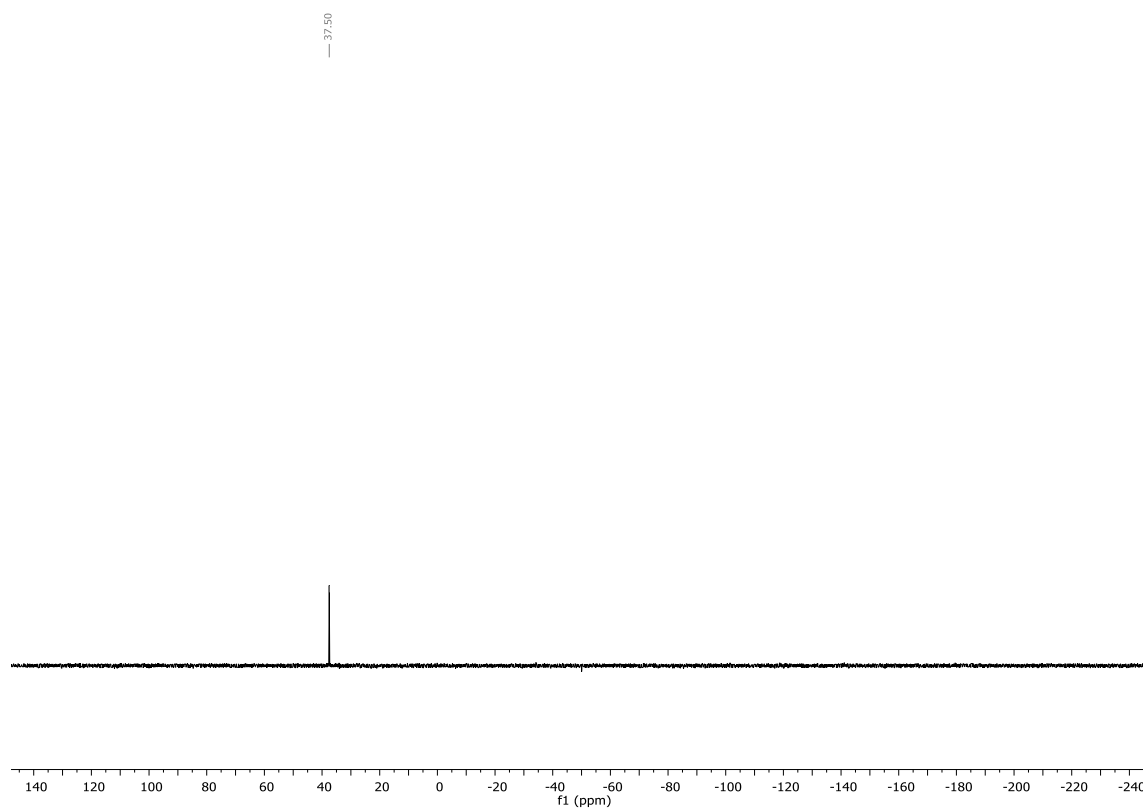


Figure 11-21: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **I-10** in $\text{MeOD-}d_4$.

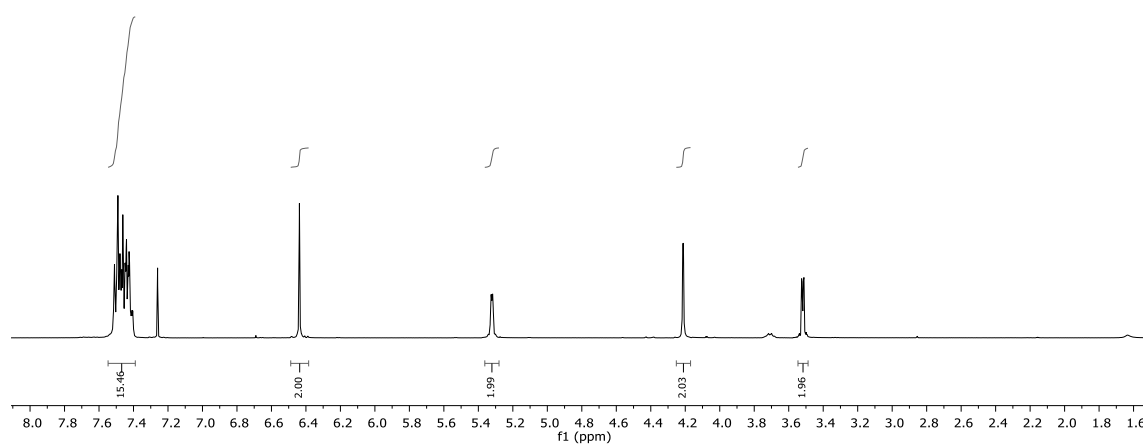
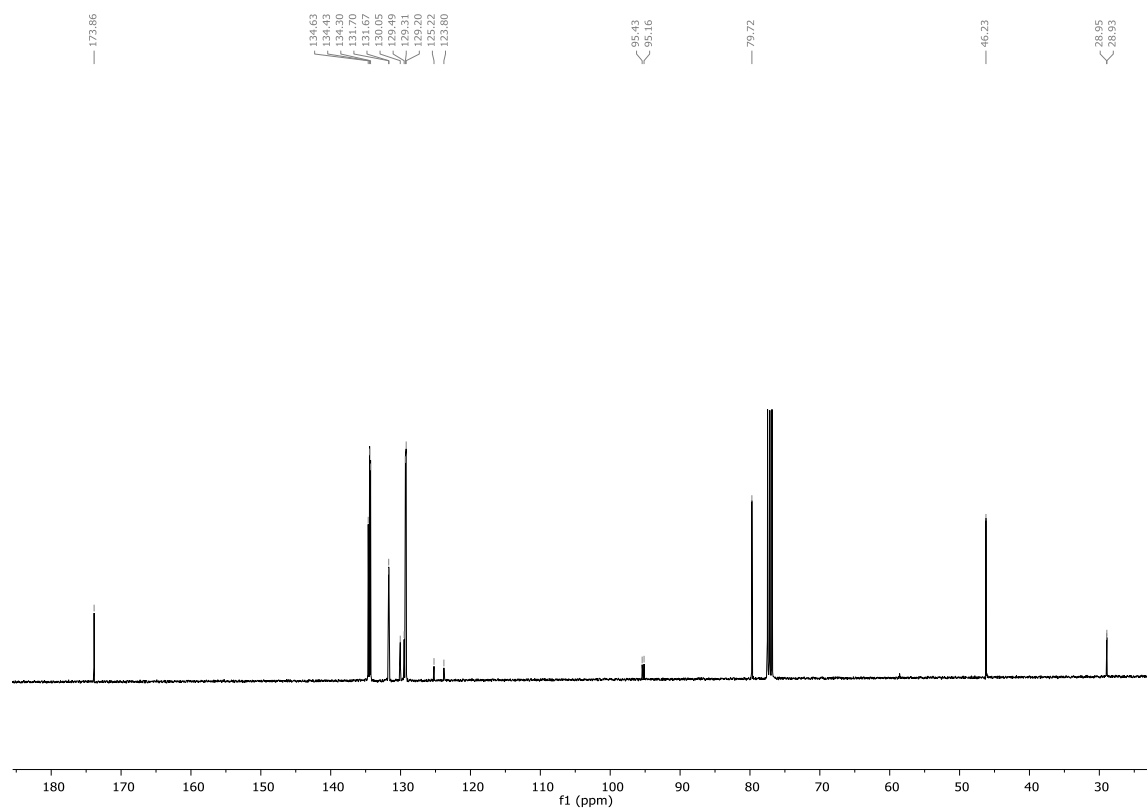
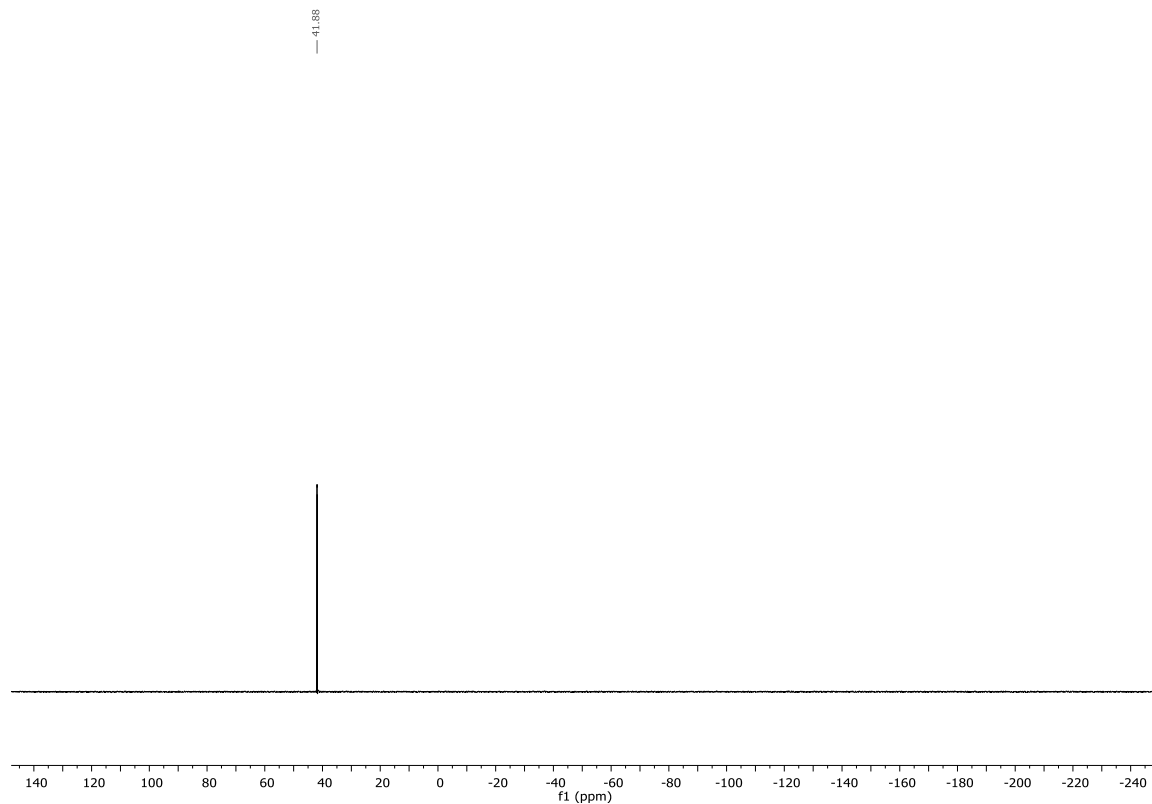
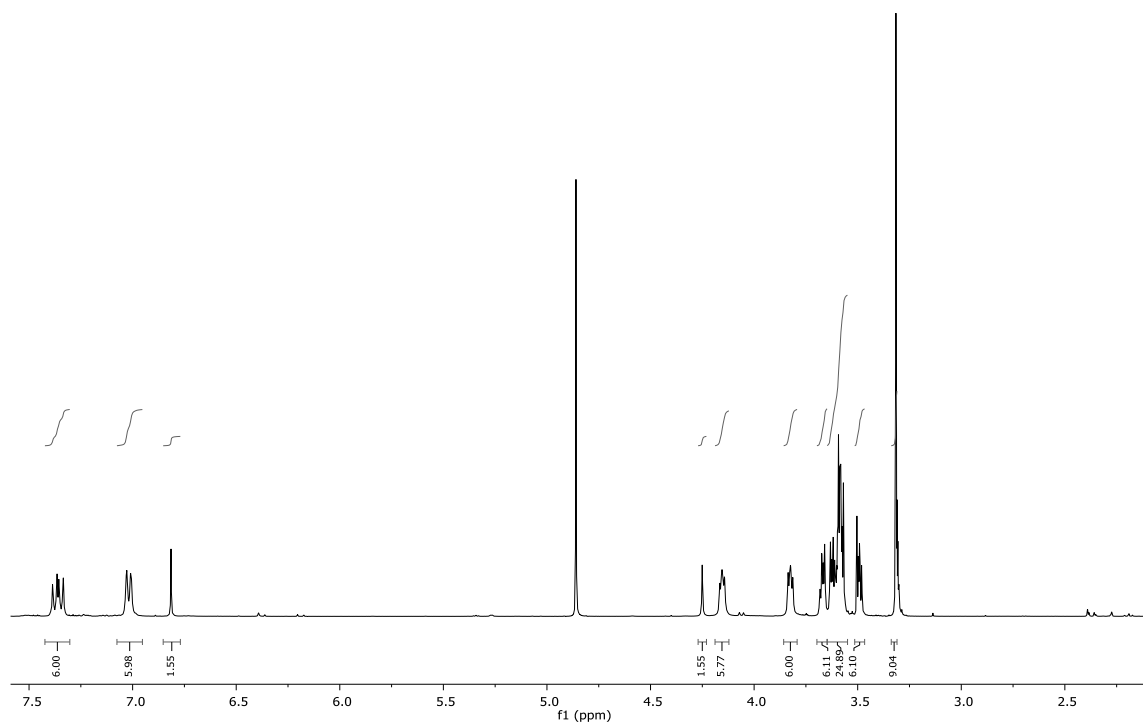
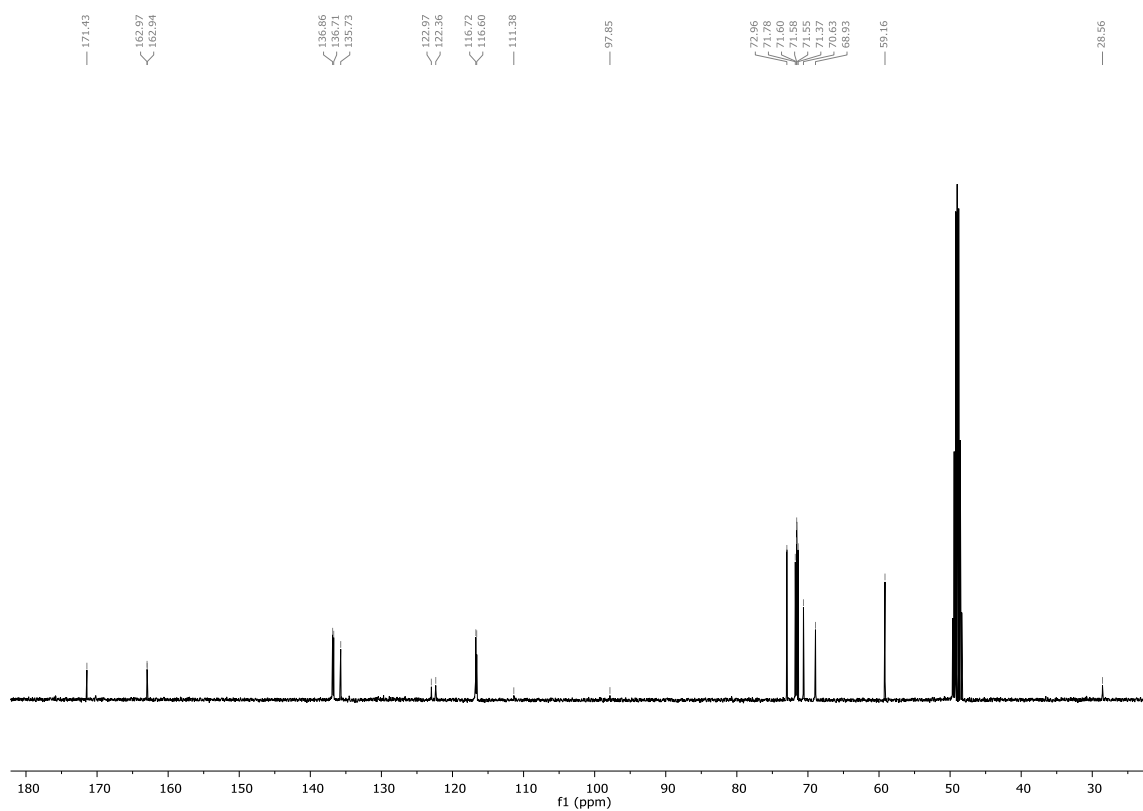


Figure 11-22: ^1H NMR spectrum of **I-11** in CDCl_3 .

Figure 11-23: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **I-11** in CDCl_3 .Figure 11-24: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **I-11** in CDCl_3 .

Figure 11-25: ¹H NMR spectrum of **I-2** in MeOD-*d*₄.Figure 11-26: ¹³C{¹H} NMR spectrum of **I-2** in MeOD-*d*₄.

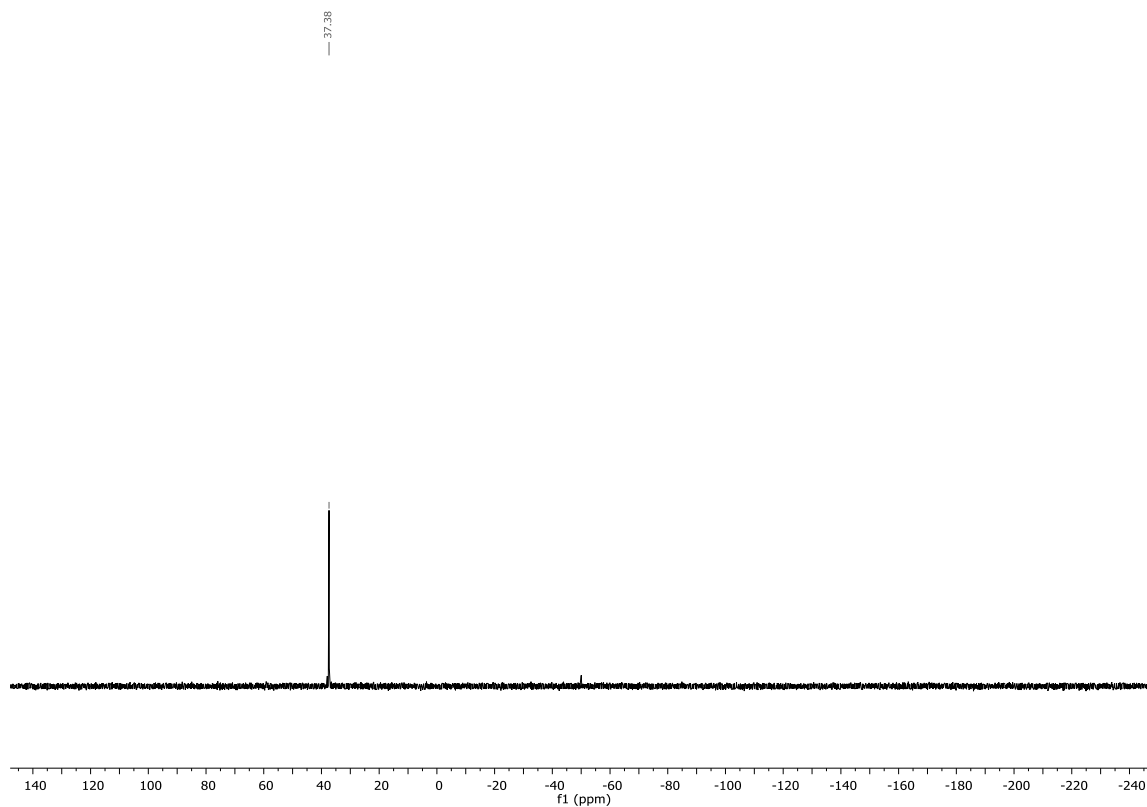


Figure 11-27: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **I-2** in $\text{MeOD-}d_4$.

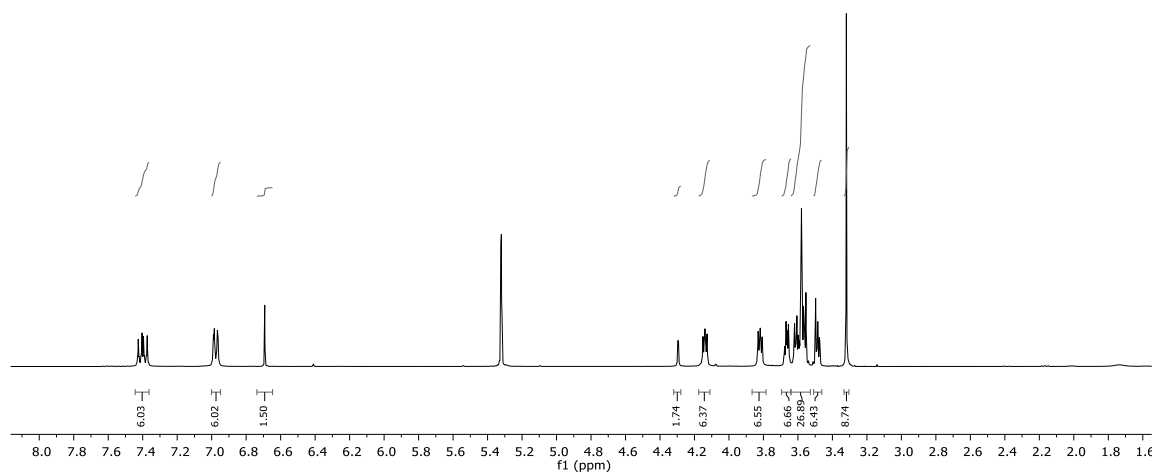


Figure 11-28: ^1H NMR spectrum of **I-2** in CD_2Cl_2 .

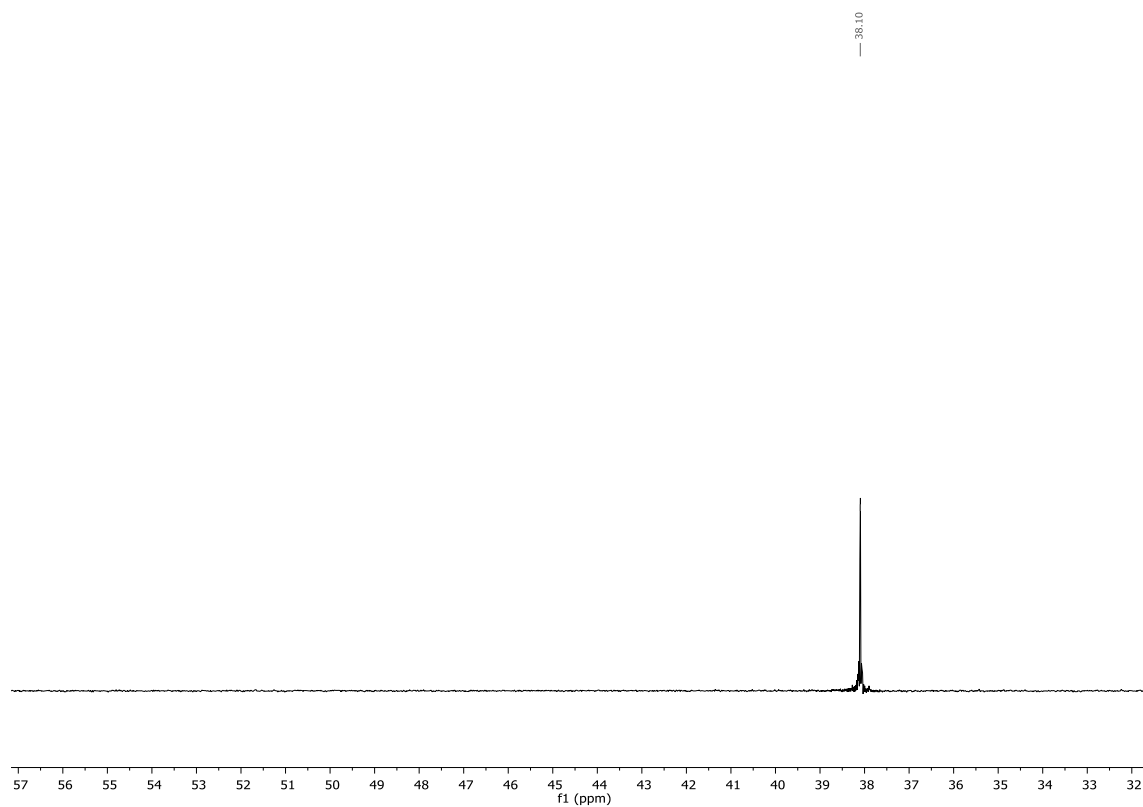


Figure 11-29: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **I-2** in CD_2Cl_2 .

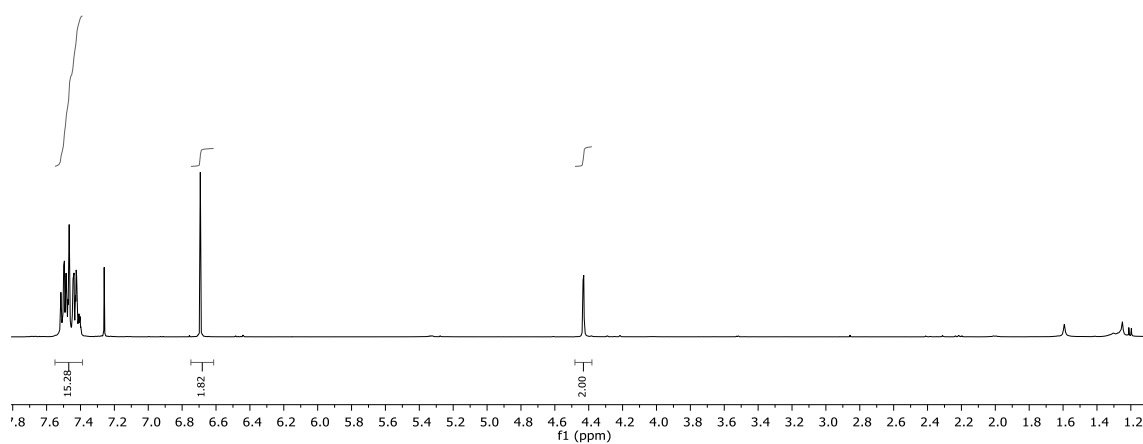
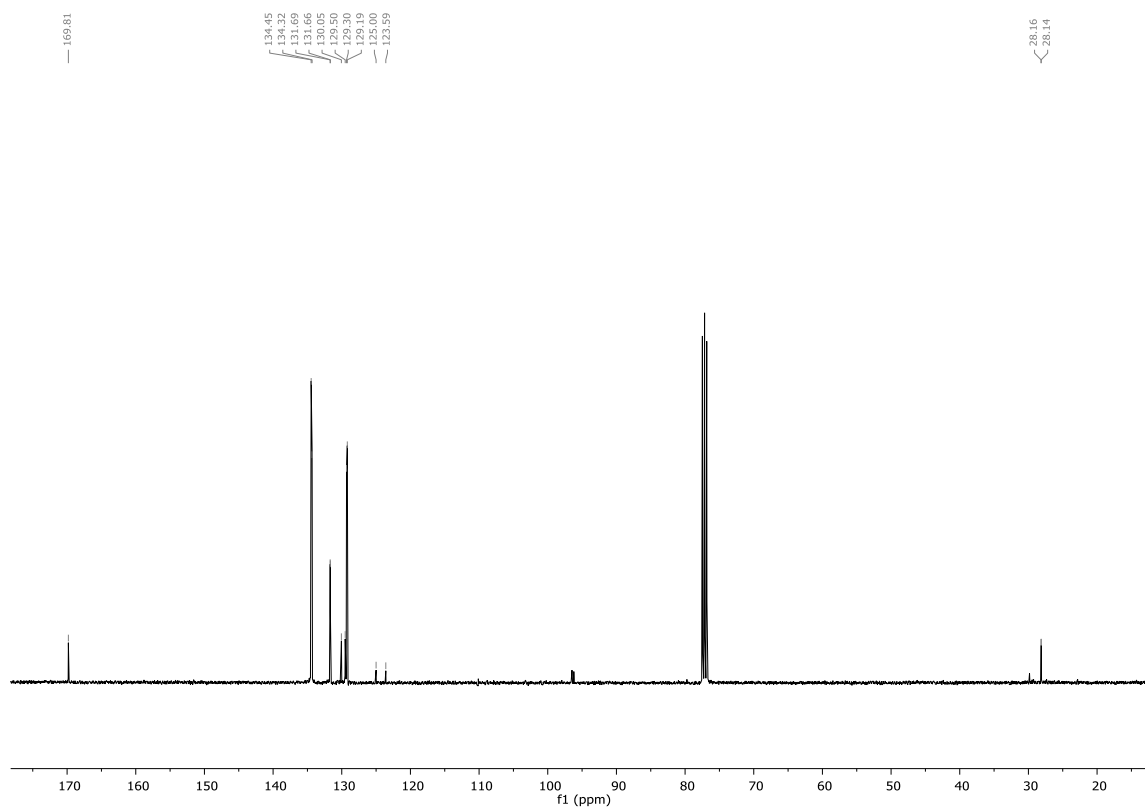
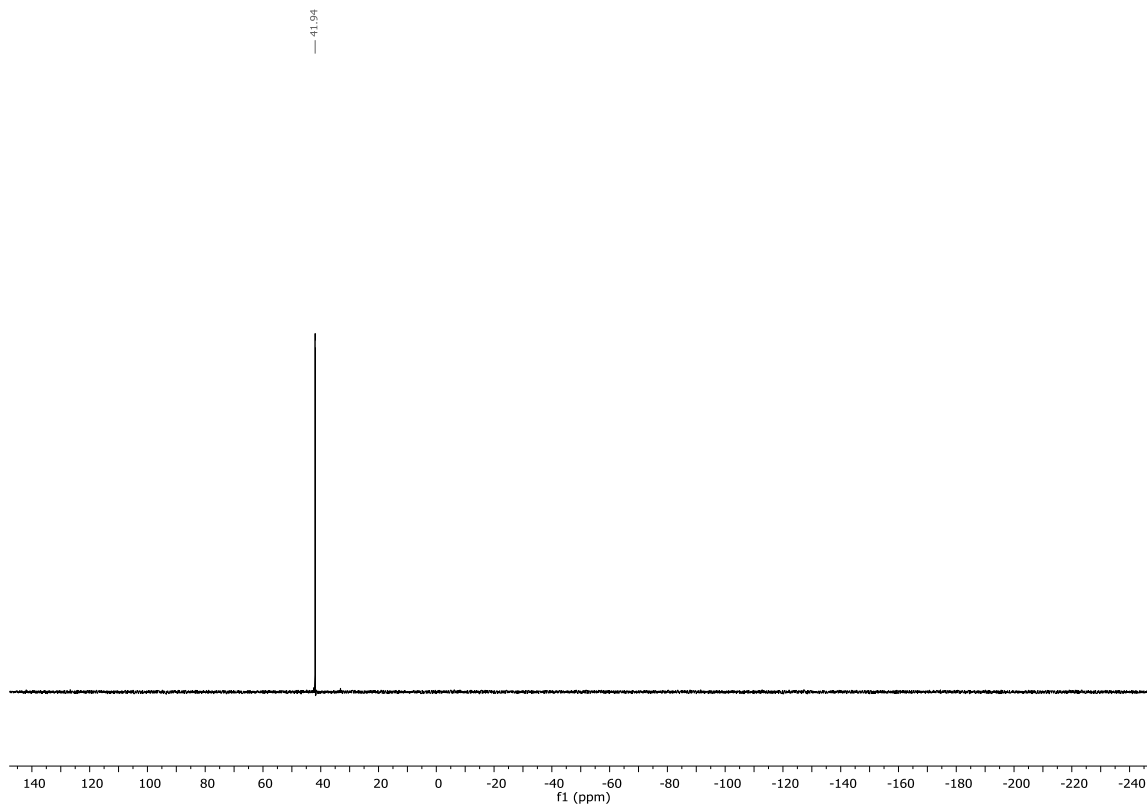
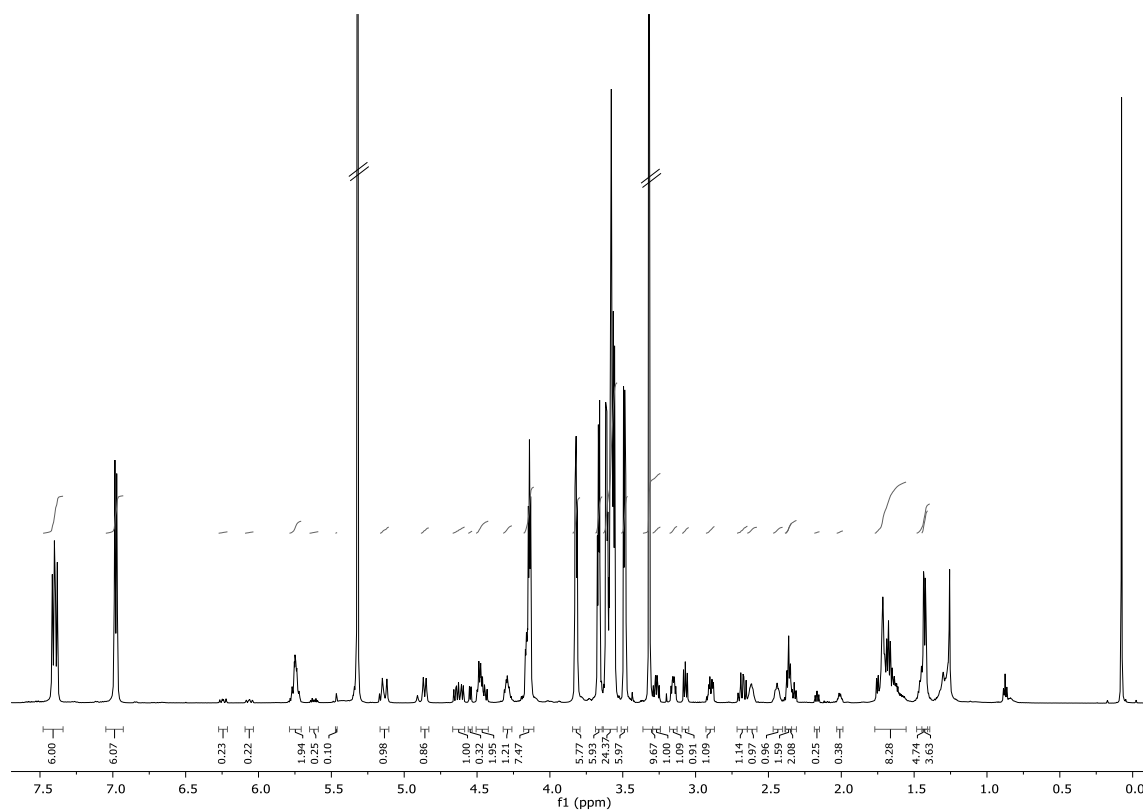
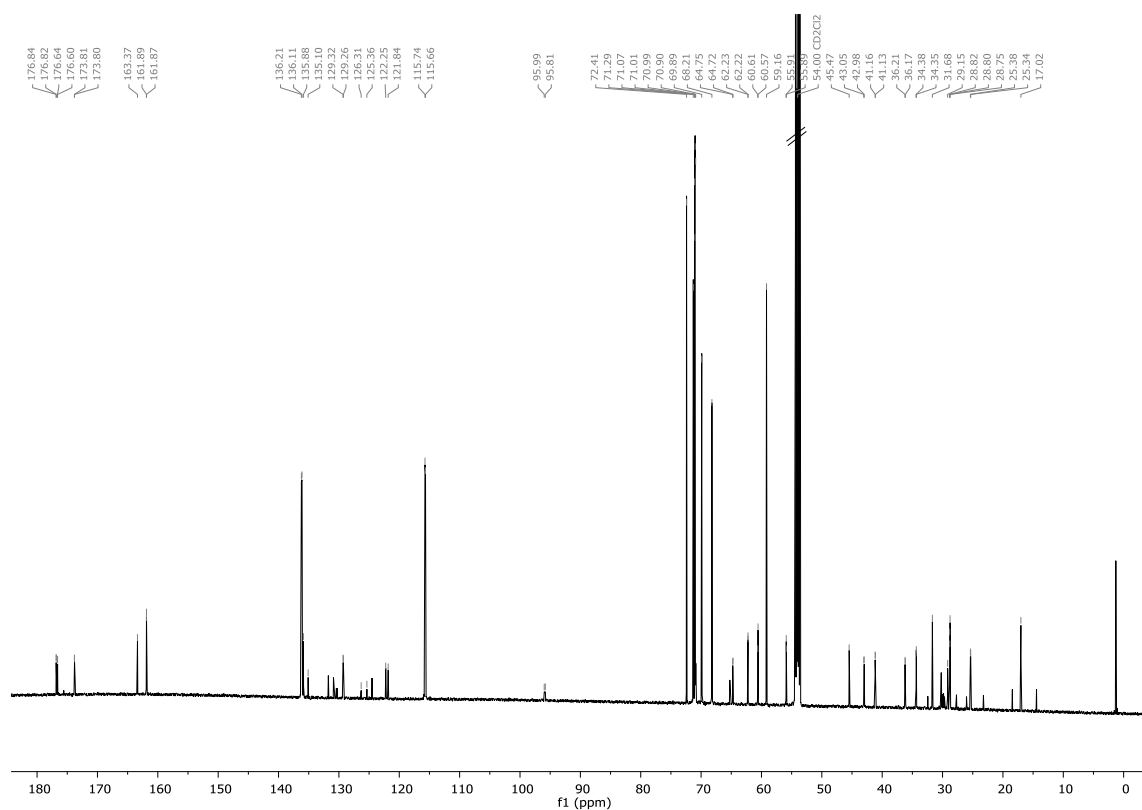


Figure 11-30: ^1H NMR spectrum of **I-12** in CDCl_3 .

Figure 11-31: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **I-12** in CDCl_3 .Figure 11-32: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **I-12** in CDCl_3 .

Figure 11-33: ^1H NMR spectrum of **I-3** in CD_2Cl_2 .Figure 11-34: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **I-3** in CD_2Cl_2 .

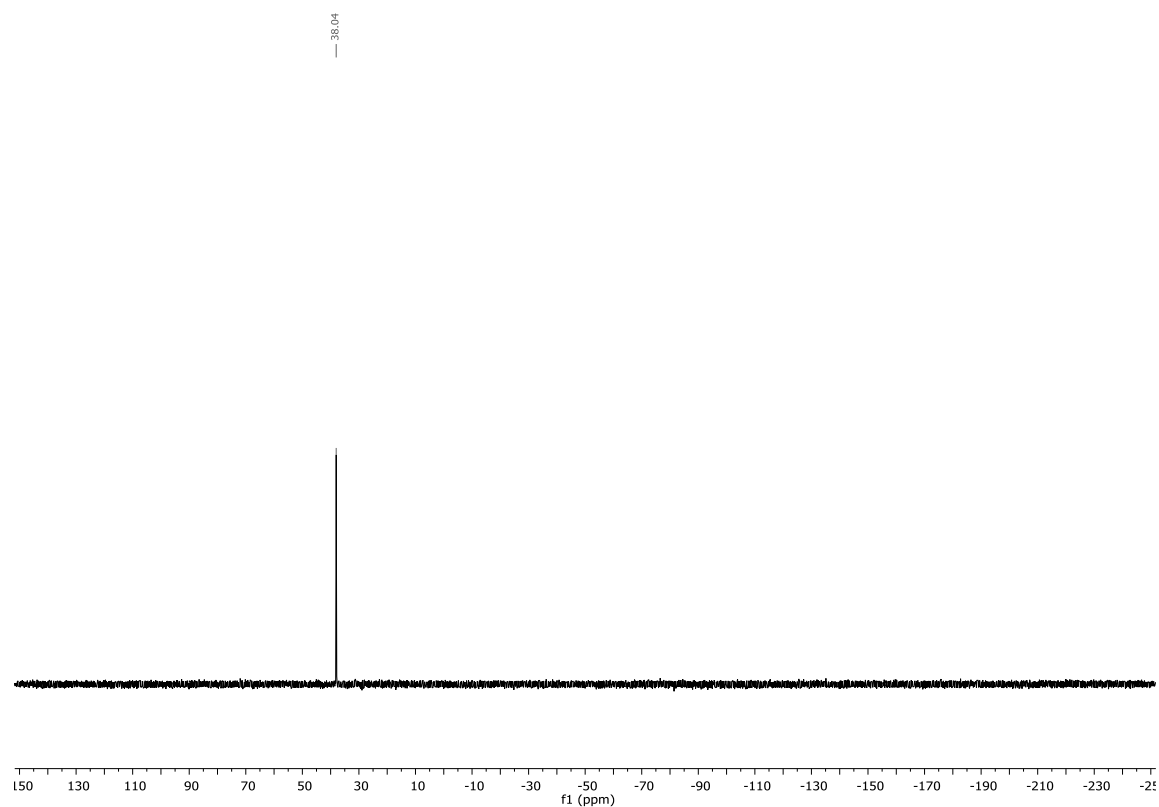


Figure 11-35: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **I-3** in CD_2Cl_2 .

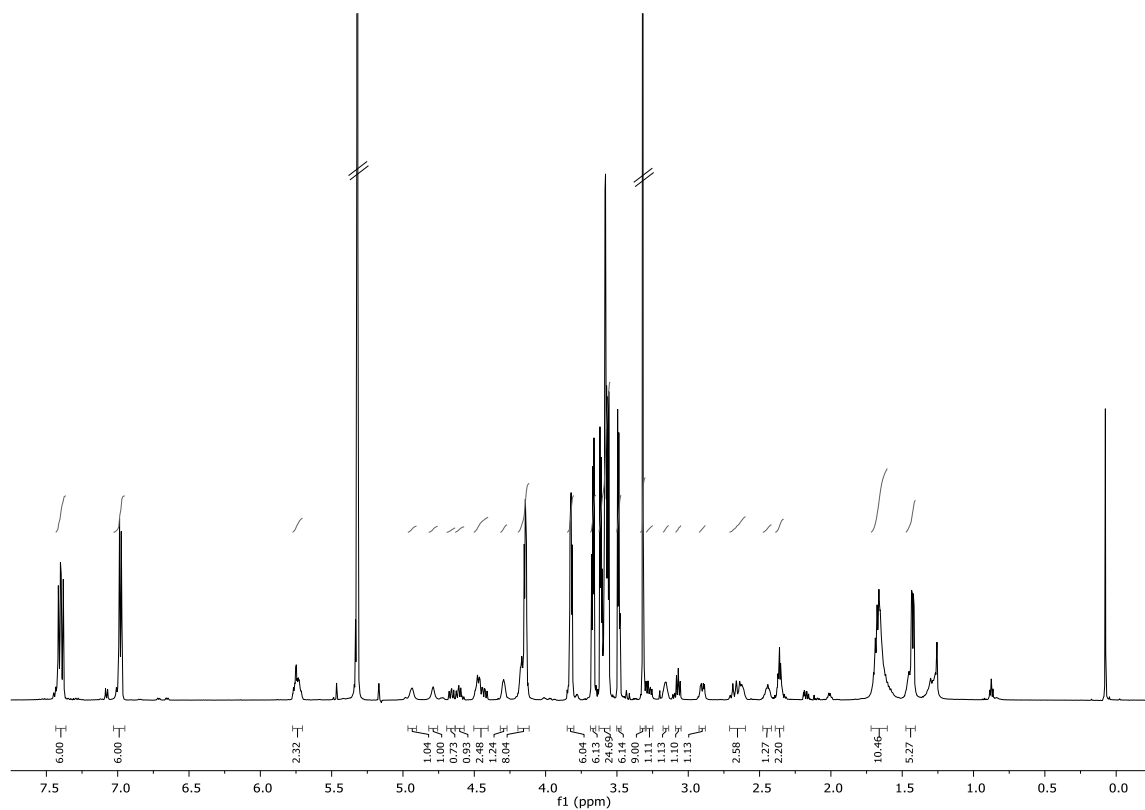
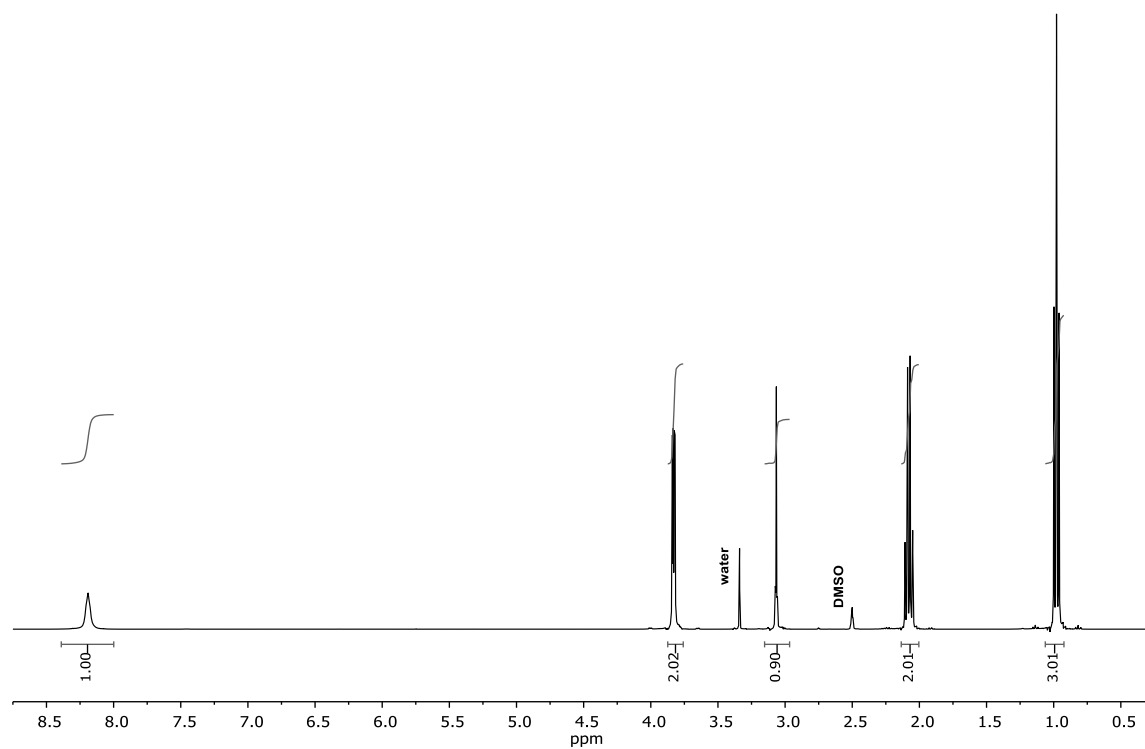
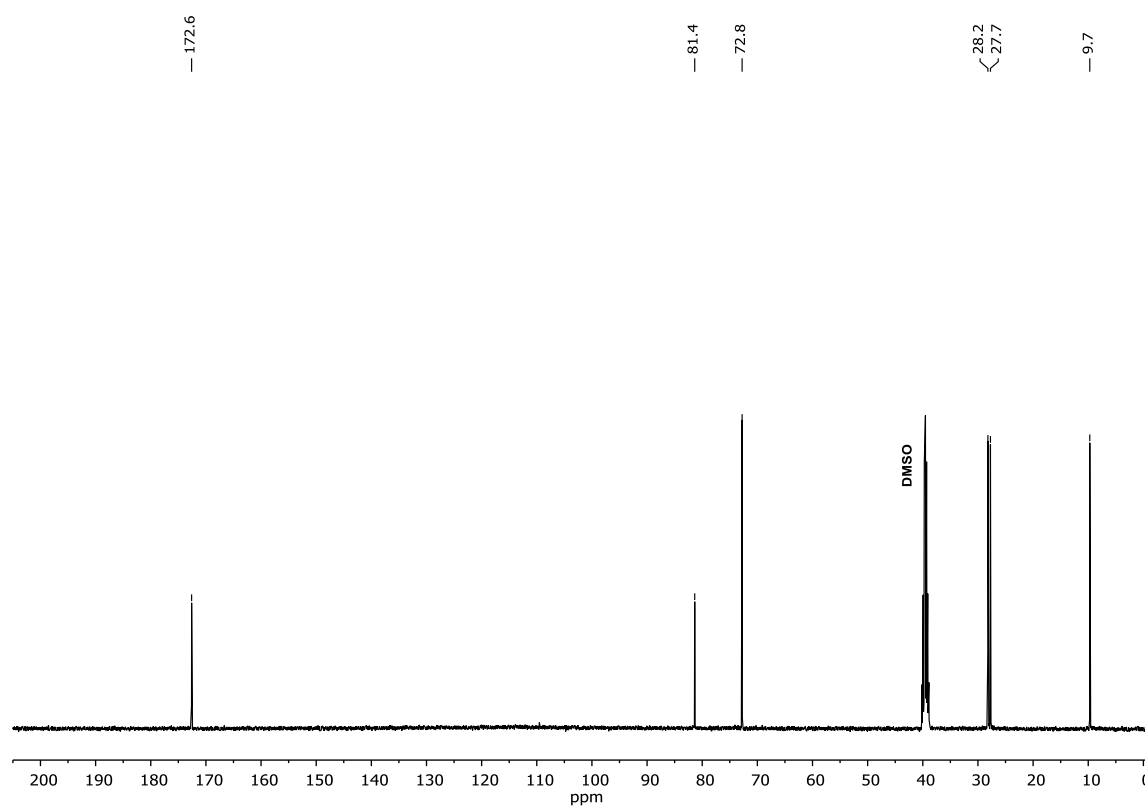


Figure 11-36: ^1H NMR spectrum of **I-3** (in CD_2Cl_2) purified *via* RP-HPLC.

Figure 11-37: ^1H NMR spectrum of **II-14** in $\text{DMSO}-d_6$.Figure 11-38: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **II-14** in $\text{DMSO}-d_6$.

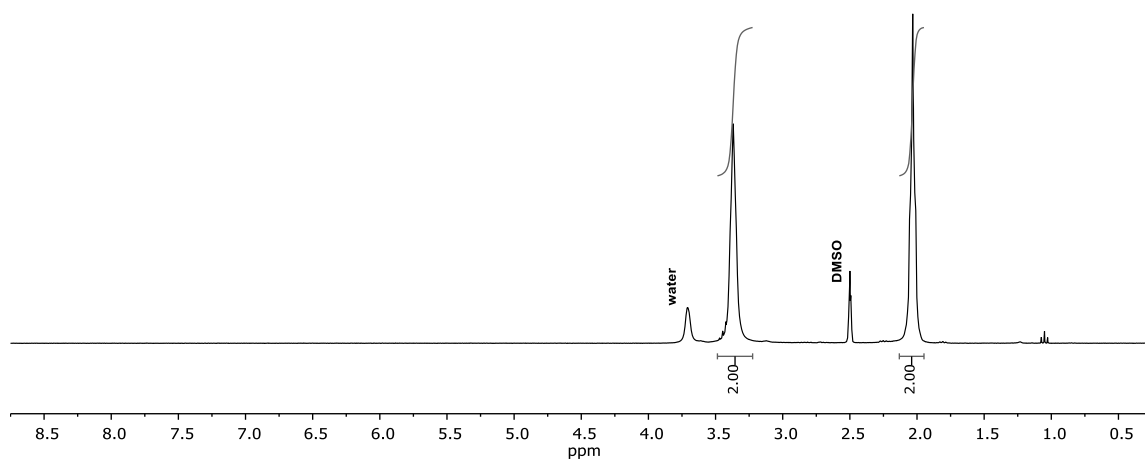


Figure 11-39: ^1H NMR spectrum of **II-17** in $\text{DMSO}-d_6$.

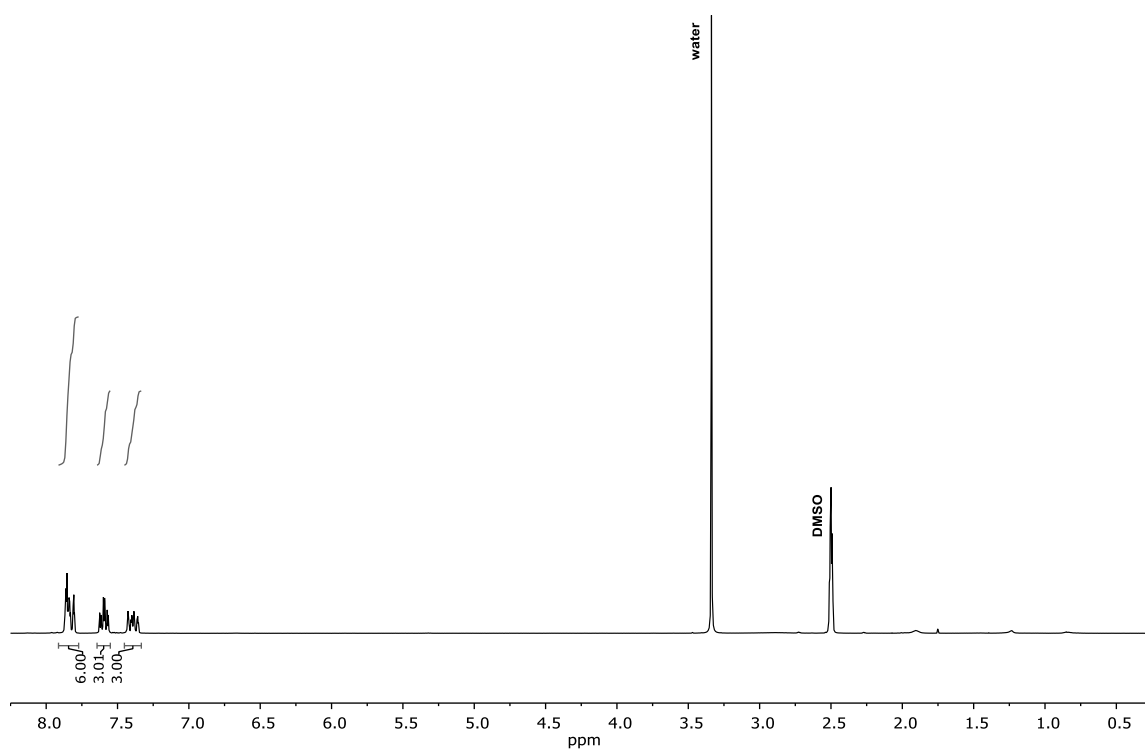


Figure 11-40: ^1H NMR spectrum of **II-19** in $\text{DMSO}-d_6$.

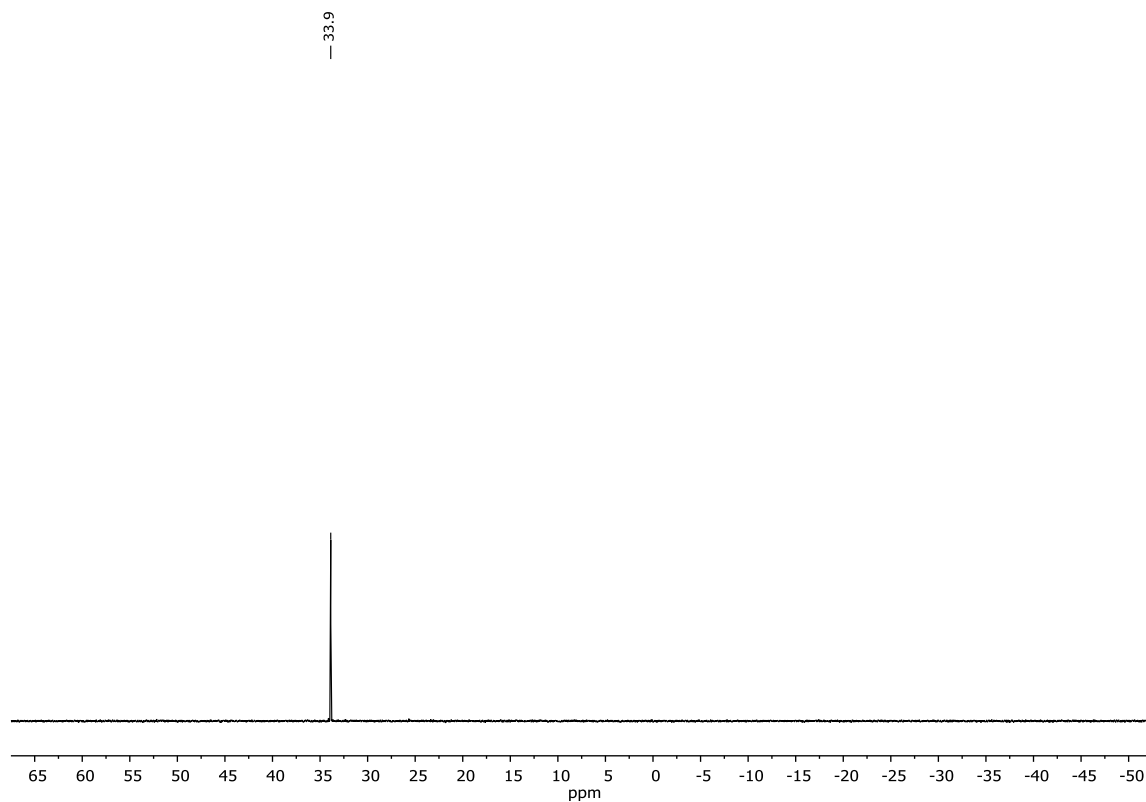


Figure 11-41: ^{31}P NMR spectrum of **II-19** in $\text{DMSO-}d_6$.

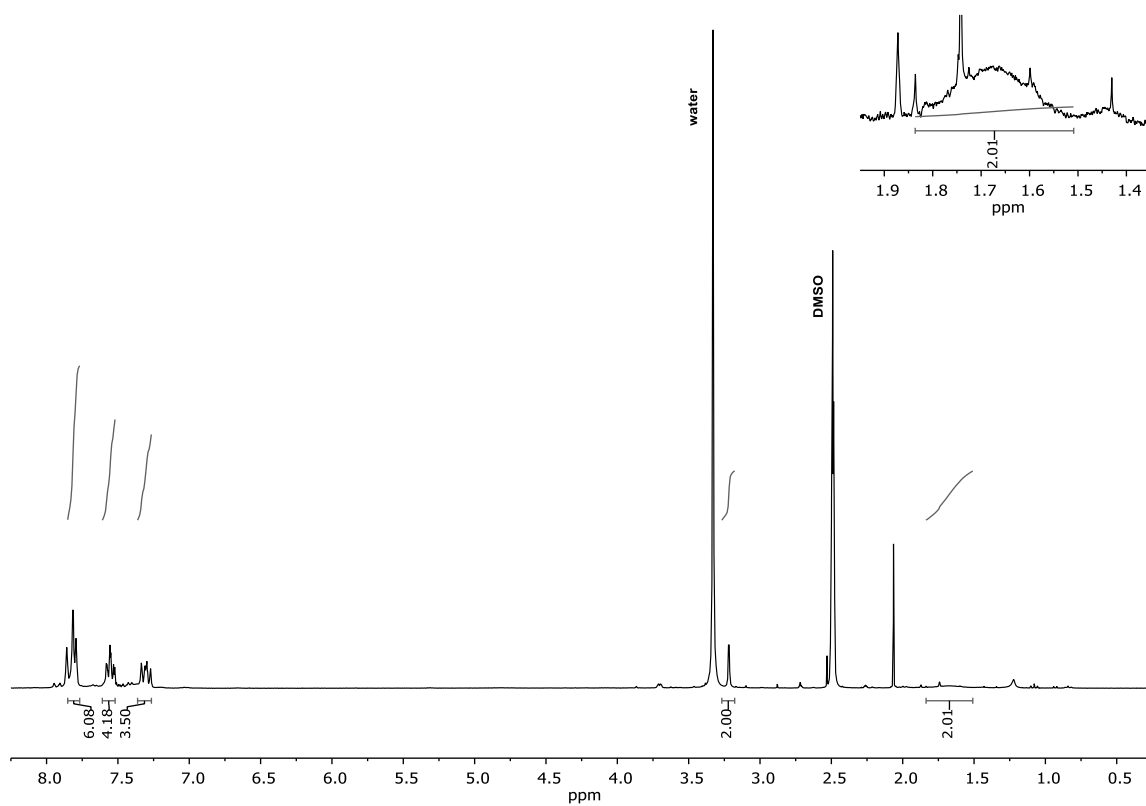


Figure 11-42: ^1H NMR spectrum of **II-27** in $\text{DMSO-}d_6$.

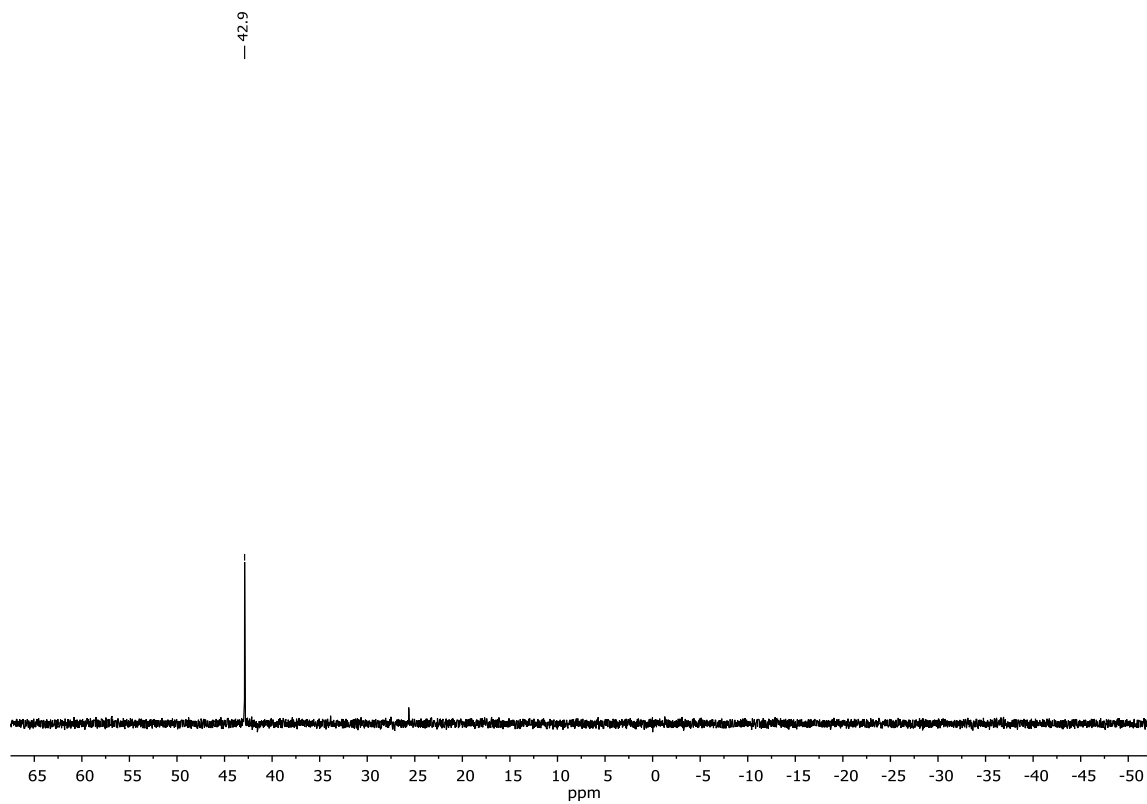


Figure 11-43: ^{31}P NMR spectrum of **II-27** in $\text{DMSO}-d_6$.

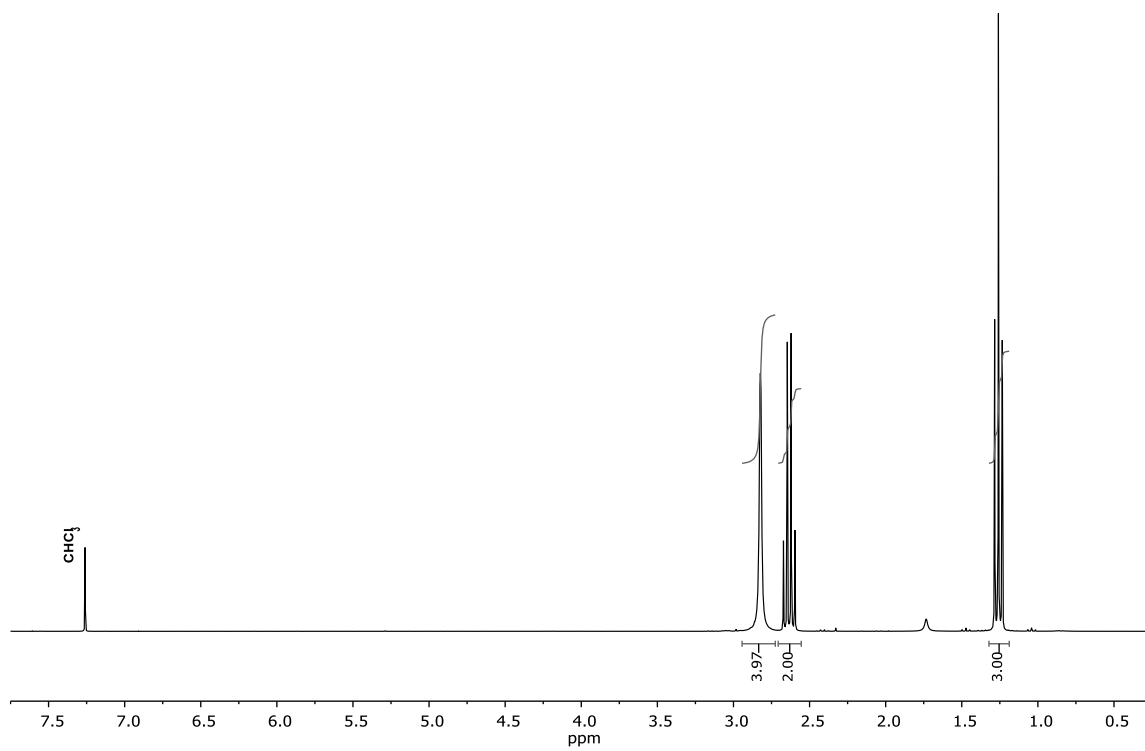
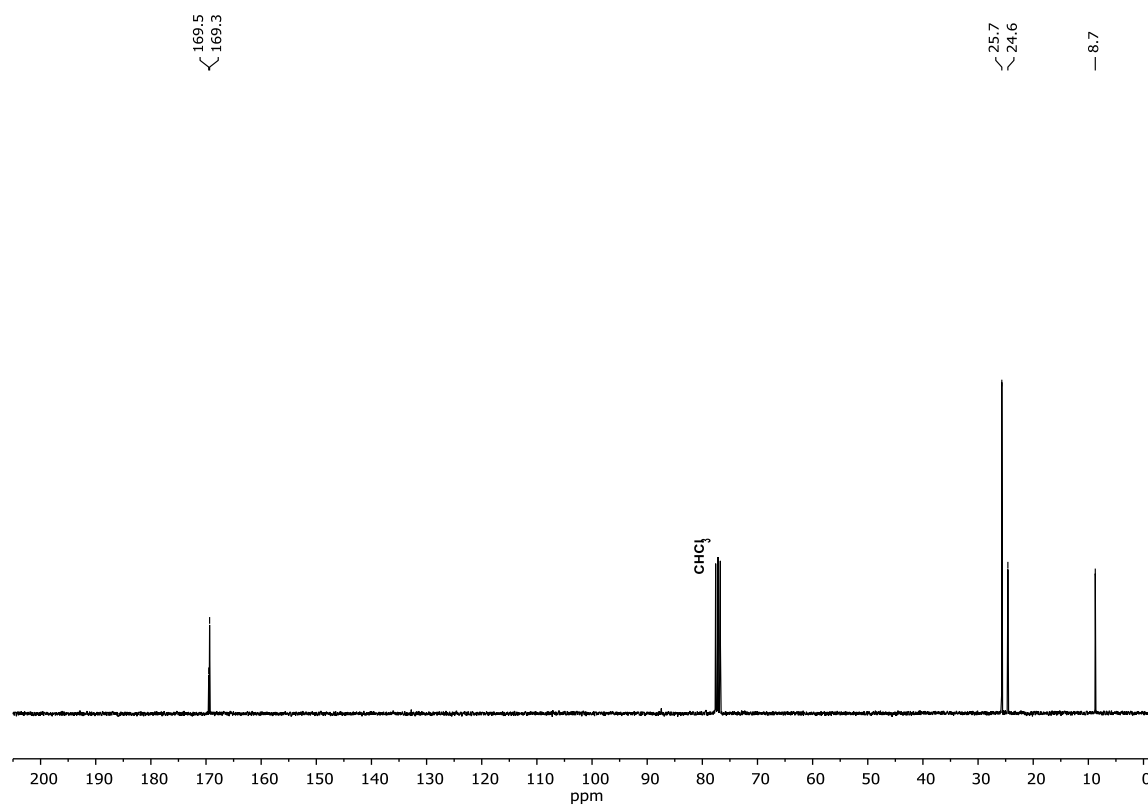
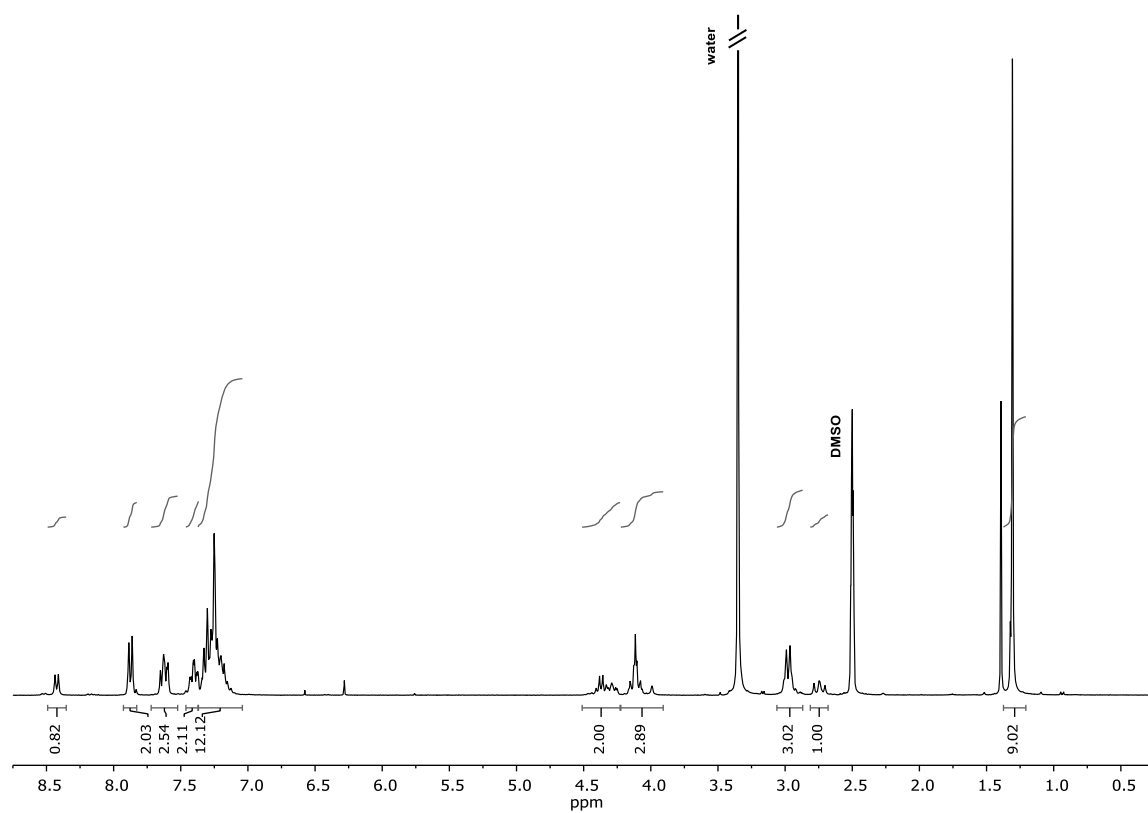
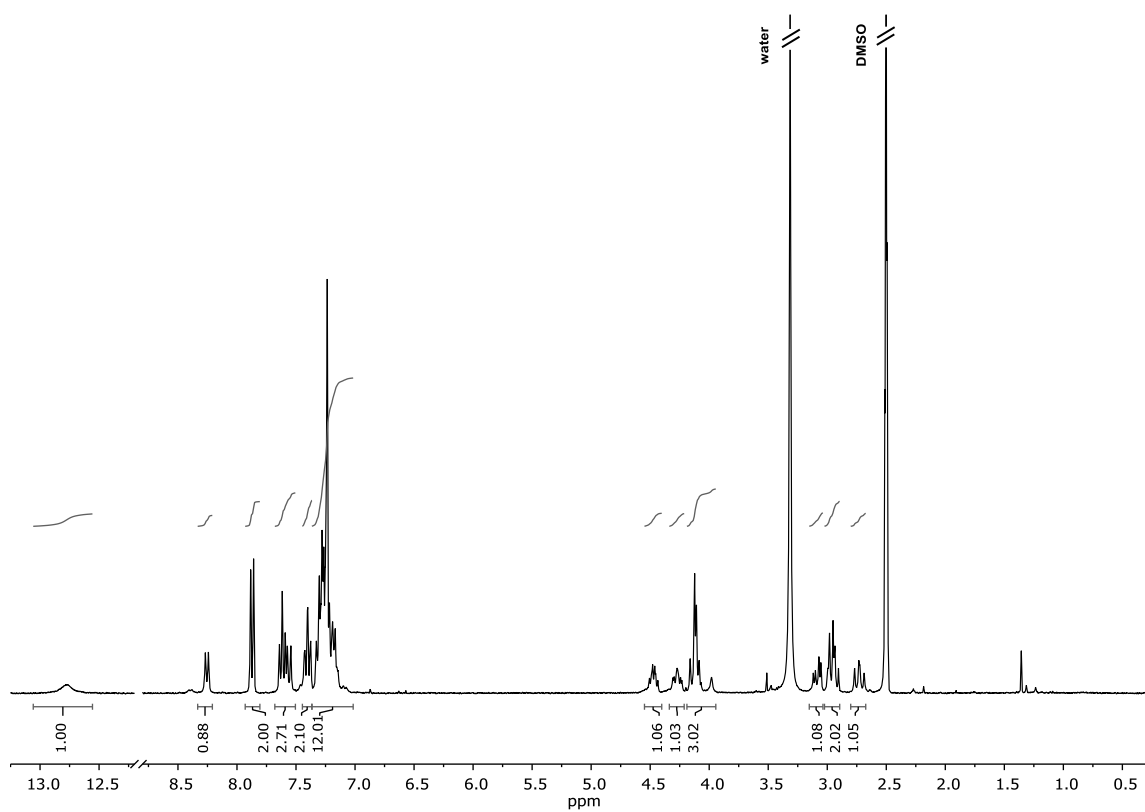
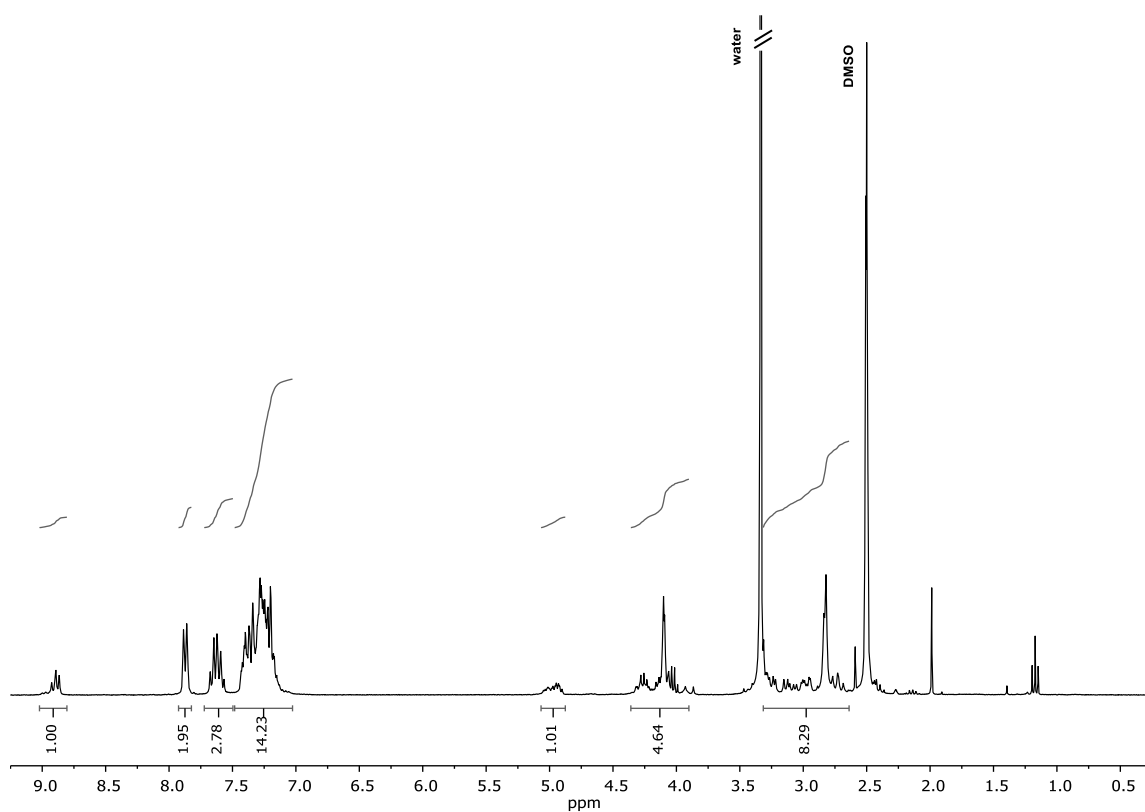


Figure 11-44: ^1H NMR spectrum of **II-30** in CDCl_3 .

Figure 11-45: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **II-30** in CDCl_3 .Figure 11-46: ^1H NMR spectrum of **III-16** in $\text{DMSO}-d_6$.

Figure 11-47: ^1H NMR spectrum of **III-17** in $\text{DMSO-}d_6$.Figure 11-48: ^1H NMR spectrum of **III-18** in $\text{DMSO-}d_6$.

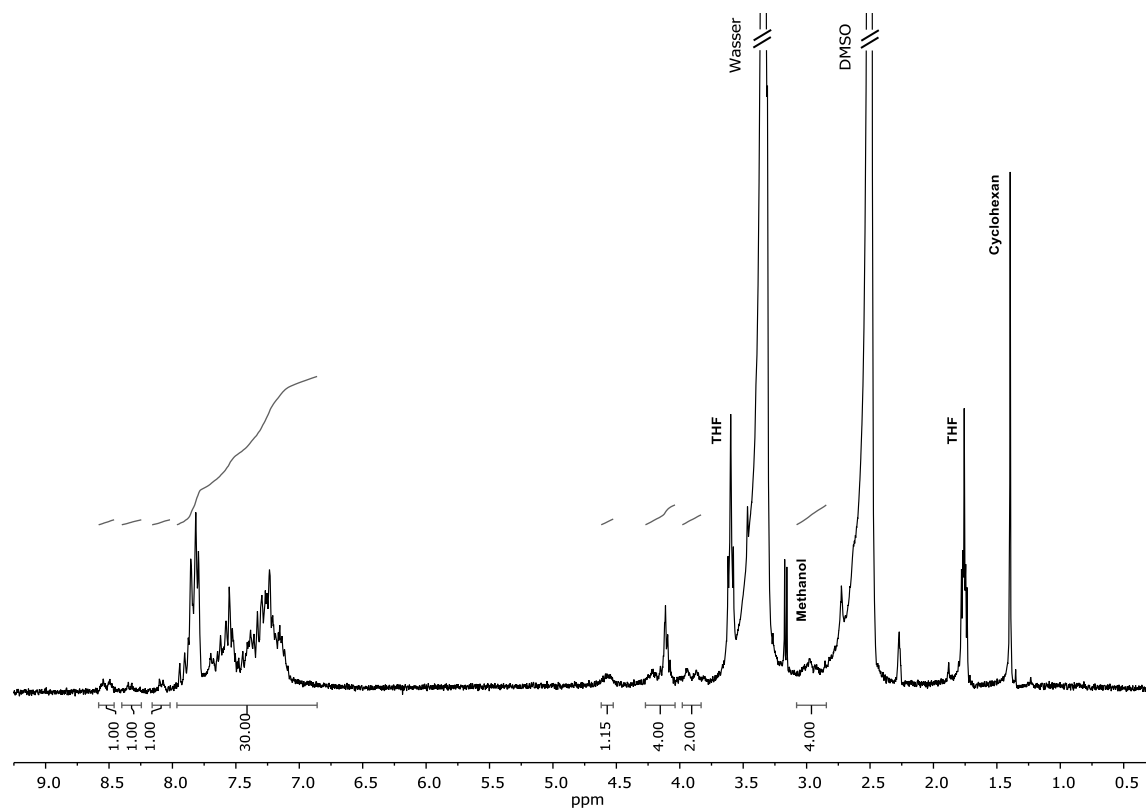


Figure 11-49: ^1H NMR spectrum of **III-13** in $\text{DMSO-}d_6$.

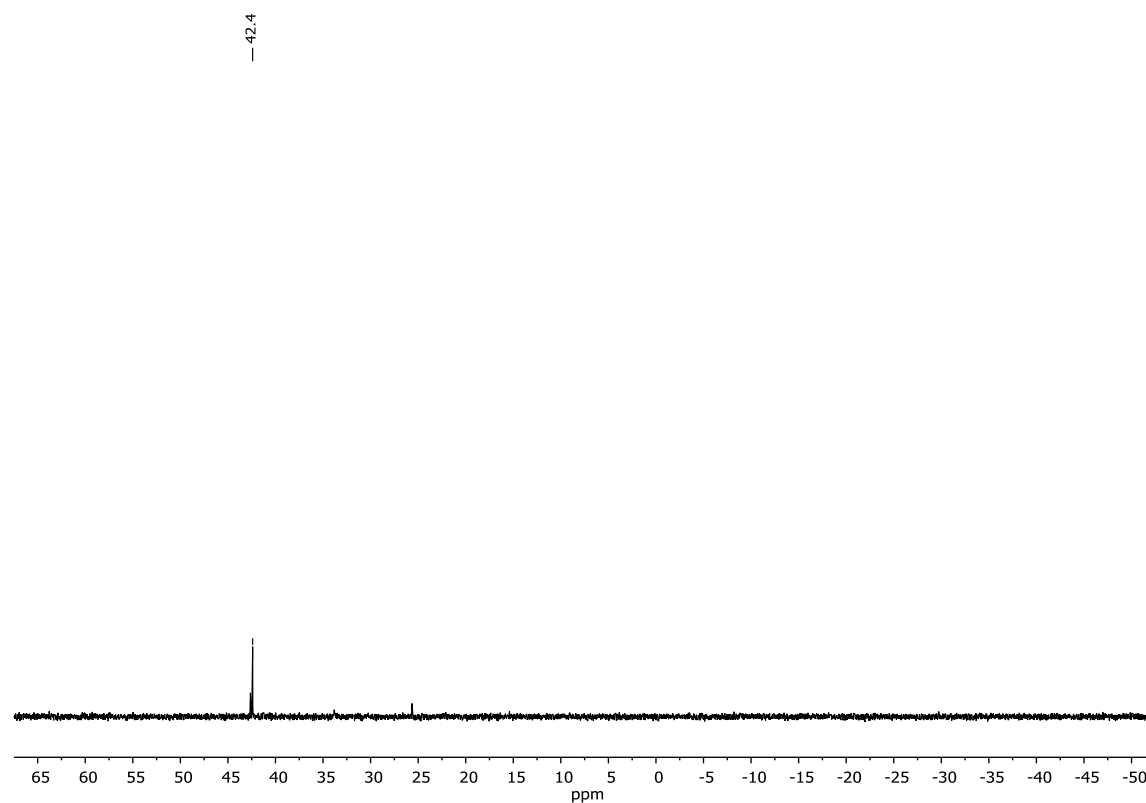
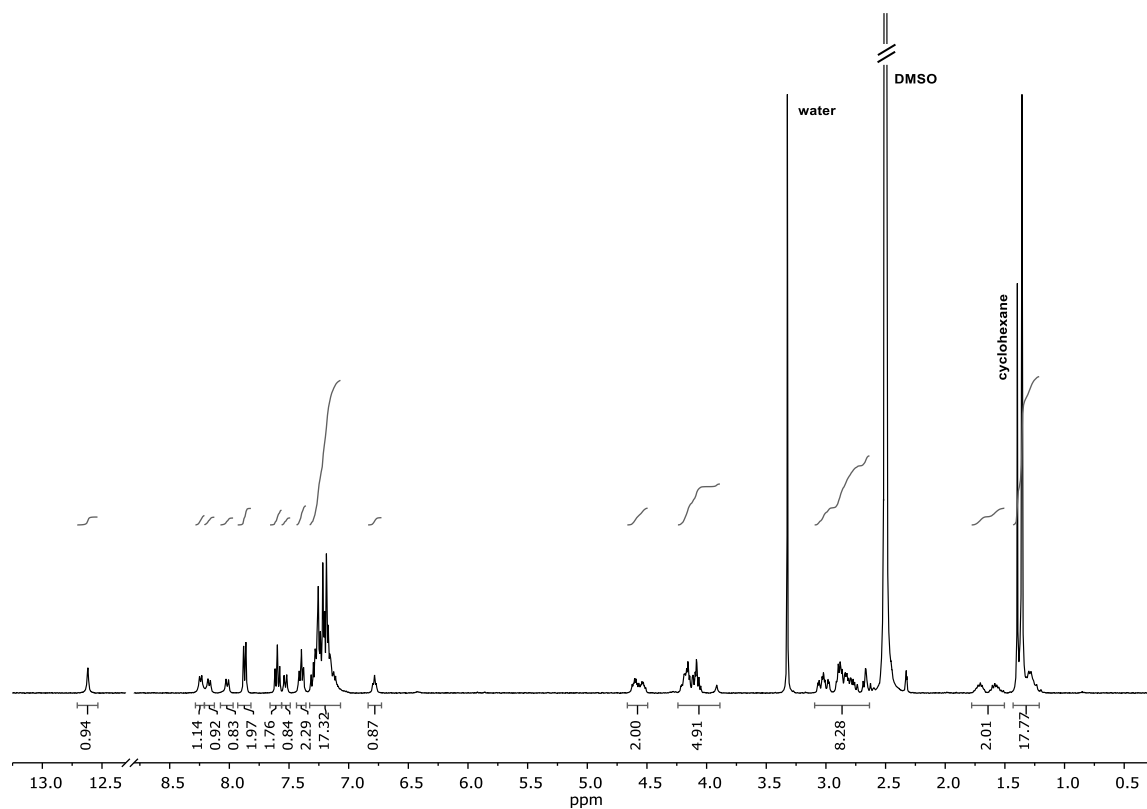
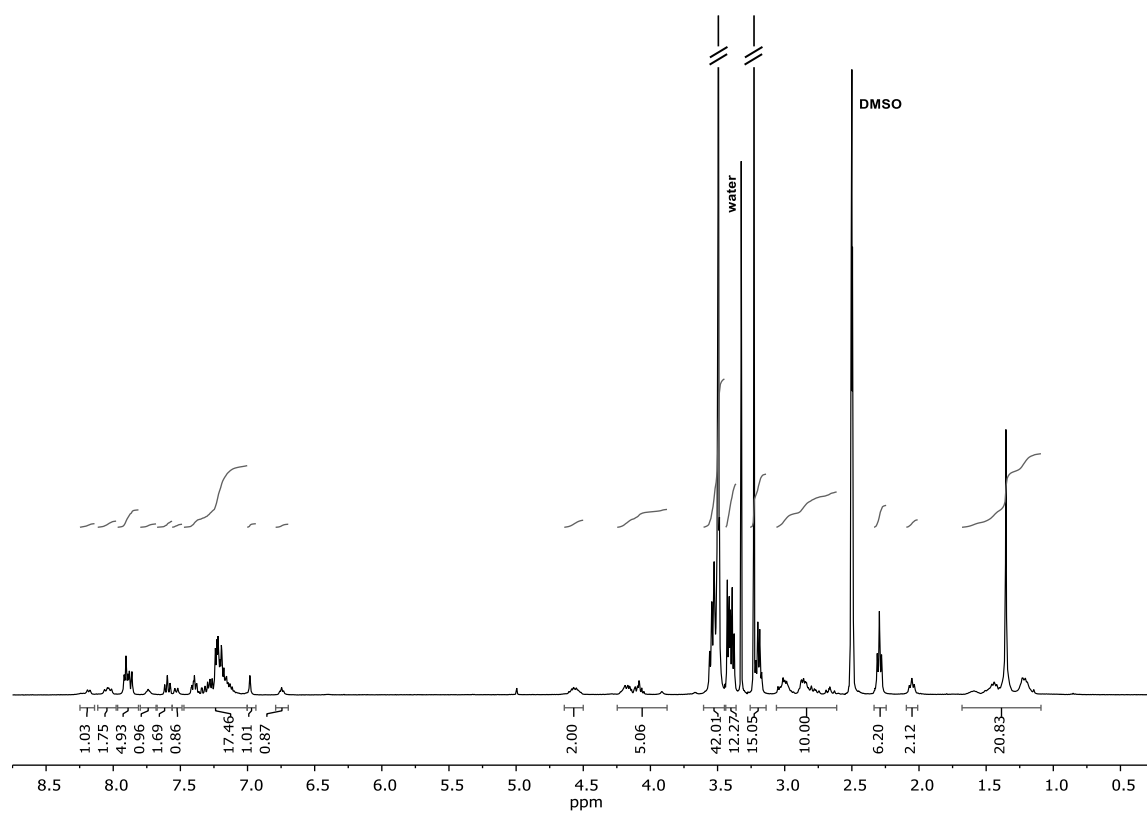
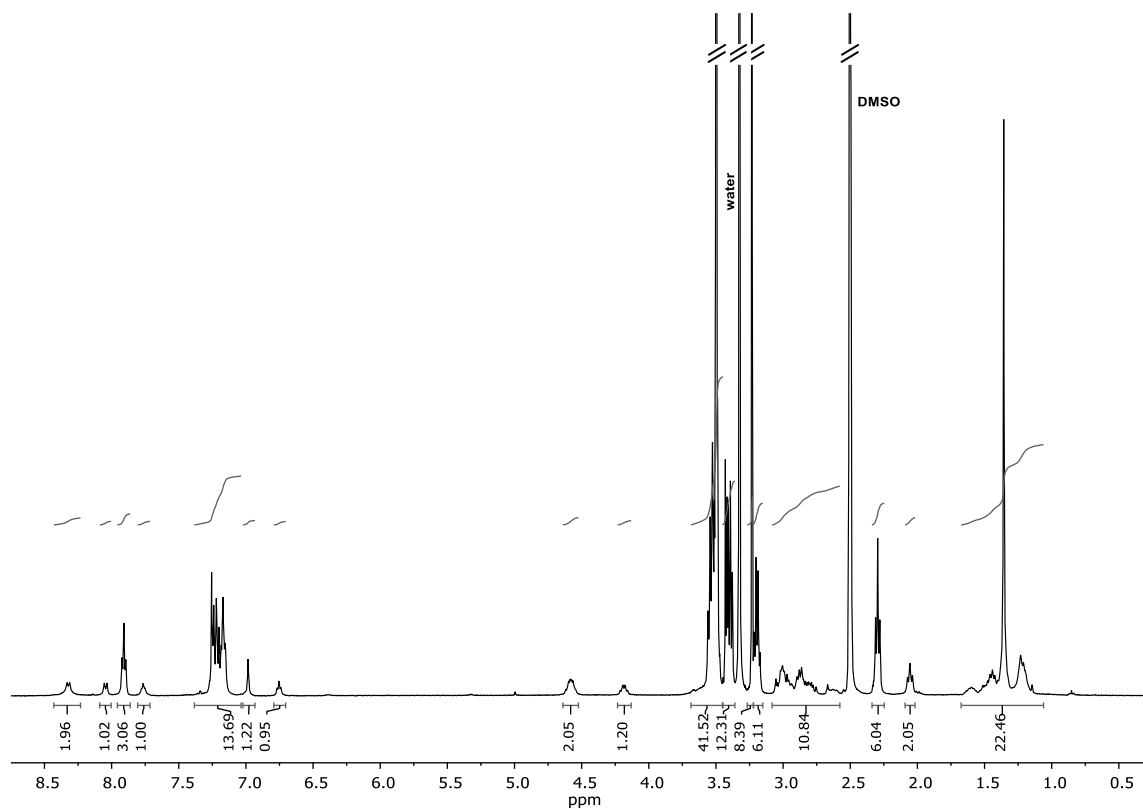
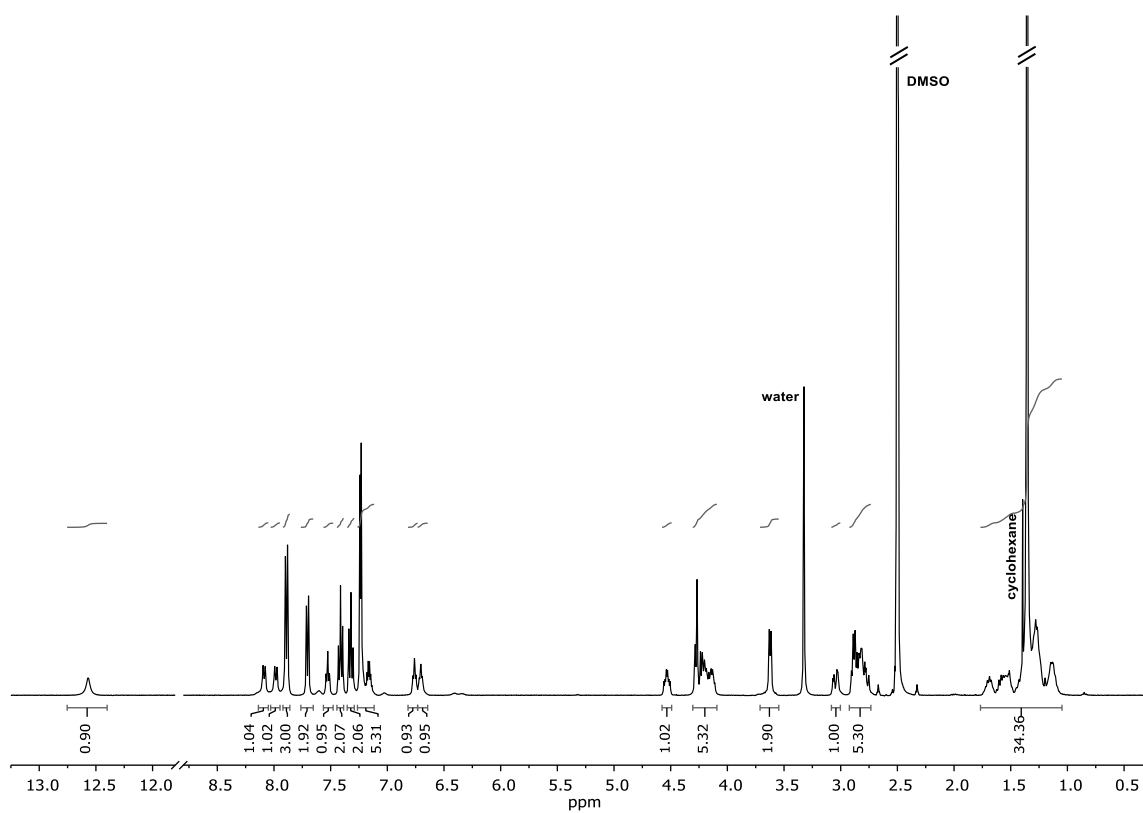
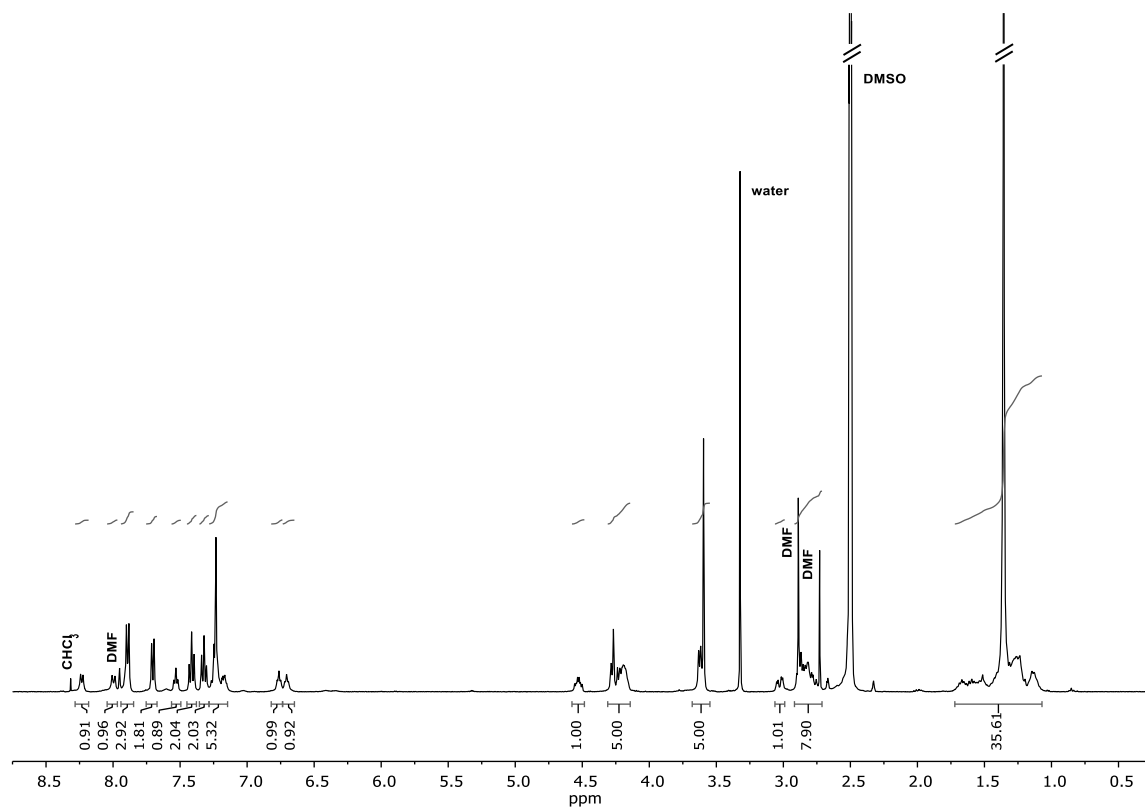
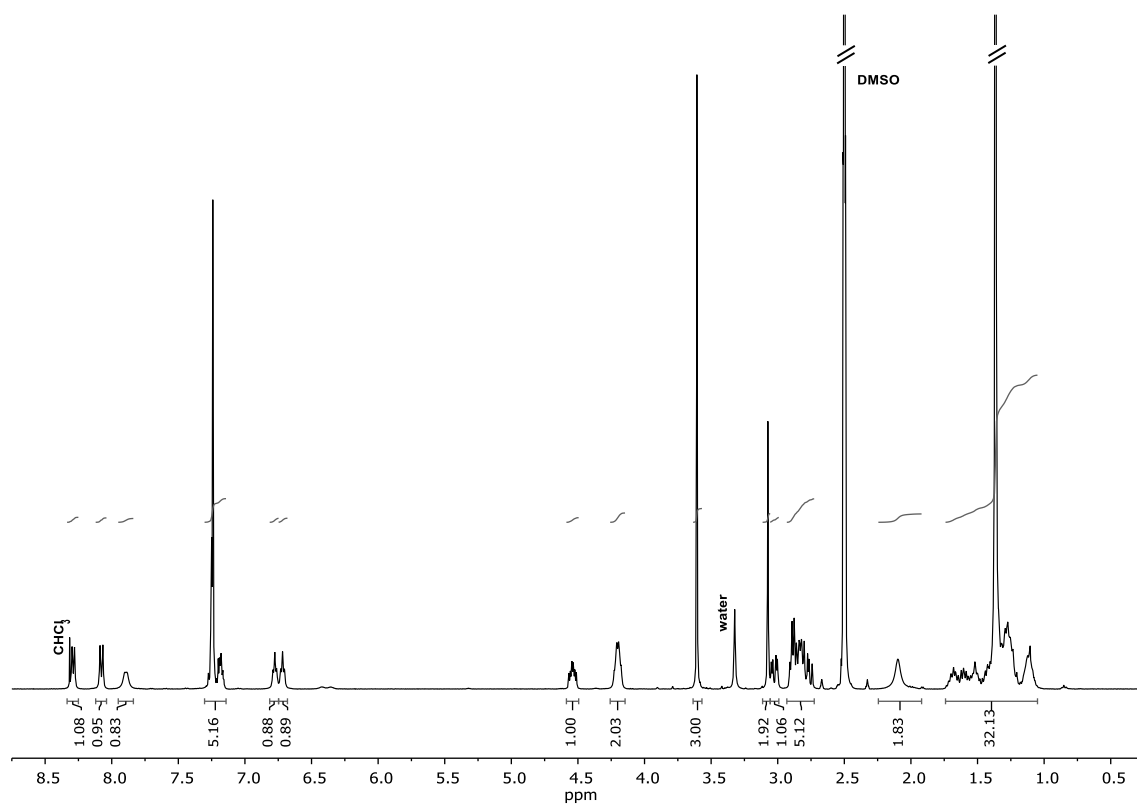
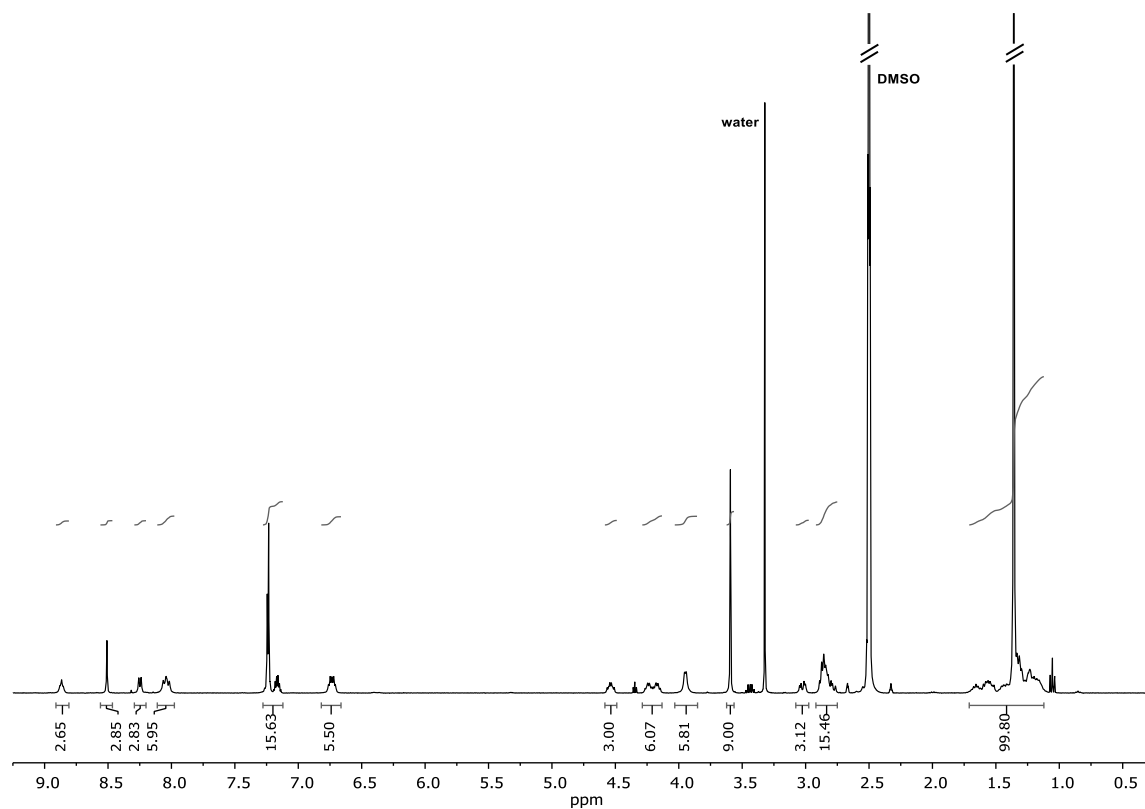
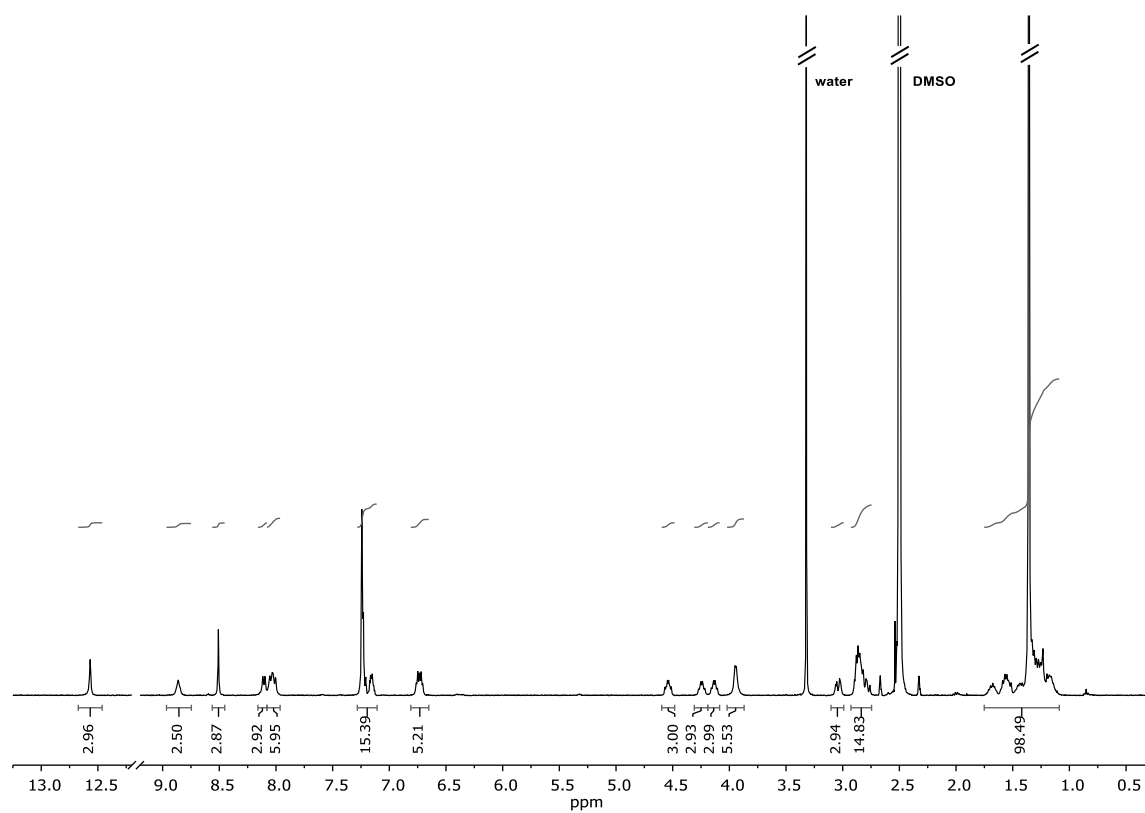


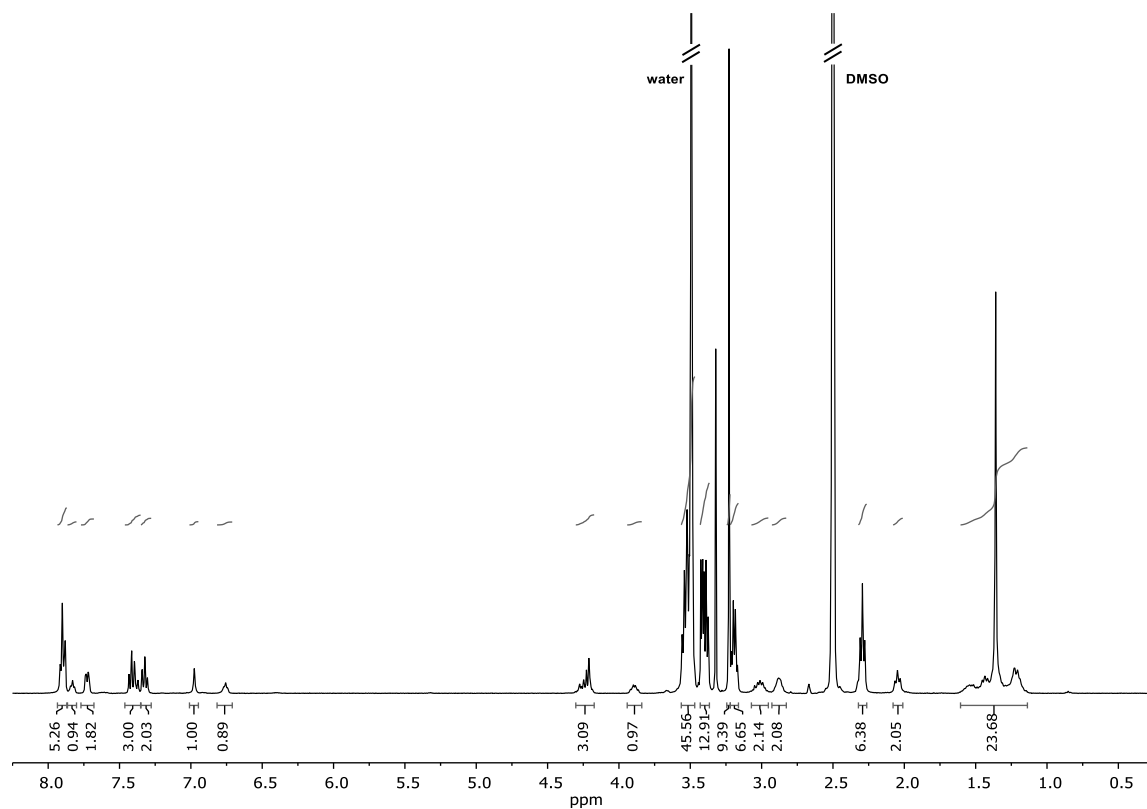
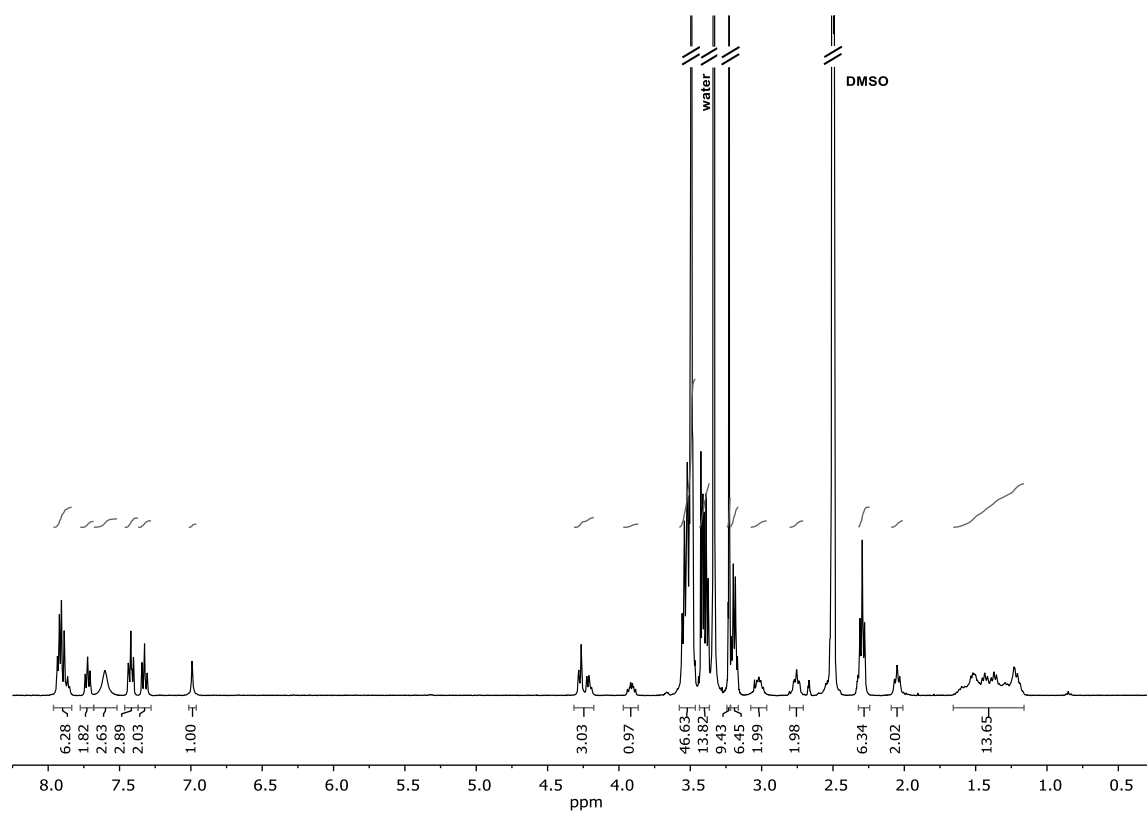
Figure 11-50: ^{31}P NMR spectrum of **III-13** in $\text{DMSO-}d_6$.

Figure 11-51: ¹H NMR spectrum of IV-7 in DMSO-*d*₆.Figure 11-52: ¹H NMR spectrum of IV-9 in DMSO-*d*₆.

Figure 11-53: ¹H NMR spectrum of IV-10 in DMSO-*d*₆.Figure 11-54: ¹H NMR spectrum of IV-14 in DMSO-*d*₆.

Figure 11-55: ¹H NMR spectrum of **IV-15** in DMSO-*d*₆.Figure 11-56: ¹H NMR spectrum of **IV-16** in DMSO-*d*₆.

Figure 11-57: ¹H NMR spectrum of IV-17 in DMSO-*d*₆.Figure 11-58: ¹H NMR spectrum of IV-18 in DMSO-*d*₆.

Figure 11-59: ¹H NMR spectrum of IV-20 in DMSO-*d*₆.Figure 11-60: ¹H NMR spectrum of IV-21 in DMSO-*d*₆.

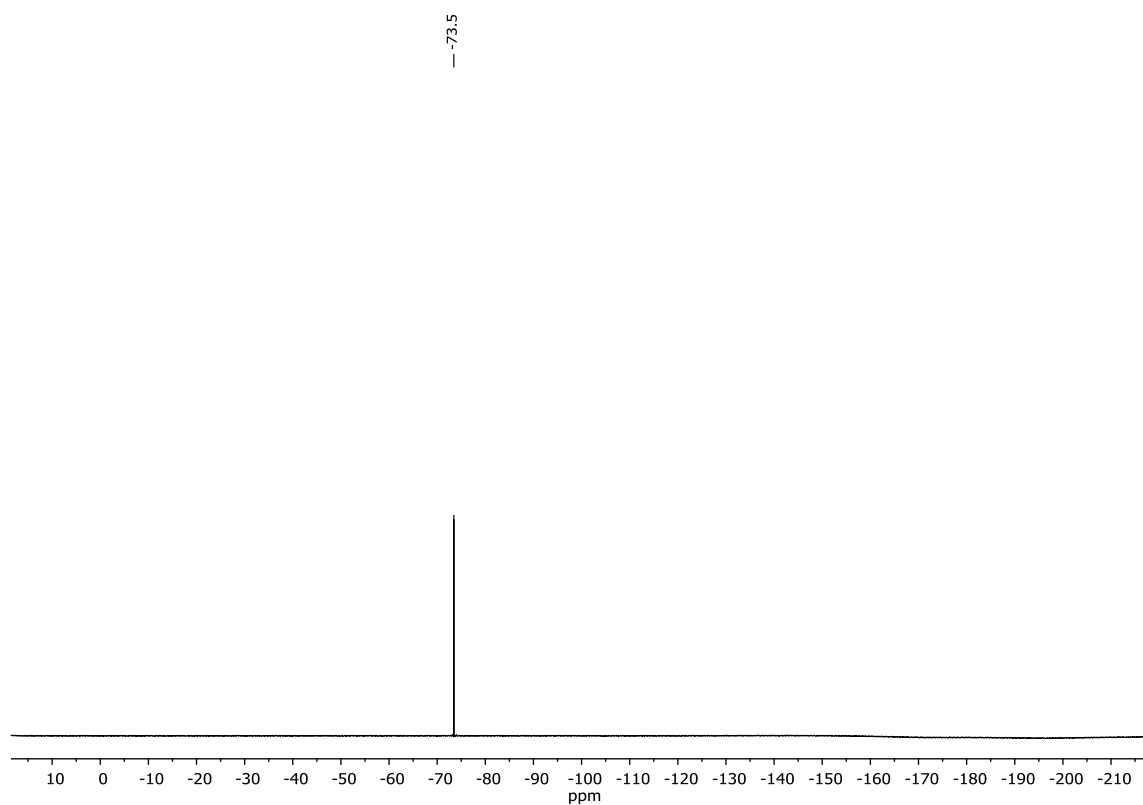


Figure 11-61: $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **IV-21** in $\text{DMSO}-d_6$.

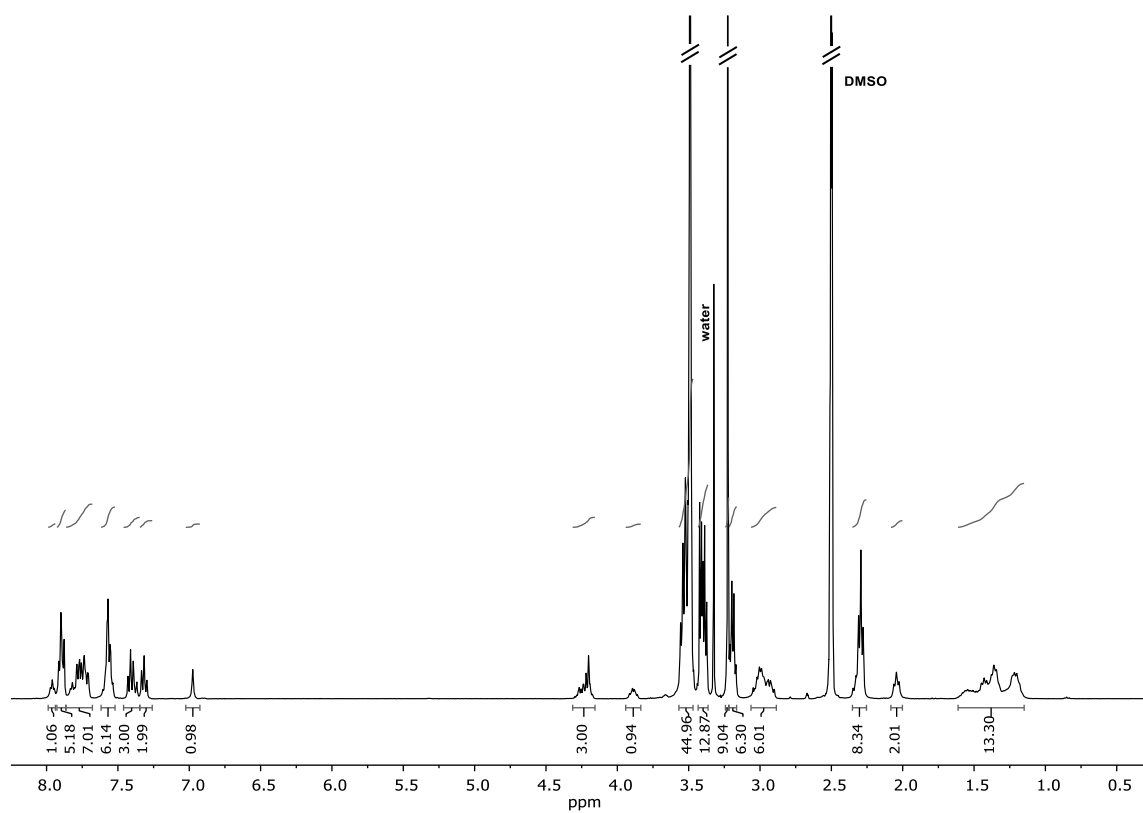


Figure 11-62: ^1H NMR spectrum of **IV-22** in $\text{DMSO}-d_6$.

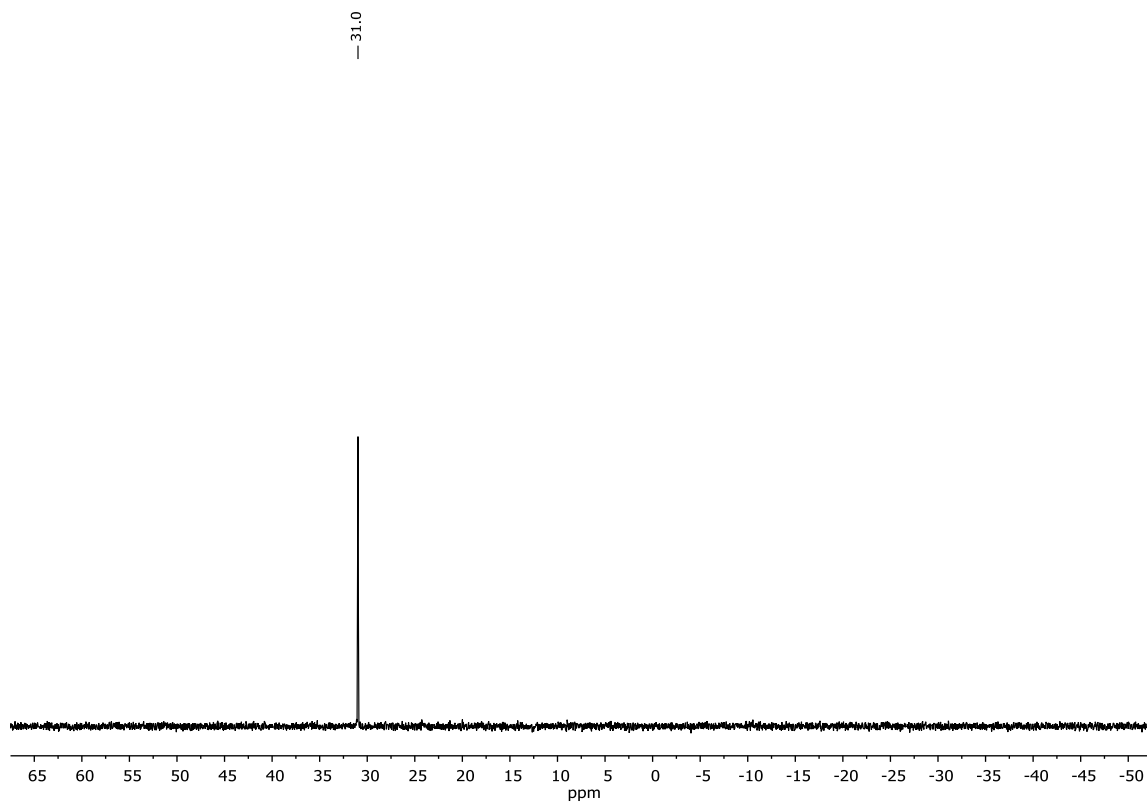


Figure 11-63: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **IV-22** in $\text{DMSO-}d_6$.

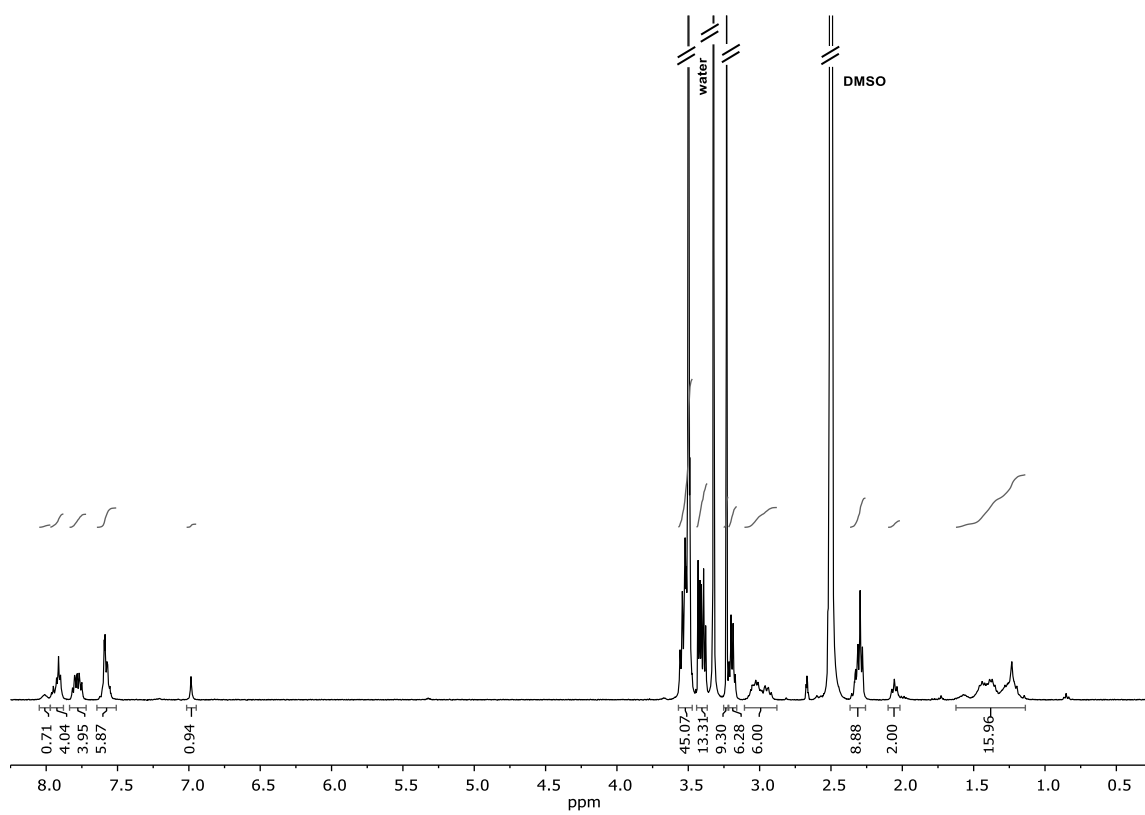


Figure 11-64: ^1H NMR spectrum of **IV-23** in $\text{DMSO-}d_6$.

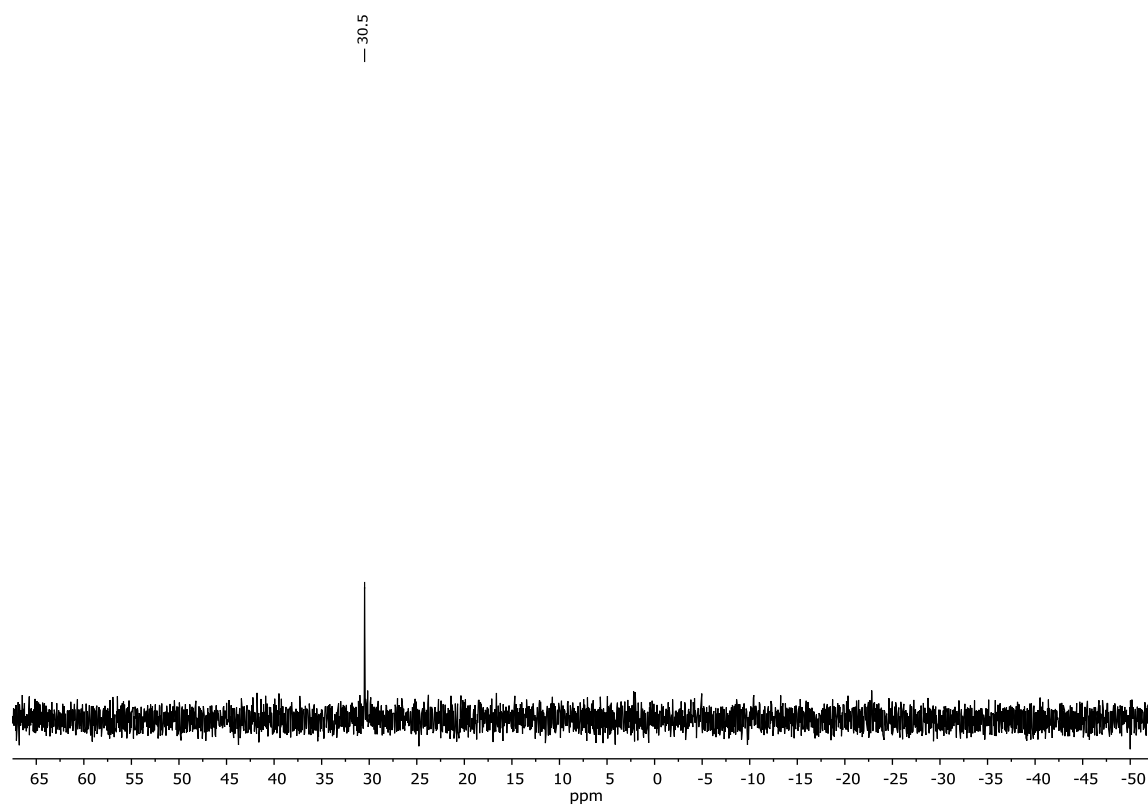


Figure 11-65: ³¹P{¹H} NMR spectrum of **IV-23** in DMSO-*d*₆.

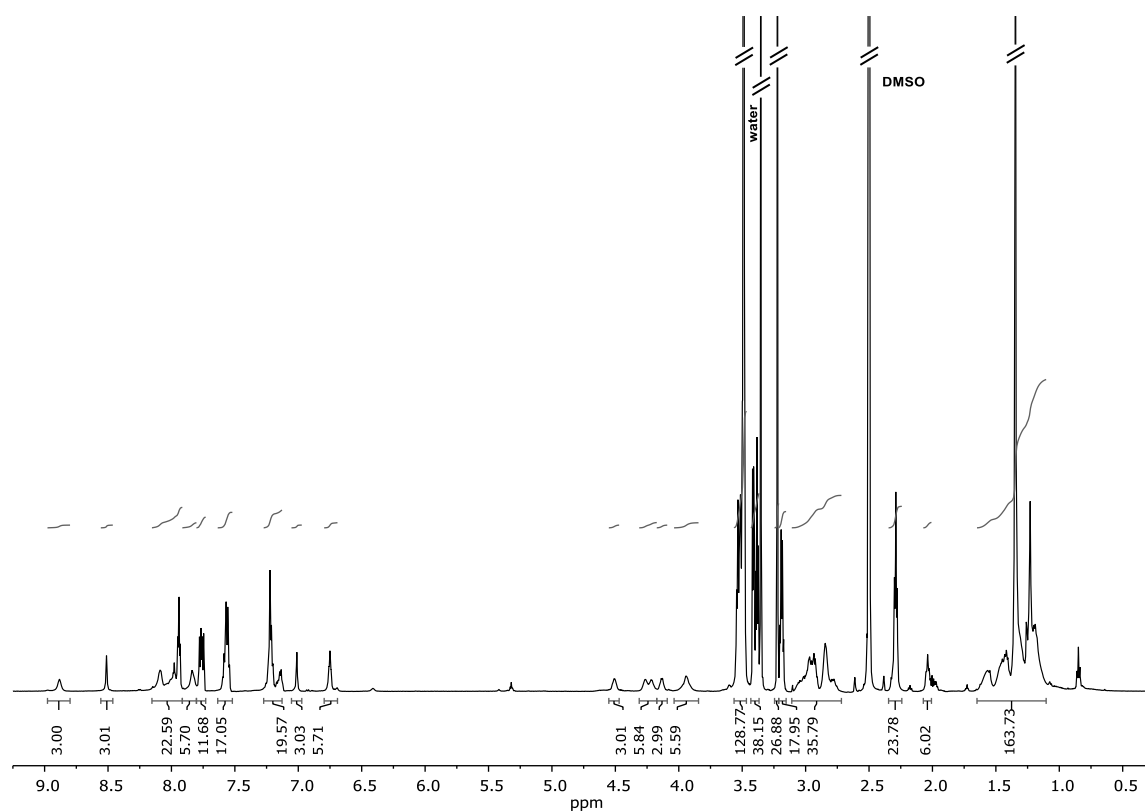


Figure 11-66: ¹H NMR spectrum of **IV-24** in DMSO-*d*₆.

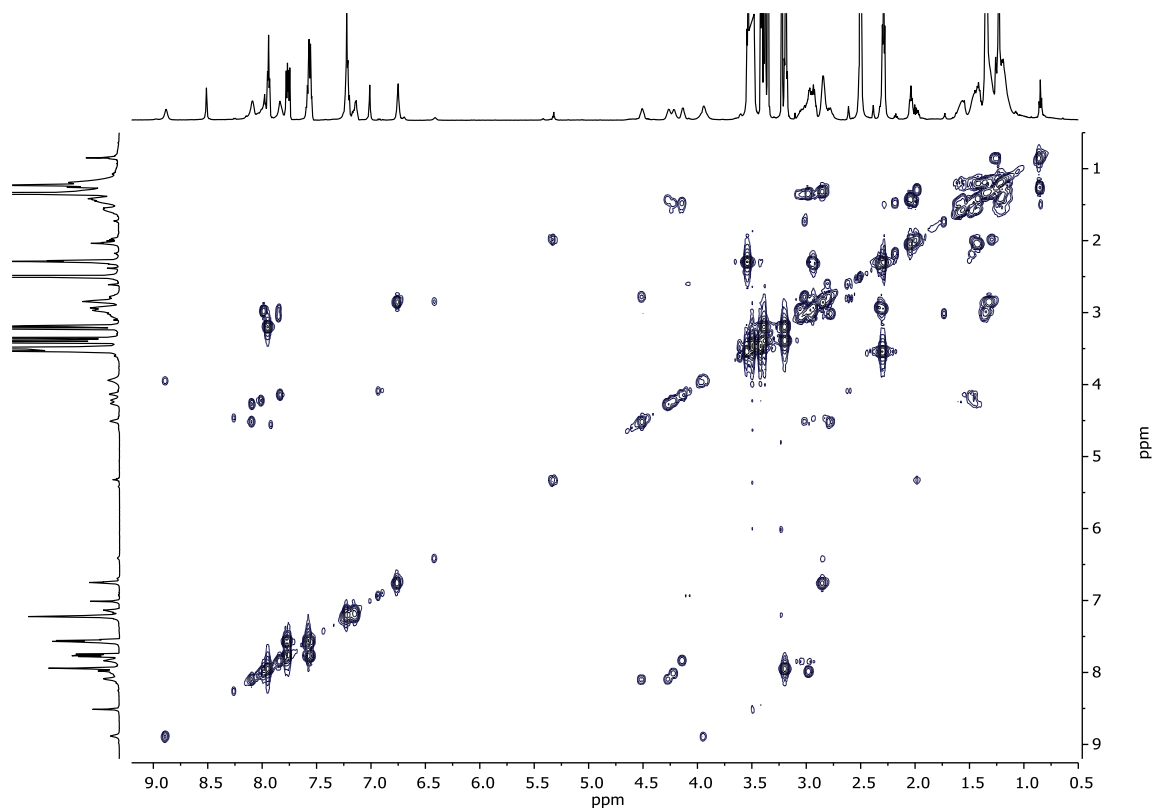


Figure 11-67: COSY NMR spectrum of **IV-24** in DMSO- d_6 .

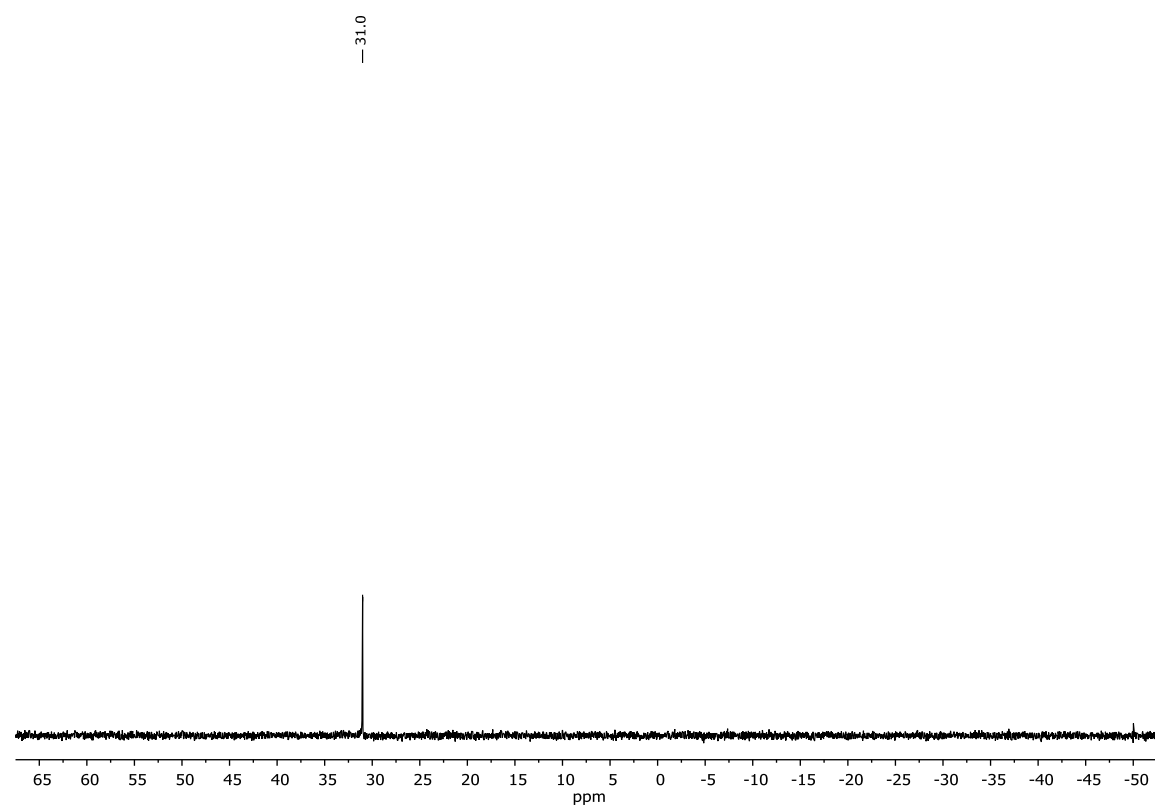


Figure 11-68: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **IV-24** in DMSO- d_6 .

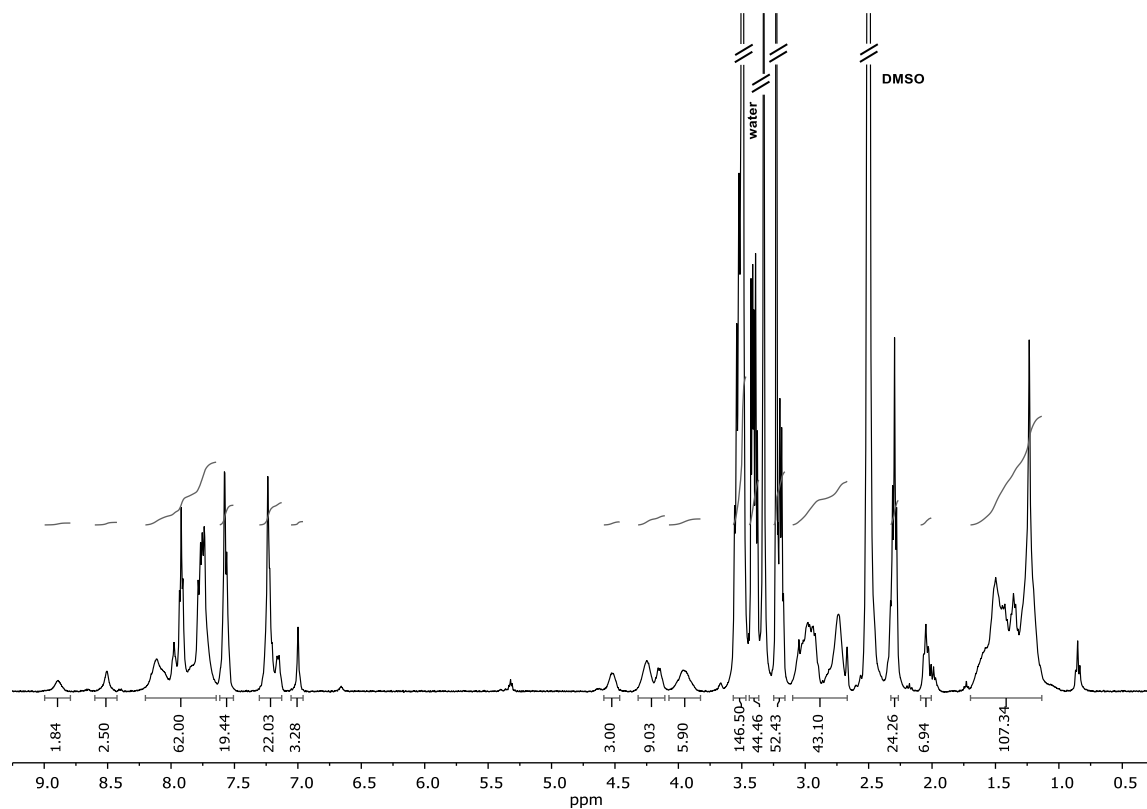


Figure 11-69: ^1H NMR spectrum of IV-5 · 6 TFA in $\text{DMSO-}d_6$.

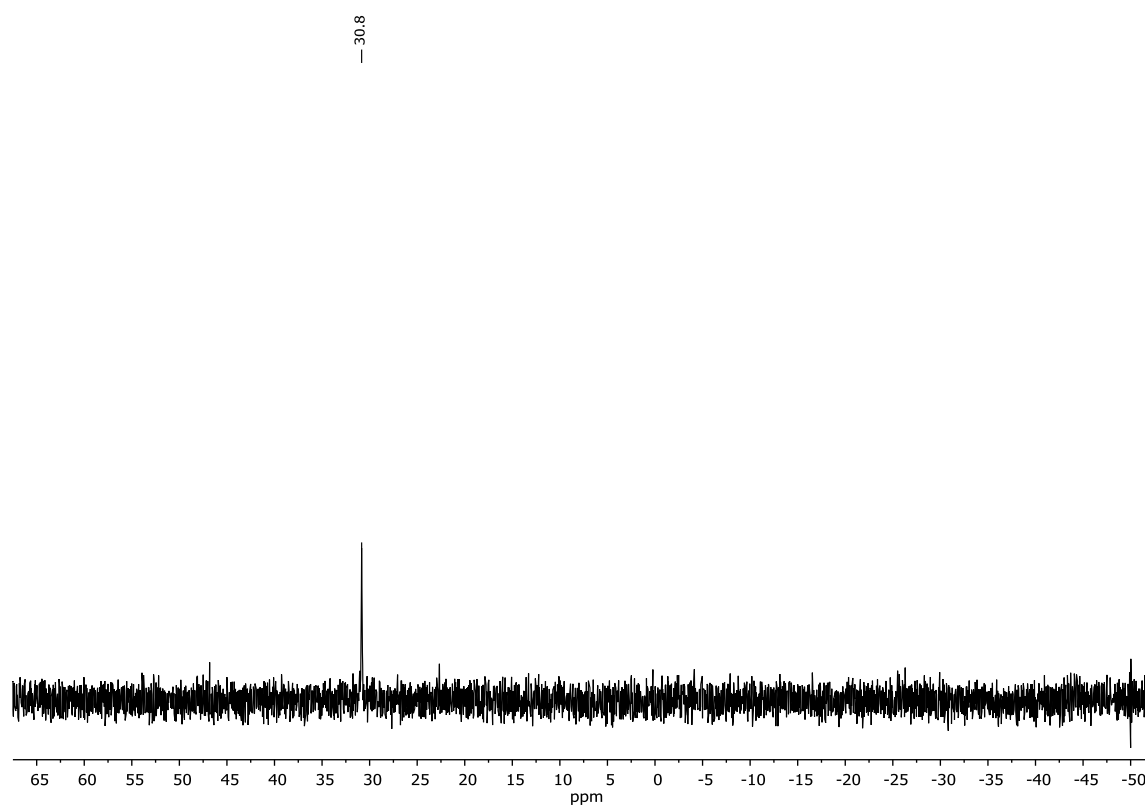


Figure 11-70: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of IV-5 · 6 TFA in $\text{DMSO-}d_6$.

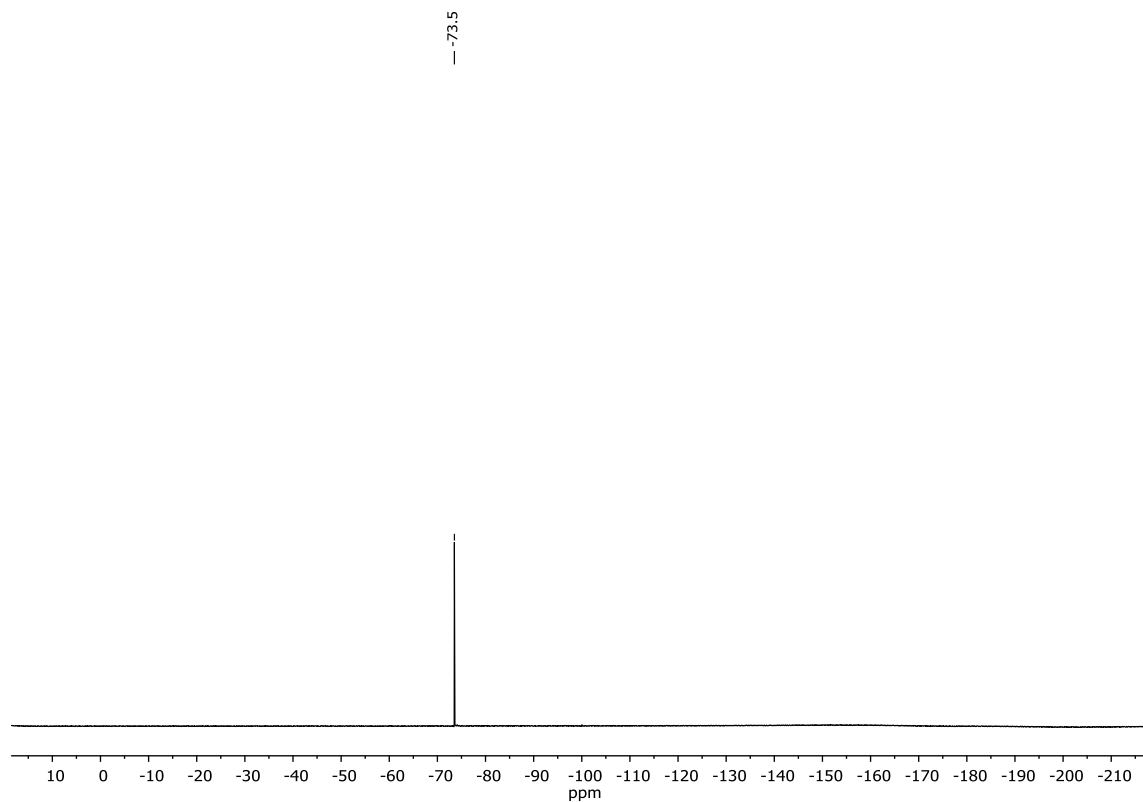


Figure 11-71: $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **IV-5** · **6 TFA** in $\text{DMSO}-d_6$.

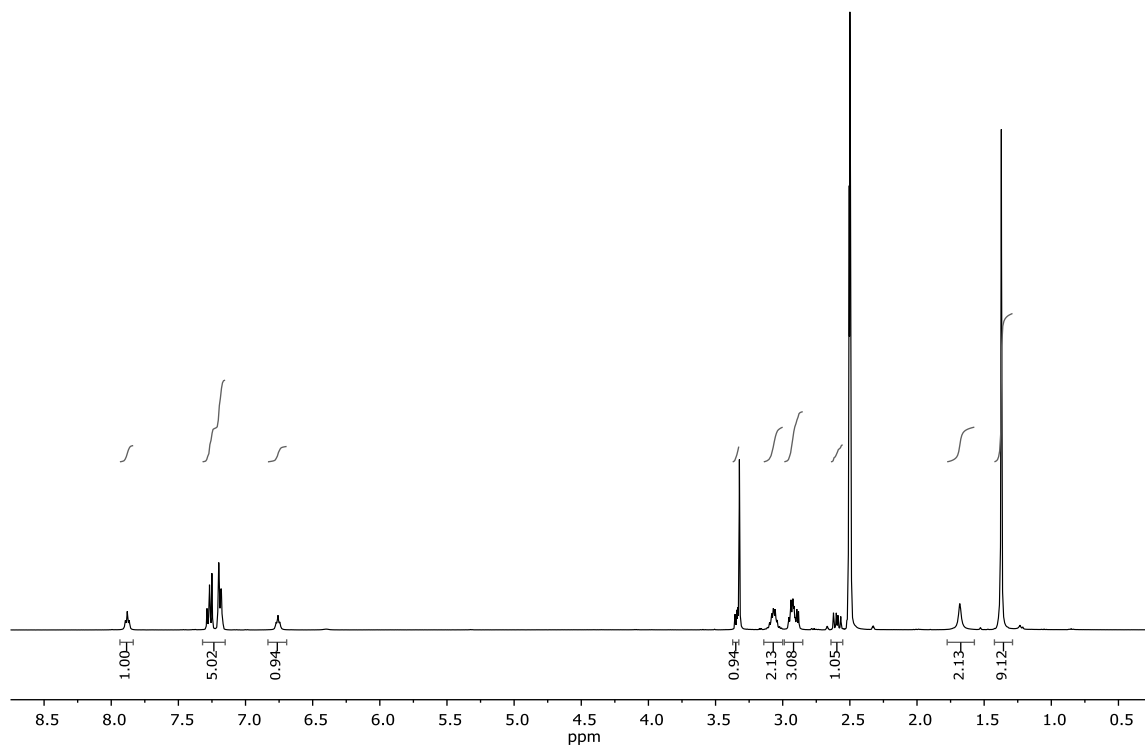
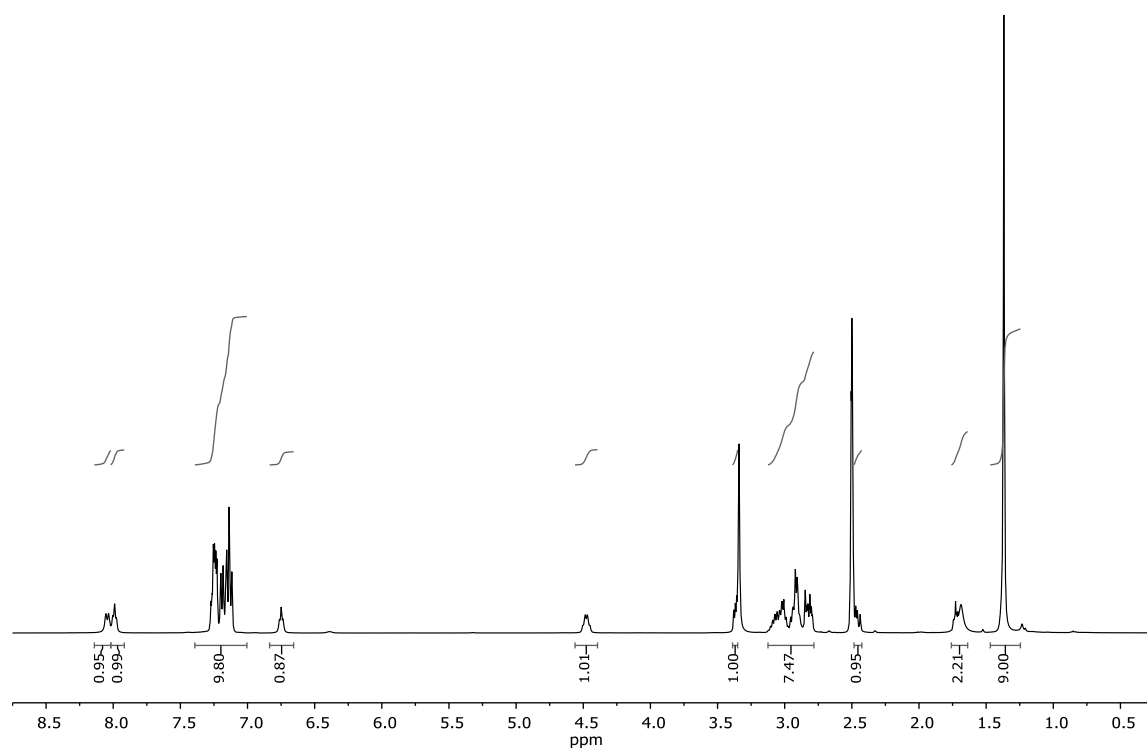
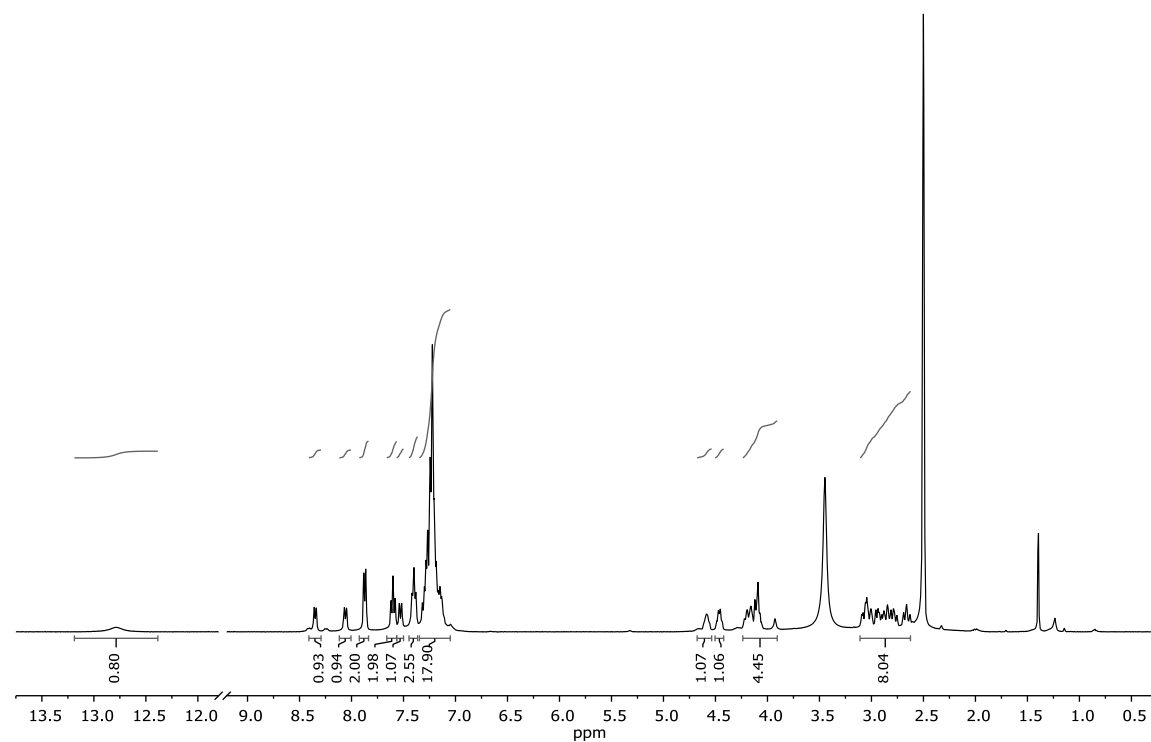


Figure 11-72: ^1H NMR spectrum of **V-8** in $\text{DMSO}-d_6$.

Figure 11-73: ^1H NMR spectrum of **V-9** in $\text{DMSO}-d_6$.Figure 11-74: ^1H NMR spectrum of **V-9** in $\text{DMSO}-d_6$.

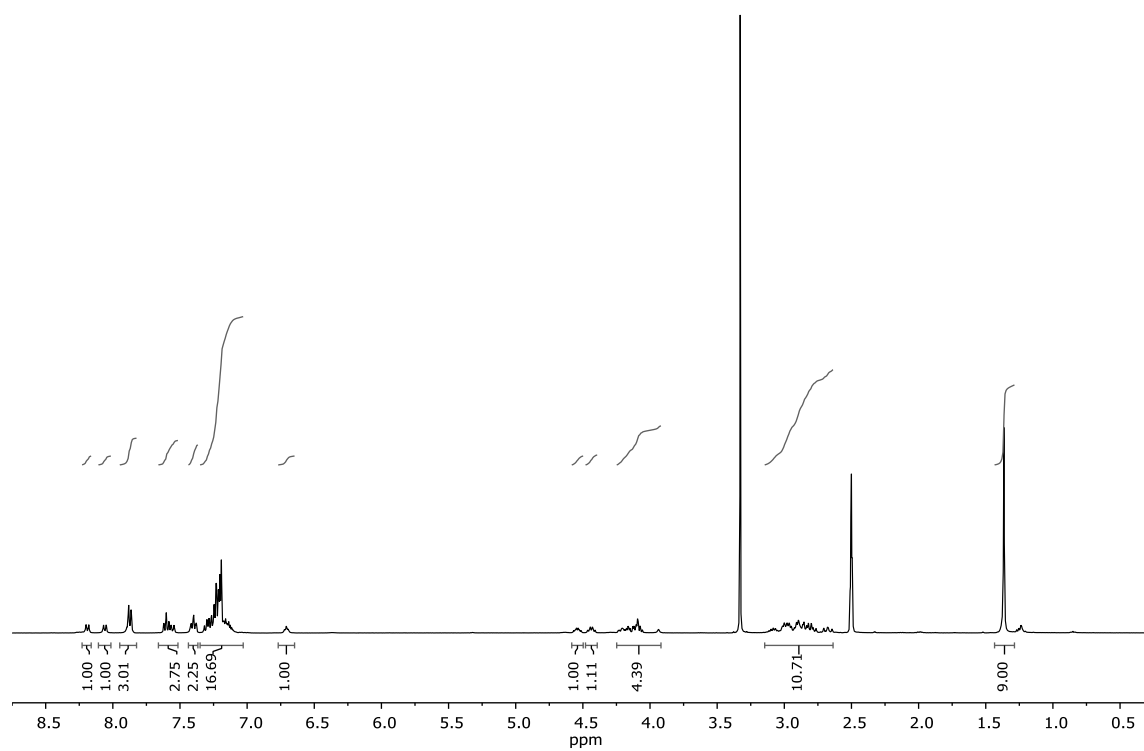


Figure 11-75: ^1H NMR spectrum of **V-11** in $\text{DMSO}-d_6$.

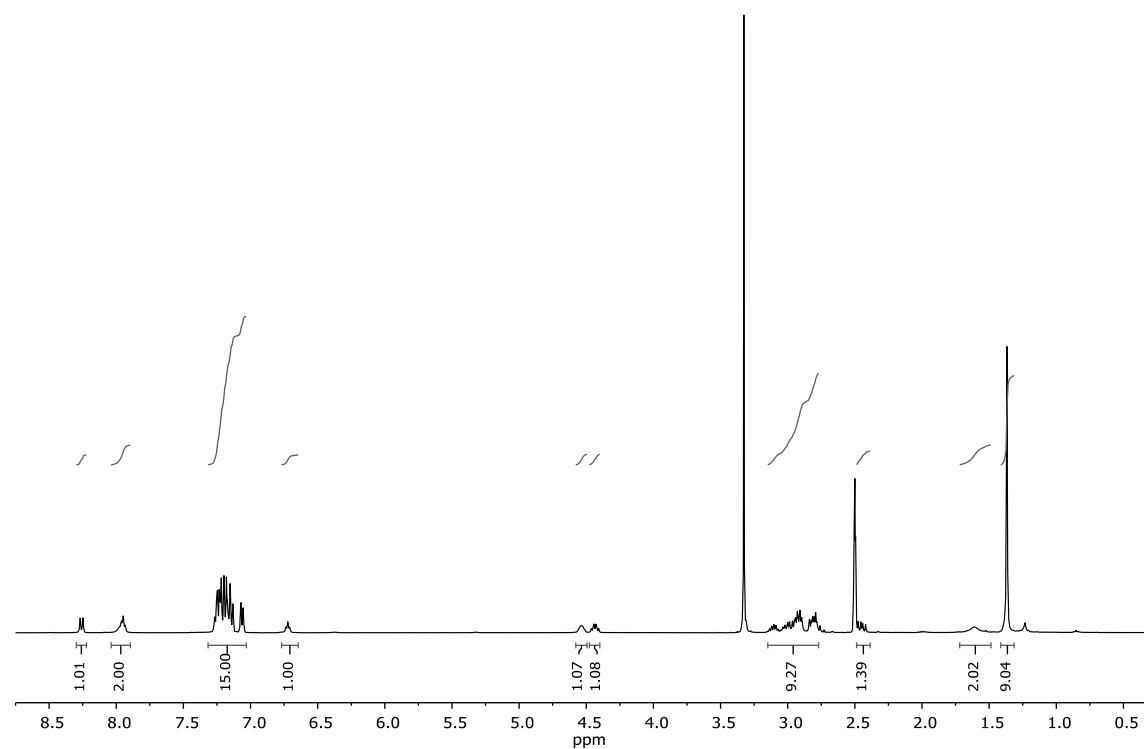
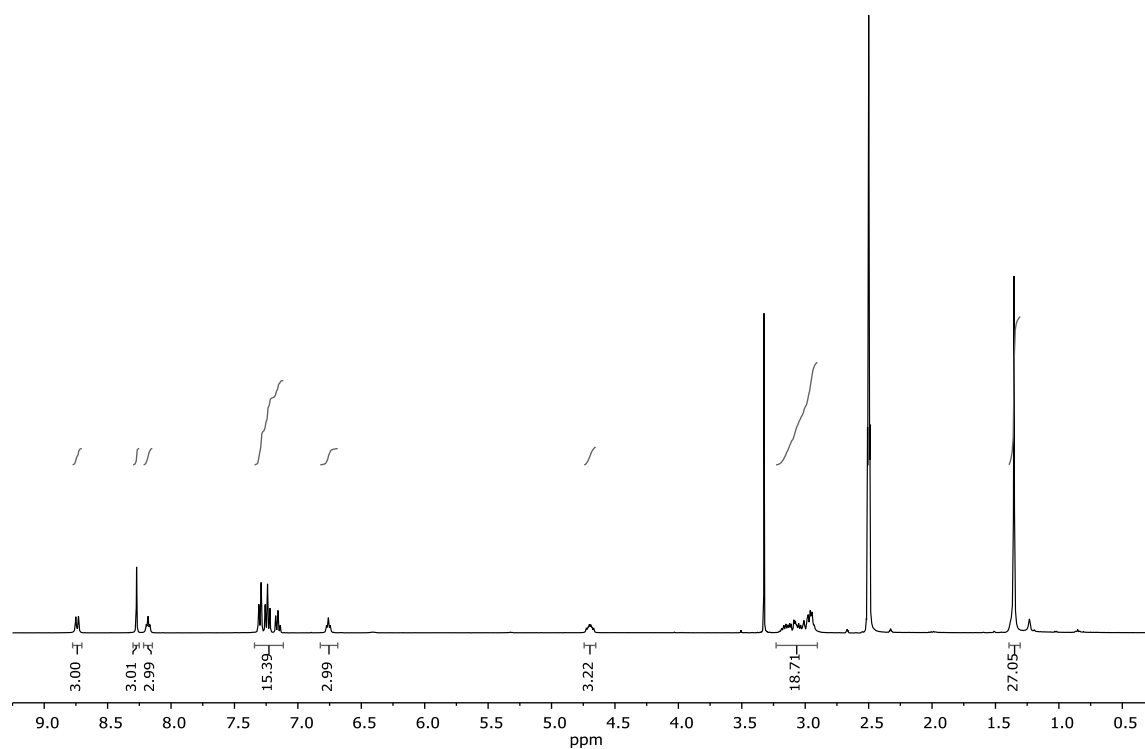
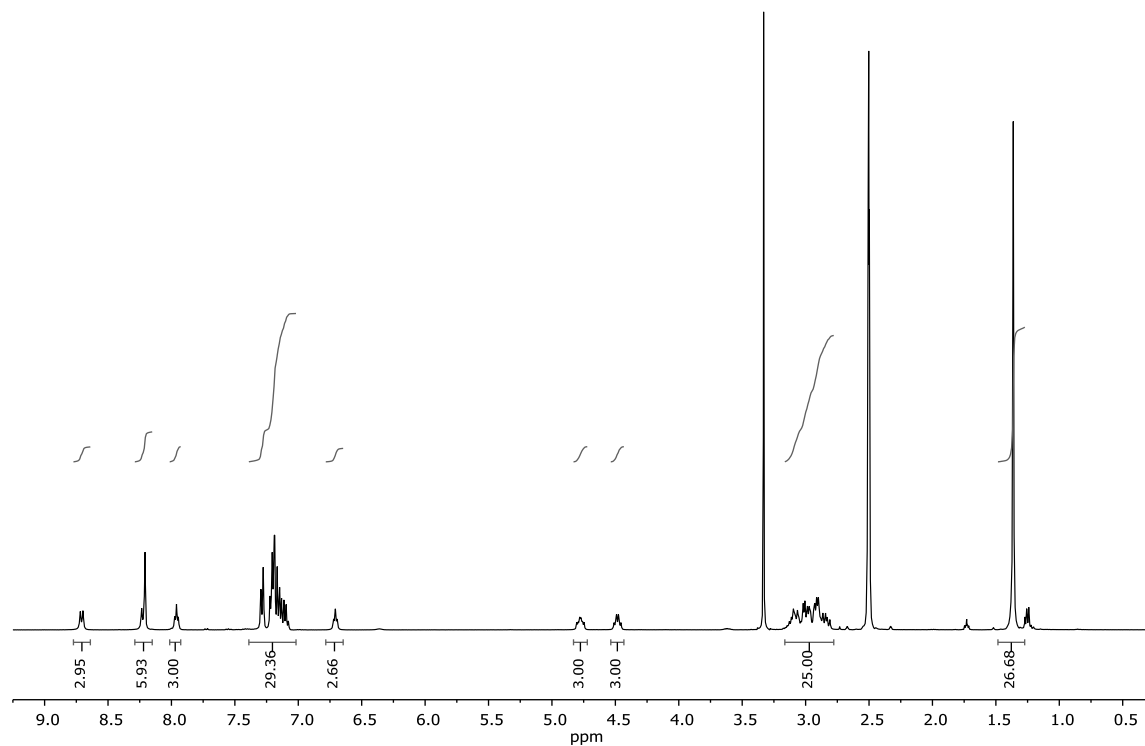


Figure 11-76: ^1H NMR spectrum of **V-12** in $\text{DMSO}-d_6$.

Figure 11-77: ¹H NMR spectrum of V-14 in DMSO-*d*₆.Figure 11-78: ¹H NMR spectrum of V-15 in DMSO-*d*₆.

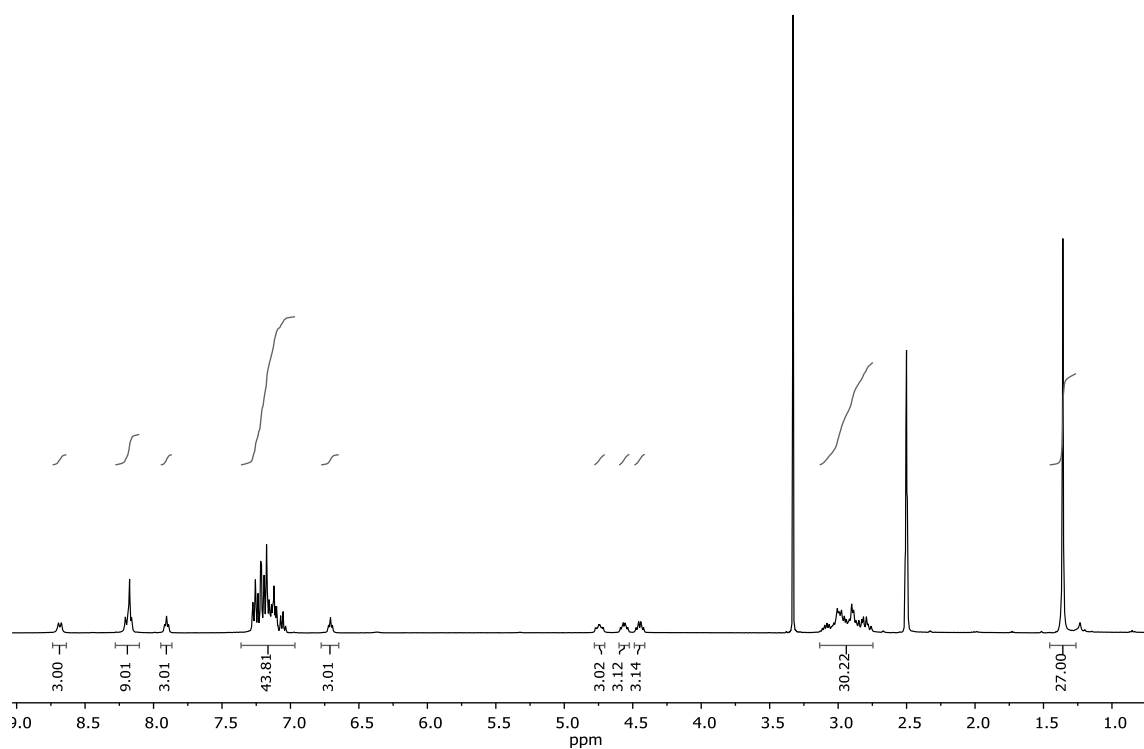


Figure 11-79: ¹H NMR spectrum of **V-16** in DMSO-*d*₆.

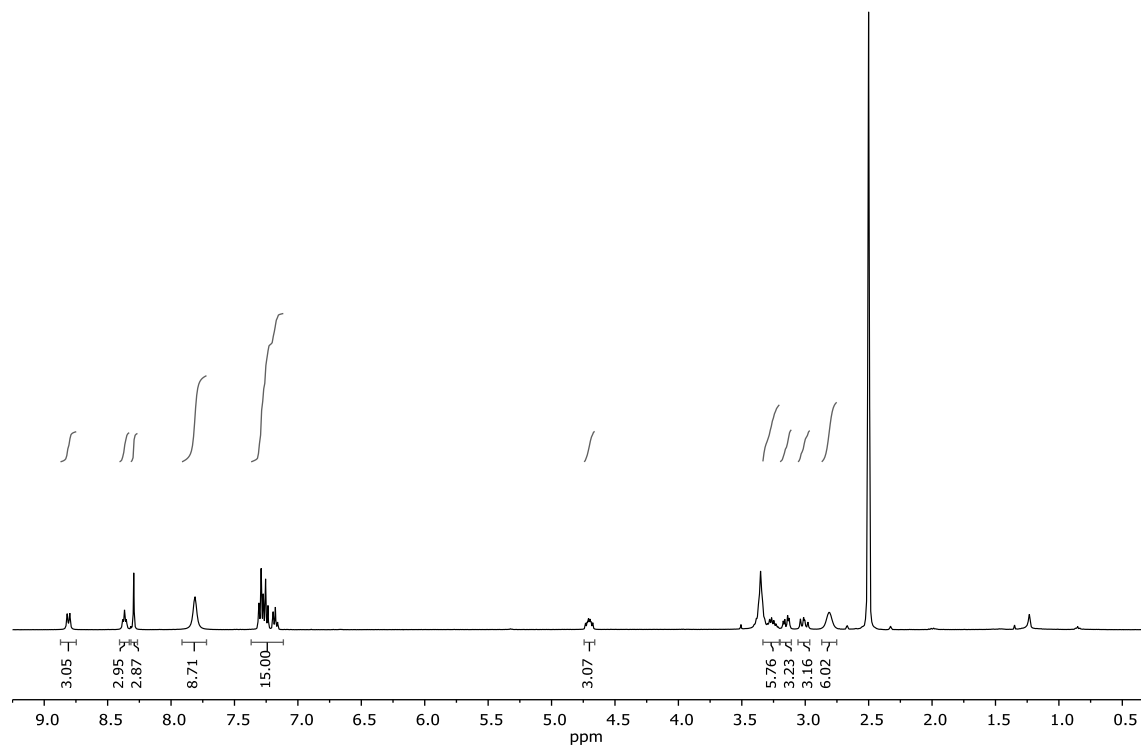


Figure 11-80: ¹H NMR spectrum of **V-17** in DMSO-*d*₆.

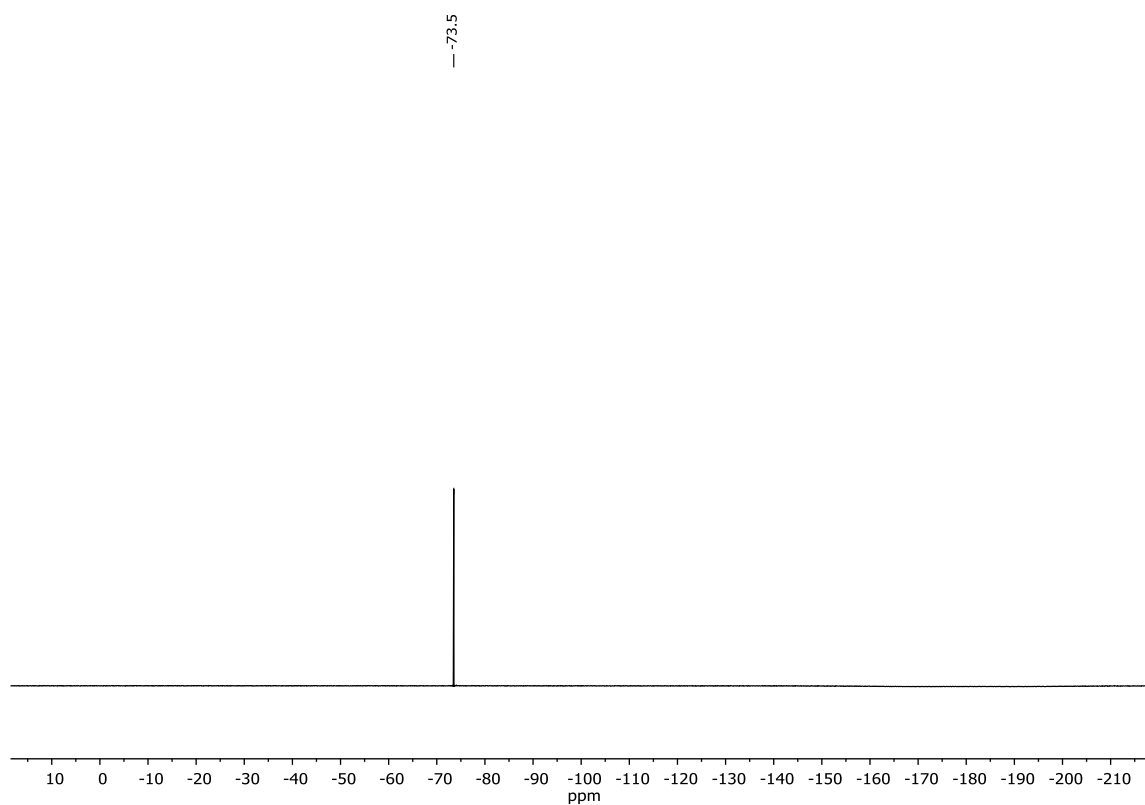


Figure 11-81: $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **V-17** in $\text{DMSO}-d_6$.

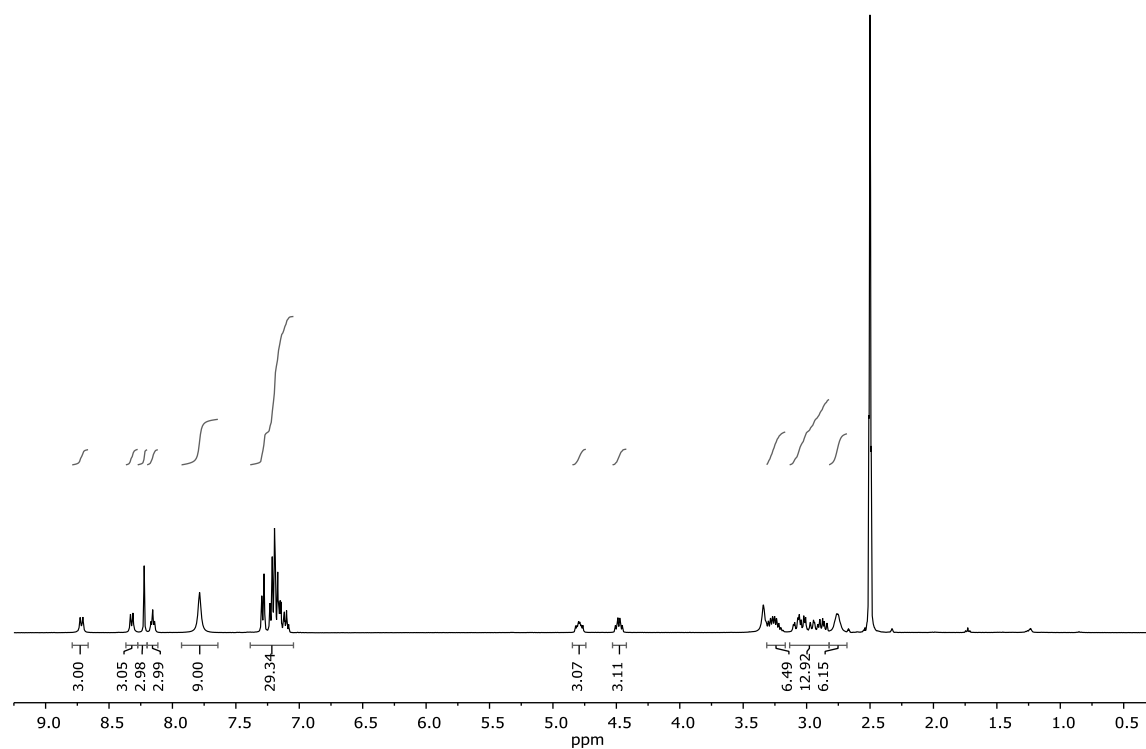


Figure 11-82: ^1H NMR spectrum of **V-18** in $\text{DMSO}-d_6$.

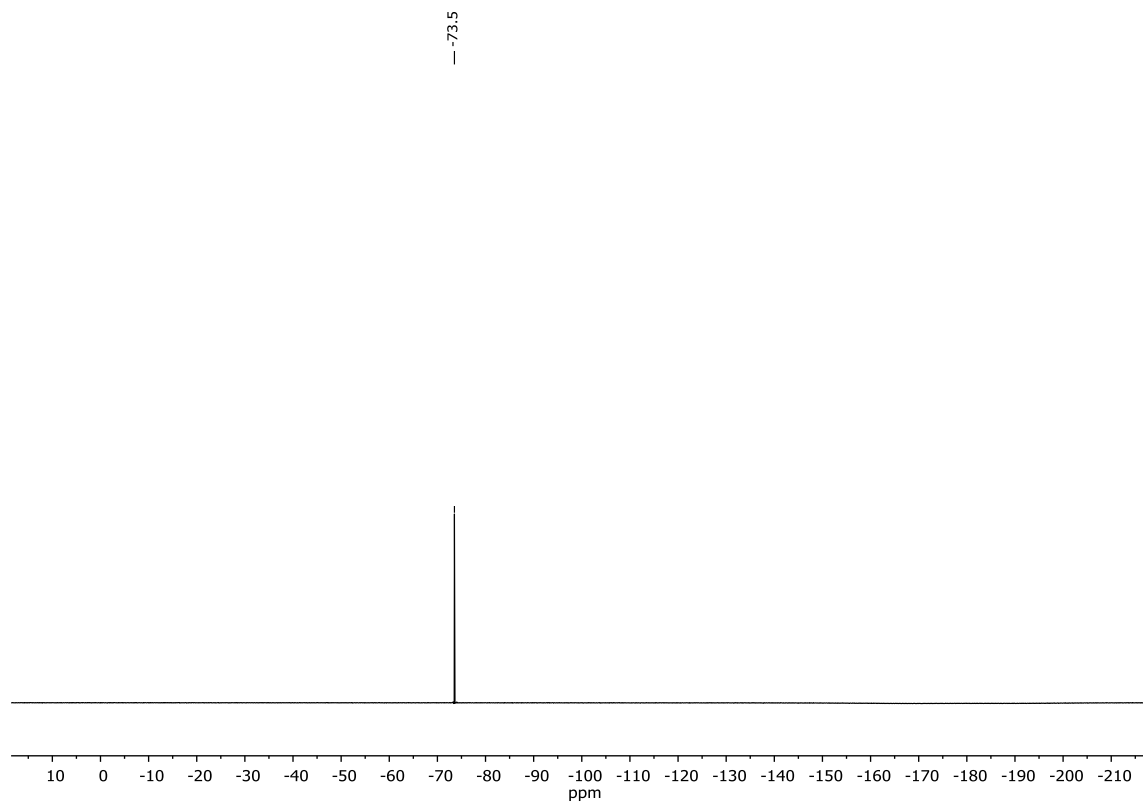


Figure 11-83: $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **V-18** in $\text{DMSO-}d_6$.

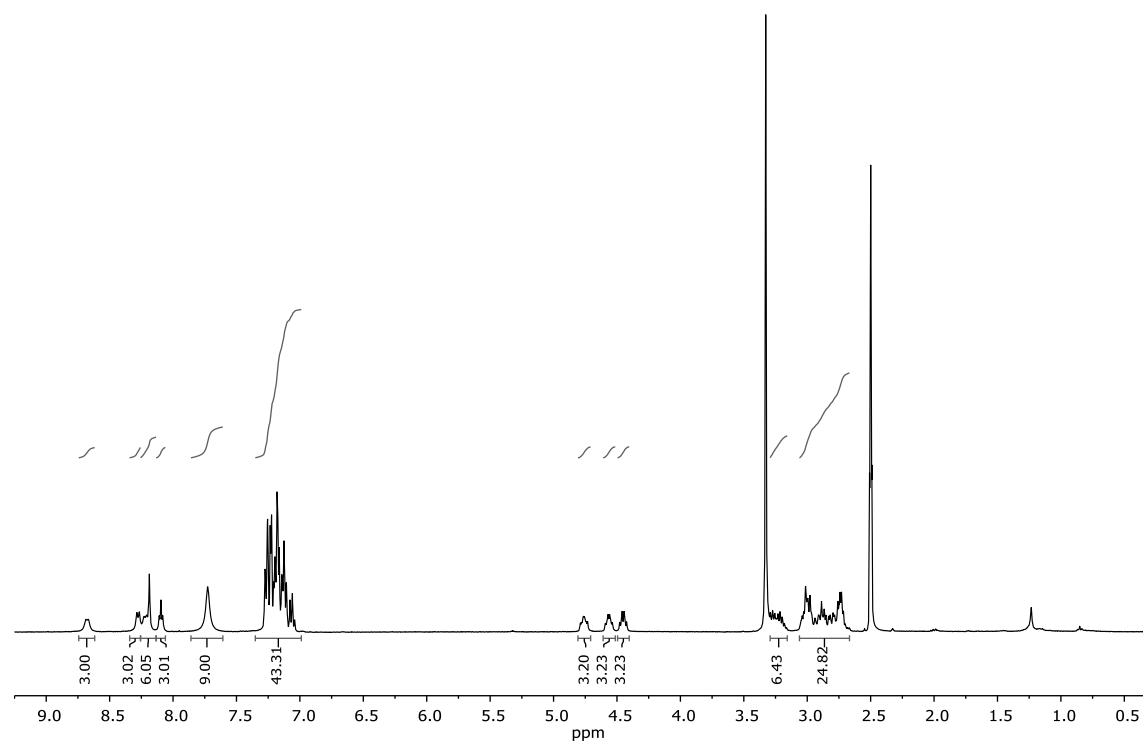
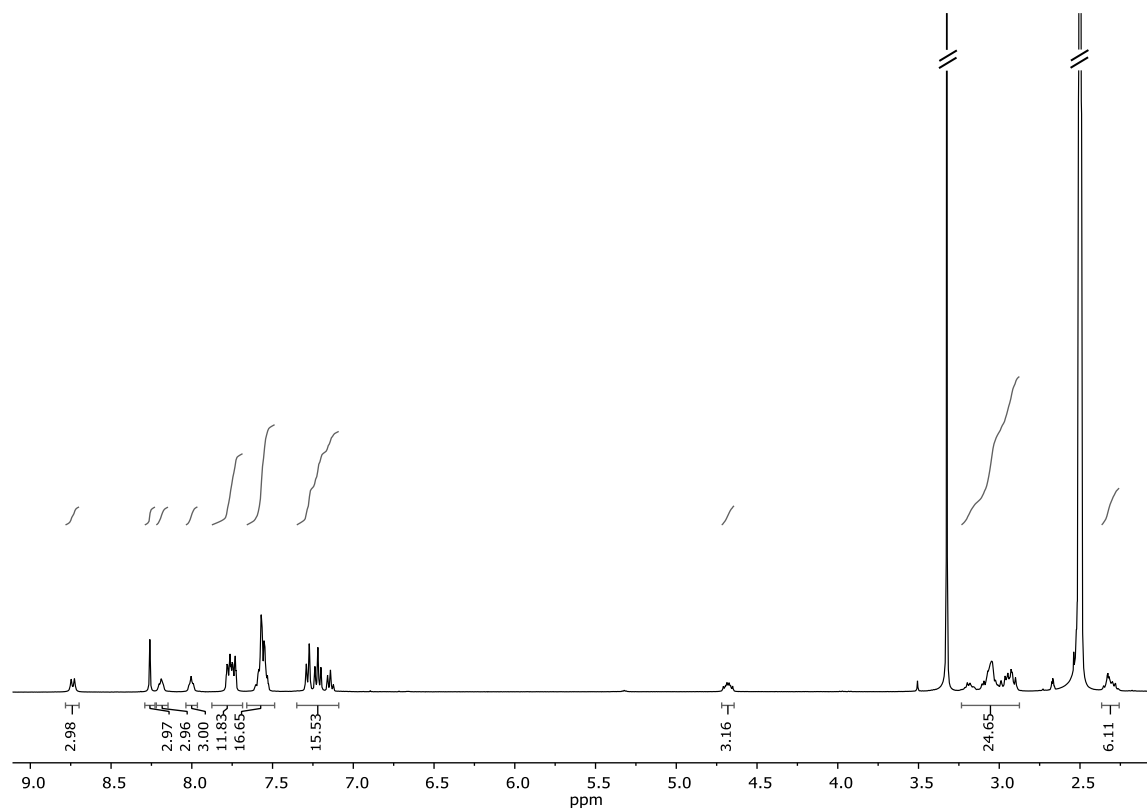
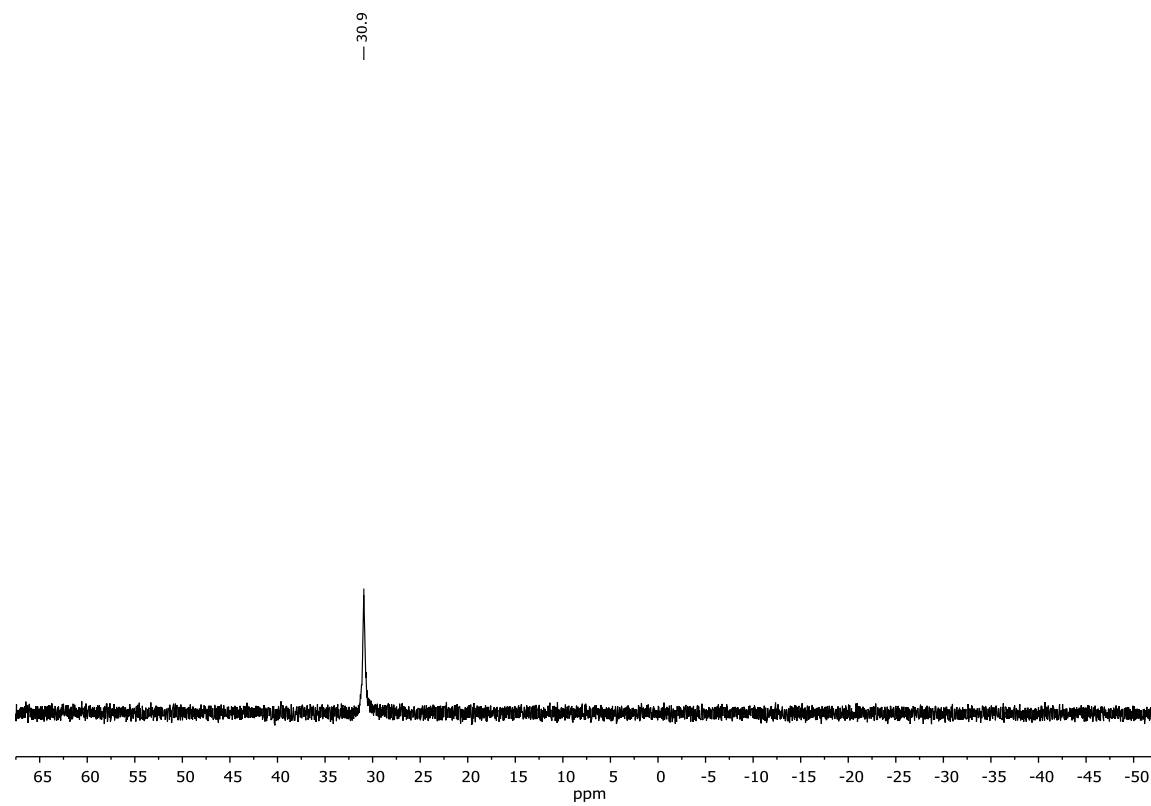


Figure 11-84: ^1H NMR spectrum of **V-19** in $\text{DMSO-}d_6$.

Figure 11-85: ^1H NMR spectrum of V-20 in $\text{DMSO}-d_6$.Figure 11-86: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of V-20 in $\text{DMSO}-d_6$.

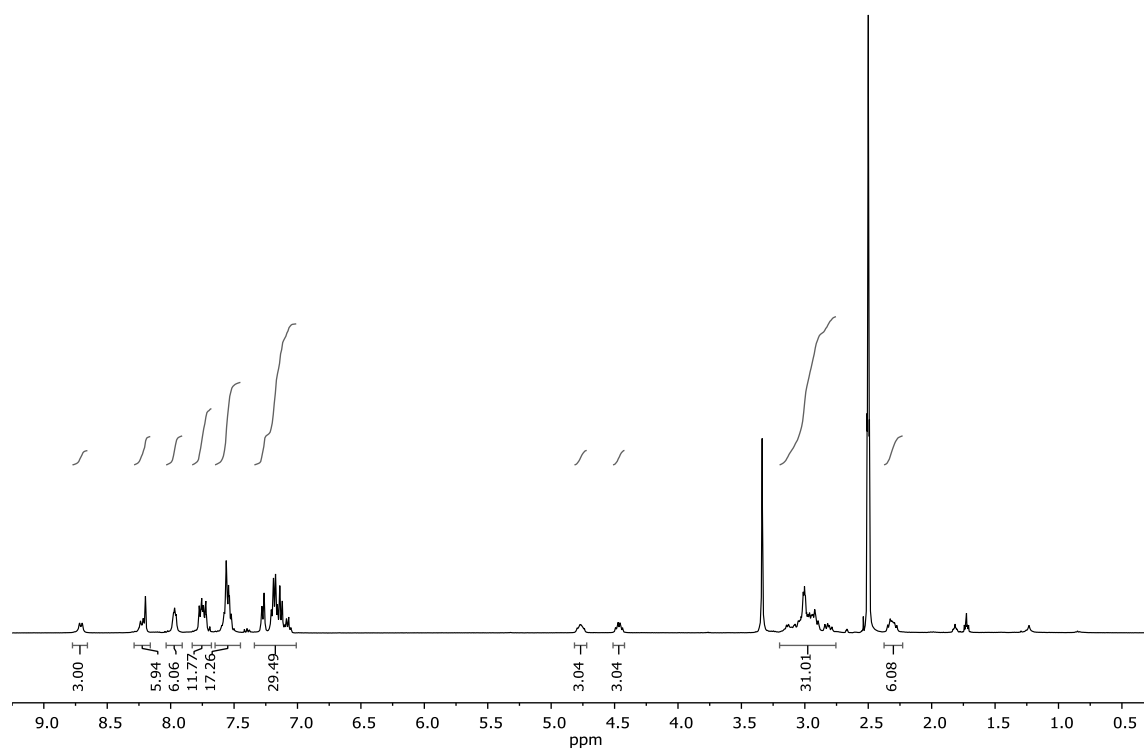


Figure 11-87: ^1H NMR spectrum of V-21 in $\text{DMSO}-d_6$.

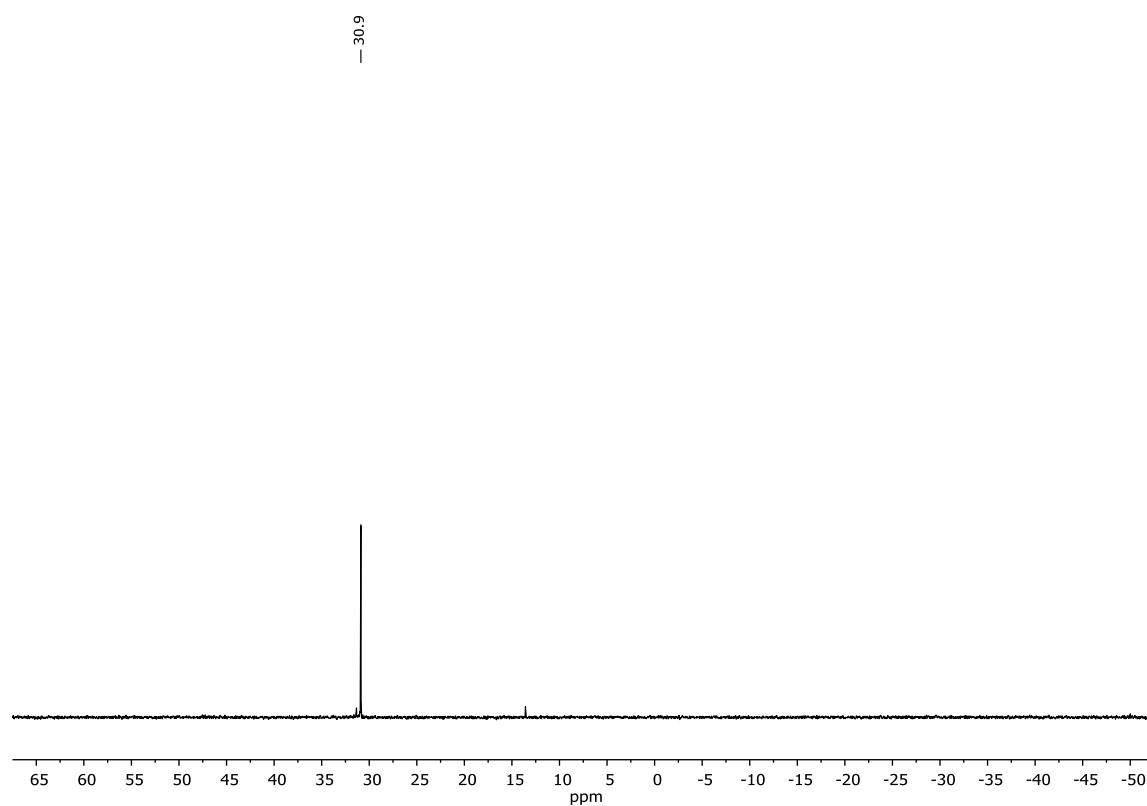


Figure 11-88: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of V-21 in $\text{DMSO}-d_6$.

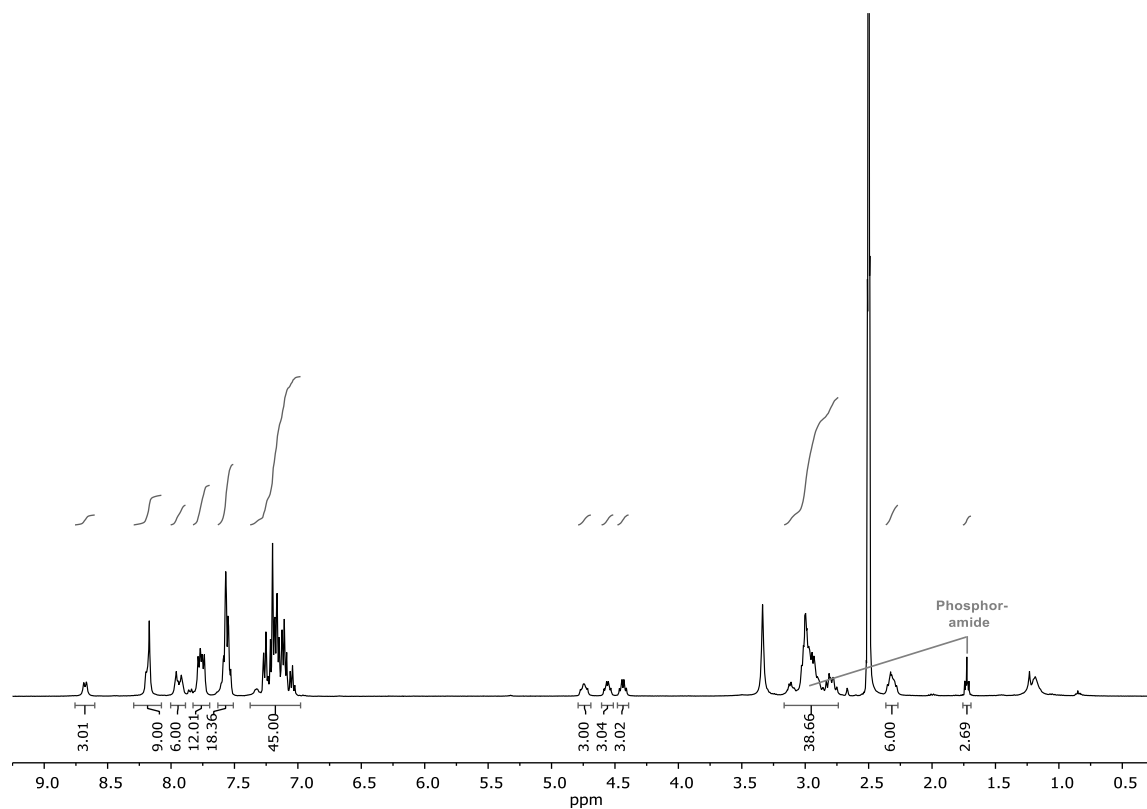


Figure 11-89: ^1H NMR spectrum of V-22 in $\text{DMSO}-d_6$.

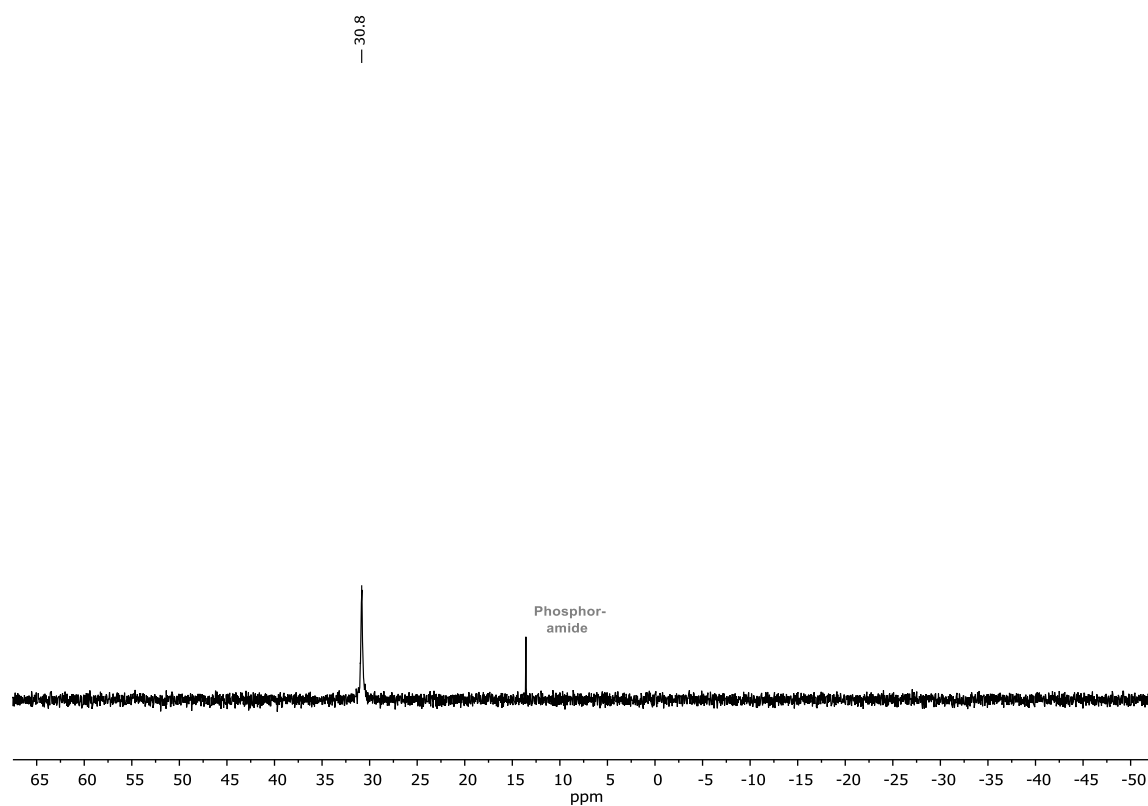
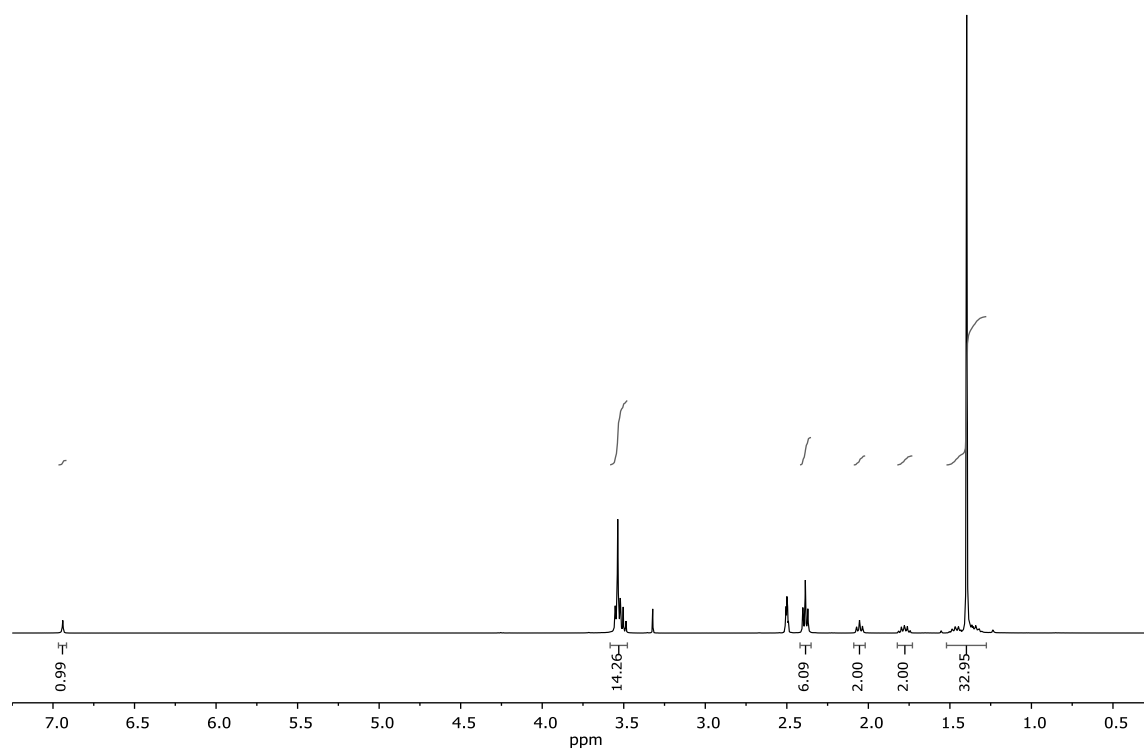
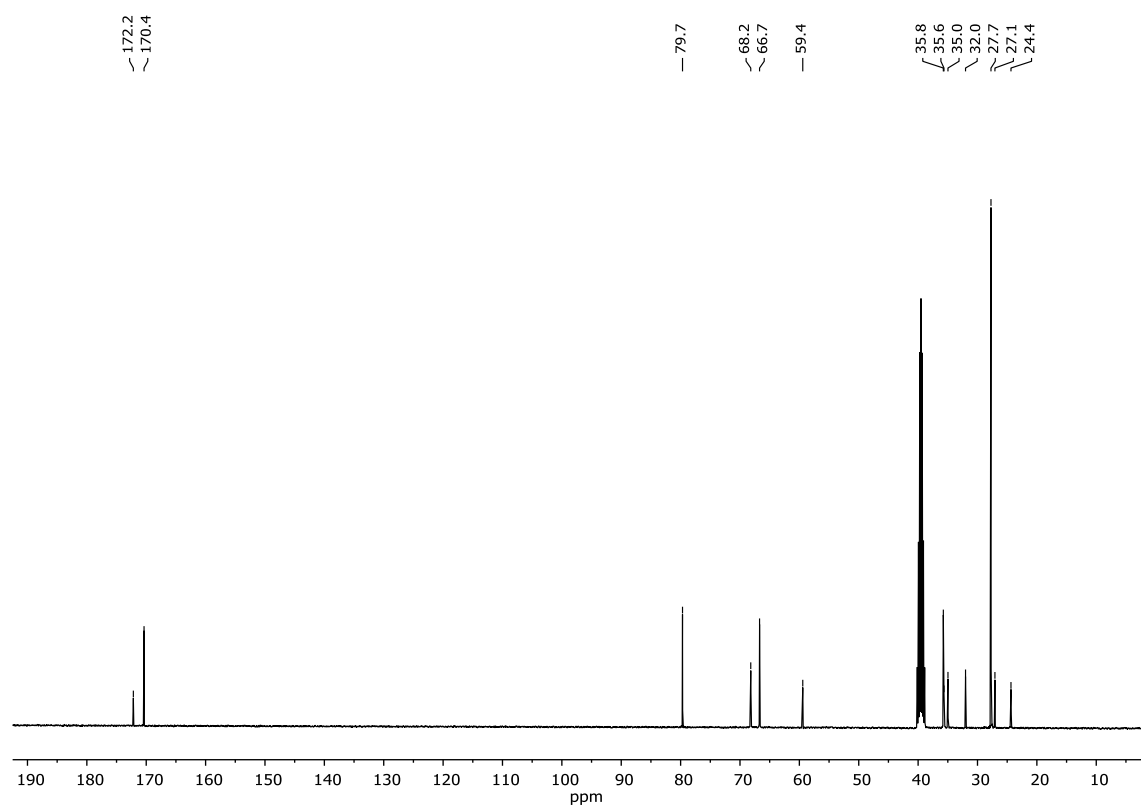
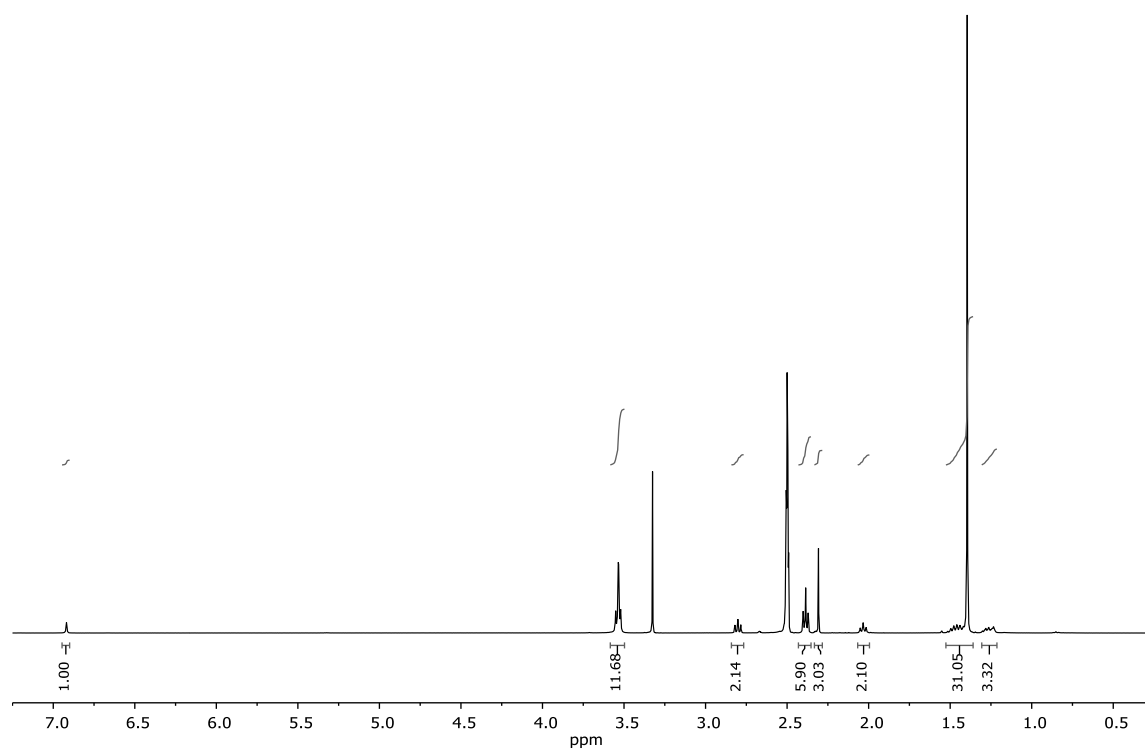
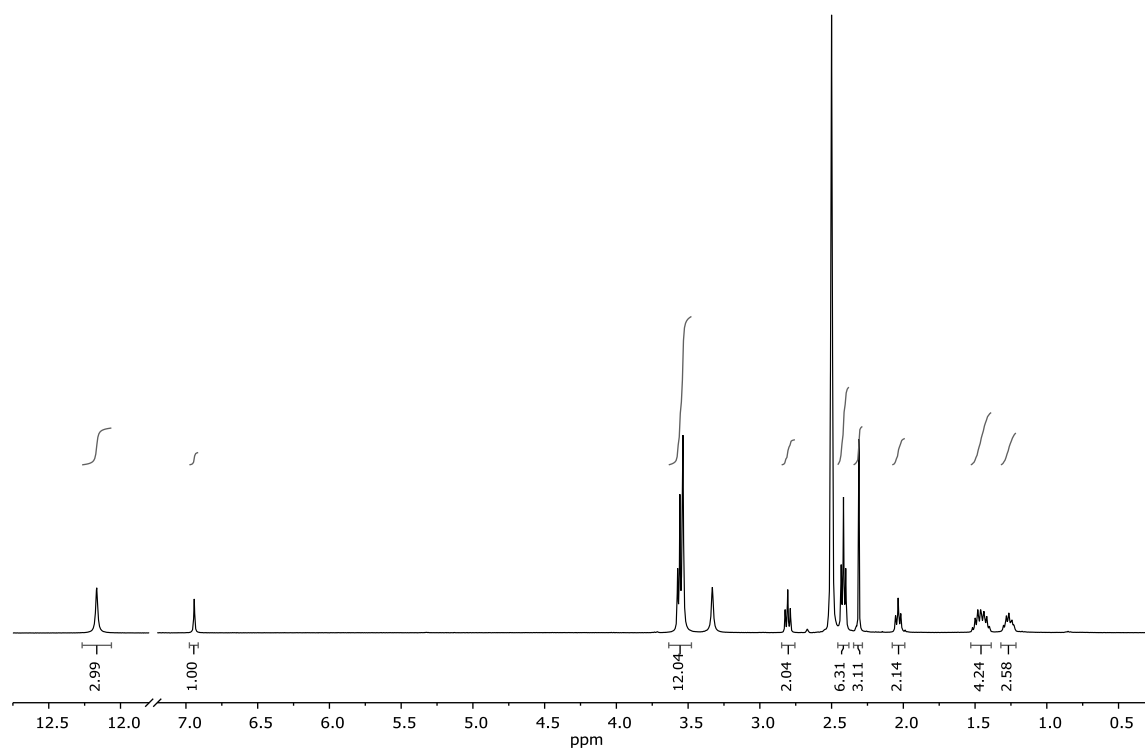


Figure 11-90: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of V-22 in $\text{DMSO}-d_6$.

Figure 11-91: ¹H NMR spectrum of V-25 in DMSO-*d*₆.Figure 11-92: ¹³C{¹H} NMR spectrum of V-25 in DMSO-*d*₆.

Figure 11-93: ¹H NMR spectrum of V-26 in DMSO-*d*₆.Figure 11-94: ¹H NMR spectrum of V-27 in DMSO-*d*₆.

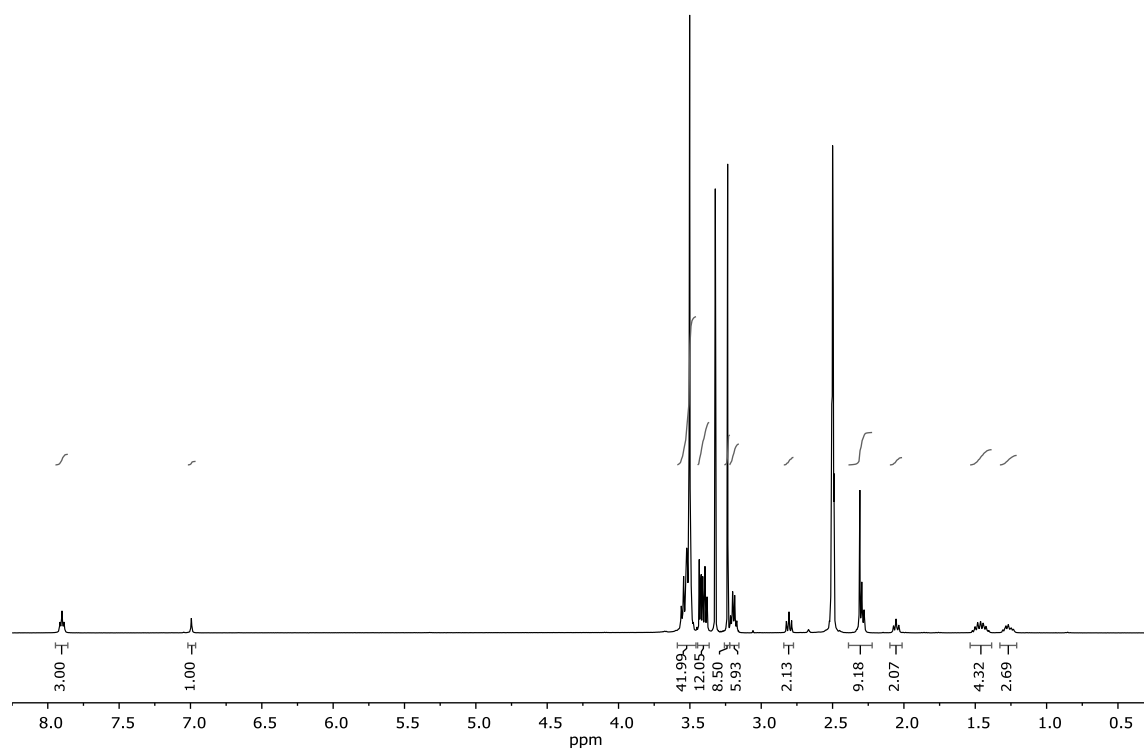


Figure 11-95: ¹H NMR spectrum of **V-28** in DMSO-*d*₆.

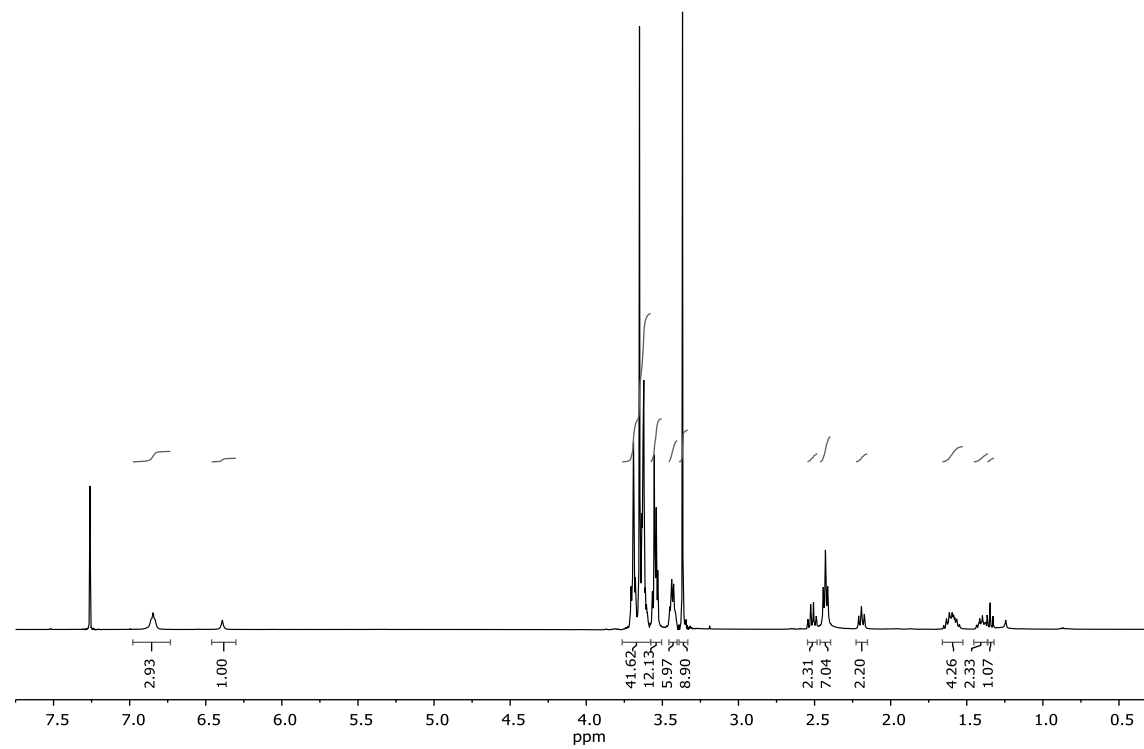
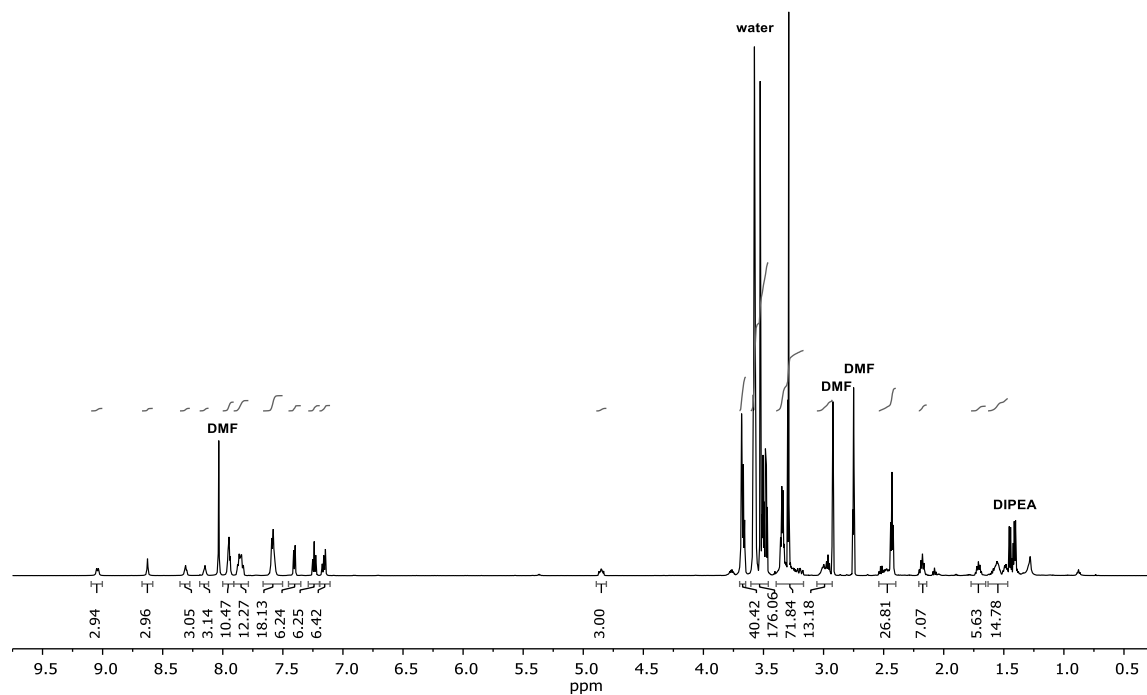
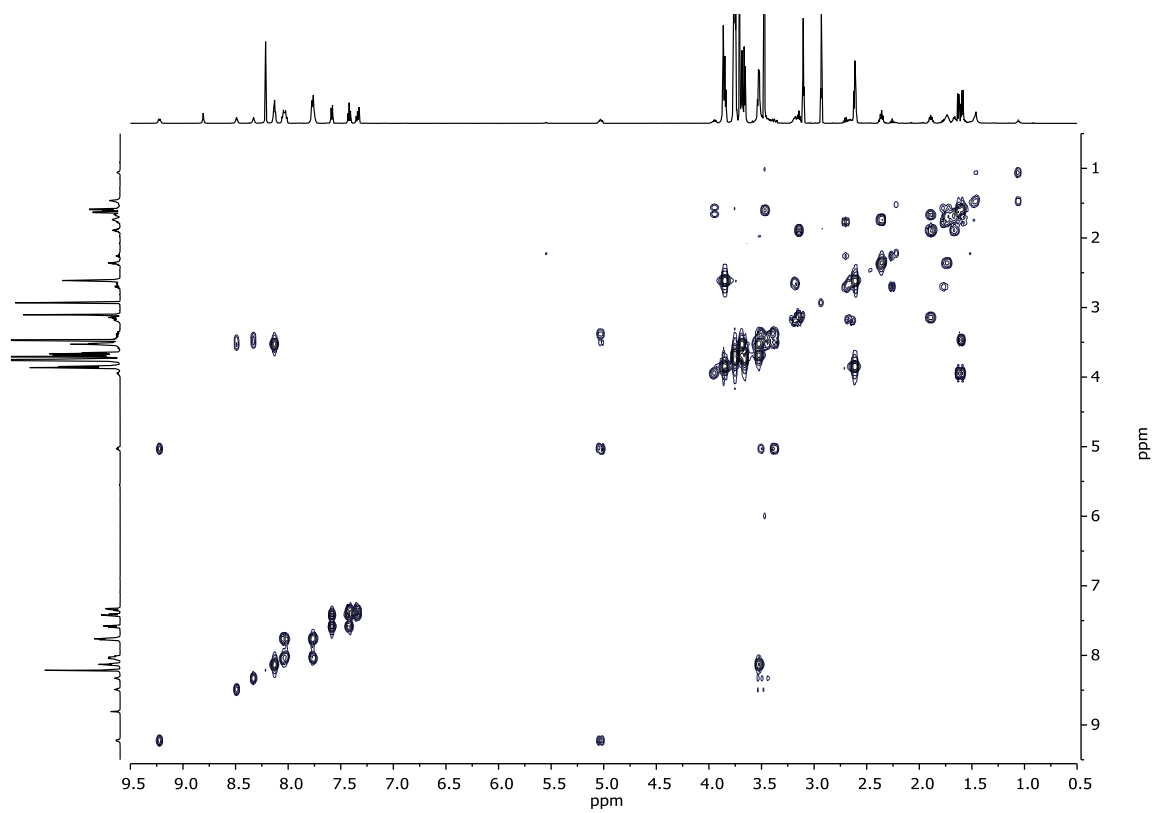
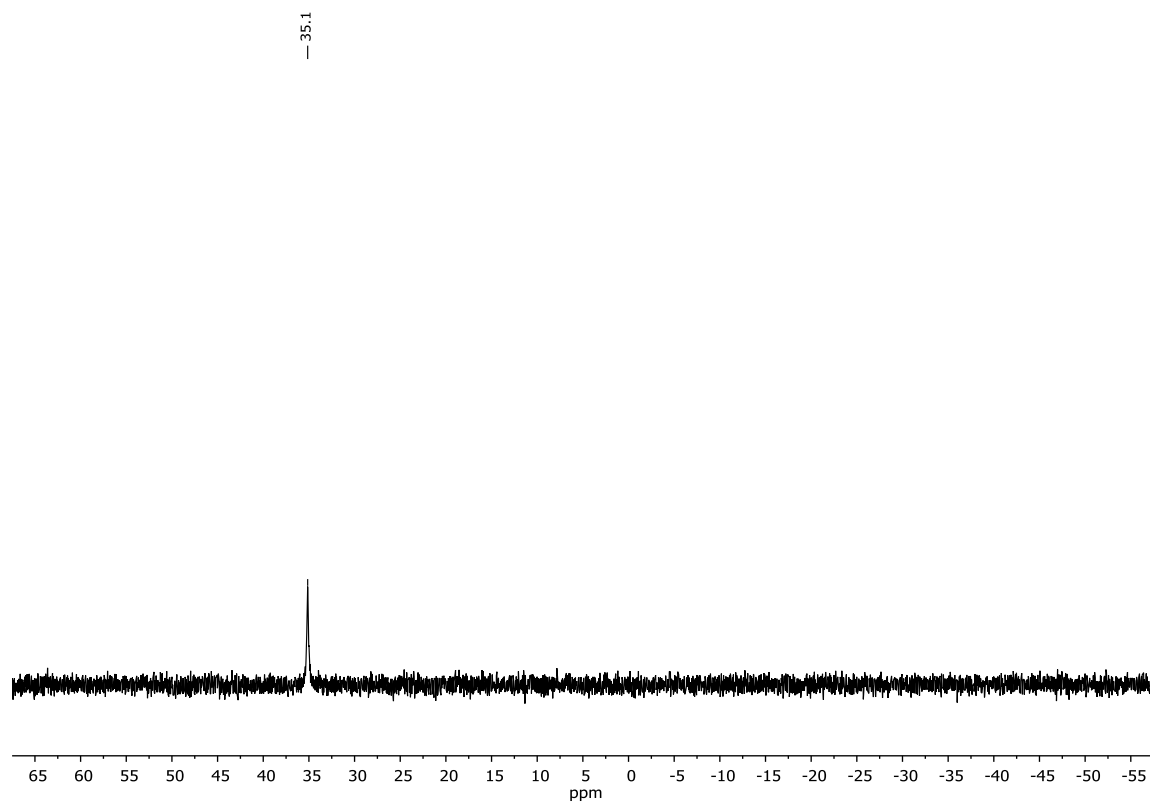
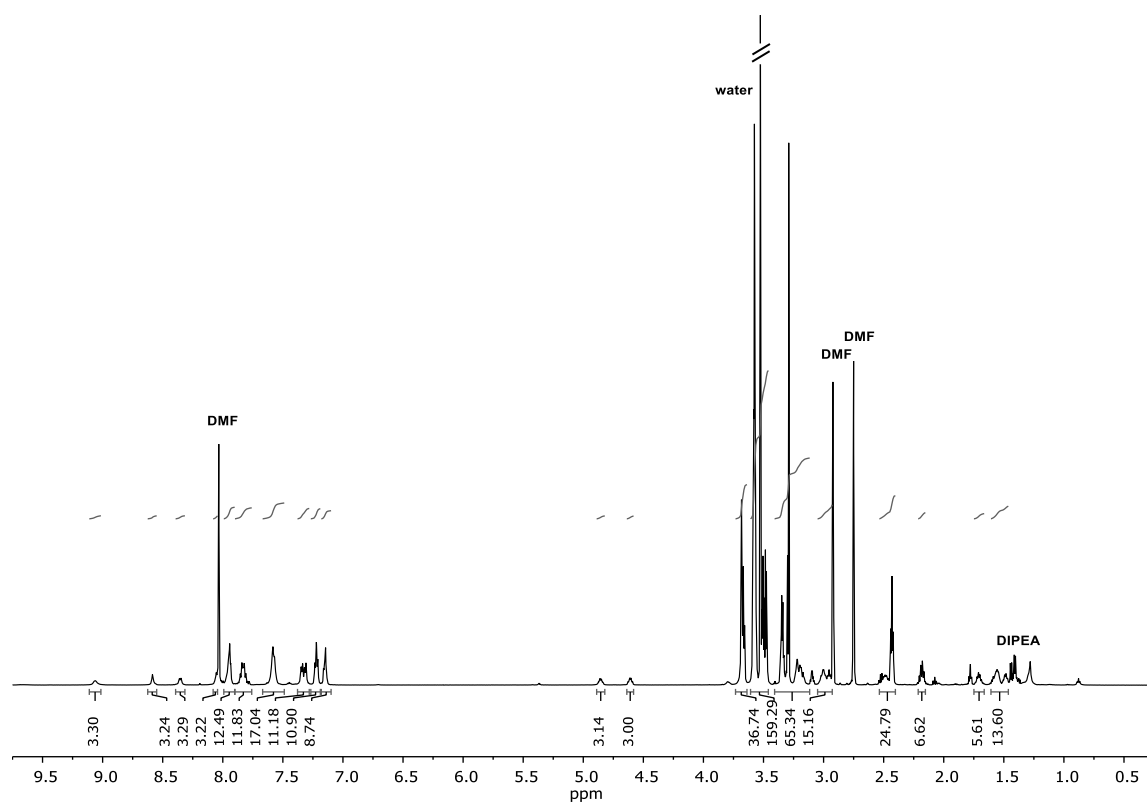


Figure 11-96: ¹H NMR spectrum of **V-29** in CDCl₃.

Figure 11-97: ¹H NMR spectrum of V-4 in DMF-*d*₇.Figure 11-98: COSY NMR spectrum of V-4 in DMF-*d*₇.

Figure 11-99: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of V-4 in $\text{DMF-}d_7$.Figure 11-100: ^1H NMR spectrum of V-5 in $\text{DMF-}d_7$.

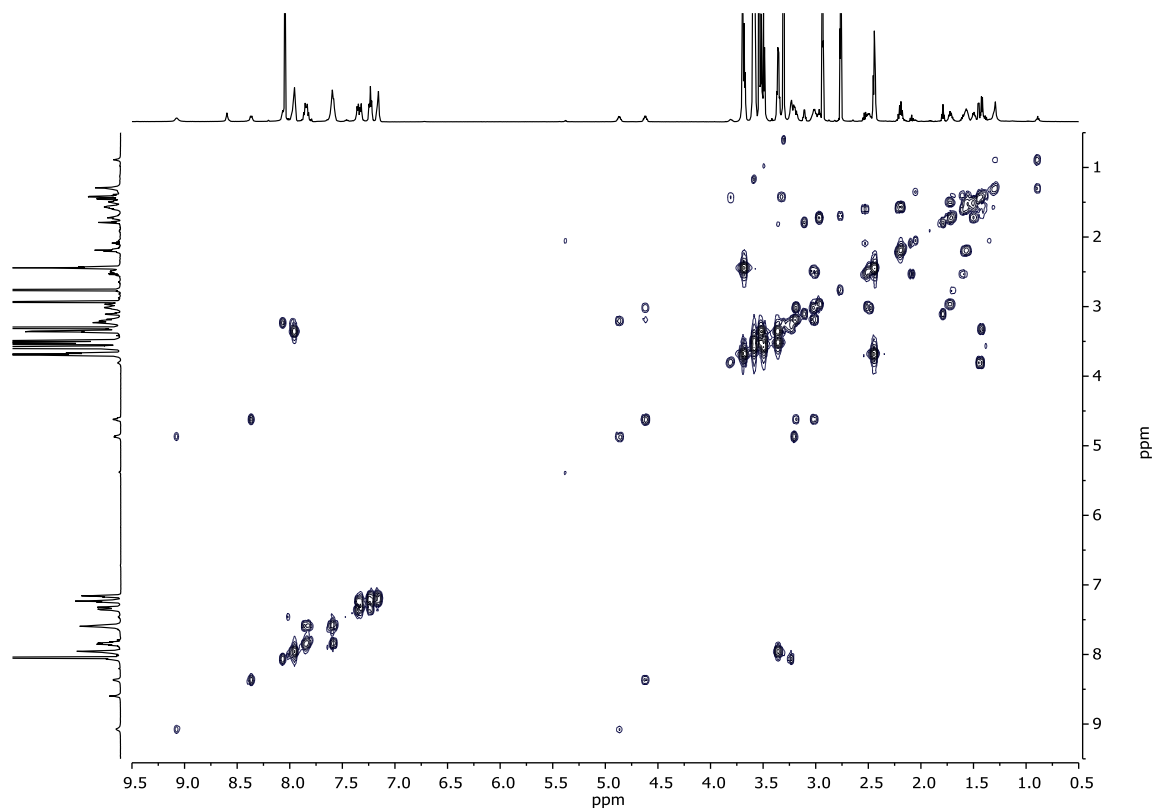


Figure 11-101: COSY NMR spectrum of V-5 in DMF- d_7 .

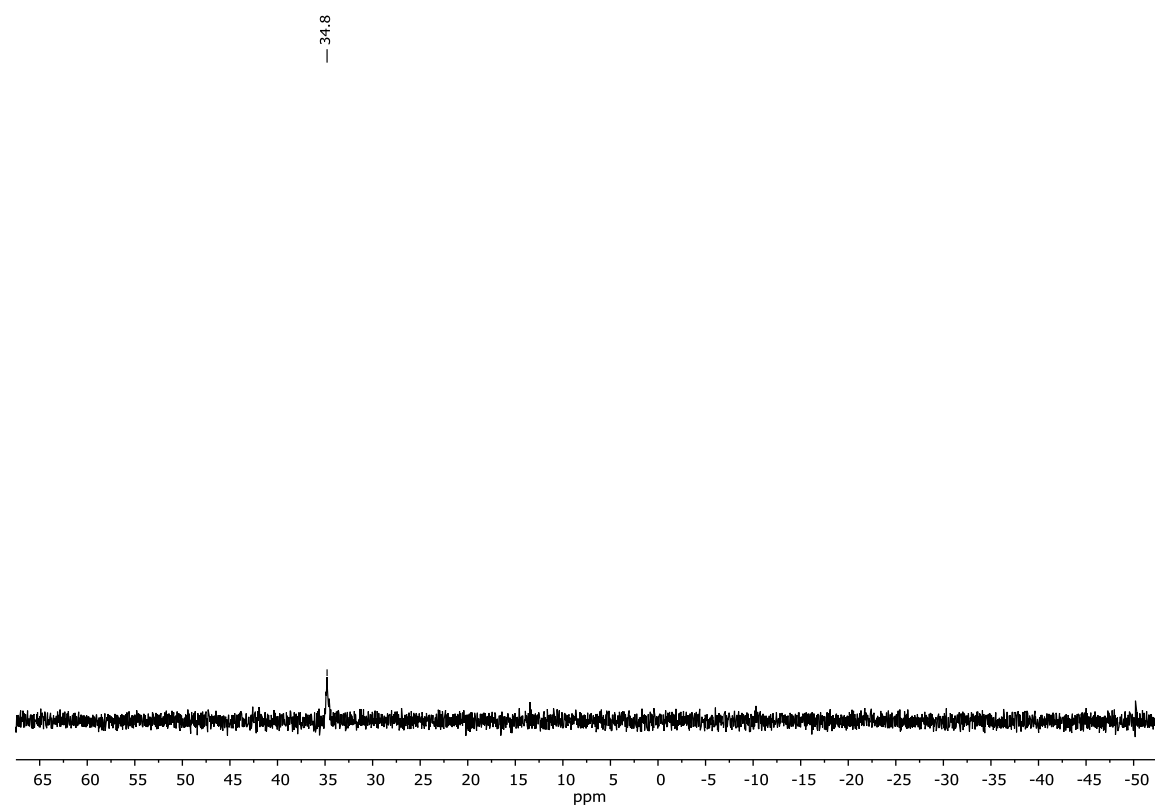


Figure 11-102: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of V-5 in DMF- d_7 .

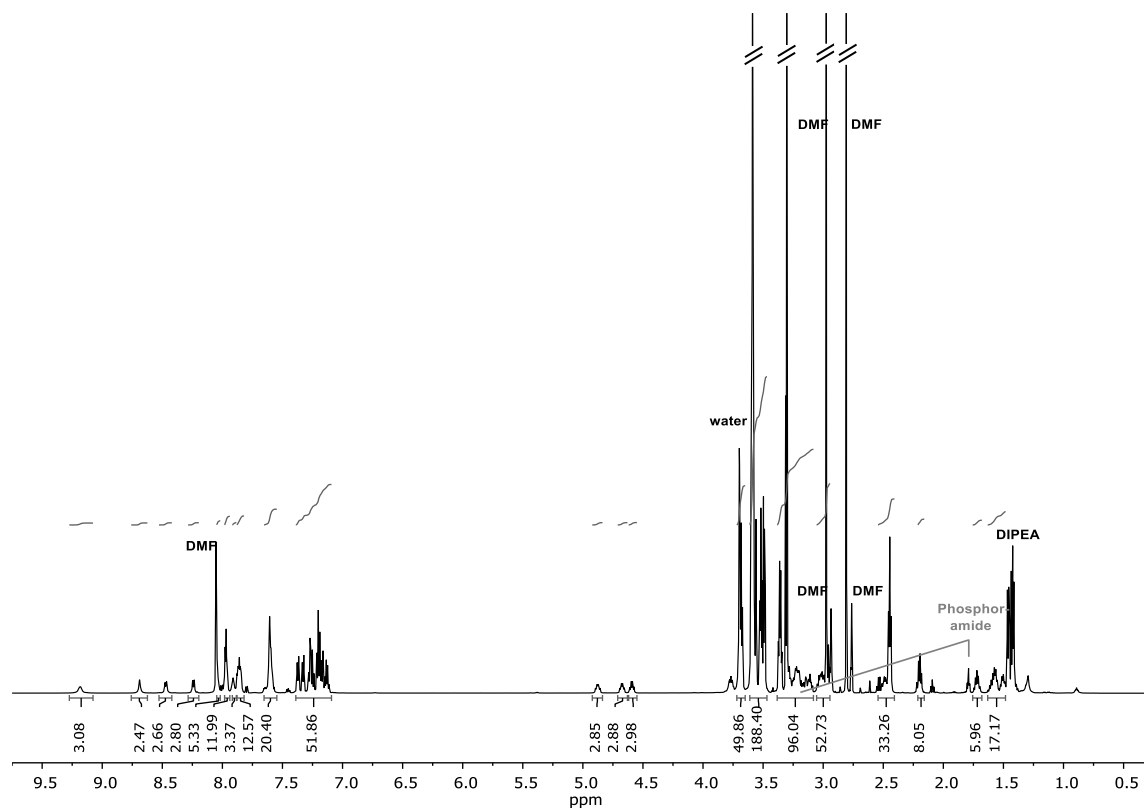


Figure 11-103: ¹H NMR spectrum of **V-6** in DMF-*d*₇.

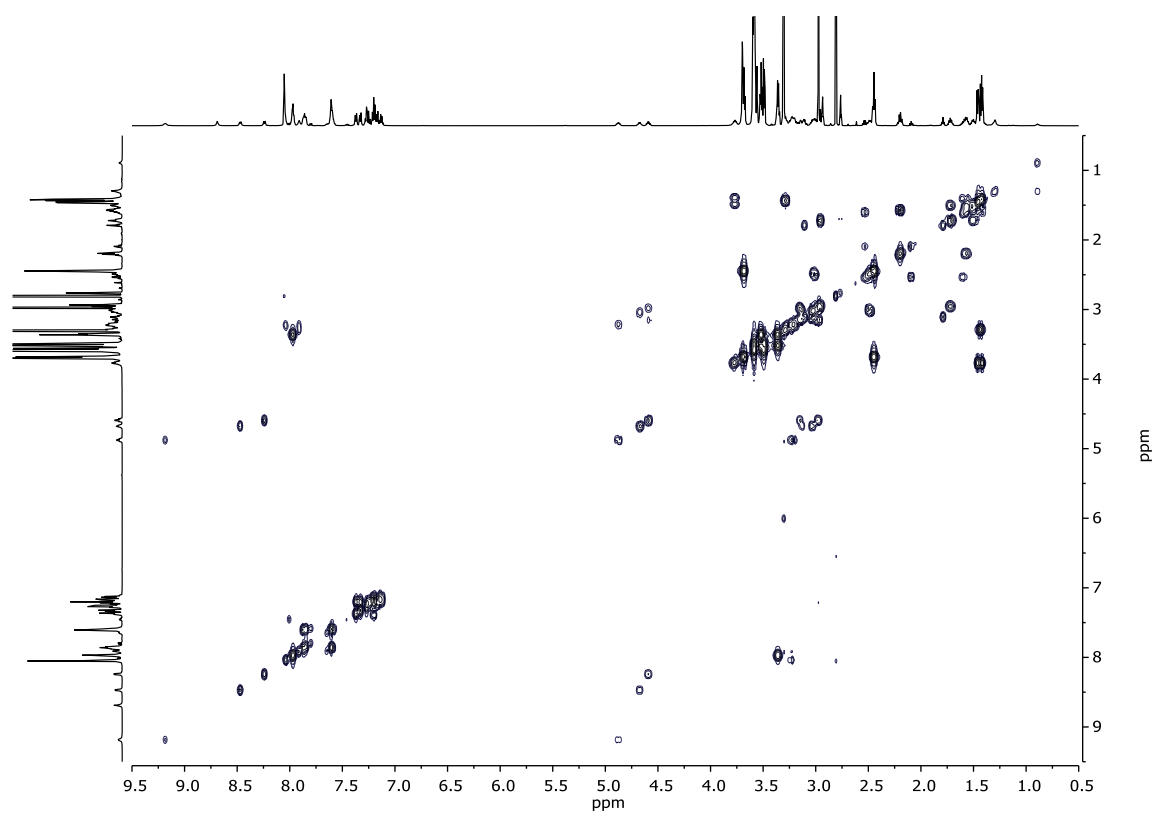


Figure 11-104: COSY NMR spectrum of **V-6** in DMF-*d*₇.

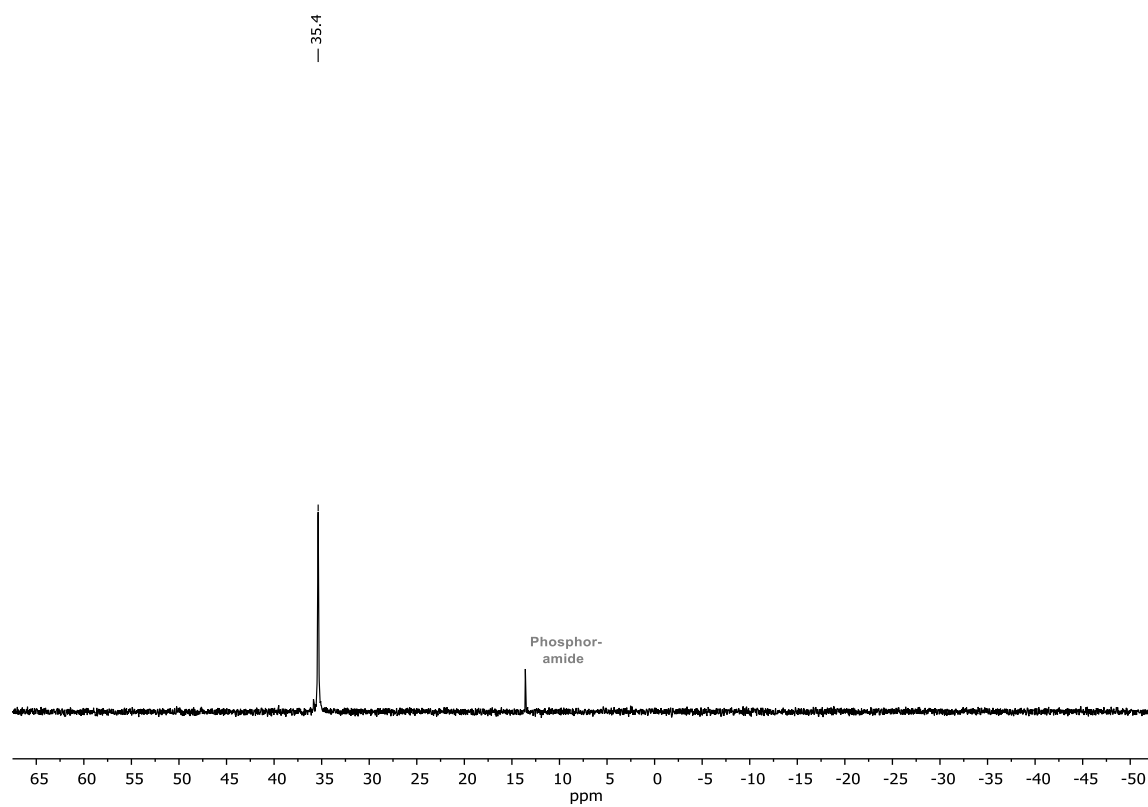


Figure 11-105: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of V-6 in $\text{DMF-}d_7$.

B LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Laguna, *Modern Supramolecular Gold Chemistry: Gold-Metal Interactions and Applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2008**.
- [2] F. Mohr, *Gold Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2009**.
- [3] S. Preiß, C. Förster, S. Otto, M. Bauer, P. Müller, D. Hinderberger, H. Hashemi Haeri, L. Carella, K. Heinze, *Nat. Chem.* **2017**, *im Druck*, doi: 10.1038/nchem.2836.
- [4] G. J. Hutchings, M. Brust, H. Schmidbaur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1759–1765.
- [5] R. Wilson, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2028–2045.
- [6] R. A. Sperling, P. Rivera Gil, F. Zhang, M. Zanella, W. J. Parak, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1896–1908.
- [7] G. Schmid, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1909–1930.
- [8] B. L. V Prasad, C. M. Sorensen, K. J. Klabunde, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1871–1883.
- [9] Y. Ofir, B. Samanta, V. M. Rotello, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1814–1825.
- [10] V. Myroshnychenko, J. Rodriguez-Fernandez, I. Pastoriza-Santos, A. M. Funston, C. Novo, P. Mulvaney, L. M. Liz-Marzan, F. J. Garcia de Abajo, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1792–1805.
- [11] T. Laaksonen, V. Ruiz, P. Liljeroth, B. M. Quinn, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1836–1846.
- [12] H. Häkkinen, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1847–1859.
- [13] M. Grzelczak, J. Perez-Juste, P. Mulvaney, L. M. Liz-Marzan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1783–1791.
- [14] A. Corma, H. Garcia, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2096–2126.
- [15] H. Schmidbaur, *Naturwiss. Rundsch.* **1995**, 48, 443–451.
- [16] J. Schwank, *Gold Bull.* **1985**, 18, 2–10.
- [17] C. Della Pina, E. Falletta, L. Prati, M. Rossi, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2077–2095.
- [18] R. Coquet, K. L. Howard, D. J. Willock, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2046–2076.
- [19] M. Chen, D. W. Goodman, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1860–1870.
- [20] D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, 446, 395–403.
- [21] N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1776–1782.
- [22] J. C. Fierro-Gonzalez, B. C. Gates, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2127–2134.
- [23] A. Furstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3208–3221.
- [24] A. S. K. Hashmi, F. D. Toste, *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2012**.
- [25] M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2448–2462.
- [26] Y. R. Hristova, B. Kemper, P. Besenius, *Tetrahedron* **2013**, 69, 10525–10533.
- [27] S. D. Köster, H. Alborzinia, S. Can, I. Kitanovic, S. Wölfl, R. Rubbiani, I. Ott, P. Riesterer, A. Prokop, K. Merz, N. Metzler-Nolte, A. Rosato, S. Biccato, A. Balmain, S. Piccolo, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 2062–2072.
- [28] C.-M. Che, R. W.-Y. Sun, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9554–9560.
- [29] K. P. Bhabak, B. J. Bhuyan, G. Mugesh, *Dalt. Trans.* **2011**, 40, 2099–2111.
- [30] M. L. Williams, *Inflammopharmacology* **2008**, 16, 110–111.
- [31] H. G. Raubenheimer, S. Cronje, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1998–2011.
- [32] B. Albada, N. Metzler-Nolte, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 11797–11839.
- [33] V. W.-W. Yam, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 555–563.

- [34] E. J. Fernández, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, M. E. Olmos, J. Pérez, A. Laguna, A. A. Mohamed, J. P. Fackler, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2022–2023.
- [35] Q. Zhao, F. Li, C. Huang, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3007–3030.
- [36] X. He, V. W.-W. Yam, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 2555, 2111–2123.
- [37] F. K.-W. Hau, T. K.-M. Lee, E. C.-C. Cheng, V. K.-M. Au, V. W.-W. Yam, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2014**, 111, 15900–15905.
- [38] J. C. Lima, L. Rodriguez, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5442–5456.
- [39] V. W.-W. Yam, V. K.-M. Au, S. Y.-L. Leung, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 7589–7728.
- [40] P. Pyykkö, *Adv. Quantum Chem.* **1978**, 11, 353–409.
- [41] P. Pyykkö, J. P. Desclaux, *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 276–281.
- [42] N. Kaltsoyannis, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 1–12.
- [43] F. Scherbaum, A. Grohmann, B. Huber, C. Krüger, H. Schmidbaur, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1544–1546.
- [44] H. Schmidbaur, *Gold Bull.* **1990**, 23, 11–21.
- [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, L. Stryer, *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. U. S. A.* **2003**, 100, 12683–12687.
- [49] M. Huš, T. Urbic, *J. Chem. Phys.* **2012**, 136, 144305.
- [50] J. Emsley, *Chem. Soc. Rev.* **1980**, 9, 91–124.
- [51] C. Santini, M. Pellei, G. Papini, B. Morresi, R. Galassi, S. Ricci, F. Tisato, M. Porchia, M. P. Rigobello, V. Gandin, C. Marzano, *J. Inorg. Biochem.* **2011**, 105, 232–240.
- [52] J. L. Clement, P. S. Jarrett, *Met.-Based Drugs* **1994**, 1, 467–482.
- [53] J. M. Forward, Z. Assefa, R. J. Staples, J. P. Fackler, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 16–22.
- [54] Z. Assefa, J. M. Forward, T. A. Grant, R. J. Staples, B. E. Hanson, A. A. Mohamed, J. P. Fackler, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, 352, 31–45.
- [55] F. Mohr, S. Sanz, E. Vergarab, E. Cerradab, M. Laguna, *Gold Bull.* **2006**, 39, 212–215.
- [56] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533–3539.
- [57] L. H. Ahrens, *Geochim. Cosmochim. Acta* **1952**, 2, 155–169.
- [58] L. M. Malvano, *Atti Accad. Naz. Lincei* **1908**, 17, 857.
- [59] R. Uson, A. Laguna, M. Laguna, D. A. Briggs, H. H. Murray, J. P. Fackler, in *Inorg. Synth.* (Ed.: H.D. Kaesz), John Wiley & Sons, Inc., **2007**, pp. 85–91.
- [60] M. R. Karver, D. Krishnamurthy, R. A. Kulkarni, N. Bottini, A. M. Barrios, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6912–6918.
- [61] P. de Frémont, E. D. Stevens, M. D. Eelman, D. E. Fogg, S. P. Nolan, *Organometallics* **2006**, 25, 5824–5828.
- [62] C. E. Czégéni, G. Papp, Á. Kathó, F. Joó, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2011**, 340, 1–8.
- [63] A. D. Phillips, L. Gonsalvi, A. Romerosa, F. Vizza, M. Peruzzini, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 955–993.
- [64] S. Schäfer, W. Frey, A. S. K. Hashmi, V. Cmrecki, A. Luquin, M. Laguna, *Polyhedron* **2010**, 29, 1925–1932.
- [65] Z. Assefa, B. G. McBurnett, R. J. Staples, J. P. Fackler, B. Assmann, K. Angermaier, H. Schmidbaur, *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 75–83.

- [66] M. V. Baker, P. J. Barnard, S. J. Berners-Price, S. K. Brayshaw, J. L. Hickey, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5625–5635.
- [67] J. Lemke, A. Pinto, P. Niehoff, V. Vasylyeva, N. Metzler-Nolte, *Dalt. Trans.* **2009**, 7063–7070.
- [68] E. Vergara, S. Miranda, F. Mohr, E. Cerrada, E. R. T. Tiekink, P. Romero, A. Mendiá, M. Laguna, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2007, 2926–2933.
- [69] E. Vergara, E. Cerrada, C. Clavel, A. Casini, M. Laguna, *Dalt. Trans.* **2011**, 40, 10927–10935.
- [70] S. Miranda, E. Vergara, F. Mohr, D. de Vos, E. Cerrada, A. Mendiá, M. Laguna, *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 5641–5648.
- [71] S. Sanz, L. A. Jones, F. Mohr, M. Laguna, *Organometallics* **2007**, 26, 952–957.
- [72] F. Mohr, E. Cerrada, M. Laguna, *Organometallics* **2006**, 25, 644–648.
- [73] E. Vergara, E. Cerrada, A. Casini, O. Zava, M. Laguna, P. J. Dyson, *Organometallics* **2010**, 29, 2596–2603.
- [74] A. Gutiérrez, I. Marzo, C. Cativiela, A. Laguna, M. C. Gimeno, *Chem. - Eur. J.* **2015**, 21, 11088–11095.
- [75] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, **2000**.
- [76] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2495–2496.
- [77] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017–7036.
- [78] J. M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50, 871–892.
- [79] D. J. Cram, J. M. Cram, *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 204–213.
- [80] J.-P. Sauvage, *Molecular Machines and Motors*, Springer, Berlin, **2001**.
- [81] B. L. Feringa, *Molecular Switches*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2001**.
- [82] C. J. Bruns, J. F. Stoddart, *The Nature of the Mechanical Bond: From Molecules to Machines*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, **2017**.
- [83] J.-M. Lehn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89–112.
- [84] P. Besenius, G. Portale, P. H. H. Bomans, H. M. Janssen, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, 107, 17888–17893.
- [85] F. Biedermann, W. M. Nau, H.-J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 11158–11171.
- [86] G. M. Whitesides, B. Grzybowski, *Science* **2002**, 295, 2418–2421.
- [87] M. Boncheva, G. M. Whitesides, *MRS Bull.* **2005**, 30, 736–742.
- [88] A. C. Mendes, E. T. Baran, R. L. Reis, H. S. Azevedo, *Wiley Interdiscip. Rev.: Nanomed. Nanobiotechnol.* **2013**, 5, 582–612.
- [89] S. Brenner, R. W. Horne, *Biochim. Biophys. Acta* **1959**, 34, 103–110.
- [90] P. J. G. Butler, *J. Gen. Virol.* **1984**, 65, 253–279.
- [91] C. Koch, F. J. Eber, C. Azucena, A. Förste, S. Walheim, T. Schimmel, A. M. Bittner, H. Jeske, H. Gliemann, S. Eiben, F. C. Geiger, C. Wege, *Beilstein J. Nanotechnol.* **2016**, 7, 613–629.
- [92] J.-M. Lehn, *Science* **2002**, 295, 2400–2403.
- [93] K. S. Chichak, S. J. Cantrill, A. R. Pease, S.-H. Chiu, G. W. V. Cave, J. L. Atwood, J. F. Stoddart, *Science* **2004**, 304, 1308–1312.
- [94] R. J. Wojtecki, M. A. Meador, S. J. Rowan, *Nat. Mater.* **2011**, 10, 14–27.
- [95] T. Aida, E. W. Meijer, S. I. Stupp, *Science* **2012**, 335, 813–817.
- [96] R. V. Ulijn, A. M. Smith, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 664–675.

- [97] H. Cui, M. J. Webber, S. I. Stupp, *Biopolymers* **2010**, 94, 1–18.
- [98] E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6974–6998.
- [99] J. C. Jewett, C. R. Bertozzi, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1272–1279.
- [100] C. S. McKay, M. G. Finn, *Chem. Biol.* **2014**, 21, 1075–1101.
- [101] C. D. Spicer, B. G. Davis, *Nat. Commun.* **2014**, 5, 4740.
- [102] D. M. Patterson, L. A. Nazarova, J. A. Prescher, *ACS Chem. Biol.* **2014**, 9, 592–605.
- [103] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057–3064.
- [104] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004–2021.
- [105] W. G. Lewis, L. G. Green, F. Grynszpan, Z. Radić, P. R. Carlier, P. Taylor, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1053–1057.
- [106] O. Brun, X. Elduque, E. Pedroso, A. Grandas, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6093–6101.
- [107] S. T. Laughlin, J. M. Baskin, S. L. Amacher, C. R. Bertozzi, *Science* **2008**, 320, 664–667.
- [108] P. Dawson, T. Muir, I. Clark-Lewis, S. Kent, *Science* **1994**, 266, 776–779.
- [109] E. Saxon, C. R. Bertozzi, *Science* **2000**, 287, 2007–2010.
- [110] M. B. Soellner, K. A. Dickson, B. L. Nilsson, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11790–11791.
- [111] C. I. Schilling, N. Jung, M. Biskup, U. Schepers, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4840–4871.
- [112] Y. A. Lin, J. M. Chalker, B. G. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 16805–16811.
- [113] Y. A. Lin, O. Boutureira, L. Lercher, B. Bhushan, R. S. Paton, B. G. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12156–12159.
- [114] Y. A. Lin, J. M. Chalker, B. G. Davis, *ChemBioChem* **2009**, 10, 959–969.
- [115] C. D. Spicer, T. Triemer, B. G. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 800–803.
- [116] A. Dumas, C. D. Spicer, Z. Gao, T. Takehana, Y. A. Lin, T. Yasukohchi, B. G. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3916–3921.
- [117] E. V. Vinogradova, C. Zhang, A. M. Spokoyny, B. L. Pentelute, S. L. Buchwald, *Nature* **2015**, 526, 687–691.
- [118] M. N. Yousaf, M. Mrksich, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4286–4287.
- [119] M. N. Yousaf, B. T. Houseman, M. Mrksich, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2001**, 98, 5992–5996.
- [120] 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, D. P. Sebesta, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5352–5358.
- [121] B. T. Houseman, J. H. Huh, S. J. Kron, M. Mrksich, *Nat. Biotech.* **2002**, 20, 270–274.
- [122] A. Berkin, B. Coxon, V. Pozsgay, *Chem. - Eur. J.* **2002**, 8, 4424–4433.
- [123] V. Pozsgay, N. E. Vieira, A. Yergey, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3191–3194.
- [124] L. Fruk, A. Grondin, W. E. Smith, D. Graham, *Chem. Commun.* **2002**, 2100–2101.
- [125] H. A. Latham-Timmons, A. Wolter, J. Shawn Roach, R. Giare, M. Leuck, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2003**, 22, 1495–1497.
- [126] W.-S. Yeo, M. N. Yousaf, M. Mrksich, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14994–14995.
- [127] J. M. Hooker, E. W. Kovacs, M. B. Francis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3718–3719.
- [128] A. D. de Araújo, J. M. Palomo, J. Cramer, M. Köhn, H. Schröder, R. Wacker, C. Niemeyer, K. Alexandrov, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 45, 296–301.
- [129] L. I. Willems, M. Verdoes, B. I. Florea, G. A. van der Marel, H. S. Overkleeft, *ChemBioChem* **2010**, 11, 1769–1781.

- [130] M. L. Blackman, M. Royzen, J. M. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13518–13519.
- [131] J. Schoch, M. Wiessler, A. Jäschke, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8846–8847.
- [132] N. K. Devaraj, S. Hilderbrand, R. Upadhyay, R. Mazitschek, R. Weissleder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2869–2872.
- [133] R. Rossin, P. Renart Verkerk, S. M. van den Bosch, R. C. M. Vulderson, I. Verel, J. Lub, M. S. Robillard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3375–3378.
- [134] M. A. Tasdelen, *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 2133–2145.
- [135] I. Romero-Canelón, P. J. Sadler, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 12276–12291.
- [136] N. P. E. Barry, P. J. Sadler, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5106–5131.
- [137] A. Monney, M. Albrecht, *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 2420–2433.
- [138] V. Breker, H. Sak, G. Baracchi-Krause, N. Krause, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3390–3392.
- [139] V. Breker, Funktionalisierte NHC-Gold-Komplexe in Der Übergangsmetallkatalyse, Technischen Universität Dortmund, **2013**.
- [140] A. Gutiérrez, M. C. Gimeno, I. Marzo, N. Metzler-Nolte, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, *2014*, 2512–2519.
- [141] M. Panciera, M. Amorín, L. Castedo, J. R. Granja, *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 4826–4834.
- [142] C. E. Chivers, A. L. Koner, E. D. Lowe, M. Howarth, *Biochem. J.* **2011**, *435*, 55–63.
- [143] R. Yan, K. Sander, E. Galante, V. Rajkumar, A. Badar, M. Robson, E. El-Emir, M. F. Lythgoe, R. B. Pedley, E. Årstad, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 703–709.
- [144] H. Kwart, I. Burchuk, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3094–3097.
- [145] J. Manna, K. D. John, M. D. Hopkins, *Adv. Organomet. Chem.* **1995**, *38*, 79–154.
- [146] X. He, N. Zhu, V. W.-W. Yam, *Organometallics* **2009**, *28*, 3621–3624.
- [147] M. E. Wilson, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 306–307.
- [148] J. Collot, J. Gradinaru, N. Humbert, M. Skander, A. Zocchi, T. R. Ward, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9030–9031.
- [149] T. R. Ward, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 47–57.
- [150] T. K. Hyster, L. Knörr, T. R. Ward, T. Rovis, *Science* **2012**, *338*, 500–503.
- [151] M. Jeschek, R. Reuter, T. Heinisch, C. Trindler, J. Klehr, S. Panke, T. R. Ward, *Nature* **2016**, *537*, 661–665.
- [152] V. Steven, D. Graham, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3781–3787.
- [153] Y. Qiu, *J. Phys. Org. Chem.* **2015**, *28*, 370–376.
- [154] D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816–7817.
- [155] U. M. Lindström, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751–2772.
- [156] S. Otto, J. B. F. N. Engberts, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2809–2820.
- [157] X.-L. Sun, L. Yang, E. L. Chaikof, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2510–2513.
- [158] B. T. Elie, C. Levine, I. Ubarretxena-Belandia, A. Varela-Ramírez, R. J. Aguilera, R. Ovalle, M. Contel, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, *2009*, 3421–3430.
- [159] L. Mercks, M. Albrecht, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1903–1912.
- [160] C. Wetzel, P. C. Kunz, M. U. Kassack, A. Hamacher, P. Bohler, W. Watjen, I. Ott, R. Rubbiani, B. Spingler, *Dalt. Trans.* **2011**, *40*, 9212–9220.
- [161] E. García-Moreno, E. Cerrada, M. J. Bolsa, A. Luquin, M. Laguna, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, *2013*, 2020–2030.
- [162] D. Wang, C. Richter, A. Rühling, P. Drücker, D. Siegmund, N. Metzler-Nolte, F. Glorius, H.-J. Galla, *Chem. – A Eur. J.* **2015**, *21*, 15123–15126.
- [163] M. Wilchek, E. A. Bayer, in *Methods Enzymol.* (Eds.: W. Meir, A.B. Edward), Academic Press, New York, **1990**, pp. 5–13.

- [164] W. M. Pardridge, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 131–139.
- [165] D. Y. W. Ng, J. Fahrner, Y. Wu, K. Eisele, S. L. Kuan, H. Barth, T. Weil, *Adv. Healthcare Mater.* **2013**, *2*, 1620–1629.
- [166] T. R. Daniels, P. P. Ng, T. Delgado, M. R. Lynch, G. Schiller, G. Helguera, M. L. Penichet, *Mol. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 2995–3008.
- [167] C.-F. Xia, Y. Zhang, Y. Zhang, R. J. Boado, W. M. Pardridge, *Pharm. Res.* **2007**, *24*, 2309–2316.
- [168] L. K. Mahal, K. J. Yarema, C. R. Bertozzi, *Science* **1997**, *276*, 1125–1128.
- [169] A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449.
- [170] M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C79.
- [171] J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939–2947.
- [172] J. Chatt, L. A. Duncanson, L. M. Venanzi, *J. Chem. Soc.* **1955**, 4456–4460.
- [173] M. A. Cinellu, in *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2012**, pp. 153–173.
- [174] A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2003**, *36*, 3–9.
- [175] H. Schmidbaur, A. Schier, *Organometallics* **2010**, *29*, 2–23.
- [176] M. García-Mota, N. Cabello, F. Maseras, A. M. Echavarren, J. Pérez-Ramírez, N. Lopez, *ChemPhysChem* **2008**, *9*, 1624–1629.
- [177] R. A. Widenhoefer, X. Han, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4555–4563.
- [178] Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239–3265.
- [179] E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350.
- [180] A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936.
- [181] A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211.
- [182] A. Arcadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266–3325.
- [183] E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, 333–346.
- [184] A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766–1775.
- [185] N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395–3442.
- [186] C. J. V Halliday, J. M. Lynam, *Dalt. Trans.* **2016**, *45*, 12611–12626.
- [187] Y. Li, W. Li, J. Zhang, *Chem. – A Eur. J.* **2017**, *23*, 467–512.
- [188] A. M. Asiri, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4471–4503.
- [189] R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028–9072.
- [190] A. S. K. Hashmi, A. Loos, A. Littmann, I. Braun, J. Knight, S. Doherty, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 576–582.
- [191] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
- [192] J. E. Baldwin, R. C. Thomas, L. I. Kruse, L. Silberman, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846–3852.
- [193] I. V Alabugin, K. Gilmore, M. Manoharan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12608–12623.
- [194] E. A. Allen, W. Wilkinson, *Spectrochim. Acta, Part A* **1972**, *28*, 2257–2262.
- [195] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, **2001**.
- [196] M. A. Fox, J. K. Whitesell, *Organic Chemistry*, Jones And Bartlett Publishers, Sudbury, **2004**.
- [197] M. R. Ghadiri, J. R. Granja, L. K. Buehler, *Nature* **1994**, *369*, 301–304.
- [198] L. Zhang, A. Eisenberg, *Science* **1995**, *268*, 1728–1731.
- [199] S. Förster, M. Antonietti, *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 195–217.
- [200] K. J. C. van Bommel, C. van der Pol, I. Muizebelt, A. Friggeri, A. Heeres, A. Meetsma, B. L. Feringa, J. van Esch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1663–1667.

- [201] D. M. Vriezema, M. Comellas Aragonès, J. A. A. W. Elemans, J. J. L. M. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1445–1490.
- [202] R. Chapman, M. Danial, M. L. Koh, K. A. Jolliffe, S. Perrier, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6023–6041.
- [203] H. Frisch, J. P. Unsleber, D. Lüdeker, M. Peterlechner, G. Brunklaus, M. Waller, P. Besenius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10097–10101.
- [204] J. D. Hartgerink, E. Beniash, S. I. Stupp, *Science* **2001**, *294*, 1684–1688.
- [205] L. C. Palmer, Y. S. Velichko, M. Olvera de la Cruz, S. I. Stupp, *Philos. Trans. R. Soc., A* **2007**, *365*, 1417–1433.
- [206] I. W. Hamley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8128–8147.
- [207] A. M. Smith, R. J. Williams, C. Tang, P. Coppo, R. F. Collins, M. L. Turner, A. Saiani, R. V. Ulijn, *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 37–41.
- [208] X. Zhao, F. Pan, H. Xu, M. Yaseen, H. Shan, C. A. E. Hauser, S. Zhang, J. R. Lu, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3480–3498.
- [209] C. A. Strassert, C.-H. Chien, M. D. Galvez Lopez, D. Kourkoulos, D. Hertel, K. Meerholz, L. De Cola, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 946–950.
- [210] M. J. Mayoral Munoz, G. Fernandez, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1395–1398.
- [211] S. Sengupta, D. Ebeling, S. Patwardhan, X. Zhang, H. von Berlepsch, C. Böttcher, V. Stepanenko, S. Uemura, C. Hentschel, H. Fuchs, F. C. Grozema, L. D. A. Siebbeles, A. R. Holzwarth, L. Chi, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6378–6382.
- [212] R. Charvet, Y. Yamamoto, T. Sasaki, J. Kim, K. Kato, M. Takata, A. Saeki, S. Seki, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2524–2527.
- [213] M. R. Reithofer, K.-H. Chan, A. Lakshmanan, D. H. Lam, A. Mishra, B. Gopalan, M. Joshi, S. Wang, C. A. E. Hauser, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 625–630.
- [214] V. Fernandez-Moreira, F. L. Thorp-Greenwood, M. P. Coogan, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 186–202.
- [215] M. Mauro, A. Aliprandi, D. Septiadi, N. S. Kehr, L. De Cola, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4144–4166.
- [216] V. Jayawarna, M. Ali, T. A. Jowitt, A. F. Miller, A. Saiani, J. E. Gough, R. V. Ulijn, *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 611–614.
- [217] M. Reches, E. Gazit, *Science* **2003**, *300*, 625–627.
- [218] A. Mahler, M. Reches, M. Rechter, S. Cohen, E. Gazit, *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 1365–1370.
- [219] M. Hughes, P. W. J. M. Frederix, J. Raeburn, L. S. Birchall, J. Sadownik, F. C. Coomer, I.-H. Lin, E. J. Cussen, N. T. Hunt, T. Tuttle, S. J. Webb, D. J. Adams, R. V. Ulijn, *Soft Matter* **2012**, *8*, 5595–5602.
- [220] H. Xu, A. K. Das, M. Horie, M. S. Shaik, A. M. Smith, Y. Luo, X. Lu, R. Collins, S. Y. Liem, A. Song, P. L. A. Popelier, M. L. Turner, P. Xiao, I. A. Kinloch, R. V. Ulijn, *Nanoscale* **2010**, *2*, 960–966.
- [221] M. Hughes, S. Debnath, C. W. Knapp, R. V. Ulijn, *Biomater. Sci.* **2013**, *1*, 1138–1142.
- [222] S. Fleming, R. V. Ulijn, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 8150–8177.
- [223] M. Zelzer, R. V. Ulijn, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3351–3357.
- [224] C. Po, A. Y.-Y. Tam, V. W.-W. Yam, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2688–2695.
- [225] H. Schmidbaur, *Gold Bull.* **2000**, *33*, 3–10.
- [226] P. Pyykkö, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3573–3578.
- [227] E. J. Fernandez, A. Laguna, J. M. Lopez-de-Luzuriaga, *Dalt. Trans.* **2007**, 1969–1981.

- [228] V. W.-W. Yam, E. C.-C. Cheng, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1806–1813.
- [229] M. J. Irwin, J. J. Vittal, R. J. Puddephatt, *Organometallics* **1997**, 16, 3541–3547.
- [230] J. Barberá, A. Elduque, R. Giménez, F. J. Lahoz, J. A. López, L. A. Oro, J. L. Serrano, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 2960–2967.
- [231] M. Enomoto, A. Kishimura, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5608–5609.
- [232] S.-K. Yip, E. C.-C. Cheng, L.-H. Yuan, N. Zhu, V. W.-W. Yam, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4954–4957.
- [233] R. J. Puddephatt, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2012–2027.
- [234] A. Kishimura, T. Yamashita, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 179–183.
- [235] R. Gavara, J. Llorca, J. C. Lima, L. Rodríguez, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 72–74.
- [236] E. Aguilo, R. Gavara, J. C. Lima, J. Llorca, L. Rodríguez, *J. Mater. Chem. C* **2013**, 1, 5538–5547.
- [237] Z. Yang, G. Liang, L. Wang, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3038–3043.
- [238] D. J. Adams, M. F. Butler, W. J. Frith, M. Kirkland, L. Mullen, P. Sanderson, *Soft Matter* **2009**, 5, 1856–1862.
- [239] N. J. Long, C. K. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2586–2617.
- [240] M. von Gröning, I. de Feijter, M. C. A. Stuart, I. K. Voets, P. Besenius, *J. Mater. Chem. B* **2013**, 1, 2008–2012.
- [241] S. Fleming, S. Debnath, P. W. J. M. Frederix, N. T. Hunt, R. V. Ulijn, *Biomacromolecules* **2014**, 15, 1171–1184.
- [242] Y. M. Abul-Haija, S. Roy, P. W. J. M. Frederix, N. Javid, V. Jayawarna, R. V. Ulijn, *Small* **2014**, 10, 973–979.
- [243] H. Dong, S. E. Paramonov, L. Aulisa, E. L. Bakota, J. D. Hartgerink, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12468–12472.
- [244] F. Versluis, H. R. Marsden, A. Kros, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3434–3444.
- [245] A. Ghosh, M. Haverick, K. Stump, X. Yang, M. F. Tweedle, J. E. Goldberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3647–3650.
- [246] 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.
- [247] D. Li, X. Hong, C.-M. Che, W.-C. Lo, S.-M. Peng, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 2929–2932.
- [248] V. W.-W. Yam, S. W.-K. Choi, K.-K. Cheung, *Organometallics* **1996**, 15, 1734–1739.
- [249] V. W.-W. Yam, K.-L. Cheung, S.-K. Yip, K.-K. Cheung, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 681, 196–209.
- [250] M. Ferrer, A. Gutiérrez, L. Rodríguez, O. Rossell, J. C. Lima, M. Font-Bardia, X. Solans, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2008, 2899–2909.
- [251] X. He, E. C.-C. Cheng, N. Zhu, V. W.-W. Yam, *Chem. Commun.* **2009**, 4016–4018.
- [252] J. T. van Herpt, M. C. A. Stuart, W. R. Browne, B. L. Feringa, *Chem. – A Eur. J.* **2014**, 20, 3077–3083.
- [253] T. Odijk, *Biophys. Chem.* **1991**, 41, 23–29.
- [254] P. van der Schoot, *Langmuir* **1997**, 13, 4926–4928.
- [255] J. N. Israelachvili, D. J. Mitchell, B. W. Ninham, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* **1976**, 72, 1525–1568.
- [256] G. M. Whitesides, M. Boncheva, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, 99, 4769–4774.
- [257] P. Besenius, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem* **2017**, 55, 34–78.
- [258] A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8948–8968.

- [259] 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.
- [260] Y. Matsunaga, N. Miyajima, Y. Nakayasu, S. Sakai, M. Yonenaga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 207–210.
- [261] K. Hanabusa, C. Koto, M. Kimura, H. Shirai, A. Kakehi, *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 429–430.
- [262] A. R. A. Palmans, J. A. J. M. Vekemans, H. Fischer, R. A. Hikmet, E. W. Meijer, *Chem. – A Eur. J.* **1997**, *3*, 300–307.
- [263] L. Brunsveld, A. P. H. J. Schenning, M. A. C. Broeren, H. M. Janssen, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 292–293.
- [264] J. J. van Gorp, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14759–14769.
- [265] M. M. J. Smulders, M. M. L. Nieuwenhuizen, M. Grossman, I. A. W. Filot, C. C. Lee, T. F. A. de Greef, A. P. H. J. Schenning, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Macromolecules* **2011**, *44*, 6581–6587.
- [266] S. Cantekin, T. F. A. de Greef, A. R. A. Palmans, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6125–6137.
- [267] A. Nazemi, C. E. Boott, D. J. Lunn, J. Gwyther, D. W. Hayward, R. M. Richardson, M. A. Winnik, I. Manners, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4484–4493.
- [268] L. L. Lock, C. D. Reyes, P. Zhang, H. Cui, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3533–3540.
- [269] P. Ahlers, H. Frisch, R. Holm, D. Spitzer, M. Barz, P. Besenius, *Macromol. Biosci.* **2017**, *accepted*, DOI 10.1002/mabi.201700111.
- [270] L. Brunsveld, B. G. G. Lohmeijer, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, *Chem. Commun.* **2000**, 2305–2306.
- [271] E. Krieg, M. M. C. Bastings, P. Besenius, B. Rybtchinski, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2414–2477.
- [272] 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, A. R. A. Palmans, M. H. P. Van Genderen, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 5193–5203.
- [273] I. de Feijter, P. Besenius, L. Albertazzi, E. W. Meijer, A. R. A. Palmans, I. K. Voets, *Soft Matter* **2013**, *9*, 10025–10030.
- [274] P. Besenius, Y. Goedegebure, M. Driesse, M. Koay, P. H. H. Bomans, a. R. a. Palmans, P. Y. W. Dankers, E. W. Meijer, *Soft Matter* **2011**, *7*, 7980–7983.
- [275] P. Besenius, J. L. M. Heynens, R. Straathof, M. M. L. Nieuwenhuizen, P. H. H. Bomans, E. Terreno, S. Aime, G. J. Strijkers, K. Nicolay, E. W. Meijer, *Contrast Media Mol. Imaging* **2012**, *7*, 356–361.
- [276] A. Sorrenti, J. Leira-Iglesias, A. J. Markvoort, T. F. A. de Greef, T. M. Hermans, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *im Druck*, doi: 10.1039/C7CS00121E.
- [277] C. Rest, R. Kandanelli, G. Fernández, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2543–72.
- [278] Z. Chen, A. Lohr, C. R. Saha-Möller, F. Würthner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 564–584.
- [279] F. Biedermann, W. M. Nau, H.-J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11158–11171.
- [280] P. Jonkheijm, P. van der Schoot, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *Science* **2006**, *313*, 80–83.
- [281] L. Whitmore, B. A. Wallace, *Biopolymers* **2008**, *89*, 392–400.
- [282] E. T. Pashuck, H. Cui, S. I. Stupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6041–6046.

- [283] P. A. Korevaar, S. J. George, A. J. Markvoort, M. M. J. Smulders, P. A. J. Hilbers, A. P. H. J. Schenning, T. F. A. De Greef, E. W. Meijer, *Nature* **2012**, 481, 492–496.
- [284] R. Appel, J. Fuchs, S. M. Tyrrell, P. A. Korevaar, M. C. A. Stuart, I. K. Voets, M. Schönhoff, P. Besenius, *Chem. - Eur. J.* **2015**, 21, 19257–19264.
- [285] R. Appel, S. Tacke, J. Klingauf, P. Besenius, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 1030–1039.
- [286] P. Ahlers, H. Frisch, P. Besenius, *Polym. Chem.* **2015**, 6, 7245–7250.
- [287] H. Frisch, Y. Nie, S. Raunser, P. Besenius, *Chem. - Eur. J.* **2015**, 21, 3304–3309.
- [288] H. Frisch, E.-C. Fritz, F. Stricker, L. Schmäser, D. Spitzer, T. Weidner, B. J. Ravoo, P. Besenius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 7242–7246.
- [289] S. Engel, D. Spitzer, L. L. Rodrigues, E.-C. Fritz, D. Straßburger, M. Schönhoff, B. J. Ravoo, P. Besenius, *Faraday Discuss.* **2017**, accepted, DOI 10.1039/C7FD00100B.
- [290] H. Frisch, P. Besenius, *Macromol. Rapid Commun.* **2015**, 36, 346–363.
- [291] P. Lange, A. Schier, H. Schmidbaur, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 637–642.
- [292] P.-E. Doulain, R. Decréau, C. Racœur, V. Goncalves, L. Dubrez, A. Bettaieb, P. Le Gendre, F. Denat, C. Paul, C. Goze, E. Bodio, *Dalt. Trans.* **2015**, 44, 4874–4883.
- [293] P. Tamamis, L. Adler-Abramovich, M. Reches, K. Marshall, P. Sikorski, L. Serpell, E. Gazit, G. Archontis, *Biophys. J.* **2009**, 96, 5020–5029.
- [294] C. Fouquey, J.-M. Lehn, A.-M. Levelut, *Adv. Mater.* **1990**, 2, 254–257.
- [295] E. Mattia, S. Otto, *Nat. Nanotechnol.* **2015**, 10, 111–119.
- [296] P. A. Korevaar, T. F. A. de Greef, E. W. Meijer, *Chem. Mater.* **2014**, 26, 576–586.
- [297] X. Wang, G. Guerin, H. Wang, Y. Wang, I. Manners, M. A. Winnik, *Science* **2007**, 317, 644–647.
- [298] T. Gadt, N. S. Jeong, G. Cambridge, M. A. Winnik, I. Manners, *Nat. Mater.* **2009**, 8, 144–150.
- [299] J. B. Gilroy, T. Gädt, G. R. Whittell, L. Chabanne, J. M. Mitchels, R. M. Richardson, M. A. Winnik, I. Manners, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 566–570.
- [300] Y. Tidhar, H. Weissman, S. G. Wolf, A. Gulino, B. Rybtchinski, *Chem. - Eur. J.* **2011**, 17, 6068–6075.
- [301] S. Ogi, K. Sugiyasu, S. Manna, S. Samitsu, M. Takeuchi, *Nat. Chem.* **2014**, 6, 188–195.
- [302] S. Ogi, T. Fukui, M. L. Jue, M. Takeuchi, K. Sugiyasu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 14363–14367.
- [303] S. Ogi, V. Stepanenko, K. Sugiyasu, M. Takeuchi, F. Würthner, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 3300–3307.
- [304] J. Kang, D. Miyajima, T. Mori, Y. Inoue, Y. Itoh, T. Aida, *Science* **2015**, 347, 646–651.
- [305] J. Boekhoven, W. E. Hendriksen, G. J. M. Koper, R. Eelkema, J. H. van Esch, *Science* **2015**, 349, 1075–1079.
- [306] T. Fukui, S. Kawai, S. Fujinuma, Y. Matsushita, T. Yasuda, T. Sakurai, S. Seki, M. Takeuchi, K. Sugiyasu, *Nat. Chem.* **2017**, 9, 493–499.
- [307] P. A. Korevaar, C. J. Newcomb, E. W. Meijer, S. I. Stupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 8540–8543.
- [308] W. Zhang, W. Jin, T. Fukushima, A. Saeki, S. Seki, T. Aida, *Science* **2011**, 334, 340–343.
- [309] R. V. Kazantsev, A. J. Dannenhoffer, A. S. Weingarten, B. T. Phelan, B. Harutyunyan, T. Aytun, A. Narayanan, D. J. Fairfield, J. Boekhoven, H. Sai, A. Senesi, P. I. O'Dogherty, L. C. Palmer, M. J. Bedzyk, M. R. Wasielewski, S. I. Stupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 6120–6127.

- [310] F. Tantakitti, J. Boekhoven, X. Wang, R. V. Kazantsev, T. Yu, J. Li, E. Zhuang, R. Zandi, J. H. Ortony, C. J. Newcomb, L. C. Palmer, G. S. Shekhawat, M. O. de la Cruz, G. C. Schatz, S. I. Stupp, *Nat. Mater.* **2016**, *15*, 469–476.
- [311] D. van der Zwaag, T. F. A. de Greef, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8334–8336.
- [312] A. Aliprandi, M. Mauro, L. De Cola, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 10–15.
- [313] B. Rybtchinski, *ACS Nano* **2011**, *5*, 6791–6818.
- [314] A. Ustinov, H. Weissman, E. Shirman, I. Pinkas, X. Zuo, B. Rybtchinski, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16201–16211.
- [315] P. Nagy, *Antioxid. Redox Signaling* **2012**, *18*, 1623–1641.
- [316] J.-F. Lutz, Ö. Akdemir, A. Hoth, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13046–13047.
- [317] J.-F. Lutz, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem* **2008**, *46*, 3459–3470.
- [318] P. H. J. Kouwer, M. Koepf, V. A. A. Le Sage, M. Jaspers, A. M. van Buul, Z. H. Eksteen-Akeroyd, T. Woltinge, E. Schwartz, H. J. Kitto, R. Hoogenboom, S. J. Picken, R. J. M. Nolte, E. Mendes, A. E. Rowan, *Nature* **2013**, *493*, 651–655.
- [319] G. Vancoillie, D. Frank, R. Hoogenboom, *Prog. Polym. Sci.* **2014**, *39*, 1074–1095.
- [320] M. Ohi, Y. Li, Y. Cheng, T. Walz, *Biol. Proced. Online* **2004**, *6*, 23–34.
- [321] H. Friedrich, P. M. Frederik, G. de With, N. A. J. M. Sommerdijk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7850–7858.
- [322] M. Szwarc, J. J. Hermans, *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Lett.* **1964**, *2*, 815–818.
- [323] V. R. V Figini, *Makromol. Chem.* **1964**, *71*, 193–197.
- [324] D. Baskaran, A. H. E. Müller, *Macromolecules* **1997**, *30*, 1869–1874.
- [325] G. Litvinenko, A. H. E. Müller, *Macromolecules* **1997**, *30*, 1253–1266.
- [326] K. M. Kirillova, I. P. Sotnikova, R. A. Nurullina, A. V Kazymov, *Zhurnal Nauchnoi i Prikl. Fotogr. i Kinematogr.* **1972**, *17*, 298–300.
- [327] N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133–4136.
- [328] V. A. Rassadin, V. P. Boyarskiy, V. Y. Kukushkin, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3502–3505.
- [329] F. Rodler, W. Sicking, C. Schmuck, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7953–7955.
- [330] D. B. Bryan, R. F. Hall, K. G. Holden, W. F. Huffman, J. G. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2353–2355.
- [331] K. Barlos, O. Chatzi, D. Gatos, G. Stavropoulos, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, *37*, 513–520.
- [332] K. Barlos, D. Gatos, J. Kallitsis, G. Papaphotiu, P. Sotiriu, Y. Wenqing, W. Schäfer, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3943–3946.
- [333] R. Bollhagen, M. Schmiedberger, K. Barlos, E. Grell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2559–2560.
- [334] 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.
- [335] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927–1930.
- [336] P. A. Rugar, L. Chabanne, M. A. Winnik, I. Mannes, *Science* **2012**, *337*, 559–562.
- [337] J. Qian, G. Guerin, Y. Lu, G. Cambridge, I. Mannes, M. A. Winnik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1622–1625.

[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]
[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

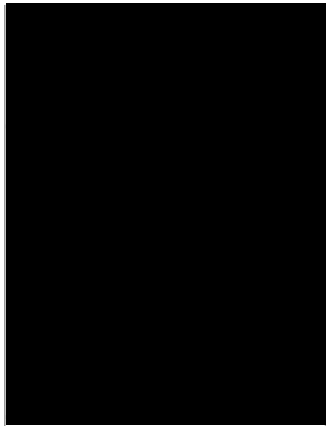
[REDACTED]

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	(b) (6); (b) (7)(C)
	(b) (6); (b) (7)(C)
	(b) (6); (b) (7)(C)
	(b) (6); (b) (7)(C)