

WISSENSCHAFTLICH-TECHNISCHE BERICHTE

**FZR-391**

November 2003

ISSN 1437-322X



*Christian Michael Jung*

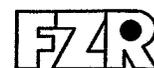
**Synthese und Charakterisierung von  
fettsäuretragenden Technetiumkomplexen und  
deren Vorstufen**

Herausgeber:  
Forschungszentrum Rossendorf e.V.  
Postfach 51 01 19 · D-01314 Dresden  
Telefon +49 351 26 00 · Telefax +49 351 2 69 04 61  
<http://www.fz-rossendorf.de/>

Als Manuskript gedruckt  
Alle Rechte beim Herausgeber

**FORSCHUNGSZENTRUM ROSSENDORF**

WISSENSCHAFTLICH-TECHNISCHE BERICHTE



**FZR-391**

November 2003

*Christian Michael Jung*

**Synthese und Charakterisierung von  
fettsäuretragenden Technetiumkomplexen und  
deren Vorstufen**

Dissertation

# **Synthese und Charakterisierung von fettsäuretragenden Technetiumkomplexen und deren Vorstufen**

**DISSERTATION**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum naturalium  
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt

der Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften  
der Technischen Universität Dresden

von

Diplomchemiker Christian Michael Jung  
geboren am 14. Dezember 1972 in Hannover

Gutachter: Prof. Dr. Bernd Johannsen  
Prof. Dr. Karsten Gloe  
Prof. Dr. Jörg Steinbach

Eingereicht am: 26. Juni 2003

Tag der Verteidigung: 20. Oktober 2003

*Meiner lieben Dörthe*

## Inhaltsverzeichnis

### Allgemeiner Teil

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Der Fettsäurehaushalt des Myokards</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Radioaktiv markierte Fettsäuren in der Nuklearmedizin</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>Stand der Technetium-Radiopharmakaforschung für das Myokard</b>	<b>14</b>
<b>5</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>18</b>

### Hauptteil

<b>6</b>	<b>Synthese und Charakterisierung von Rhenium-Fettsäurekomplexen</b>	<b>20</b>
6.1	Anmerkungen zum Strukturdesign potentiell myokardaffiner Metallfettsäuren	20
6.2	Rhenium-Fettsäurekomplexe gemäß dem 'n+1'-Gemischtligandkonzept	21
6.2.1	Oxorhenium(V)-Fettsäurekomplexe gemäß dem '3+1'-Gemischtligandkonzept	21
6.2.1.1	Synthese von $\omega$ -Mercapto-Fettsäureliganden	21
6.2.1.2	Synthese von Oxorhenium(V)-'3+1'-Fettsäurekomplexen	23
6.2.2	Rhenium(III)-Fettsäurekomplexe gemäß dem '4+1'-Gemischtligandkonzept	27
6.2.2.1	Synthese von $\omega$ -Isocyan-Fettsäureliganden	27
6.2.2.2	Synthese von Rhenium(III)-'4+1'-Fettsäurekomplexen	32
6.3	Rhenium(V)-Fettsäurekomplexe gemäß dem „Supernitrido“-Design	35
6.3.1	Synthese von Fettsäurederivaten der 2,3-Dimercaptopropionsäure	35
6.3.2	Synthese von Rhenium(V)-„Supernitrido“-Fettsäurekomplexen	37
6.4	Rhenium(I)-Fettsäurekomplexe gemäß dem Tricarbonyl-Design	40
6.4.1	Rhenium(I)tricarbonyl-Fettsäurekomplexe mit Dithioether-Chelatoren	40
6.4.1.1	Synthese von Fettsäureliganden mit Dithioether-Chelatoren	41
6.4.1.2	Synthese von Rhenium(I)tricarbonyl-Fettsäurekomplexen gemäß dem Dithioether-Design	42
6.4.2	Rhenium(I)tricarbonyl-Fettsäurekomplexe mit aromatisch konjugierten Schiffischen Basen	46
6.4.2.1	Synthese von Fettsäureliganden mit Picolinimin-Chelator	46
6.4.2.2	Synthese von Rhenium(I)tricarbonyl-Fettsäurekomplexen gemäß dem Schiffische Base-Design	47
<b>7</b>	<b>Synthese und Stabilität von Technetium-99m-Fettsäurekomplexen</b>	<b>50</b>
7.1	Vorbemerkung	50
7.2	Synthese und Stabilität von $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexen gemäß dem '3+1'-Gemischtligandkonzept	50

7.3	Synthese und Stabilität von $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexen gemäß dem '4+1'-Gemischtligandkonzept	51
7.4	Synthese und Stabilität von $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexen gemäß dem „Supernitrido“-Design	53
<b>8</b>	<b>Biochemische Bewertung von Technetium-99m-Fettsäurekomplexen</b>	<b>54</b>
8.1	Vorbemerkung	54
8.2	Das isolierte, Langendorff-perfundierte Herzmodell	54
8.3	Experimentelle Bestimmung kardialer Extraktionsraten am isolierten, Langendorff-perfundierten Herzmodell	56
8.4	Vergleich der kardialen Extraktionsraten von etablierten Radiotracern mit $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexen	56
<b>9</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>62</b>

## Experimenteller Teil

<b>10</b>	<b>Chemische Synthesen</b>	<b>65</b>
10.1	Geräte, Materialien und Methoden	65
10.2	Rhenium-Fettsäurekomplexe gemäß dem 'n+1'-Gemischtligandkonzept	67
10.2.1	Oxorhenium(V)-Fettsäurekomplexe gemäß dem '3+1'-Gemischtligandkonzept	67
10.2.1.1	Synthese von $\omega$ -Mercapto-Fettsäureliganden	67
10.2.1.2	Synthese von Oxorhenium(V)-'3+1'-Fettsäurekomplexen	69
10.2.2	Rhenium(III)-Fettsäurekomplexe gemäß dem '4+1'-Gemischtligandkonzept	74
10.2.2.1	Synthese von $\omega$ -Isocyan-Fettsäureliganden	74
10.2.2.2	Synthese von Rhenium(III)-'4+1'-Fettsäurekomplexen	88
10.3	Rhenium(V)-Fettsäurekomplexe gemäß dem „Supernitrido“-Design	94
10.3.1	$\omega$ -(2,3-Dimercaptopropionylamido)-Fettsäureliganden	94
10.3.2	Synthese von Rhenium(V)-„Supernitrido“-Fettsäurekomplexen	97
10.4	Rhenium(I)-Fettsäurekomplexe gemäß dem Tricarbonyl-Design	99
10.4.1	Rhenium(I)tricarbonyl-Fettsäurekomplexe mit Dithioether-Chelatoren	99
10.4.1.1	Synthese von Fettsäureliganden mit Dithioether-Chelatoren	99
10.4.1.2	Synthese von Rhenium(I)tricarbonyl-Fettsäurekomplexen gemäß dem Dithioether-Design	101
10.4.2	Rhenium(I)tricarbonyl-Fettsäurekomplexe mit aromatisch konjugierten Schiffchen Basen	103
10.4.2.1	Synthese von Fettsäureliganden mit Picolinimin-Chelator	103
10.4.2.2	Synthese von Rhenium(I)tricarbonyl-Fettsäurekomplexen gemäß dem Schiffchen Base-Design	105

<b>11</b>	<b>Synthese und Stabilität von Technetium-99m-Fettsäurekomplexen</b>	<b>107</b>
11.1	Synthese von $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexen gemäß dem '3+1'-Gemischtligand- konzept	107
11.1.1	$[^{99m}\text{Tc}]$ Oxotechnetium(V)-Komplexe mit tridentatem "SSS"-Chelator	107
11.1.2	$[^{99m}\text{Tc}]$ Oxotechnetium(V)-Komplexe mit tridentatem "SNS"-Chelator	107
11.2	Synthese von $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexen gemäß dem '4+1'-Gemischtligand- konzept	108
11.3	Synthese von $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexen gemäß dem „Supernitrido“-Design	109
11.4	Stabilitätsuntersuchungen von $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexen	109

## **Anhang**

<b>12</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>110</b>
<b>13</b>	<b>Kristallstrukturdaten</b>	<b>122</b>
<b>14</b>	<b>Kardiale Extraktionsraten</b>	<b>143</b>
<b>15</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>144</b>
<b>16</b>	<b>Präsentationen, Publikationen, Patente</b>	<b>145</b>
<b>17</b>	<b>Danksagung</b>	<b>146</b>

## Allgemeiner Teil

### 1 Einleitung

Auf der Suche nach den fehlenden Gliedern in Mendeléevs Periodensystem berichteten Walther Noddack und seine spätere Frau Ida Tacke 1925 erstmals von der Entdeckung der Elemente 43 und 75 [1]. In Anreicherungsfraktionen von aufgearbeitetem Columbit und Tantalit hatten sie röntgenspektroskopisch die Existenz der beiden Elemente nachweisen können und benannten diese ihrer Heimat zu Ehren nach den Masuren und dem Rheinland. Die Entdeckung des Elements Rhenium konnte W. Noddack wenig später durch präparative Reindarstellung bestätigen; Masurium hingegen ließ sich aus natürlichen Erzen nicht isolieren. Erst 1937 gelang es Perrier und Segrè, aus bestrahlten molybdänhaltigen Zyklotrondeflektoren das Element 43 chemisch abzutrennen [2]. Ihrem Vorschlag entsprechend wurde 1949 als offizieller Elementname Technetium eingeführt – Technetium, als Ausdruck des ersten, künstlich erzeugten Elements.

Seit Beginn der zivilen Nutzung der Nukleartechnologie steht Technetium der chemischen Forschung in nahezu beliebigen Mengen zur Verfügung. Als Spaltprodukt des Urans fällt es in Kernreaktoren kumulativ mit einer Ausbeute von 6.13 % an; geringe Mengen lassen sich in Beschleunigeranlagen durch Beschuß entsprechender Molybdäntargets produzieren. Auf diese Weise sind bisher mehr als 20 verschiedene Isotope und 9 Isomere des Technetiums entdeckt worden mit Halbwertszeiten zwischen 0.3 s und 4.2 Millionen Jahren.

Praktische Bedeutung hat in erster Linie das Isotop Technetium-99 mit seinem metastabilen Kernzustand Technetium-99m erlangt. Technetium-99 ist ein weicher  $\beta^-$ -Emitter (292 keV); seine Halbwertszeit beträgt  $2.13 \cdot 10^5$  a, so daß es, in menschlichen Zeitdimensionen gemessen, als quasi stabil anzusehen ist. Aufgrund seiner Kernspinzquantenzahl von  $I = 9/2$  sind Verbindungen des Technetium-99 der NMR-Spektroskopie zugänglich, wenngleich aus dem elektrischen Quadrupolmoment von  $Q = -0.129 \cdot 10^{-24} \text{ cm}^2$  Linienverbreiterungen im Kernresonanzspektrum resultieren.

Die rasante Erforschung seiner Chemie verdankt das Technetium jedoch in erster Linie seinem kurzlebigen Kernisomer Technetium-99m, welches sich innerhalb der vergangenen 40 Jahre von einem auf der Nuklidkarte verzeichneten Exoten zu dem mit Abstand meist verwandten Radiolabel in der Nuklearmedizin entwickelt hat. Obwohl als künstliches Element körperfremd und ohne eigene physiologische Bedeutung, besitzt Technetium-99m Eigenschaften, die es für diagnostische Untersuchungen in der medizinischen Routine unentbehrlich werden lassen: Aufgrund seiner Verfügbarkeit in  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generatoren und der Halbwertszeit von 6.01 h können radioaktive  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Markierungen in nuklearmedizinischen Laboratorien bequem durchgeführt werden. Für die anschließende Patientenuntersuchung steht ein ausreichendes Zeitintervall zur Verfügung, welches nicht nur die frühe Verteilungsphase des Radiotracers direkt nach der Applikation umfaßt, sondern auch Untersuchungen späterer Anreicherungs- und Stoffwechselprozesse

problemlos ermöglicht. Dabei bleibt die Strahlenbelastung für den Patienten weit unterhalb des dosisrelevanten Bereichs – einerseits dank der relativ kurzen Lebensdauer des metastabilen Kernzustands Technetium-99m, andererseits aufgrund der geringen biologischen Halbwertszeit des Markierungsnuklids und seiner Zerfallsprodukte, die nicht in die Körpersubstanz eingebaut und folglich innerhalb weniger Tage nahezu vollständig ausgeschieden werden. Kernphysikalisch stabilisiert sich Technetium-99m zu fast 100 % durch isomere Kernumwandlung in seinen Grundzustand (Abb. 1). Begleitend erfolgt die Emission eines  $\gamma$ -Quants der Energie 140 keV bzw. – in etwa 10 % der Fälle – die Freisetzung eines Konversionselektrons. Ein alternativer Zerfallsweg unter Aussendung von  $\beta^-$ -Strahlung führt direkt zum nicht-radioaktiven Ruthenium-99, wird jedoch nur mit einer vernachlässigbaren Wahrscheinlichkeit beschriftet. NaI(Tl)-Detektoren, die als Szintillator-Einkristall in nuklearmedizinischen Scannern zur Strahlendetektion verwendet werden, besitzen für Quanten in ebendiesem Energiebereich um 150 keV eine optimale Nachweiswahrscheinlichkeit [3], und tragen somit zur effektiven Messung der  $\gamma$ -Strahlung des Technetium-99m bei der Abbildung biologischer Funktionen entscheidend bei.

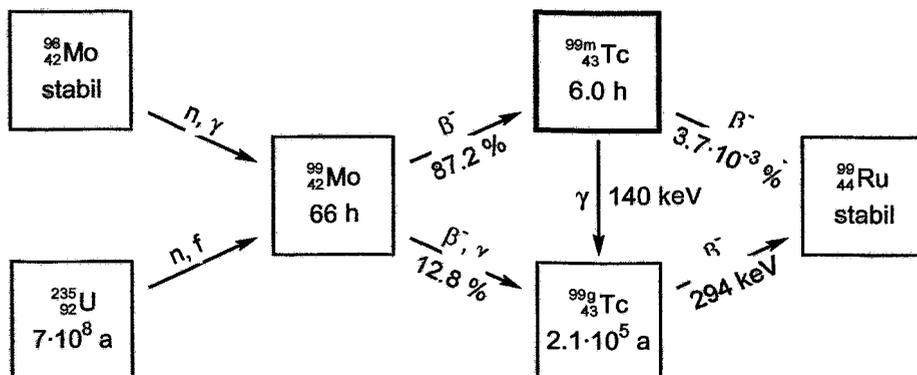


Abb. 1: Bildung und Zerfall von  $^{99m}\text{Tc}$  und  $^{99g}\text{Tc}$  [4].

Die Sonderstellung, die Technetium-99m heute in den Bereichen Nuklearmedizin und Radiopharmazie einnimmt, ist jedoch nur zum Teil auf seine geradezu idealen kernphysikalischen Eigenschaften zurückzuführen. Vielmehr prägen ökonomische Zwänge den Alltag der medizinischen Routine, so auch den der Nuklearmedizin. Aus ärztlicher Perspektive und unter Berücksichtigung der medizinischen Notwendigkeit muß die Wahl eines bestimmten Radiopharmakons, die Wahl des Radionuklids und der diagnostischen Methodik stets einer Wirtschaftlichkeitsprüfung standhalten können. Unter diesem Gesichtspunkt besitzt Technetium-99m einen gravierenden Vorteil gegenüber anderen diagnostischen Radionukliden: Die oben erwähnte kommerzielle Verfügbarkeit des sogenannten  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -Generators erlaubt es, die Produktion des Radionuklids direkt in die Klinik an den Ort der Anwendung zu verlegen. Im Gegensatz zur Synthese von Radionukliden durch Kernreaktionen basiert der Radionuklidgenerator auf der Nutzung der physika-

lischen Zusammenhänge in radioaktiven Zerfallsreihen. Das Mutternuklid Molybdän-99, welches sich in hoher spezifischer Aktivität durch Kernspaltung aus Uran-235 gewinnen läßt, zerfällt mit einer Halbwertszeit von 66 h und einer Wahrscheinlichkeit von 87 % zu dem gewünschten Tochternuklid Technetium-99m. Die Trennung von Mutter und Tochter erfolgt chromatographisch, wobei noch nicht zerfallenes Molybdän auf der Generatorsäule zurückgehalten wird, das Technetium hingegen als Per technetat mit isotonischer Kochsalzlösung steril und pyrogenfrei eluiert werden kann. Solange eine ausreichende Menge Molybdän-99 auf der Generatorsäule verblieben ist, wird sich nach Elution des Technetiums stets das transiente, radioaktive Gleichgewicht zwischen Mutter- und Tochternuklid erneut einstellen; sobald die Aktivität des Molybdäns indes beträchtlich abgeklungen ist, wird der Generator komplett durch einen neuen ersetzt.

Geschichtlich lassen sich die Entwicklungen im Bereich der Radiodiagnostika in drei unterschiedliche, gleichwohl überlappende Phasen einteilen [5]:

Zu Anfang der 70er Jahre stand insbesondere die Abbildung fundamentaler, physiologischer Funktionen im Mittelpunkt der Forschung. Radiotracer relativ einfacher chemischer Struktur dienten zur Untersuchung des Skeletts, der Lunge und der wichtigsten Stoffwechselorgane. Die fehlenden Grundlagenkenntnisse bezüglich der Chemie des Technetiums und seiner Koordinationsverbindungen prägten diese Epoche und ließen eine targetorientierte Tracerentwicklung folgerichtig nur bedingt zu.

Die zweite Phase der Tc-Radiopharmakaforschung ist in positiver Hinsicht eine Art „Abfallprodukt“ des beginnenden Nuklearzeitalters. Technetium-99 wurde als Spaltprodukt aus der zivilen Kernenergienutzung in makroskopischen Mengen verfügbar. Seine chemischen Eigenschaften konnten fortan in konventioneller Weise studiert werden; seine Verbindungen ließen sich nach den etablierten Methoden der anorganischen und analytischen Chemie charakterisieren. Immer neue Klassen von Technetium-Chelatsystemen wurden entwickelt und strukturchemisch vollständig analysiert. Anschließende pharmakokinetische Studien gaben Aufschluß über die Eignung der einzelnen Komplexklassen als Basis zur in vivo-Darstellung bestimmter physiologischer Funktionen; optimierte Komplexeigenschaften ließen sich durch Modifikation der Ligandenhülle einstellen. Über die rasante Erweiterung des akademischen Wissens hinaus, entstammt eine erhebliche Anzahl der heute etablierten Tc-Radiopharmaka dieser Entwicklungsphase. Als Beispiele seien nur das  $[^{99m}\text{Tc}^{\text{V}}\text{O}(\text{MAG}_3)]$  zur Nierenfunktionsdiagnostik [6], das  $[^{99m}\text{Tc}^{\text{V}}\text{O}-d,l\text{-HM-PAO}]^0$  zur Bestimmung des cerebralen Blutflusses [7] und das  $[^{99m}\text{Tc}^{\text{I}}(\text{MIBI})_6]^+$  als myokardialer Perfusionstracer [8] genannt.

Die heutigen Trends in der Entwicklung bildgebender Tc-Radiopharmaka gehen aus der Epoche des strukturchemischen Tracerdesigns hervor. Basierend auf der Kenntnis seines koordinativen Verhaltens stehen Ansätze zur Technetiummarkierung bekannter, biologischer Leitstrukturen im Mittelpunkt des Interesses. Die Koordinationschemie des Technetiums ist zum Werkzeug des Radiopharmazeuten geworden, seine Vielfalt wird selektiv zur Problemlösung angewandt. Das zu markierende Biomolekül mit seinen physiologisch aktiven Strukturelementen bestimmt nunmehr die Wahl einer möglichen Chelateinheit. Im Zentrum des Blickfeldes steht folglich nicht mehr das

Metall selbst, sondern seine Ligandenhülle und speziell deren Einfluß auf die vorgegebene Leitstruktur. Als Schwerpunktthemen dieser dritten Entwicklungsphase sind insbesondere die in vivo-Darstellung von Rezeptoren sowie die Abbildung spezifischer Stoffwechselprozesse zu nennen [9–13].

So vielversprechend der Ansatz der targetorientierten Tc-Radiotracerforschung auf den ersten Blick erscheinen mag, seine Umsetzung gestaltet sich aus wissenschaftlicher Sicht höchst problematisch. Die Anforderung an das Moleküldesign besteht in nichts Geringerem, als die Gegensätzlichkeit zu überwinden zwischen einerseits dem körperfremden Charakter des Radiometalls, andererseits der Bioaktivität einer spezifischen Leitstruktur. Bezüglich eines biologisch wirksamen Moleküls bedeutet die Anbindung eines Technetiumlabels mitunter eine drastische Veränderung seiner geometrischen Grundstruktur, seiner Polarität und molekularen Integrität. Es verwundert daher nicht, daß bisher nur ein einziges Tc-Radiopharmakon der dritten Generation den Schritt aus der reinen Grundlagenforschung in die angewandte klinische Testung geschafft hat:

$[^{99m}\text{Tc}]$ TRODAT-1 (Abb. 2) als Radiodiagnostikum zur Abbildung des Dopamintransporters [14].

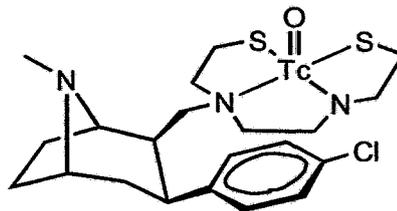


Abb. 2:  $[^{99m}\text{Tc}]$ TRODAT-1.

Trotz vieler verheißungsvoller Ansätze steht die zielgerichtete Tc-Radiopharmakaforschung damit noch immer am Anfang ihrer Entwicklung. Die vorhandenen Kenntnisse über die Biochemie physiologischer Funktionen erlauben zwar das modellhafte Verständnis einzelner, spezifischer in vivo-Prozesse – sie können jedoch nicht annähernd das betrachtete Biosystem als unteilbares Ganzes beschreiben. Neuartige Hilfsmittel, wie etwa computergestützte Designmethoden, stoßen folglich ebenfalls an Grenzen. Freilich ermöglichen sie in befriedigender Zuverlässigkeit die Berechnung notwendiger Mindestanforderungen an eine potentielle, technetiummarkierte Modellstruktur; hinreichende Bedingungen können sie aufgrund der großen Anzahl unbekannter oder vernachlässigter Parameter indes nicht formulieren. Die Suche nach bioaktiven Tc-Koordinationsverbindungen zur Darstellung spezifischer Körperfunktionen wird daher auch in absehbarer Zukunft ein gehöriges Maß an Empirie, Phantasie und Kreativität in sich vereinen. Ein Fünkchen des Pioniergeistes, der einst Noddack und Tacke bei der Entdeckung der Elemente 43 und 75 leitete, strahlt also auch heute noch dem Chemiker entgegen, wenn er im Bereich der Tc-Radiopharmakaentwicklung auf den Grenzpfaden zwischen Grundlagenforschung und Anwendung schreitet.

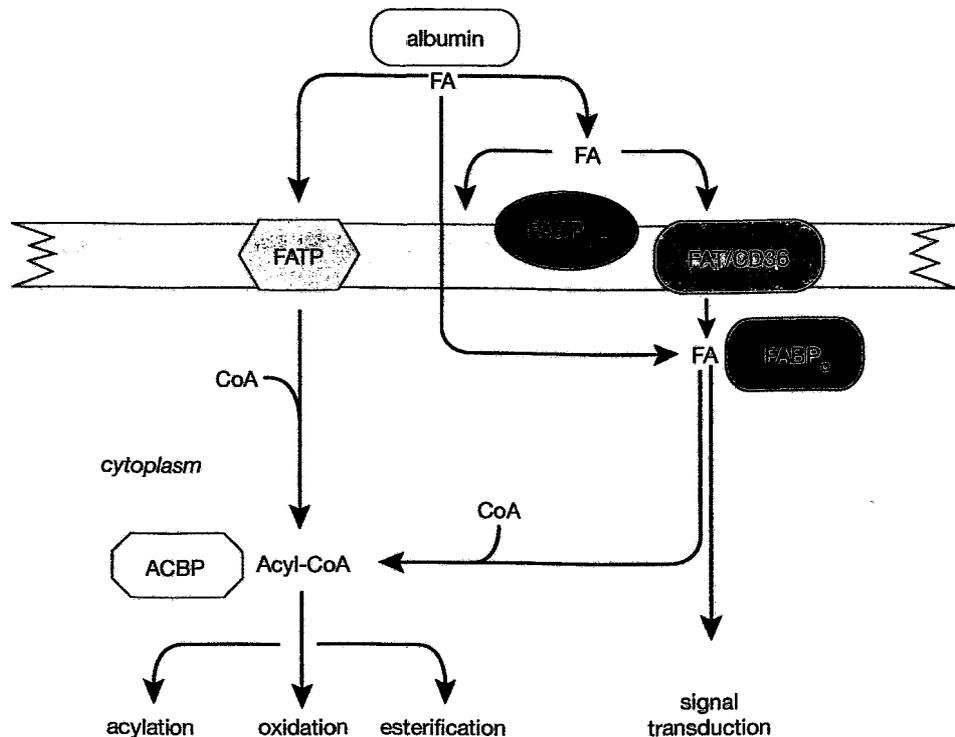
## 2 Der Fettsäurehaushalt des Myokards

Langkettige Fettsäuren besitzen für Zellsysteme in vielerlei Hinsicht große Bedeutung: Sie dienen als wichtige, oxidativ abbaubare Energiequelle bzw. – als Triacylglycerol verestert – zur Speicherung metabolischer Energie. Als Grundstoff zur Synthese von Phospholipiden sind sie am Aufbau von Membranstrukturen beteiligt. Fettsäuren, ihre Derivate des Coenzym A (CoA) sowie deren Metaboliten können direkt oder indirekt die Expression von Genen beeinflussen, auf Enzym- und Rezeptoraktivitäten steuernd einwirken und Ionenkanäle regulieren [15]. Der Fettsäurehaushalt des Herzmuskelgewebes wird von einer Vielzahl chemischer und physikalischer Prozesse geprägt, deren wechselseitige Beziehungen und regulierende Faktoren bis heute im Detail nicht vollständig verstanden sind. Verschiedene Speicherformen für Fettsäuren sind ebenso beteiligt wie zahlreiche lipidumwandelnde Enzyme und Transportmechanismen [16].

Unter physiologischen Normalbedingungen wird die Leistungsfähigkeit des Herzmuskelgewebes fast ausschließlich durch aeroben Stoffwechsel aufrecht erhalten. Dabei erfolgt die Deckung des kardialen Energiebedarfs zu 60–90 % durch mitochondriale  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren. Der verbleibende Anteil wird je nach Verfügbarkeit durch Abbau von Kohlenhydraten, insbesondere Glukose und Laktat, gedeckt. Da kardiale Muskelzellen Fettsäuren nur in begrenztem Maße selbst synthetisieren und speichern können, ist das Herz auf eine kontinuierliche Versorgung aus dem Blutkreislauf angewiesen. Fettsäuren sind in wässrigem Medium schlecht löslich. Im Blut werden sie daher entweder gebunden an Plasmaalbumin oder verestert in Form zirkulierender Lipoproteine transportiert. Die Freisetzung der Fettsäuren erfolgt an der Gefäßoberfläche der zu versorgenden Organe durch Dissoziation des Fettsäure-Albuminkomplexes bzw. durch enzymatische Esterhydrolyse von Triacylglycerolen. Aus dem kapillaren Lumen werden die freien Fettsäuren durch das Endothelium und den interstitiellen Raum zu den Myozyten transferiert. Im intrazellulären Raum erfolgt schließlich die Koordination an zytoplasmatische Fettsäurebindungsproteine, welche die Fettsäuren an den eigentlichen Ort ihrer Umsetzung transportieren. Mögliche mechanistische Wege für den Fettsäuretransport aus dem Kapillarlumen bis hin in die Herzmuskelzelle werden in der Literatur ausführlich diskutiert [17], sprengen aufgrund ihrer Komplexität jedoch bei weitem den Rahmen dieser Arbeit. Ein vereinfachtes, hypothetisches Modell ist in Abb. 3 dargestellt.

Nach Freisetzung an der Kapillarwand können Fettsäuren entweder direkt in die zelluläre Phospholipid-Doppelmembran eindringen oder an eines von drei bekannten Transportproteinen binden. Beteiligt sind das Fettsäuretransportprotein (FATP), das Plasmamembran-Fettsäurebindungsprotein (FABP<sub>pm</sub>) und die Fettsäuretranslocase FAT/CD36. Zahlreiche Hinweise existieren, daß dem FAT/CD36-vermittelten Transportmechanismus eine Schlüsselrolle zukommt. Nur ein geringerer Anteil der Fettsäuren durchquert die Zellmembran durch spontane Diffusion bzw. unter Beteiligung der beiden verbleibenden Transportsysteme. FATP trägt zur Fettsäureaufnahme vermutlich als Very-Long-Chain Acyl-CoA Synthetase bei. Der Beitrag des auf der Membranober-

fläche lokalisierten FABP<sub>pm</sub> besteht wahrscheinlich in der Bindung extrazellulärer Fettsäuren, die anschließend über die Kanäle der zwei anderen Transportproteine in das Zytoplasma eingeschleust werden können. An der Innenseite der Zellmembran übernehmen schließlich zytoplasmatische Bindungsproteine (FABP<sub>c</sub>) den weiteren Fettsäuretransport.



**Abb. 3:** Modell für die Beteiligung von Transportproteinen am Fettsäurestoffwechsel [16].

Aus biochemischer Sicht stellen Fettsäuren relativ reaktionsträge Moleküle dar. Bevor sie in den Myozyten in katabolische Prozesse eingreifen können, muß ihre Carboxylgruppe chemisch aktiviert werden. Coenzym A besitzt eine freie Thiofunktion, welche unter enzymatischer Katalyse zur Ausbildung einer energiereicheren Fettsäure-CoA-Thioesterbindung befähigt ist. Acyl-CoA-Bindungsproteine (ACBP) bewerkstelligen anschließend den intrazellulären Transport der aktivierten Fettsäuren an ihren Bestimmungsort. Der oxidative Abbau der aktivierten Fettsäuremoleküle findet zum überwiegenden Teil in der mitochondrialen Matrix statt. Über einen Carnitin-vermittelten Carrierprozeß werden die Acyl-CoA-Fettsäurederivate durch die innere Organellmembran in die Mitochondrien eingeschleust [18]. Zusätzliche  $\beta$ -oxidative Stoffwechsellätigkeit, insbesondere für sehr langkettige Fettsäuren, findet sich in den Peroxisomen. Der restliche Anteil an Fettsäure-Acyl-CoA, der nicht der oxidativen Spaltung unterliegt, wird schließlich als Ester in

den zellulären Lipidpool eingebaut, in welchem die Triacylglycerole und die Phospholipide die Hauptkomponenten darstellen.

Der Abbau von aktivierten Fettsäuren zu metabolischer Energie erfolgt unter Beteiligung zahlreicher Enzyme in einem gekoppelten Dreiphasenprozeß: Ausgehend von ihrem Carboxylkopf werden Fettsäuren zunächst durch wiederholte Abspaltung von C<sub>2</sub>-Fragmenten schrittweise in Acetyl-CoA Einheiten zerlegt ( $\beta$ -Oxidation). Die zweite Phase entspricht dem allgemeinen Stoffwechselweg von Acetyl-CoA – unabhängig ob aus Glukose, Pyruvat oder Fettsäuren gebildet – und ist durch den oxidativen Abbau des Acetyl-CoA-Substrats zu CO<sub>2</sub> charakterisiert (Zitronensäurezyklus). Als dritter und letzter Schritt schließt sich die mitochondriale Atmungskette an. Die reduzierten Redoxäquivalente NADH und FADH<sub>2</sub> aus den vorherigen Stoffwechselprozessen übertragen über mehrstufige Redoxsysteme Elektronen zum Sauerstoff. Die dabei freigesetzte elektrochemische Energie dient zur oxidativen Phosphorylierung und somit zur ATP-Synthese. Für den aeroben Fettsäureabbau gilt letztlich: Pro Durchlauf des  $\beta$ -Oxidationszyklus entstehen fünf Moleküle ATP; die Oxidation einer Acetyl-CoA-Einheit im Zitronensäurezyklus erbringt weitere zwölf ATP-Bausteine. Die Bruttobilanz beim vollständigen Metabolismus von beispielsweise Palmitinsäure (C<sub>16</sub>-Körper) beträgt demnach 131 Moleküle ATP. Lediglich zwei davon werden zur anfänglichen Aktivierung der Carboxylfunktion mit Coenzym A benötigt.

Im Ruhezustand sowie unter geringer bis mittlerer Körperbelastung stellt der oxidative Fettsäureabbau die wichtigste Energiequelle des normoxischen Herzmuskelgewebes dar – der Substratumsatz im Zitronensäurezyklus bestimmt derweil den kardialen Energiehaushalt. Während größerer Beanspruchung steigt der Energiebedarf der Myozyten erheblich an. Die Fettsäureextraktion aus dem Blut nimmt zu, und der Carnitin-vermittelte Transport aktivierter Acyl-CoA-Fettsäuren in die mitochondriale Matrix wird zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt [19]. Der Stoffumsatz in der  $\beta$ -Oxidation ist seinerseits jedoch direkt an eine ausreichende Versorgung mit Fettsäuresubstrat gekoppelt, so daß die Nachbildungsrate von Acetyl-CoA begrenzt wird. Sobald der Zitronensäurezyklus die Kapazität des Carnitin-Carriers überschreitet, muß demzufolge zwangsläufig auf weniger effiziente Energieträger zurückgegriffen werden. Unter starker Belastung verringert sich daher der Anteil des Fettsäuremetabolismus an der kardialen Energiegewinnung, und der Herzstoffwechsel verschiebt sich zugunsten glykolytischer Abbauprozesse. Grundlegend anders gestalten sich die Verhältnisse im ischämischen Herzen, obwohl auch hier der kardiale Energiehaushalt vermehrt durch anaerobe Glykolyse bestritten wird [20]. Reduzierte Perfusion führt in den betroffenen Herzarealen zu einer mangelhaften Versorgung mit Blutsauerstoff. Die Konzentration der zur  $\beta$ -Oxidation benötigten Redoxäquivalente NAD<sup>+</sup> und FAD sinkt entsprechend ab und verursacht rückkoppelnd eine ausgeprägte Hemmung des Fettsäurestoffwechsels. Infolge der verminderten Oxidationsgeschwindigkeit werden kardial angereicherte Fettsäuren nunmehr verstärkt als Triacylglycerole und Phospholipide in die endogenen Lipidspeicher eingebaut. Das ischämische Gewebe ist jedoch andererseits nur noch begrenzt in der Lage, extrahierte Fettsäuren intrazellulär als Acyl-CoA-Derivate zu aktivieren; folgerichtig gewinnt auch die Rückdiffusion nicht metabolisierten Substrats aus dem Zytoplasma an Bedeutung.

### 3 Radioaktiv markierte Fettsäuren in der Nuklearmedizin

Nichtinvasive Untersuchungsmethoden zur Abbildung regionaler Körperstrukturen zählen zu den fundamentalen Grundlagen moderner Medizin. Zahlreiche Techniken ermöglichen einen hochqualitativen Blick ins Körperinnere. In einem gewissen Maße liefern die einzelnen Verfahren komplementäre Informationen, jedoch bestimmt in der Praxis nicht nur die Art der gewünschten Abbildung die Wahl der angewandten Methodik: Die Verfügbarkeit des benötigten medizintechnischen Geräts und Wirtschaftlichkeit im Sinne einer Kosten-Nutzen-Abwägung sind im klinischen Routinebetrieb Kriterien, die neben der rein diagnostischen Fragestellung die ärztliche Entscheidung nachdrücklich beeinflussen. Röntgen-, Ultraschall- und Kernresonanzstudien zeichnen sich insbesondere durch ihre hervorragende Auflösung aus, bleiben jedoch weitgehend auf die Darstellung morphologischer Strukturen und deren Veränderung beschränkt. Die Stärke der nuklearmedizinischen Verfahren PET (Positron Emission Tomography) und SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) liegt hingegen in der Möglichkeit, physio- und pathophysiologische Prozesse auf molekularer Ebene zu visualisieren. Voraussetzung für den Einsatz letzterer Methoden ist die Bereitstellung geeigneter Radiodiagnostika, welche ohne eigenständige pharmakodynamische Wirkung möglichst selektiv einen spezifischen Stoffwechselfvorgang abbilden können.

Unter Berücksichtigung ihrer biochemischen Stoffwechselwege können radioaktiv markierte Fettsäuren einzigartige Informationen über den metabolischen Status verschiedener Herzmuskelareale erschließen. Im wesentlichen werden drei Schwerpunktthemen von der Fettsäureszintigraphie erfaßt [21]: Die Erkennung und qualitative Bewertung kardialer Ischämien, die Beurteilung der Vitalität in Bereichen widersprüchlicher Perfusions- und Stoffwechselfätigkeit sowie die frühzeitige Diagnose und Klassifizierung von Kardiomyopathien. Zahlreiche Übersichtsartikel befassen sich im Detail mit den Ursachen und Auswirkungen eines krankhaft veränderten Myokardstoffwechsels und belegen die überragende Aussagekraft von Herzmuskeldarstellungen mittels radioaktiv markierter Fettsäurederivate [22-27].

Bereits vor mehr als 35 Jahren war das Potential radioaktiv markierter Fettsäuren als Sonden zur Untersuchung des kardialen Energiehaushalts erkannt. Evans et al. berichteten 1965 erstmals von der Möglichkeit, den metabolischen Zustand des Myokards mittels Iodmarkierter Ölsäurederivate zu beschreiben [28]. Trotz vielversprechender Abbildungen des Herzmuskels im Tierversuch war an eine klinische Anwendung aufgrund der zu geringen spezifischen Aktivität vorerst jedoch nicht zu denken. Mit der Entwicklung verbesserter Markierungsverfahren [29] wurden endständig radiohalogenierte Fettsäuren zugänglich, zu deren prominentesten Vertretern 17-[<sup>123</sup>I]Iodheptadecansäure (IHA) gehört. Aufgrund der vergleichbaren Größe einer Methylgruppe und des terminal gebundenen Iodsubstituenten verhält sich IHA als Analogon zur natürlich vorkommenden Stearinsäure (C<sub>18</sub>-Körper); kardiale Extraktion und anschließende Ausscheidung der radioaktiven Metaboliten erfolgen entsprechend dem Verhalten natürlicher Fettsäuren [30]. Ihre Eignung zur Myokarddarstellung hat IHA in zahlreichen experimentellen Studien unter Beweis

gestellt [31]. Ihr tatsächlicher diagnostischer Wert blieb derweil begrenzt, was auf eine generelle Schwachstelle im Design der  $\omega$ -Iodalkyl-Fettsäuren zurückzuführen ist: Die rasche Freisetzung des Radionuklids in vivo – einerseits bedingt durch die Labilität der aliphatischen Iod-Kohlenstoffbindung gegenüber nucleophilem Angriff, andererseits infolge der ungehinderten Metabolisierung des Fettsäuremoleküls – beschränkt die Auswertung entsprechender Patientenuntersuchungen in erster Linie auf planare Imaging-Systeme. Tomographische Methoden (SPECT) erfordern hingegen während der Akquisitionszeit eine möglichst konstante Aktivitätsverteilung, so daß Radiotracer mit einer längeren Verweilzeit im Targetorgan benötigt werden.

Einen ersten Schritt in diese Richtung stellten die von Machulla et al. entwickelten  $\omega$ -(Iodphenyl)-Fettsäurederivate dar [32, 33], die sich durch eine effektive Stabilisierung der Iodmarkierung am Biomolekül auszeichnen. Daß das  $\omega$ -Phenyl-Fettsäuregerüst als Substrat der  $\beta$ -Oxidation erkannt wird, war bereits seit den grundlegenden Arbeiten Knoop von 1905 bekannt [34]. Innovativ war hingegen die Nutzung des aromatischen Systems zur Vermeidung der unspezifischen bzw. enzymatischen Halogenabspaltung. Obwohl in der Literatur bisher keine systematische Untersuchung zum Einfluß der Gesamtkettenlänge auf das Bioverhalten entsprechender  $\omega$ -(Iodphenyl)-Radiofettsäuren veröffentlicht wurde, konzentriert sich das heutige Interesse fast ausschließlich auf das Pentadecansäurederivat IPPA. Unterschiedliche Markierungspositionen am Phenylring zeigen einen drastischen Effekt auf die Tracerkinetik [35] und veranschaulichen die Sensibilität des Biosystems gegenüber geringsten strukturellen Veränderungen. Während im menschlichen Herzen der Metabolismus der para-Iodphenyl-Fettsäuren dem der  $\omega$ -Iodalkyl-Derivate entspricht, werden in ortho-Position markierte  $\omega$ -Phenylfettsäuren nahezu irreversibel im Zytosol zurückgehalten. Größere klinische Bedeutung hat letztlich nur das para-Isomer erlangt, insbesondere da eine quantitative, pharmakologische Charakterisierung der ortho-Verbindung an deren Speziesabhängigkeit scheiterte.

Ein alternatives Konzept zur Stabilisierung der Iodmarkierung am Fettsäurekörper wurde wenig später von Knapp et al. vorgeschlagen [36]. Um die Geometrie der Leitstruktur nicht nachhaltig zu verändern, koppelten sie das Radionuklid an das  $sp^2$ -hybridisierte Kohlenstoffatom einer endständigen Vinylgruppe; trotz exzellenter Bildgebungseigenschaften im Tierversuch und nur geringfügiger unspezifischer Deiodierung sind weitergehende Experimentalstudien an dieser Tracerklasse nicht berichtet – möglicherweise aufgrund der recht aufwendigen Präkursorsynthese und Markierungsvorschrift.

Zur Verzögerung des Abbaus radioaktiv markierter Fettsäuren sind unterschiedliche Ansätze verfolgt worden. Besonders bemerkenswert erscheint ein abermals von Knapp et al. entworfenes Konzept, welches die Blockade des  $\beta$ -oxidativen Metabolismus durch Insertion eines Telluratoms in die Alkylkette der Fettsäure vorsieht. Nuklearmedizinische Untersuchungen entsprechender Tellurafettsäuren belegen, daß selbst solch drastische Veränderungen in der Biostruktur nicht zwangsläufig zum Verlust der kardialen Substraterkennung führen müssen [37, 38]. Derivate mit  $^{123m}\text{Te}$ -Heteroatom im Alkylskelett stellen somit die ersten Vertreter chemisch modifizierter Fettsäuren dar, bei denen strukturelle Abwandlungen einen  $\beta$ -oxidativen Tracerabbau

verhindern und folglich zu einer Art Trapping im Targetorgan führen. Gleichwohl entspricht die kardiale Extraktion der Tellurafettsäuren derjenigen natürlicher Fettsäuren und zeigt sich von Kettenlänge und Position der „Störstelle“ abhängig [39]. Aufgrund der für nuklearmedizinische Anwendungen ungeeigneten Halbwertszeit des Isotops Tellur-123m übertrugen spätere Ansätze das Konzept der Heteroatominsertion auf die Familie der  $\omega$ -[<sup>123</sup>I]iodphenylfettsäuren. Nicht-radioaktives Tellur diente als Metabolismusblocker, Iod-123 als radioaktives Markierungsnuklid. Entsprechende Fettsäurederivate zeigten im Tierversuch ein hervorragendes diagnostisches Profil [40, 41] und beflügelten die Entwicklung weiterer strukturell modifizierter Fettsäuretracer.

Eisenhut et al. synthetisierten daraufhin phenylenüberbrückte Fettsäurederivate, womit das Problem der merklichen Oxidationsempfindlichkeit und potentiellen Toxizität analoger Tellurafettsäuren umgangen werden sollte [42]. Metabolische Untersuchungen am Rattenherz ergaben, daß derartige Fettsäuren nach anfänglicher  $\beta$ -Oxidation als para-substituierte Benzoesäurederivate im Zytosol zurückgehalten werden [43]. In ersten klinischen Studien zeigte insbesondere 13-(p-[<sup>123</sup>I]iodphenyl)-3-(p-phenyl)tridecansäure (PHIPA 3-10) ein erhebliches diagnostisches Potential [44, 45]. Es fehlen jedoch bislang umfassendere Versuchsreihen an größeren Patientenkollektiven, so daß eine abschließende Bewertung dieser Tracerklasse noch aussteht.

Alternativ zur Insertion von „Störstellen“ in den Fettsäurekörper können Verzweigungen an der Alkylkette zu einer effektiven Verzögerung des  $\beta$ -oxidativen Tracerabbaus führen. In der Tat konzentriert sich das klinische Interesse momentan vorwiegend auf BMIPP, das  $\beta$ -methylverzweigte Isomer der  $\omega$ -(p-[<sup>123</sup>I]iodphenyl)pentadecansäure. Seine Entwicklung ist in zahlreichen Publikationen beschrieben [46-48], sein kardialer Metabolismus im Detail verstanden [49, 50]. Eine unüberschaubare Flut verschiedenster Anwendungen belegt den diagnostischen Wert von BMIPP bei der Erkennung kardialer Myopathien [51, 52]. Obwohl die absolute Konfiguration am  $\beta$ -Kohlenstoff die Pharmakokinetik des Tracers zu beeinflussen scheint [53], ist racemisches BMIPP inzwischen in Japan unter dem Namen Cardiodine (Nihon Medi-Physics, Ltd.) als Routineradiopharmakon zugelassen und wird trotz höherer Kosten in etwa 30 % aller nuklearmedizinischen Myokarduntersuchungen einer reinen Perfusionsdarstellung vorgezogen.

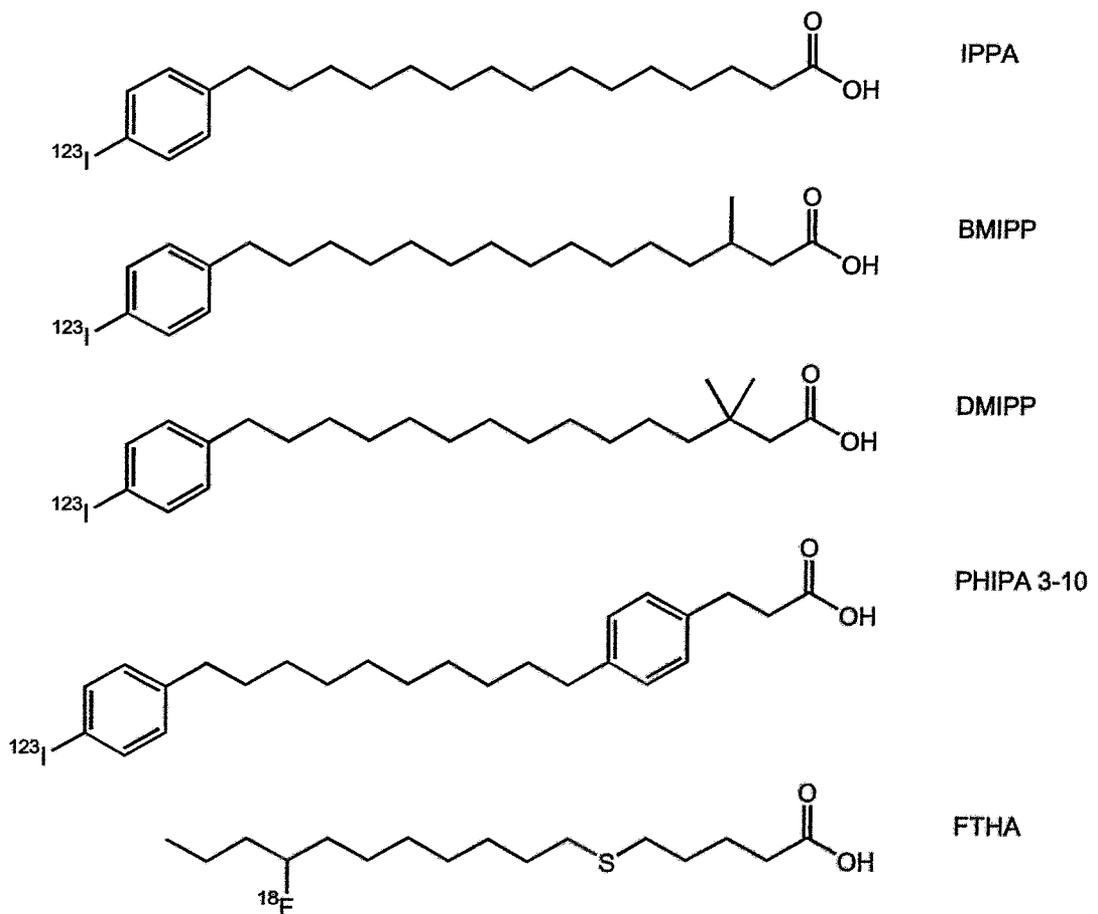
Ebenfalls in klinischer Erprobung befindet sich ein weiteres methylverzweigtes IPPA-Isomer:  $\omega$ -(p-[<sup>123</sup>I]iodphenyl)-9(R,S)-methylpentadecansäure 9MPA [54]. Im Gegensatz zu BMIPP kann 9MPA im Myokard durch  $\beta$ -Oxidation teilweise metabolisiert werden. Der Abbau endet nach drei Oxidationszyklen auf der Stufe des wasserlöslichen [<sup>123</sup>I]iod-markierten 3-Methylnonansäurederivats, welches sodann zeitlich versetzt aus dem Herzgewebe ausgewaschen wird. 9MPA kann folglich nicht nur die kardiale Fettsäureextraktion abbilden, sondern zusätzlich auch partiell den  $\beta$ -oxidativen Status des Herzmuskels. Verglichen mit BMIPP deutet sich in einzelnen Experimentaltstudien eine höhere diagnostische Aussagekraft des 9MPA-Derivats an [55]; für eine abschließende Bewertung werden jedoch weitere klinische Untersuchungen benötigt.

Neben monoverzweigten Fettsäuren haben zwischenzeitlich auch disubstituierte Derivate Eingang in die Literatur gefunden. 15-(p-[<sup>123</sup>I]iodphenyl)-3,3-dimethylpentadecansäure (DMIPP) stellt

den bekanntesten Vertreter dieser Tracerklasse dar, abgeleitet vom IPPA-Grundgerüst mit zwei Methylsubstituenten in 3-Position. Tierversuche zeigten, daß DMIPP im Gegensatz zum monovverzweigten BMIPP-Analogon über Stunden unmetabolisiert im Myokard zurückgehalten wird; gleichzeitig scheint die dimethylverzweigte Verbindung schneller aus dem Blutpool ausgeschieden zu werden und somit zu einer verminderten Untergrundaktivität zu führen [56]. Weitere Studien am Patienten ließen indes für das DMIPP-Präparat unvorteilhaft hohe Leberaufnahmen erkennen [57], so daß sich letztlich doch das monosubstituierte BMIPP der disubstituierten Fettsäure als bildgebendes Diagnostikum überlegen erwies.

Zur besseren Übersicht sind die chemischen Strukturformeln der wichtigsten nuklearmedizinischen Fettsäuretracer in Abb. 4 aufgelistet. Aus der Vielzahl möglicher SPECT-Nuklide hat sich demnach bisher ausschließlich das Radionuklid Iod-123 als geeignetes Label zur Markierung von Fettsäuren durchgesetzt.

Im Bereich der PET-Diagnostik findet hingegen sowohl Kohlenstoff-11 als auch Fluor-18 Anwendung.

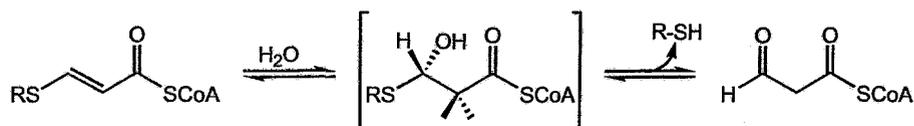


**Abb. 4:** Radioaktiv markierte Fettsäuren zur Myokarddiagnostik.

Frühe PET-Untersuchungen des kardialen Fettsäurestoffwechsels bedienten sich überwiegend Kohlenstoff-11-markierter, somit naturidentischer Fettsäuretracer. Schön et al. untersuchten ausführlich die Kinetik von 1-[<sup>11</sup>C]Palmitinsäure und dessen Aussagekraft zur quantitativen Bewertung einzelner Herzareale unter differierenden physiologischen Bedingungen [58, 59]. Der metabolische Weg der 1-[<sup>11</sup>C]Palmitinsäure entspricht dem seines isotopen Gegenparts. Nach Extraktion in die Myozyten wird die radioaktiv markierte Fettsäure teils oxidativ gespalten, teils verestert in den Lipidpool eingebaut. Von diagnostischer Relevanz ist sowohl die anfängliche Anreicherung des Tracers im Myokard als auch die anschließende Freisetzung des Radionuklids in Form von [<sup>11</sup>C]CO<sub>2</sub>. Während die frühe Extraktionsphase Rückschlüsse auf die Perfusion des Herzgewebes zuläßt, erfolgt die Ausscheidung biexponentiell und charakterisiert  $\beta$ -oxidativen Umsatz und Lipidstoffwechsel. Der rasche Abbau des Radiotracer gestaltet die Interpretation derartiger Zeit-Aktivitäts-Kurven jedoch außerordentlich kompliziert und limitiert den klinischen Nutzen von 1-[<sup>11</sup>C]Palmitinsäure.

Allgemeine Konzepte zur Verzögerung des Fettsäureabbaus sind bereits bei der Beschreibung der  $\omega$ -[<sup>123</sup>I]iodphenylfettsäuren diskutiert worden. Das Grundprinzip einer chemischen Veränderung innerhalb der natürlichen Fettsäurestruktur widerspricht jedoch der Wahl des naturidentischen Markierungsnuklids Kohlenstoff-11. Es verwundert daher nicht, daß nur einzelne Vertreter modifizierter <sup>11</sup>C-markierter Fettsäuren in vivo untersucht wurden, so beispielsweise die  $\beta$ -verzweigte 3-Methyl-1-[<sup>11</sup>C]heptadecansäure [60].

Der für PET-Anwendungen vorteilhafteren Halbwertszeit des Fluor-18 ( $t_{1/2} = 110$  min) entsprechend sind derweil zahlreiche unverzweigte und verzweigte Fettsäurederivate mit variierenden <sup>18</sup>F-Markierungspositionen dargestellt worden [61-63]. Gegenwärtig von gesteigertem Interesse sind insbesondere <sup>18</sup>F-markierte Thiafettsäuren, wie sie erstmals 1991 von DeGrado [64] synthetisiert wurden (Abb. 4). Ähnlich der tellurinsertierten Radiotracer blockiert das Schwefel-Heteroatom den vollständigen Abbau entsprechender Fettsäurederivate. Der biochemische Mechanismus, der zu einer Retention von Thiafettsäuren in Herz- und Leberzellen führt, ist in zahlreichen Studien untersucht worden [65, 66]: Es gilt als weitgehend gesichert, daß die  $\beta$ -Oxidation des PET-Tracers 14(R,S)-[<sup>18</sup>F]Fluor-6-thiaheptadecansäure (FTHA) ungestört bis zum 4-Thioenoyl-CoA Intermediat voranschreitet. Entsprechende Alkyl-thioacryloyl-CoA Derivate sind jedoch schlechte Substrate sowohl für die mitochondriale Hydratase als auch für die Carnitin-Transferase und reichern sich folglich in den stoffwechselaktiven Zellorganellen an. Gleichwohl unterliegen 4-Thioacryloyl-CoA Ester einer langsamen Hydratation [67]; die entstehenden Thiohalbacetale stabilisieren sich durch spontane Thiolabspaltung unter Bildung eines Malonylsemi-aldehyd-CoA Komplexes (Abb. 5). Über den weiteren Metabolismus der <sup>18</sup>F-markierten Thiolkomponente liegen bisher keine fundierten Erkenntnisse vor.



**Abb. 5:** Hydratation von akkumulierten 4-Thiaenoyl-CoA Intermediaten [67].

FTHA hat in diversen Experimentalstudien als Tracer zur Abbildung von  $\beta$ -oxidativer Stoffwechselfähigkeit gedient [68, 69]. Obwohl nicht offiziell als Radiopharmakon zugelassen, wird seine Markierungsvorstufe kommerziell vertrieben (ABX advanced biochemical compounds, Radeberg); seine Verfügbarkeit für ausgedehnte klinische Tests ist somit gewährleistet. Der diagnostische Nutzen von FTHA ist bisher jedoch ungeklärt. Einzelne Publikationen sprechen von exzellenten Bildgebungseigenschaften [70, 71], andere stellen die universelle Aussagekraft FTHA-basierender Myokarduntersuchungen zumindest partiell in Frage [72, 73]. FTHA scheint demnach insbesondere unter hypoxischen Bedingungen die verminderte  $\beta$ -Oxidationsrate nur unzureichend zu beschreiben. Weiterführende Versuche, das Tracerprofil durch Variation der Thiaposition und der Fettsäurelänge zu verbessern, sind derzeit im Gange [74].

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der Nuklearmedizin eine Vielzahl radioaktiv markierter Fettsäuretracer zur Verfügung gestellt wurde. Die Spannweite erstreckt sich von naturidentischer 1-[ $^{11}\text{C}$ ]Palmitinsäure bis hin zu strukturell drastisch modifizierten Fettsäurederivaten wie beispielsweise FTHA oder PHIPA 3-10. Kardiale Stoffwechseluntersuchungen sind damit sowohl unter Einsatz der PET- als auch der SPECT-Technologie möglich. Gleichwohl erfährt die Fettsäureszintigraphie bislang nur bedingte Akzeptanz und konnte sich ausschließlich in Japan als bildgebendes Routineverfahren durchsetzen. BMIPP stellt derzeit das einzige, zugelassene und kommerziell verfügbare Radiopharmakon auf Fettsäurebasis dar. Sein diagnostischer Wert ist durch zahlreiche klinische Studien belegt; sein bevorzugter Einsatz wird jedoch durch die hohen Herstellungskosten des Markierungsnuklids Iod-123 begrenzt. Aus nuklearmedizinischer Sicht besteht daher ein fortlaufendes Interesse an der Entwicklung neuartiger Radiotracer, die einerseits das Eigenschaftsprofil natürlicher Fettsäuren zu imitieren vermögen, andererseits auf kostenintensive Markierungsisotope verzichten. Die vorliegende Arbeit schöpft ihre Motivation aus ebendieser Vorgabe, indem sie sich die Synthese und biochemische Bewertung von myokardaffinen,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -basierten Stoffwechselmarkern zum Ziel setzt (vgl. Kapitel 5).

#### 4 Stand der Technetium-Radiopharmakaforschung für das Myokard

„The Quest for the Perfect Myocardial Perfusion Indicator... Still a Long Way to Go“. Mit dieser Feststellung kommentiert Llauro 2001 den derzeitigen Entwicklungsstand kardialer Funktionsdiagnostika [75]. Nichtsdestotrotz kann die Nuklearmedizin auf zahlreiche kationische und neutrale Technetiumkomplexe zurückgreifen, wenn die Durchblutung einzelner Herzmuskelareale untersucht werden soll (Abb. 6). Ihr klinischer Einsatz gilt als etabliert und belegt die grundsätzliche Eignung des körperfremden Technetiums, als Markierungsnuklid in der Nuklearkardiologie zu dienen [76, 77]. Technetiumpräparate zur Diagnose eines krankhaft veränderten Energiestoffwechsels, wie er durch den Einsatz radiomarkierter Fettsäuren nachgewiesen werden kann, sind bisher jedoch nicht bekannt. Gleichwohl wären solche  $^{99m}\text{Tc}$ -Radiopharmaka höchst wünschenswert, gestalten sich doch SPECT-Untersuchungen unter Verwendung der bis dato einzig verfügbaren [ $^{123}\text{I}$ ]Iodfettsäuren aufgrund der hohen Kosten des am Beschleuniger erzeugten Radioisotops unverhältnismäßig teuer.

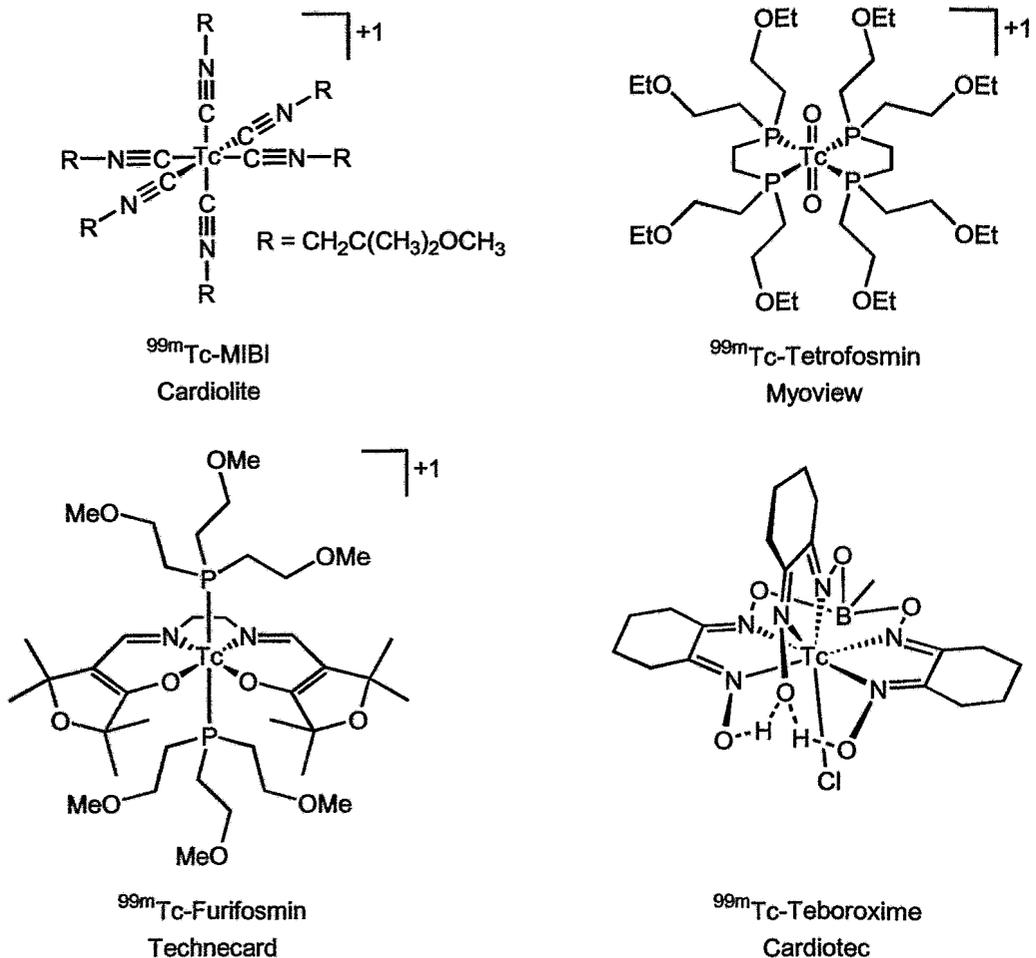
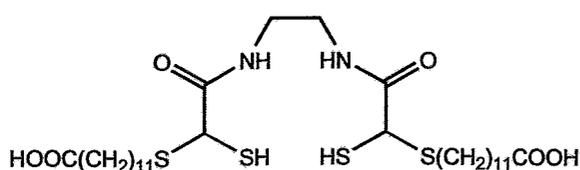
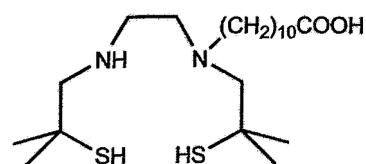


Abb. 6: Technetium-Perfusionsmarker mit ihren Frei- und Handelsnamen.

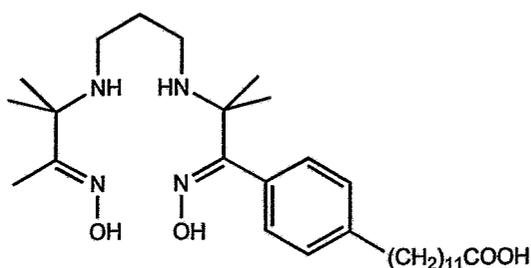
Erste Versuche zur Darstellung technetiummarkierter Fettsäuren reichen in das Jahr 1975 zurück, als Eckelman et al. EDTA-Dianhydrid mit  $\omega$ -Hydroxypalmitinsäure veresterten [78] und die Bioverteilung entsprechender  $^{99m}\text{Tc}$ -Komplexe im Tiermodell untersuchten [79]. Seinerzeit galten Polyaminopolycarbonsäuren als die stärksten bekannten Chelatoren für Technetium [80]. Strukturchemische Details blieben vorerst zwar offen; die Autoren waren sich jedoch bereits beim Tracerdesign bewußt, daß der angedachte Komplex nur bedingt die strukturelle Integrität einer natürlichen Fettsäure bewahren kann. In der Folgezeit wurden verschiedene Konzepte zur Darstellung bioaktiver  $^{99m}\text{Tc}$ -markierter Fettsäureanaloga erprobt [81-90]. Die Ligandenauswahl zielte bevorzugt auf eine Koordination des fünfwertigen Radiometalls, wobei tetradentate, stickstoff- und/oder schwefelhaltige Chelatsysteme aufgrund ihrer hinreichenden in vivo-Stabilität besondere Beachtung fanden. Die geeignete Position zur Anbindung der Radiomarkierung an das Fettsäureskelett war indes unbekannt. In der Regel wurde das Technetiumchelat in endständiger Position an die Alkylkette gebunden; einzelne Ansätze integrierten das Radiometall jedoch auch direkt als Strukturelement in den Fettsäurekörper. Abb. 7 gibt einen Überblick über repräsentative Ligandensysteme, wie sie zur Darstellung technetiummarkierter Fettsäuren vorgeschlagen wurden.



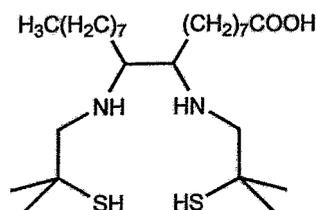
A. Davison et al. [82]



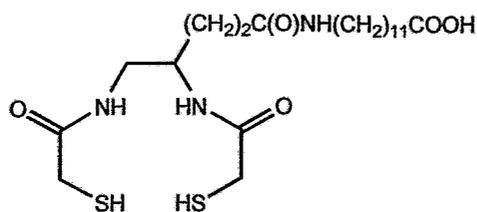
F. H. Liang et al. [84]



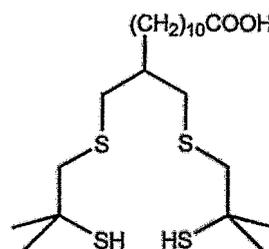
S. A. Cumming et al. [85]



G. S. Jones et al. [86]



T. Kelso et al. [87]



H. Alagui et al. [88]

**Abb. 7:** Ligandensysteme für  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte Fettsäuren (Literaturüberblick I).

Experimentelle Daten zum biochemischen Verhalten entsprechender  $^{99m}\text{Tc}$ -markierter Fettsäuren beschreiben ausnahmslos ein enttäuschendes kardiales Tracerprofil. Pharmakokinetische Untersuchungen zeigen stets nur geringe Extraktionsraten in das Myokard bei gleichzeitig rascher Aktivitätsausscheidung aus dem Herzmuskelgewebe. Die Entwicklung technetiummarkierter Fettsäuren steht somit nach wie vor an ihrem Anfang.

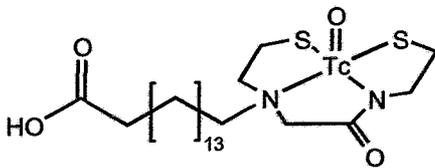
Die Ursachen für den fortwährenden Mißerfolg bei der Konzeption fettsäureimitierender Technetiumtracer sind derzeit weitgehend unbekannt. Wie sensibel das Biosystem auf kleinste strukturelle Veränderungen reagieren kann, dokumentiert das unterschiedliche in vivo-Verhalten von ortho- und para-Iodphenylfettsäuren. Welch drastische Eingriffe in die bioaktive Leitstruktur akzeptiert werden, veranschaulichen andererseits die vielversprechenden Zwischenergebnisse bei der klinischen Bewertung von phenylenüberbrückten und heteroatominsertierten Fettsäurederivaten. Aussagekräftige Trends zur Biokompatibilität einzelner Modifikationen am Fettsäurerüst lassen sich daher nur begrenzt ableiten. Dennoch sei ein zweiter, vertiefter Blick auf die Natur der bisher erprobten Komplexbildner aus Abb. 7 geworfen. Offenkundig konzentrierten sich zurückliegende Entwicklungen vornehmlich auf quadratisch pyramidale Komplexgeometrien mit zentralem Oxo- bzw. Nitridometall(V)-Core. Der polare  $[\text{Tc}=\text{O}]^{3+}$ -Kern bzw. – im Falle des von Alagui et al. synthetisierten Liganden – die  $[\text{Tc}=\text{N}]^{2+}$ -Einheit scheint jedoch reichlich ungeeignet, den apolaren Alkylrest einer natürlichen Fettsäure zu imitieren. Koordinationssysteme, die eine nachhaltige Abschirmung des Metallzentrums ermöglichen, sollten die Integrität der bioaktiven Leitstruktur hingegen wesentlich weniger beeinträchtigen. Stabile Chelateinheiten von geringer Größe, hoher Lipophilie und mit niedervalentem Zentralatom zeigen daher eine vielversprechende Alternative zum tetradentaten Tracerdesign auf. Entsprechende Modellfettsäuren, ihre chemische Synthese und strukturelle Charakterisierung bilden so auch das Kernstück der vorliegenden Arbeit.

Wie umstritten sich jegliche Aussage zum Tracerdesign gestaltet, mögen gleichwohl zwei aktuelle Beispiele von  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Fettsäuren belegen (Abb. 8). Beide widersprechen zumindest teilweise den formulierten Kriterien einer biokompatiblen Tc-Fettsäuremarkierung und rücken den Faktor Empirie in Erinnerung – Empirie, als das dem Anschein nach doch vorherrschende Element bei der Suche nach neuartigen Tc-Radiopharmaka der dritten Generation:

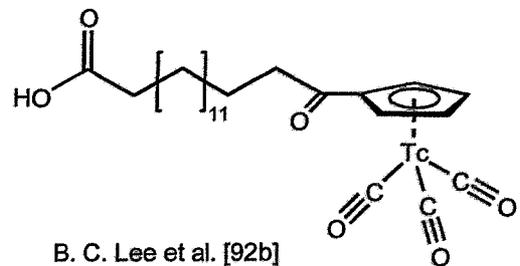
Magata et al. berichteten unlängst von der Funktionalisierung kurzkettiger Fettsäuren mit vierzähligen Monoamin-Monoamid Dithiolliganden (MAMA) [91a, b]. Zielorgan war die Leber, die ähnlich dem Herzen einen bedeutenden Anteil ihrer Energie aus  $\beta$ -oxidativem Fettsäureabbau bestreitet. Im Tierversuch zeigten entsprechende  $^{99m}\text{Tc}$ -Präparate eine hohe anfängliche Akkumulation in den Hepatozyten, gefolgt von einer raschen renalen Ausscheidung radioaktiver Metaboliten. Eine Analyse der Urinfraktion erbrachte letztlich Gewißheit, daß die  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte MAMA-Fettsäure als Substrat der  $\beta$ -Oxidation erkannt und verstoffwechselt worden war. 2001 präsentierte dieselbe Forschergruppe erste Ergebnisse zu analogen MAMA-Palmitinsäurederivaten [91c] als potentiellen Myokarddiagnostika (Abb. 8). Extraktion und Clearance von  $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplex und radioiodiertem IPPA-Standard scheinen sich demnach zu ähneln; offenbar werden beide Prä-

parate  $\beta$ -oxidativ metabolisiert. Sollten sich diese vorläufigen Befunde in detaillierteren, biochemischen Studien bestätigen, könnten ausgerechnet tetradentate MAMA-Chelate trotz des polaren Oxotechnetium(V)-Cores Zugang zu den ersten myokardaffinen,  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Fettsäuren bereitet haben.

Ebenfalls auf den Leberstoffwechsel zielten Lee et al., als sie  $^{99m}\text{Tc}$ -Octansäurekomplexe mit einer hochlipophilen Cyclopentadienyl-Tricarbonyl-Einheit synthetisierten [92a]. Erste in vivo-Versuche zeigten nicht nur eine signifikante Leberaufnahme, der Tracer griff zudem als Substrat in die hepatozelluläre Energiegewinnung ein. Ermutigt von diesen positiven Zwischenergebnissen untersuchten Lee et al. wenig später ein analoges  $^{99m}\text{Tc}$ -markiertes Hexadecansäurederivat [92b] auf dessen Eignung zur Abbildung des kardialen Energiehaushalts (Abb. 8). Wider Erwarten zeigte das Technetiumpräparat jedoch nur eine geringe Extraktion in den Herzmuskel; hohe Radioaktivitätsanreicherungen wurden in Niere und Leber gemessen. Die Autoren vermuten letztendlich eine zu hohe Lipophilie der Koordinationseinheit als Ursache für das enttäuschende Tracerprofil.



Y. Magata et al. [91c]

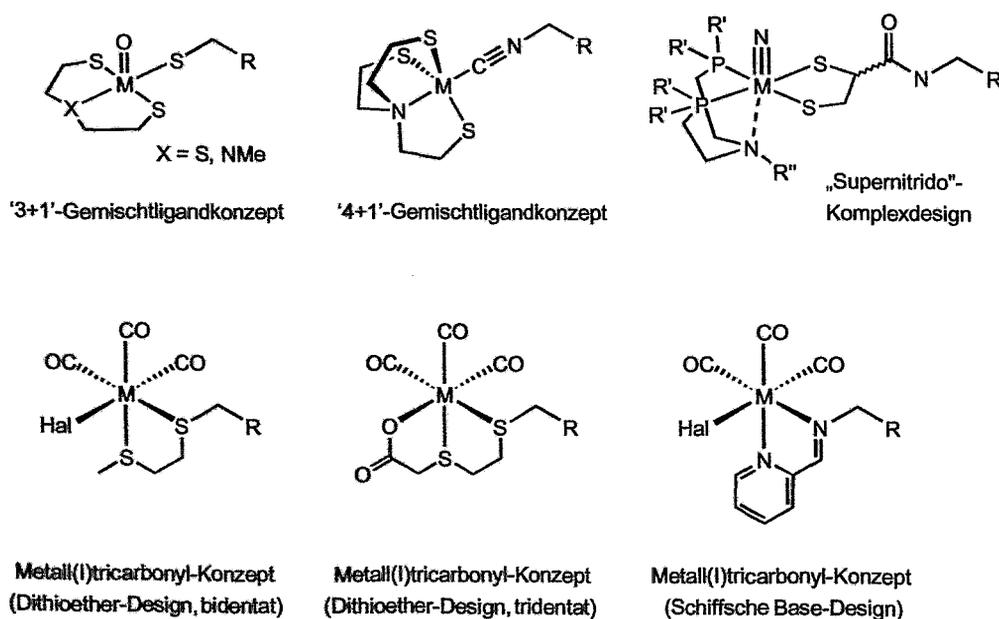


B. C. Lee et al. [92b]

**Abb. 8:** Neue Konzepte zu  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Fettsäuren (Literaturüberblick II).

## 5 Zielsetzung

Die vorliegende Schrift versteht sich als Beitrag zur Entwicklung von technetiummarkierten Radiodiagnostika der dritten Generation. Als Targetorgan wird das Herzmuskelgewebe betrachtet, welches unter physiologischen Normalbedingungen seinen Energiehaushalt zu wesentlichen Teilen durch aeroben Fettsäurestoffwechsel bestreitet; als bioaktive Leitstrukturen dienen langkettige freie Fettsäuren, wie sie als bevorzugtes Substrat der kardialen  $\beta$ -Oxidation bekannt sind. Entsprechend ihrem diagnostischen Potential zur Früherkennung verschiedenster Herzerkrankungen, sind in der Vergangenheit zahlreiche Fettsäurederivate radioaktiv markiert und nuklearmedizinisch bewertet worden. IPPA und BMIPP aus der Familie der  $\omega$ -Iodphenylfettsäuren gelten inzwischen im Bereich der bei Routineuntersuchungen vorherrschenden SPECT-Technologie als etabliert; ihrem Einsatz im Klinikalltag stehen jedoch die unverhältnismäßig hohen Herstellungskosten des im Beschleuniger erzeugten Radionuklids Iod-123 entgegen. Seit mehreren Jahrzehnten sucht die radiopharmazeutische Forschung daher nach alternativen Technetiumpräparaten, die aufgrund ihres Kostenvorteils zu einer höheren Akzeptanz der Fettsäureszintigraphie in der Nuklearmedizin beitragen könnten. Trotz vielversprechender Ansätze sind bis dato jedoch keine myokardaffinen Technetiumkomplexe zur Diagnose eines krankhaft veränderten Fettsäuremetabolismus bekannt.



**Abb. 9:** Neue Chelatsysteme zur Darstellung fettsäuretragender Technetiumkomplexe.

Die vorliegende Arbeit unternimmt den Versuch, durch Anwendung neuerer Erkenntnisse in der Technetium-Koordinationschemie eine biokompatible Markierung von Fettsäuren zu erreichen (Abb. 9). Sie erklärt sich aus dem Bemühen, etablierte Radiopharmaka, deren Einsatz in der nuklearmedizinischen Routinediagnostik aufgrund des Markierungsnuklids Iod-123 mit erheblichen logistischen und ökonomischen Nachteilen behaftet ist, durch  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte Präparate vergleichbarer in vivo-Eigenschaften zu ersetzen.

Die folgenden Kapitel befassen sich im Detail mit der Synthese von koordinierenden Fettsäureliganden sowie der strukturchemischen Charakterisierung entsprechender Metallkomplexe. Da der Umgang mit radioaktiven Substanzen nur unter Einhaltung besonderer Schutzvorkehrungen zulässig ist, wird hierbei stellvertretend für Technetium auf das gruppenhomologe Element Rhenium zurückgegriffen. Basierend auf der makroskopischen Koordinationschemie wird anschließend für ausgewählte Chelatsysteme der Transfer von der nicht-radioaktiven Rheniumreferenz zum no-carrier-added [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Technetiumkomplex beschrieben. Die Arbeit beinhaltet die Vorstellung eines einfachen Modells zur biologischen Bewertung radioaktiver Fettsäurederivate und endet mit einer vergleichenden Diskussion des Extraktionsverhaltens etablierter Radiotracer und neuartiger  $^{99m}\text{Tc}$ -markierter Fettsäurepräparate.

## Hauptteil

### 6 Synthese und Charakterisierung von Rhenium-Fettsäurekomplexen

#### 6.1 Anmerkungen zum Strukturdesign potentiell myokardaffiner Metallfettsäuren

Der Blick in die Literatur verrät eine grundsätzliche Konzeptionslosigkeit, die der Suche nach myokardaffinen Technetiumfettsäuren zu eigen scheint. Zwar wurden zahlreiche, koordinative Ansätze zur Kopplung des Radiometalls an die biologische Leitstruktur erprobt. Systematische Studien über den Einfluß einzelner Chelatsysteme auf die in vivo-Eigenschaften der Fettsäurekonjugate, Untersuchungen zur Optimierung des Tracerprofils durch Variation der Gerüstkettenlänge und -struktur fehlen hingegen fast gänzlich.

Mit einer stichhaltigen Arbeitshypothese zur Biokompatibilität spezifischer Modifikationen am Fettsäureskelett können auch die folgenden Ausführungen nicht aufwarten. Mehr intuitiv denn rational begründet erfolgt die Auswahl diverser Chelateinheiten; Aufmerksamkeit erlangen jedoch im wesentlichen nur Koordinationssysteme von geringer geometrischer Größe und hoher Lipophilie. So bildet das 'n+1'-Gemischtligandkonzept mit seinen beiden Strukturvarianten, Oxometall(V)- und Metall(III)-Komplexen, den Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit. Weitere Ansätze konzentrieren sich auf das „Supernitrido“-Design mit zentralem  $[M(N)(PNP)]^{2+}$ -Fragment bzw. behandeln das Metall(I)tricarbonyl-Syntheton und seine Kopplung an verschiedenartige Modellfettsäuren. Die Besonderheiten der einzelnen Chelatsysteme werden im Rahmen der zugehörigen, synthetischen Erläuterungen kurz beschrieben, wobei nochmals auf die nahezu identische Koordinationschemie der Gruppenhomologen Technetium und Rhenium hingewiesen sei. Stukturchemische Untersuchungen vermeiden daher vollständig den Umgang mit radioaktiven Verbindungen und bedienen sich ausschließlich des natürlichen Rheniums. Nachfolgende no-carrier-added Präparationen mit Technetium-99m (Kapitel 7) beziehen sich auf analoge nicht-radioaktive Rhenium-Referenzstandards.

Das Augenmerk der organisch-synthetischen Arbeiten liegt auf der Bereitstellung  $\omega$ -funktionalisierter Fettsäurederivate, die zur Koordination an unterschiedliche Chelatsysteme befähigt sind. Um eine umfassende biochemische Untersuchung einzelner Komplexklassen zu ermöglichen, berücksichtigt die Syntheseplanung nicht nur Fettsäureliganden variierender Alkylkettenlänge, sondern zusätzlich – analog zum etablierten FTHA-Radiotracer – isosterische Gerüstmodifikationen in Form insertierter Schwefelstörstellen im Kettenrückgrat.

Koordinationschemisch gilt das Interesse insbesondere dem geometrischen Einfluß, den einzelne Chelatkonzepte auf die Gesamtstruktur entsprechender Fettsäurekomplexe ausüben. Als „Goldener Standard“ dient das klinisch etablierte IPPA-Radiopharmakon. Zwar gestaltet sich ein weitreichender Vergleich zwischen dessen planarer Iodphenylgruppe und der dreidimensionalen

Koordinationssphäre einer Metallfettsäure in seiner Aussagekraft problematisch; ein bildlicher Eindruck von den molekularen Veränderungen an der Leitstruktur läßt sich indes sehr anschaulich vermitteln: Röntgenographische Einkristallanalysen exemplarischer Modellverbindungen ergänzen hierzu die experimentellen Ausführungen.

## 6.2 Rhenium-Fettsäurekomplexe gemäß dem 'n+1'-Gemischtligandkonzept

Das 'n+1'-Gemischtligandkonzept stellt einen simplen und zugleich höchst effektiven Ansatz zur Technetiummarkierung von Biomolekülen dar [93]. Die Absättigung des zentralen Metallcores erfolgt durch Kombination eines mehrzähligen Chelatbildners mit einem strukturell stark variablen, monodentaten Koliganden. Zwei Varianten des 'n+1'-Gemischtliganddesigns sind zu unterscheiden: Oxometall(V)-Komplexe mit tridentat-monodentater Ligandenkombination ('3+1'-Gemischtligandkonzept) sowie alternativ Komplexe mit Metall(III)-Zentrum und tetradentat-monodentater Koordinationssphäre ('4+1'-Gemischtligandkonzept).

### 6.2.1 Oxorhenium(V)-Fettsäurekomplexe gemäß dem '3+1'-Gemischtligandkonzept

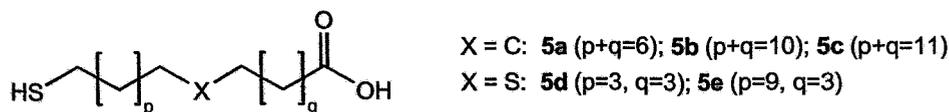
Das '3+1'-Gemischtligandkonzept eröffnet auf besonders einfache Weise Zugang zu biofunktionalisierten Metallkonjugaten [94]. Seine Stärke liegt in seiner außerordentlichen Variabilität und dem vergleichsweise geringen Syntheseaufwand, der zu seiner Umsetzung zu erbringen ist. Aus der Vielzahl möglicher Ligandenkombinationen finden in der vorliegenden Arbeit ausschließlich Chelate mit dreizähligen Dithiolen  $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{-X}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$  ( $\text{X} = \text{S}, \text{NR}$ ) und monodentaten Mercaptofettsäuren Berücksichtigung. Zusammen sättigen sie die Koordinationssphäre des Oxometall(V)-Kerns vollständig ab und kompensieren zugleich die drei positiven Ladungen des  $[\text{Re}=\text{O}]^{3+}$ -Fragments [95, 96]. Komplexverbindungen dieses Strukturtyps zeichnen sich durch hohe thermodynamische Stabilität sowie eine relativ kleine, elektrisch neutrale Chelateinheit aus. Feinabstimmungen in den Moleküleigenschaften können durch Variation des Donoratoms X und gegebenenfalls des Aminsubstituenten R erfolgen.

#### 6.2.1.1 Synthese von $\omega$ -Mercapto-Fettsäureliganden

Das '3+1'-Komplexdesign erfordert die Bereitstellung von Fettsäureliganden, die sich über eine monodentate Thiofunktion am Aufbau der metallischen Koordinationssphäre beteiligen. Da die Einführung der Chelateinheit mit einer nicht zu vernachlässigenden Veränderung der ursprünglichen Leitstruktur einhergeht, gleichwohl davon auszugehen ist, daß insbesondere dem Säure-

kopf eine Schlüsselrolle bei der biochemischen Substraterkennung zukommt, erfolgen Funktionalisierungen vorzugsweise in der  $\omega$ -Position des Fettsäuregerüsts.

Zur besseren Übersicht über die Struktur und Numerierung der im folgenden verwandten  $\omega$ -Mercaptofettsäuren seien die einzelnen Vertreter zunächst in Abb. 10 explizit aufgeführt.



**Abb. 10:**  $\omega$ -Mercapto-Fettsäureliganden **5a-e** zur Komplexbildung nach dem '3+1'-Design.

Verschiedene  $\omega$ -Mercaptofettsäuren sind kommerziell erhältlich (**5a+5c**); Synthesevorschriften für zahlreiche weitere Vertreter finden sich in der Literatur. Generell wird in einer zweistufigen Reaktionssequenz zunächst die endständige Abgangsgruppe eines entsprechenden  $\omega$ -Halogen-Fettsäurederivats durch ein nucleophiles Schwefelreagenz substituiert und das resultierende Intermediat anschließend ohne vorherige Isolation hydrolytisch gespalten. Zur Einführung der Mercaptofunktion haben sich dabei neben Xanthogenaten insbesondere Thiohamstoff, Thioessigsäure und Thiophosphat bewährt [97–99]. Bereits in früheren Studien war nach diesem Schema 15-Mercaptopentadecansäure **5b** sowie 17-Mercapto-6-thiaheptadecansäure **5e** erfolgreich dargestellt worden [100]; dennoch weist der genannte Syntheseweg eine wesentliche Schwachstelle auf: Einzelne Teilschritte verlaufen unter stark basischen Bedingungen, so daß sich eine Oxidation des freien Thiolats zum Disulfid allein unter Verwendung sorgfältig entgaster Lösungsmittel zurückdrängen läßt. Im Falle der 11-Mercapto-6-thiaundecansäure **5d** ist zudem eine weitere Besonderheit zu beachten. Die benötigte Synthesestufe mit Pentamethylen-Spacer zwischen Thiastörstelle und terminaler Halogenfunktion besitzt nur eine begrenzte Stabilität, zeigen doch aliphatische 1,5-Halogensulfide eine erhebliche Tendenz zur intramolekularen Zyklisierung (vgl. Kapitel 6.2.2.1). Zum Aufbau des Fettsäureliganden **5d** wurde daher eine abweichende Syntheseroute eingeschlagen, die in Abb. 11 dargestellt ist. Nicht die  $\omega$ -funktionalisierte Fettsäure als Ganzes dient mithin als Edukt für anschließende terminale Modifikationen; vielmehr werden geeignet funktionalisierte Synthesebausteine erst in einem späteren Reaktionsschritt an der Thiaposition zum Fettsäurekörper zusammengefügt.

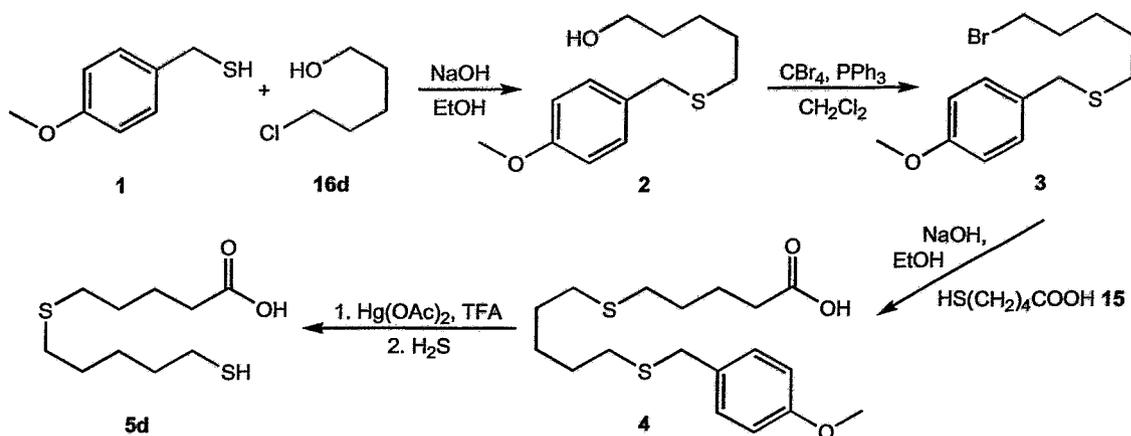


Abb. 11: Synthese der 11-Mercapto-6-thiaundecansäure **5d**.

Die Synthese des Liganden **5d** erfolgt über vier Stufen, beginnend mit der basischen Kopplung von 1,5-Chlorpentanol **16d** und p-Methoxybenzylmercaptan **1** zum S-geschützten 1,5-Thiopentanol **2**. Unter milden Bedingungen verläuft die anschließende Appel-Reaktion, bei der eine Reagenzienkombination aus PPh<sub>3</sub> und CBr<sub>4</sub> die freie Hydroxylgruppe von **2** in das Bromid **3** überführt [101]. Es sei darauf hingewiesen, daß das Produkt **3** als Strukturelement nunmehr auch ein 1,5-Halogensulfid-Fragment enthält; die sterische Abschirmung des Schwefelatoms durch die benachbarte p-Methoxybenzyl-Gruppe erschwert jedoch die Entstehung intramolekularer Sulfoxoniumsalze. **3** besitzt daher eine ausreichende Stabilität zur Isolation und Charakterisierung und läßt sich bequem in hohen Ausbeuten darstellen. Gleichwohl empfiehlt sich seine rasche Umsetzung im anschließenden Reaktionsschritt, welcher analog zur ersten Synthesestufe als klassische Substitution des S<sub>N</sub>2-Typs verläuft. 5-Mercaptovaleriansäure **15** wird unter Basenzusatz zunächst in das entsprechende Disalz überführt; das Thiolat reagiert sodann mit äquimolaren Mengen Halogenid **3** zum S-geschützten Fettsäureliganden **4**. Die Abspaltung der p-Methoxybenzyl-Schutzgruppe in **4** erfolgt abschließend mit Quecksilber(II)-acetat in Trifluoressigsäure bei 0 °C, wobei ein Angriff auf die zentrale Thiastörstelle im Fettsäurekörper vollständig unterbleibt. Das saure Reaktionsmedium schützt die freigesetzte Thiofunktion vor Oxidation, so daß der koordinationsfähige Ligand **5d** direkt in hoher Reinheit anfällt.

### 6.2.1.2 Synthese von Oxorhenium(V)-'3+1'-Fettsäurekomplexen

Komplexe des '3+1'-Designs lassen sich in einfacher Weise aus entsprechenden Metallvorstufen synthetisieren. Je nach Wahl des dreizähligen Liganden stehen verschiedene Präkursoren zur Verfügung, die das zentrale Oxometall(V)-Core bereits vorgeformt enthalten. Im weiteren werden zwei unterschiedliche Komplexklassen betrachtet, charakterisiert durch ihren tridentaten

Chelator: "SSS"-Komplexe mit Bis(2-mercaptoethyl)sulfid und "SNS"-Verbindungen mit Bis-(2-mercaptoethyl)methylamin.

Zur Darstellung "SSS"-koordinierter Oxorhenium(V)-Fettsäurekomplexe gestaltet sich die Verwendung des  $\text{ReO}(\text{SSS})\text{Cl}$ -Präkursors **6** zweckmäßig [102]. **6** enthält nicht nur das  $[\text{Re}=\text{O}]^{3+}$ -Synthon als zentrales Komplexfragment, drei der vier Koordinationsstellen sind bereits durch den tridentaten "SSS"-Chelator besetzt. An der verbleibenden Position kann schließlich der monodentate Mercaptidligand unter Halogenaustausch angreifen. Die Darstellung entsprechender "SSS"-Komplexe **7a-e** erfolgte gemäß Abb. 12 durch Erhitzen von **6** mit den monodentaten  $\omega$ -Mercaptofettsäuren **5a-e** in Acetonitril. Die Reaktionen lassen sich optisch sehr anschaulich durch Farbumschlag von blauviolett nach rotbraun verfolgen und bestechen durch ihren nahezu nebenproduktfreien Verlauf.

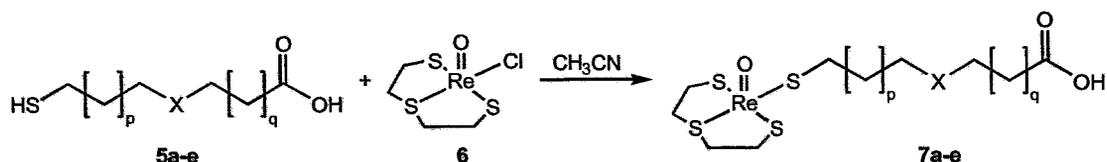
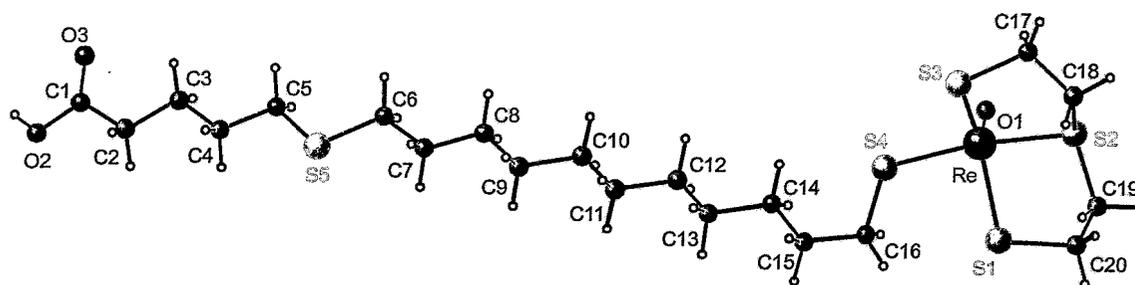


Abb. 12: Synthese der "SSS"-chelatisierten Fettsäurekomplexe **7a-e**.

Die Löslichkeit der Fettsäurekomplexe **7a-e** variiert stark in Abhängigkeit von Kettenlänge und -struktur des monodentaten Liganden. Thiastörstellen führen grundsätzlich zu einer erhöhten Löslichkeit in Chloroform, Kettenverlängerungen zeigen einen entgegengesetzten Trend. Sämtliche Komplexe **7a-e** weisen intensive IR-Banden bei  $\sim 960\text{ cm}^{-1}$  auf, wie sie für das Oxorhenium(V)-Fragment charakteristisch sind. Die Carbonylgruppe der Fettsäureliganden absorbiert im Bereich von  $1705\text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -Kernresonanzspektren zeigen neben den charakteristischen Resonanzen des Fettsäureliganden insbesondere für die Protonen des dreizähligen Chelators vier diffizile Kopplungsmuster. Deren detaillierte Signalzuordnung gestaltet sich jedoch problematisch, so daß jedes dieser vier symmetrischen Multipletts vereinfachend als Ast eines komplexen ABCD-Spinsystems beschrieben wird. Geeignete Einkristalle für röntgenographische Strukturanalysen fielen bei langsamem Eindampfen aus einer konzentrierten Komplexlösung von **7e** an. Abb. 13 zeigt exemplarisch die Anordnung des mono- und tridentaten Liganden in der Koordinationssphäre um das zentrale Oxorhenium(V)-Fragment. Die vier Schwefel-Donoratome spannen eine verzerrt quadratische Grundfläche auf, oberhalb der sich das Metall mit der Oxogruppe in apikaler Position befindet. Bindungslängen und -winkel entsprechen den in der Literatur berichteten Erfahrungswerten von analog "SSS"-koordinierten '3+1'-Gemischtligandkomplexen [103].



**Abb. 13:** Kristallstruktur des "SSS"-koordinierten Fettsäurekomplexes **7e**.

Der Verzerrungsgrad innerhalb der Komplexgeometrie von **7e** läßt sich über den sogenannten Trigonalitätsindex  $\tau$  erfassen [104].  $\tau$  berechnet sich nach  $\tau = (\beta - \alpha)/60$ , wobei  $\beta$  den größten,  $\alpha$  den zweitgrößten Winkel innerhalb der Koordinationssphäre repräsentiert. Für die beiden bevorzugten Polyederstrukturen eines fünffach koordinierten Zentralatoms ergibt sich somit:  $\tau = 1$  im Grenzfall einer ideal trigonalen Bipyramide;  $\tau = 0$  für unverzerrt quadratisch-pyramidale Geometrien. In Struktur **7e** errechnet sich der Trigonalitätsindex zu  $\tau = 0.38$ ; die Koordinationssphäre ist folglich charakterisiert als quadratisch-pyramidal mit signifikanter Verzerrung in Richtung einer trigonal-bipyramidalen Ligandenanordnung.

Die Darstellung "SNS"-koordinierter Oxorhenium(V)-Komplexe läßt sich je nach Verfügbarkeit entsprechender Metallpräkursoren auf unterschiedlichem Wege erreichen. Zwar sind analog zu  $\text{ReO}(\text{SSS})\text{Cl}$  **6** gleichartige Rheniumvorstufen mit voreingeführtem "SNS"-Chelator literaturbeschrieben [96]; ihre Synthese gestaltet sich jedoch unverhältnismäßig aufwendig, so daß eine „Eintopfreaktion“ von tridentatem Ligand, Mercaptofettsäure und Rheniumpräkursor bevorzugt erscheint. Gleichwohl sei darauf hingewiesen, daß der Verzicht auf einen schrittweisen Aufbau der Chelateinheit zu Konkurrenzreaktionen zwischen den koordinierenden Liganden führen kann. Die Bequemlichkeit der Reaktionsführung bedeutet daher einschränkend die Inkaufnahme geringerer Ausbeuten und vermehrter Nebenproduktbildung.

Zur Darstellung der Fettsäurekomplexe **11a-e** (Abb. 14) wurden zwei letztlich gleichwertige Synthesewege beschrrieben, die sich jedoch in der Reaktivität der eingesetzten Oxorhenium(V)-Vorstufe deutlich unterscheiden. Komplexierungsreaktionen unter Verwendung von  $\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2$  **9** erfolgen in der Siedehitze;  $[\text{NBu}_4][\text{ReOCl}_4]$  **10** erlaubt indes bereits bei Raumtemperatur eine rasche Koordination der entsprechenden Komplexliganden. Da der tridentate "SNS"-Chelator in Form seines geschützten Oxalatsalzes **8** zum Einsatz kommt, erfordern beide Reaktionsrouten die Zugabe einer schwachen Hilfsbase. Eingesetztes Natriumacetat dient jedoch nicht nur zur Freisetzung des koordinationsfähigen Amins aus **8**, sondern begünstigt zugleich die Chloridsubstitution durch den Thiolatschwefel des monodentaten Fettsäureliganden **5a-e**. Die Isolation der tiefgrünen "SNS"-Komplexe **11a-e** gelang durch zweifache Säulenchromatographie mit

anschließender Kristallisation aus Methanol. Die Ausbeuten beider Verfahren sind vergleichbar und betragen etwa 60 %.

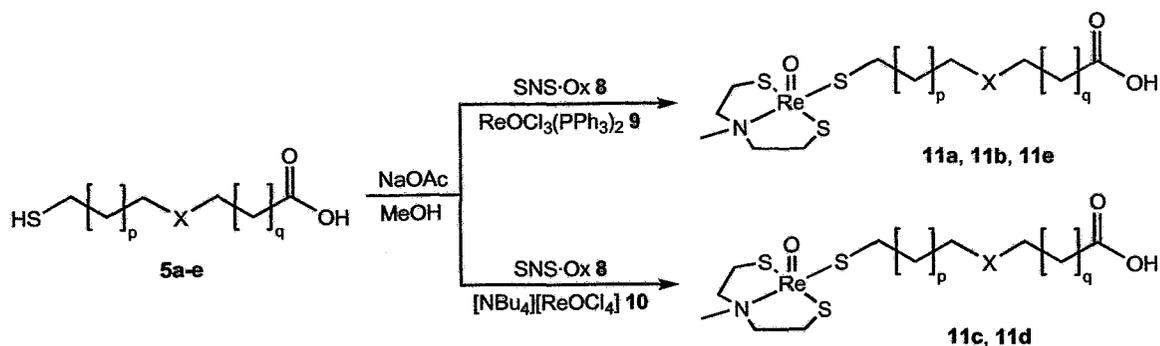


Abb. 14: Synthese der "SNS"-Fettsäurekomplexe 11a-e.

Im Gegensatz zu den "SSS"-Fettsäurekomplexen 7a-e sind analoge "SNS"-Derivate 11a-e ohne Einschränkung in Chloroform löslich. Intensive IR-Schwingungsbanden bei  $950 \text{ cm}^{-1}$  bezeugen die Existenz des  $[\text{Re}=\text{O}]^{3+}$ -Metallfragments, Absorptionen um  $1705 \text{ cm}^{-1}$  charakterisieren die freie Carboxylgruppe des Fettsäureliganden. NMR-Untersuchungen ergeben für die Protonen des "SNS"-Chelators unsymmetrische Multiplettaufspaltungen, deren Interpretation durch Isochronieeffekte zusätzlich erschwert wird. Einzelne Signale zeigen signifikante Linienverbreiterungen und deuten dabei dynamische Konformationsänderungen innerhalb der Chelatstruktur an. Betroffen erscheint insbesondere die endständige Methylengruppe des monodentaten Fettsäureliganden, die sich nur noch als strukturlose Bande im Bereich von  $\delta_{\text{H}} = 3.9\text{--}3.5$  detektieren läßt. Das Vorhandensein zweier gleichberechtigter Konformationsisomere bestätigt exemplarisch auch das Kristallbild von "SNS"-Pentadecansäurekomplex 11b (Abb. 15). Während sich die einzelnen Konformere über einen „Flip-Flop“-Mechanismus ineinander umwandeln können und so zu einer statistischen Fehlordnung im Kristallgitter führen, bleibt die *syn*-Stellung von Oxogruppe und N-Methylsubstituent davon generell unberührt [105]. Die Koordinationssphäre in 11b läßt sich als verzerrt trigonal-bipyramidal beschreiben, wobei der Trigonalitätsindex von  $\tau = 0.62$  eine ausgeprägte Deformation hin zur tetragonal-pyramidalen Geometrie beschreibt. Innerhalb des Koordinationspolyeders besetzen der Aminstickstoff des "SNS"-Liganden sowie der Mercaptidschwefel des Fettsäurederivats die axialen Positionen der Bipyramide; die basale Dreiecksfläche wird von den zwei Schwefelatomen des tridentaten Chelators zusammen mit dem Sauerstoff der  $[\text{Re}=\text{O}]^{3+}$ -Einheit aufgespannt. Bindungslängen und -winkel in 11b liegen in guter Übereinstimmung mit Literaturdaten vergleichbarer '3+1'-Komplexe [103].

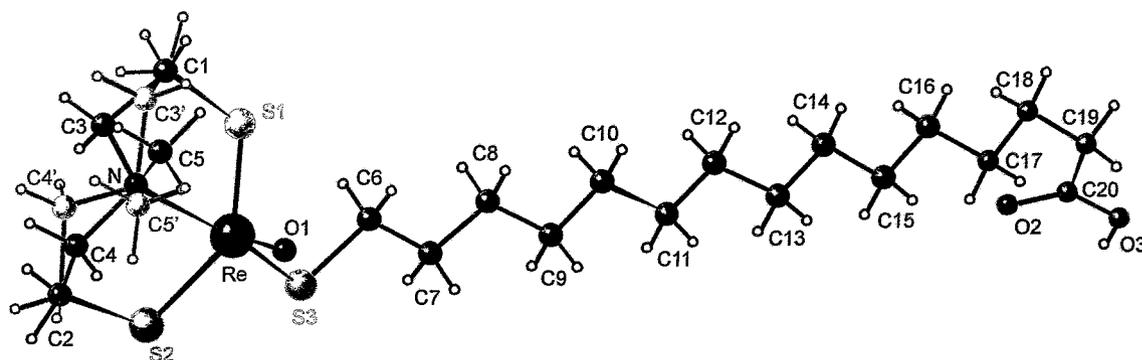


Abb. 15: Kristallstruktur des "SNS"-koordinierten Fettsäurekomplexes 11b.

### 6.2.2 Rhenium(III)-Fettsäurekomplexe gemäß dem '4+1'-Gemischtligandkonzept

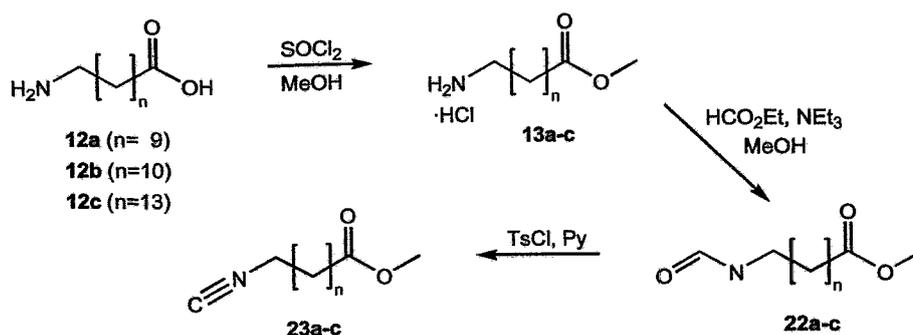
In Anbetracht der fragwürdigen Imitation einer lipophilen Fettsäurekette durch ein polares Oxometall-Chelat, erscheint die '4+1'-Version des Gemischtligandkonzepts diversen Ansätzen überlegen, die das Zentralmetall in der Oxidationsstufe +5 enthalten. '4+1'-Komplexe zeigen eine trigonal-bipyramidale Koordinationsgeometrie mit sterisch weitreichend abgeschirmtem Metall(III)-Kern, sind elektrisch neutral und besitzen eine vergleichsweise geringe Polarität [106, 107]. Als tripodaler Chelator dient Tris(2-mercaptoethyl)amin  $\text{NS}_3$ , welches deprotoniert als Trithiolat nicht nur die dreifach positive Ladung des Komplexcores kompensiert, sondern als tetradentater Ligand zudem vier der fünf vorhandenen Koordinationsstellen besetzt. Abgesättigt wird die Koordinationssphäre letztlich durch einen einzähnigen Kolliganden mit  $\sigma$ -Donor/ $\pi$ -Akzeptor Eigenschaft – bevorzugt ein Isonitril, das zugleich als Ankergruppe für das bioaktive Strukturelement fungieren kann.

Grundlegende Arbeiten zu '4+1'-Rheniumkomplexen mit  $\omega$ -Isocyan-Fettsäureliganden sind erstmals von Glaser et al. berichtet worden, als sie allgemeine Anwendungsbeispiele für ein tetradentat/monodentates Radiotracerdesign vorstellten [108].

#### 6.2.2.1 Synthese von $\omega$ -Isocyan-Fettsäureliganden

Retrosynthetisch betrachtet lassen sich Isonitrile durch  $\alpha$ -Eliminierung aus Ameisensäure-Derivaten primärer Amine darstellen. Der entscheidende Schritt zur Synthese von  $\omega$ -Isocyanfettsäuren besteht daher in der Einführung einer terminalen Aminfunktion, deren Formamid sich anschließend zum gewünschten Isocyanid dehydratisieren läßt. Isonitrile sind grundsätzlich säurelabil. Isocyanfettsäuren mit freier Carboxylgruppe besitzen daher selbst bei tiefen Tem-

peraturen eine nur begrenzte Lagerfähigkeit [100], so daß mit Blick auf spätere radioaktive Präparationen die Bereitstellung leicht verseifbarer  $\omega$ -Isocyanfettsäureester vorteilhaft erscheint. Einzelne  $\omega$ -Aminofettsäuren (**12a+b**) sind kommerziell verfügbar und können somit direkt zur Synthese analoger Isonitrilliganden eingesetzt werden; **12c** war aus früheren Studien zugänglich [100]. Abb. 16 zeigt die Reaktionssequenz, nach der sich  $\omega$ -Aminofettsäuren **12a-c** in die koordinationsfähigen Isocyanester **23a-c** überführen lassen. In einem ersten Schritt erfolgt unter Thionylchlorid-Zusatz die Veresterung der Carboxylfunktion von **12a-c** mit Methanol, wobei die entsprechenden Aminofettsäureester in hoher Reinheit als Hydrochloride **13a-c** anfallen. Mehrstündiges Erhitzen zusammen mit Ethylformiat in Anwesenheit von Triethylamin-Hilfsbase führt sodann in glatter Reaktion zur Bildung der  $\omega$ -Formamidozwischenstufe **22a-c**, welche sich abschließend nach Corey et al. mittels Tosylchlorid/Pyridin unter milden Bedingungen zu den Isonitrilliganden **23a-c** dehydratisieren läßt [109]. Die Ausbeute über alle drei Teilschritte beträgt ~ 70 %, wobei sich für differierende Kettenlängen keine signifikanten Unterschiede abzeichnen.



**Abb. 16:** Synthese der  $\omega$ -Isocyanfettsäureester **23a-c**.

Im Falle  $\omega$ -funktionalisierter Thiafettsäurederivate kann auf keine vergleichbaren Synthesestufen zurückgegriffen werden, so daß entsprechende Isonitrilliganden beginnend mit dem Grundgerüst des Fettsäurekörpers schrittweise aufgebaut werden müssen. Das Reaktionsschema in Abb. 17 gibt einen allgemeinen Überblick, wie sich  $\omega$ -Isocyan-thiafettsäureester **23d-h** aus kommerziell verfügbaren Synthesechemikalien darstellen lassen.

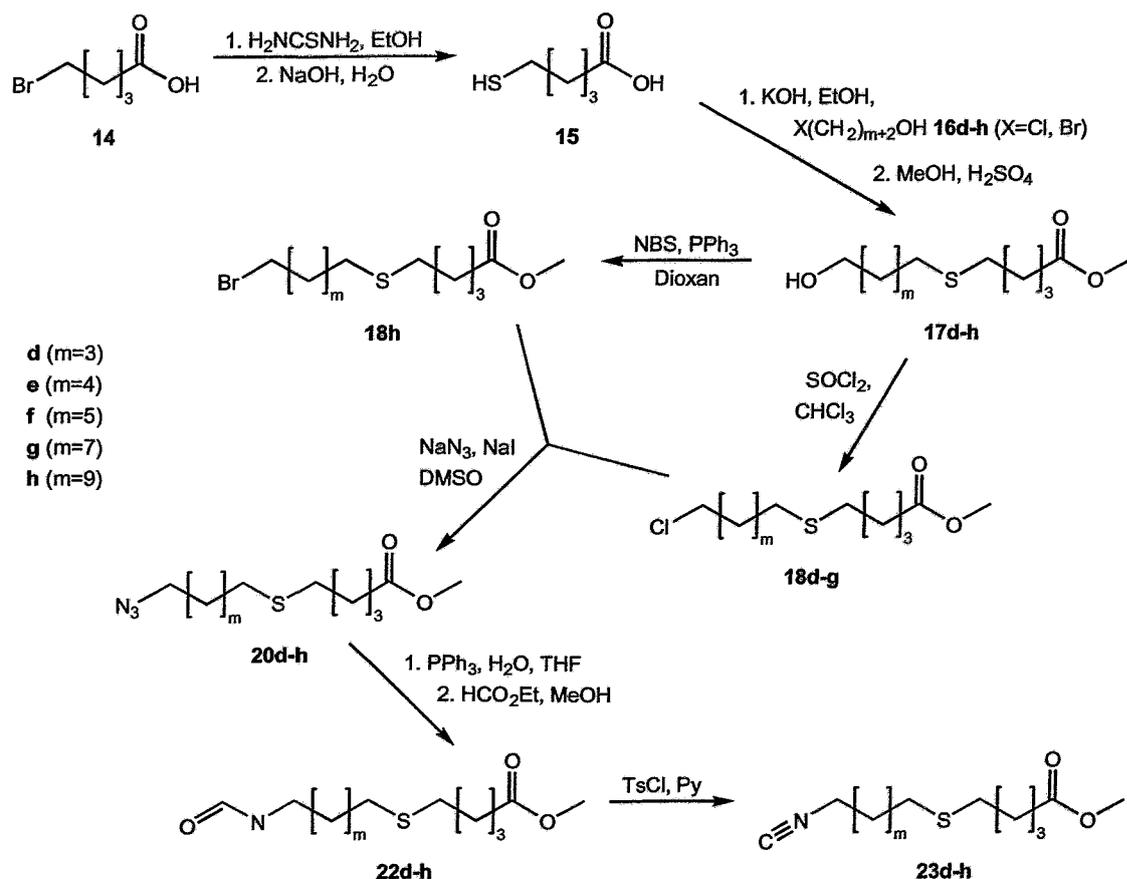
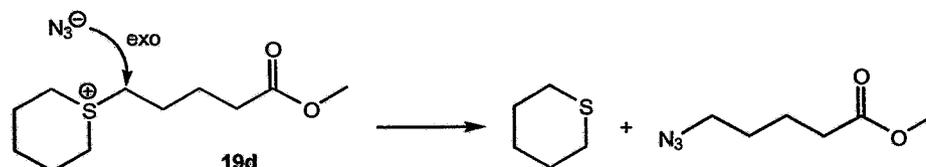


Abb. 17: Synthese der  $\omega$ -Isocyan-thiofettsäureester 23d-h.

5-Bromvaleriansäure **14** wird zunächst klassisch mittels Thioharnstoff durch basische Verseifung des intermediär gebildeten Thiuroniumsalzes in das analoge Mercaptoderivat **15** überführt. Der Aufbau des Fettsäureskeletts erfolgt sodann durch Kopplung von **15** an ein entsprechendes  $\alpha,\omega$ -Halogenhydrin **16d-h** in Anwesenheit zweier Äquivalente Kaliumhydroxid. Ohne vorherige Isolation des Rohprodukts schließt sich direkt eine schwefelsaure Veresterung zum  $\omega$ -Hydroxymethylesterderivat **17d-h** an.

Die folgende Einführung der endständigen Halogenfunktion birgt vereinzelte Schwierigkeiten in sich und sei deshalb etwas ausführlicher betrachtet: Zur Umwandlung von Hydroxy- in Halogenfettsäureester sind verschiedene Verfahren denkbar. Besonders einfach gestalten sich gemeinhin Reaktionen mit Thionylchlorid, verlaufen sie doch unter geringstem präparativen Aufwand hinsichtlich Synthesedurchführung und Produktabtrennung. Angewandt auf die Fettsäurederivate **17e-g** ergibt die  $\text{SOCl}_2$ -Methode denn auch befriedigende Ausbeuten um 75 % und stellt somit das bevorzugte Halogenierungsverfahren zur Gewinnung der Chloride **18e-g** dar. Im Falle des 11-Hydroxy-6-thiaundecansäureesters **17d** brechen die Ausbeuten jedoch auf unter 15 % der erwünschten Halogenverbindung **18d** ein; im Reaktionsansatz finden sich indes große Mengen

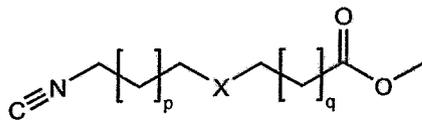
an zyklischem Sulfoniumsalz **19d** [110]. Eine nucleophile Spaltung derartiger Sulfoniumsalze ist zwar grundsätzlich möglich und **19d** mag zunächst als alternative Vorstufe zur Darstellung von Azidofettsäure **20d** erscheinen. In sechsgliedrigen Thianiums Salzen erfolgt der Angriff eines Nucleophils jedoch regioselektiv bevorzugt in exozyklischer Position (Abb. 18), so daß das statistisch erwartete 2/1-Produktverhältnis sich drastisch zu Ungunsten des Thiafettsäurederivats **20d** verschiebt [111].



**Abb. 18:** Nucleophile Spaltung von Sulfoniumsalz **19d**.

Ein gänzlich anderes Halogenierungsverfahren liegt der Synthese von Fettsäurederivat **18h** zugrunde, bei der ein Reagenz aus  $\text{PPh}_3$  und N-Bromsuccinimid (NBS) zur Umwandlung der endständigen Hydroxylgruppe genutzt wird. Die Reaktion verläuft unter milden Bedingungen bei Raumtemperatur, die Ausbeute übertrifft diejenige des Thionylchlorid-Verfahrens deutlich. Zugleich erhöht sich jedoch auch der präparative Aufwand: Die Synthese reagiert empfindlich auf Spuren von Feuchtigkeit, entstehendes Phosphanoxid erschwert die Produktabtrennung. Zumindest für den „Problemkandidaten“ **18d** scheint dieser Mehraufwand gerechtfertigt; Kombinationen aus N-Halogensuccinimid und  $\text{PPh}_3$  könnten daher in Folgearbeiten eine effiziente Alternative zur Darstellung von 11-Halogen-6-thiaundecansäureester **18d** aufzeigen.

Ausgehend von den  $\omega$ -Halogenfettsäureestern **18d-h** läßt sich die endständige Isonitrilfunktion in vier weiteren Syntheseschritten aufbauen. Nucleophile Substitution mit  $\text{NaN}_3$  ergibt in etwa 90 %iger Ausbeute die entsprechenden Azidofettsäureester **20d-h**, die sich sodann mittels  $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}$  chemoselektiv zu den Aminzwischenstufen **21d-h** reduzieren lassen [112]. Freie Amino-carbonsäureester besitzen jedoch insbesondere in flüssigem Zustand eine gewisse Tendenz zu intermolekularen Kondensationsreaktionen; ihre Isolation als Hydrochlorid wurde daher exemplarisch für nur einen einzelnen Vertreter (**13h**) durchgeführt. Die anschließende Formylierung mit Ethylformiat erfolgt indes auch ungestört bei Einsatz der rohen Aminderivate **21d-h** und vermeidet somit einen zusätzlichen Reinigungsschritt. Analog zu **22a-c** sind die koordinationsfähigen Isonitrilliganden **23d-h** letztlich durch Dehydratisierung der Formamidofettsäureester **22d-h** mittels Tosylchlorid in Pyridin zugänglich. In Abb. 19 sind zur besseren Übersicht die Struktur und Numerierung der im folgenden verwandten  $\omega$ -Isocyanfettsäureester nochmals gesondert aufgelistet.



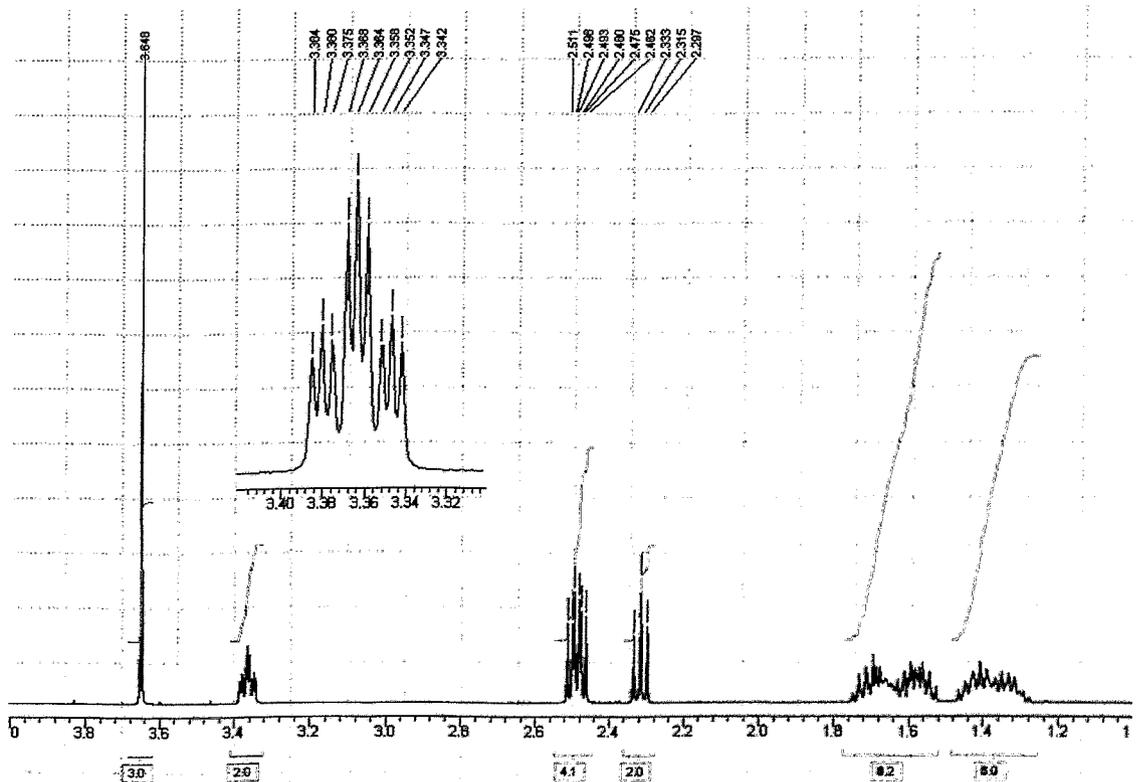
X = C: **23a** (p+q=6); **23b** (p+q=7); **23c** (p+q=10)

X = S: **23d** (p=3, q=3); **23e** (p=4, q=3); **23f** (p=5, q=3);

**23g** (p=7, q=3); **23h** (p=9, q=3)

**Abb. 19:**  $\omega$ -Isoncyan-Fettsäureester **23a-h** zur Komplexbildung nach dem '4+1'-Design.

Auf eine kleine Besonderheit in den Kernresonanzspektren der Isonitrile **23a-h** sei an dieser Stelle noch explizit hingewiesen: Stickstoff-14, mit einer relativen Wahrscheinlichkeit von über 99.5 % das häufigste natürliche Stickstoffisotop, besitzt einen Kernspin von  $I = 1$ . Dennoch fehlen in NMR-Spektren in aller Regel Spinkopplungen zu Stickstoffkernen. Eine Erklärung ergibt sich unter Berücksichtigung des  $^{14}\text{N}$ -Quadrupolmoments. Quadrupolare Kerne relaxieren in einer nicht zentrosymmetrischen Umgebung so schnell, daß die Auflösung sämtlicher Spinkopplungen vollständig verloren geht [113]. Isonitrile besitzen hingegen ein sp-hybridisiertes Stickstoffatom mit hochsymmetrischer Elektronenverteilung. Sowohl  $^1\text{H}$ - als auch  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale von **23a-h** zeigen daher für Spinkopplungen zum Isonitrilstickstoff charakteristische 1:1:1-Triplettaufspaltungen (Abb. 20a+b).



**Abb. 20a:**  $^{14}\text{N}$ -Spinkopplungen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Isonitril **23f**.

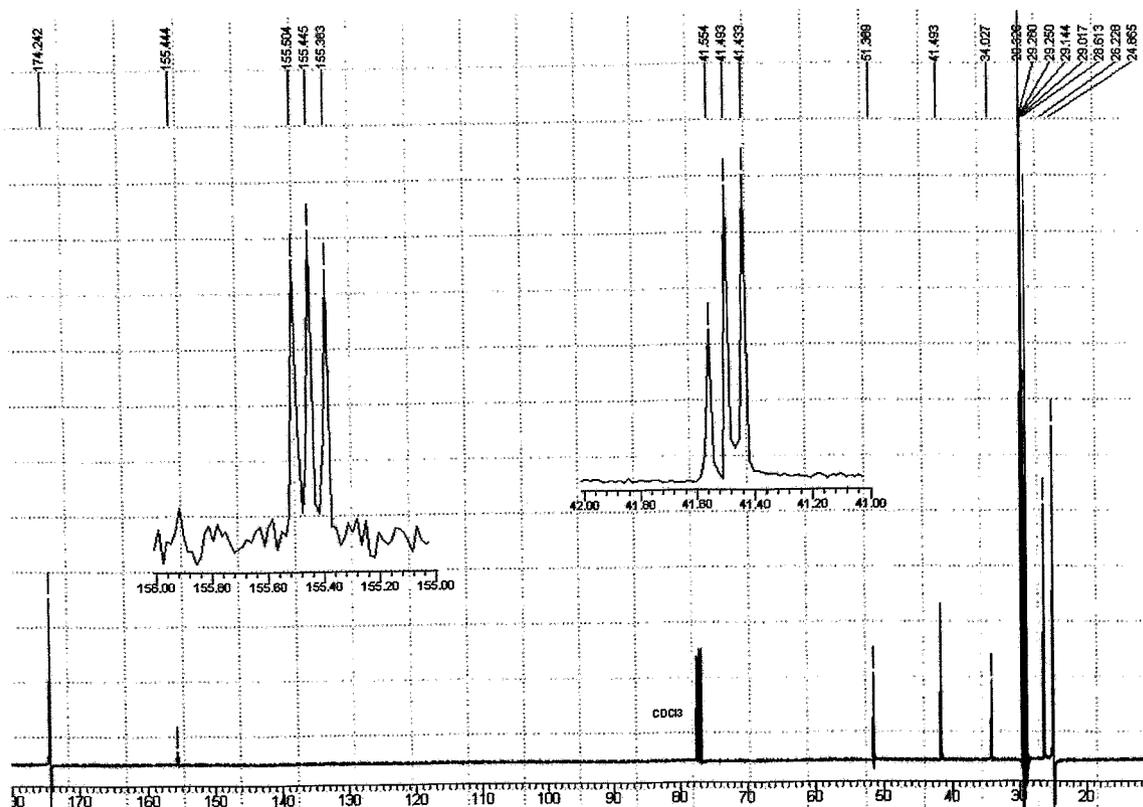


Abb. 20b:  $^{14}\text{N}$ -Spinkopplungen im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Isonitril 23f.

### 6.2.2.2 Synthese von Rhenium(III)-'4+1'-Fettsäurekomplexen

Zur Darstellung der freien '4+1'-Isocyanfettsäurekomplexe **26a-h** eignet sich ein zweistufiges Syntheseverfahren gemäß Abb. 21. Als Rheniumpräkursor dient  $\text{Re}(\text{NS}_3)(\text{PMe}_2\text{Ph})$  **24**, in welchem der tetradentate  $\text{NS}_3$ -Chelator zusammen mit einem Phosphan-Hilfsliganden die trigonal-bipyramidale Komplexgeometrie als Strukturelement vorgibt [114]. Isonitrile können aufgrund ihrer stärker ausgeprägten  $\pi$ -Akzeptoreigenschaften den Phosphansubstituenten in **24** irreversibel aus der metallischen Koordinationssphäre verdrängen. Die Anbindung der Isocyanfettsäureester **23a-h** an Präkursor **24** erfolgt denn auch bereits bei Raumtemperatur in milder Austauschreaktion und erbringt befriedigende Ausbeuten von rund 80 % der Rhenium(III)-Fettsäureesterkomplexe **25a-h**. Durch Koordination deaktiviert sich zugleich die Isonitrilfunktion des eingeführten Koliganden, die fortan nur noch unter drastischen pH-Bedingungen gespalten werden kann [115]. Die anschließende Esterverseifung in **25a-h** läßt sich daher bequem in verdünnter Natronlauge durchführen; der nucleophile Angriff des Hydroxidions erfolgt ausschließlich am Esterkopf des Fettsäureliganden, während die eigentliche Chelateinheit weitestgehend

unberührt bleibt. Die freien Fettsäurekomplexe **26a-h** sind letztlich als tiefgrüne, thermodynamisch stabile Feststoffe in etwa 75 %iger Ausbeute aus den analogen Esterderivaten **25a-h** zugänglich.

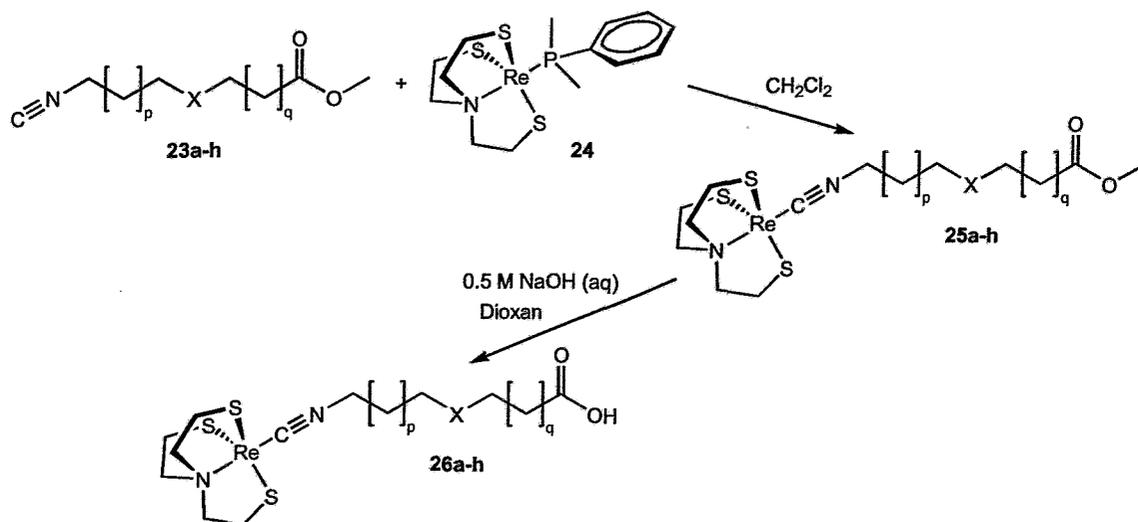
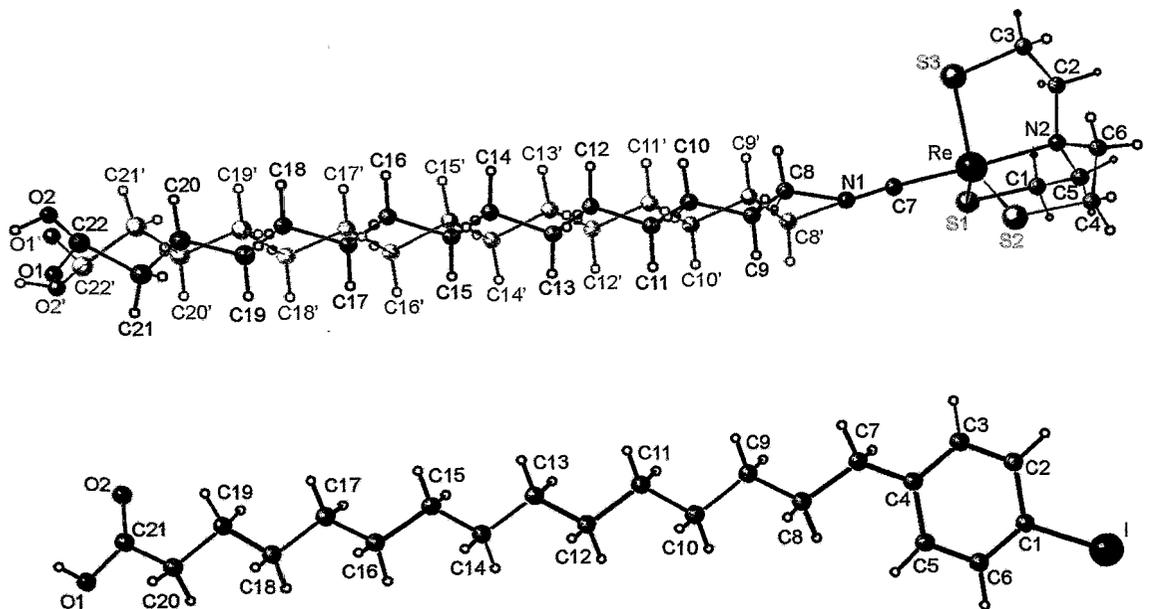


Abb. 21: Synthese der '4+1'-Fettsäurekomplexe **26a-h**.

'4+1'-Fettsäurekomplexe **26a-h** sind uneingeschränkt in Chloroform löslich. Im Infrarotspektrum werden zwei charakteristische Banden bei  $\sim 1710\text{ cm}^{-1}$  und  $\sim 2040\text{ cm}^{-1}$  beobachtet. Erstere kennzeichnet die Carboxylgruppe des Fettsäureliganden, letztere die metallkoordinierte Isonitrilfunktion, deren Absorption gegenüber den freien Isocyaniden **23a-h** eine drastische, bathochrome Verschiebung um  $\Delta\tilde{\nu} > 100\text{ cm}^{-1}$  erfährt. Infolge der  $(d \rightarrow p)\pi$ -Rückbindung vom Metallzentrum in das antibindende Isonitril- $\pi^*$ -Orbital sinkt die Bindungsordnung der CN-Valenz, und der Stickstoff nimmt partiellen  $sp^2$ -Charakter an. Es resultiert ein Verlust an Symmetrie, der sich im NMR-Spektrum durch das Fehlen der vormals beobachteten  $^{14}\text{N}$ -Spinkopplungen offenbart. Die Protonen des  $\text{NS}_3$ -Liganden erscheinen in allen '4+1'-Komplexen **25a-h**, **26a-h** stets nur als breites, strukturloses Signal ( $\delta_{\text{H}} = 3.3\text{--}2.6$ ) und deuten damit auf eine gewisse, dynamische Flexibilität innerhalb des tripodalen Chelatorfragments hin. In Abb. 22 findet sich exemplarisch die Kristallstruktur eines '4+1'-Fettsäurekomplexes mit Pentadecansäureligand (**26c**). Komplex **26c** besitzt mit einem  $\tau$ -Faktor von  $\tau = 0.97$  eine nahezu ideal trigonal-bipyramidale Koordinationsgeometrie. Die ursprünglich lineare Isonitrilfunktion reagiert indes auf die veränderten Bindungsverhältnisse mit einer Abwinklung um etwa  $20^\circ$ . Der '4+1'-Metallfettsäure gegenübergestellt ist das röntgenographische Molekülbild des klinisch etablierten Radiotracers IPPA. Trotz übereinstimmenden Alkylkettenlängen gestaltet sich ein direkter Vergleich beider Strukturen problematisch, besitzt IPPA doch eine planare Geometrie, das Chelat von **26c** hingegen eine räumliche Koordi-

nationssphäre. Um dennoch zumindest einen semiquantitativen Eindruck von der Größenrelation der endständigen Strukturelemente zu erhalten, sei der Versuch unternommen, den planaren IPPA-Phenylring über seinen geometrischen Flächeninhalt mit der Projektion des  $\text{NS}_3$ -Chelats in die zweidimensionale Ebene zu korrelieren. Das aromatische Ringsystem wird dabei als regelmäßiges Hexagon betrachtet; die Chelateinheit stellt angenähert ein trigonales Prisma dar, dessen Grundfläche durch die drei Schwefelatome, dessen Höhe über den Rhenium-Stickstoff-Atomabstand festgelegt ist. Mögliche Schnittebenen durch das '4+1'-Chelat sind folglich über die vertikalen Symmetrieebenen des Koordinationspolyeders definiert. Unter Berücksichtigung der kristallographisch ermittelten Bindungslängen (vgl. Anhang) ergibt sich somit:  $A_{\text{IPPA}} \approx 4.8 \text{ \AA}^2$  für die Fläche des IPPA-Phenylrings und  $A_{4+1} \approx 7.3 \text{ \AA}^2$  für den Querschnitt durch die Koordinations-einheit von Komplex **26c**. In der planaren Projektion übertrifft die Größe des  $\text{NS}_3$ -Chelats diejenige des IPPA-Phenylrings folglich um etwa den Faktor 1.5.



**Abb. 22:** Kristallstrukturen des '4+1'-Fettsäurekomplexes **26c** und der Iodphenylfettsäure **IPPA**.

### 6.3 Rhenium(V)-Fettsäurekomplexe gemäß dem „Supernitrido“-Design

Asymmetrische Nitridometall(V)-Heterokomplexe zählen zu den jüngsten Entwicklungen der Technetium/Rhenium Radiopharmakaforschung [116]. Im Mittelpunkt des Strukturdesigns steht ein hochelektrophiles *fac*-[M(N)(PNP)]<sup>2+</sup>-Komplexfragment, dessen Eigenschaftsprofil im wesentlichen durch den  $\sigma$ -Donor/ $\pi$ -Akzeptor-Charakter des pseudotridentat gebundenen Diphosphinoamin-Chelators (PNP) geprägt wird [117]. In der Koordinationssphäre verbleiben die den Phosphoratomen *trans*-ständigen Bindungspositionen vorerst unbesetzt und eröffnen die Möglichkeit, bioaktive Moleküle über zweizählige  $\pi$ -Donorliganden an das Zentralmetall anzuknüpfen. Das „Supernitrido“-Fragment zeigt dabei eine beachtliche Toleranz bezüglich der bidentaten Kopplungsgruppe: Je nach Struktur können vier- bis sechsgliedrige Chelatringe zwischen Metall und bidentatem Liganden realisiert werden; sowohl Neutralkomplexe als auch einfach positiv geladene Spezies sind beschrieben [118]. Aus kardiologischer Sicht besonders interessant gestalten sich derzeitige Untersuchungen zu „Supernitrido“-Dithiocarbamat-Komplexen, weisen sie doch im Tierversuch gegenüber etablierten <sup>99m</sup>Tc-markierten Perfusionstracern deutlich verbesserte Herz/Leber-Anreicherungsverhältnisse auf [119].

#### 6.3.1 Synthese von Fettsäurederivaten der 2,3-Dimercaptopropionsäure

Zur Imitation natürlicher Fettsäuren erscheinen generell nur solche Koordinationskonzepte zweckmäßig, die in einer elektrisch neutralen Komplexverbindung resultieren. Übertragen auf das „Supernitrido“-Strukturdesign folgt für den einzuführenden Fettsäureliganden, daß seine terminale Kopplungsgruppe bei der Metallkoordination zwei positive Ladungen kompensieren muß. Vicinale Dimercaptide besitzen diese Fähigkeit zum doppelten Ladungsausgleich; zugleich wirken sie als weiche  $\sigma, \pi$ -Donorliganden und sind daher zur Bindung an das *fac*-[M(N)(PNP)]<sup>2+</sup>-Synthon ideal geeignet.

Aus präparativer Sicht stellt sich die Frage nach einem effizienten Weg zum Aufbau einer vicinalen Dithiofunktion. In Hinblick auf ein allgemein gültiges Syntheseverfahren, welches neben Fettsäuren eine gleichartige Derivatisierung unterschiedlicher Biomoleküle erlaubt, erscheint die endständige Einführung eines eigenständigen Chelatbausteins gegenüber einer direkten Funktionalisierung am Fettsäureskelett vorteilhaft. Als Chelatbaustein dient daher im folgenden 2,3-Dimercaptopropionsäure. Über seine Carboxylfunktion läßt sich in einfacher Weise eine bioaktive Struktur anknüpfen; die Mercaptidgruppen ermöglichen sodann eine stabile Koordination an das Zentralmetall.

Abb. 23 zeigt exemplarisch für das C<sub>11</sub>-Derivat **30a**, wie sich ausgehend von einer  $\omega$ -Aminofettsäure in terminaler Position ein vicinales Dithiofragment aufbauen läßt. In einem ersten Schritt wird demnach käufliche 2,3-Dibrompropionsäure **27** mit dem aus Hydrochlorid **13a** freigesetzten

Amin unter DCC-Vermittlung zum entsprechenden Propionsäureamid **28** umgesetzt. **28** besitzt jedoch bereits unter schwach basischen Bedingungen eine erhebliche Tendenz zur Abspaltung von Bromwasserstoff, so daß sich trotz der milden Reaktionsführung als Nebenprodukt im Rohansatz auch das analoge  $\alpha$ -Bromacrylsäurederivat findet. Die Einführung der Schwefelgruppen mit Thioacetat erfolgt daher bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , wodurch sich Eliminierungsreaktionen gegenüber der gewünschten nucleophilen Substitution weitgehend zurückdrängen lassen. Die Entschützung von **29a** gelingt abschließend durch salzsaure Hydrolyse und ergibt den koordinationsfähigen Fettsäureliganden **30a** in einer Gesamtausbeute von knapp 40 %.

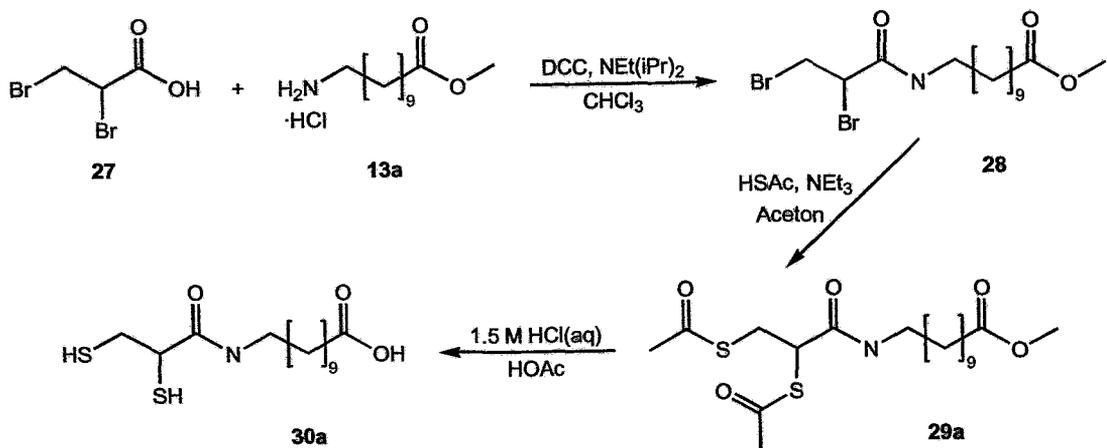


Abb. 23: Synthese des Dithiol-Fettsäureliganden **30a**.

Synthesen gemäß Abb. 23 ermöglichen in vertretbarem Aufwand die Funktionalisierung einer Vielzahl amintragender Biomoleküle. Gleichwohl weist die Abfolge der einzelnen Reaktionsschritte einen gravierenden Nachteil auf: Das bioaktive Strukturelement wird bereits in der ersten Stufe in die Synthesesequenz eingebracht, und nachfolgende Derivatisierungen müssen fortan mit dessen Funktionalitäten vereinbar sein.

Das Reaktionsschema in Abb. 24 stellt daher einen alternativen Syntheseweg vor, bei dem der Aufbau des koordinierenden Dithiolfragments der Kopplung an das Biomolekül vorangestellt ist. Der erste Präparationsschritt besteht nunmehr in der Einführung geschützter Mercaptogruppen in das Propionsäuregerüst des Chelatbausteins. Selbst unter Trockeneiskühlung verläuft der nucleophile Thioacetat-Angriff auf 2,3-Dibrompropionsäure **27** jedoch nur bedingt zufriedenstellend, und neben dem erwarteten Substitutionsprodukt **31** entsteht in beachtlichen Mengen 3-Thioacetylpropionsäure (!). Adams et al. beschreiben diese Nebenreaktion zumindest formal als Dehalogenierung von **27** mit nachfolgender  $\beta$ -Addition des Thioacetats an das hypothetische, ungesättigte Acrylsäure-Intermediat [120]. Die Kopplung des S-geschützten Chelatfragments **31** an die  $\text{C}_{12}$ -Modellfettsäure **13b** erfolgt anschließend unter Beteiligung von 1-Hydroxybenzotriazol

(HOBt) nach der Carbodiimid-Methode. Die Voraktivierung der Carboxylfunktion in **31** ist dabei essentiell für einen reibungslosen Reaktionsverlauf zum Fettsäurederivat **30b**. Bei Verzicht auf Hilfsreagenzien greift das aus **13b** freigesetzte Amin hingegen bevorzugt die Thioessigester-Gruppen des Propionsäurefragments **31** an, und es entstehen vermehrt  $\omega$ -Acetamidofettsäure-ester. Analog zu **30a** läßt sich letztlich der freie Dithiol-Fettsäureligand **30b** durch salzsaure Esterspaltung aus der geschützten Vorstufe **29b** erhalten.

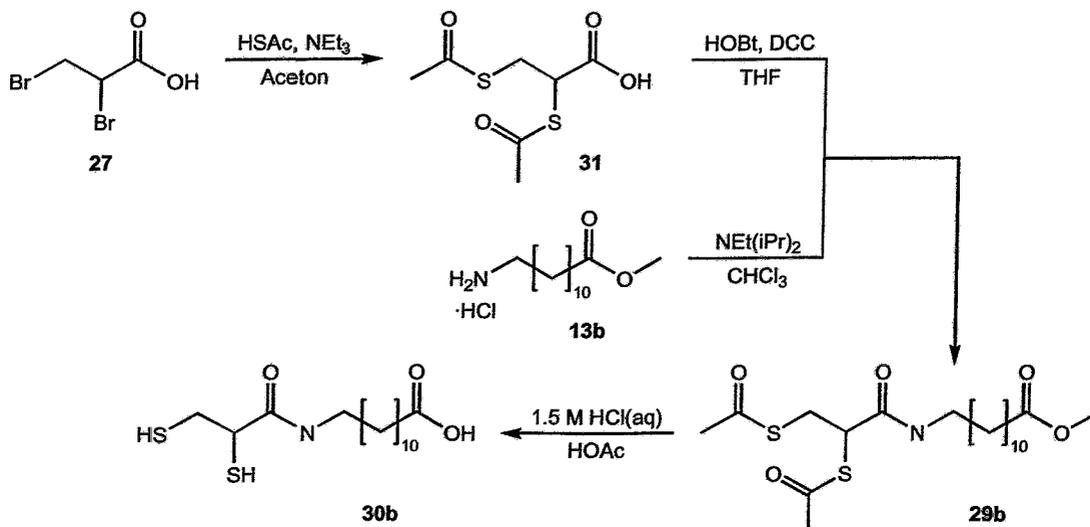


Abb. 24: Synthese des Dithiol-Fettsäureliganden **30b**.

### 6.3.2 Synthese von Rhenium(V)-„Supernitrido“-Fettsäurekomplexen

Zur Darstellung von Fettsäurekomplexen gemäß dem „Supernitrido“-Design eignen sich Metallpräkursoren, die das elektrophile  $[M(N)(PNP)]^{2+}$ -Komplexfragment als Strukturelement vorgeformt enthalten [117]. *fac*-[Re(N)(PNP)Cl<sub>2</sub>] **32** besitzt eine pseudooktaedrische Komplexgeometrie mit den zwei Chlorsubstituenten in *cis*-ständiger Anordnung. Bidentate  $\pi$ -Donorliganden können bei geeignetem Biß die nur schwach gebundenen Halogenide aus der metallischen Koordinationssphäre verdrängen und dabei eine stabile Bindung an das Zentralmetall aufbauen. Die Reaktion zwischen Präkursor **32** und Dithiol-Fettsäure **30a+b** erfolgt unter Basenzusatz in der Siedehitze und ergibt die „Supernitrido“-Komplexe **33a+b** in etwa 70 %iger Ausbeute. Zu beachten sind jedoch stereochemische Besonderheiten: Der bidentate Chelator **30a+b** enthält in seinem Propionylsegment ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Bei Koordination an das Metallfragment muß daher mit stereoisomeren Komplexstrukturen gerechnet werden, die sich je nach relativer Orientierung von Nitridocore und Amidfunktion als *syn*- bzw. *anti*-Isomer klassifizieren lassen. Im

Falle eines enantiomerenreinen, bidentaten Liganden wird folglich ein diastereomeres *syn-anti*-Komplexpaar erwartet; bei Einsatz eines racemischen Dithiols – wie in der vorliegenden Arbeit geschehen – sind zusätzlich zu diesem Diastereomerenpaar die entsprechenden Enantiomere zu berücksichtigen. Aus Gründen der Anschaulichkeit verzichtet Abb. 25 auf die Darstellung aller vier Stereoisomere.

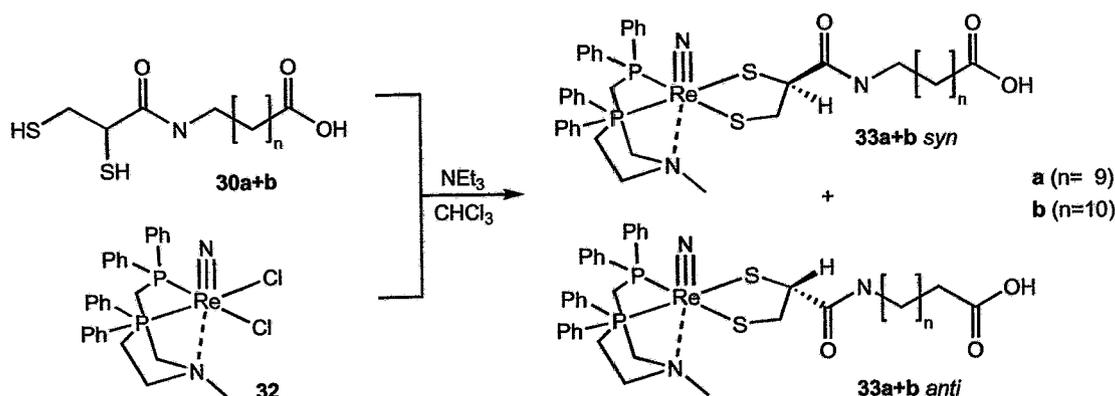


Abb. 25: Synthese der „Supernitrido“-Fettsäurekomplexe 33a+b.

Eine Auftrennung des diastereomeren *syn-anti*-Komplexgemischs von 33a+b läßt sich mittels klassischer Säulenchromatographie nur unter erheblichem präparativem Aufwand erreichen. Da bei potentiellen  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Kitsynthesen zudem mit der Entstehung vergleichbarer Stereoisomerenpaare gerechnet werden muß, wurde auf deren Isolation letztlich verzichtet. Durch zweidimensionale NMR-Spektroskopie und Literaturvergleich sind die Signale der beiden *syn-anti*-Komplexformen derweil auch aus dem Diastereomerenmischungs eindeutig zu identifizieren [121]. Charakteristische Verschiebungen zeigt insbesondere das Amidproton des Dithiol-Fettsäureliganden, das je nach Stereoisomer bei  $\delta_{\text{H}} = 7.80$  bzw.  $\delta_{\text{H}} = 6.38$  detektiert wird. Das tieffeldverschobene Signal ist vermutlich der geometrischen *syn*-Struktur zuzuschreiben. Erhöhte negative Ladungsdichte findet sich indes im *trans*-ständigen Bereich des  $[\text{Re}=\text{N}]^{2+}$ -Anisotropiekegels, so daß entsprechend *anti*-lokalisierte Protonen infolge der stärkeren magnetischen Abschirmung eine Hochfeldverschiebung erfahren. Im IR-Spektrum lassen sich anhand isomerenangereicherter Komplexfraktionen keine signifikanten Unterschiede zwischen *syn*- und *anti*-Konfiguration feststellen. Der Nitridorhenium(V)-Kern absorbiert bei  $\sim 1050 \text{ cm}^{-1}$ , die Carboxylfunktion des Fettsäureliganden bei  $\sim 1725 \text{ cm}^{-1}$ . Elementaranalysen bestätigen schließlich den asymmetrischen Komplexaufbau und stehen in guter Übereinstimmung mit den formulierten Strukturen 33a+b.

Analog zu vicinalen Dithiolen läßt sich auch kommerziell verfügbare 6,8-Dimercaptooctansäure **34** mit Präkursor **32** zur Reaktion bringen (Abb. 26). Ligand **34** besitzt ein zusätzliches Kohlenstoffatom zwischen den beiden chelatbildenden Thiofunktionen und unterscheidet sich somit von den Fettsäuren **30a+b** in der Weite seines bidentaten Bisses. Als optisch aktiver Ligand kann **34** erneut in zwei diastereotopen Orientierungen an das „Supernitrido“-Fragment angeknüpft werden. NMR-Untersuchungen zeigen indes für das Reaktionsprodukt **35** ein unerwartetes Ergebnis: Im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum finden sich ausschließlich zwei gekoppelte Phosphorsignale, wie sie dem chemisch nicht äquivalenten Kernsatz eines einzelnen Konfigurationsisomers zuzuordnen sind. Erst nach mehrwöchigem Stehen in Lösung lassen sich für **35** in geringer Intensität zwei weitere  $^{31}\text{P}$ -NMR-Signale detektieren, die in ihrer Feinstruktur vermutlich das zunächst fehlende Diastereomerenpaar repräsentieren. Der Einbau des Fettsäureliganden **34** in die Koordinationssphäre von **32** scheint demnach stereoselektiv zu erfolgen; das kinetisch bevorzugt gebildete Komplexisomer zeigt jedoch eine gewisse Tendenz, sich langsam in seine diastereomere Strukturvariante umzuwandeln. Aussagen über die absolute Konfiguration der einzelnen Komplexformen von **35** gestalten sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt spekulativ und bleiben zukünftigen Studien vorbehalten.

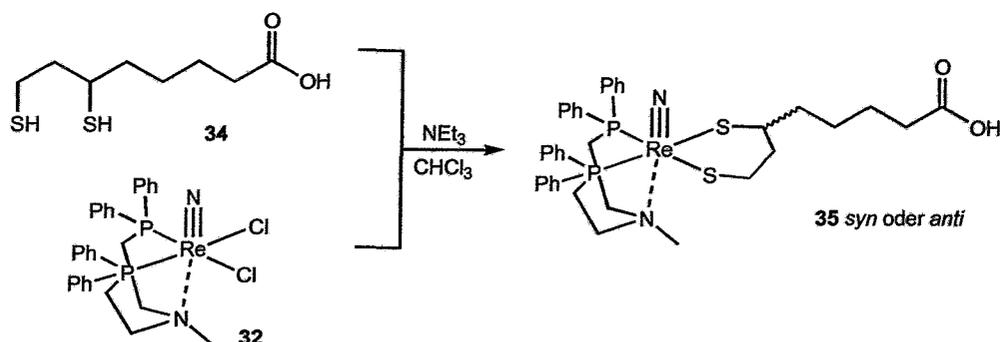


Abb. 26: Synthese des „Supernitrido“-Fettsäurekomplexes **35**.

## 6.4 Rhenium(I)-Fettsäurekomplexe gemäß dem Tricarbonyl-Design

Markierungskonzepte auf Basis organometallischer Koordinationseinheiten stellen eine beachtenswerte Alternative zu den klassischen Komplexverbindungen des „Werner“-Typs dar [122]. Mit den bahnbrechenden Arbeiten von Alberto et al. hat sich der radiopharmazeutischen Chemie ein neuartiges Strukturdesign erschlossen [123, 124], dessen Anwendungsbreite infolge seiner außerordentlichen Vielseitigkeit bis dato allenfalls in Ausschnitten erkannt ist [125]. Im Mittelpunkt des Komplexaufbaus steht das facial koordinierte  $[M(\text{CO})_3]^+$ -Fragment; als geeignete Synthesestufe dient ein sowohl makroskopisch als auch trägerfrei bequem zugängliches  $[MX_3(\text{CO})_3]^{2-}$ -Komplexion ( $X = \text{Hal}$ ). Aufgrund des starken *trans*-Effekts der Carbonylliganden sowie des „weichen“ Charakters des niedervalenten Metall(I)zentrums sind in derartigen Markierungsbausteinen die relativ „harten“ Halogen- bzw. Lösungsmittelsubstituenten nur schwach koordiniert und leicht gegen stärkere  $\sigma, \pi$ -Liganden auszutauschen. Technetium(I)- und Rhenium(I)-tricarbonyl-Komplexe besitzen eine  $d_6$ -low-spin Elektronenkonfiguration und zeigen sich kinetisch außerordentlich inert. In der oktaedrischen Koordinationssphäre sind Substitutionsreaktionen auf dissoziativem Wege aus quantenmechanischen Gründen verboten; für eine assoziative Substitution fehlen entsprechende Metallorbitale, die mit einem zusätzlichen Donor- bzw. Akzeptorliganden in Wechselwirkung treten können. Austauschreaktionen an Metall(I)tricarbonyl-Komplexen müssen folglich nach einem Interchange-Mechanismus verlaufen, und die Bereitschaft des in der inneren Koordinationssphäre befindlichen Liganden, seine Bindung an das Zentralmetall zu lockern, bestimmt die Geschwindigkeit der Substitution [126]. Zur stabilen Komplexbildung mit dem  $[M(\text{CO})_3]^+$ -Synthon eignen sich zahlreiche funktionelle Strukturelemente, insbesondere solche mit ausgeprägten „Push-Pull“-Eigenschaften. Aromatisch konjugierte Schiffsche Basen und Dithioether-Bausteine zählen zu dieser Ligandenklasse und werden im folgenden ausführlich behandelt.

Erste Untersuchungen zu organometallischen Fettsäurekonjugaten sind unlängst von Lee et al. vorgestellt worden [92]; deren hochlipophile  $^{99m}\text{Tc}(\text{I})$ -Tricarbonyl-Halbsandwichkomplexe mit  $\eta^5$ -gebundenem Cyclopentadienyl-Ligand zeigten im Tierversuch jedoch nicht die erhoffte, kardiale Akkumulation.

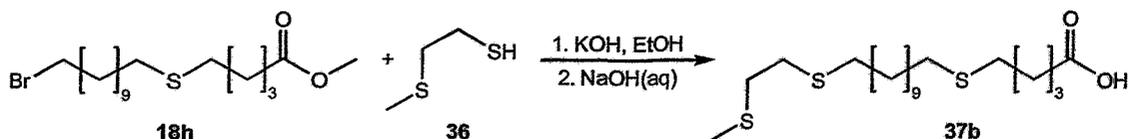
### 6.4.1 Rhenium(I)tricarbonyl-Fettsäurekomplexe mit Dithioether-Chelatoren

Das *fac*- $[M(\text{CO})_3]^+$ -Komplexsynthon verfügt in seiner Koordinationssphäre über drei vakante Bindungsstellen, die zur Kopplung an eine pharmakophore Gruppe genutzt werden können. Thioether besitzen ausgeprägte  $\sigma$ -Donor/ $\pi$ -Akzeptoreigenschaften und erlauben in Form zweizähliger, ethylenverbrückter Dithiosequenzen die Ausbildung stabiler Chelatbindungen zum Metall(I)-Komplexzentrum [127]. Als Neutralliganden tragen Thioether jedoch in keiner Weise zur

Kompensation der metallischen Kernladung bei, so daß mit Blick auf eine elektrisch ungeladene Chelateinheit die verbleibende dritte Koordinationsstelle von einem einfach negativen Substituenten – bevorzugt einem Halogenidion – besetzt werden muß. Im Falle eines Dithioether-Liganden mit benachbarter Carbonsäurefunktionalität vermag indes auch die entsprechend deprotonierte Carboxylatgruppe, die noch offene Oktaederposition abzusättigen. Das Chelatfragment koordiniert sodann tridentat und ermöglicht eine weitere Stärkung der Ligand/Metall-Wechselwirkungen.

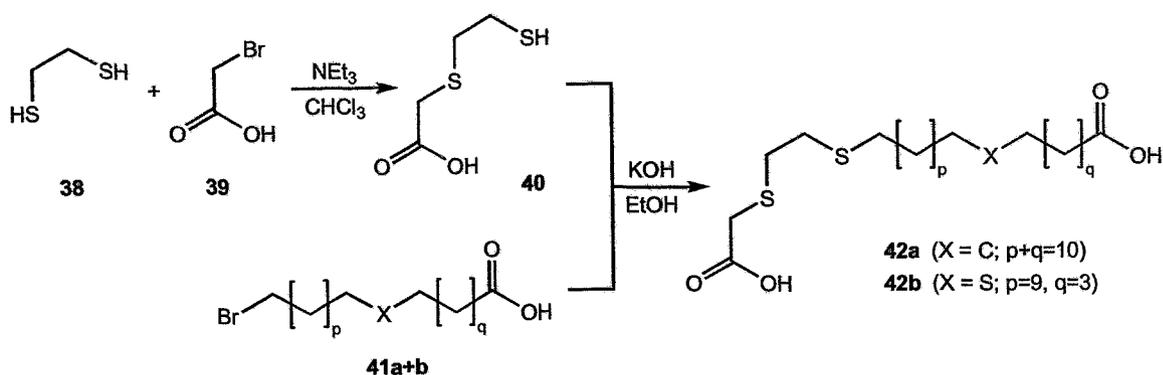
#### 6.4.1.1 Synthese von Fettsäureliganden mit Dithioether-Chelatoren

Thioether-Einheiten lassen sich unter basischen Bedingungen bequem durch Reaktion von Mercaptanen mit Alkylhalogeniden erzeugen. Bereits in früheren Studien war 2-(Methylthio)ethanthiol **36** als Dischwefelbaustein zur Synthese der bidentaten 17,19-Dithiaeicosansäure **37a** verwandt worden [100]. Die Darstellung eines analogen heteroatominsertierten Chelatliganden ist in Abb. 27 exemplarisch für das Fettsäurederivat **37b** aufgezeigt. Das aus **36** generierte Thiolat greift demnach zunächst nucleophil in der terminalen Position von  $\omega$ -Brom-6-thiaheptadecansäureester **18h** an; ohne vorherige Isolation des Intermediats erfolgt in einem zweiten Schritt die Freisetzung der Fettsäurefunktion durch alkalische Esterspaltung.



**Abb. 27:** Synthese des Fettsäureliganden **37b** mit terminaler Dithiaethylen-Einheit.

In ähnlicher Weise läßt sich ein Fettsäurerüst in endständiger Position mit einer tridentaten Chelatgruppe funktionalisieren. Als Thiol-Baustein dient nunmehr jedoch 5-Mercapto-3-thia-valeriansäure **40**, die ihrerseits durch basenvermittelte Reaktion aus 1,2-Ethandithiol **38** und Bromessigsäure **39** leicht zugänglich ist (Abb. 28). Die anschließende nucleophile Kopplung von **40** an das Kettengerüst einer  $\omega$ -funktionalisierten Halogenfettsäure entspricht in ihrem Verlauf dem vorher genannten Syntheseweg. Durch Einsatz der bereits entschützten Fettsäurederivate **41a+b** läßt sich jedoch der zusätzliche Hydrolyseschritt vermeiden, so daß die Ausbeuten an koordinationsfähigem Ligand **42a+b** mit rund 85 % um etwa 10 % über der der zweistufigen Synthese von Verbindung **37b** liegen.

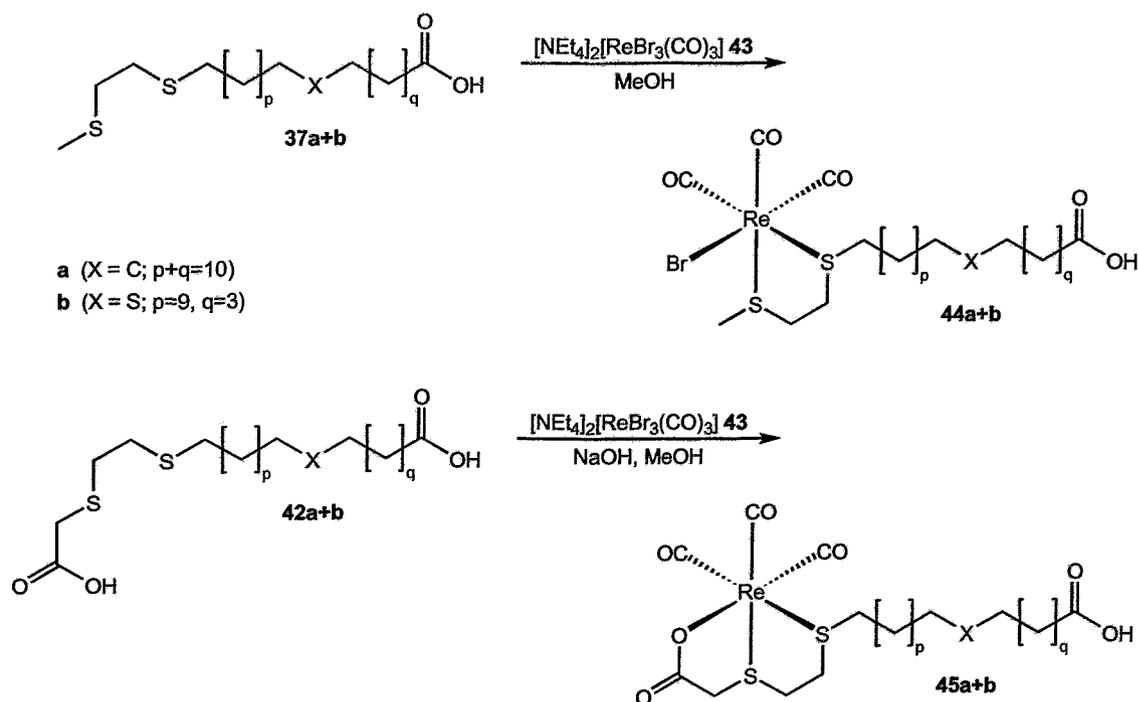


**Abb. 28:** Synthese der Fettsäureliganden **42a+b** mit terminaler Carboxyl-Dithioethylen-Einheit.

#### 6.4.1.2 Synthese von Rhenium(I)tricarboxyl-Fettsäurekomplexen gemäß dem Dithioether-Design

Zur Darstellung von Rhenium(I)tricarboxyl-Komplexen eignen sich in besonderer Weise Metallvorstufen, die das *fac*- $[\text{MX}_3(\text{CO})_3]^{2-}$ -Komplexion als zentrales Strukturelement enthalten. Präkursor **43**,  $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ , besitzt in seiner Koordinationssphäre drei labil gebundene Bromidsubstituenten [128], die sich unter milden Bedingungen gegen stärkere  $\sigma, \pi$ -Liganden austauschen lassen. Die Anbindung der Fettsäuren **37a+b** an das  $[\text{M}(\text{CO})_3]^+$ -Synthon erfolgt denn auch bereits bei Raumtemperatur und ergibt die farblosen Komplexe **44a+b** in befriedigenden Ausbeuten von  $\geq 70\%$ . Die Thioether-Gruppen ersetzen dabei zwei der drei Bromidsubstituenten von Metallvorstufe **43** und bauen zusammen mit dem Komplexkern einen fünfgliedrigen Chelatring auf. Das dritte Halogenatom bleibt hingegen aus Gründen der Ladungskompensation in der Koordinationssphäre des Metalls gebunden.

Komplexierungsreaktionen zwischen Präkursor **43** und den potentiell tridentaten Fettsäureliganden **42a+b** verlaufen generell in vergleichbarer Weise. Unter basischen Bedingungen kann die der Dithiosequenz benachbarte Carboxylatfunktion jedoch eine zusätzliche Bindung zum Komplexcore aufbauen, so daß auch die Koordinationsstelle des letzten Halogensubstituenten durch den Chelatliganden abgesättigt wird (**45a+b**). In Abb. 29 sind Synthese und Struktur beider Komplexvarianten des Tricarboxyl-Dithioetherdesigns graphisch dargestellt.



**Abb. 29:** Synthese der Rhenium(I)tricarboxyl-Dithioetherkomplexe **44a+b**, **45a+b**.

Das oktaedrische Komplexion  $[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]^{2-}$  besitzt als Symmetrieelemente eine dreizählige Drehachse sowie drei vertikale Spiegelebenen und gehört somit der Symmetriegruppe  $C_{3v}$  an. Durch Einführung eines Dithioetherliganden vermindert sich die Symmetrie innerhalb der Koordinationssphäre annäherungsweise zu  $C_s$ , weshalb für die metallgebundenen Carbonylgruppen drei IR-aktive Schwingungen zu erwarten sind. Tatsächlich jedoch zeigen die IR-Spektren der Komplexe **44a+b** im Bereich von  $2030\text{--}1995\text{ cm}^{-1}$  zumindest vier intensive Absorptionen, wobei einzelne Banden weiter überlagert scheinen. Eine Erklärung mag die Stereochemie der Komplexbildungsreaktion liefern: So führt die Koordination der prochiralen Thioethergruppen zur Entstehung stereogener Schwefel-Donoratome. Bei der Chelatisierung des Tribromotricarbonylrhenium(I)-Synthons durch bidentate Dithialiganden können sich folglich vier diastereomere Strukturvarianten ergeben, wie sie idealisiert in Abb. 30 veranschaulicht sind. Da innerhalb des koordinierten Komplexes der Metallkern ein weiteres, asymmetrisches Zentrum darstellt, sind neben den abgebildeten Konfigurationsisomeren gleichwohl zusätzlich noch die entsprechenden Enantiomere zu berücksichtigen.

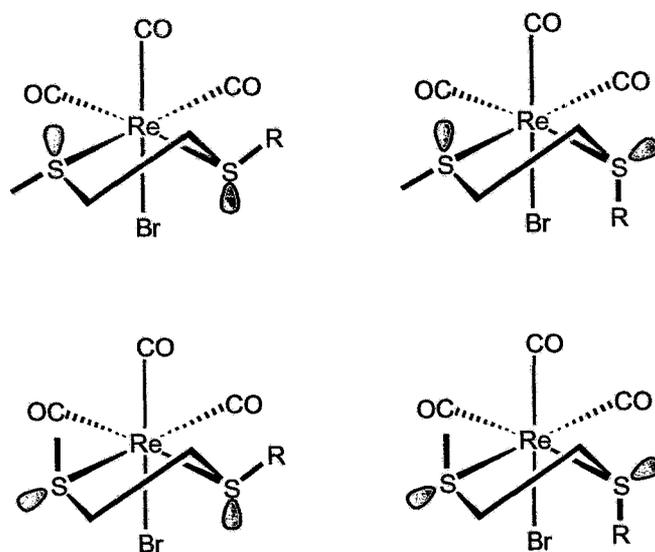


Abb. 30: Konfigurationsisomere bei der Komplexbildung von **44a+b**.

NMR-analytisch lassen sich die einzelnen Konfigurationsisomere von **44a+b** nicht identifizieren. Die Protonen in Nachbarschaft zu den koordinierten Thioethergruppen erzeugen extrem breite, strukturlose Banden, und spiegeln neben dem diastereomeren Komplexgemisch zusätzlich die Flexibilität des in Halbsessel-Konformation vorliegenden Chelattrings wider.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren gestalten sich in ihrer Interpretation ebenfalls problematisch; die betroffenen Kohlenstoff-Resonanzen des Dithioetherbausteins scheinen als breite Signale im Rauschen der Grundlinie unterzugehen. NMR-Studien sind folglich zur Charakterisierung von Komplexen des Tricarbonyl-Dithioether-Designs denkbar ungeeignet. Alternativ bieten sich indes massenspektrometrische Untersuchungen an, sind Stereoisomere doch naturgemäß über ein identisches Molekulargewicht definiert. Der Molekülpeak von **44a+b** zeigt denn auch das typische Isotopenmuster, wie es gemäß der relativen Häufigkeiten von  $^{185}\text{Re}/^{187}\text{Re}$  und  $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$  zu erwarten ist.

Die tridentat chelatisierten Komplexe **45a+b** unterscheiden sich in ihrem Eigenschaftsprofil deutlich von den zweizähligen Analogen **44a+b**. Erstere lassen sich in Chloroform ausschließlich unter Zusatz hochpolarer Lösungsmittel aufnehmen, wobei das Lösungsverhalten ähnlich der "SSS"-koordinierten '3+1'-Oxorhenium(V)-Komplexe stark von der Struktur des Fettsäureliganden abhängt. Im IR-Spektrum werden für die koordinierten Carbonyle nur mehr drei Banden bei 2038, 1938 und  $1904\text{ cm}^{-1}$  detektiert – Hinweis auf die infolge der dreizähligen Chelatbindung eingeschränkte konfigurative Variabilität von **45a+b**. Die metallgebundene Carboxylatfunktion absorbiert bei  $1595\text{ cm}^{-1}$  und somit gegenüber der freien Säure **42a+b** um  $\Delta\tilde{\nu} \approx 100\text{ cm}^{-1}$  bathochrom verschoben. Elementaranalysen und massenspektrometrische Befunde bestätigen letztlich den Austausch aller drei Bromidsubstituenten von Präkursor **43** und stehen dabei in guter Übereinstimmung mit der formulierten Komplexstruktur der Koordinationsverbindungen **45a+b**.

Einkristalle für röntgenographische Untersuchungen wurden durch Diffusion von n-Hexan in eine halbkonzentrierte Chloroformlösung von **44a** bzw. **45a** erhalten. Wie in Abb. 31 dargestellt, befindet sich in beiden Fällen das Rheniumatom im Zentrum einer geringfügig verzerrten Oktaedergeometrie. Die Carbonylliganden besetzen die Eckpositionen einer Polyederdreiecksfläche und sind somit facial angeordnet. Die gegenüberliegenden drei Koordinationsstellen werden von dem ethylenverbrückten Dithioethersegment sowie wahlweise einem Bromsubstituenten (**44a**) bzw. der benachbarten Carboxylatfunktion (**45a**) abgesättigt. Bindungslängen und -winkel innerhalb der Koordinationssphäre entsprechen den Erfahrungswerten vergleichbarer Technetium(I)-tricarbonyl-Dithioetherkomplexe [127]. Erwähnt sei jedoch ein Fehlordnungsphänomen, das in der Kristallstruktur des bidentat koordinierten Fettsäurekomplexes **44a** beobachtet wird. Gemäß der Stereochemie der Komplexbildungsreaktion kristallisiert **44a** als Gemisch zweier Diastereomere, wobei die beteiligten Komplexkonfigurationen statistisch in den Kristallverband eingebaut sind. In der Struktur von Verbindung **45a** findet sich hingegen nur ein einziges Stereoisomer. Hinweise auf die postulierte Existenz enantiomerer Komplexpaare – wie sie der Theorie nach zu erwarten sind – lassen sich indes weder dem Kristallbild von **44a** noch dem von **45a** entnehmen.

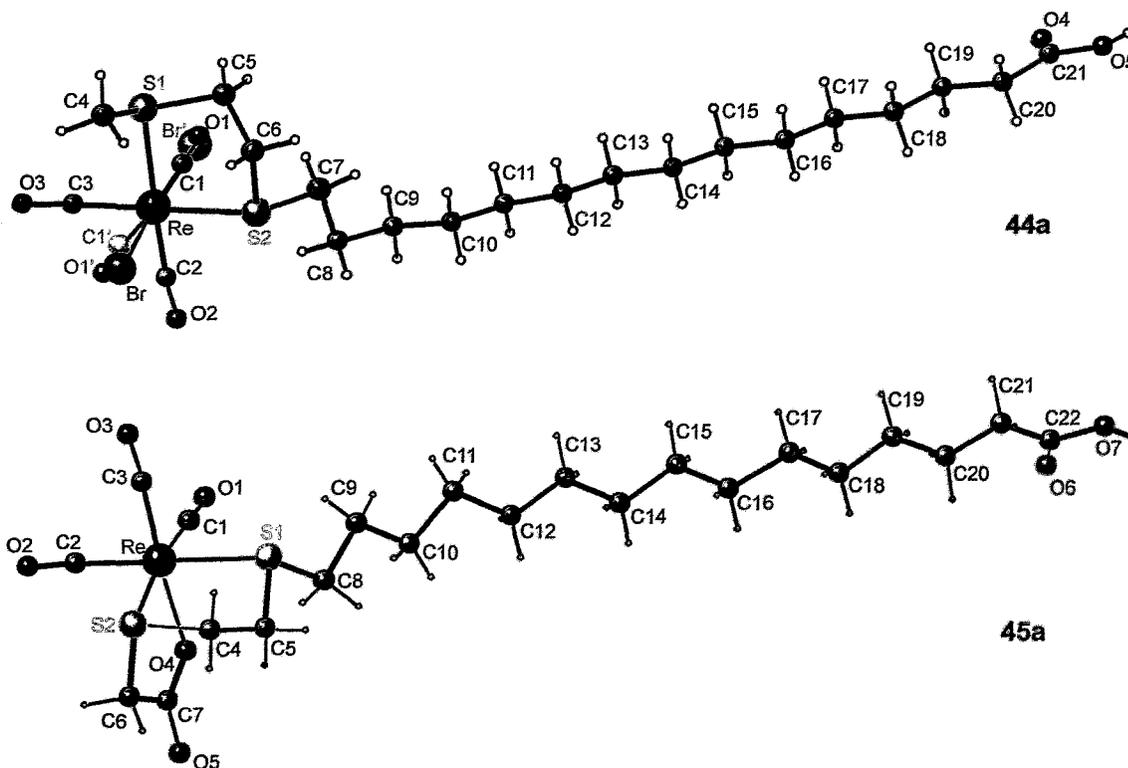


Abb. 31: Kristallstrukturen der Rhenium(I)tricarbonyl-Dithioetherkomplexe **44a**, **45a**.

## 6.4.2 Rhenium(I)tricarbonyl-Fettsäurekomplexe mit aromatisch konjugierten Schiffsbasen

Aromatische N-Heterozyklen erweisen sich als nützliche Ankergruppen zur Biofunktionalisierung des *fac*-[M(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-Fragments [129]. Schiffsbasen aus Picolinaldehyd und primären Aminen besitzen eine bidentate Chelatorstruktur; aufgrund ihrer beachtlichen  $\sigma$ -Donor/ $\pi$ -Akzeptoreigenschaften sind sie zur Ausbildung stabiler Ligand/Metall-Wechselwirkungen außerordentlich geeignet. Ähnlich der Dithioetherkomplexe **44a+b** kann der Chelatbaustein jedoch nicht zur Kompensation der Zentralladung beitragen, so daß aus Neutralitätsgründen ein Halogensubstituent in der metallischen Koordinationssphäre gebunden verbleibt. Erste radiopharmazeutische Anwendungen entsprechender Schiffsbasen/Metall(I)tricarbonyl-Konjugate sind unlängst von Alberto et al. am Beispiel 5-HT<sub>1A</sub>-affiner Rezeptorliganden berichtet worden [130].

### 6.4.2.1 Synthese von Fettsäureliganden mit Picolinimin-Chelator

Schiffsbasen lassen sich allgemein durch Kondensation aus Aldehyden und primären Aminen darstellen. Freie Fettsäurederivate mit endständiger Iminverknüpfung verhalten sich jedoch ausschließlich in basischem Milieu stabil und hydrolysieren bereits unter Neutralbedingungen zu den am Aufbau beteiligten Ausgangskomponenten [131]. Die Synthese von Fettsäuren mit terminalem Picolinimin-Baustein beginnt daher mit der Überführung der  $\omega$ -Aminofettsäuren **12a-c** in deren analoge Natriumsalze. In glatter Reaktion erfolgt die anschließende Kondensationsreaktion zwischen der Carbonylfunktion des Picolinaldehyds **46** und der primären Aminogruppe eines entsprechenden Fettsäurecarboxylats (Abb. 32). Die koordinationsfähigen Liganden **47a-c** lassen sich nachfolgend ohne weitere Aufarbeitungsschritte als beigefarbene Feststoffe in Ausbeuten von 80-85 % isolieren. Abschließend sei jedoch darauf hingewiesen, daß die Imine **47a-c** entgegen der Strukturformel in Abb. 32 als *E/Z*-Stereoisomerenmisch vorliegen können. Die <sup>1</sup>H-NMR-Aufspaltung der NCH<sub>2</sub>-Methylenprotonen von **47a-c** in zwei überlagerte Tripletstrukturen mag ein Indiz für die Existenz dieser beiden Diastereomere darstellen; das CH-Iminproton hingegen wird nur als einzelnes, scharfes Singulett beobachtet.

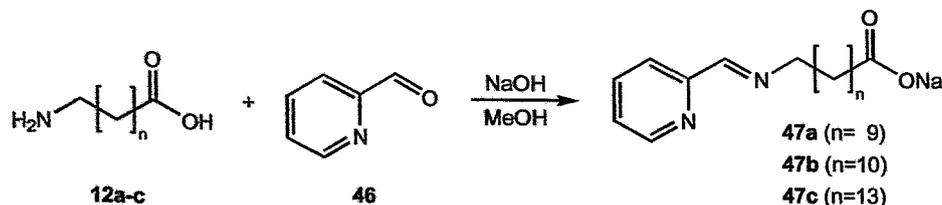


Abb. 32: Synthese der Fettsäureliganden **47a-c** mit terminalem Picolinimin-Baustein.

### 6.4.2.2 Synthese von Rhenium(I)tricarbonyl-Fettsäurekomplexen gemäß dem Schiffsche Base-Design

Präkursor  $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$  **43** läßt sich mit den bidentaten Imin-Fettsäuresalzen **47a-c** unter zweifachem Halogenaustausch zur Reaktion bringen. Infolge der „Metallanbindung“ erfährt die Schiffsche Base-Funktion eine weitreichende Stabilisierung, so daß in einem anschließenden Schritt die Carboxylatgruppe des Fettsäureliganden ohne Spaltung der Chelateinheit protoniert werden kann (Abb. 33). Die Ausbeute an orangefarbenem Fettsäurekomplex **48a-c** beträgt letztlich rund 75 %.

Das chelatbildende Picolinimin-Fragment besitzt eine planare Geometrie mit delokalisiertem  $\pi$ -Elektronensystem. Bei Ankopplung der Liganden **47a-c** an das Rheniumtricarbonyl-Synthon wird das Metallatom in ein chirales Zentrum überführt, und die Komplexe **48a-c** treten folglich in Form zweier spiegelbildlicher Stereoisomere auf. Neben dem erwarteten Enantiomerenpaar findet sich im Reaktionsrohansatz jedoch noch eine weitere, unbekannte Komplexverbindung, welche ebenfalls ein Picolinimin-koodiniertes Metall(I)tricarbonyl-Fragment enthält. In ihrer Farbe sind Haupt- und Nebenprodukt nicht zu unterscheiden; letzteres läßt in seinem Chromatographieverhalten jedoch eine geringfügig höhere Polarität erkennen.  $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen von isoliertem Fettsäurekomplex **48a-c** und angereicherten Nebenfraktionen ergeben für beide Komponenten einen annähernd identischen Signalsatz. Minimale Unterschiede lassen sich lediglich für das Imin-Singulett erkennen, welches im Falle der gewünschten Fettsäurekomplexe **48a-c** gegenüber dem Beiprodukt um  $\Delta\delta_{\text{H}} \approx 0.03$  hochfeldverschoben detektiert wird. Weitere Untersuchungen zur tatsächlichen Gestalt der Nebenfraktion werden zukünftigen Arbeiten vorbehalten bleiben; es gibt jedoch erste Hinweise, daß es sich bei der betreffenden Koordinationsverbindung um eine mehrkernige Chelatstruktur des Z-Isomers von Iminligand **47a-c** handeln könnte.

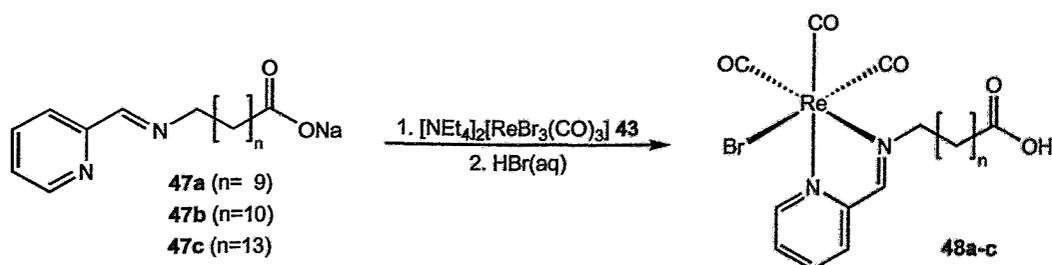
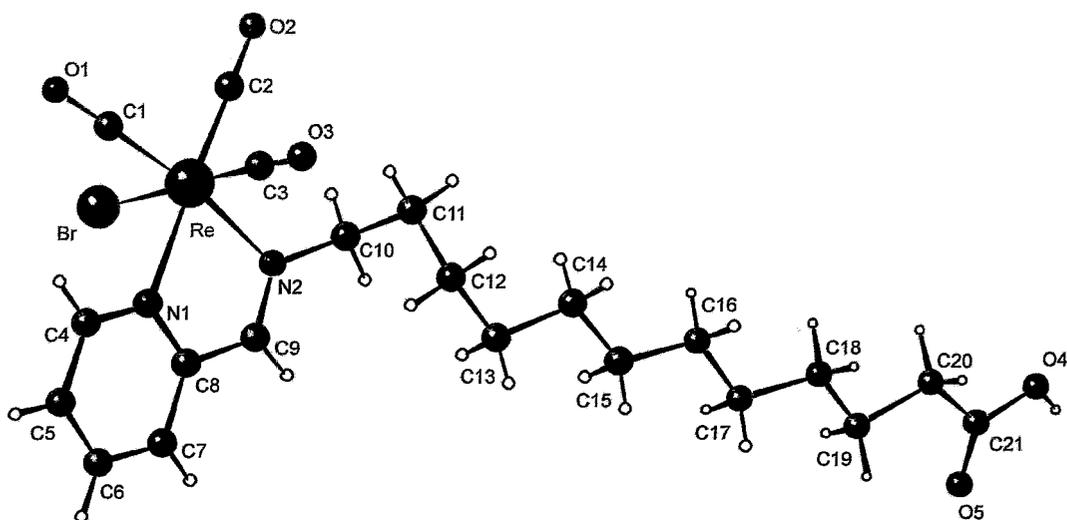


Abb. 33: Synthese der Rhenium(I)tricarbonyl-Picoliniminkomplexe **48a-c**.

Die Löslichkeit der Komplexe **48a-c** in Chloroform richtet sich stark nach der Kettenlänge des jeweiligen Fettsäureliganden, wobei insbesondere langkettige Derivate der Zugabe polarer Solventien bedürfen. Aufgrund der starren Struktur des Chelatbausteins sind im NMR-Spektrum die einzelnen Resonanzlinien scharf aufgelöst und ermöglichen eine exakte Signalzuordnung. Besonders charakteristisch erscheint das Imin-Singulett von **48a-c**, welches bei  $\delta_H = 8.70$  gemessen wird. Die zwei Protonen der der Schiffischen Base-Funktion benachbarten Methylengruppe befinden sich aufgrund der Chelatstruktur in unterschiedlicher chemischer Umgebung, sind somit diastereotop, und werden als eigenständige Multipletts im Bereich um  $\delta_H = 4.25$  bzw.  $\delta_H = 4.03$  detektiert. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum lassen sich die koordinierten Carbonyle bei  $\delta_C = 197$ ,  $196$  und  $186$  beobachten; das Imin-Kohlenstoffatom findet sich bei  $\delta_C = 165$ . IR-Untersuchungen ergeben für die metallgebundenen  $\text{C}\equiv\text{O}$ -Liganden zwei intensive Banden im Bereich von  $2020$  und  $1900\text{ cm}^{-1}$ . Angesichts ihrer Breite läßt letztere Absorption jedoch auf eine Überlagerung mehrerer Einzelschwingungen schließen, so daß der experimentelle Befund nicht zwangsläufig in Widerspruch zu den nach der Gruppentheorie zu erwartenden drei Absorptionslinien steht. Die Carboxylschwingung des Fettsäureliganden in Komplex **48a-c** verschiebt sich gegenüber den eingesetzten Carboxylatsalzen **47a-c** um  $\Delta\tilde{\nu} \approx 155\text{ cm}^{-1}$  zu höheren Wellenzahlen und entspricht in ihrer Lage bei  $\sim 1715\text{ cm}^{-1}$  der typischen Absorptionsenergie einer protonierten Carbonsäuregruppe.

Kristalle von Komplex **48b** wurden durch langsames Eindampfen einer gesättigten Acetonitril-Lösung bei Raumtemperatur erhalten. Abb. 34 zeigt das Molekülbild eines Komplexenantiomers mit der charakteristischen Oktaedergeometrie um das zentrale Rheniummetallion. Bindungswinkel und -längen bergen keine Besonderheiten und stimmen mit den Erfahrungswerten vergleichbarer Technetiumkomplexe überein [130]. Interessant gestaltet sich jedoch ein vertiefter Blick auf die geometrische Gesamtstruktur des Fettsäurekomplexes. Unter Vernachlässigung der chemischen Funktionalitäten besteht der koordinierte Fettsäureligand in **48b** aus 14 linear verknüpften Gerüstatomen sowie einem terminal gebundenen, planaren Ringsystem. Der Unterschied zum Skelett einer IPPA-Fettsäure ergibt sich somit in erster Linie aus dem Fehlen eines zusätzlichen, aliphatischen Kettenglieds. Während bei IPPA das Markierungsnuklid jedoch quasi als Kettenverlängerung in para-Position des Phenylrings an die Grundstruktur angeheftet ist, befindet sich in den Metall(I)tricarbonyl-Picoliniminkomplexen **48a-c** das Chelat seitlich an das Fettsäuregerüst angekoppelt. Aussagen über die biochemischen Auswirkungen solcher Strukturmodifikationen können letztlich nur in vivo-Studien analoger  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Präparate erbringen; einen optischen Eindruck von den Größenverhältnissen derartiger Veränderungen vermittelt hingegen sehr anschaulich bereits ein einfacher Vergleich der Kristallbilder in Abb. 22 und Abb. 34.



**Abb. 34:** Kristallstruktur des Rhenium(I)tricarbonyl-Picoliniminkomplexes **48b**.

## 7 Synthese und Stabilität von Technetium-99m-Fettsäurekomplexen

### 7.1 Vorbemerkung

Das vorangehende Kapitel befaßt sich mit der Synthese und Charakterisierung verschiedenartiger Rhenium-Fettsäurekomplexe. Auf Basis dieser Erkenntnisse wird nachfolgend für ausgewählte Koordinationskonzepte der Transfer zu analogen no-carrier-added (n.c.a.)  $^{99m}\text{Tc}$ -Präparaten beschrieben. Schwerpunkt bildet dabei das 'n+1'-Gemischtliganddesign mit seinen unter Abschnitt 5.2 beschriebenen Strukturvarianten;  $^{99m}\text{Tc}$ -„Supernitrido“-Komplexe spielen in den nachstehenden Betrachtungen nur noch eine untergeordnete Rolle, während Chelatsysteme mit Metall(I)tricarbonyl-Fragment keine weitere Berücksichtigung finden. Allgemeines Ziel ist die Bereitstellung definierter,  $^{99m}\text{Tc}$ -markierter Fettsäuren mit einer radiochemischen Reinheit von mindestens 97 % – d. h. Fettsäurekomplexe, welche zur Untersuchung ihres kardialen Profils im biologischen System geeignet sind. Eine ausreichende kinetische Stabilität gegenüber möglichen Austauschprozessen ist für die entsprechenden Technetiumpräparate daher im Vorfeld ihrer physiologischen Bewertung sicherzustellen; die Entwicklung optimierter Syntheseverfahren hinsichtlich hoher radiochemischer Ausbeuten erscheint im gegenwärtigen Entwicklungsstadium hingegen nur insoweit von Bedeutung, als daß die isolierte Menge radioaktiv markierter Substanz eine aussagekräftige, biologische Testung zulassen muß.

### 7.2 Synthese und Stabilität von $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexen gemäß dem '3+1'-Gemischtligandkonzept

$^{99m}\text{Tc}$ -Präparationen auf n.c.a.-Niveau beginnen grundsätzlich ausgehend von wäßriger Pertechnetatlösung, wie sie aus kommerziell vertriebenen  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -Generatoren verfügbar ist. Bei der Darstellung  $^{99m}\text{Tc}$ -markierter Fettsäurederivate muß jedoch berücksichtigt werden, daß sowohl der freie Ligand als auch das koordinierte Produkt ausgeprägt hydrophoben Charakter besitzen; entsprechende  $^{99m}\text{Tc}$ -Komplexsynthesen lassen sich folglich nur in überwiegend organischem Medium durchführen. Im Falle der '3+1'-Gemischtligandkomplexe erweist sich ein Volumenverhältnis von etwa 10/1 zwischen organischer und wäßriger Phase als geeignet. Der dreizählige "SSS"- bzw. "SNS"-Chelator wird zusammen mit der jeweiligen  $\omega$ -Mercaptofettsäure **5a-d** in einer Mischung aus Methanol bzw. Ethanol und Propylenglykol vorgelegt; letzteres dient dabei nicht nur als Lösungsvermittler, sondern während des anschließenden Reduktionsschrittes insbesondere als Hilfsligand zur Stabilisierung der Oxidationsstufe +5. Nach Zugabe von  $^{99m}\text{Tc}$ -Generatoreluat und frisch bereiteter Zinn(II)-chloridlösung erfolgt in einer Eintopfsynthese unter schwach basischen Bedingungen die Umsetzung zu den gewünschten  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Fettsäurepräparaten. Die radiochemische Ausbeute der Einzelansätze variiert indes stark in

Abhängigkeit der Länge der Fettsäurekette und liegt für kurzkettige Derivate im Bereich bis oberhalb von 75 %, im Falle langkettiger Liganden bei rund 50 %. Die Abtrennung der Reinkomplexe läßt sich abschließend mittels semipräparativer HPLC-Verfahren an RP18-Säulen erreichen. Zur Identifizierung des Produktpeaks wird hierbei die Retentionszeit des radioaktiven Technetiumpräparats mit derjenigen des UV-aktiven Rheniumanalogons verglichen.  $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexe zur Testung am isolierten Herz (Kapitel 8) besaßen stets eine radiochemische Reinheit von  $\geq 97$  %. Inwieweit in derartigen Präparaten jedoch noch überschüssige  $\omega$ -Mercaptofettsäure vorhanden war, blieb aufgrund der fehlenden UV-Aktivität des freien Liganden unbekannt. Für die biologische Bewertung entsprechender  $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexe stellt deren Stabilität unter physiologischen Versuchsbedingungen eine notwendige Voraussetzung dar. Im Vorfeld kardialer Extraktionsversuche wurde daher exemplarisch das Stabilitätsverhalten der einzelnen '3+1'-Komplexklassen in 6 % BSA-enthaltender Krebs-Henseleit-Pufferlösung untersucht. Sowohl "SSS"- als auch "SNS"-koordinierte  $^{99m}\text{Tc}$ -markierter Fettsäurepräparate unterliegen demnach bei 37 °C über einen Zeitraum von 180 min einer nur geringfügigen Zersetzung von maximal 2-3 %.

### 7.3 Synthese und Stabilität von $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexen gemäß dem '4+1'-Gemischtligandkonzept

Im Gegensatz zu den im Eintopfverfahren zugänglichen [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Oxotechnetium(V)-Fettsäuren muß bei der n.c.a.-Darstellung entsprechender '4+1'-Derivate der Umweg über die betreffenden Esterkomplexe beschritten werden (vgl. Kapitel 6.2.2). Hohe radiochemische Ausbeuten lassen sich insbesondere durch Austauschreaktionen an  $^{99m}\text{Tc}$ (III)-EDTA-Intermediaten erzielen, wie sie unlängst von Seifert et al. beschrieben wurden [132]. [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Pertechnetat wird zunächst in Anwesenheit von EDTA-Hilfsligand auf die Oxidationsstufe +3 reduziert; nach Zugabe von tetradentatem  $\text{NS}_3$ -Chelator sowie des monodentaten  $\omega$ -Isocyanfettsäureesters **23a-h** entsteht innerhalb von 20 min unter Neutralbedingungen der jeweilige '4+1'-Esterkomplex. In einem dritten Schritt wird die Esterfunktion mit verdünnter Natronlauge verseift, wobei die freie  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte Fettsäure in Gesamtausbeuten von 40-70 % anfällt. Die Isolation des Reinprodukts erfolgt abermals per semipräparativer HPLC-Trennung. Interessant gestaltet sich jedoch ein Vergleich der Retentionszeiten von Rheniumreferenz und Technetiumpräparat. Im HPLC-System sind UV-Detektor und Radioaktivitätssonde in Reihe geschaltet. Bei gleicher Verweilzeit auf der Chromatographiesäule wird folglich für jede Einzelfraktion zuerst die UV-Absorption und zeitlich versetzt deren Radioaktivitätssignal detektiert. Im Falle der '4+1'-Fettsäurederivate wird jedoch für die UV-aktive Rheniumreferenz gegenüber dem analogen  $^{99m}\text{Tc}$ -Komplex stets eine signifikant längere Retentionszeit gemessen (Abb. 35) – gleichzusetzen mit einer vergleichsweise geringeren Lipophilie des Technetiumpräparats. Eine solche Beobachtung widerspricht der Hypothese von Berger et al., die auf Basis umfassender Untersuchungen von '3+1'-Gemischtligandkomplexen generell eine höhere Lipophilie von Technetiumverbindungen postulierten [133].

Weiterführende Studien zur absoluten Lipophilie von '4+1'-Technetium-Fettsäurekomplexen scheinen daher wünschenswert, müssen jedoch zukünftigen Arbeiten vorbehalten bleiben.

Ähnlich der [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Oxotechnetium(V)-Fettsäuren wurde exemplarisch für einzelne Vertreter der '4+1'-Komplexklasse deren Stabilität in 6 % BSA-enthaltender Krebs-Henseleit-Pufferlösung untersucht. Bei 37 °C war innerhalb von 180 min jedoch keinerlei Zersetzung des n.c.a.-Präparats zu erkennen, so daß entsprechende  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte Fettsäuren als weitgehend inert anzusehen sind.

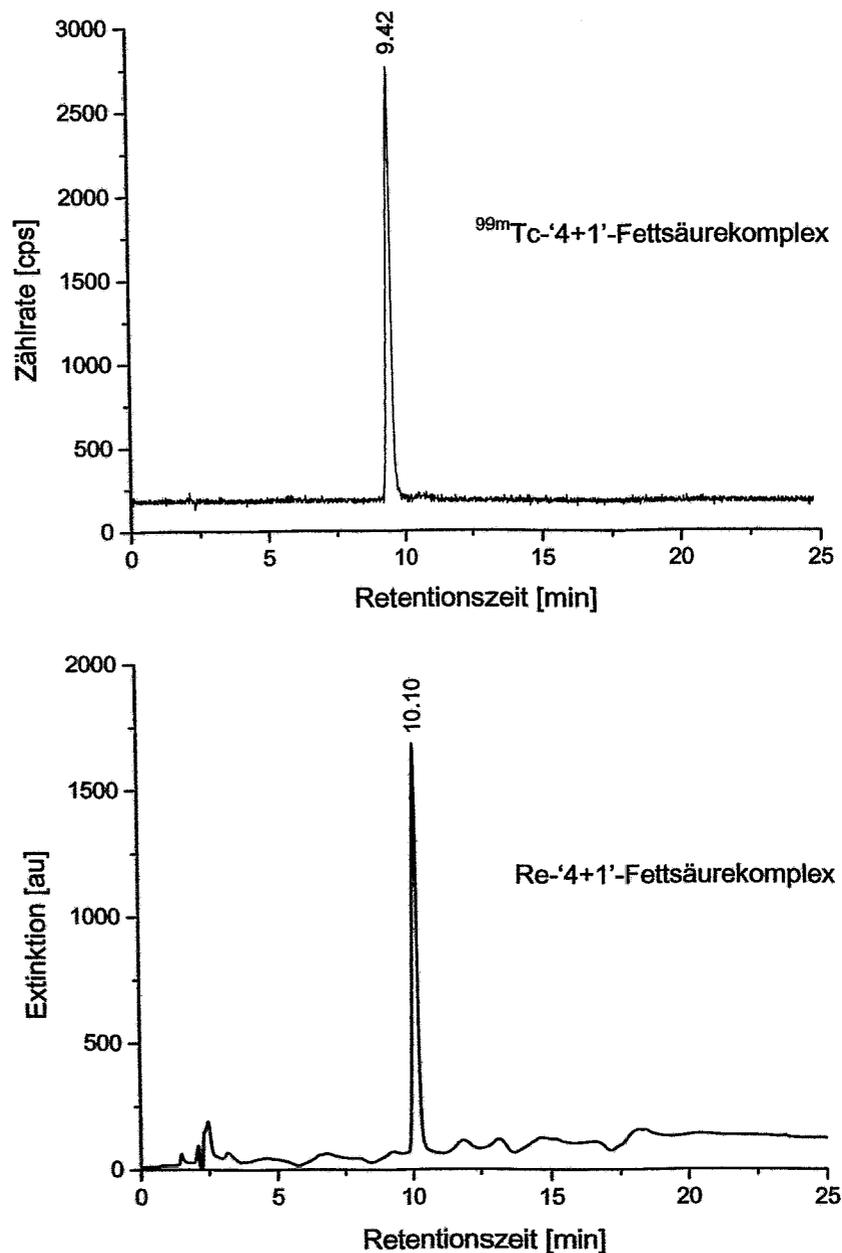


Abb. 35: HPLC-Analyse des  $^{99m}\text{Tc}$ - und Re-'4+1'-Pentadecansäurekomplexes 26c.

## 7.4 Synthese und Stabilität von $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexen gemäß dem „Supernitrido“-Design

$^{99m}\text{Tc}$ -„Supernitrido“-Komplexe mit bidentatem Dimercaptofettsäurechelator lassen sich in einer dreistufigen Reaktionsfolge darstellen [134, 135]. Der erste Schritt besteht im Aufbau des zentralen  $[\text{}^{99m}\text{Tc}\equiv\text{N}]^{2+}$ -Cores, wozu  $^{99m}\text{Tc}$ -Generatoreluat in Anwesenheit von stickstoffübertragendem Bernsteinsäuredihydrazid (SDH) mit Zinn(II)-chloridlösung reduziert wird. Nach Zugabe eines pseudotridentaten Diphosphinoamin-Chelators **PNP\*** bildet sich innerhalb von 30 min ein intermediäres  $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{N})(\text{PNP})]^{2+}$ -Komplexfragment, welches bei 100 °C in situ mit dem jeweiligen Dithiol-Fettsäureliganden **30a+b** umgesetzt werden kann. Die Isolation des Markierungsprodukts erfolgt anschließend über RP18-Kartuschen und ergibt die gewünschten „Supernitrido“-Fettsäurederivate in einer radiochemischen Reinheit von  $\geq 97\%$  bei Ausbeuten von rund 65%. HPLC-analytische Untersuchungen zeigen für entsprechende  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte Fettsäurepräparate die Koexistenz zweier diastereomerer Komplexformen (Abb. 36), wie sie gemäß Kapitel 6.3.2 als Folge einer möglichen *syn*- bzw. *anti*-Konfiguration von Nitridoeinheit und optisch aktivem Dithiol-Ligand zu erwarten sind. Der quantitative Anteil der einzelnen Stereoisomere läßt sich dabei durch Variation der Synthesebedingungen in bestimmten Grenzen beeinflussen; Präparate zur biochemischen Evaluierung besaßen jedoch stets ein annähernd äquimolares Isomerenverhältnis. Inkubiert in 6 % BSA-enthaltender Krebs-Henseleit-Pufferlösung lassen  $^{99m}\text{Tc}$ -„Supernitrido“-Komplexe über einen Zeitraum von 180 min keine signifikanten Zersetzungstendenzen erkennen, so daß von einer für Versuchszwecke ausreichenden Stabilität derartiger Fettsäurepräparate auszugehen ist.

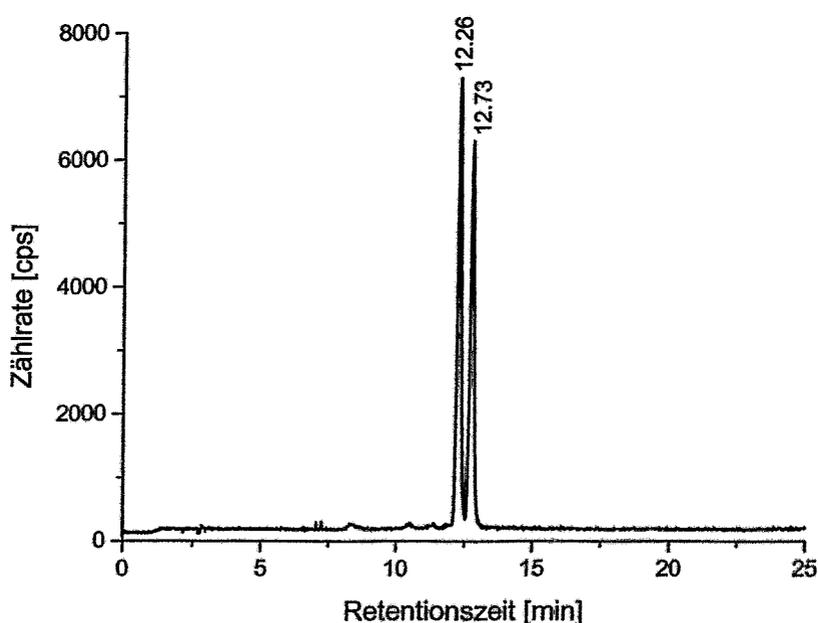


Abb. 36: HPLC-Analyse eines  $^{99m}\text{Tc}$ -„Supernitrido“-Fettsäurekomplexes mit Dithiol-Ligand **30a**.

## 8 Biochemische Bewertung von Technetium-99m-Fettsäurekomplexen

### 8.1 Vorbemerkung

Es sei explizit darauf hingewiesen, daß nachfolgende Ausführungen in enger Kooperation mit dem Medizinisch-Theoretischen Zentrum der Technischen Universität Dresden entstanden. Die wissenschaftliche Verantwortung sowohl für die Auswahl des verwandten Herzmodells als auch für die praktischen Extraktionsstudien und deren biochemische Auswertung lag in den Händen von Frau Dr. A. Heintz (Institut für Physiologie). Da die synthetischen Vorarbeiten aus den Kapiteln 6+7 jedoch nur unter Berücksichtigung der pharmazeutischen Zielsetzung sowie der fortwährenden Rückkopplung mit dem medizinischen Partner zu verstehen sind, sollen das biochemische Versuchsprotokoll und erste Ergebnisse der kardialen Tracerbewertung an dieser Stelle in aller Kürze dargelegt werden. Die geistigen Eigentumsrechte Dritter bleiben hiervon unberührt. Der persönliche Beitrag zu den einzelnen Extraktionsversuchen am isolierten Langendorff- Herzen bestand ausschließlich in der Bereitstellung geeigneter  $^{99m}\text{Tc}$ -markierter Fettsäurepräparate.

### 8.2 Das isolierte, Langendorff-perfundierte Herzmodell

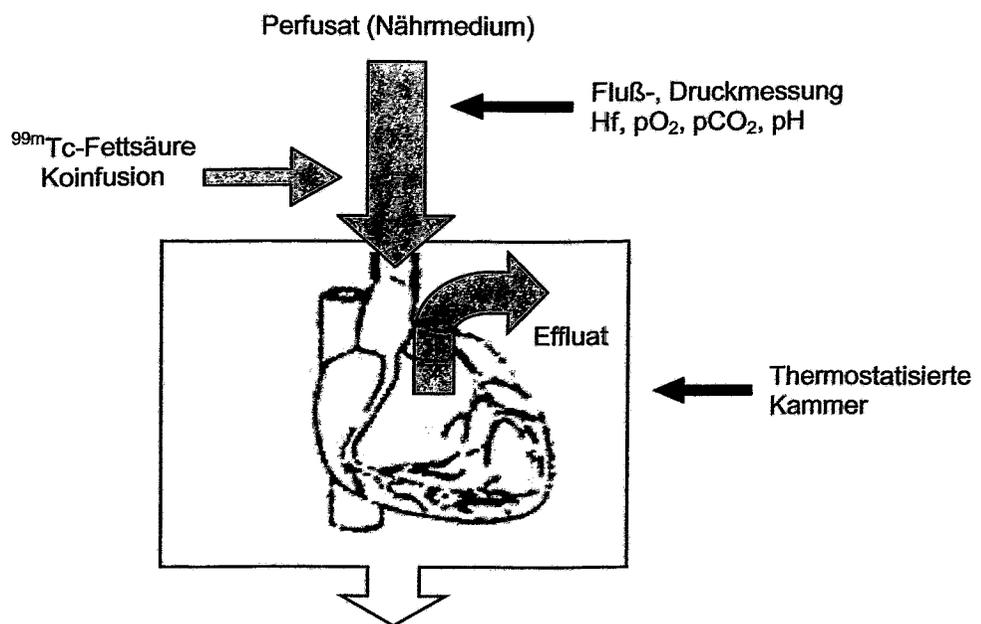
Fettsäuren stellen unter physiologischen Normalbedingungen das primäre Substrat der kardialen Energiegewinnung dar. Infolge hypoxischer Veränderungen verschiebt sich der Anteil energie liefernder Prozesse zugunsten eines vermehrt glykolytischen Metabolismus; gleichzeitig vermindert sich die Extraktionsrate freier Fettsäuren. Eine hohe Akkumulation radioaktiver Fettsäurepräparate im Targetorgan ist grundlegende Voraussetzung für deren Einsatz in der nuklearkardiologischen Stoffwechselfdiagnostik. Der erste Schritt zur Bewertung  $^{99m}\text{Tc}$ -markierter Fettsäureanaloge besteht folglich in der Bestimmung deren first-pass Extraktion durch das Herzmuskelgewebe.

Das Modell des isolierten, Langendorff-perfundierten Tierherzens ermöglicht unter vereinfachten, jedoch standardisierten Bedingungen eine aussagekräftige Quantifizierung der kardialen Fettsäureextraktion [136]. Im Vergleich zu Ganztierversuchen lassen sich verschiedene Einflußgrößen separat beobachten; neuronale und systemische Kreislauffeffekte können gezielt ausgeschaltet werden. In der vorliegenden Arbeit dient das Meerschweinchenherz als Versuchsorgan, weist es doch gegenüber niedrigeren Spezies zwei entscheidende Vorteile auf: Einerseits verläuft die Blutgerinnung zeitlich um etwa den Faktor 3 langsamer als vergleichsweise bei der Ratte; vor der Organentnahme ist daher keine Heparinisierung der Versuchstiere notwendig, so daß eine Beeinflussung des kardialen Extraktionsverhaltens infolge einer medikamentösen Vorbehandlung ausgeschlossen bleibt. Andererseits besitzen Meerschweinchenherzen eine ausgesprochen

hohe Kollateralisierung der KoronargefäÙe. Das Risiko fehlerhafter MeÙergebnisse aufgrund einer unerkannten Infarzierung – beispielsweise durch Luftembolien – ist somit weitestgehend zurückgedrängt.

Abb. 37 zeigt schematisch den Experimentalaufbau zum isolierten, Langendorff-perfundierten Meerschweinchenherzen, wie er zur biochemischen Bewertung radiomarkierter Fettsäurederivate eingesetzt wurde. Sowohl Effluat als auch Myokardgewebe lassen sich getrennt voneinander untersuchen und ermöglichen eine unabhängige Parallelbestimmung der kardialen first-pass Extraktion.

Vertiefte Einblicke in das Stoffwechselgeschehen sollen zukünftige HPLC-Analysen der radioaktiven Einzelfraktionen erlauben.



**Abb. 37:** Schematische Darstellung des isolierten, Langendorff-perfundierten Herzmodells.

Nach zügiger Organentnahme aus dem Tierkörper wird das Herz in einer thermostatisierten Kammer bei 37 °C über eine Aortenkanüle fluÙkonstant (10 mL/min) mit Krebs-Henseleit-Pufferlösung (KHP) perfundiert. Das KHP-Nährmedium enthält als energieliefernde Substrate ausschließlich Glukose und Pyruvat, so daÙ eine Konkurrenz verschiedener Fettsäurebestandteile im nachfolgenden Extraktionsversuch vermieden wird. Zur Nachstellung der in vivo-Transportbedingungen natürlicher Fettsäuren besteht der Puffer jedoch zusätzlich zu 0.1 % (w/v) aus fettsäurefreiem bovines Serumalbumin (BSA) als Trägerprotein. Das Perfusat fließt über die KoronargefäÙe durch das linke und rechte Herzmuskelgewebe, bevor es über die Pulmonalarterie aus dem

Herzen ausgeworfen und an der Ausflußöffnung der thermostatisierten Kammer aufgefangen wird. Der koronare Perfusionsfluß und -druck läßt sich währenddessen digital erfassen und erlaubt eine indirekte Bestimmung der Herzfrequenz (Hf). Unter beschriebenen Versuchsbedingungen gilt des weiteren für den Zusammenhang zwischen Perfusionsdruck  $p$  und koronarem Gefäßradius  $r$ :  $p \sim 1/r^4$ . Der Perfusionsdruck ermöglicht somit eine Aussage über den Funktionszustand des isolierten Herzens und dient als Maß zur qualitativen Vitalitätskontrolle während eines jeden Einzelversuchs.

### 8.3 Experimentelle Bestimmung kardialer Extraktionsraten am isolierten, Langendorff-perfundierten Herzmodell

Im biologischen System erfolgt der Transport freier Fettsäuren albumingebunden. Zur Imitation physiologischer in vivo-Bedingungen wurde daher vor Beginn eines Extraktionsversuches das entsprechende  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte Fettsäurepräparat jeweils 30 min mit 6 % BSA-enthaltender Krebs-Henseleit-Pufferlösung inkubiert. Extraktionsraten ließen sich anschließend gemäß nachstehend vereinfacht dargestelltem Versuchprotokoll bestimmen (vgl. Abb. 37):

- Flußkontrollierte Koinfusion der radioaktiven Fettsäurelösung zum KHL-Nährmedium (Volumenverhältnis 1/1000) proximal der Aorta für ein definiertes Zeitintervall von 180 s.
- Nach Beendigung der Fettsäurezufuhr fortgesetzte Perfusion des isolierten Herzens mit radioaktivitätsfreiem KHP-Nährmedium für einen Zeitraum von weiteren 75 s.
- Abtrennung des Herzens von der Aortenkanüle und Präparation von Vorhof und Ventrikeln.
- Radioaktivitätsmessung von gesammeltem Effluat und Herzbestandteilen im  $\gamma$ -Counter sowie Ermittlung des Quotienten zwischen eingesetzter und extrahierter Radioaktivität.

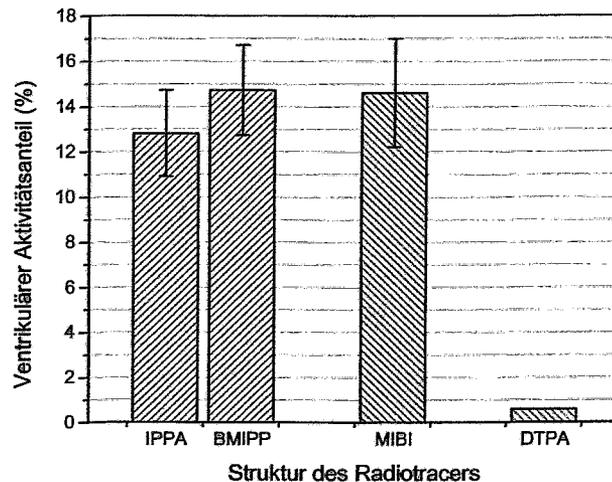
Zur Beantwortung klinischer Fragestellungen erweist sich vornehmlich die Fettsäureextraktion in den Herzventrikeln als relevant. Nachfolgende Ergebnisse vernachlässigen daher die im Atrium akkumulierte Aktivitätsmenge und beziehen sich ausschließlich auf den Quotienten aus Ventrikel- und eingesetzter Gesamtaktivität.

### 8.4 Vergleich der kardialen Extraktionsraten von etablierten Radiotracer mit $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexen

#### *Etablierte Radiotracer im isolierten, Langendorff-perfundierten Herzmodell*

Als Standard zur Bewertung  $^{99m}\text{Tc}$ -markierter Fettsäurederivate eignen sich Radiopharmaka, die infolge ihres kardialen Profils als Myokarddiagnostika in der Nuklearmedizin etabliert sind. Dazu zählen insbesondere IPPA und BMIPP als Metabolismustracer auf Fettsäurebasis. Abb. 38 veranschaulicht die kardialen Extraktionsraten, die für bekannte Radiotracer gemäß dem dar-

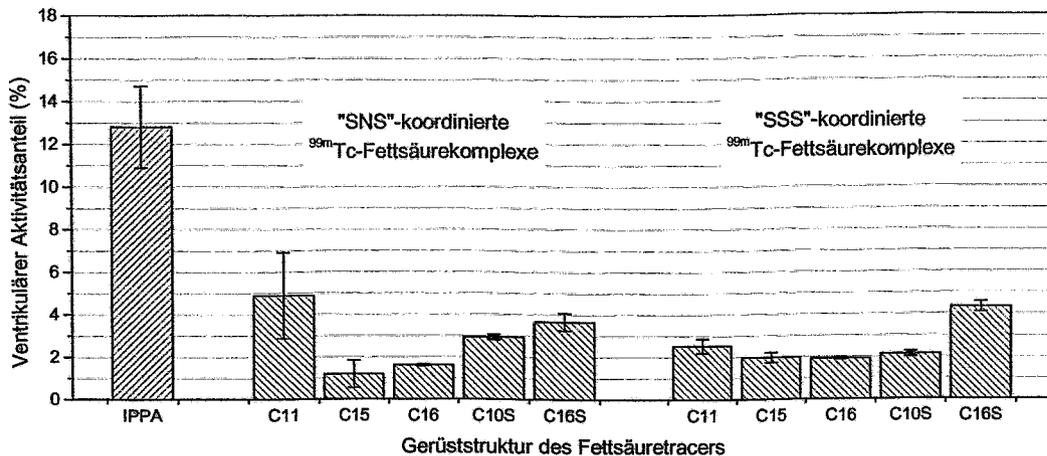
gelegten Versuchsprotokoll im Modell des isolierten Meerschweinchenherzen beobachtet werden. Demnach zeigt die als „Goldener Standard“ angesehene IPPA-Fettsäure in Validierungsexperimenten eine ventrikuläre Anreicherung von durchschnittlich 12.8 %; die Extraktionsrate des metabolismusgeblockten BMIPP-Derivats liegt mit 14.7 % sogar noch etwas höher. In der gleichen Größenordnung bewegt sich die Akkumulation des kationischen Flußtracers  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, während ein als Negativkontrolle eingesetztes Präparat mit fehlender Myokardaffinität ( $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA) eine Hintergrundkontamination von 0.6 % erkennen läßt.



**Abb. 38:** Extraktionsraten etablierter Radiotracer im isolierten Herzmodell.

*$^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexe gemäß dem '3+1'-Gemischtligandkonzept (vgl. Kapitel 6.2.1.2)*

Sowohl "SSS"- als auch "SNS"-koordinierte '3+1'-Komplexe mit unterschiedlichen  $\omega$ -Mercaptofettsäureliganden **5a-e** wurden im Herzmodell hinsichtlich ihres kardialen Profils untersucht. In Abb. 39 sind die ventrikulären Extraktionsraten der einzelnen Fettsäurederivate dargestellt. Im Vergleich zu den als Standard betrachteten radioiodierten Fettsäuren zeigen sämtliche eingesetzten [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Oxotechnetium(V)-Präparate eine deutlich verminderte Anreicherung im Herzmuskelgewebe. Innerhalb der "SNS"-koordinierten Komplexklasse verzeichnet das Undecansäure-Derivat ( $\text{C}_{11}$ ) mit durchschnittlich 4.9 % zurückgehaltener Radioaktivität die höchste, kardiale Extraktionsrate, erreicht dabei jedoch gerade einmal 1/3 der Akkumulation des IPPA-Standards. Die Durchschnittswerte für den  $\text{C}_{15}$ - und  $\text{C}_{16}$ -Fettsäureligand liegen sogar nur bei 1.2 % bzw. 1.6 %. Der Einbau einer metabolismusblockenden Schwefelstörstelle in das Fettsäurerückgrat führt zu keiner signifikanten Änderung der Aktivitätsaufnahme. Der 6-Thiaundecansäurekomplex ( $\text{C}_{10}\text{S}$ ) reichert sich im Mittel zu 2.9 % in den Ventrikeln an, das FTHA-analoge  $\text{C}_{16}\text{S}$ -Derivat wird durchschnittlich zu 3.7 % vom Herzmuskelgewebe extrahiert.



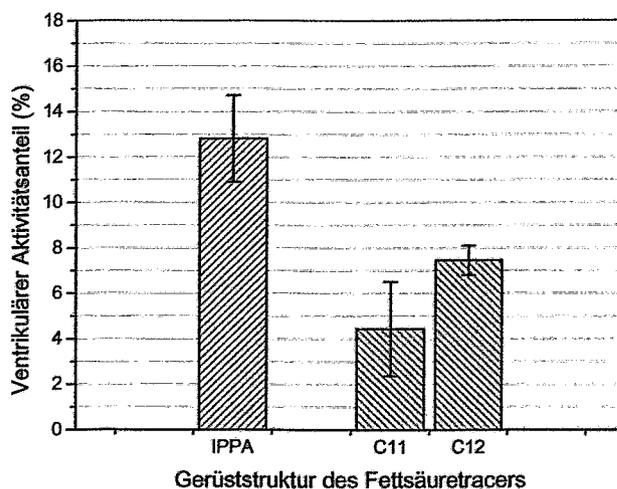
**Abb. 39:** Extraktionsraten von <sup>99m</sup>Tc-markierten '3+1'-Fettsäurederivaten.

Die Gestalt des tridentaten Chelators übt einen merklichen Einfluß auf die Gesamtlipophilie entsprechender '3+1'-Gemischtligandkomplexe aus, wobei eine Substitution des zentralen Stickstoff-Donoratoms gegen Schwefel zu einer Erhöhung des lipophilen Charakters führt [137]. "SSS"-koordinierte <sup>99m</sup>Tc-Fettsäurekomplexe zeigen gegenüber ihren "SNS"-Analogen jedoch keine signifikante Verbesserung der myokardialen Aufnahme – die Extraktionsraten der einzelnen Fettsäurepräparate liegen in vergleichbarer Größenordnung. Die höchste ventrikuläre Anreicherung wird für das thiainsertierte Heptadecansäurederivat (C<sub>16</sub>S) mit durchschnittlich rund 4.3 % der eingesetzten Radioaktivität beobachtet; die Extraktionsraten der übrigen vier untersuchten "SSS"-Fettsäuren liegen im Bereich zwischen 1.9 % und 2.5 % (Einzelwerte sind im Anhang detailliert aufgelistet).

Sowohl "SNS"- als auch "SSS"-koordinierte [<sup>99m</sup>Tc]Oxotechnetium(V)-Fettsäuren sind folglich für einen potentiellen Einsatz in der Nuklearmedizin ungeeignet. Die kardiale Aufnahme der einzelnen Komplexe in Abhängigkeit von Kettenlänge und -struktur läßt keinen eindeutigen Trend offensichtlich werden; die Differenzierung in den ventrikulären Anreicherungsdaten weist jedoch auf eine spezifische Substraterkennung während des Extraktionsprozesses hin. Die Ergebnisse stehen letztlich in Übereinstimmung zu zwei in der Literatur veröffentlichten Studien, welche vergleichbare '3+1'-Gemischtligandkomplexe mit über den "SNS"-Chelator eingeführtem Fettsäureligand im Tierexperiment untersuchten [138, 139].

*<sup>99m</sup>Tc-Fettsäurekomplexe gemäß dem „Supernitrido“-Design (vgl. Kapitel 6.3.2)*

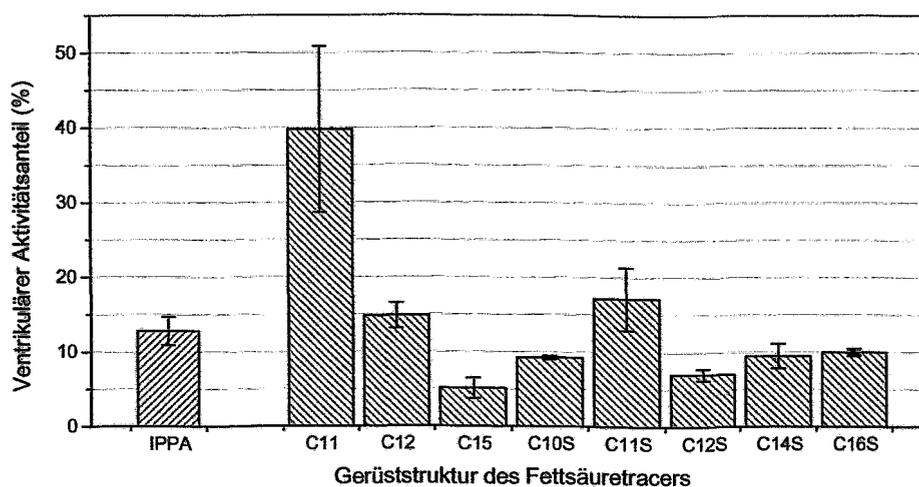
Das kardiale Profil von <sup>99m</sup>Tc-„Supernitrido“-Komplexen mit Dimercaptopropionyl-Fettsäureligand wurde am Beispiel zweier Modellverbindungen untersucht. Im Gegensatz zu den in Kapitel 6.3.2 beschriebenen Rheniumkomplexen **33a+b** besaßen Präparate zur biochemischen Testung jedoch einen andersartigen PNP-Liganden (**PNP\***, s. Kapitel 10.1), dessen Phosphor- und Stickstoffsubstituenten ähnlich zu <sup>99m</sup>Tc-MIBI aus lipophilen Alkoxygruppen bestehen. In Abb. 40 sind die kardialen Extraktionsraten des C<sub>11</sub>- und C<sub>12</sub>-Fettsäurepräparats dargestellt. Im Vergleich zu den untersuchten [<sup>99m</sup>Tc]Oxotechnetium(V)-Fettsäuren zeichnet sich für den „Supernitrido“-Laurinsäurekomplex (C<sub>12</sub>) mit einer durchschnittlichen Aktivitätsanreicherung von 7.5 % eine etwas erhöhte, kardiale Extraktion ab; das C<sub>11</sub>-Derivat liegt mit 4.4 % ventrikulärer Akkumulation im oberen Bereich vergleichbarer '3+1'-Konjugate (Abb. 39). Die Anreicherungsdaten der Standardfettsäuren IPPA und BMIPP sind somit derjenigen des besten „Supernitrido“-Vertreters um etwa den Faktor 2 überlegen. Das Potential von „Supernitrido“-Chelaten zur <sup>99m</sup>Tc-Markierung ω-funktionalisierter Fettsäurederivate muß mit den vorliegenden Ergebnissen jedoch nicht zwangsläufig erschöpft sein; aufgrund der signifikanten Unterschiede im kardialen Profil des C<sub>11</sub>- und C<sub>12</sub>-Derivats erscheint vielmehr eine Optimierung der Tracereigenschaften durch Wahl sowohl alternativer PNP-Chelatoren als auch unterschiedlicher Fettsäurekettenlängen durchaus erfolgversprechend.



**Abb. 40:** Extraktionsraten von <sup>99m</sup>Tc-markierten „Supernitrido“-Fettsäurederivaten.

<sup>99m</sup>Tc-Fettsäurekomplexe gemäß dem '4+1'-Gemischtligandkonzept (vgl. Kapitel 6.2.2.2)

Die Koordinationseinheit von '4+1'-Gemischtligandkomplexen erlaubt aufgrund ihrer trigonal-bipyramidalen Chelatgeometrie eine weitreichende Abschirmung des zentralen Metall(III)-Kerns und besitzt im Vergleich zu Markierungsansätzen auf Basis höherer Oxidationsstufen hochlipophilen Charakter. Das '4+1'-Konzept sollte folglich zur biokompatiblen Ankopplung eines Technetium-labels an ein Fettsäuregerüst prädestiniert sein; entsprechende Komplexe mit diversen ω-Iso-cyan-Fettsäureliganden bildeten daher den Schwerpunkt der biochemischen Untersuchungen. In Abb. 41 sind die Ergebnisse von Extraktionsstudien an '4+1'-Fettsäurederivaten zusammengefaßt. Zur besseren Übersicht sei nachdrücklich auf die unterschiedliche Skalierung der Aktivitätsachsen in Abb. 38 (Referenztracer) und Abb. 41 ('4+1'-Fettsäuren) hingewiesen.



**Abb. 41:** Extraktionsraten von <sup>99m</sup>Tc-markierten '4+1'-Fettsäurederivaten.

Mit einer durchschnittlichen Akkumulation von nahezu 40 % der infundierten Aktivität sticht der Undecansäure-Komplex (C<sub>11</sub>) weit aus dem Bereich erwarteter Extraktionsraten heraus, und übersteigt dabei sogar den ventrikulären Anreicherungsgrad etablierter Myokarddiagnostika um etwa das Dreifache. Eine Verlängerung des Fettsäureskeletts um nur ein einziges Kettenatom (C<sub>12</sub>) läßt die ventrikuläre Extraktionsrate jedoch bereits auf annähernd 15 % einbrechen, während für das IPPA-analoge Pentadecansäurederivat (C<sub>15</sub>) nur noch eine mittlere Aktivitätsanreicherung von rund 5 % beobachtet wird. Eine endgültige Aussage zu dem Einfluß der Gerüstkettenlänge auf die Fettsäureextraktion läßt sich aus dem vorliegenden Datenmaterial gleichwohl nicht ableiten. Unter der Voraussetzung, daß analog zu FTHA der Einbau einer Schwefelstörstelle in das Fettsäurerückgrat den zellulären Transportprozeß nur geringfügig beeinflusst, sollten '4+1'-Fettsäurekomplexe vergleichbarer Gesamtkettenlänge unabhängig ihrer Gerüststruktur ähnliche Extraktionsraten aufweisen. Im Falle des Laurinsäure-analogen C<sub>11</sub>S-Derivats mit einer ventrikulären Aktivitätsanreicherung von 17 % scheint diese Annahme

ebenso erfüllt wie für den Thiapentadecansäure-Komplex ( $C_{14}S$ ) mit etwa 9.5 % Extraktion. Der modifizierte Undecansäure-Tracer ( $C_{10}S$ ) zeigt hingegen eine durchschnittliche Akkumulation von gerade einmal 9.2 % der infundierten Aktivität und liegt somit um etwa den Faktor 4 unterhalb des Wertes seines isosteren  $C_{11}$ -Analogons. Innerhalb der Reihe unterschiedlicher Gerüstkettenlängen läßt sich für die Thiafettsäurekomplexe  $C_{10}S$  bis  $C_{16}S$  folglich kein einheitlicher Trend erkennen. Offensichtlich spielt jedoch neben der Kettenlänge auch die Struktur des Fettsäureliganden eine entscheidende Rolle bei der kardialen Extraktion entsprechender Technetium-tracer.

Unbefriedigend bleibt die hohe Varianz der Einzelversuche, die sich in Abb. 41 graphisch in teils erheblichen Fehlerintervallen niederschlägt. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß die kardiale Fettsäureaufnahme insbesondere vom Perfusionsdruck pro Gramm Ventrikel abhängig ist, und daß das Ventrikelgewicht seinerseits je nach Alter der Versuchstiere deutlich variieren kann. Bei einer flußkonstanten Perfusion folgen daraus je nach Tierherz unterschiedliche Verweilzeiten des radioaktiven Präparats im Koronargewebe – gleichzusetzen mit abweichenden, akkumulierten Gesamtaktivitäten. Bei zukünftigen Arbeiten sollte daher eine Berücksichtigung des Ventrikelgewichts in Erwägung gezogen werden.

Abschließend sei nochmals hervorgehoben, daß '4+1'-Fettsäurekomplexe mit  $C_{11}$ -,  $C_{12}$ - und  $C_{11}S$ -Fettsäureligand im Modell des isolierten, Langendorff-perfundierten Meerschweinchenherzens ventrikuläre Anreicherungsdaten zeigen, die denjenigen der als Standard genutzten Radiotracer IPPA und BMIPP entsprechen oder sogar überlegen scheinen. Das verwandte Modell konzentriert sich dabei jedoch ausschließlich auf den kardialen Extraktionsprozeß. Eine direkte Übertragung der Ergebnisse auf die tatsächliche in vivo-Situation ist folglich unzulässig, und eine endgültige Bewertung bedarf zukünftiger Studien am lebenden Versuchstier. Die vorliegenden Untersuchungen verstehen sich daher nur als eine Art erstes Screening zur Identifizierung vielversprechender Kandidaten für weiterführende Experimente.

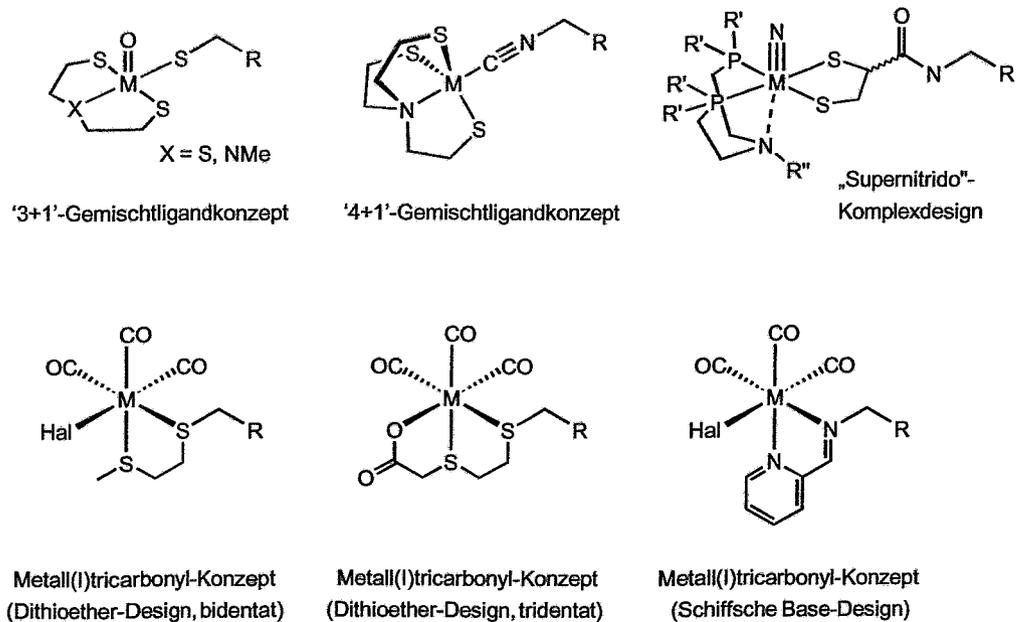
## 9 Zusammenfassung und Ausblick

Natürliche Fettsäuren stellen unter physiologischen Normalbedingungen das bevorzugte Substrat der kardialen Energiegewinnung dar. Zahlreiche Kardiomyopathien und ischämische Herzerkrankungen gehen bereits in einem frühen Stadium mit regionalen Veränderungen des oxidativen Energiestoffwechsels einher, so daß die Möglichkeit zu dessen unmittelbarer Diagnose von erheblicher Bedeutung für eine maßgeschneiderte, therapeutische Patientenbetreuung ist. Obwohl radioiodierte Fettsäuren wie IPPA und ihr  $\beta$ -methylverzweigtes Derivat BMIPP in zahlreichen klinischen Studien ihre Eignung zur Abbildung des kardialen Metabolismus unter Beweis gestellt haben, konnte sich die Fettsäureszintigraphie in der Nuklearmedizin bisher nur begrenzt durchsetzen. Verglichen mit  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Perfusionstracern, wie sie derzeit bevorzugt zur Myokarddiagnostik eingesetzt werden, erlauben einige radiomarkierte Fettsäuren eine aussagekräftigere Abbildung von lebensfähigem Herzmuskelgewebe. Logistische Nachteile und unverhältnismäßig hohe Kosten des am Beschleuniger erzeugten Markierungsnuklids Iod-123 stehen jedoch einer größeren Akzeptanz solcher Fettsäuretracer im nuklearmedizinischen Routinebetrieb entgegen.

Technetium-99m stellt nicht zuletzt dank seiner kostengünstigen Verfügbarkeit sowie seiner nahezu optimalen, strahlenphysikalischen Eigenschaften das favorisierte Radionuklid für nuklearmedizinischen Bildgebungszwecke dar. Der Fortschritt bei der Entwicklung  $^{99m}\text{Tc}$ -markierter Funktionsdiagnostika blieb bisher jedoch beschränkt, da die Anbindung des unphysiologischen Radiometalls in der Regel drastische Auswirkungen auf das in vivo-Verhalten einer bioaktiven Leitstruktur ausübt.

Die Synthese von  $^{99m}\text{Tc}$ -koordinierten Fettsäuren zur Bewertung des metabolischen Zustands einzelner Herzareale hat seit über 25 Jahren zahlreiche Arbeitsgruppen beschäftigt. Obwohl unterschiedlichste Chelateinheiten zur Anbindung des Radiometalls an ein Fettsäuregerüst untersucht wurden, verhinderten bisher vergleichsweise geringe Akkumulationsraten und mangelhafte Substraterkennung innerhalb der  $\beta$ -Oxidation den Einsatz derartiger  $^{99m}\text{Tc}$ -Präparate in der Nuklearmedizin. Die vorliegende Arbeit versteht sich daher als Beitrag, neuartige Entwicklungen in der Technetium-Koordinationschemie auf deren Eignung zur biokompatiblen Markierung von Fettsäuren zu untersuchen. Die Schwerpunkte dieser Arbeit ergaben sich daher wie folgt:

1. Synthese und Charakterisierung von  $\omega$ -funktionalisierten Fettsäurederivaten, die nach verschiedenen Koordinationskonzepten zur Anbindung an Technetium geeignet sind (Abb. 42).
2. Synthese und strukturelle Charakterisierung entsprechender Metallkomplexe, wobei zur Vermeidung unnötiger Arbeiten mit radioaktiven Komponenten auf das dem Technetium in seiner Koordinationschemie eng verwandte Element Rhenium zurückgegriffen wird.
3. Übertragung der Koordinationschemie von der nicht-radioaktiven Rheniumreferenzverbindung zum no-carrier-added  $^{99m}\text{Tc}$ -Komplex und Bereitstellung geeigneter  $^{99m}\text{Tc}$ -markierter Fettsäurepräparate für eine erste Bewertung im Langendorff-perfundierten Herzmodell.



**Abb. 42:** Chelatsysteme zur Darstellung von Re/Tc-Fettsäurekomplexen.

Das '3+1'-Gemischtligandkonzept ermöglicht einen einfachen Zugang zu  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Fettsäuren. Je fünf "SSS"- und "SNS"-koordinierte Komplexe mit  $\omega$ -Mercaptofettsäureliganden unterschiedlicher Kettenlänge und -struktur wurden synthetisiert und nachfolgend im isolierten Herzmodell auf ihr kardiales Profil untersucht. Keines der Präparate zeigte dabei eine kardiale Akkumulation, die derjenigen etablierter Myokardtracer vergleichbar ist. Oxotechnetium(V)-Komplexe gemäß dem '3+1'-Design scheinen somit den Charakter einer natürlichen Fettsäure nur unzureichend imitieren zu können.

Die Chelateinheit von '4+1'-Gemischtligandkomplexen zeichnet sich durch hohe Lipophilie und eine weitreichende Abschirmung des zentralen Metallcores aus. Das '4+1'-Konzept scheint daher besonders geeignet, die Integrität einer natürlichen Fettsäure trotz Metallkoordination zu erhalten. Acht Rheniumkomplexe mit unterschiedlichen  $\omega$ -Isocyan-Fettsäureliganden wurden synthetisiert, charakterisiert und in Form ihrer  $^{99m}\text{Tc}$ -Analoge im isolierten Herzmodell untersucht. Drei dieser Präparate zeigten kardiale Akkumulationsraten, die denen etablierter Iodfettsäuren entsprechen oder sogar überlegen sind. Insbesondere das Undecansäurederivat reicherte sich um etwa den Faktor 3 stärker in den Ventrikeln an, als dies für den „Goldenen Standard“ IPPA beobachtet wurde; das Laurinsäurederivat sowie dessen mit einer Schwefelstörstelle modifiziertes Analogon wiesen Extraktionsraten auf, die sich immerhin in der gleichen Größenordnung wie IPPA bewegen. '4+1'-Fettsäuren sind folglich vielversprechende Kandidaten für weiterführende, biochemische Experimente.

„Supernitrido“-Komplexe besitzen ein zentrales  $fac-[M(N)(PNP)]^{2+}$ -Fragment, zu dem vicinale Dithiole eine erhebliche Affinität besitzen. Zwei Vertreter mit Fettsäureliganden unterschiedlicher Kettenlänge wurden synthetisiert und charakterisiert. Entsprechende  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte Präparate zeigten bei der biologischen Testung gegenüber '3+1'-Fettsäuren eine erhöhte kardiale Extraktion, die je nach Fettsäureligand jedoch noch immer um etwa den Faktor 2 unterhalb derjenigen etablierter Myokarddiagnostika lag. Weiteres Optimierungspotential besteht durch Variation sowohl des PNP-Chelators als auch der Fettsäurestruktur, so daß eine abschließende Bewertung dieser Tracerklasse verfrüht erscheint.

Das organometallische  $fac-[M(\text{CO})_3]^+$ -Synthon ermöglicht eine vielfältige Koordination durch unterschiedlichste Chelatoren. Vicinale Dithioether sowie vicinale Dithioether mit benachbarter Carboxylatfunktion können als bi- bzw. tridentate Chelatliganden an das Metall(I)tricarbonyl-Fragment binden und dabei thermodynamisch stabile Komplexstrukturen aufbauen. Von beiden Komplexklassen wurden je zwei Rheniumverbindungen mit unterschiedlichen Fettsäureliganden synthetisiert und charakterisiert. Eine Übertragung auf analoge n.c.a.  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte Präparate sowie deren biochemische Bewertung steht vorerst jedoch noch aus.

Der Syntheseweg zu Tricarbonylkomplexen mit koordinierendem Picolinimin-Chelator wurde anhand dreier Vertreter mit unterschiedlicher Ligandenkettenlänge aufgezeigt. Auch hier bleibt der Transfer zu den entsprechenden,  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Fettsäurederivaten zukünftigen Arbeiten vorbehalten.

Zusammenfassend liefert die vorliegende Arbeit Beiträge und Anregungen zu einer biokompatiblen Technetiummarkierung von Fettsäurederivaten. Sie zeigt für ausgewählte Komplexsysteme Wege zur Synthese koordinationsfähiger Liganden auf, beschreibt die Darstellung und Charakterisierung entsprechender Rheniumverbindungen und dokumentiert im Einzelfall den Transfer zu analogen  $^{99m}\text{Tc}$ -Präparaten. Sie versteht sich keinesfalls als abgeschlossene Einheit, versucht vielmehr einzelne Fragestellungen zu beantworten, und wirft neue dabei auf. Aus chemischer Sicht bleiben detaillierte Aussagen zur Stereochemie der „Supernitrido“-Fettsäurekomplexe ebenso offen, wie Untersuchungen zu Nebenprodukten bei der Synthese von Picolinimin-kordinierten Metall(I)tricarbonyl-Komplexen, oder vergleichende Studien zur Lipophilie von analogen Technetium- und Rhenium-'4+1'-Gemischtligandkomplexen. Aus radiopharmazeutischer Sicht stellen die vorliegenden Ergebnisse nur den ersten Schritt eines mühsamen Entwicklungsprozesses dar, dessen Ausgang letztlich völlig unbekannt ist. Aufgrund einfacher Modellversuche rechtfertigen einzelne der vorgestellten  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Fettsäurepräparate eine tiefgreifendere biochemische Betrachtung.

Derzeitige Untersuchungen zu zellulären Transportmechanismen, zur Substraterkennung in der  $\beta$ -Oxidation und zur Identifikation von radioaktiven Fettsäuremetaboliten werden schließlich eine fundiertere Einschätzung erlauben, ob Vertreter aus dem Spektrum der synthetisierten Fettsäurekomplexe tatsächlich Potential als myokardaffine Metabolismustracer besitzen.

## Experimenteller Teil

### 10 Chemische Synthesen

#### 10.1 Geräte, Materialien und Methoden

Kernresonanzspektren wurden an einem Gerät Unity Inova 400 der Firma *Varian* gemessen. Die chemischen Verschiebungen sind als  $\delta$ -Werte in ppm angegeben und beziehen sich in  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren auf den Restprotonengehalt der Lösungsmittel ( $\text{CDCl}_3$   $\delta = 7.26$ ;  $\text{MeOH-d}_4$   $\delta = 3.31$ ;  $\text{DMSO-d}_6$   $\delta = 2.50$ ;  $\text{AcOH-d}_4$   $\delta = 2.03$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren sind auf das entsprechende, deuteriumgekoppelte Kohlenstoffsignal bezogen ( $\text{CDCl}_3$   $\delta = 77.0$ ;  $\text{MeOH-d}_4$   $\delta = 49.0$ ;  $\text{DMSO-d}_6$   $\delta = 39.5$ ;  $\text{AcOH-d}_4$   $\delta = 20.0$ ). In  $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektren diente 85 %ige Phosphorsäure ( $\delta = 0.00$ ) als interner Standard.

Infrarotspektren wurden mit einem FTIR-Spektrometer Spectrum 2000 der Firma *Perkin-Elmer* aufgezeichnet. Zur Beschreibung der Signale wurden die Abkürzungen  $\nu$  (Valenzschwingung) und  $\delta$  (Deformationsschwingung) verwendet.

Elementaranalysen wurden an einem *LECO* Elemental Analyzer CHNS-923 durchgeführt; Halogenbestimmungen erfolgten mittels eines *Mettler Toledo* DL67 Titrators.

Massenspektren wurden an einem Quattro-LC Gerät der Firma *Micromass* aufgenommen.

Röntgenstrukturanalysen wurden bei der Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung, Berlin, in Auftrag gegeben. Die Messungen erfolgten an einem SMART-CCD Diffraktometer der Firma *Siemens* unter Verwendung von  $\text{Mo-K}_\alpha$  Strahlung. Zur Strukturlösung diente das Programm SHELXL 97.

Analytische Dünnschichtchromatographie wurde – sofern nicht anders vermerkt – an *Merck* Kieselgel 60  $\text{F}_{254}$  Alufolien durchgeführt. Nicht-radioaktive Chromatogramme ließen sich mit Permanganat-Tauchlösung bzw. durch Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm entwickeln; die Detektion radioaktiver Verbindungen erfolgte mit einem Dünnschichtscanner RITA (Durchflußzähler) der Firma *Raytest*.

Präparative Säulenchromatographie wurde gemäß den Empfehlungen von Still et al. an Kieselgel 60 (0.063–0.200 mm) durchgeführt [140].

HPLC-Analysen und Reinigungen von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexen wurden an RP18-Säulen (Hypersil ODS, 10  $\mu\text{m}$ , analytisch:  $\varnothing$  4 mm / semipräparativ:  $\varnothing$  8 mm) der Firma *Knauer* durch-

geführt. Als HPLC-System standen zwei Apparaturen der Firma *Perkin-Elmer* zur Verfügung, ausgerüstet mit je einer Series 200 LC-Pumpe, einem UV/VIS-Detektor Modell 785A sowie einer nachgeschalteten NaI(Tl)-Szintillationsmeßsonde (Eigenbau).

Synthesebausteine wurden von den gängigen Herstellern (*Acros, Aldrich, Fluka, Lancaster, Merck*) bezogen. Der Reinheitsgrad betrug jeweils  $\geq 97\%$ , so daß nur in vermerkten Einzelfällen eine weitere Reinigung notwendig war. Luft- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre durchgeführt. Eingesetzte Lösungsmittel waren stets von p.A.-Qualität. 11-Mercaptoundecansäure **5a** (*Aldrich*), 16-Mercaptohexadecansäure **5c** (*Aldrich*), 11-Amino-undecansäure **12a** (*Acros*), 12-Aminododecansäure **12b** (*Fluka*), 6,8-Dimercaptooctansäure **34** (*Sigma*), 15-Brompentadecansäure **41a** (*Fluka*), 15-(p-Iodphenyl)pentadecansäure **IPPA** (*EMKA-Chemie*) und Bis[di(methoxypropyl)phosphinoethyl](methoxyethyl)amin **PNP\*** (*Argus Chemicals Italien*) waren käuflich verfügbar.

Folgende Verbindungen sind kommerziell nicht zu beziehen und wurden daher nach Literaturvorschriften synthetisiert:

*Fettsäurederivate:*

15-Mercaptopentadecansäure **5b**, 17-Mercapto-6-thiaheptadecansäure **5e**, 15-Aminopentadecansäure **12c**, 17,19-Dithiaeicosansäure **37a**, 17-Brom-6-thiaheptadecansäure **41b** [100].

*Rheniumvorstufen:*

Chloro(3-thiapentan-1,5-dithiolato)oxorhenium(V)  $\text{ReO}(\text{SSS})\text{Cl}$  **6** [102]; Trichloro-bis(triphenylphosphan)oxorhenium(V)  $\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2$  **9** [141]; Tetra(n-butyl)ammonium-tetrachlorooxorhenat(V)  $[\text{NBu}_4][\text{ReOCl}_4]$  **10** [123]; Tris(2-thiolatoethyl)amin(dimethylphenylphosphan)-rhenium(III)  $\text{Re}(\text{NS}_3)(\text{PMe}_2\text{Ph})$  **24** [114]; Dichloro-*fac*-[bis(diphenylphosphinoethyl)methylamin]nitridorhenium(V)  $\text{ReN}(\text{PNP})\text{Cl}_2$  **32** [117]; Bis[tetra(n-butyl)ammonium]-tribromotricarbonylrhenium(I)  $[\text{NBu}_4]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$  **43** [128]

*Sonstige Synthesebausteine und Chelatoren:*

mono-Bis(2-mercaptoethyl)methylammoniumoxalat SNS-Ox **8** [142];

2-(Methylthio)ethanthiol **36** [143].

Tris(2-mercaptoethyl)amin [114] wurde in Form seines Oxalatsalzes  $\text{NS}_3\text{-Ox}$  eingesetzt.

Sofern nicht explizit beschrieben, wurde folgende Standardprozedur zur Aufarbeitung von Reaktionsrohansätzen verwandt:

Aufnahme des Rohprodukts in Chloroform / Wasser gefolgt von mehrfacher Extraktion der wäßrigen Phase mit Chloroform; Waschen der vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung und anschließendes Trocknen über Magnesiumsulfat; Filtration und Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer.

## 10.2 Rhenium-Fettsäurekomplexe gemäß dem 'n+1'-Gemischtligandkonzept

### 10.2.1 Oxorhenium(V)-Fettsäurekomplexe gemäß dem '3+1'-Gemischtligandkonzept

#### 10.2.1.1 Synthese von $\omega$ -Mercapto-Fettsäureliganden

##### Darstellung von 11-Mercapto-6-thiaundecansäure **5d**

##### 5-(*p*-Methoxybenzylsulfanyl)pentan-1-ol **2**

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 192 mg (4.8 mmol) Natriumhydroxid in 25 mL Ethanol wurden unter Rühren zunächst 745 mg (4.8 mmol) *p*-Methoxybenzylmercaptan **1**, anschließend 585 mg (4.8 mmol) 5-Chlor-1-pentanol **16d** in je 5 mL Ethanol zugegeben. Der Ansatz wurde im schmelzenden Eisbad über Nacht gerührt, sodann das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt gemäß der Standardvorschrift aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc} = 5/1$ ) wurden 988 mg (86 %) von **2** als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.22$  (m, 2H, A-Teil AA'BB'-System,  $2\times\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.84 (m, 2H, B-Teil AA'BB'-System,  $2\times\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.66 (s, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.61 (t,  $^3J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.41 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 1.62–1.49 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 1.46–1.36 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 158.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{O}$ ), 130.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 129.8 ( $2\text{C}_{\text{ar}}$ ), 113.8 ( $2\text{C}_{\text{ar}}$ ), 62.7 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 35.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 32.2, 31.1, 28.9, 24.9.

CHS-Analyse:

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$ (240.37)	Ber.:	C: 64.96	H: 8.39	S: 13.34
	Gef.:	C: 64.85	H: 8.54	S: 13.19

##### 5-(*p*-Methoxybenzylsulfanyl)pentyl-1-bromid **3**

Eine Lösung von 2.38 g (7.16 mmol) Tetrabromkohlenstoff und 800 mg (3.33 mmol) Alkohol **2** in 25 mL Dichlormethan wurde bei 0 °C mit 1.88 g (7.15 mmol) Triphenylphosphan versetzt und nach langsamem Erwärmen 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand gemäß der Standardvorschrift aufgearbeitet. Durch Suspension des Rohproduktes in *n*-Hexan und anschließende Filtration konnte als Nebenprodukt gebildetes Triphenylphosphanoxid abgetrennt werden; säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/ $\text{Et}_2\text{O} = 10/1$ ) ergab schließlich 826 mg (82 %) des gewünschten Bromids **3** als farbloses Öl. **3** zeigt bei Raumtemperatur eine deutliche Tendenz zur Bildung zyklischer Sulfoniumsalze und wurde daher umgehend im nächsten Syntheseschritt umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.22$  (m, 2H, A-Teil AA'BB'-System,  $2\times\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.85 (m, 2H, B-Teil AA'BB'-System,  $2\times\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.66 (s, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.38 (t,  $^3J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 2.41 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 1.88–1.79 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.62–1.45 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 158.5 (C<sub>ar</sub>O), 130.4 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 129.8 (2C<sub>ar</sub>), 113.8 (2C<sub>ar</sub>), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 35.6 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>Br), 32.3, 30.9, 28.3, 27.3.

CHS-Analyse:

C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> BrOS (303.26)	Ber.:	C: 51.49	H: 6.31	S: 10.57
	Gef.:	C: 51.51	H: 6.06	S: 10.69

#### 11-(p-Methoxybenzylsulfanyl)-6-thiaundecansäure 4

135 mg (3.38 mmol) Natriumhydroxid wurden in 20 mg Ethanol gelöst und unter Rühren mit 225 mg (1.68 mmol) 5-Mercaptovaleriansäure **15** versetzt. Nach Zugabe von 500 mg (1.65 mmol) 5-(p-Methoxybenzylsulfanyl)pentyl-1-bromid **3** wurde 8 h unter Rückfluß erhitzt, bevor die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung mit 2 M wäßriger Zitronensäure neutralisiert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit wurde. Aufarbeitung des Rohprodukts in gewohnter Weise und anschließende Säulenchromatographie (n-Hexan/Et<sub>2</sub>O/HOAc = 65/35/1) ergab 516 mg (88 %) **4** als farblosen Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 7.22 (m, 2H, A-Teil AA'BB'-System, 2×CH<sub>ar</sub>), 6.84 (m, 2H, B-Teil AA'BB'-System, 2×CH<sub>ar</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>S), 2.51 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.48 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.40 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>S), 2.38 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.79–1.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.68–1.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.60–1.51 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.48–1.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 178.9 (COO), 158.5 (C<sub>ar</sub>O), 130.5 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 129.8 (2C<sub>ar</sub>), 113.8 (2C<sub>ar</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 35.6 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>COO), 31.9, 31.6, 31.1, 29.2, 28.9, 28.8, 28.1, 23.8.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 1703 ν(C=O), 1513 ν(C=C, Aromat), 1247 ν(C–O) cm<sup>-1</sup>.

CHS-Analyse:

C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (356.55)	Ber.:	C: 60.64	H: 7.92	S: 17.99
	Gef.:	C: 60.59	H: 8.13	S: 17.82

#### 11-Mercapto-6-thiaundecansäure 5d

300 mg (841 μmol) des Fettsäurederivats **4** wurden zusammen mit 250 μL Anisol bei 0 °C in 7.5 mL Trifluoressigsäure gelöst und anschließend mit 270 mg (847 μmol) Quecksilber(II)-acetat versetzt. Der Ansatz wurde 30 min im Eisbad gerührt, sodann vom Lösungsmittel befreit und im Hochvakuum getrocknet. Nach Zugabe von 10 mL Diethylether und 5 min Behandlung im Ultraschallbad hatte sich eine zähe, gummiartige Masse gebildet, die vom überstehenden Lösungsmittel abgetrennt und neuerlich im Hochvakuum getrocknet wurde. Zur Freisetzung der Thiolfunktion wurde H<sub>2</sub>S-Gas für 15 min durch eine Lösung des Rückstands in 10 mL absolutem Ethanol geleitet, anschließend ausgefallenes Quecksilbersulfid über Celite<sup>®</sup> abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung (n-Hexan/Et<sub>2</sub>O/HOAc = 75/25/1) konnten 148 mg (74 %) des reinen Fettsäureliganden **5d** als farbloses Öl isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 2.56–2.47 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>S), 2.37 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.78–1.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.68–1.53 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.52–1.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.34 (t, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1H, SH).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 179.7 (COO), 33.5 (2C; CH<sub>2</sub>COO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH), 31.9, 31.6, 29.0, 28.8, 27.5, 24.4, 23.7.

**CHS-Analyse:**

C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (236.40)	Ber.:	C: 50.81	H: 8.53	S: 27.13
	Gef.:	C: 50.98	H: 8.58	S: 26.87

**10.2.1.2 Synthese von Oxorhenium(V)-‘3+1’-Fettsäurekomplexen****Darstellung von Oxorhenium(V)-Komplexen mit tridentatem ‘SSS’-Chelator (7a-e)**

Zu einer Suspension von 50 mg (128  $\mu$ mol) Chloro(3-thiapentan-1,5-dithiolato)oxorhenium(V) **6** in 6 mL Acetonitril wurden unter Rühren 155  $\mu$ mol (1.2 eq) der entsprechenden  $\omega$ -Mercapto-Fettsäure **5a-e** zugesetzt und die Reaktionsmischung unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach 15 min war die Farbe des Ansatzes von blauviolett nach rotbraun umgeschlagen und eine dünn-schichtchromatographische Kontrolle (CHCl<sub>3</sub>/EtOAc = 5/1) des Reaktionsverlaufs zeigte den quantitativen Umsatz des Rheniumpräkursors an. Die Reaktionslösung wurde sodann in der Siedehitze eingedampft, der verbleibende Rückstand durch Säulenchromatographie (CHCl<sub>3</sub>/EtOAc/HOAc = 75/25/1) gereinigt und der rotbraune Fettsäurekomplex **7a-e** abschließend bei -20 °C aus CHCl<sub>3</sub> kristallisiert.

**(11-Thiolatoundecansäure)(3-thiapentan-1,5-dithiolato)oxorhenium(V) 7a**

Ausbeute: 66 mg (90 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**

$\delta$  = 11.97 (s, 1H, COOH), 4.28 (dd,  $J_1$  = 4.8 Hz,  $J_2$  = 13.1 Hz, 2H, A-Teil ABCD-System ‘SSS’), 4.04 (ddd,  $J_1$  = 1.2 Hz,  $J_2$  = 4.1 Hz,  $J_3$  = 10.6 Hz, 2H, B-Teil ABCD-System ‘SSS’), 3.63 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SRe), 3.01 (ddd,  $J_1$  = 4.2 Hz,  $J_2$  = 13.1 Hz,  $J_3$  = 14.4 Hz, 2H, C-Teil ABCD-System ‘SSS’), 2.22 (ddd,  $J_1$  = 4.8 Hz,  $J_2$  = 10.6 Hz,  $J_3$  = 14.5 Hz, 2H, D-Teil ABCD-System ‘SSS’), 2.18 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.79–1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.53–1.36 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.35–1.20 (m, 10H, 5×CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**

$\delta$  = 174.5 (COO), 45.6 (2C, Re(SCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> ‘SSS’), 43.1 (2C, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub> ‘SSS’), 36.3 (ReSCH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>COO), 32.7, 29.0, 28.9, 28.8 (2C), 28.6, 28.4, 24.5.

**IR (KBr):**

$\tilde{\nu}$  = 1706  $\nu$ (C=O), 959  $\nu$ (Re=O) cm<sup>-1</sup>.

**CHS-Analyse:**

C <sub>15</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> ReS <sub>4</sub> (571.86)	Ber.:	C: 31.50	H: 5.11	S: 22.43
	Gef.:	C: 31.25	H: 5.36	S: 22.47

**(15-Thiolatopentadecansäure)(3-thiapentan-1,5-dithiolato)oxorhenium(V) 7b**

Ausbeute: 71 mg (88 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ = 11.96 (s, 1H, COOH), 4.28 (dd,  $J_1 = 4.7$  Hz,  $J_2 = 13.0$  Hz, 2H, A-Teil ABCD-System "SSS"), 4.04 (ddd,  $J_1 = 1.0$  Hz,  $J_2 = 4.0$  Hz,  $J_3 = 10.6$  Hz, 2H, B-Teil ABCD-System "SSS"), 3.63 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SRe), 3.01 (ddd,  $J_1 = 4.2$  Hz,  $J_2 = 13.0$  Hz,  $J_3 = 14.3$  Hz, 2H, C-Teil ABCD-System "SSS"), 2.22 (ddd,  $J_1 = 4.7$  Hz,  $J_2 = 10.4$  Hz,  $J_3 = 14.6$  Hz, 2H, D-Teil ABCD-System "SSS"), 2.18 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.79–1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.53–1.36 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.34–1.19 (m, 18H, 9×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ = 174.5 (COO), 45.6 (2C, Re(SCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> "SSS"), 43.1 (2C, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub> "SSS"), 36.3 (ReSCH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>COO), 32.7, 29.1 (5C), 29.0, 28.8 (2C), 28.6, 28.4, 24.5.

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 1706$  ν(C=O), 959 ν(Re=O) cm<sup>-1</sup>.

CHS-Analyse:

C <sub>19</sub> H <sub>37</sub> O <sub>3</sub> ReS <sub>4</sub> (627.97)	Ber.:	C: 36.34	H: 5.94	S: 20.43
	Gef.:	C: 36.56	H: 6.05	S: 20.50

**(16-Thiolatohexadecansäure)(3-thiapentan-1,5-dithiolato)oxorhenium(V) 7c**

Ausbeute: 64 mg (78 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ = 11.96 (s, 1H, COOH), 4.28 (dd,  $J_1 = 4.8$  Hz,  $J_2 = 13.0$  Hz, 2H, A-Teil ABCD-System "SSS"), 4.04 (ddd,  $J_1 = 1.1$  Hz,  $J_2 = 4.0$  Hz,  $J_3 = 10.5$  Hz, 2H, B-Teil ABCD-System "SSS"), 3.63 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SRe), 3.01 (ddd,  $J_1 = 4.2$  Hz,  $J_2 = 13.0$  Hz,  $J_3 = 14.3$  Hz, 2H, C-Teil ABCD-System "SSS"), 2.22 (ddd,  $J_1 = 4.7$  Hz,  $J_2 = 10.6$  Hz,  $J_3 = 14.6$  Hz, 2H, D-Teil ABCD-System "SSS"), 2.18 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.79–1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.53–1.36 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.34–1.19 (m, 20H, 10×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

δ = 174.5 (COO), 45.5 (2C, Re(SCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> "SSS"), 43.1 (2C, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub> "SSS"), 36.3 (ReSCH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>COO), 32.7, 29.1 (3C), 29.0 (3C), 28.9, 28.8 (2C), 28.6, 28.4, 24.5.

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 1706$  ν(C=O), 959 ν(Re=O) cm<sup>-1</sup>.

CHS-Analyse:

C <sub>20</sub> H <sub>39</sub> O <sub>3</sub> ReS <sub>4</sub> (642.00)	Ber.:	C: 37.42	H: 6.12	S: 19.98
	Gef.:	C: 37.46	H: 6.05	S: 19.64

**(11-Thiolato-6-thiaundecansäure)(3-thiapentan-1,5-dithiolato)oxorhenium(V) 7d**

Ausbeute: 62 mg (82 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 4.27 (dd,  $J_1 = 4.7$  Hz,  $J_2 = 13.4$  Hz, 2H, A-Teil ABCD-System "SSS"), 3.91 (ddd,  $J_1 = 1.2$  Hz,  $J_2 = 4.0$  Hz,  $J_3 = 10.1$  Hz, 2H, B-Teil ABCD-System "SSS"), 3.82 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SRe), 3.09 (ddd,  $J_1 = 4.2$  Hz,  $J_2 = 13.2$  Hz,  $J_3 = 14.4$  Hz, 2H, C-Teil ABCD-System "SSS"), 2.52 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.38 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.96 (ddd,  $J_1 = 4.7$  Hz,  $J_2 = 10.1$  Hz,  $J_3 = 14.6$  Hz, 2H, D-Teil ABCD-System "SSS"), 1.95–1.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.78–1.56 (m, 8H, 4×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 179.1 (COO), 46.7 (2C, Re(SCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> "SSS"), 43.7 (2C, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub> "SSS"), 37.5 (ReSCH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>COO), 32.5, 32.0, 31.6, 29.4, 28.9, 28.2, 23.8.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 1698 ν(C=O), 959 ν(Re=O) cm<sup>-1</sup>.

CHS-Analyse:

C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> ReS <sub>5</sub> (589.90)	Ber.:	C: 28.51	H: 4.61	S: 27.18
	Gef.:	C: 28.69	H: 4.61	S: 27.08

### (17-Thiolato-6-thiaheptadecansäure)(3-thiapentan-1,5-dithiolato)oxorhenium(V) 7e

Ausbeute: 81 mg (94 %).

Zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle von **7e** wurden durch langsames Eindampfen einer gesättigten CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>CN-Lösung bei Raumtemperatur erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 4.28 (dd, *J*<sub>1</sub> = 4.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 13.3 Hz, 2H, A-Teil ABCD-System "SSS"), 3.91 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 1.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4.1 Hz, *J*<sub>3</sub> = 10.2 Hz, 2H, B-Teil ABCD-System "SSS"), 3.83 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SRe), 3.10 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 4.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 13.2 Hz, *J*<sub>3</sub> = 14.4 Hz, 2H, C-Teil ABCD-System "SSS"), 2.52 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.49 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.38 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.95 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 4.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10.1 Hz, *J*<sub>3</sub> = 14.7 Hz, 2H, D-Teil ABCD-System "SSS"), 1.93–1.83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.79–1.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.69–1.46 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.41–1.23 (m, 12H, 6×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 178.2 (COO), 46.7 (2C, Re(SCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> "SSS"), 43.7 (2C, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub> "SSS"), 38.0 (ReSCH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>COO), 33.0, 32.1, 31.6, 29.7, 29.5 (3C), 29.4, 29.2, 29.1, 28.9 (2C), 23.8.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 1704 ν(C=O), 958 ν(Re=O) cm<sup>-1</sup>.

CHS-Analyse:

C <sub>20</sub> H <sub>39</sub> O <sub>3</sub> ReS <sub>5</sub> (674.06)	Ber.:	C: 35.64	H: 5.83	S: 23.79
	Gef.:	C: 35.49	H: 6.10	S: 23.53

### Darstellung von Oxorhenium(V)-Komplexen mit tridentatem "SNS"-Chelator (11a-e)

#### Syntheseweg A (ausgehend von ReOCl<sub>3</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> **9**):

Zu einer Lösung aus 270 μmol (1.2 eq) ω-Mercapto-Fettsäure **5a-e** und 56 mg (232 μmol) mono-Bis(2-mercaptoethyl)methylammoniumoxalat **8** in 8 mL Methanol wurden unter Rühren 195 mg (234 μmol) Trichloro-bis(triphenylphosphan)oxorhenium(V) **9** und 4 mL 1 M methanolische Natriumacetatlösung zugegeben, anschließend die Reaktionsmischung für 4 h unter Rückfluß erhitzt. Der erkaltete Ansatz wurde mit 2 M Zitronensäure neutralisiert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in gewohnter Weise aufgearbeitet. Die Isolation des tiefgrünen Komplexes **11a-e** erfolgte durch zweifache, säulenchromatographische Reinigung (1. CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 15/1; 2. CHCl<sub>3</sub>/Aceton = 5/1) und anschließende Kristallisation aus Methanol bei -20 °C.

**Syntheseweg B (ausgehend von [NBu<sub>4</sub>][ReOCl<sub>4</sub>] 10):**

240  $\mu\text{mol}$  (1.2 eq)  $\omega$ -Mercapto-Fettsäure **5a-e** und 50 mg (207  $\mu\text{mol}$ ) mono-Bis(2-mercaptoethyl)methylammoniumoxalat **8** wurden in 8 mL Methanol gelöst und unter Rühren mit 125 mg (213  $\mu\text{mol}$ ) Tetra(n-butyl)ammonium-tetrachlorooxorhenat(V) **10** sowie 4 mL methanolischer Natriumacetatlösung versetzt. Nach 12 h Rühren bei 30 °C wurde mit 2 M Zitronensäure neutralisiert und der Ansatz schließlich analog zu Syntheseweg A aufgearbeitet.

**(11-Thiolatoundecansäure)[3-(N-methyl)azapentan-1,5-dithiolato]oxorhenium(V) 11a**

Syntheseweg A; Ausbeute: 82 mg (62 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 3.9–3.5 (br, 2H, CH<sub>2</sub>SRe), 3.59–3.50 (m, 2H, "SNS"), 3.35 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.21–3.10 (m, 4H, "SNS"), 2.67–2.58 (m, 2H, "SNS"), 2.35 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.90–1.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.67–1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.52–1.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.38–1.24 (m, 10H, 5×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 178.3 (COO), 68.7 (ReSCH<sub>2</sub>), 52.6 (2C, Re(SCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> "SNS"), 45.0 (2C, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub> "SNS"), 41.5 (NCH<sub>3</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>COO), 32.8, 29.4 (2C), 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 24.7.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 1708  $\nu$ (C=O), 950  $\nu$ (Re=O) cm<sup>-1</sup>.

CHNS-Analyse:

C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> NO <sub>3</sub> ReS <sub>3</sub> (568.84)	Ber.:	C: 33.78	H: 5.67	N: 2.46	S: 16.91
	Gef.:	C: 33.86	H: 5.67	N: 2.60	S: 16.91

**(15-Thiolatopentadecansäure)[3-(N-methyl)azapentan-1,5-dithiolato]oxorhenium(V) 11b**

Syntheseweg A; Ausbeute: 93 mg (64 %).

Kristalle für Röntgenstrukturuntersuchungen wurden durch langsames Eindampfen einer konzentrierten, methanolischen Lösung von **11b** bei Raumtemperatur erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 3.9–3.5 (br, 2H, CH<sub>2</sub>SRe), 3.59–3.50 (m, 2H, "SNS"), 3.35 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.21–3.10 (m, 4H, "SNS"), 2.67–2.57 (m, 2H, "SNS"), 2.35 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.90–1.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.67–1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.52–1.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.38–1.21 (m, 18H, 9×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 179.0 (COO), 68.7 (ReSCH<sub>2</sub>), 52.6 (2C, Re(SCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> "SNS"), 45.0 (2C, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub> "SNS"), 41.5 (NCH<sub>3</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>COO), 32.9, 29.6 (4C), 29.5 (2C), 29.4, 29.2 (2C), 29.0, 24.7.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 1705  $\nu$ (C=O), 950  $\nu$ (Re=O) cm<sup>-1</sup>.

CHNS-Analyse:

C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> NO <sub>3</sub> ReS <sub>3</sub> (624.95)	Ber.:	C: 38.44	H: 6.45	N: 2.24	S: 15.39
	Gef.:	C: 38.51	H: 6.34	N: 2.21	S: 15.42

**(16-Thiolatohexadecansäure)[3-(N-methyl)azapentan-1,5-dithiolato]oxorhenium(V) 11c**

Syntheseweg B; Ausbeute: 71 mg (54 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 3.9–3.5 (br, 2H,  $\text{CH}_2\text{SRe}$ ), 3.59–3.50 (m, 2H, "SNS"), 3.35 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.21–3.10 (m, 4H, "SNS"), 2.67–2.57 (m, 2H, "SNS"), 2.35 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.90–1.80 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.67–1.58 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.52–1.43 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.38–1.20 (m, 20H,  $10 \times \text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 179.0 (COO), 68.7 ( $\text{ReSCH}_2$ ), 52.6 (2C,  $\text{Re}(\text{SCH}_2)_2$  "SNS"), 45.0 (2C,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$  "SNS"), 41.5 ( $\text{NCH}_3$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 32.9, 29.6 (6C), 29.5, 29.4, 29.2 (2C), 29.0, 24.7.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 1708  $\nu(\text{C=O})$ , 950  $\nu(\text{Re=O})$   $\text{cm}^{-1}$ .

CHNS-Analyse:

$\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{NO}_3\text{ReS}_3$ (638.97)	Ber.: C: 39.47	H: 6.63	N: 2.19	S: 15.06
	Gef.: C: 39.42	H: 6.43	N: 2.44	S: 15.10

**(11-Thiolato-6-thiaundecansäure)[3-(N-methyl)azapentan-1,5-dithiolato]oxorhenium(V) 11d**

Syntheseweg B; Ausbeute: 70 mg (59 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 3.9–3.5 (br, 2H,  $\text{CH}_2\text{SRe}$ ), 3.59–3.50 (m, 2H, "SNS"), 3.35 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.20–3.10 (m, 4H, "SNS"), 2.68–2.58 (m, 2H, "SNS"), 2.52 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.51 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.38 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.93–1.82 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.78–1.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.68–1.52 (m, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 178.8 (COO), 68.7 ( $\text{ReSCH}_2$ ), 52.6 (2C,  $\text{Re}(\text{SCH}_2)_2$  "SNS"), 44.6 (2C,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$  "SNS"), 41.5 ( $\text{NCH}_3$ ), 33.4 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 32.3, 32.0, 31.5, 29.5, 28.9, 28.3, 23.8.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 1706  $\nu(\text{C=O})$ , 950  $\nu(\text{Re=O})$   $\text{cm}^{-1}$ .

CHNS-Analyse:

$\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{ReS}_4$ (586.88)	Ber.: C: 30.70	H: 5.15	N: 2.39	S: 21.86
	Gef.: C: 30.72	H: 5.09	N: 2.34	S: 21.65

**(17-Thiolato-6-thiaheptadecansäure)[3-(N-methyl)azapentan-1,5-dithiolato]oxorhenium(V) 11e**

Syntheseweg A; Ausbeute: 94 mg (60 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 3.9–3.5 (br, 2H,  $\text{CH}_2\text{SRe}$ ), 3.59–3.50 (m, 2H, "SNS"), 3.35 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.21–3.10 (m, 4H, "SNS"), 2.67–2.58 (m, 2H, "SNS"), 2.52 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.49 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.38 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.90–1.79 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.79–1.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.69–1.52 (m, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.52–1.43 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.40–1.23 (m, 10H,  $5 \times \text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 178.3 (COO), 68.7 ( $\text{ReSCH}_2$ ), 52.6 (2C,  $\text{Re}(\text{SCH}_2)_2$  "SNS"), 45.0 (2C,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$  "SNS"), 41.5 ( $\text{NCH}_3$ ), 33.3 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 32.8, 32.1, 31.6, 29.7, 29.5 (3C), 29.4, 29.2 (2C), 28.9 (2C), 23.8.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 1711  $\nu(\text{C=O})$ , 948  $\nu(\text{Re=O})$   $\text{cm}^{-1}$ .

CHNS-Analyse:

$\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{NO}_3\text{ReS}_4$ (671.04)	Ber.: C: 37.59	H: 6.31	N: 2.09	S: 19.11
	Gef.: C: 37.62	H: 6.20	N: 2.36	S: 19.10

## 10.2.2 Rhenium(III)-Fettsäurekomplexe gemäß dem '4+1'-Gemischtligandkonzept

### 10.2.2.1 Synthese von $\omega$ -Isocyan-Fettsäureliganden

#### *Darstellung von $\omega$ -Amino-Fettsäuremethylester Hydrochloriden (13a-c) aus freien $\omega$ -Amino-Fettsäuren*

Zu einer Suspension von 10 mmol der entsprechenden  $\omega$ -Amino-Fettsäure **12a-c** in 30 mL absolutem Methanol wurde unter Eiskühlung 1.0 mL (14 mmol) frisch destilliertes Thionylchlorid tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung sodann 2 h unter Rückfluß erhitzt. Der nunmehr klare Ansatz wurde nach Erkalten am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mehrfach gründlich mit Diethylether gewaschen. Die anfallenden, farblosen Hydrochloride **13a-c** wiesen im NMR-Spektrum keinerlei Verunreinigungen auf und wurden daher ohne weitere Aufarbeitungsschritte in Folgereaktionen eingesetzt. Analytische Proben wurden durch Kristallisation aus Methanol bei -40 °C erhalten.

#### **11-Aminoundecansäuremethylester Hydrochlorid 13a**

Ausbeute: 2.42 g (96 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):

$\delta$  = 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.92 (t, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.31 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.72–1.55 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.45–1.28 (m, 12H, 6×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):

$\delta$  = 176.0 (COO), 52.0 (OCH<sub>3</sub>), 40.8 (CH<sub>2</sub>N), 34.8 (CH<sub>2</sub>COO), 30.4 (2C), 30.3, 30.2, 30.1, 28.6, 27.4, 26.0.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 3040  $\nu$ (-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1727  $\nu$ (C=O), 1178  $\nu$ (C-O) cm<sup>-1</sup>.

CHN-Analyse:

C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl (251.80)	Ber.:	C: 57.24	H: 10.41	N: 5.56
	Gef.:	C: 57.23	H: 10.41	N: 5.46

#### **12-Aminododecansäuremethylester Hydrochlorid 13b**

Ausbeute: 2.58 g (97 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):

$\delta$  = 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.92 (t, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.31 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.71–1.55 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.45–1.27 (m, 14H, 7×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):

$\delta$  = 176.0 (COO), 52.0 (OCH<sub>3</sub>), 40.8 (CH<sub>2</sub>N), 34.8 (CH<sub>2</sub>COO), 30.5 (2C), 30.4, 30.3, 30.2, 30.1, 28.6, 27.4, 26.0.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 3034  $\nu$ (-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1734  $\nu$ (C=O), 1176  $\nu$ (C-O) cm<sup>-1</sup>.

CHN-Analyse:

C <sub>13</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl (265.82)	Ber.:	C: 58.74	H: 10.62	N: 5.27
	Gef.:	C: 58.69	H: 10.44	N: 5.17

**15-Aminopentadecansäuremethylester Hydrochlorid 13c**

Ausbeute: 2.98 g (97 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):

δ = 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.91 (t, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.31 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.70–1.55 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.44–1.46 (m, 20H, 10×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):

δ = 176.0 (COO), 52.0 (OCH<sub>3</sub>), 40.8 (CH<sub>2</sub>N), 34.8 (CH<sub>2</sub>COO), 30.7 (3C), 30.6 (2C), 30.5, 30.4, 30.2 (2C), 28.6, 27.5, 26.0.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 3025 ν(-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1737 ν(C=O), 1175 ν(C–O) cm<sup>-1</sup>.

CHN-Analyse:

C <sub>16</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl (307.90)	Ber.: C: 62.41	H: 11.13	N: 4.55
	Gef.: C: 62.24	H: 11.21	N: 4.51

**Darstellung von ω-Formamido-Fettsäuremethylestern (22a-c) aus ω-Amino-Fettsäuremethylester Hydrochloriden**

5.0 mmol ω-Amino-Fettsäureester Hydrochlorid **13a-c** in 20 mL Methanol wurden mit 20 mL Ethylformiat und 750 μL (5.4 mmol) Triethylamin 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand gemäß der Standardvorschrift aufgearbeitet, wobei das entsprechende Formamid **22a-c** in hoher Reinheit als farbloser Feststoff anfiel. Proben für analytische Zwecke wurden säulenchromatographisch (CHCl<sub>3</sub>/EtOAc = 2/1) weiter aufgetrennt.

**11-Formamidoundecansäuremethylester 22a**

Ausbeute: 1.09 g (90 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):

δ = 8.01 (s, 1H, NCHO), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.31 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.65–1.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.55–1.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.39–1.26 (m, 12H, 6×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):

δ = 176.0 (COO), 163.7 (NCHO), 52.0 (OCH<sub>3</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>N), 34.8 (CH<sub>2</sub>COO), 30.6, 30.5, 30.3 (3C), 30.2, 27.9, 26.0.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 3277, 3063 ν(NH); 1737 ν(C=O, Ester); 1647 ν(C=O, Amid); 1174 ν(C–O) cm<sup>-1</sup>.

CHN-Analyse:

C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> (243.35)	Ber.: C: 64.16	H: 10.35	N: 5.76
	Gef.: C: 64.32	H: 10.24	N: 5.68

**12-Formamidododecansäuremethylester 22b**

Ausbeute: 1.18 g (92 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):

δ = 8.01 (s, 1H, NCHO), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.31 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.66–1.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.55–1.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.40–1.26 (m, 14H, 7×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):

δ = 176.0 (COO), 163.7 (NCHO), 52.0 (OCH<sub>3</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>N), 34.8 (CH<sub>2</sub>COO), 30.6 (2C), 30.5, 30.4, 30.3 (2C), 30.2, 27.9, 26.0.

IR (KBr):

$\bar{\nu}$  = 3280, 3081 ν(NH); 1740 ν(C=O, Ester); 1650 ν(C=O, Amid); 1175 ν(C–O) cm<sup>-1</sup>.

CHN-Analyse:

C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub> (257.37)	Ber.:	C: 65.33	H: 10.57	N: 5.44
	Gef.:	C: 65.19	H: 10.20	N: 5.36

### 15-Formamidopentadecansäuremethylester 22c

Ausbeute: 1.32 g (88 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):

δ = 8.01 (s, 1H, NCHO), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.31 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.65–1.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.55–1.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.39–1.26 (m, 20H, 10×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):

δ = 176.0 (COO), 163.7 (NCHO), 52.0 (OCH<sub>3</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>N), 34.8 (CH<sub>2</sub>COO), 30.7 (5C), 30.6, 30.4 (3C), 30.2, 27.9, 26.0.

IR (KBr):

$\bar{\nu}$  = 3296, 3069 ν(NH); 1739 ν(C=O, Ester); 1646 ν(C=O, Amid); 1176 ν(C–O) cm<sup>-1</sup>.

CHN-Analyse:

C <sub>17</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>3</sub> (299.45)	Ber.:	C: 68.19	H: 11.11	N: 4.68
	Gef.:	C: 68.29	H: 10.82	N: 4.66

### Darstellung von 5-Mercaptovaleriansäure 15

5.00 g (27.6 mmol) 5-Bromvaleriansäure **14** wurden in 50 mL Ethanol gelöst und mit 3.15 g (41.4 mmol) Thioharnstoff versetzt, anschließend die Reaktionsmischung 8 h unter Rückfluß erhitzt. Der erkaltete Ansatz wurde sodann im Ölpumpenvakuum vom Lösungsmittel befreit, bevor der verbleibende Rückstand mit 50 mL 7.5 M Natronlauge weitere 4 h refluxiert wurde. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung vorsichtig mit 2.5 M Schwefelsäure angesäuert und gemäß der Standardvorschrift aufgearbeitet. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch fraktionierte Destillation, wobei die Produktfraktion bei 102–104 °C / 0.7 Torr siedete. Die Ausbeute an farblosem Öl **15** betrug 3.28 g (88 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 10.7 (br, 1H, COOH), 2.54 (q, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>S), 2.37 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.79–1.62 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.36 (t, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H, SH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 179.9 (COO); 33.4, 33.1 (CH<sub>2</sub>COO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S); 24.1, 23.2 (CH<sub>2</sub>S, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO).

CHS-Analyse:

C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> S (134.20)	Ber.:	C: 44.75	H: 7.51	S: 23.89
	Gef.:	C: 44.43	H: 7.74	S: 23.50

**Darstellung von  $\omega$ -Hydroxy-6-thia-Fettsäuremethylestern (17d-h)**

Zu einer Lösung von 990 mg (15.0 mmol) Kaliumhydroxid (Gehalt ~ 85 %) in 50 mL absolutem Ethanol wurde unter Rühren 1.00 g (7.45 mmol) 5-Mercaptovaleriansäure **15** in 10 mL Ethanol zugetropft, anschließend 7.45 mmol des entsprechenden  $\alpha,\omega$ -Halogenhydrins **16d-h** zugegeben. Nach 16 h Erhitzen unter Rückfluß wurde vom ausgefallenen Kaliumsalz abfiltriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Reaktionsansatz gemäß der Standardprozedur aufgearbeitet. Zur Veresterung wurde das rohe  $\omega$ -Hydroxy-Fettsäurederivat in 25 mL Methanol gelöst, mit 0.25 mL konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 12 h unter Rückfluß erhitzt. Der erkaltete Ansatz wurde sodann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, nach Entfernen des Lösungsmittels in gewohnter Weise extrahiert und schließlich durch Säulenchromatographie ( $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}/\text{HOAc} = 90/10/0.1$ ) gereinigt.

**11-Hydroxy-6-thiaundecansäuremethylester 17d**

Ausbeute: 1.43 g (82 %); farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 3.67$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.65 (q,  $^3J = 5.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.51 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.33 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.77–1.69 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.65–1.55 (m, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.50–1.41 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.33 (t,  $^3J = 5.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 173.9$  (COO), 62.7 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 51.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 32.3, 32.0, 31.6, 29.3, 29.0, 25.0, 24.1.

CHS-Analyse:

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$ (234.36)	Ber.:	C: 56.38	H: 9.46	S: 13.68
	Gef.:	C: 56.19	H: 9.17	S: 13.73

**12-Hydroxy-6-thiadodecansäuremethylester 17e**

Ausbeute: 1.57 g (85 %); farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 3.65$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.62 (t,  $^3J = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.50 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.49 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.32 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.77–1.66 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.65–1.51 (m, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.51–1.45 (br, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.45–1.31 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 173.9$  (COO), 62.9 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 51.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 32.6, 32.0, 31.6, 29.5, 29.0, 28.6, 25.3, 24.1.

CHS-Analyse:

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}$ (248.39)	Ber.:	C: 58.03	H: 9.74	S: 12.91
	Gef.:	C: 57.94	H: 9.46	S: 13.04

**13-Hydroxy-6-thiatridecansäuremethylester 17f**

Ausbeute: 1.52 g (78 %); farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.50 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.48 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.32 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.77–1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.65–1.50 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.43–1.26 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 173.9 (COO), 62.9 (CH<sub>2</sub>OH), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>COO), 32.6, 32.0, 31.6, 29.5, 29.0, 28.9, 28.8, 25.6, 24.1.

CHS-Analyse:

C <sub>13</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub> S (262.41)	Ber.:	C: 59.50	H: 9.99	S: 12.22
	Gef.:	C: 59.39	H: 9.65	S: 11.93

**15-Hydroxy-6-thiapentadecansäuremethylester 17g**

Ausbeute: 1.71 g (79 %); farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (t, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.50 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.48 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.32 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.76–1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.64–1.50 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.40–1.24 (m, 10H, 5×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 173.9 (COO), 63.0 (CH<sub>2</sub>OH), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>COO), 32.7, 32.1, 31.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.1, 29.0, 28.8, 25.6, 24.1.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 3424 ν(OH), 1730 ν(C=O), 1174 ν(C–O) cm<sup>-1</sup>.

CHS-Analyse:

C <sub>15</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub> S (290.47)	Ber.:	C: 62.03	H: 10.41	S: 11.04
	Gef.:	C: 61.89	H: 10.07	S: 10.82

**17-Hydroxy-6-thiaheptadecansäuremethylester 17h**

Ausbeute: 1.94 g (82 %); farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.63 (t, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.51 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.49 (t, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.33 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.78–1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.66–1.51 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.41–1.22 (m, 14H, 7×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 173.9 (COO), 63.0 (CH<sub>2</sub>OH), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>COO), 32.8, 32.1, 31.6, 29.6, 29.5 (3C), 29.4, 29.2, 29.0, 28.9, 25.7, 24.1.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 3424, 3360 ν(OH); 1730 ν(C=O); 1174 ν(C–O) cm<sup>-1</sup>.

CHS-Analyse:

C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> S (318.52)	Ber.:	C: 64.10	H: 10.76	S: 10.07
	Gef.:	C: 64.19	H: 10.57	S: 9.87

**Darstellung von  $\omega$ -Chlor-6-thia-Fettsäuremethylestern (18d-g)**

Zu 5.00 mmol  $\omega$ -Hydroxy-Fettsäureester **17d-g** in 25 mL absolutem Chloroform wurden unter Eiskühlung 475  $\mu$ L (6.53 mmol) frisch destilliertes Thionylchlorid, verdünnt in 10 mL Chloroform, zugetropft und der Ansatz sodann bis zum vollständigen Umsatz des Alkohols (DC-Kontrolle  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc} = 4/1$ ) auf 60 °C erwärmt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand nach dem Standardverfahren aufgearbeitet. Die Reinigung der Rohprodukte erfolgte säulenchromatographisch ( $n$ -Hexan/EtOAc = 9/1), wobei die entsprechenden  $\omega$ -Chlor-Fettsäureester **18d-g** als farblose Öle anfielen.

**11-Chlor-6-thiaundecansäuremethylester 18d**

Ausbeute: 174 mg (14 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 3.66$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.53 (t,  $^3J = 6.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2.51 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.33 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.82–1.68 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1.65–1.48 (m, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 173.8$  (COO), 51.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 44.8 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 32.2, 31.8, 31.7, 29.0, 28.9, 26.1, 24.1.

CHS-Analyse:

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{ClO}_2\text{S}$ (252.81)	Ber.:	C: 52.26	H: 8.37	S: 12.68
	Gef.:	C: 51.92	H: 7.98	S: 12.65

**12-Chlor-6-thiadodecansäuremethylester 18e**

Ausbeute: 988 mg (74 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 3.66$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.53 (t,  $^3J = 6.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2.51 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.50 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.33 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.82–1.67 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1.66–1.54 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1.50–1.35 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 173.9$  (COO), 51.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.0 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 32.4, 32.0, 31.7, 29.4, 29.0, 28.1, 26.5, 24.1.

CHS-Analyse:

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{ClO}_2\text{S}$ (266.83)	Ber.:	C: 54.02	H: 8.69	S: 12.02
	Gef.:	C: 54.17	H: 8.55	S: 12.21

**13-Chlor-6-thiatridecansäuremethylester 18f**

Ausbeute: 1.06 g (75 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 3.65$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.51 (t,  $^3J = 6.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2.49 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.48 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.32 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.80–1.65 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1.64–1.51 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1.47–1.26 (m, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 173.8 (COO), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 45.0 (CH<sub>2</sub>Cl), 33.6 (CH<sub>2</sub>COO), 32.5, 32.0, 31.6, 29.4, 29.0, 28.6, 28.4, 26.7, 24.1.

**CHS-Analyse:**

C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> ClO <sub>2</sub> S (280.86)	Ber.:	C: 55.59	H: 8.97	S: 11.42
	Gef.:	C: 55.25	H: 8.64	S: 11.55

**15-Chlor-6-thiapentadecansäuremethylester 18g**

Ausbeute: 1.20 g (78 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (t, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2.50 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.48 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.33 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.80–1.68 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.65–1.51 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.46–1.25 (m, 10H, 5×CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 173.8 (COO), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 45.1 (CH<sub>2</sub>Cl), 33.6 (CH<sub>2</sub>COO), 32.6, 32.1, 31.6, 29.6, 29.3, 29.1, 29.0, 28.8 (2C), 26.8, 24.1.

**CHS-Analyse:**

C <sub>15</sub> H <sub>29</sub> ClO <sub>2</sub> S (308.91)	Ber.:	C: 58.32	H: 9.46	S: 10.38
	Gef.:	C: 58.10	H: 9.35	S: 10.63

**Darstellung von  $\omega$ -Brom-6-thiaheptadecansäuremethylester 18h**

Eine Lösung von 500 mg (1.57 mmol)  $\omega$ -Hydroxy-Fettsäureester **17h** und 820 mg (3.13 mmol) Triphenylphosphan in 10 mL Dioxan wurde bei 10 °C unter Rühren mit 560 mg (3.15 mmol) N-Bromsuccinimid versetzt, der Ansatz 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Standardaufarbeitung des Reaktionsrückstandes ergab ein orangebraunes Rohprodukt, welches zur Abtrennung des Phosphanoxids zunächst in n-Hexan suspendiert und nach Filtration mittels Säulenchromatographie (n-Hexan/EtOAc = 10/1) gereinigt wurde. Die Ausbeute an farblosem Feststoff **18h** betrug 514 mg (86 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.39 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 2.49 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.48 (t, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.32 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.88–1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.77–1.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.64–1.50 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.45–1.22 (m, 14H, 7×CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 173.8 (COO), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>Br), 33.6 (CH<sub>2</sub>COO), 32.8, 32.1, 31.6, 29.6, 29.4 (2C), 29.3, 29.2, 29.0, 28.8, 28.7, 28.1, 24.1.

**IR (KBr):**

$\tilde{\nu}$  = 1738  $\nu$ (C=O), 1175  $\nu$ (C–O), 646  $\nu$ (C–Br) cm<sup>-1</sup>.

**CHS-Analyse:**

C <sub>17</sub> H <sub>33</sub> BrO <sub>2</sub> S (381.42)	Ber.:	C: 53.53	H: 8.72	S: 8.41
	Gef.:	C: 53.48	H: 8.41	S: 8.43

**Darstellung von  $\omega$ -Azido-6-thia-Fettsäuremethylestern (20d-h)**

4.00 mmol  $\omega$ -Halogen-Fettsäureester **18d-h**, 1.30 g (20.0 mmol) Natriumazid und 30 mg (0.2 mmol) Natriumiodid in 25 mL Dimethylsulfoxid wurden 16 h bei 50 °C gerührt, anschließend der Reaktionsansatz mit 150 mL Wasser verdünnt und mehrfach mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und der Rückstand nach Entfernen des Lösungsmittels säulenchromatographisch (n-Hexan/EtOAc = 9/1) gereinigt. Die gewünschten  $\omega$ -Azido-Fettsäureester **20d-h** lagen bei Raumtemperatur als farblose Öle vor.

**11-Azido-6-thiaundecansäuremethylester 20d**

Ausbeute: 920 mg (89 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 3.66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.27 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 2.50 (2xt,  $^3J_1 = 7.2$  Hz,  $^3J_2 = 7.3$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.32 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.76–1.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.65–1.56 (m, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.50–1.42 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 173.8 (COO), 51.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 51.3 ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 33.5 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 31.8, 31.7, 29.1, 29.0, 28.5, 25.9, 24.1.

CHNS-Analyse:

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (259.37)	Ber.:	C: 50.94	H: 8.16	N: 16.20	S: 12.36
	Gef.:	C: 50.69	H: 8.22	N: 16.12	S: 12.40

**12-Azido-6-thiadodecansäuremethylester 20e**

Ausbeute: 1.01 g (92 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 3.66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.26 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 2.51 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.50 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.33 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.78–1.67 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.66–1.54 (m, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.46–1.32 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 173.8 (COO), 51.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 51.3 ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 31.9, 31.7, 29.4, 29.0, 28.7, 28.3, 26.3, 24.1.

CHNS-Analyse:

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (273.40)	Ber.:	C: 52.72	H: 8.48	N: 15.37	S: 11.73
	Gef.:	C: 52.55	H: 8.37	N: 15.77	S: 11.99

**13-Azido-6-thiatridecansäuremethylester 20f**

Ausbeute: 1.04 g (90 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 3.66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.25 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 2.50 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.49 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.32 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.77–1.67 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.65–1.52 (m, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.43–1.26 (m, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 173.8$  (COO), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 51.4 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>COO), 32.0, 31.6, 29.4, 29.0, 28.7 (3C), 26.5, 24.1.

CHNS-Analyse:

$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (287.43)	Ber.:	C: 54.32	H: 8.77	N: 14.62	S: 11.16
	Gef.:	C: 54.25	H: 8.63	N: 14.47	S: 11.37

### 15-Azido-6-thiapentadecansäuremethylester 20g

Ausbeute: 1.11 g (88 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 3.65$  (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.24 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 2.49 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.48 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.32 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.76–1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.64–1.50 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.40–1.24 (m, 10H, 5×CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 173.8$  (COO), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 51.4 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>COO), 32.0, 31.6, 29.5, 29.3, 29.0 (3C), 28.8, 28.7, 26.6, 24.1.

CHNS-Analyse:

$\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (315.48)	Ber.:	C: 57.11	H: 9.27	N: 13.32	S: 10.16
	Gef.:	C: 57.21	H: 8.96	N: 13.01	S: 10.38

### 17-Azido-6-thiaheptadecansäuremethylester 20h

Ausbeute: 1.26 g (92 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 3.64$  (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 2.49 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.47 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.31 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.76–1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.64–1.49 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.40–1.20 (m, 14H, 7×CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 173.8$  (COO), 51.4 (2C; OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>COO), 32.0, 31.6, 29.6, 29.4 (3C), 29.1, 29.0 (2C), 28.8, 28.7, 26.6, 24.1.

CHNS-Analyse:

$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (343.53)	Ber.:	C: 59.44	H: 9.68	N: 12.23	S: 9.33
	Gef.:	C: 59.29	H: 9.80	N: 12.09	S: 9.41

### Darstellung von $\omega$ -Amino-6-thia-Fettsäuremethylestern (21d-h)

3.50 mmol  $\omega$ -Azido-Fettsäureester 20d-h und 1.00 g (3.80 mmol) Triphenylphosphan in 25 mL Tetrahydrofuran wurden unter Rühren mit 110  $\mu\text{L}$  (6.10 mmol) entionisiertem Wasser versetzt und der Reaktionsansatz 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde sodann am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand gemäß der Standardvorschrift aufgearbeitet und das Rohprodukt ohne weitere Aufarbeitung in der folgenden Formylierungsreaktion umgesetzt.

Die Isolation der als Zwischenstufe anfallenden  $\omega$ -Amino-Fettsäureester 21d-h wurde exemplarisch am Beispiel des 6-Thiaheptadecansäurederivats 21h durchgeführt. Hierzu wurde das Rohprodukt in der Wärme in n-Hexan/Aceton (5/1) suspendiert, von ungelöstem Phosphanoxid abfiltriert und der Rückstand mittels Säulenchromatographie ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NMe}_3$  45% aq. =

100/10/1) gereinigt. Zur Überführung in das stabilere Hydrochlorid wurde die Produktfraktion mit entionisiertem Wasser neutral gewaschen, die organische Phase mit einem Überschuß konzentrierter Salzsäure versetzt, und nach Trocknung über Magnesiumsulfat die Reinkomponente **13h** bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  aus Methanol kristallisiert.

### **17-Amino-6-thiaheptadecansäuremethylester Hydrochlorid 13h**

Ausbeute: 879 mg (71 %); farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ ):

$\delta = 3.66$  (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.92 (t,  $^3J = 7.8$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.51 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.50 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.35 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.75–1.52 (m, 8H, 4×CH<sub>2</sub>), 1.45–1.28 (m, 14H, 7×CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, MeOH- $d_4$ ):

$\delta = 175.7$  (COO), 52.0 (OCH<sub>3</sub>), 40.8 (CH<sub>2</sub>N), 34.3 (CH<sub>2</sub>COO), 32.8, 32.4, 30.7, 30.6 (2C), 30.5, 30.3, 30.2, 30.1, 29.9, 28.6, 27.5, 25.1.

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 3036$   $\nu$ (–NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1728  $\nu$ (C=O), 1177  $\nu$ (C–O)  $\text{cm}^{-1}$ .

CHNS-Analyse:

C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>2</sub> S·HCl (354.00)	Ber.:	C: 57.68	H: 10.25	N: 3.96	S: 9.06
	Gef.:	C: 57.57	H: 10.06	N: 3.94	S: 9.17

### **Darstellung von $\omega$ -Formamido-6-thia-Fettsäuremethylestern (22d-h)**

3.50 mmol des rohen  $\omega$ -Amino-Fettsäureesters **21d-h** aus vorhergehender Staudinger-Reaktion wurden 24 h in einer Mischung aus je 15 mL Ethylformiat und Methanol unter Rückfluß erhitzt, sodann das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand gemäß der Standardvorschrift aufgearbeitet. Das Rohprodukt **22d-h** wurde in warmem n-Hexan/Aceton (5/1) suspendiert, filtriert und durch Säulenchromatographie gereinigt.

### **11-Formamido-6-thiaundecansäuremethylester 22d**

Ausbeute: 671 mg (73 %); farbloses Öl; Eluent: CHCl<sub>3</sub>/EtOAc = 2/1.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ ):

$\delta = 8.02$  (s, 1H, NCHO), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.22 (t,  $^3J = 6.8$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.52 (2xt,  $^3J_1 = 7.1$  Hz,  $^3J_2 = 7.3$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.35 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.75–1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.65–1.49 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.48–1.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, MeOH- $d_4$ ):

$\delta = 175.7$  (COO), 163.7 (NCHO), 52.0 (OCH<sub>3</sub>), 38.8 (CH<sub>2</sub>N), 34.3 (CH<sub>2</sub>COO), 32.6, 32.4, 30.3, 30.0, 29.9, 27.0, 25.1.

CHNS-Analyse:

C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> S (261.39)	Ber.:	C: 55.14	H: 8.87	N: 5.36	S: 12.27
	Gef.:	C: 54.33	H: 8.84	N: 5.77	S: 12.22

**12-Formamido-6-thiadodecansäuremethylester 22e**

Ausbeute: 691 mg (72 %); farbloses Öl; Eluent:  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc} = 10/3$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):

$\delta = 8.02$  (s, 1H, NCHO), 3.66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.21 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.52 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.51 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.35 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.75–1.65 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.65–1.48 (m, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.48–1.31 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):

$\delta = 175.7$  (COO), 163.7 (NCHO), 52.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 38.9 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 34.3 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 32.7, 32.4, 30.6, 30.3, 30.1, 29.5, 27.5, 25.1.

CHNS-Analyse:

$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ (275.41)	Ber.:	C: 56.69	H: 9.15	N: 5.09	S: 11.64
	Gef.:	C: 56.15	H: 9.27	N: 5.28	S: 11.56

**13-Formamido-6-thiatridecansäuremethylester 22f**

Ausbeute: 682 mg (67 %); farbloser Feststoff; Eluent:  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc} = 5/1$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):

$\delta = 8.02$  (s, 1H, NCHO), 3.66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.21 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.52 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.51 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.35 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.75–1.66 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.64–1.48 (m, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.47–1.32 (m, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):

$\delta = 175.7$  (COO), 163.7 (NCHO), 52.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 38.9 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 34.3 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 32.7, 32.4, 30.6, 30.3, 30.1, 29.9, 29.8, 27.8, 25.1.

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 3290, 3032$  v(NH); 1731 v(C=O, Ester); 1646 v(C=O, Amid); 1175 v(C–O)  $\text{cm}^{-1}$ .

CHNS-Analyse:

$\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$ (289.44)	Ber.:	C: 58.10	H: 9.40	N: 4.84	S: 11.08
	Gef.:	C: 58.03	H: 9.51	N: 4.84	S: 10.92

**15-Formamido-6-thiapentadecansäuremethylester 22g**

Ausbeute: 795 mg (69 %); farbloser Feststoff;

Eluent: 1.  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc} = 4/1$ , 2. n-Hexan/Aceton = 5/2.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):

$\delta = 8.01$  (s, 1H, NCHO), 3.66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.21 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.51 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.50 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.35 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.75–1.66 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.64–1.47 (m, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.44–1.29 (m, 10H,  $5 \times \text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):

$\delta = 175.7$  (COO), 163.7 (NCHO), 52.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 39.0 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 34.3 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 32.8, 32.4, 30.7, 30.6, 30.3 (2C), 30.2, 30.1, 29.8, 27.9, 25.1.

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 3293, 3030$  v(NH); 1731 v(C=O, Ester); 1646 v(C=O, Amid); 1175 v(C–O)  $\text{cm}^{-1}$ .

CHNS-Analyse:

$\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$ (317.49)	Ber.:	C: 60.53	H: 9.84	N: 4.41	S: 10.10
	Gef.:	C: 60.80	H: 9.74	N: 4.38	S: 10.22

**17-Formamido-6-thiaheptadecansäuremethylester 22h**

Ausbeute: 832 mg (69 %); farbloser Feststoff; Eluent: n-Hexan/Aceton = 5/2.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):

δ = 8.01 (s, 1H, NCHO), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.51 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.50 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.35 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.76–1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.64–1.47 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.44–1.28 (m, 14H, 7×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):

δ = 175.7 (COO), 163.7 (NCHO), 52.0 (OCH<sub>3</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>N), 34.3 (CH<sub>2</sub>COO), 32.8, 32.4, 30.7, 30.6 (3C), 30.4 (2C), 30.3, 30.1, 29.9, 27.9, 25.1.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 3295, 3028 ν(NH); 1729 ν(C=O, Ester); 1646 ν(C=O, Amid); 1175 ν(C–O) cm<sup>-1</sup>.

CHNS-Analyse:

C <sub>18</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>3</sub> S (345.55)	Ber.:	C: 62.57	H: 10.21	N: 4.05	S: 9.28
	Gef.:	C: 62.42	H: 10.10	N: 4.02	S: 9.40

**Darstellung von ω-Isocyan-Fettsäuremethylestern (23a-h)**

Zu einer Lösung von 1.50 mmol ω-Formamido-Fettsäureester **22a-h** in 15 mL Pyridin wurden bei 0 °C 330 mg (1.73 mmol) Tosylchlorid zugegeben und die Reaktionsmischung zwei Stunden im Eisbad gerührt. Nach Hydrolyse mit 75 g zerstoßenem Eis wurde der Ansatz viermal mit je 50 mL Diethylether extrahiert, die etherische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Die Isolation der reinen Isonitrile erfolgte abschließend durch Säulenchromatographie (n-Hexan/Et<sub>2</sub>O = 5/2).

**11-Isocyanundecansäuremethylester 23a**

Ausbeute: 258 mg (76 %); farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.37 (tt, <sup>2</sup>J<sub>NH</sub> = 1.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.29 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.72–1.55 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.47–1.36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.35–1.23 (m, 10H, 5×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 174.3 (COO), 155.5 (t, <sup>1</sup>J<sub>NC</sub> = 6.1 Hz, N≡C), 51.4 (OCH<sub>3</sub>), 41.5 (t, <sup>1</sup>J<sub>NC</sub> = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>N), 34.0 (CH<sub>2</sub>COO), 29.2 (2C), 29.1, 29.0 (2C), 28.6, 26.2, 24.9.

CHN-Analyse:

C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> (225.33)	Ber.:	C: 69.29	H: 10.29	N: 6.22
	Gef.:	C: 69.23	H: 9.94	N: 6.25

**12-Isocyanododecansäuremethylester 23b**

Ausbeute: 287 mg (80 %); farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.36 (tt, <sup>2</sup>J<sub>NH</sub> = 1.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.29 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.72–1.55 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.47–1.36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.35–1.22 (m, 12H, 6×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 174.3 (COO), 155.5 (t, <sup>1</sup>J<sub>NC</sub> = 6.1 Hz, N≡C), 51.4 (OCH<sub>3</sub>), 41.5 (t, <sup>1</sup>J<sub>NC</sub> = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>N), 34.0 (CH<sub>2</sub>COO), 29.3 (3C), 29.1, 29.0 (2C), 28.6, 26.2, 24.9.

CHN-Analyse:

C <sub>14</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> (239.36)	Ber.:	C: 70.25	H: 10.53	N: 5.85
	Gef.:	C: 70.01	H: 10.17	N: 5.92

### 15-Isocyanpentadecansäuremethylester 23c

Ausbeute: 343 mg (81 %); farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.36 (tt, <sup>2</sup>J<sub>NH</sub> = 1.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.30 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.72–1.54 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.47–1.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.37–1.21 (m, 18H, 9×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 174.4 (COO), 155.4 (t, <sup>1</sup>J<sub>NC</sub> = 5.7 Hz, N≡C), 51.4 (OCH<sub>3</sub>), 41.6 (t, <sup>1</sup>J<sub>NC</sub> = 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>N), 34.1 (CH<sub>2</sub>COO), 29.6, 29.5 (3C), 29.4, 29.3, 29.2, 29.1 (2C), 28.7, 26.3, 24.9.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 2148 ν(N≡C), 1728 ν(C=O), 1163 ν(C–O) cm<sup>-1</sup>.

CHN-Analyse:

C <sub>17</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub> (281.44)	Ber.:	C: 72.55	H: 11.11	N: 4.98
	Gef.:	C: 72.61	H: 11.13	N: 4.88

### 11-Isocyan-6-thiaundecansäuremethylester 23d

Ausbeute: 266 mg (73 %); farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.37 (tt, <sup>2</sup>J<sub>NH</sub> = 2.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.49 (2xt, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 7.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 7.2 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.31 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.75–1.64 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.63–1.47 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 173.7 (COO), 155.8 (t, <sup>1</sup>J<sub>NC</sub> = 5.7 Hz, N≡C), 51.4 (OCH<sub>3</sub>), 41.3 (t, <sup>1</sup>J<sub>NC</sub> = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>N), 33.4 (CH<sub>2</sub>COO), 31.6 (2C), 28.9, 28.6 (2C), 25.4, 24.0.

CHNS-Analyse:

C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> S (243.37)	Ber.:	C: 59.22	H: 8.70	N: 5.76	S: 13.18
	Gef.:	C: 59.17	H: 8.49	N: 6.05	S: 13.30

### 12-Isocyan-6-thiadodecansäuremethylester 23e

Ausbeute: 296 mg (77 %); farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.37 (tt, <sup>2</sup>J<sub>NH</sub> = 2.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.49 (2xt, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 7.3 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.31 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.75–1.53 (m, 8H, 4×CH<sub>2</sub>), 1.49–1.34 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 173.7 (COO), 155.6 (t, <sup>1</sup>J<sub>NC</sub> = 5.7 Hz, N≡C), 51.4 (OCH<sub>3</sub>), 41.4 (t, <sup>1</sup>J<sub>NC</sub> = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>N), 33.5 (CH<sub>2</sub>COO), 31.8, 31.6, 29.2, 28.9 (2C), 27.8, 25.9, 24.0.

CHNS-Analyse:

C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> S (257.40)	Ber.:	C: 60.66	H: 9.01	N: 5.44	S: 12.46
	Gef.:	C: 60.64	H: 9.01	N: 5.78	S: 12.42

**13-Isocyan-6-thiatridecansäuremethylester 23f**

Ausbeute: 325 mg (80 %); farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.36 (tt, <sup>2</sup>J<sub>NH</sub> = 2.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.49 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.48 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.32 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.76–1.52 (m, 8H, 4×CH<sub>2</sub>), 1.48–1.27 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 173.8 (COO), 155.6 (t, <sup>1</sup>J<sub>NC</sub> = 6.1 Hz, N≡C), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 41.4 (t, <sup>1</sup>J<sub>NC</sub> = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>N), 33.5 (CH<sub>2</sub>COO), 31.9, 31.6, 29.3, 29.0, 28.9, 28.5, 28.2, 26.1, 24.0.

CHNS-Analyse:

C <sub>14</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> S (271.42)	Ber.:	C: 61.95	H: 9.28	N: 5.16	S: 11.81
	Gef.:	C: 62.11	H: 9.05	N: 5.38	S: 11.88

**15-Isocyan-6-thiapentadecansäuremethylester 23g**

Ausbeute: 336 mg (75 %); farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.36 (tt, <sup>2</sup>J<sub>NH</sub> = 2.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.50 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.48 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.32 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.76–1.51 (m, 8H, 4×CH<sub>2</sub>), 1.46–1.25 (m, 10H, 5×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 173.8 (COO), 155.5 (t, <sup>1</sup>J<sub>NC</sub> = 5.7 Hz, N≡C), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 41.5 (t, <sup>1</sup>J<sub>NC</sub> = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>N), 33.5 (CH<sub>2</sub>COO), 32.0, 31.6, 29.5, 29.2, 29.0 (3C), 28.7, 28.6, 26.2, 24.1.

CHNS-Analyse:

C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>2</sub> S (299.48)	Ber.:	C: 64.17	H: 9.76	N: 4.68	S: 10.71
	Gef.:	C: 63.82	H: 9.96	N: 4.94	S: 10.78

**17-Isocyan-6-thiaheptadecansäuremethylester 23h**

Ausbeute: 381 mg (78 %); farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.37 (tt, <sup>2</sup>J<sub>NH</sub> = 2.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.50 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.48 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.32 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.77–1.50 (m, 8H, 4×CH<sub>2</sub>), 1.47–1.22 (m, 14H, 7×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 173.8 (COO), 155.5 (t, <sup>1</sup>J<sub>NC</sub> = 5.7 Hz, N≡C), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 41.5 (t, <sup>1</sup>J<sub>NC</sub> = 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>N), 33.6 (CH<sub>2</sub>COO), 32.1, 31.6, 29.6, 29.4 (2C), 29.3, 29.2, 29.0 (2C), 28.8, 28.6, 26.3, 24.1.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 2153  $\nu$ (N≡C), 1729  $\nu$ (C=O), 1173  $\nu$ (C–O) cm<sup>-1</sup>.

CHNS-Analyse:

C <sub>18</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>2</sub> S (327.53)	Ber.:	C: 66.01	H: 10.16	N: 4.28	S: 9.79
	Gef.:	C: 65.88	H: 10.11	N: 4.25	S: 9.85

### 10.2.2.2 Synthese von Rhenium(III)-'4+1'-Fettsäurekomplexen

#### Darstellung von Rhenium(III)-'4+1'-Fettsäuremethylesterkomplexen (25a-h)

Zu 65 mg (125  $\mu\text{mol}$ ) Tris(2-thiolatoethyl)amin(dimethylphenylphosphan)rhenium(III) **24** in 6 mL Dichlormethan wurden 155 mmol (1.24 eq)  $\omega$ -Isocyan-Fettsäuremethylester **23a-h**, gelöst in weiteren 4 mL Dichlormethan, zugetropft und der Ansatz 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Stickstoffstrom entfernt, das Rohprodukt durch Säulenchromatographie ( $\text{CHCl}_3/\text{Aceton} = 20/1$ ) gereinigt und abschließend der tiefgrüne Fettsäureesterkomplex **25a-h** bei  $-40^\circ\text{C}$  aus Methanol/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  kristallisiert.

#### Tris(2-thiolatoethyl)amin(11-isocyanundecansäuremethylester)rhenium(III) **25a**

Ausbeute: 59 mg (78 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 4.77$  (t,  $^3J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NC}$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.3–2.6 (br, 12H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_3$ ), 2.29 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.83–1.73 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.66–1.50 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1.40–1.23 (m, 10H,  $5 \times \text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 174.3$  (COO), 162.6 ( $\text{N}=\text{C}$ ), 59.4 (3C,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ ), 51.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.0 ( $\text{CH}_2\text{NC}$ ), 44.7 (3C,  $\text{Re}(\text{SCH}_2)_3$ ), 34.1 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 33.0, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 26.6, 24.9.

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 2015$   $\nu(\text{N}=\text{C})$ , 1743  $\nu(\text{C}=\text{O})$ , 1164  $\nu(\text{C}-\text{O})$   $\text{cm}^{-1}$ .

CHNS-Analyse:

$\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2\text{ReS}_3$ (605.90)	Ber.:	C: 37.66	H: 5.82	N: 4.62	S: 15.88
	Gef.:	C: 34.74	H: 5.33	N: 4.51	S: 15.79

#### Tris(2-thiolatoethyl)amin(12-isocyanododecansäuremethylester)rhenium(III) **25b**

Ausbeute: 57 mg (74 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 4.78$  (t,  $^3J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NC}$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.3–2.6 (br, 12H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_3$ ), 2.30 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.84–1.73 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.66–1.50 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1.40–1.22 (m, 12H,  $6 \times \text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 174.4$  (COO), 162.4 ( $\text{N}=\text{C}$ ), 59.4 (3C,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ ), 51.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.0 ( $\text{CH}_2\text{NC}$ ), 44.7 (3C,  $\text{Re}(\text{SCH}_2)_3$ ), 34.1 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 33.0, 29.5, 29.4 (2C), 29.2, 29.1, 29.0, 26.7, 25.0.

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 2038$   $\nu(\text{N}=\text{C})$ , 1742  $\nu(\text{C}=\text{O})$ , 1164  $\nu(\text{C}-\text{O})$   $\text{cm}^{-1}$ .

CHNS-Analyse:

$\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2\text{ReS}_3$ (619.93)	Ber.:	C: 38.75	H: 6.02	N: 4.52	S: 15.52
	Gef.:	C: 38.58	H: 5.94	N: 4.46	S: 15.53

**Tris(2-thiolatoethyl)amin(15-isocyanpentadecansäuremethylester)rhenium(III) 25c**

Ausbeute: 67 mg (81 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 4.78 (t, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NC), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.3–2.6 (br, 12H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)<sub>3</sub>), 2.30 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.84–1.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.67–1.51 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.40–1.20 (m, 18H, 9×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 174.4 (COO), 162.3 (N≡C), 59.4 (3C, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 51.4 (OCH<sub>3</sub>), 45.0 (CH<sub>2</sub>NC), 44.7 (3C, Re(SCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>COO), 33.0, 29.6 (4C), 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 29.0, 26.7, 24.9.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 2035 v(N≡C), 1742 v(C=O), 1164 v(C–O) cm<sup>-1</sup>.

CHNS-Analyse:

C <sub>23</sub> H <sub>43</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ReS <sub>3</sub> (662.01)	Ber.:	C: 41.73	H: 6.55	N: 4.23	S: 14.53
	Gef.:	C: 41.56	H: 6.41	N: 4.20	S: 14.40

**Tris(2-thiolatoethyl)amin(11-isocyan-6-thiaundecansäuremethylester)rhenium(III) 25d**

Ausbeute: 60 mg (77 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 4.78 (t, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NC), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.3–2.6 (br, 12H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)<sub>3</sub>), 2.54 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.52 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.33 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.86–1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.76–1.54 (m, 8H, 4×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 173.9 (COO), 164.1 (N≡C), 59.3 (3C, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 44.9 (CH<sub>2</sub>NC), 44.6 (3C, Re(SCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>COO), 32.6, 31.9, 31.6, 29.2, 29.1, 26.1, 24.1.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 1966 v(N≡C), 1729 v(C=O), 1169 v(C–O) cm<sup>-1</sup>.

CHNS-Analyse:

C <sub>18</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ReS <sub>4</sub> (623.94)	Ber.:	C: 34.65	H: 5.33	N: 4.49	S: 20.56
	Gef.:	C: 34.74	H: 5.33	N: 4.34	S: 20.64

**Tris(2-thiolatoethyl)amin(12-isocyan-6-thiadodecansäuremethylester)rhenium(III) 25e**

Ausbeute: 62 mg (78 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 4.78 (t, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NC), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.3–2.6 (br, 12H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)<sub>3</sub>), 2.51 (2×t, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 7.2 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.33 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.85–1.67 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.67–1.54 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.51–1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 173.9 (COO), 163.4 (N≡C), 59.4 (3C, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 44.9 (CH<sub>2</sub>NC), 44.7 (3C, Re(SCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>COO), 32.9, 32.0, 31.6, 29.5, 29.1, 28.3, 26.3, 24.2.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 1996 v(N≡C), 1728 v(C=O), 1194 v(C–O) cm<sup>-1</sup>.

CHNS-Analyse:

C <sub>19</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ReS <sub>4</sub> (637.97)	Ber.:	C: 35.77	H: 5.53	N: 4.39	S: 20.11
	Gef.:	C: 35.64	H: 5.15	N: 4.70	S: 20.09

**Tris(2-thiolatoethyl)amin(13-isocyan-6-thiatridecansäuremethylester)rhenium(III) 25f**

Ausbeute: 66 mg (81 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 4.78 (t, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NC), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.3–2.6 (br, 12H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)<sub>3</sub>), 2.50 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.49 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.33 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.84–1.67 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.65–1.53 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.47–1.32 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 173.9 (COO), 163.1 (N≡C), 59.4 (3C, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 45.0 (CH<sub>2</sub>NC), 44.7 (3C, Re(SCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>COO), 32.9, 32.1, 31.6, 29.6, 29.1, 28.8, 28.6, 26.6, 24.1.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 2046 ν(N≡C), 1740 ν(C=O), 1166 ν(C–O) cm<sup>-1</sup>.

CHNS-Analyse:

C <sub>20</sub> H <sub>37</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ReS <sub>4</sub> (652.00)	Ber.:	C: 36.84	H: 5.72	N: 4.30	S: 19.67
	Gef.:	C: 36.85	H: 5.47	N: 4.32	S: 19.67

**Tris(2-thiolatoethyl)amin(15-isocyan-6-thiapentadecansäuremethylester)rhenium(III) 25g**

Ausbeute: 65 mg (76 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 4.78 (t, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NC), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.3–2.6 (br, 12H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)<sub>3</sub>), 2.51 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.48 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.33 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.83–1.68 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.66–1.50 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.41–1.25 (m, 8H, 4×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 173.9 (COO), 162.6 (N≡C), 59.4 (3C, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 45.0 (CH<sub>2</sub>NC), 44.7 (3C, Re(SCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>COO), 33.0, 32.1, 31.6, 29.7, 29.3, 29.1 (2C), 28.9 (2C), 26.6, 24.1.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 2041 ν(N≡C), 1743 ν(C=O), 1164 ν(C–O) cm<sup>-1</sup>.

CHNS-Analyse:

C <sub>22</sub> H <sub>41</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ReS <sub>4</sub> (680.05)	Ber.:	C: 38.86	H: 6.08	N: 4.12	S: 18.86
	Gef.:	C: 38.83	H: 6.12	N: 4.03	S: 19.08

**Tris(2-thiolatoethyl)amin(17-isocyan-6-thiaheptadecansäuremethylester)rhenium(III) 25h**

Ausbeute: 73 mg (82 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 4.78 (t, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NC), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.3–2.6 (br, 12H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)<sub>3</sub>), 2.51 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.49 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.33 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.83–1.68 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.66–1.51 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.40–1.22 (m, 12H, 6×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 173.9 (COO), 162.3 (N≡C), 59.4 (3C, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 45.0 (CH<sub>2</sub>NC), 44.7 (3C, Re(SCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>COO), 33.0, 32.1, 31.6, 29.7, 29.5 (2C), 29.4, 29.2, 29.1, 29.0 (2C), 26.7, 24.1.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 2040 ν(N≡C), 1744 ν(C=O), 1164 ν(C–O) cm<sup>-1</sup>.

CHNS-Analyse:

C <sub>24</sub> H <sub>45</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ReS <sub>4</sub> (708.10)	Ber.:	C: 40.71	H: 6.41	N: 3.96	S: 18.11
	Gef.:	C: 40.73	H: 6.45	N: 3.94	S: 18.15

**Verseifung von Rhenium(III)-'4+1'- Fettsäuremethylesterkomplexen**

75  $\mu\text{mol}$  Fettsäuremethylesterkomplex **25a-h** in 10 mL Dioxan wurden zusammen mit 2 mL 0.5 M Natronlauge 48 h bei Raumtemperatur gerührt, bis eine DC-analytische Kontrolle des Reaktionsansatzes ( $\text{CHCl}_3/\text{Aceton} = 5/1$ ) die vollständige Verseifung des Edukts anzeigte. Nach Neutralisation mit 1 M Zitronensäure wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand entsprechend der Standardvorschrift aufgearbeitet; die Isolation der tiefgrünen Fettsäurekomplexe **26a-h** erfolgte durch Säulenchromatographie ( $\text{CHCl}_3/\text{Aceton}/\text{HOAc} = 90/10/0.1$ ) mit anschließender Kristallisation aus Methanol bei  $-40^\circ\text{C}$ .

**Tris(2-thiolatoethyl)amin(11-isocyanundecansäure)rhenium(III) 26a**

Ausbeute: 32 mg (72 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 4.78$  (t,  $^3J = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NC}$ ), 3.3–2.6 (br, 12H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_3$ ), 2.34 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.84–1.73 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.69–1.50 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1.41–1.20 (m, 10H,  $5 \times \text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 178.3$  (COO), 162.4 (N $\equiv$ C), 59.4 (3C,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ ), 45.0 ( $\text{CH}_2\text{NC}$ ), 44.7 (3C,  $\text{Re}(\text{SCH}_2)_3$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 33.0, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0 (2C), 26.7, 24.7.

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 2039$   $\nu(\text{N}\equiv\text{C})$ , 1713  $\nu(\text{C}=\text{O})$   $\text{cm}^{-1}$ .

CHNS-Analyse:

$\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2\text{ReS}_3$ (591.88)	Ber.:	C: 36.53	H: 5.62	N: 4.73	S: 16.25
	Gef.:	C: 36.54	H: 5.76	N: 4.73	S: 16.21

**Tris(2-thiolatoethyl)amin(12-isocyanododecansäure)rhenium(III) 26b**

Ausbeute: 35 mg (77 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 4.78$  (t,  $^3J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NC}$ ), 3.3–2.6 (br, 12H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_3$ ), 2.34 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.84–1.72 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.68–1.50 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1.41–1.20 (m, 12H,  $6 \times \text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 179.1$  (COO), 162.5 (N $\equiv$ C), 59.4 (3C,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ ), 45.0 ( $\text{CH}_2\text{NC}$ ), 44.7 (3C,  $\text{Re}(\text{SCH}_2)_3$ ), 33.9 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 33.0, 29.5, 29.4 (2C), 29.2, 29.0 (2C), 26.7, 24.7.

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 2038$   $\nu(\text{N}\equiv\text{C})$ , 1710  $\nu(\text{C}=\text{O})$   $\text{cm}^{-1}$ .

CHNS-Analyse:

$\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2\text{ReS}_3$ (605.90)	Ber.:	C: 37.66	H: 5.82	N: 4.62	S: 15.88
	Gef.:	C: 37.62	H: 5.61	N: 4.52	S: 15.98

**Tris(2-thiolatoethyl)amin(15-isocyanpentadecansäure)rhenium(III) 26c**

Ausbeute: 38 mg (78 %).

Zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden durch langsames Eindampfen einer konzentrierten Lösung von **26c** in Dichlormethan/Ethanol bei Raumtemperatur erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 4.78 (t, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NC), 3.3–2.6 (br, 12H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)<sub>3</sub>), 2.35 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.83–1.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.68–1.50 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.40–1.20 (m, 18H, 9×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 178.0 (COO), 162.3 (N≡C), 59.4 (3C, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 45.0 (CH<sub>2</sub>NC), 44.7 (3C, Re(SCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>COO), 33.0, 29.6 (4C), 29.5, 29.4, 29.2, 29.1 (2C), 26.7, 24.7.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 2038 ν(N≡C), 1707 ν(C=O) cm<sup>-1</sup>.

CHNS-Analyse:

C <sub>22</sub> H <sub>41</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ReS <sub>3</sub> (647.98)	Ber.:	C: 40.78	H: 6.38	N: 4.32	S: 14.85
	Gef.:	C: 40.70	H: 6.25	N: 4.32	S: 14.79

**Tris(2-thiolatoethyl)amin(11-isocyan-6-thiaundecansäure)rhenium(III) 26d**

Ausbeute: 31 mg (68 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 4.79 (t, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NC), 3.3–2.6 (br, 12H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)<sub>3</sub>), 2.55 (t, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.53 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.38 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.88–1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.78–1.58 (m, 8H, 4×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 177.6 (COO), 164.1 (N≡C), 59.3 (3C, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 44.9 (CH<sub>2</sub>NC), 44.6 (3C, Re(SCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>COO), 32.6, 31.9, 31.5, 29.2, 28.9, 26.1, 23.8.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 2039 ν(N≡C), 1712 ν(C=O) cm<sup>-1</sup>.

CHNS-Analyse:

C <sub>17</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ReS <sub>4</sub> (609.92)	Ber.:	C: 33.48	H: 5.12	N: 4.59	S: 21.03
	Gef.:	C: 33.32	H: 5.08	N: 4.46	S: 20.81

**Tris(2-thiolatoethyl)amin(12-isocyan-6-thiadodecansäure)rhenium(III) 26e**

Ausbeute: 33 mg (71 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 4.79 (t, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NC), 3.3–2.6 (br, 12H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)<sub>3</sub>), 2.52 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.38 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.86–1.69 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.69–1.56 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.52–1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 177.1 (COO), 163.4 (N≡C), 59.4 (3C, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 45.0 (CH<sub>2</sub>NC), 44.7 (3C, Re(SCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>COO), 32.9, 32.0, 31.5, 29.6, 28.9, 28.3, 26.3, 23.9.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 1989 ν(N≡C), 1706 ν(C=O) cm<sup>-1</sup>.

CHNS-Analyse:

C <sub>18</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ReS <sub>4</sub> (623.94)	Ber.:	C: 34.65	H: 5.33	N: 4.49	S: 20.56
	Gef.:	C: 34.78	H: 5.33	N: 4.38	S: 20.67

**Tris(2-thiolatoethyl)amin(13-isocyan-6-thiatridecansäure)rhenium(III) 26f**

Ausbeute: 36 mg (75 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 4.78 (t, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NC), 3.3–2.6 (br, 12H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)<sub>3</sub>), 2.52 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.49 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.38 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.85–1.69 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.69–1.52 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.48–1.32 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 178.0 (COO), 163.1 (N≡C), 59.4 (3C, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 45.0 (CH<sub>2</sub>NC), 44.7 (3C, Re(SCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>COO), 32.9, 32.1, 31.6, 29.6, 28.9, 28.8, 28.6, 26.6, 23.8.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 2038 v(N≡C), 1704 v(C=O) cm<sup>-1</sup>.

CHNS-Analyse:

C <sub>19</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ReS <sub>4</sub> (637.97)	Ber.:	C: 35.77	H: 5.53	N: 4.39	S: 20.11
	Gef.:	C: 35.94	H: 5.90	N: 4.38	S: 20.06

**Tris(2-thiolatoethyl)amin(15-isocyan-6-thiapentadecansäure)rhenium(III) 26g**

Ausbeute: 39 mg (78 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 4.78 (t, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NC), 3.3–2.6 (br, 12H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)<sub>3</sub>), 2.52 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.48 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.38 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.83–1.69 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.69–1.50 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.42–1.24 (m, 8H, 4×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 178.7 (COO), 162.7 (N≡C), 59.4 (3C, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 45.0 (CH<sub>2</sub>NC), 44.7 (3C, Re(SCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>COO), 33.0, 32.1, 31.6, 29.7, 29.3, 29.1, 28.9 (3C), 26.6, 23.8.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 2040 v(N≡C), 1702 v(C=O) cm<sup>-1</sup>.

CHNS-Analyse:

C <sub>21</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ReS <sub>4</sub> (666.02)	Ber.:	C: 37.87	H: 5.90	N: 4.21	S: 19.26
	Gef.:	C: 37.95	H: 5.74	N: 4.22	S: 19.23

**Tris(2-thiolatoethyl)amin(17-isocyan-6-thiaheptadecansäure)rhenium(III) 26h**

Ausbeute: 39 mg (75 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 4.78 (t, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NC), 3.3–2.6 (br, 12H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)<sub>3</sub>), 2.52 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.49 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.38 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.83–1.69 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.69–1.50 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.41–1.22 (m, 12H, 6×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 177.6 (COO), 162.4 (N≡C), 59.4 (3C, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 45.0 (CH<sub>2</sub>NC), 44.7 (3C, Re(SCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>COO), 33.0, 32.1, 31.6, 29.7, 29.5 (2C), 29.4, 29.2, 29.0 (3C), 26.7, 23.8.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 2040 v(N≡C), 1710 v(C=O) cm<sup>-1</sup>.

CHNS-Analyse:

C <sub>23</sub> H <sub>43</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ReS <sub>4</sub> (694.08)	Ber.:	C: 39.80	H: 6.24	N: 4.04	S: 18.48
	Gef.:	C: 39.89	H: 6.26	N: 3.86	S: 18.54

### 10.3 Rhenium(V)-Fettsäurekomplexe gemäß dem „Supernitrido“-Design

#### 10.3.1 $\omega$ -(2,3-Dimercaptopropionylamido)-Fettsäureliganden

##### Darstellung von 11-(2,3-Dimercaptopropionylamido)undecansäure 30a

##### 11-(2,3-Dibrompropionylamido)undecansäuremethylester 28

1.00 g (4.31 mmol) Dibrompropionsäure **27** und 890 mg (4.31 mmol) DCC wurden bei 0 °C in 80 mL Chloroform gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 1.10 g (4.37 mmol)  $\omega$ -Aminofettsäureester Hydrochlorid **13a** und 738  $\mu$ L (4.31 mmol) Ethyldiisopropylamin in weiteren 20 mL Chloroform versetzt. Die Reaktionsmischung wurde im schmelzenden Eisbad über Nacht gerührt, anschließend mit wenigen Tropfen 2 M Bromwasserstoffsäure schwach angesäuert (pH ~ 3.5), filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Standardaufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung ( $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}/\text{HOAc} = 150/10/0.15$ ) des Rohprodukts ergaben 1.41 g (76 %) des gewünschten Dibrom-Fettsäurederivats **28** als farblosen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 6.28$  (br, 1H, NH), 4.46 (dd,  $^3J_1 = 4.5$  Hz,  $^3J_2 = 8.3$  Hz, 1H, CHBr), 3.97 (dd,  $^3J_1 = 8.4$  Hz,  $^2J_2 = 10.2$  Hz, 1H,  $\frac{1}{2}\times\text{CH}_2\text{Br}$ ), 3.82 (dd,  $^3J_1 = 4.5$  Hz,  $^2J_2 = 10.3$  Hz, 1H,  $\frac{1}{2}\times\text{CH}_2\text{Br}$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.31 (q,  $^3J = 6.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.29 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.65–1.49 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 1.38–1.22 (m, 12H,  $6\times\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 174.4$  (COO), 165.9 (CONH), 51.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 46.4 (CHBr), 40.3 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 34.1 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 29.3, 29.2 (2C), 29.1 (2C), 29.0, 26.7, 24.9.

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 3289$ , 3076  $\nu$ (NH); 1727  $\nu$ (C=O, Ester); 1654  $\nu$ (C=O, Amid); 1558  $\delta$ (NH); 1178  $\nu$ (C–O); 594  $\nu$ (C–Br)  $\text{cm}^{-1}$ .

CHN-Analyse:

$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{Br}_2\text{NO}_3$ (429.19)	Ber.: C: 41.98	H: 6.34	N: 3.26
	Gef.: C: 42.00	H: 6.08	N: 3.27

##### 11-(2,3-Dithioacetylpropionylamido)undecansäuremethylester 29a

440 mg (5.78 mmol) Thioessigsäure in 25 mL Aceton wurden bei -78 °C mit 785  $\mu$ L (5.63 mmol) Triethylamin, anschließend tropfenweise mit einer Lösung von 1.20 g (2.80 mmol) Dibromid **28** in 15 mL Aceton versetzt. Der Ansatz wurde unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur 16 h gerührt, sodann das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt nach dem Standardverfahren aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $n\text{-Hexan}/\text{Et}_2\text{O}/\text{HOAc} = 100/100/0.2$ ) wurden 738 mg (63 %) des geschützten Fettsäureliganden **29a** als farbloser Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 6.14 (br, 1H, NH), 4.08 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 6.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 8.7 Hz, 1H, CHS), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.36 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 8.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>2</sub> = 13.7 Hz, 1H, ½×CH<sub>2</sub>S), 3.23 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 6.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>2</sub> = 13.7 Hz, 1H, ½×CH<sub>2</sub>S), 3.25–3.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.38 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 2.29 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.65–1.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.50–1.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.33–1.21 (m, 12H, 6×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 195.7 (CO), 195.2 (CO), 174.3 (COO), 169.3 (CONH), 51.4 (OCH<sub>3</sub>), 45.5 (CHS), 39.7 (CH<sub>2</sub>N), 34.1 (CH<sub>2</sub>COO), 30.4 (CCH<sub>3</sub>), 30.3 (CCH<sub>3</sub>), 29.4, 29.3 (2C), 29.2, 29.1 (2C), 29.0, 26.7, 24.9.

## IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 3278, 3094 ν(NH); 1739 ν(C=O, Ester); 1692 ν(C=O, Thioester); 1647 ν(C=O, Amid); 1564 δ(NH); 1176 ν(C–O) cm<sup>-1</sup>.

## CHNS-Analyse:

C <sub>19</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub> (419.61)	Ber.:	C: 54.39	H: 7.93	N: 3.34	S: 15.28
	Gef.:	C: 54.35	H: 8.02	N: 3.31	S: 15.28

**11-(2,3-Dimercaptopropionylamido)undecansäure 30a**

Zu 500 mg (1.19 mmol) geschütztem Ligand **29a** in 6 mL Eisessig wurden 3 mL 1.5 M Salzsäure zugegeben und die Reaktionsmischung 45 min auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz mit 75 mL Wasser verdünnt, sodann das Rohprodukt gemäß der Standardvorschrift extrahiert. Säulenchromatographische Reinigung mit CHCl<sub>3</sub>/EtOAc/HOAc = 80/20/1 ergaben 298 mg (78 %) des gewünschten Fettsäureliganden **30a** als farblosen Feststoff. (Als Kuriosum sei darauf hingewiesen, daß die freien Dithiole **30a+b** als schwarzgraue Banden über die Kieselgelsäule wandern.)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 6.48 (br, 1H, NH), 3.44 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 4.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 6.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3</sub> = 10.6 Hz, 1H, CHSH), 3.28 (dq, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 1.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.15 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 4.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 8.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>3</sub> = 13.7 Hz, 1H, ½×CH<sub>2</sub>SH), 2.95 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 9.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>3</sub> = 13.8 Hz, 1H, ½×CH<sub>2</sub>SH), 2.42 (d, <sup>3</sup>J = 10.6 Hz, 1H, CHSH), 2.34 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.68 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 9.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>SH), 1.67–1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.57–1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.38–1.22 (m, 12H, 6×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 179.2 (COO), 170.4 (CONH), 46.0 (CHS), 40.3 (CH<sub>2</sub>N), 34.1 (CH<sub>2</sub>COO), 30.7 (CH<sub>2</sub>S), 29.6, 29.5, 29.4, 29.3 (2C), 29.1, 27.0, 24.9.

## IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 3300, 3092 ν(NH); 2547 ν(SH); 1713 ν(C=O, Säure); 1641 ν(C=O, Amid); 1558 δ(NH) cm<sup>-1</sup>.

## CHNS-Analyse:

C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (321.51)	Ber.:	C: 52.30	H: 8.46	N: 4.36	S: 19.95
	Gef.:	C: 52.33	H: 8.41	N: 4.31	S: 19.91

**Darstellung von 12-(2,3-Dimercaptopropionylamido)dodecansäure 30b****2,3-Dithioacetylpropionsäure 31**

Zu einer Lösung von 2.05 g (26.9 mmol) Thioessigsäure in 20 mL Aceton wurden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  3.65 mL (26.2 mmol) Triethylamin und anschließend 3.00 g (12.9 mmol) Dibrompropionsäure **27**, gelöst in weiteren 10 mL Aceton, zugetropft. Nach 16 h Rühren im sich langsam auf Raumtemperatur erwärmenden Kältebad wurde vom ausgefallenen Ammoniumsalz abfiltriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand durch Säulenchromatographie (n-Hexan/Et<sub>2</sub>O/HOAc = 60/40/1) gereinigt. Es wurden 1.49 g (52 %) **31** als hochviskoses, schwach gelbliches Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 4.34 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1H, CHS), 3.42 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 7.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>2</sub> = 13.9 Hz, 1H,  $\frac{1}{2}\times\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.28 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 6.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>2</sub> = 14.1 Hz, 1H,  $\frac{1}{2}\times\text{CH}_2\text{S}$ ), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 194.5 (COS), 192.8 (COS), 175.1 (COO), 45.1 (CHS), 30.4 (CH<sub>3</sub>), 30.1 (CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>S).

**12-(2,3-Dithioacetylpropionylamido)dodecansäuremethylester 29b**

Zu 795 mg (3.58 mmol) Dithioacetylpropionsäure **31** in 25 mL absolutem Tetrahydrofuran wurden bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  zunächst 535 mg (3.96 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, anschließend 775 mg (3.76 mmol) DCC in weiteren 5 mL Tetrahydrofuran zugesetzt, und die Reaktionsmischung nachfolgend 30 min im Kältebad gerührt. Nach tropfenweiser Zugabe einer Lösung, bestehend aus 1.00 g (3.76 mmol)  $\omega$ -Aminofettsäureester Hydrochlorid **13b** und 625  $\mu\text{L}$  (3.65 mmol) Ethyldiisopropylamin in 5 mL Chloroform, wurde der Ansatz unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur 16 h gerührt, sodann das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand analog zu **29a** aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung (n-Hexan/Et<sub>2</sub>O/HOAc = 100/100/0.2) ergab 1.18 g (76 %) der geschützten Fettsäure **29b** in Form eines farblosen Feststoffs.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 6.14 (br, 1H, NH), 4.08 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 6.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 8.7 Hz, 1H, CHS), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.36 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 8.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>2</sub> = 13.7 Hz, 1H,  $\frac{1}{2}\times\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.23 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 6.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>2</sub> = 13.6 Hz, 1H,  $\frac{1}{2}\times\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.25–3.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.38 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 2.29 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.66–1.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.50–1.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.34–1.20 (m, 14H, 7 $\times$ CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 195.7 (COS), 195.2 (COS), 174.3 (COO), 169.3 (CONH), 51.4 (OCH<sub>3</sub>), 45.5 (CHS), 39.8 (CH<sub>2</sub>N), 34.1 (CH<sub>2</sub>COO), 30.4 (CCH<sub>3</sub>), 30.3 (CCH<sub>3</sub>), 29.4 (2C), 29.3 (2C), 29.2, 29.1 (2C), 29.0, 26.7, 24.9.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 3293, 3091  $\nu$ (NH); 1736  $\nu$ (C=O, Ester); 1715, 1703  $\nu$ (C=O, Thioester); 1641  $\nu$ (C=O, Amid); 1561  $\delta$ (NH); 1173  $\nu$ (C–O)  $\text{cm}^{-1}$ .

CHNS-Analyse:

C <sub>20</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub> (433.63)	Ber.:	C: 55.40	H: 8.14	N: 3.23	S: 14.79
	Gef.:	C: 55.22	H: 8.09	N: 3.21	S: 15.16

**12-(2,3-Dimercaptopropionylamido)dodecansäure 30b**

Die Abspaltung der Schutzgruppen in **29b** erfolgte durch saure Hydrolyse analog zur Synthese des entsprechenden Undecansäurederivats **30a**. Aus 800 mg (1.84 mmol) **29b** wurden demnach 496 mg (80 %) des freien Fettsäureliganden **30b** als farbloser Feststoff gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 6.50 (br, 1H, NH), 3.45 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 4.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 6.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3</sub> = 10.6 Hz, 1H, CHSH), 3.28 (dq, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 1.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.15 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 4.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 8.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>3</sub> = 13.8 Hz, 1H, ½×CH<sub>2</sub>SH), 2.95 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 6.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 9.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>3</sub> = 13.7 Hz, 1H, ½×CH<sub>2</sub>SH), 2.42 (d, <sup>3</sup>J = 10.6 Hz, 1H, CHSH), 2.34 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.68 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 9.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>SH), 1.66–1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.57–1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.38–1.22 (m, 14H, 7×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 179.2 (COO), 170.2 (CONH), 45.7 (CHS), 40.1 (CH<sub>2</sub>N), 33.9 (CH<sub>2</sub>COO), 30.4 (CH<sub>2</sub>S), 29.4, 29.3 (3C), 29.1 (2C), 28.9, 26.8, 24.6.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 3304, 3091  $\nu$ (NH); 2552  $\nu$ (SH); 1699  $\nu$ (C=O, Säure); 1643  $\nu$ (C=O, Amid); 1559  $\delta$ (NH) cm<sup>-1</sup>.

CHNS-Analyse:

C <sub>15</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (335.53)	Ber.:	C: 53.70	H: 8.71	N: 4.17	S: 19.11
	Gef.:	C: 53.90	H: 8.47	N: 4.03	S: 18.83

**10.3.2 Synthese von Rhenium(V)-„Supernitrido“-Fettsäurekomplexen****Darstellung von Fettsäurekomplexen des Typs ReN(PNP)(S<sub>2</sub>-R) (33a+b, 35)**

120  $\mu$ mol (1.2 eq) Dimercapto-Fettsäure **30a+b** bzw. **34**, 75 mg (103  $\mu$ mol) Dichloro-*fac*-[bis-(diphenylphosphinoethyl)methylamin]nitridorhenium(V) **32** und 55  $\mu$ L (395  $\mu$ mol) Triethylamin wurden in einer Mischung aus je 10 mL Chloroform und Ethanol für 2 h unter Rückfluß erhitzt, bis eine DC-analytische Kontrolle des Reaktionsverlaufs (CHCl<sub>3</sub>/EtOAc = 1/1) den vollständigen Umsatz des Rheniumpräkursors anzeigte. Der Ansatz wurde mit 2 M Zitronensäure neutralisiert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand gemäß der Standardvorschrift aufgearbeitet. Die Isolation der gebildeten Fettsäurekomplexe **33a+b**, **35** erfolgte mittels zweifacher Säulenchromatographie (1. CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 10/1, 2. CHCl<sub>3</sub>/MeOH/Aceton = 20/1/1) und anschließender Behandlung der vom Lösungsmittel befreiten Produktfraktionen mit Diethylether.

**[11-(2,3-Dithiolatopropionylamido)undecansäure]-*fac*-[bis(diphenylphosphinoethyl)methylamin]nitridorhenium(V) 33a**

Ausbeute: 72 mg (72 %); blaßgelber Feststoff; *syn-anti*-Stereoisomerengemisch.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 7.95–7.82 (m, 8H, CH<sub>ar</sub>), 7.80 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1H, NH<sub>syn</sub>), 7.46–7.20 (m, 20H, CH<sub>ar</sub>), 7.07–6.97 (m, 4H, CH<sub>ar</sub>), 6.96–6.86 (m, 8H, CH<sub>ar</sub>), 6.36 (t, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 1H, NH<sub>anti</sub>), 3.78 (dd, J<sub>1</sub> = 3.1 Hz, J<sub>2</sub> = 6.0 Hz, 1H, CHS<sub>syn</sub>), 3.70 (dd, J<sub>1</sub> = 4.8 Hz, J<sub>2</sub> = 11.8 Hz, 1H, CHS<sub>anti</sub>), 3.41–3.21 (m, 4H, ½×CH<sub>2</sub>S<sub>syn</sub>, ½×CH<sub>2</sub>S<sub>anti</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>syn</sub>), 3.17 (q, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sub>anti</sub>), 3.13–2.52 (m, 17H,

$4\times\text{CH}_2\text{N}$ ,  $4\times\text{CH}_2\text{P}$ ,  $\frac{1}{2}\times\text{CH}_2\text{S}_{\text{syn}}$ , 2.52–2.43 (m, 1H,  $\frac{1}{2}\times\text{CH}_2\text{S}_{\text{anti}}$ ), 2.34 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}_{\text{anti}}$ ), 2.32 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}_{\text{syn}}$ ), 2.10 (s, 3H,  $\text{NCH}_3_{\text{anti}}$ ), 2.01 (s, 3H,  $\text{NCH}_3_{\text{syn}}$ ), 1.67–1.56 (m, 6H,  $2\times\text{CH}_2_{\text{syn}}$ ,  $1\times\text{CH}_2_{\text{anti}}$ ), 1.47–1.18 (m, 26H,  $6\times\text{CH}_2_{\text{syn}}$ ,  $7\times\text{CH}_2_{\text{anti}}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 177.3$  (2C,  $2\times\text{COO}$ ), 174.8 ( $\text{CONH}_{\text{syn}}$ ), 174.6 ( $\text{CONH}_{\text{anti}}$ ), 135–127 ( $48\text{C}_{\text{ar}}$ ), 60.6 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 13.0$  Hz,  $\text{CHS}_{\text{anti}}$ ), 55.5 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 13.0$  Hz,  $\text{CHS}_{\text{syn}}$ ), 53.8 ( $\text{CH}_2\text{NCH}_2_{\text{anti}}$ ), 53.6 (3C;  $\text{CH}_2\text{NCH}_2_{\text{anti}}$ ,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2_{\text{syn}}$ ), 46.6 ( $\text{NCH}_3_{\text{anti}}$ ), 45.9 ( $\text{NCH}_3_{\text{syn}}$ ), 42.9 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 9.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{S}_{\text{syn}}$ ), 39.7 ( $\text{CH}_2\text{NH}_{\text{syn}}$ ), 39.4 ( $\text{CH}_2\text{NH}_{\text{anti}}$ ), 38.9 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{S}_{\text{anti}}$ ), 33.9 ( $\text{CH}_2\text{COO}_{\text{syn}}$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2\text{COO}_{\text{anti}}$ ), 29.3, 29.2, 29.1, 29.0 (4C), 28.8 (4C), 28.7, 26.7, 26.6, 25.5 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 33.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{P}_{\text{syn}}$ ), 25.3 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 32.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{P}_{\text{anti}}$ ), 24.9 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 32.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{P}_{\text{anti}}$ ), 24.7 (2C), 24.0 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 32.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{P}_{\text{syn}}$ ).

$^{31}\text{P-NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 17.0$  (d,  $^2J_{\text{PP}} = 8.5$  Hz, *syn*), 16.5 (d,  $^2J_{\text{PP}} = 8.6$  Hz, *anti*), 14.7 (d,  $^2J_{\text{PP}} = 7.3$  Hz, *syn*), 14.5 (d,  $^2J_{\text{PP}} = 8.6$  Hz, *anti*).

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 1723$   $\nu(\text{C}=\text{O}$ , Säure), 1627  $\nu(\text{C}=\text{O}$ , Amid), 1531  $\delta(\text{NH})$ , 1436  $\nu(\text{P}-\text{Ph})$ , 1100  $\nu(\text{Re}-\text{P})$ , 1051  $\nu(\text{Re}=\text{N})$   $\text{cm}^{-1}$ .

CHNS-Analyse:

$\text{C}_{43}\text{H}_{56}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}_2\text{ReS}_2$ (975.22)	Ber.:	C: 52.96	H: 5.79	N: 4.31	S: 6.58
	Gef.:	C: 52.70	H: 5.89	N: 4.21	S: 6.49

**[12-(2,3-Dithiolatopropionylamido)dodecansäure]-fac-[bis(diphenylphosphinoethyl)methylamin]nitridorhenium(V) 33b**

Ausbeute: 68 mg (67 %); blaßgelber Feststoff, *syn-anti*-Stereoisomerengemisch.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.95$ – $7.81$  (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.80 (t,  $^3J = 5.8$  Hz, 1H,  $\text{NH}_{\text{syn}}$ ), 7.46– $7.20$  (m, 20H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.08– $6.97$  (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.96– $6.86$  (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.39 (t,  $^3J = 5.6$  Hz, 1H,  $\text{NH}_{\text{anti}}$ ), 3.78 (dd,  $J_1 = 3.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz, 1H,  $\text{CHS}_{\text{syn}}$ ), 3.70 (dd,  $J_1 = 4.9$  Hz,  $J_2 = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{CHS}_{\text{anti}}$ ), 3.42– $3.21$  (m, 4H,  $\frac{1}{2}\times\text{CH}_2\text{S}_{\text{syn}}$ ,  $\frac{1}{2}\times\text{CH}_2\text{S}_{\text{anti}}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_{\text{syn}}$ ), 3.17 (q,  $^3J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}_{\text{anti}}$ ), 3.14– $2.53$  (m, 17H,  $4\times\text{CH}_2\text{N}$ ,  $4\times\text{CH}_2\text{P}$ ,  $\frac{1}{2}\times\text{CH}_2\text{S}_{\text{syn}}$ ), 2.53– $2.44$  (m, 1H,  $\frac{1}{2}\times\text{CH}_2\text{S}_{\text{anti}}$ ), 2.34 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}_{\text{anti}}$ ), 2.32 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}_{\text{syn}}$ ), 2.11 (s, 3H,  $\text{NCH}_3_{\text{anti}}$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{NCH}_3_{\text{syn}}$ ), 1.68– $1.56$  (m, 6H,  $2\times\text{CH}_2_{\text{syn}}$ ,  $1\times\text{CH}_2_{\text{anti}}$ ), 1.47– $1.20$  (m, 30H,  $7\times\text{CH}_2_{\text{syn}}$ ,  $8\times\text{CH}_2_{\text{anti}}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 177.1$  (2C,  $2\times\text{COO}$ ), 174.9 ( $\text{CONH}_{\text{syn}}$ ), 174.6 ( $\text{CONH}_{\text{anti}}$ ), 135–127 ( $48\text{C}_{\text{ar}}$ ), 60.5 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 13.7$  Hz,  $\text{CHS}_{\text{anti}}$ ), 55.5 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 12.2$  Hz,  $\text{CHS}_{\text{syn}}$ ), 53.8 ( $\text{CH}_2\text{NCH}_2_{\text{anti}}$ ), 53.6 (3C;  $\text{CH}_2\text{NCH}_2_{\text{anti}}$ ,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2_{\text{syn}}$ ), 46.6 ( $\text{NCH}_3_{\text{anti}}$ ), 45.9 ( $\text{NCH}_3_{\text{syn}}$ ), 42.9 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 9.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{S}_{\text{syn}}$ ), 39.8 ( $\text{CH}_2\text{NH}_{\text{syn}}$ ), 39.5 ( $\text{CH}_2\text{NH}_{\text{anti}}$ ), 38.9 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{S}_{\text{anti}}$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2\text{COO}_{\text{syn}}$ ), 33.7 ( $\text{CH}_2\text{COO}_{\text{anti}}$ ), 29.4, 29.2, 29.1 (2C), 29.0 (2C), 28.9 (3C), 28.8 (2C), 28.7 (3C), 26.7, 26.5, 25.5 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 32.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{P}_{\text{syn}}$ ), 25.4 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 33.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{P}_{\text{anti}}$ ), 24.9 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 32.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{P}_{\text{anti}}$ ), 24.6 (2C), 24.0 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 32.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{P}_{\text{syn}}$ ).

$^{31}\text{P-NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 17.0$  (d,  $^2J_{\text{PP}} = 8.5$  Hz, *syn*), 16.5 (d,  $^2J_{\text{PP}} = 8.6$  Hz, *anti*), 14.7 (d,  $^2J_{\text{PP}} = 8.6$  Hz, *syn*), 14.5 (d,  $^2J_{\text{PP}} = 8.5$  Hz, *anti*).

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 1724$   $\nu(\text{C}=\text{O}$ , Säure), 1630  $\nu(\text{C}=\text{O}$ , Amid), 1529  $\delta(\text{NH})$ , 1435  $\nu(\text{P}-\text{Ph})$ , 1099  $\nu(\text{Re}-\text{P})$ , 1051,  $\nu(\text{Re}=\text{N})$   $\text{cm}^{-1}$ .

CHNS-Analyse:

$\text{C}_{44}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}_2\text{ReS}_2$ (989.25)	Ber.:	C: 53.42	H: 5.91	N: 4.25	S: 6.48
	Gef.:	C: 53.00	H: 6.01	N: 4.16	S: 6.33

**(6,8-Dithiolatooctansäure)-fac-[bis(diphenylphosphinoethyl)methylamin]nitrido-rhenium(V) 35**

Ausbeute: 72 mg (81 %); gelber Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 8.00–7.87 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.85–7.73 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.42–7.25 (m, 8H, 4×CH<sub>ar</sub>), 7.25–7.14 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.08–6.88 (m, 4H, 2×CH<sub>ar</sub>), 6.86–6.76 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>), 3.11–2.58 (m, 7H, 2×CH<sub>2</sub>N, 1½×CH<sub>2</sub>P), 3.0 (m, 1H, ½×SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHS), 2.8 (m, 1H, CHS), 2.55–2.45 (m, 1H, ½×CH<sub>2</sub>S), 2.39–2.24 (m, 2H, ½×CH<sub>2</sub>P, ½×SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHS), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.28 (t, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2.05–1.90 (m, 1H, ½×CH<sub>2</sub>S), 1.64–1.24 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 177.8 (COO), 135–127 (2C<sub>ar</sub>), 53.9 (CH<sub>2</sub>N), 53.2 (CH<sub>2</sub>N), 47.0 (NCH<sub>3</sub>), 42.6 (CH<sub>2</sub>S), 42.5 (CHS), 39.8 (CHCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>COO), 27.9 (d, <sup>4</sup>J<sub>CP</sub> = 10.7 Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHS), 27.0, 25.1, 24.3 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 32.1 Hz, CH<sub>2</sub>P), 23.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 32.1 Hz, CH<sub>2</sub>P).

<sup>31</sup>P-NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 15.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>PP</sub> = 7.3 Hz), 14.8 (d, <sup>2</sup>J<sub>PP</sub> = 7.3 Hz).

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 1709 ν(C=O, Säure), 1435 ν(P–Ph), 1099 ν(Re–P), 1050 ν(Re≡N) cm<sup>-1</sup>.

CHNS-Analyse:

C <sub>37</sub> H <sub>45</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P <sub>2</sub> ReS <sub>2</sub> (862.06)	Ber.:	C: 51.55	H: 5.26	N: 3.25	S: 7.44
	Gef.:	C: 51.47	H: 5.23	N: 3.13	S: 7.50

## 10.4 Rhenium(I)-Fettsäurekomplexe gemäß dem Tricarbonyl-Design

### 10.4.1 Rhenium(I)tricarbonyl-Fettsäurekomplexe mit Dithioether-Chelatoren

#### 10.4.1.1 Synthese von Fettsäureliganden mit Dithioether-Chelatoren

Fettsäureliganden mit terminaler Dithioethylen-Einheit

#### Darstellung von 6,18,21-Trithiadocosansäure 37b

215 mg (3.26 mmol) Kaliumhydroxid (Gehalt ~ 85 %) wurden in 25 mL absolutem Ethanol gelöst und mit 355 mg (3.28 mmol) 2-(Methylthio)ethanthiol **36** versetzt. Nach Zugabe von 500 mg (1.31 mmol) ω-Bromfettsäureester **18h** wurde 12 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend der Ansatz mit 15 mL 1 M wässriger Natriumhydroxidlösung innerhalb von 6 h in der Siedehitze verseift. Neutralisation mit 1 M Zitronensäure und Verdünnung der Reaktionsmischung mit 75 mL Wasser, gefolgt von gründlicher Extraktion gemäß der Standardvorschrift ergab den Rohliganden **37b** als überriechenden, farblosen Feststoff. Die Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung (n-Hexan/Et<sub>2</sub>O/HOAc = 75/25/0.1) betrug 392 mg (76 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 2.76–2.66 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2.54 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>S), 2.52 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.50 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.38 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2.14 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 1.79–1.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.69–1.52 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.41–1.23 (m, 14H, 7×CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 178.7$  (COO), 34.2 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 33.4, 32.2, 32.1, 31.6, 29.7, 29.6, 29.5 (4C), 29.2 (2C), 28.9 (3C), 23.8, 15.5 ( $\text{SCH}_3$ ).

IR (KBr):

$\bar{\nu} = 1694 \text{ v}(\text{C}=\text{O}) \text{ cm}^{-1}$ .

CHS-Analyse:

$\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{S}_3$ (394.71)	Ber.:	C: 57.82	H: 9.70	S: 24.37
	Gef.:	C: 57.87	H: 9.61	S: 24.37

## Fettsäureliganden mit terminaler Carboxyl-Dithiaethylen-Einheit

### Darstellung von 5-Mercapto-3-thiavaleriansäure **40**

4.00 g (28.8 mmol) Bromessigsäure **39** und 3.00 g (31.8 mmol) 1,2-Ethandithiol **38** in 50 mL Chloroform wurden tropfenweise mit einer Lösung von 6.20 g (61.3 mmol) Triethylamin in 15 mL Chloroform versetzt und die Reaktionsmischung 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Neutralisation mit 1 M Zitronensäure wurde der Ansatz mit 75 mL Wasser verdünnt und gemäß der Standardvorschrift aufgearbeitet. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch Säulenchromatographie ( $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}/\text{HOAc} = 85/15/1$ ) und ergab 2.69 g (62 %) **40** als farbloses, viskoses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 3.28$  (s, 2H,  $\text{SCH}_2\text{COO}$ ), 2.94–2.89 (m, 2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 2.80–2.73 (m, 2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 1.72 (t,  $^3J = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{SH}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 176.5$  (COO), 36.5 ( $\text{CH}_2\text{S}$ ), 33.2 ( $\text{SCH}_2\text{COO}$ ), 24.1 ( $\text{CH}_2\text{SH}$ ).

### Darstellung von 3,6-Dithia-Dicarbonsäureliganden

Zu einer Lösung von 175 mg (2.65 mmol) Kaliumhydroxid (Gehalt ~ 85 %) in 40 mL Ethanol wurden nacheinander 140 mg (920  $\mu\text{mol}$ ) 5-Mercapto-3-thiavaleriansäure **40** und 775  $\mu\text{mol}$   $\omega$ -Brom-Fettsäure **41a+b** zugegeben, sodann die Reaktionsmischung 12 h zum Sieden erhitzt. Der erkaltete Ansatz wurde mit Eisessig angesäuert (pH ~ 2), das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in trockenem Tetrahydrofuran suspendiert, wobei anorganische Salze ungelöst zurückblieben. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erfolgte die Reinigung des Rohliganden **42a+b** durch Säulenchromatographie ( $\text{CHCl}_3/\text{THF}/\text{HOAc} = 100/15/1$ ).

**3,6-Dithiaheneicosandisäure 42a**

Ausbeute: 267 mg (88 %); farbloser Feststoff; schwerlöslich in Chloroform.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, AcOH-d<sub>4</sub>):

δ = 3.31 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>COO), 2.89–2.82 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2.77–2.70 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2.54 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>S), 2.35 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.67–1.73 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.43–1.26 (m, 20H, 10×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, AcOH-d<sub>4</sub>):

δ = 180.8 (COO), 176.9 (SCH<sub>2</sub>COO), 34.6 (CH<sub>2</sub>COO), 33.7 (SCH<sub>2</sub>COO), 33.3, 32.6, 32.1, 30.6 (5C), 30.5, 30.4, 30.2 (2C), 30.0, 29.7, 25.6.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 1695 ν(C=O) cm<sup>-1</sup>.

CHS-Analyse:

C <sub>19</sub> H <sub>36</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> (392.62)	Ber.:	C: 58.12	H: 9.24	S: 16.33
	Gef.:	C: 58.14	H: 9.28	S: 16.38

**3,6,18-Trithiatricosandisäure 42b**

Ausbeute: 278 mg (82 %); farbloser Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>):

δ = 3.29 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>COO), 2.92–2.86 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2.78–2.72 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2.54 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>S), 2.53 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.50 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.39 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.80–1.71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.70–1.53 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 1.42–1.24 (m, 14H, 7×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 179.8 (COO), 176.4 (SCH<sub>2</sub>COO), 33.5 (CH<sub>2</sub>COO), 33.4 (SCH<sub>2</sub>COO), 32.7, 32.1, 32.0, 31.6, 31.4, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3 (2C), 29.1, 29.0, 28.9, 28.7, 28.6, 23.7.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 1693 ν(C=O) cm<sup>-1</sup>.

CHS-Analyse:

C <sub>20</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub> S <sub>3</sub> (438.72)	Ber.:	C: 54.76	H: 8.73	S: 21.93
	Gef.:	C: 54.76	H: 8.69	S: 21.75

### 10.4.1.2 Synthese von Rhenium(I)tricarboxyl-Fettsäurekomplexen gemäß dem Dithioether-Design

#### Darstellung von Fettsäurekomplexen des Typs Re(CO)<sub>3</sub>Br(S<sub>2</sub>-R) (44a+b)

Zu einer Lösung von 100 mg (130 μmol) Bis[tetra(n-butyl)ammonium]-tribromotricarbonylrhenium(I) **43** in 1 mL Methanol wurden 135 μmol (1.04 eq) Dithioether-Fettsäureligand **37a+b**, gelöst in 5 mL Methanol, zugegeben und der Ansatz 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in 10 mL trockenem Tetrahydrofuran suspendiert und ungelöstes Ammoniumsalz abfiltriert. Die Reinigung des farblosen Fettsäurekomplexes **44a+b** erfolgte durch Säulenchromatographie (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 14/1) und anschließende Behandlung der vom Lösungsmittel befreiten Produktfraktion mit Diethylether.

**Bromo(17,19-dithiaecosansäure-S,S)tricarbonylrhenium(I) 44a**

Ausbeute: 71 mg (78 %).

Kristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch Diffusion von n-Hexan in eine halbkonzentrierte Chloroform-Lösung von **44a** bei Raumtemperatur erhalten.

*MS (ESI negativ):*

$m/z = 696.90$  [M-H]<sup>-</sup>.

*IR (KBr):*

$\tilde{\nu} = 2029, 1949, 1918, 1899$   $\nu(\text{C}\equiv\text{O})$ ;  $1712$   $\nu(\text{C}=\text{O})$   $\text{cm}^{-1}$ .

*CHSBr-Analyse:*

$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{BrO}_5\text{ReS}_2$ (698.76)	Ber.:	C: 36.10	H: 5.19	S: 9.18	Br: 11.44
	Gef.:	C: 36.30	H: 5.13	S: 9.21	Br: 11.60

**Bromo(6,18,21-trithiadocosansäure-S,S)tricarbonylrhenium(I) 44b**

Ausbeute: 68 mg (70 %).

*MS (ESI negativ):*

$m/z = 742.90$  [M-H]<sup>-</sup>.

*IR (KBr):*

$\tilde{\nu} = 2028, 1952, 1928, 1914$   $\nu(\text{C}\equiv\text{O})$ ;  $1704$   $\nu(\text{C}=\text{O})$   $\text{cm}^{-1}$ .

*CHSBr-Analyse:*

$\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{BrO}_5\text{ReS}_3$ (744.85)	Ber.:	C: 35.48	H: 5.14	S: 12.92	Br: 10.73
	Gef.:	C: 35.56	H: 5.00	S: 13.02	Br: 10.13

**Darstellung von Fettsäurekomplexen des Typs  $\text{Re}(\text{CO})_3(\text{CO}_2\text{S}_2\text{-R})$  (45a+b)**

130  $\mu\text{mol}$  3,6-Dithia-Dicarbonsäureligand **42a+b** wurden zusammen mit 10.4 mg (260  $\mu\text{mol}$ ) Natriumhydroxid in 8 mL Methanol gelöst und der Ansatz sodann mit 100 mg (130  $\mu\text{mol}$ ) Bis-[tetra(n-butyl)ammonium]-tribromotricarbonylrhenium(I) **43** in weiteren 2 mL Methanol versetzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Eisessig angesäuert (pH ~ 2), das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der farblose Rückstand säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{HOAc} = 100/5/2$ ).

**(20-Carboxy-3,6-dithiaecosanoato-O,S,S)tricarbonylrhenium(I) 45a**

Ausbeute: 62 mg (72 %).

Zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden durch Diffusion von n-Hexan in eine halbkonzentrierte Lösung von **45a** in essigsäurem Chloroform bei Raumtemperatur erhalten.

*MS (ESI negativ):*

$m/z = 660.93$  [M-H]<sup>-</sup>.

*IR (KBr):*

$\tilde{\nu} = 2039, 1938, 1903$   $\nu(\text{C}\equiv\text{O})$ ;  $1714$   $\nu(\text{C}=\text{O}, \text{Säure})$ ;  $1596$   $\nu(\text{C}=\text{O}, \text{Carboxylat})$   $\text{cm}^{-1}$ .

**CHS-Analyse:**

$C_{22}H_{35}O_7ReS_2$ (661.85)	Ber.:	C: 39.92	H: 5.33	S: 9.69
	Gef.:	C: 39.84	H: 5.39	S: 9.70

**(22-Carboxy-3,6,18-trithiadocosanoato-O,S,S)tricarbonylrhenium(I) 45b**

Ausbeute: 68 mg (74 %).

**MS (ESI negativ):**

$m/z = 707.01$  [M-H].

**IR (KBr):**

$\tilde{\nu} = 2038, 1938, 1905$   $\nu(C\equiv O)$ ;  $1714$   $\nu(C=O, \text{Säure})$ ;  $1595$   $\nu(C=O, \text{Carboxylat})$   $cm^{-1}$ .

**CHS-Analyse:**

$C_{23}H_{37}O_7ReS_3$ (707.95)	Ber.:	C: 39.02	H: 5.27	S: 13.59
	Gef.:	C: 38.98	H: 5.24	S: 13.63

### 10.4.2 Rhenium(I)tricarbonyl-Fettsäurekomplexe mit aromatisch konjugierten Schiffischen Basen

#### 10.4.2.1 Synthese von Fettsäureliganden mit Picolinimin-Chelator

##### **Darstellung von $\omega$ -[(Pyridin-2-yl)methylen]amino-Fettsäure Natriumsalzen (47a-c)**

2.00 mmol  $\omega$ -Aminofettsäure **12a-c** wurden zusammen mit 80.0 mg (2.00 mmol) Natriumhydroxid in 20 mL Methanol gelöst, der Ansatz filtriert und im Stickstoffstrom zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 5 mL absolutem Methanol aufgenommen, bei 0 °C mit 200  $\mu$ L (2.09 mmol) frisch destilliertem Picolinaldehyd **46** versetzt und die nunmehr gelbbraune Reaktionsmischung 12 h im schmelzenden Eisbad gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt gründlich mit Aceton und Diethylether gewaschen, wobei der jeweilige Fettsäureligand **47a-c** in hoher Reinheit als beigefarbenes Pulver anfiel.

##### **Natrium 11-[(Pyridin-2-yl)methylen]amino}undecanoat 47a**

Ausbeute: 522 mg (84 %).

 **$^1H$ -NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ ):**

$\delta = 8.61$  (ddd,  $^5J_1 = 1.1$  Hz,  $^4J_2 = 1.6$  Hz,  $^3J_3 = 4.9$  Hz, 1H,  $CH_{Ar-6}$ ),  $8.37$  (s, 1H,  $CH=N$ ),  $7.99$  (dt,  $^5J_1 = ^4J_2 = 1.0$  Hz,  $^3J_3 = 7.9$  Hz, 1H,  $CH_{Ar-3}$ ),  $7.91$  (dt,  $^4J_1 = 1.4$  Hz,  $^3J_2 = ^3J_3 = 7.7$  Hz, 1H,  $CH_{Ar-4}$ ),  $7.48$  (ddd,  $^4J_1 = 1.3$  Hz,  $^3J_2 = 5.0$  Hz,  $^3J_3 = 7.4$  Hz, 1H,  $CH_{Ar-5}$ ),  $3.68$  (2xt,  $^3J = 7.0$  Hz, 2H,  $CH_2N$ ),  $2.14$  (t,  $^3J = 7.7$  Hz, 2H,  $CH_2COO$ ),  $1.78$ – $1.67$  (m, 2H,  $CH_2$ ),  $1.64$ – $1.53$  (m, 2H,  $CH_2$ ),  $1.44$ – $1.24$  (m, 12H,  $6 \times CH_2$ ).

 **$^{13}C$ -NMR (100 MHz, MeOH- $d_4$ ):**

$\delta = 183.1$  (COO),  $163.0$  (C=N),  $155.1$  ( $C_{Ar-2}$ ),  $150.4$  ( $C_{Ar-6}$ ),  $138.8$  ( $C_{Ar-4}$ ),  $126.6$  ( $C_{Ar}$ ),  $123.0$  ( $C_{Ar}$ ),  $62.3$  ( $CH_2N$ ),  $39.3$  ( $CH_2COO$ ),  $31.6$ ,  $30.9$ ,  $30.7$  (2C),  $30.6$ ,  $30.5$ ,  $28.3$ ,  $27.8$ .

**IR (KBr):**

$\tilde{\nu} = 1651$   $\nu(C=N)$ ,  $1561$   $\nu(C=O)$   $cm^{-1}$ .

**CHN-Analyse:**

$C_{17}H_{25}N_2NaO_2$ (312.39)	Ber.:	C: 65.36	H: 8.07	N: 8.97
	Gef.:	C: 64.41	H: 8.19	N: 8.75

**Natrium 12-[[Pyridin-2-yl)methylen]amino]dodecanoat 47b**

Ausbeute: 540 mg (83 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):

δ = 8.61 (ddd, <sup>5</sup>J<sub>1</sub> = 1.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>2</sub> = 1.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3</sub> = 5.0 Hz, 1H, CH<sub>Ar-6</sub>), 8.37 (s, 1H, CH=N), 7.99 (dt, <sup>5</sup>J<sub>1</sub> = <sup>4</sup>J<sub>2</sub> = 1.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3</sub> = 7.9 Hz, 1H, CH<sub>Ar-3</sub>), 7.91 (dt, <sup>4</sup>J<sub>1</sub> = 1.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = <sup>3</sup>J<sub>3</sub> = 7.8 Hz, 1H, CH<sub>Ar-4</sub>), 7.48 (ddd, <sup>4</sup>J<sub>1</sub> = 1.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 5.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3</sub> = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>Ar-5</sub>), 3.68 (2xt, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.14 (t, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.77–1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.64–1.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.43–1.26 (m, 14H, 7×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):

δ = 183.1 (COO), 163.0 (C=N), 155.1 (C<sub>Ar-2</sub>), 150.3 (C<sub>Ar-6</sub>), 138.8 (C<sub>Ar-4</sub>), 126.6 (C<sub>Ar</sub>), 122.8 (C<sub>Ar</sub>), 62.3 (CH<sub>2</sub>N), 39.3 (CH<sub>2</sub>COO), 31.6, 30.9, 30.7 (4C), 30.5, 28.3, 27.8.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 1648 ν(C=N), 1561 ν(C=O) cm<sup>-1</sup>.

CHN-Analyse:

C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>2</sub> (326.41)	Ber.:	C: 66.23	H: 8.34	N: 8.58
	Gef.:	C: 65.92	H: 8.60	N: 8.40

**Natrium 15-[[Pyridin-2-yl)methylen]amino]pentadecanoat 47c**

Ausbeute: 540 mg (83 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):

δ = 8.61 (ddd, <sup>5</sup>J<sub>1</sub> = 1.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>2</sub> = 1.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3</sub> = 4.9 Hz, 1H, CH<sub>Ar-6</sub>), 8.37 (s, 1H, CH=N), 8.00 (dt, <sup>5</sup>J<sub>1</sub> = <sup>4</sup>J<sub>2</sub> = 1.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3</sub> = 7.9 Hz, 1H, CH<sub>Ar-3</sub>), 7.91 (dt, <sup>4</sup>J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = <sup>3</sup>J<sub>3</sub> = 7.8 Hz, 1H, CH<sub>Ar-4</sub>), 7.48 (ddd, <sup>4</sup>J<sub>1</sub> = 1.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 4.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3</sub> = 7.4 Hz, 1H, CH<sub>Ar-5</sub>), 3.68 (2xt, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.15 (t, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1.78–1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.64–1.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.44–1.23 (m, 20H, 10×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):

δ = 183.1 (COO), 163.0 (C=N), 155.1 (C<sub>Ar-2</sub>), 150.3 (C<sub>Ar-6</sub>), 138.7 (C<sub>Ar-4</sub>), 126.6 (C<sub>Ar</sub>), 122.8 (C<sub>Ar</sub>), 62.3 (CH<sub>2</sub>N), 39.3 (CH<sub>2</sub>COO), 31.6, 30.9, 30.8 (4C), 30.7 (3C), 30.5, 28.3, 27.8.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 1650 ν(C=N), 1559 ν(C=O) cm<sup>-1</sup>.

CHN-Analyse:

C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>2</sub> (368.50)	Ber.:	C: 68.45	H: 9.03	N: 7.60
	Gef.:	C: 67.60	H: 9.10	N: 7.43

### 10.4.2.2 Synthese von Rhenium(I)tricarbonyl-Fettsäurekomplexen gemäß dem Schiffsche Base-Design

#### Darstellung von Fettsäurekomplexen des Typs $\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}(\text{N}_2\text{-R})$ (48a-c)

150 mg (195  $\mu\text{mol}$ ) Bis[tetra(n-butyl)ammonium]-tribromotricarbonylrhenium(I) **43**, gelöst in 2 mL Methanol, wurden unter Rühren bei Raumtemperatur mit 210  $\mu\text{mol}$  (1.08 eq) Imin-Fettsäuresalz **47a-c** versetzt. Der Ansatz nahm umgehend eine tief orangerote Farbe an und begann sich innerhalb von 15 min einzutrüben. Nach 12 h Rühren wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom entfernt, der Rückstand in 3 mL Chloroform suspendiert und zusammen mit 1.5 mL 2 M wässriger Bromwasserstoffsäure weitere 24 h heftig gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige gemäß der Standardvorschrift mehrfach extrahiert und der orangerote Tricarbonylkomplex schließlich durch Säulenchromatographie ( $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}/\text{HOAc} = 100/25/4$ ) isoliert.

#### Bromo(11-[(pyridin-2-yl)methylen]amino)undecansäure-N,N)tricarbonylrhenium(I) 48a

Ausbeute: 94 mg (75 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 9.03$  (d,  $^3J = 5.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar-6}}$ ), 8.71 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 8.05 (dt,  $^4J_1 = 1.4$  Hz,  $^3J_2 = ^3J_3 = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$ ), 7.91 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar-3}}$ ), 7.56 (ddd,  $^4J_1 = 1.4$  Hz,  $^3J_2 = 5.4$  Hz,  $^3J_3 = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar-5}}$ ), 4.30–4.21 (m, 1H,  $\frac{1}{2}\times\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.03 (dt,  $^3J_1 = 7.5$  Hz,  $^2J_2 = 11.9$  Hz, 1H,  $\frac{1}{2}\times\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.34 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.15–1.93 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.68–1.57 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.46–1.23 (m, 12H,  $6\times\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 196.6$  ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ), 195.8 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 186.1 ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ), 179.2 ( $\text{COO}$ ), 165.5 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 155.1 ( $\text{C}_{\text{Ar-2}}$ ), 153.3 ( $\text{C}_{\text{Ar-6}}$ ), 139.0 ( $\text{C}_{\text{Ar-4}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 66.1 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 29.8, 29.3, 29.2, 29.1, 28.9 (2C), 26.7, 24.6.

IR (KBr):

$\tilde{\nu} = 2022, 1901 \nu(\text{C}\equiv\text{O}); 1717 \nu(\text{C}=\text{O}) \text{ cm}^{-1}$ .

CHNBr-Analyse:

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{Re}$ (640.55)	Ber.:	C: 37.50	H: 4.09	N: 4.37	Br: 12.47
	Gef.:	C: 37.57	H: 3.86	N: 4.31	Br: 12.25

#### Bromo(12-[(pyridin-2-yl)methylen]amino)dodecansäure-N,N)tricarbonylrhenium(I) 48b

Ausbeute: 95 mg (74 %).

Zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle von **48b** wurden durch langsames Eindampfen einer gesättigten Acetonitril-Lösung bei Raumtemperatur erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 9.04$  (d,  $^3J = 5.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar-6}}$ ), 8.70 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 8.05 (dt,  $^4J_1 = 1.4$  Hz,  $^3J_2 = ^3J_3 = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$ ), 7.90 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar-3}}$ ), 7.56 (ddd,  $^4J_1 = 1.3$  Hz,  $^3J_2 = 5.5$  Hz,  $^3J_3 = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar-5}}$ ), 4.31–4.21 (m, 1H,  $\frac{1}{2}\times\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.03 (dt,  $^3J_1 = 7.7$  Hz,  $^2J_2 = 11.9$  Hz, 1H,  $\frac{1}{2}\times\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.34 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.15–1.94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.67–1.57 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.44–1.22 (m, 14H,  $7\times\text{CH}_2$ ).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 196.6 (C≡O), 195.8 (C≡O), 186.1 (C≡O), 178.8 (COO), 165.4 (C=N), 155.1 (C<sub>Ar-2</sub>), 153.3 (C<sub>Ar-6</sub>), 139.0 (C<sub>Ar-4</sub>), 128.2 (C<sub>Ar</sub>), 127.8 (C<sub>Ar</sub>), 66.2 (CH<sub>2</sub>N), 33.8 (CH<sub>2</sub>COO), 29.9, 29.3 (3C), 29.1, 29.0, 28.9, 26.8, 24.6.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 2021, 1902 ν(C≡O); 1713 ν(C=O) cm<sup>-1</sup>.

CHNBr-Analyse:

C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Re (654.57)	Ber.:	C: 38.53	H: 4.31	N: 4.28	Br: 12.21
	Gef.:	C: 38.40	H: 4.35	N: 4.24	Br: 12.31

**Bromo(15-[[pyridin-2-yl]methylen]amino)pentadecansäure-N,N)tricarboxylrhenium(I) 48c**

Ausbeute: 94 mg (75 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 9.04 (d, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 1H, CH<sub>Ar-6</sub>), 8.70 (s, 1H, CH=N), 8.05 (dt, <sup>4</sup>J<sub>1</sub> = 1.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = <sup>3</sup>J<sub>3</sub> = 7.8 Hz, 1H, CH<sub>Ar-4</sub>), 7.90 (d, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H, CH<sub>Ar-3</sub>), 7.56 (ddd, <sup>4</sup>J<sub>1</sub> = 1.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 5.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3</sub> = 7.7 Hz, 1H, CH<sub>Ar-5</sub>), 4.31–4.22 (m, 1H, ½×CH<sub>2</sub>N), 4.04 (dt, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 7.5 Hz, <sup>2</sup>J<sub>2</sub> = 12.0 Hz, 1H, ½×CH<sub>2</sub>N), 2.35 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2.15–1.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.68–1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.45–1.18 (m, 20H, 10×CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 196.6 (C≡O), 195.7 (C≡O), 186.1 (C≡O), 177.2 (COO), 165.3 (C=N), 155.1 (C<sub>Ar-2</sub>), 153.3 (C<sub>Ar-6</sub>), 138.9 (C<sub>Ar-4</sub>), 128.2 (C<sub>Ar</sub>), 127.7 (C<sub>Ar</sub>), 66.2 (CH<sub>2</sub>N), 33.5 (CH<sub>2</sub>COO), 29.9, 29.5 (4C), 29.4 (2C), 29.2, 29.0 (2C), 26.8, 24.7.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 2021, 1899 ν(C≡O); 1716 ν(C=O) cm<sup>-1</sup>.

CHNBr-Analyse:

C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Re (696.66)	Ber.:	C: 41.38	H: 4.92	N: 4.02	Br: 11.49
	Gef.:	C: 41.39	H: 4.85	N: 3.94	Br: 10.28

## 11 Synthese und Stabilität von Technetium-99m-Fettsäurekomplexen

### 11.1 Synthese von $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexen gemäß dem '3+1'-Gemischtligandkonzept

#### 11.1.1 [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Oxotechnetium(V)-Komplexe mit tridentatem "SSS"-Chelator

##### *Darstellung von no-carrier-added Fettsäurekomplexen des Typs $^{99m}\text{TcO}(\text{SSS})(\text{S-R})$*

750  $\mu\text{g}$   $\omega$ -Mercapto-Fettsäureligand **5a-e**, gelöst in 1.2 mL Methanol und 250  $\mu\text{L}$  Propylenglykol, wurden mit 65  $\mu\text{g}$  Bis(2-mercaptoethyl)sulfid in 10  $\mu\text{L}$  Aceton sowie 100  $\mu\text{L}$   $^{99m}\text{Tc}$ -Generatoreluat (~ 150 MBq) versetzt. Nach Zugabe von 20  $\mu\text{L}$  1 M Natronlauge und 25  $\mu\text{L}$  frisch bereiteter Zinn(II)-chloridlösung (1.5 mg  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  in 5 mL 1 M Salzsäure) wurde 30 min auf 37 °C erwärmt und der Rohansatz sodann mittels semipräparativer HPLC gereinigt. Die Identifizierung des Produktpeaks erfolgte durch Vergleich der Retentionszeit des radioaktiven Technetiumpräparats mit derjenigen des entsprechenden, UV-aktiven Rheniumanalogons.

HPLC-Bedingungen für Trennung und Analytik:

Laufmittel : A = MeOH, B = 0.01 M Phosphatpuffer pH 7.4

Gradient : in 10-15 min von 50-70 %  $\rightarrow$  100 % Methanol

Fluß : 2 mL/min (semipräparativ) / 1 mL/min (analytisch)

Der Lösungsmittelgradient richtete sich nach der Lipophilie des jeweiligen Fettsäurekomplexes sowie dem aktuellen Säulenzustand. Die radiochemischen Ausbeuten lagen zwischen 50-75 %, wobei diese mit zunehmender Kettenlänge des Fettsäureliganden deutlich abnahmen. Präparate zur Testung am isolierten Herz besaßen stets eine radiochemische Reinheit von  $\geq 97$  % und wurden in dem Lösungsmittelgemisch eingesetzt, in dem sie von der HPLC-Säule eluiert wurden.

#### 11.1.2 [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Oxotechnetium(V)-Komplexe mit tridentatem "SNS"-Chelator

##### *Darstellung von no-carrier-added Fettsäurekomplexen des Typs $^{99m}\text{TcO}(\text{SNS})(\text{S-R})$*

Zu einer Lösung von 500  $\mu\text{g}$   $\omega$ -Mercapto-Fettsäure **5a-e** in je 750  $\mu\text{L}$  Ethanol und Propylenglykol wurden 50  $\mu\text{L}$  "SNS"-Chelatorlösung (1.0 mg SNS-Ox **8** in 900 mL Methanol, 100  $\mu\text{L}$  Wasser und 20  $\mu\text{L}$  1 M Salzsäure), 20  $\mu\text{L}$  1 M Natronlauge und 100  $\mu\text{L}$   $^{99m}\text{Tc}$ -Generatoreluat (~ 150 MBq) zugesetzt. Anschließend wurden 25  $\mu\text{L}$  Zinn(II)-chloridlösung (1.5 mg  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  in 5 mL 1 M Salzsäure) zugegeben und der Ansatz 30 min auf 37 °C erwärmt. Die Abtrennung des  $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexes erfolgte mittels semipräparativer HPLC durch Vergleich mit der Retentionszeit der zugehörigen Rheniumreferenz.

HPLC-Bedingungen für Trennung und Analytik:

Laufmittel : A = MeOH, B = 0.01 M Phosphatpuffer pH 7.4

Gradient : in 5-10 min von 50-60 % → 100 % Methanol

Fluß : 2 mL/min (semipräparativ) / 1 mL/min (analytisch)

Bezüglich des Lösungsmittelgradienten gelten die für die "SSS"-Komplexe getroffenen Aussagen entsprechend, wobei die vergleichsweise kürzeren Retentionszeiten auf einen etwas polarerer Charakter der "SNS"-Verbindungen hinweisen. Die radiochemischen Ausbeuten lagen geringfügig höher als bei den analogen "SSS"-chelatisierten Technetiumfettsäuren.  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte Präparate wurden nur dann zu biologischen Versuchen freigegeben, wenn ihre radiochemische Reinheit  $\geq 97\%$  betrug.

## 11.2 Synthese von $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexen gemäß dem '4+1'-Gemischtligandkonzept

### *Darstellung von no-carrier-added Fettsäurekomplexen des Typs $^{99m}\text{Tc}(\text{NS}_3)(\text{CN-R})$*

0.1 mg EDTA wurden in 0.5 mL  $^{99m}\text{Tc}$ -Generatoreluat ( $\sim 200$  MBq) gelöst und nach Zugabe von 20  $\mu\text{L}$  Zinn(II)-chloridlösung (1.0 mg  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  in 1.0 mL Ethanol) 15 min auf 37 °C erwärmt. Eine DC-analytische Reaktionskontrolle (Aceton:  $R_f = 0$ ;  $\text{H}_2\text{O}$ :  $R_f = 1$ ) zeigte die Ausbeute an  $^{99m}\text{Tc}(\text{III})$ -EDTA-Hilfskomplex an, welcher sodann mit 300  $\mu\text{g}$   $\omega$ -Isocyan-Fettsäureester **23a-h** in 600  $\mu\text{L}$  Ethanol, 0.5 mg Chelatligand  $\text{NS}_3 \cdot \text{Ox}$  in 100  $\mu\text{L}$  Wasser sowie 5  $\mu\text{L}$  0.1 M Natronlauge versetzt und innerhalb von 20 min bei 37 °C umgesetzt wurde. Die Verseifung der Esterfunktion erfolgte anschließend durch Zugabe von 100  $\mu\text{L}$  1 M Natronlauge und 30 min Erwärmen auf 37 °C. Nach Neutralisation mit 100  $\mu\text{L}$  1 M Salzsäure wurde der  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte Fettsäurekomplex per semipräparativer HPLC isoliert. Die Identifikation des Produktpeaks erfolgte durch Vergleich mit der Retentionszeit der entsprechenden Rheniumreferenz, wobei jedoch das Technetiumpräparat eine merklich kürzere Verweilzeit auf der Chromatographiesäule aufwies.

HPLC-Bedingungen für Trennung und Analytik:

Laufmittel : A = MeOH, B = 0.01 M Phosphatpuffer pH 7.4

Gradient : in 10-15 min von 60-70 % → 100 % Methanol

Fluß : 2 mL/min (semipräparativ) / 1 mL/min (analytisch)

Der HPLC-Gradient wurde der Lipophilie des jeweiligen Fettsäurekomplexes sowie dem aktuellen Säulenzustand angepaßt. Die radiochemischen Ausbeuten waren stark von der Qualität des intermediären  $^{99m}\text{Tc}$ -EDTA-Hilfskomplexes abhängig und lagen bei 40-70 %. Präparate für biologische Untersuchungen wiesen stets eine radiochemische Reinheit von  $\geq 97\%$  auf.

### 11.3 Synthese von $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexen gemäß dem „Supernitrido“-Design

#### *Darstellung von no-carrier-added Fettsäurekomplexen des Typs $^{99m}\text{TcN}(\text{PNP})(\text{S}_2\text{-R})$*

5.0 mg Bernsteinsäuredihydrazid in 1.0 mL Ethanol wurden mit 200  $\mu\text{L}$   $^{99m}\text{Tc}$ -Generatoreluat (~ 200 MBq) sowie 100  $\mu\text{L}$  frisch bereiteter Zinn(II)-chloridlösung (1.0 mg  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  in 1.0 mL Ethanol) versetzt und anschließend 30 min bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach Zugabe von 0.5 mg Chelator **PNP\*** in 200  $\mu\text{L}$  Ethanol wurde dem Ansatz weitere 30 min Zeit zur Reaktion gegeben, bevor 1.0 mg Dithiol-Fettsäureligand **30a+b** zugefügt und das druckfest verschlossene Reaktionsgefäß 1 h auf 100 °C erhitzt wurde. Die Abtrennung des Markierungsprodukts erfolgte anschließend über RP18-Kartuschen, die Reinheitskontrolle mittels HPLC- und DC-Analytik.

HPLC-System zur Analytik:

Laufmittel : A = MeOH, B = 0.01 M Phosphatpuffer pH 7.4

Gradient : in 15 min von 50 % → 100 % Methanol

Fluß : 1 mL/min

HPLC-analytische Untersuchungen zeigten für entsprechende „Supernitrido“-Fettsäurepräparate die Koexistenz von stereoisomeren *syn/anti*-Komplexpaaren, wobei beide Diastereomere anteilig in etwa gleichen Mengenverhältnissen anfielen. Die radiochemischen Ausbeuten betrugen rund 65 %; Präparate zur biologischen Testung lagen in ethanolischer Lösung vor und besaßen eine radiochemische Reinheit von mindestens 97 %.

### 11.4 Stabilitätsuntersuchungen von $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexen

Zur Stabilitätskontrolle von  $^{99m}\text{Tc}$ -Fettsäurekomplexen wurden unmittelbar nach dem Reinigungsschritt 10  $\mu\text{L}$  des jeweiligen Präparats mit 40  $\mu\text{L}$  6 % BSA-enthaltender Krebs-Henseleit-Pufferlösung bei 37 °C inkubiert. Innerhalb eines Zeitraums von 180 min wurden in regelmäßigen Zeitabständen Analyseproben entnommen und mittels dem für die entsprechende Komplexklasse angegebenen HPLC-Eluenten untersucht. Eine Überprüfung des 180 min-Wertes erfolgte zusätzlich durch Dünnschichtchromatographie an *Merck* RP18 Alufolien.

## Anhang

### 12 Literaturverzeichnis

- [1] W. Noddack, I. Tacke, Die Ekamangane, *Naturwissenschaften* **1925**, *13*, 567–571.
- [2] C. Perrier, E. Segrè, Some Chemical Properties of Element 43, *J. Chem. Phys.* **1937**, *5*, 712–716.
- [3] R. N. Beck, A Theoretical Evaluation of Brain Scanning Systems, *J. Nucl. Med.* **1961**, *2*, 314–324.
- [4] K. Schwochau, Technetium: Chemistry and Pharmaceutical Applications, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 374.
- [5] A. G. Jones, Technetium in Nuclear Medicine, *Radiochim. Acta* **1995**, *70/71*, 289–297.
- [6] A. R. Fritzberg, S. Kasina, D. Eshima, D. L. Johnson, Synthesis and Biological Evaluation of Technetium-99m MAG<sub>3</sub> as a Hippuran Replacement, *J. Nucl. Med.* **1986**, *27*, 111–116.
- [7] P. F. Sharp, F. W. Smith, H. G. Gemmell, D. Lyall, N. T. S. Evans, D. Gvozdanovic, J. Davidson, D. A. Tyrell, R. D. Pickett, R. D. Neirinckx, Technetium-99m HM-PAO Stereoisomers as Potential Agents for Imaging Regional Cerebral Blood Flow: Human Volunteer Studies, *J. Nucl. Med.* **1986**, *27*, 171–177.
- [8] R. Taillefer, L. Laffamme, G. Dupras, M. Picard, D. C. Phaneuf, J. Léveillé, Myocardial Perfusion Imaging with 99m-Tc-Methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI): Comparison of Short and Long Time Intervals between Rest and Stress Injections, *Eur. J. Nucl. Med.* **1988**, *13*, 515–522.
- [9] B. Johannsen, H.-J. Pietzsch, Development of Technetium-99m-based CNS Receptor Ligands: Have there been any Advances?, *Eur. J. Nucl. Med.* **2002**, *29*, 263–275.
- [10] M. B. Skaddan, F. R. Wüst, J. A. Katzenellenbogen, Synthesis and Binding Affinities of Novel Re-Containing 7 $\alpha$ -Substituted Estradiol Complexes: Models for Breast Cancer Imaging Agents, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8108–8121.
- [11] S. K. Meegalla, K. Pössl, M.-P. Kung, S. Chumpradit, D. A. Stevenson, S. A. Kushner, W. T. McElgin, P. D. Mozley, H. F. Kung, Synthesis and Characterization of Technetium-99m-Labeled Tropanes as Dopamine Transporter-Imaging Agents, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 9–17.
- [12] X. Zhang, Z.-F. Su, J. R. Ballinger, A. M. Rauth, A. Pollak, J. R. Thornback, Targeting Hypoxia in Tumors Using 2-Nitroimidazoles with Peptidic Chelators for Technetium-99m: Effect of Lipophilicity, *Bioconjugate Chem.* **2001**, *11*, 401–407.
- [13] J. Petrig, R. Schibli, C. Dumas, R. Alberto, P. A. Schubiger, Derivatization of Glucose and 2-Deoxyglucose for Transition Metal Complexation: Substitution Reactions with Organometallic <sup>99m</sup>Tc and Re Precursors and Fundamental NMR Investigations, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1868–1873.

- [14] H. F. Kung, Development of Tc-99m Labeled Tropanes: TRODAT-1, as a Dopamine Transporter Imaging Agent, *Nucl. Med. Biol.* **2001**, *28*, 505–508.
- [15] J. F. F. Brinkmann, N. A. Abumrad, A. Ibrahim, G. J. van der Vusse, J. F. C. Glatz, New Insights into Long-Chain Fatty Acid Uptake by Heart Muscle: A Crucial Role for Fatty Acid Translocase/CD36, *Biochem. J.* **2002**, *367*, 561–570 et Lit. zit.
- [16] G. J. van der Vusse, J. F. C. Glatz, H. C. G. Stam, R. S. Reneman, Fatty Acid Homeostasis in the Normoxic and Ischemic Heart, *Physiol. Rev.* **1992**, *72*, 881–940.
- [17] G. J. van der Vusse, M. van Bilsen, J. F. C. Glatz, Cardiac Fatty Acid Uptake and Transport in Health and Disease, *Cardiovasc. Res.* **2000**, *45*, 279–293.
- [18] G. Löffler, P. E. Petrides, *Biochemie und Pathobiochemie*, Springer-Verlag, Berlin, 6. Auflage, **1998**, S. 427–432.
- [19] J. R. Neely, M. J. Rovetto, J. F. Oram, Myocardial Utilization of Carbohydrate and Lipids, *Prog. Cardiovasc. Dis.* **1972**, *15*, 289–329.
- [20] A. J. Liedtke, Alterations of Carbohydrate and Lipid Metabolism in the Acutely Ischemic Heart, *Prog. Cardiovasc. Dis.* **1981**, *23*, 321–336.
- [21] N. Tamaki, K. Morita, Y. Kuge, E. Tsukamoto, The Role of Fatty Acids in Cardiac Imaging, *J. Nucl. Med.* **2000**, *41*, 1525–1534 et Lit. zit.
- [22] F. C. Visser, Imaging of Cardiac Metabolism Using Radiolabelled Glucose, Fatty Acids and Acetate, *Coron. Artery Dis. (Suppl. 1)* **2001**, *12*, S12–S18.
- [23] N. Tamaki, Y. Kuge, E. Tsukamoto, Clinical Roles of Perfusion and Metabolic Imaging, *J. Cardiol. (Suppl. 1)* **2001**, *37*, 57–64.
- [24] J. R. Corbett, Fatty Acids for Myocardial Imaging, *Semin. Nucl. Med.* **1999**, *29*, 237–258.
- [25] P. R. Franken, P. Dendale, P. Block, Clinical Nuclear Cardiology: Flow Tracers and Free Fatty Acid Analogs to Detect Viable Myocardium After Infarction, *Acta Cardiol.* **1996**, *51*, 501–514.
- [26] F. F. Knapp Jr., J. Kropp, Iodine-123-Labeled Fatty Acids for Myocardial Single-Photon Emission Tomography: Current Status and Future Perspectives, *Eur. J. Nucl. Med.* **1995**, *22*, 361–381.
- [27] N. Tamaki, Y. Fujibayashi, Y. Magata, Y. Yonekura, J. Konishi, Radionuclide Assessment of Myocardial Fatty Acid Metabolism by PET and SPECT, *J. Nucl. Cardiol.* **1995**, *2*, 256–266.
- [28] J. R. Evans, R. W. Gunton, R. G. Baker, D. S. Beanlands, J. C. Spears, Use of Radiolabeled Fatty Acid for Photoscans of the Heart, *Circ. Res.* **1965**, *16*, 1–10.
- [29] G. D. Robinson Jr., A. W. Lee, Radiolabeled Fatty Acids for Heart Imaging: Iodine Monochloride Addition Compared with Iodide Replacement Labeling, *J. Nucl. Med.* **1975**, *16*, 17–21.
- [30] R. Dudczak, K. Kletter, H. Frischauf, U. Losert, P. Angelberger, R. Schmoliner, The Use of <sup>123</sup>I-Labeled Heptadecanoic Acid (HDA) as Metabolic Tracer: Preliminary Report, *Eur. J. Nucl. Med.* **1984**, *9*, 81–85.

- [31] C. Freundlieb, A. Höck, K. Vyska, L. E. Feinendegen, H.-J. Machulla, G. Stöcklin, Myocardial Imaging and Metabolic Studies with [17-<sup>123</sup>I]Iodoheptadecanoic Acid, *J. Nucl. Med.* **1980**, *21*, 1043–1050.
- [32] H.-J. Machulla, M. Marsmann, K. Dutschka, Biochemical Concept and Synthesis of a Radioiodinated Phenylfatty Acid for In Vivo Metabolic Studies of the Myocardium, *Eur. J. Nucl. Med.* **1980**, *5*, 171–173.
- [33] H.-J. Machulla, E. J. Knust, K. Vyska, Radioiodinated Fatty Acids for Cardiological Diagnosis, *Appl. Radiat. Isot., Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part A* **1986**, *37*, 777–788.
- [34] F. Knoop, Der Abbau aromatischer Fettsäuren im Tierkörper, *Beitr. Chem. Physiol. Pathol.* **1905**, *6*, 150–156.
- [35] K. P. Kaiser, B. Geuting, K. Großmann, E. Vester, B. Lösse, M. A. Antar, H.-J. Machulla, L. E. Feinendegen, Tracer Kinetics of 15-(Ortho-<sup>123</sup>/<sup>131</sup>I-Phenyl)-Pentadecanoic Acid (oPPA) and 15-(Para-<sup>123</sup>/<sup>131</sup>I-Phenyl)-Pentadecanoic Acid (pPPA) in Animals and Man, *J. Nucl. Med.* **1990**, *31*, 1608–1616.
- [36] F. F. Knapp, M. M. Goodman, G. W. Kabalka, K. A. R. Sastry, Synthesis and Evaluation of Radioiodinated (*E*)-18-Iodo-17-Octadecenoic Acid as a Model Iodoalkenyl Fatty Acid for Myocardial Imaging, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 94–97.
- [37] D. R. Elmaleh, F. F. Knapp Jr., T. Yasuda, J. L. Coffey, S. Kapiwoda, R. Okada, H. W. Strauss, Myocardial Imaging with 9-[Te-123m]Telluraheptadecanoic Acid, *J. Nucl. Med.* **1981**, *22*, 994–999.
- [38] R. D. Okada, F. F. Knapp Jr., M. M. Goodman, D. Elmaleh, H. W. Strauss, Tellurium-Labeled Fatty-Acid Analogs: Relationship of Heteroatom Position to Myocardial Kinetics, *Eur. J. Nucl. Med.* **1985**, *11*, 156–161.
- [39] F. F. Knapp Jr., K. R. Ambrose, A. P. Callahan, L. A. Ferren, R. A. Grigsby, K. J. Irgolic, Effects of Chain Length and Tellurium Position on the Myocardial Uptake of Te-123m Fatty Acids, *J. Nucl. Med.* **1981**, *22*, 988–993.
- [40] F. F. Knapp Jr., P. C. Srivastava, A. P. Callahan, E. B. Cunningham, G. W. Kabalka, K. A. R. Sastry, Effect of Tellurium Position on the Myocardial Uptake of Radioiodinated 18-Iodo-tellura-17-octadecenoic Acid Analogues, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 57–63.
- [41] M. M. Goodman, F. F. Knapp Jr., A. P. Callahan, L. A. Ferren, A New, Well-Retained Myocardial Imaging Agent: 15-(*p*-Iodophenyl)-6-tellurapentadecanoic Acid, *J. Nucl. Med.* **1982**, *23*, 904–908.
- [42] M. Eisenhut, J. Liefhold, Radioiodinated *p*-Phenylene Bridged Fatty Acids as New Myocardial Imaging Agents: Syntheses and Biodistribution in Rats, *Appl. Radiat. Isot., Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part A* **1988**, *39*, 639–649.
- [43] M. Eisenhut, W. D. Lehmann, W. E. Hull, W. W. Just, J. Hoffend, J. Zehelein, R. Zimmermann, Trapping and Metabolism of Radioiodinated PHIPA 3-10 in the Rat Myocardium, *J. Nucl. Med.* **1997**, *38*, 1864–1869.

- [44] J. Zehelein, R. Zimmermann, B. Bubeck, M. Eisenhut, W. Kübler, P. Georgi, SPECT I-123 PHIPA Imaging in Patients with Chronic Artery Disease: A Comparative Study with Thallium-201, *Eur. J. Nucl. Med.* **1994**, *21*, 811 (No. 347).
- [45] M. Jonas, W. Brandau, B. Vollet, M. Weyand, A. Fahrenkamp, F.-J. Gildehaus, J. Sciuk, H. H. Scheld, O. Schober, Simultaneous Evaluation of Fatty Acid Metabolism and Myocardial Flow in an Explanted Heart, *J. Nucl. Med.* **1996**, *37*, 1990–1994.
- [46] M. M. Goodman, F. F. Knapp Jr., D. R. Elmaleh, H. W. Strauss, New Myocardial Imaging Agents: Synthesis of 15-(*p*-Iodophenyl)-3(*R,S*)-Methylpentadecanoic Acid by Decomposition of a 3,3-(1,5-Pentanediy)l)triazene Precursor, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2322–2325.
- [47] F. F. Knapp Jr., M. M. Goodman, The Design and Biological Properties of Iodine-123 Labelled  $\beta$ -Methyl-Branched Fatty Acids, *Eur. Heart J. (Suppl. B)* **1985**, *6*, 71–83.
- [48] F. F. Knapp Jr., J. Kropp, BMIPP-Design and Development, *Int. J. Card. Imaging* **1999**, *15*, 1–9.
- [49] Y. Yamamichi, H. Kusuoka, K. Morishita, Y. Shirakami, M. Kurami, K. Okano, O. Itoh, T. Nishimura, Metabolism of Iodine-123-BMIPP in Perfused Rat Hearts, *J. Nucl. Med.* **1995**, *36*, 1043–1050.
- [50] J. Kropp, M. Eisenhut, K. R. Ambrose, F. F. Knapp Jr., W.-G. Franke, Pharmacokinetics and Metabolism of the Methyl-Branched Fatty Acid (BMIPP) in Animals and Humans, *J. Nucl. Med.* **1999**, *40*, 1484–1491.
- [51] N. Tamaki, M. Kawamoto, The Use of Iodinated Free Fatty Acids for Assessing Fatty Acid Metabolism, *J. Nucl. Cardiol.* **1994**, *1*, S72–S78.
- [52] F. F. Knapp Jr., J. Kropp, P. R. Franken, Radioiodinated BMIPP for Myocardial Imaging – Current Status and Future Perspectives, *Nuklearmedizin (Suppl.)* **1998**, *37*, S8–S11.
- [53] Q. Lin, H. Luo, F. Mokler, A. L. Beets, K. R. Ambrose, D. W. McPherson, J. Kropp, F. F. Knapp Jr., Effects of Configuration on the Myocardial Uptake of Radioiodinated 3(*R*)-BMIPP and 3(*S*)-BMIPP in Rats, *J. Nucl. Med.* **1997**, *38*, 1434–1441.
- [54] K. Nakajima, J. Taki, W. Yamamoto, S. Takata, M. Shimizu, N. Tonami, Myocardial Fatty Acid Imaging with <sup>123</sup>I-Labelled 9-Methyl-Branched Pentadecanoic Acid (9MPA) Using SPET, *Nucl. Med. Commun.* **1998**, *19*, 839–847.
- [55] K. Fukuchi, S. Hasegawa, Y. Ito, H. Yamaguchi, J. Yoshioka, T. Uehara, T. Nishimura, Detection of Coronary Artery Disease by Iodine-123-Labeled Iodophenyl-9-Methyl Pentadecanoic Acid SPECT: Comparison with Thallium-201 and Iodine-123 BMIPP SPECT, *Ann. Nucl. Med.* **2000**, *14*, 11–16.
- [56] F. F. Knapp Jr., M. M. Goodman, A. P. Callahan, G. Kirsch, Radioiodinated 15-(*p*-Iodophenyl)-3,3-Dimethylpentadecanoic Acid: A Useful New Agent to Evaluate Myocardial Fatty Acid Uptake, *J. Nucl. Med.* **1986**, *27*, 521–531.
- [57] G. W. Sloof, F. C. Visser, A. van Lingen, J. J. Bax, J. Eersels, G. J. Teule, F. F. Knapp Jr., Evaluation and Heart-to-Organ Ratios of <sup>123</sup>I-BMIPP and the Dimethyl-Substituted <sup>123</sup>I-DMIPP Fatty Acid Analogue in Humans, *Nucl. Med. Commun.* **1997**, *18*, 1065–1070.

- [58] H. R. Schön, H. R. Schelbert, G. Robinson, A. Najafi, S.-C. Huang, H. Hansen, J. Barrio, D. E. Kuhl, M. E. Phelps, C-11 Labeled Palmitic Acid for the Noninvasive Evaluation of Regional Myocardial Fatty Acid Metabolism with Positron-Computed Tomography; I. Kinetics of C-11 Palmitic Acid in Normal Myocardium, *Am. Heart J.* **1982**, *103*, 532–547.
- [59] H. R. Schön, H. R. Schelbert, A. Najafi, H. Hansen, H. Huang, J. Barrio, M. E. Phelps, C-11 Labeled Palmitic Acid for the Noninvasive Evaluation of Regional Myocardial Fatty Acid Metabolism with Positron-Computed Tomography; II. Kinetics of C-11 Palmitic Acid in Acutely Ischemic Myocardium, *Am. Heart J.* **1982**, *103*, 548–561.
- [60] E. Livni, D. R. Elmaleh, S. Levy, G. L. Brownell, W. H. Strauss, Beta-Methyl[1-<sup>11</sup>C]heptadecanoic Acid: A New Myocardial Metabolic Tracer for Positron Emission Tomography, *J. Nucl. Med.* **1982**, *23*, 169–175.
- [61] E. J. Knust, C. Kupfernagel, G. Stöcklin, Long-Chain F-18 Fatty Acids for the Study of Regional Metabolism in Heart and Liver; Odd-Even Effects of Metabolism in Mice, *J. Nucl. Med.* **1979**, *20*, 1170–1175.
- [62] M. S. Berridge, T. J. Tewson, M. J. Welch, Synthesis of <sup>18</sup>F-Labeled 6- and 7-Fluoropalmitic Acids, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1983**, *34*, 727–730.
- [63] T. Takahashi, S.-I. Nishimura, T. Ido, K.-I. Ishiwata, R. Iwata, Biological Evaluation of 5-Methyl-branched-chain ω-[<sup>18</sup>F]Fluorofatty Acid: A Potential Myocardial Imaging Tracer for Positron Emission Tomography, *Nucl. Med. Biol.* **1996**, *23*, 303–308.
- [64] T. R. DeGrado, Synthesis of 14(R,S)-[<sup>18</sup>F]Fluoro-6-Thia-Heptadecanoic Acid (FTHA), *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **1991**, *29*, 989–995.
- [65] R. Hovik, H. Osmundsen, R. Berge, A. Aarsland, S. Bergseth, J. Bremer, Effects of Thia-Substituted Fatty Acids on Mitochondrial and Peroxisomal β-Oxidation, *Biochem. J.* **1990**, *270*, 167–173.
- [66] S. Skrede, H. N. Sørensen, L. N. Larsen, H. H. Steineger, K. Høvik, Ø. S. Spydevold, R. Horn, J. Bremer, Thia Fatty Acids, Metabolism and Metabolic Effects, *Biochim. Biophys. Acta* **1997**, *1344*, 115–131.
- [67] S.-M. Lau, R. K. Brantley, C. Thorpe, 4-Thia-trans-2-alkenoyl-CoA Derivatives: Properties and Enzymatic Reactions, *Biochemistry* **1989**, *28*, 8255–8262.
- [68] T. R. DeGrado, H. H. Coenen, G. Stöcklin, 14(R,S)-[<sup>18</sup>F]Fluoro-6-Thia-Heptadecanoic Acid (FTHA): Evaluation in Mouse of a New Probe of Myocardial Utilization of Long Chain Fatty Acids, *J. Nucl. Med.* **1991**, *32*, 1888–1896.
- [69] C. K. Stone, R. A. Pooley, T. R. DeGrado, B. Renstrom, R. J. Nickles, S. H. Nellis, A. J. Liedtke, J. E. Holden, Myocardial Uptake of the Fatty Acid Analog 14-Fluorine-18-Fluoro-6-Thia-Heptadecanoic Acid in Comparison to Beta-Oxidation Rates by Tritiated Palmitate, *J. Nucl. Med.* **1998**, *39*, 1690–1696.
- [70] M. T. Mäki, M. Haaparanta, P. Nuutila, V. Oikonen, M. Luotolahti, O. Eskola, J. M. Knuuti, Free Fatty Acid Uptake in the Myocardium and Skeletal Muscle Using Fluorine-18-Fluoro-6-Thia-Heptadecanoic Acid, *J. Nucl. Med.* **1998**, *39*, 1320–1327.

- [71] M. Taylor, T. R. Wallhaus, T. R. DeGrado, D. C. Russell, P. Stanko, R. J. Nickles, C. K. Stone, An Evaluation of Myocardial Fatty Acid and Glucose Uptake Using PET with [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoro-6-Thia-Heptadecanoic Acid and [ $^{18}\text{F}$ ]FDG in Patients with Congestive Heart Failure, *J. Nucl. Med.* **2001**, *42*, 55–62.
- [72] G. Schulz, J. vom Dahl, H. J. Kaiser, L. Banneitz, H. Herzog, E. R. Schwarz, K. Hamacher, U. Büll, Myocardial Uptake and Kinetics of 14(R,S)-[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluoro-6-Thiaheptadecanoic Acid (FTHA) in Patients with Advanced Coronary Heart Disease, *Nuklearmedizin (Suppl.)* **1998**, *37*, S49–S53.
- [73] B. Renstrom, S. Rommelfanger, C. K. Stone, T. R. DeGrado, K. J. Carlson, E. Scarbrough, R. J. Nickles, A. J. Liedtke, J. E. Holden, Comparison of Fatty Acid Tracers FTHA and BMIPP During Myocardial Ischemia and Hypoxia, *J. Nucl. Med.* **1998**, *39*, 1684–1689.
- [74] T. R. DeGrado, S. Wang, J. E. Holden, R. J. Nickles, M. Taylor, C. K. Stone, Synthesis and Preliminary Evaluation of  $^{18}\text{F}$ -Labeled 4-Thia Palmitate as a PET Tracer of Myocardial Fatty Acid Oxidation, *Nucl. Med. Biol.* **2000**, *27*, 221–231.
- [75] J. G. Llaurado, The Quest for the Perfect Myocardial Perfusion Indicator... Still a Long Way to Go, *J. Nucl. Med.* **2001**, *42*, 282–284.
- [76] J. R. Dilworth, S. J. Parrott, The Biomedical Chemistry of Technetium and Rhenium, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 43–55.
- [77] S. S. Jurisson, J. D. Lydon, Potential Technetium Small Molecule Radiopharmaceuticals, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2205–2218.
- [78] W. C. Eckelman, S. M. Karesh, R. C. Reba, New Compounds: Fatty Acid and Long Chain Hydrocarbon Derivatives Containing a Strong Chelating Agent, *J. Pharm. Sci.* **1975**, *64*, 704–706.
- [79] S. M. Karesh, W. C. Eckelman, R. C. Reba, Biological Distribution of Chemical Analogs of Fatty Acids and Long Chain Hydrocarbons Containing a Strong Chelating Agent, *J. Pharm. Sci.* **1977**, *66*, 225–228.
- [80] W. C. Eckelman, P. Richards, Instant  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, *J. Nucl. Med.* **1970**, *11*, 761.
- [81] <sup>[81a]</sup> E. Livni, M. A. Davis, V. D. Warner, Synthesis and Biologic Distribution of Tc-99m Labeled Palmitic Acid Derivatives, *Radiopharmaceuticals II: Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Symposium on Radiopharmaceuticals*, Society of Nuclear Medicine, New York, **1979**, *2*, 487–495.
- <sup>[81b]</sup> E. Livni, M. A. Davis, V. D. Warner, Preparation and Characterization of Two Complexes of Technetium with 2-Mercaptocarboxylic Acids, *J. Nucl. Med.* **1981**, *22*, 535–537.
- [82] A. Davison, A. G. Jones, J. Lister-James, C. E. Costello, Fatty Acid Derivatives  $\omega$ -Substituted with a Neutral Technetium Complex, *J. Nucl. Med.* **1985**, *26*, P4 (No. 2).
- [83] <sup>[83a]</sup> R. H. Mach, H. F. Kung, X.-J. Xu, Y.-Z. Guo, M. Blau, Synthesis and Biodistribution of Tc-99m BAT-PDA: A Potential Heart Imaging Agent for SPECT, *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **1986**, *23*, 1138–1140.

- [83b] R. H. Mach, H. F. Kung, Y.-Z. Guo, P. Jungwiwattanaporn, A. Alavi, New Tc-99m Labeled Fatty Acid Analogs, *J. Nucl. Med.* **1988**, 29, 935–936 (No. 818).
- [83c] R. H. Mach, H. F. Kung, P. Jungwiwattanaporn, Y.-Z. Guo, A New Synthesis of Bis-Aminoethanethiol (BAT) Chelating Agents Containing a Gamma Carboxylate, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4069–4072.
- [83d] R. H. Mach, H. F. Kung, P. Jungwiwattanaporn, Y.-Z. Guo, Synthesis and Biodistribution of a New Class of <sup>99m</sup>Tc-Labeled Fatty Acid Analogs for Myocardial Imaging, *Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part B, Nucl. Med. Biol.* **1991**, 18, 215–226.
- [84] F. H. Liang, F. Virzi, D. J. Hnatowich, The Use of Diaminodithiol for Labeling Small Molecules with Technetium-99m, *Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part B, Nucl. Med. Biol.* **1987**, 14, 63–67.
- [85] S. A. Cumming, I. M. Piper, J. F. Burke, B. Higley, A. McQuitty, D. P. Nowotnik, Fatty Acid Derivatives of PnAO as Potential Tracers of Myocardial Metabolism, *J. Nucl. Med.* **1988**, 29, 934 (No. 813).
- [86] [86a] G. S. Jones, H. W. Strauss, D. R. Elmaleh, Synthesis of a Novel [Tc-99m]Diaminodithiol-Fatty Acid Complex (TcN<sub>2</sub>S<sub>2</sub>FA) and its Evaluation as a Myocardial Imaging Agent, *J. Nucl. Med.* **1988**, 29, 935 (No. 815).
- [86b] G. S. Jones Jr., D. R. Elmaleh, H. W. Strauss, A. J. Fischman, Synthesis and Biodistribution of a New <sup>99m</sup>Technetium Fatty Acid, *Nucl. Med. Biol.* **1994**, 21, 117–123.
- [87] T. Kelso, J.-L. Vanderheyden, J. Bugaj, L. Gustavson, A. Fritzberg, E. Deutsch, 99m-Tc-DADS-Amido-Fatty Acids as Potential Myocardial Metabolism Imaging Agents, *J. Nucl. Med.* **1988**, 29, 935 (No. 816).
- [88] H. Alagui, M. Vidal, F. Riché, A. du Moulinet d'Hardemare, J. P. Mathieu, R. Pasqualini, Synthesis and Evaluation of <sup>99m</sup>Tc Labelled Fatty Acids, *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, SGEEditoriali, Padova, **1995**, 4, 325–327.
- [89] G. S. Jones Jr., D. R. Elmaleh, H. W. Strauss, A. J. Fischman, 7,10-Bis(2-Mercapto-2-Methyl)propyl-7,10-Diazapalmitic Acid: A Novel, N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> Ligand for Technetium-99m, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2399–2404.
- [90] W. Chun-Ying, J. Shu-Ren, F. Ping, Z. Xiang, C. Zheng-Ping, C. Guo-Xian, Synthesis, Labelling and Animal Experiments of the Derivative of Phenylpentadecanoic Acid (CACPPA), *Nucl. Sci. Tech.* **1998**, 9, 29–32.
- [91] [91a] Y. Magata, N. Yamamura, Y. Arano, H. Saji, Development of Fatty Acid Derivative Labeled with Tc-99m Using Monoamine-Monoamide Dithiol as a Chelating Group: Recognized as a Substrate for Beta-Oxidation, *J. Labelled Cpd. Radiopharm. (Suppl. 1)* **1999**, 42, S590–S591.
- [92b] N. Yamamura, Y. Magata, Y. Arano, T. Kawaguchi, K. Owaga, J. Konishi, H. Saji, Technetium-99m-Labeled Medium-Chain Fatty Acid Analogues Metabolized by β-Oxidation: Radiopharmaceutical for Assessing Liver Function, *Bioconjugate Chem.* **1999**, 10, 489–495.

- [91c] Y. Magata, T. Kawaguchi, T. Tenma, T. Mukai, J. Konishi, H. Saji, <sup>99m</sup>Tc-Labeled Long Chain Fatty Acid Derivative for Myocardial Imaging, *J. Nucl. Med.* **2001**, *42*, 260P (No. 1093).
- [92] [92a] B. C. Lee, Y. S. Choe, K.-H. Lee, D. Y. Chi, S. E. Kim, Y. Choi, B.-T. Kim, Cyclopentadienyl Tricarbonyl Technetium-99m Octanoic Acid: A Novel Radiotracer for Evaluation of Fatty Acid Metabolism in Liver, *J. Labelled Cpd. Radiopharm. (Suppl. 1)* **2001**, *44*, S535–S537.
- [92b] B. C. Lee, Y. S. Choe, K. H. Lee, J. Y. Paik, S. E. Kim, Y. Choi, D. Y. Chi, B. T. Kim, Synthesis and Evaluation of Cyclopentadienyl Tricarbonyl <sup>99m</sup>Tc Hexadecanoic Acid for Myocardial Imaging, *J. Nucl. Med.* **2001**, *42*, 260P (No. 1095).
- [93] H. Spies, H. J. Pietzsch, B. Johannsen, The “n+1” Mixed-Ligand Approach in the Design of Specific Technetium Radiopharmaceuticals: Potentials and Problems, *Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, SGEEditoriali, Padova, **1999**, *5*, 101–108 et Lit. zit.
- [94] H. Spies, B. Johannsen, Functionalization of Technetium Complexes to Make Them Active In Vivo, *Analyst* **1995**, *120*, 775–777.
- [95] H. Spies, T. Fietz, H.-J. Pietzsch, B. Johannsen, P. Leibnitz, G. Reck, D. Scheller, K. Klostermann, Neutral Oxorhenium(V) Complexes with Tridentate Dithiolates and Monodentate Alkane- or Arene-Thiolate Coligands, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 2277–2280.
- [96] T. Fietz, P. Leibnitz, H. Spies, B. Johannsen, Synthesis and Reactions of New Oxorhenium(V) Complexes with Re-Halogen bonds. X-Ray Crystal Structure of [(3-(Benzyl)azapentane-1,5-Dithiolato)iodo]-Oxorhenium(V), *Polyhedron* **1999**, *18*, 1793–1797.
- [97] J. M. Delfino, S. L. Schreiber, F. M. Richards, Design, Synthesis, and Properties of a Photoactivatable Membrane-Spanning Phospholipidic Probe, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3458–3474.
- [98] M. M. Bader, Synthesis and Characterization of Terminally Functionalized n-Alkanethiols, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1996**, *116*, 77–92.
- [99] C. Bieniarz, M. J. Cornwell, A Facile, High-Yielding Method for the Conversion of Halides to Mercaptans, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 939–942.
- [100] C. M. Jung, Synthese von Rheniumkomplexen mit modifizierten Fettsäureliganden als Modellverbindungen potentieller Technetiumtracer zur Myokarddiagnostik, Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg, **1999**.
- [101] R. Appel, Tertiäres Phosphan/Tetrachlormethan, ein vielseitiges Reagens zur Chlorierung, Dehydratisierung und PN-Verknüpfung, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863–874; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801–811.
- [102] T. Fietz, H. Spies, H.-J. Pietzsch, P. Leibnitz, Synthesis and Molecular Structure of Chloro-(3-Thiapentane-1,5-Dithiolato)oxorhenium(V), *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *231*, 233–236.
- [103] P. Leibnitz, G. Reck, H.-J. Pietzsch, H. Spies, Structures of Technetium and Rhenium Complexes, Forschungszentrum Rossendorf, Dresden, **2001**, FZR-311.

- [104] A. W. Addison, T. N. Rao, J. Reedijk, J. van Rijn, G. C. Verschoor, Synthesis, Structure and Spectroscopic Properties of Copper(II) Compounds Containing Nitrogen-Sulphur Donor Ligands; the Crystal and Molecular Structure of Aqua[1,7-Bis(N-Methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-Dithiaheptane]copper(II) Perchlorate, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, 1349–1356.
- [105] M. S. Papadopoulos, I. C. Pirmettis, M. Pelecanou, C. P. Raptopoulou, A. Terzis, C. I. Stasinopoulou, E. Chiotellis, *Syn-Anti* Isomerism in a Mixed-Ligand Oxorhenium Complex, *ReO[SN(R)S][S]*, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 7377–7383.
- [106] H. Spies, M. Glaser, H.-J. Pietzsch, F. E. Hahn, O. Kintzel, T. Lügger, Trigonal-bipyramidale Rhenium-Komplexe mit vierzähligen tripodalen NS<sub>3</sub>-Liganden, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1416–1419; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1354–1356.
- [107] H.-J. Pietzsch, A. Gupta, R. Syhre, P. Leibnitz, H. Spies, Mixed-Ligand Technetium(III) Complexes with Tetradentate/Monodentate NS<sub>3</sub>/Isocyanide Coordination: A New Nonpolar Technetium Chelate System for the Design of Neutral and Lipophilic Complexes Stable in Vivo, *Bioconjugate Chem.* **2001**, *12*, 538–544.
- [108] M. Glaser, H. Spies, D. Scheller, B. Johannsen, Preparation of Ethyl-12-Isocyanlaurate and its Complexation with Rhenium, Forschungszentrum Rossendorf, Institute of Bioinorganic and Radiopharmaceutical Chemistry – Annual Report, Dresden, **1994**, *FZR-73*, 18–23.
- [109] W. R. Hertler, E. J. Corey, A Novel Preparation of Isonitriles, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1221–1222.
- [110] E. Anklam, G. Aced, Y. Mao, Mechanistic Aspects of Cyclic Sulphonium Salt Formation and Hydrolysis of 1,n-Halo(alkylthio)alkanes, *Phosphorus Sulfur* **1988**, *40*, 99–104.
- [111] E. L. Eliel, R. O. Hutchins, R. Mebane, R. L. Willer, Endocyclic vs. Exocyclic Attack in Nucleophilic Displacement Reactions on Five- and Six-Membered Cyclic Onium Salts, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1052–1057.
- [112] N. Knouzi, M. Vaultier, R. Carrié, Réduction d'Azides par la Triphénylphosphine en Présence d'Eau: Une Méthode Générale et Chimiosélective d'Accès aux Amines Primaires, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 815–819.
- [113] J. K. M. Sanders, B. K. Hunter, *Modern NMR Spectroscopy*, Oxford University Press, Oxford, 2<sup>nd</sup> Ed., **1994**, S. 213.
- [114] H. Spies, M. Glaser, H.-J. Pietzsch, F. E. Hahn, T. Lügger, Synthesis and Reactions of Trigonal-Bipyramidal Rhenium and Technetium Complexes with a Tripodal, Tetradentate NS<sub>3</sub> Ligand, *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *240*, 465–478.
- [115] M. Glaser, H. Spies, T. Lügger, F. E. Hahn, Formation of a Rhenium(III) Carbonyl Complex by Electrophilic Attack on Rhenium Isocyanides. Synthesis and Molecular Structure of {Re[N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)<sub>3</sub>][CNC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]} and {Re[N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)<sub>3</sub>](CO)}, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *503*, C32–C35.
- [116] C. Bolzati, A. Boschi, A. Duatti, S. Prakash, L. Uccelli, F. Refosco, F. Tisato, G. Bandoli, Geometrically Controlled Selective Formation of Nitrido Technetium(V) Asymmetrical Heterocomplexes with Bidentate Ligands, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4510–4511.

- [117] C. Bolzati, A. Boschi, L. Uccelli, F. Tisato, F. Refosco, A. Cagnolini, A. Duatti, S. Prakash, G. Bandoli, A. Vittadini, Chemistry of the Strong Electrophilic Metal Fragment [ $^{99}\text{Tc}(\text{N})\text{(PXP)}\text{]}^{2+}$  (PXP = Diphosphine Ligand). A Novel Tool for the Selective Labeling of Small Molecules, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11468–11479.
- [118] F. Refosco, C. Bolzati, A. Duatti, F. Tisato, L. Uccelli, Mixed Ligand Tc- and Re-Nitrido Complexes for Radiolabeling Bioactive Molecules, *Recent Res. Devel. Inorg. Chem.* **2000**, *2*, 89–98.
- [119] A. Boschi, L. Uccelli, C. Bolzati, E. Benini, E. Cazzola, A. Duatti, F. Refosco, F. Tisato, Asymmetrical Nitrido Technetium-99m Heterocomplexes as Heart Perfusion Tracers with Improved Imaging Properties, *Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, SGEEditoriali, Padova, **2002**, *6*, 431–433.
- [120] E. P. Adams, F. P. Doyle, D. L. Hatt, D. O. Holland, W. H. Hunter, K. R. L. Mansford, J. H. C. Naylor, A. Queen, Antituberculous Sulphur Compounds. Part I. New Mercapto-Derivatives of Alkanols, Sulphides, and Hydroxy-Sulphides, *J. Chem. Soc.* **1960**, 2649–2659.
- [121] F. Tisato, F. Refosco, A. Cagnolini, G. Bandoli, C. Bolzati, L. Uccelli, A. Boschi, S. Prakash, A. Duatti, Reliable Syntheses of Asymmetrical Nitrido Tc(V) and Re(V) Heterocomplexes, *Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, SGEEditoriali, Padova, **1999**, *5*, 133–138.
- [122] N. Metzler-Nolte, Markierung von Biomolekülen für medizinische Anwendungen – Sternstunden der Bio-Organometallchemie, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1072–1076; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1040–1043.
- [123] R. Alberto, R. Schibli, A. Egli, P. A. Schubiger, W. A. Herrmann, G. Artus, U. Abram, T. A. Kaden, Metal Carbonyl Syntheses XXII. Low Pressure Carbonylation of  $[\text{MOC}_4\text{]}^-$  and  $[\text{MO}_4]^-$ : The Technetium(I) and Rhenium(I) Complexes  $[\text{NEt}_4]_2[\text{MCl}_3(\text{CO})_3]$ , *J. Organomet. Chem.* **1995**, *493*, 119–127.
- [124] R. Alberto, R. Schibli, A. Egli, P. A. Schubiger, U. Abram, T. A. Kaden, A Novel Organometallic Aqua Complex of Technetium for the Labeling of Biomolecules: Synthesis of  $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$  from  $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]^-$  in Aqueous Solution and its Reaction with a Bifunctional Ligand, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7987–7988.
- [125] R. Schibli, P. A. Schubiger, Current Use and Future Potential of Organometallic Radiopharmaceuticals, *Eur. J. Nucl. Med.* **2002**, *29*, 1529–1542.
- [126] R. Waibel, R. Alberto, J. Willuda, R. Finnern, R. Schibli, A. Stichelberger, A. Egli, U. Abram, J.-P. Mach, A. Plückthun, P. A. Schubiger, Stable One-Step Technetium-99m Labeling of His-Tagged Recombinant Proteins with a Novel Tc(I)-Carbonyl Complex, *Nature Biotechnol.* **1999**, *17*, 897–901.

- [127] H.-J. Pietzsch, A. Gupta, M. Reising, A. Drews, S. Seifert, R. Syhre, H. Spies, R. Alberto, U. Abram, P. A. Schubiger, B. Johannsen, Chemical and Biological Characterization of Technetium(I) and Rhenium(I) Tricarbonyl Complexes with Dithioether Ligands Serving as Linkers for Coupling the  $\text{Tc}(\text{CO})_3$  and  $\text{Re}(\text{CO})_3$  Moieties to Biologically Active Molecules, *Bioconjugate Chem.* **2000**, *11*, 414–424.
- [128] R. Alberto, A. Egli, U. Abram, K. Hegetschweiler, V. Gramlich, P. A. Schubiger, Synthesis and Reactivity of  $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ . Formation and Structural Characterization of the Clusters  $[\text{NEt}_4][\text{Re}_3(\mu_3\text{-OH})(\mu\text{-OH})_3(\text{CO})_9]$  and  $[\text{NEt}_4][\text{Re}_2(\mu\text{-OH})_3(\text{CO})_6]$  by Alkaline Titration, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 2815–2820.
- [129] R. Schibli, R. La Bella, R. Alberto, E. Garcia-Garayoa, K. Ortner, U. Abram, P. A. Schubiger, Influence of the Denticity of Ligand Systems on the In Vitro and In Vivo Behavior of  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{I})$ -Tricarbonyl Complexes: A Hint for the Future Functionalization of Biomolecules, *Bioconjugate Chem.* **2000**, *11*, 345–351.
- [130] R. Alberto, R. Schibli, A. P. Schubiger, U. Abram, H.-J. Pietzsch, B. Johannsen, First Application of *fac*- $[\text{fac-}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$  in Bioorganometallic Chemistry: Design, Structure, and In Vitro Affinity of a 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Ligand Labeled with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6076–6077.
- [131] S. Ohta, M. Okamoto, A Novel and Versatile Separation Method for Aldehydes, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1917–1919.
- [132] S. Seifert, H.-J. Pietzsch, H. Spies, An Improved Method for the Preparation of n.c.a '4+1'  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  Complexes, Forschungszentrum Rossendorf, Institute of Bioinorganic and Radiopharmaceutical Chemistry – Annual Report, Dresden, **2001**, *FZR-340*, 49.
- [133] R. Berger, M. Friebe, H. Spies, B. Johannsen, Are there Differences in Lipophilicity between the Transition Metals Technetium and Rhenium?, Forschungszentrum Rossendorf, Institute of Bioinorganic and Radiopharmaceutical Chemistry – Annual Report, Dresden, **1997**, *FZR-200*, 128–131.
- [134] A. Boschi, C. Bolzati, E. Benini, E. Malagò, L. Uccelli, A. Duatti, A. Piffanelli, F. Refosco, F. Tisato, A Novel Approach to the High-Specific-Activity Labeling of Small Peptides with the Technetium-99m Fragment  $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{N})(\text{PXP})]^{2+}$  (PXP = Diphosphine Ligand), *Bioconjugate Chem.* **2001**, *12*, 1035–1042.
- [135] C. Bolzati, A. Duatti, A. Boschi, L. Uccelli, H.-J. Pietzsch, S. Seifert, H. Spies, Labelling Dithiol Ligands with the Tc-99m Synthon  $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{N})(\text{PNP4})\text{Cl}_2]$ , Institute of Bioinorganic and Radiopharmaceutical Chemistry – Annual Report, Dresden, **2000**, *FZR-312*, 23–24.
- [136] C. Depre, Isolated Working Heart: Description of Models Relevant to Radioisotopic and Pharmacological Assessments, *Nucl. Med. Biol.* **1998**, *25*, 711–713.

- [137] R. Berger, F. Wüst, A. Zablotskaya, M. Friebe, H.-J. Pietzsch, M. Scheunemann, M. Reisgys, H. Spies, B. Johannsen, Miscellaneous Results of Determining the Partition Coefficients and Ionization Constants for Rhenium and Technetium Coordination Compounds by Using HPLC, Forschungszentrum Rossendorf, Institute of Bioinorganic and Radiopharmaceutical Chemistry – Annual Report, Dresden, **1999**, FZR-270, 202–209.
- [138] G. Patsis, M. Papadopoulos, I. Pirmettis, C. Tsoukalas, E. Chiotellis, A Novel Tc(V)-Labeled Fatty Acid Analogue Based on the Mixed Ligand Approach, *Eur. J. Nucl. Med.* **1996**, *9*, 1141 (OMo437).
- [139] K. P. Maresca, T. M. Shoup, F. J. Femia, M. A. Burkner, A. Fischman, J. W. Babich, J. Zubieta, Synthesis, Characterization, and Biodistribution of a Technetium-99m '3+1' Fatty Acid Derivative. The Crystal and Molecular Structures of a Series of Oxorhenium Model Complexes, *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *338*, 149–156.
- [140] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
- [141] M. Friebe, H. Spies, W. Seichter, P. Leibnitz, B. Johannsen, Neutral '3+1' Mixed-Ligand Oxorhenium(V) Complexes with Tridentate [S, N, S] Chelates and Aminoalkanethiols: Synthesis, Characterization and Structure Determination, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 2417–2475.
- [142] M. Friebe, Amingruppentragende Technetium(V)- und Rhenium(V)-Verbindungen: Synthese und Untersuchungen von Zusammenhängen molekularer Eigenschaften und dem Transport über die Blut-Hirn-Schranke, Dissertation, Technische Universität Dresden, **1999**.
- [143] M. Protiva, J. O. Jílek, Parasympathomimetika I. Synthetická Spasmolytika VII. Synthesa Nového Simného Analoga Acetylcholinu a Sulfoniové Soli Typu „Tifenu“, *Chem. Listy* **1953**, *47*, 219–222.

## 13 Kristallstrukturdaten

Tabelle 1a: Kristallographische Daten von "SSS"-Fettsäurekomplex 7e.

Komplex	7e
Summenformel	C <sub>20</sub> H <sub>39</sub> O <sub>3</sub> ReS <sub>5</sub>
Molgewicht [g/mol]	674.06
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	Pbca
a [Å]	9.0585 (3)
b [Å]	13.1617 (4)
c [Å]	45.3602 (15)
α [°]	90
β [°]	90
γ [°]	90
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	5408.1 (3)
Z	8
Temperatur [K]	293 (2)
Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.656
Absorptionskoeffizient [mm <sup>-1</sup> ]	4.898
F(000)	2704
m (MoK <sub>α</sub> ) [Å]	0.71073
Kristallgröße [mm]	0.450 × 0.360 × 0.054
θ-Bereich	1.80–29.03
Indexbereich	-11 ≤ h ≤ 12 -17 ≤ k ≤ 17 -61 ≤ l ≤ 48
Gemessene Reflexe	30609
Unabhängige Reflexe	6759 [R <sub>int</sub> = 0.0704]
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.161
R Indizes [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0841 wR2 = 0.2088
R Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0928 wR2 = 0.2136
Restelektronendichte [e/Å <sup>3</sup> ]	2.170, -2.066

**Tabelle 1b:** Positionsparameter mit Standardabweichung von Komplex 7e.

	x	y	z	Ueq
Re	3152(1)	12464(1)	7072(1)	48(1)
S(1)	4585(4)	13468(2)	6770(1)	65(1)
S(2)	2809(3)	13987(2)	7345(1)	63(1)
S(3)	3669(4)	11788(3)	7526(1)	63(1)
S(4)	4517(4)	11080(2)	6924(1)	57(1)
S(5)	5748(5)	1045(3)	5584(1)	94(1)
O(1)	1422(9)	12274(7)	6947(2)	61(2)
O(2)	6394(16)	-4151(10)	4930(4)	120(5)
O(3)	4347(14)	-3952(9)	5180(3)	105(4)
C(1)	5521(18)	-3614(11)	5091(3)	73(4)
C(2)	6054(20)	-2584(11)	5164(4)	88(5)
C(3)	4994(16)	-1875(11)	5303(3)	72(4)
C(4)	5685(16)	-861(11)	5375(4)	77(4)
C(5)	4698(16)	-62(11)	5503(3)	73(4)
C(6)	4439(15)	1958(11)	5717(3)	73(4)
C(7)	5238(16)	2944(10)	5791(4)	75(4)
C(8)	4332(15)	3821(10)	5884(4)	71(4)
C(9)	5235(16)	4734(11)	5964(4)	81(5)
C(10)	4389(15)	5699(10)	6042(4)	72(4)
C(11)	5367(15)	6570(9)	6126(4)	70(4)
C(12)	4582(16)	7541(10)	6211(3)	70(4)
C(13)	5606(15)	8386(10)	6294(3)	69(3)
C(14)	4882(15)	9358(10)	6405(3)	65(3)
C(15)	5944(15)	10220(10)	6452(3)	68(4)
C(16)	5255(15)	11211(10)	6550(3)	66(3)
C(17)	2984(15)	12715(12)	7797(4)	76(4)
C(18)	3402(16)	13752(12)	7716(3)	75(4)
C(19)	4167(14)	14879(10)	7211(4)	84(5)
C(20)	4212(15)	14779(9)	6875(4)	81(5)

**Tabelle 1c:** Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von Komplex **7e** und ihre Standardabweichung.

Re-O(1)	1.684(8)	S(5)-C(5)	1.779(14)	C(9)-C(8)	1.50(2)
Re-S(1)	2.303(3)	S(5)-C(6)	1.791(14)	C(10)-C(9)	1.53(2)
Re-S(2)	2.377(3)	C(1)-O(2)	1.29(2)	C(11)-C(10)	1.50(2)
Re-S(3)	2.293(3)	C(1)-O(3)	1.22(2)	C(12)-C(11)	1.51(2)
Re-S(4)	2.301(3)	C(2)-C(1)	1.48(2)	C(13)-C(12)	1.50(2)
S(1)-C(20)	1.821(14)	C(3)-C(2)	1.48(2)	C(14)-C(13)	1.52(2)
S(2)-C(18)	1.79(2)	C(4)-C(3)	1.51(2)	C(15)-C(14)	1.50(2)
S(2)-C(19)	1.81(2)	C(5)-C(4)	1.50(2)	C(16)-C(15)	1.51(2)
S(3)-C(17)	1.84(2)	C(7)-C(6)	1.52(2)	C(18)-C(17)	1.46(2)
S(4)-C(16)	1.831(13)	C(8)-C(7)	1.48(2)	C(20)-C(19)	1.53(2)
O(1)-Re-S(1)	114.2(3)	C(17)-S(3)-Re	105.9(5)	O(3)-C(1)-C(2)	123.0(14)
O(1)-Re-S(2)	100.3(3)	C(16)-S(4)-Re	113.0(4)	C(1)-C(2)-C(3)	118(2)
O(1)-Re-S(3)	115.7(3)	C(18)-S(2)-C(19)	103.0(8)	C(2)-C(3)-C(4)	112.4(13)
O(1)-Re-S(4)	106.6(3)	C(19)-C(20)-S(1)	110.3(10)	C(5)-C(4)-C(3)	117.2(13)
S(1)-Re-S(2)	84.22(13)	C(17)-C(18)-S(2)	108.6(10)	C(8)-C(7)-C(6)	117.7(12)
S(3)-Re-S(1)	129.88(14)	C(20)-C(19)-S(2)	107.4(9)	C(7)-C(8)-C(9)	113.1(11)
S(4)-Re-S(1)	88.76(11)	C(18)-C(17)-S(3)	111.4(11)	C(8)-C(9)-C(10)	116.7(11)
S(3)-Re-S(2)	83.41(12)	C(15)-C(16)-S(4)	110.1(9)	C(11)-C(10)-C(9)	113.5(11)
S(4)-Re-S(2)	152.78(12)	C(5)-S(5)-C(6)	105.3(7)	C(10)-C(11)-C(12)	115.6(12)
S(3)-Re-S(4)	81.05(11)	C(4)-C(5)-S(5)	109.6(10)	C(13)-C(12)-C(11)	113.6(12)
C(20)-S(1)-Re	106.5(5)	C(7)-C(6)-S(5)	109.3(10)	C(12)-C(13)-C(14)	116.1(11)
C(18)-S(2)-Re	107.8(5)	O(3)-C(1)-O(2)	121.5(14)	C(15)-C(14)-C(13)	113.9(11)
C(19)-S(2)-Re	106.4(5)	O(2)-C(1)-C(2)	116(2)	C(14)-C(15)-C(16)	115.4(11)

**Tabelle 2a:** Kristallographische Daten von "SNS"-Fettsäurekomplex **11b**.

Komplex	11b
Summenformel	$C_{20}H_{40}NO_3ReS_3$
Molgewicht [g/mol]	624.95
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	$P2_1/c$
a [Å]	16.17 (2)
b [Å]	11.082 (16)
c [Å]	14.18 (2)
$\alpha$ [°]	90
$\beta$ [°]	92.15 (3)
$\gamma$ [°]	90
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	2538 (6)
Z	4
Temperatur [K]	293 (2)
Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.635
Absorptionskoeffizient [mm <sup>-1</sup> ]	5.054
F(000)	1256
m (MoK $\alpha$ ) [Å]	0.71073
Kristallgröße [mm]	0.21 × 0.11 × 0.05
$\theta$ -Bereich	2.23–23.43
Indexbereich	-17 ≤ h ≤ 17 -12 ≤ k ≤ 10 -15 ≤ l ≤ 15
Gemessene Reflexe	10503
Unabhängige Reflexe	3639 [ $R_{int} = 0.0608$ ]
Goodness-of-fit on $F^2$	0.666
R Indizes [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0345 wR2 = 0.0910
R Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0454 wR2 = 0.0983
Restelektronendichte [e/Å <sup>3</sup> ]	0.948, -1.670

**Tabelle 2b:** Positionsparameter mit Standardabweichung von Komplex 11b.

	x	y	z	Ueq
Re	3566(1)	8426(1)	5267(1)	41(1)
N	4375(4)	8585(5)	6551(4)	57(2)
S(1)	3275(1)	10384(2)	5599(2)	69(1)
S(2)	2993(1)	6877(2)	6054(1)	60(1)
S(3)	2378(1)	8361(2)	4330(1)	54(1)
O(1)	4332(3)	8118(5)	4544(3)	64(1)
O(2)	-4194(3)	15416(5)	-4321(4)	78(2)
O(3)	-4338(3)	15712(5)	-5857(3)	79(2)
C(1)	3927(6)	10699(7)	6643(6)	77(2)
C(2)	3648(6)	6779(7)	7140(5)	71(2)
C(3)	4050(10)	9518(15)	7185(10)	60(4)
C(4)	4416(9)	7338(16)	7038(10)	62(4)
C(5)	5214(10)	8880(16)	6308(12)	68(5)
C(1')	3927(6)	10699(7)	6643(6)	77(2)
C(2')	3648(6)	6779(7)	7140(5)	71(2)
C(3')	4628(13)	9879(17)	6729(13)	85(6)
C(4')	3988(11)	8098(15)	7383(9)	62(4)
C(5')	5190(10)	7940(20)	6395(13)	85(6)
C(6)	2171(5)	9805(7)	3769(5)	60(2)
C(7)	1592(4)	9702(7)	2909(4)	62(2)
C(8)	1436(5)	10888(6)	2413(5)	62(2)
C(9)	901(5)	10794(6)	1508(5)	62(2)
C(10)	698(5)	11999(7)	1047(5)	66(2)
C(11)	163(5)	11923(6)	151(5)	63(2)
C(12)	-71(5)	13123(6)	-287(5)	62(2)
C(13)	-594(4)	13030(6)	-1193(4)	58(2)
C(14)	-886(4)	14218(6)	-1604(4)	59(2)
C(15)	-1397(4)	14125(6)	-2516(4)	55(2)
C(16)	-1695(4)	15315(6)	-2920(5)	60(2)
C(17)	-2200(4)	15220(6)	-3845(4)	59(2)
C(18)	-2549(5)	16406(6)	-4209(5)	65(2)
C(19)	-3059(5)	16318(7)	-5114(5)	72(2)
C(20)	-3875(5)	15715(6)	-5074(5)	57(2)

**Tabelle 2c:** Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von Komplex **11b** und ihre Standardabweichung.

Re-O(1)	1.671(5)	N-C(3')	1.510(18)	C(10)-C(11)	1.513(7)
Re-N	2.208(7)	N-C(4')	1.460(15)	C(11)-C(12)	1.510(7)
Re-S(1)	2.273(4)	N-C(5')	1.524(18)	C(12)-C(13)	1.515(7)
Re-S(2)	2.265(3)	O(2)-C(20)	1.248(8)	C(13)-C(14)	1.508(7)
Re-S(3)	2.295(3)	O(3)-C(20)	1.316(8)	C(14)-C(15)	1.511(7)
S(1)-C(1)	1.818(8)	C(1)-C(3)	1.527(18)	C(15)-C(16)	1.509(7)
S(2)-C(2)	1.839(8)	C(2)-C(4)	1.401(17)	C(16)-C(17)	1.522(7)
S(3)-C(6)	1.813(7)	C(6)-C(7)	1.514(7)	C(17)-C(18)	1.514(7)
N-C(3)	1.479(15)	C(7)-C(8)	1.507(7)	C(18)-C(19)	1.502(8)
N-C(4)	1.546(16)	C(8)-C(9)	1.523(7)	C(19)-C(20)	1.482(8)
N-C(5)	1.449(18)	C(9)-C(10)	1.516(7)		
O(1)-Re-N	95.3(3)	C(3)-N-C(4)	111.3(10)	C(7)-C(6)-S(3)	112.6(5)
O(1)-Re-S(1)	119.0(2)	C(5)-N-C(3)	110.1(10)	O(2)-C(20)-O(3)	118.7(7)
O(1)-Re-S(2)	118.3(2)	C(5)-N-C(4)	106.4(10)	O(2)-C(20)-C(19)	123.3(6)
O(1)-Re-S(3)	105.2(2)	C(3)-N-C(3')	48.3(10)	O(3)-C(20)-C(19)	116.7(6)
N-Re-S(1)	82.72(16)	C(4')-N-C(3)	66.1(9)	C(6)-C(7)-C(8)	113.4(6)
N-Re-S(2)	83.99(17)	C(3)-N-C(5')	138.2(11)	C(7)-C(8)-C(9)	114.4(6)
N-Re-S(3)	159.44(18)	C(3')-N-C(4)	140.1(10)	C(10)-C(9)-C(8)	114.2(6)
S(2)-Re-S(1)	121.99(11)	C(4')-N-C(4)	47.2(8)	C(9)-C(10)-C(11)	114.9(6)
S(1)-Re-S(3)	88.54(8)	C(5')-N-C(4)	67.7(10)	C(12)-C(11)-C(10)	115.0(6)
S(2)-Re-S(3)	84.96(10)	C(5)-N-C(3')	64.9(11)	C(11)-C(12)-C(13)	114.3(6)
C(3)-N-Re	110.1(7)	C(5)-N-C(4')	135.2(11)	C(14)-C(13)-C(12)	115.1(6)
C(4)-N-Re	108.1(7)	C(5)-N-C(5')	41.3(10)	C(13)-C(14)-C(15)	115.1(6)
C(5)-N-Re	110.7(8)	C(4')-N-C(3')	109.8(11)	C(14)-C(15)-C(16)	115.0(5)
C(3')-N-Re	111.2(7)	C(5')-N-C(3')	103.9(12)	C(15)-C(16)-C(17)	114.8(6)
C(4')-N-Re	112.2(7)	C(4')-N-C(5')	110.0(11)	C(18)-C(17)-C(16)	114.5(6)
C(5')-N-Re	109.4(8)	N-C(3)-C(1)	109.6(10)	C(19)-C(18)-C(17)	114.9(6)
C(1)-S(1)-Re	103.5(3)	C(2)-C(4)-N	114.7(11)	C(20)-C(19)-C(18)	117.2(6)
C(2)-S(2)-Re	102.9(3)	C(3)-C(1)-S(1)	107.8(7)		
C(6)-S(3)-Re	111.3(2)	C(4)-C(2)-S(2)	111.9(7)		

**Tabelle 3a:** Kristallographische Daten von '4+1'-Fettsäurekomplex **26c**.

Komplex	26c
Summenformel	$C_{22}H_{41}N_2O_2ReS_3$
Molgewicht [g/mol]	647.98
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppe	P-1
a [Å]	7.428 (7)
b [Å]	7.450 (7)
c [Å]	26.86 (3)
$\alpha$ [°]	84.922 (18)
$\beta$ [°]	86.814 (18)
$\gamma$ [°]	63.600 (18)
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	1326 (2)
Z	2
Temperatur [K]	293 (2)
Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.623
Absorptionskoeffizient [mm <sup>-1</sup> ]	4.838
F(000)	652
m (MoK $\alpha$ ) [Å]	0.71073
Kristallgröße [mm]	0.8 × 0.4 × 0.02
$\theta$ -Bereich	2.28–22.00
Indexbereich	-6 ≤ h ≤ 7 -7 ≤ k ≤ 7 -27 ≤ l ≤ 28
Gemessene Reflexe	5056
Unabhängige Reflexe	3221 [R <sub>int</sub> = 0.0481]
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.859
R Indizes [I > 2 $\sigma$ (I)]	R1 = 0.0397 wR2 = 0.1069
R Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0449 wR2 = 0.1104
Restelektronendichte [e/Å <sup>3</sup> ]	0.968, -1.227

Tabelle 3b: Positionsparameter mit Standardabweichung von Komplex 26c.

	x	y	z	Ueq
Re	5924(1)	8815(1)	6252(1)	42(1)
N(1)	4727(17)	12301(14)	6942(4)	78(3)
N(2)	6723(12)	6243(10)	5810(3)	44(2)
S(1)	7875(4)	6560(4)	6830(1)	62(1)
S(2)	7338(4)	9993(4)	5623(1)	57(1)
S(3)	2770(4)	9284(4)	6185(1)	58(1)
O(1)	-9320(40)	37400(30)	10008(11)	94(8)
O(2)	-8430(40)	39330(30)	9514(9)	133(10)
O(1')	-8200(40)	37530(30)	10027(9)	83(7)
O(2')	-10620(40)	39150(30)	9519(9)	129(10)
C(1)	8802(17)	4165(15)	6536(4)	60(3)
C(2)	5136(16)	5520(15)	5864(5)	63(3)
C(3)	3059(17)	7191(16)	5817(5)	65(3)
C(4)	8099(17)	8031(16)	5186(4)	58(3)
C(5)	8634(17)	4556(15)	5977(4)	62(3)
C(6)	6922(17)	6836(16)	5272(4)	64(3)
C(7)	5188(16)	11000(14)	6665(4)	54(3)
C(8)	4560(30)	13460(20)	7358(8)	57(6)
C(9)	2720(30)	15500(20)	7311(8)	54(8)
C(10)	2630(30)	16830(20)	7718(7)	53(6)
C(11)	850(30)	18909(19)	7670(7)	57(6)
C(12)	770(30)	20188(16)	8092(6)	42(5)
C(13)	-960(30)	22287(17)	8045(7)	48(5)
C(14)	-910(30)	23618(16)	8443(7)	53(5)
C(15)	-2620(30)	25704(18)	8400(8)	49(8)
C(16)	-2610(30)	27060(19)	8798(8)	73(7)
C(17)	-4390(30)	29130(17)	8738(7)	39(7)
C(18)	-4530(30)	30496(19)	9144(7)	58(6)
C(19)	-6400(30)	32500(20)	9087(7)	59(6)
C(20)	-6590(30)	33960(20)	9468(8)	51(9)
C(21)	-8510(30)	35950(20)	9393(9)	80(7)
C(22)	-8270(50)	37570(40)	9661(9)	65(8)
C(8')	3610(40)	13380(20)	7355(8)	60(6)
C(9')	3270(30)	15560(20)	7303(6)	41(7)
C(10')	1930(30)	16767(17)	7722(6)	47(6)
C(11')	1610(40)	18941(19)	7683(8)	61(7)
C(12')	50(30)	20202(18)	8057(8)	60(7)
C(13')	-200(30)	22336(17)	8050(8)	56(6)
C(14')	-1800(30)	23591(17)	8422(8)	59(6)
C(15')	-2140(40)	25747(18)	8398(9)	62(10)
C(16')	-3710(30)	27014(17)	8775(7)	56(5)
C(17')	-3920(40)	29130(20)	8759(10)	67(11)
C(18')	-5480(30)	30455(18)	9129(7)	59(6)
C(19')	-5630(30)	32566(17)	9089(6)	42(5)
C(20')	-7080(40)	33960(20)	9454(9)	53(9)
C(21')	-7070(30)	36030(20)	9408(9)	71(6)
C(22')	-9020(40)	37590(40)	9642(8)	65(8)

Tabelle 3c: Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von Komplex 26c und ihre Standardabweichung.

Re-N(2)	2.178(8)	O(2')-C(22')	1.28(3)	C(21)-C(22)	1.541(10)
Re-S(1)	2.226(3)	C(1)-C(5)	1.507(15)	C(8')-C(9')	1.524(10)
Re-S(2)	2.256(3)	C(2)-C(3)	1.494(15)	C(9')-C(10')	1.522(9)
Re-S(3)	2.226(4)	C(4)-C(6)	1.498(16)	C(10')-C(11')	1.522(10)
Re-C(7)	1.907(10)	C(8)-C(9)	1.529(10)	C(11')-C(12')	1.520(9)
S(1)-C(1)	1.837(10)	C(9)-C(10)	1.519(10)	C(12')-C(13')	1.516(10)
S(2)-C(4)	1.825(10)	C(10)-C(11)	1.525(10)	C(13')-C(14')	1.529(9)
S(3)-C(3)	1.845(11)	C(11)-C(12)	1.526(9)	C(14')-C(15')	1.509(10)
N(1)-C(7)	1.189(13)	C(12)-C(13)	1.519(9)	C(15')-C(16')	1.530(10)
N(1)-C(8)	1.439(19)	C(13)-C(14)	1.532(9)	C(16')-C(17')	1.514(10)
N(1)-C(8')	1.427(19)	C(14)-C(15)	1.507(9)	C(17')-C(18')	1.528(10)
N(2)-C(2)	1.495(14)	C(15)-C(16)	1.536(10)	C(18')-C(19')	1.521(10)
N(2)-C(5)	1.476(13)	C(16)-C(17)	1.525(10)	C(19')-C(20')	1.507(10)
N(2)-C(6)	1.493(14)	C(17)-C(18)	1.524(10)	C(20')-C(21')	1.538(10)
O(1)-C(22)	1.216(19)	C(18)-C(19)	1.524(10)	C(21')-C(22')	1.539(10)
O(2)-C(22)	1.29(3)	C(19)-C(20)	1.513(10)		
O(1')-C(22')	1.217(19)	C(20)-C(21)	1.538(10)		
N(2)-Re-S(1)	84.9(2)	N(1)-C(8')-C(9')	112.0(12)	C(15)-C(14)-C(13)	113.0(9)
N(2)-Re-S(2)	85.9(2)	C(5)-N(2)-C(2)	107.6(8)	C(14)-C(15)-C(16)	113.8(9)
N(2)-Re-S(3)	85.4(2)	C(6)-N(2)-C(2)	108.7(9)	C(17)-C(16)-C(15)	111.0(9)
C(7)-Re-N(2)	177.3(4)	C(5)-N(2)-C(6)	109.3(8)	C(16)-C(17)-C(18)	113.2(9)
S(1)-Re-S(2)	119.44(13)	N(2)-C(5)-C(1)	114.0(9)	C(19)-C(18)-C(17)	111.4(9)
S(3)-Re-S(1)	119.38(12)	C(3)-C(2)-N(2)	112.8(8)	C(20)-C(19)-C(18)	114.1(9)
S(3)-Re-S(2)	119.28(11)	N(2)-C(6)-C(4)	113.5(9)	C(19)-C(20)-C(21)	111.6(9)
C(7)-Re-S(1)	93.4(3)	C(5)-C(1)-S(1)	109.7(7)	C(22)-C(21)-C(20)	108.7(18)
C(7)-Re-S(2)	96.9(3)	C(6)-C(4)-S(2)	111.6(7)	C(10')-C(9')-C(8')	112.1(9)
C(7)-Re-S(3)	93.5(3)	C(2)-C(3)-S(3)	110.6(8)	C(11')-C(10')-C(9')	113.0(9)
N(1)-C(7)-Re	176.8(10)	O(1)-C(22)-O(2)	119(2)	C(12')-C(11')-C(10')	112.6(9)
C(2)-N(2)-Re	110.5(6)	O(1)-C(22)-C(21)	91(2)	C(13')-C(12')-C(11')	113.5(9)
C(5)-N(2)-Re	111.1(6)	O(2)-C(22)-C(21)	133(3)	C(12')-C(13')-C(14')	112.7(9)
C(6)-N(2)-Re	109.6(6)	O(1')-C(22')-O(2')	118.8(19)	C(15')-C(14')-C(13')	113.1(9)
C(1)-S(1)-Re	103.8(4)	O(1')-C(22')-C(21')	93(2)	C(14')-C(15')-C(16')	113.8(9)
C(4)-S(2)-Re	101.8(4)	O(2')-C(22')-C(21')	141(2)	C(17')-C(16')-C(15')	112.1(9)
C(3)-S(3)-Re	102.8(4)	C(10)-C(9)-C(8)	111.9(9)	C(16')-C(17')-C(18')	113.9(9)
C(7)-N(1)-C(8)	164.8(13)	C(9)-C(10)-C(11)	113.2(9)	C(19')-C(18')-C(17')	111.3(8)
C(7)-N(1)-C(8')	152.5(14)	C(10)-C(11)-C(12)	112.0(9)	C(20')-C(19')-C(18')	115.0(9)
C(8')-N(1)-C(8)	29.9(10)	C(13)-C(12)-C(11)	113.0(8)	C(19')-C(20')-C(21')	111.9(9)
N(1)-C(8)-C(9)	110.9(12)	C(12)-C(13)-C(14)	112.5(8)	C(22')-C(21')-C(20')	109.7(17)

**Tabelle 4a:** Kristallographische Daten von Iodphenylfettsäure IPPA.

Komplex	IPPA
Summenformel	$C_{21}H_{33}IO_2$
Molgewicht [g/mol]	444.40
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppe	P-1
a [Å]	10.441 (4)
b [Å]	13.207 (6)
c [Å]	15.877 (7)
$\alpha$ [°]	88.440 (9)
$\beta$ [°]	82.134 (8)
$\gamma$ [°]	73.004 (9)
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	2073.8 (15)
Z	4
Temperatur [K]	273 (2)
Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.423
Absorptionskoeffizient [mm <sup>-1</sup> ]	1.554
F(000)	912
m (MoK $\alpha$ ) [Å]	0.71073
Kristallgröße [mm]	0.8 × 0.02 × 0.03
$\theta$ -Bereich	2.06–19.50
Indexbereich	-9 ≤ h ≤ 9 -12 ≤ k ≤ 8 -14 ≤ l ≤ 14
Gemessene Reflexe	5843
Unabhängige Reflexe	3587 [R <sub>int</sub> = 0.0768]
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.457
R Indizes [I > 2 $\sigma$ (I)]	R1 = 0.1186 wR2 = 0.2415
R Indizes (alle Daten)	R1 = 0.1277 wR2 = 0.2449
Restelektronendichte [e/Å <sup>3</sup> ]	1.106, -1.670

**Tabelle 4b:** Positionsparameter mit Standardabweichung von Iodphenylfettsäure IPPA.

	x	y	z	Ueq
I(1)	5742(2)	5309(1)	6235(1)	55(1)
I(2)	8421(2)	4982(1)	4254(1)	49(1)
O(1)	-1010(20)	14324(16)	20101(12)	84(7)
O(2)	-2605(18)	14889(14)	19299(10)	56(5)
O(3)	15625(17)	-3971(15)	-9495(10)	68(6)
O(4)	17289(18)	-4363(15)	-8731(11)	56(5)
C(1)	4506(15)	6185(12)	7255(9)	36(2)
C(2)	3313(15)	6902(12)	7136(13)	36(2)
C(3)	2520(20)	7538(14)	7781(9)	36(2)
C(4)	2867(17)	7490(14)	8579(11)	36(2)
C(5)	4064(15)	6772(12)	8692(13)	36(2)
C(6)	4860(20)	6136(14)	8050(9)	36(2)
C(7)	1940(20)	8160(19)	9293(14)	43(7)
C(8)	2450(20)	8280(17)	10095(13)	32(6)
C(9)	1470(20)	9044(19)	10720(14)	45(7)
C(10)	1950(20)	9188(18)	11535(14)	41(6)
C(11)	970(20)	9965(18)	12157(14)	41(6)
C(12)	1450(20)	10106(17)	12976(13)	34(6)
C(13)	460(20)	10873(19)	13596(14)	47(7)
C(14)	920(20)	11025(19)	14423(14)	41(6)
C(15)	-40(20)	11782(18)	15035(14)	41(6)
C(16)	470(20)	11992(17)	15822(14)	36(6)
C(17)	-550(20)	12731(18)	16473(14)	42(7)
C(18)	-50(20)	12885(17)	17273(13)	36(6)
C(19)	-1030(20)	13644(18)	17887(14)	42(7)
C(20)	-510(20)	13700(20)	18720(13)	38(6)
C(21)	-1510(30)	14380(19)	19393(15)	38(7)
C(22)	9830(15)	4091(12)	3318(9)	36(2)
C(23)	11123(14)	3573(12)	3463(13)	36(2)
C(24)	12030(20)	3030(13)	2804(9)	36(2)
C(25)	11749(18)	2955(13)	1995(11)	36(2)
C(26)	10453(15)	3482(12)	1866(13)	36(2)
C(27)	9530(20)	4033(13)	2513(9)	36(2)
C(28)	12740(20)	2260(20)	1333(14)	47(7)
C(29)	12290(20)	2080(18)	523(14)	43(7)
C(30)	13310(20)	1339(19)	-86(14)	42(7)
C(31)	12860(20)	1172(17)	-906(14)	37(6)
C(32)	13850(20)	405(19)	-1527(14)	45(7)
C(33)	13380(20)	270(20)	-2359(15)	48(7)
C(34)	14350(20)	-510(18)	-2969(13)	38(6)
C(35)	13850(20)	-634(19)	-3787(14)	43(7)
C(36)	14850(20)	-1378(18)	-4440(14)	43(7)
C(37)	14330(20)	-1529(18)	-5234(13)	34(6)
C(38)	15310(30)	-2282(19)	-5870(15)	48(7)
C(39)	14780(20)	-2377(16)	-6684(14)	36(6)
C(40)	15760(20)	-3105(16)	-7357(13)	31(6)
C(41)	15190(20)	-3239(18)	-8136(16)	44(7)
C(42)	16180(30)	-3940(18)	-8791(14)	37(6)

Tabelle 4c: Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von IPPA und ihre Standardabweichung.

I(1)-C(1)	2.070(14)	C(10)-C(11)	1.50(3)	C(25)-C(28)	1.49(3)
I(2)-C(22)	2.061(14)	C(11)-C(12)	1.49(3)	C(26)-C(27)	1.371(11)
O(1)-C(21)	1.29(3)	C(12)-C(13)	1.49(3)	C(28)-C(29)	1.48(3)
O(2)-C(21)	1.17(2)	C(13)-C(14)	1.50(3)	C(29)-C(30)	1.48(3)
O(3)-C(42)	1.34(3)	C(14)-C(15)	1.47(3)	C(30)-C(31)	1.49(3)
O(4)-C(42)	1.14(3)	C(15)-C(16)	1.49(3)	C(31)-C(32)	1.49(3)
C(1)-C(6)	1.359(11)	C(16)-C(17)	1.52(3)	C(32)-C(33)	1.50(3)
C(1)-C(2)	1.360(11)	C(17)-C(18)	1.48(3)	C(33)-C(34)	1.48(3)
C(2)-C(3)	1.361(11)	C(18)-C(19)	1.48(3)	C(34)-C(35)	1.49(3)
C(3)-C(4)	1.361(11)	C(19)-C(20)	1.51(3)	C(35)-C(36)	1.51(3)
C(4)-C(5)	1.361(11)	C(20)-C(21)	1.49(3)	C(36)-C(37)	1.48(3)
C(4)-C(7)	1.50(3)	C(22)-C(27)	1.368(11)	C(37)-C(38)	1.50(3)
C(5)-C(6)	1.359(11)	C(22)-C(23)	1.371(11)	C(38)-C(39)	1.49(3)
C(7)-C(8)	1.47(3)	C(23)-C(24)	1.370(11)	C(39)-C(40)	1.51(3)
C(8)-C(9)	1.49(3)	C(24)-C(25)	1.369(11)	C(40)-C(41)	1.48(3)
C(9)-C(10)	1.49(3)	C(25)-C(26)	1.369(11)	C(41)-C(42)	1.48(3)
C(2)-C(1)-I(1)	120.1(11)	C(8)-C(7)-C(4)	120.4(18)	C(24)-C(25)-C(26)	115.0(18)
C(6)-C(1)-I(1)	123.1(12)	C(7)-C(8)-C(9)	115.0(18)	C(24)-C(25)-C(28)	122.2(16)
C(23)-C(22)-I(2)	121.7(11)	C(10)-C(9)-C(8)	116(2)	C(25)-C(26)-C(27)	121.3(19)
C(27)-C(22)-I(2)	121.0(11)	C(9)-C(10)-C(11)	116(2)	C(26)-C(25)-C(28)	122.5(16)
O(2)-C(21)-O(1)	124(2)	C(12)-C(11)-C(10)	116.2(19)	C(29)-C(28)-C(25)	119.1(19)
O(1)-C(21)-C(20)	111(2)	C(11)-C(12)-C(13)	115.7(19)	C(28)-C(29)-C(30)	116(2)
O(2)-C(21)-C(20)	125(2)	C(12)-C(13)-C(14)	116(2)	C(29)-C(30)-C(31)	115.4(19)
O(4)-C(42)-O(3)	124(2)	C(15)-C(14)-C(13)	117(2)	C(30)-C(31)-C(32)	117.1(19)
O(3)-C(42)-C(41)	111(2)	C(14)-C(15)-C(16)	116(2)	C(31)-C(32)-C(33)	116(2)
O(4)-C(42)-C(41)	126(2)	C(15)-C(16)-C(17)	115.9(19)	C(34)-C(33)-C(32)	116(2)
C(1)-C(2)-C(3)	121.7(18)	C(18)-C(17)-C(16)	115.3(19)	C(33)-C(34)-C(35)	115(2)
C(6)-C(1)-C(2)	116.6(16)	C(19)-C(18)-C(17)	115(2)	C(34)-C(35)-C(36)	116(2)
C(5)-C(6)-C(1)	121.4(18)	C(18)-C(19)-C(20)	112.8(19)	C(37)-C(36)-C(35)	116(2)
C(4)-C(3)-C(2)	121.9(19)	C(21)-C(20)-C(19)	115.1(19)	C(36)-C(37)-C(38)	115.4(19)
C(5)-C(4)-C(3)	116.1(19)	C(24)-C(23)-C(22)	118.8(18)	C(39)-C(38)-C(37)	114(2)
C(3)-C(4)-C(7)	121.1(16)	C(27)-C(22)-C(23)	117.3(16)	C(38)-C(39)-C(40)	116.0(19)
C(6)-C(5)-C(4)	122.3(19)	C(22)-C(27)-C(26)	122.6(18)	C(41)-C(40)-C(39)	115.1(19)
C(5)-C(4)-C(7)	122.7(16)	C(25)-C(24)-C(23)	125.0(19)	C(40)-C(41)-C(42)	113.9(19)

**Tabelle 5a:** Kristallographische Daten von Rhenium(I)tricarboxyl-Fettsäurekomplex **44a**.

Komplex	44a
Summenformel	C <sub>21</sub> H <sub>36</sub> BrO <sub>5</sub> ReS <sub>2</sub>
Molgewicht [g/mol]	698.76
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P <sub>2</sub> 1/c
a [Å]	7.486 (5)
b [Å]	12.041(8)
c [Å]	29.07 (2)
α [°]	90
β [°]	90.349 (16)
γ [°]	90
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	2621 (3)
Z	4
Temperatur [K]	273 (2)
Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.771
Absorptionskoeffizient [mm <sup>-1</sup> ]	6.348
F(000)	1376
m (MoKα) [Å]	0.71073
Kristallgröße [mm]	0.75 × 0.45 × 0.40
θ-Bereich	1.83–22.50
Indexbereich	-6 ≤ h ≤ 8 -12 ≤ k ≤ 12 -30 ≤ l ≤ 31
Gemessene Reflexe	7973
Unabhängige Reflexe	3293 [R <sub>int</sub> = 0.1238]
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.808
R Indizes [ I  > 2σ(I)]	R1 = 0.0546 wR2 = 0.1481
R Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0589 wR2 = 0.1529
Restelektronendichte [e/Å <sup>3</sup> ]	2.304, -1.676

**Tabelle 5b:** Positionsparameter mit Standardabweichung von Komplex **44a**.

	x	y	z	Ueq
Re	3888(1)	9564(1)	2039(1)	38(1)
Br(1)	5603(3)	10587(2)	1395(1)	64(1)
Br(1')	1977(12)	8554(7)	2633(3)	65(2)
S(1)	1940(4)	11195(2)	2186(1)	47(1)
S(2)	1841(3)	9188(2)	1385(1)	41(1)
O(1)	1710(30)	8350(20)	2759(8)	107(12)
O(2)	5938(12)	7430(9)	1882(4)	83(3)
O(3)	6649(14)	10269(8)	2770(4)	74(3)
O(4)	-18063(11)	396(7)	244(3)	60(2)
O(5)	-19160(10)	928(8)	-435(3)	64(2)
O(1')	6020(100)	10910(70)	1340(20)	130(40)
C(1)	2560(30)	8771(17)	2489(6)	64(7)
C(2)	5205(15)	8275(11)	1933(5)	57(3)
C(3)	5599(17)	10004(10)	2500(4)	49(3)
C(4)	2762(18)	12412(10)	1921(5)	68(4)
C(5)	23(15)	10892(11)	1827(5)	60(3)
C(6)	504(16)	10437(8)	1360(5)	49(3)
C(7)	183(13)	8139(10)	1519(4)	45(3)
C(8)	962(14)	7001(9)	1440(4)	48(3)
C(9)	-380(14)	6085(9)	1501(4)	46(3)
C(10)	-1820(14)	6023(10)	1124(4)	45(3)
C(11)	-3257(14)	5167(10)	1205(4)	46(3)
C(12)	-4736(15)	5161(10)	852(4)	51(3)
C(13)	-6156(13)	4298(10)	949(4)	47(3)
C(14)	-7597(14)	4263(9)	579(4)	49(3)
C(15)	-9076(13)	3408(10)	671(4)	49(3)
C(16)	-10502(14)	3353(10)	304(4)	49(3)
C(17)	-11961(12)	2494(9)	402(4)	44(3)
C(18)	-13373(13)	2445(10)	32(4)	47(3)
C(19)	-14923(13)	1681(9)	152(4)	45(3)
C(20)	-16314(14)	1595(11)	-222(4)	57(3)
C(21)	-17898(13)	938(10)	-115(4)	45(3)
C(1')	5210(50)	10450(30)	1620(13)	34(11)

**Tabelle 5c:** Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von Komplex **44a** und ihre Standardabweichung.

Re-Br(1)	2.589(3)	S(2)-C(7)	1.814(11)	C(10)-C(11)	1.509(15)
Re-Br(1')	2.556(10)	O(1)-C(1)	1.138(10)	C(11)-C(12)	1.504(17)
Re-S(1)	2.485(3)	O(2)-C(2)	1.167(15)	C(12)-C(13)	1.514(15)
Re-S(2)	2.477(3)	O(3)-C(3)	1.153(15)	C(13)-C(14)	1.520(16)
Re-C(1)	1.902(9)	O(4)-C(21)	1.238(14)	C(14)-C(15)	1.537(14)
Re-C(2)	1.865(13)	O(5)-C(21)	1.321(13)	C(15)-C(16)	1.506(16)
Re-C(3)	1.921(13)	O(1')-C(1')	1.149(10)	C(16)-C(17)	1.533(15)
Re-C(1')	1.902(10)	C(5)-C(6)	1.510(18)	C(17)-C(18)	1.505(15)
S(1)-C(4)	1.768(13)	C(7)-C(8)	1.507(16)	C(18)-C(19)	1.522(14)
S(1)-C(5)	1.806(13)	C(8)-C(9)	1.504(15)	C(19)-C(20)	1.503(16)
S(2)-C(6)	1.808(11)	C(9)-C(10)	1.533(15)	C(20)-C(21)	1.460(15)
S(1)-Re-Br(1)	92.39(9)	S(2)-Re-Br(1')	94.86(18)	C(6)-C(5)-S(1)	113.5(8)
S(2)-Re-Br(1)	80.71(9)	C(1')-Re-S(2)	86.1(15)	C(5)-C(6)-S(2)	113.6(9)
C(1)-Re-Br(1)	177.0(7)	C(1)-Re-Br(1')	2.7(7)	C(8)-C(7)-S(2)	109.5(7)
C(2)-Re-Br(1)	90.7(4)	C(1)-Re-C(1')	175.7(15)	O(4)-C(21)-O(5)	120.9(9)
C(3)-Re-Br(1)	92.4(3)	C(2)-Re-Br(1')	90.8(4)	O(4)-C(21)-C(20)	123.4(11)
S(2)-Re-S(1)	85.11(10)	C(2)-Re-C(1')	94.9(13)	O(5)-C(21)-C(20)	115.7(11)
C(1)-Re-S(1)	88.3(7)	C(3)-Re-Br(1')	92.0(4)	C(9)-C(8)-C(7)	112.9(9)
C(2)-Re-S(1)	175.9(4)	C(1')-Re-C(3)	86.9(15)	C(8)-C(9)-C(10)	114.8(10)
C(3)-Re-S(1)	93.0(4)	C(1')-Re-Br(1')	174.2(13)	C(11)-C(10)-C(9)	114.9(9)
C(1)-Re-S(2)	96.4(7)	C(4)-S(1)-Re	112.0(5)	C(12)-C(11)-C(10)	114.9(10)
C(2)-Re-S(2)	92.7(4)	C(5)-S(1)-Re	101.9(4)	C(11)-C(12)-C(13)	113.1(10)
C(3)-Re-S(2)	172.7(4)	C(6)-S(2)-Re	102.7(4)	C(12)-C(13)-C(14)	112.5(10)
C(2)-Re-C(1)	88.5(8)	C(7)-S(2)-Re	112.5(4)	C(13)-C(14)-C(15)	113.8(9)
C(1)-Re-C(3)	90.5(8)	O(1)-C(1)-Re	176(3)	C(16)-C(15)-C(14)	114.5(10)
C(2)-Re-C(3)	89.7(5)	O(2)-C(2)-Re	175.4(11)	C(15)-C(16)-C(17)	113.6(9)
Br(1')-Re-Br(1)	175.40(17)	O(3)-C(3)-Re	178.8(10)	C(18)-C(17)-C(16)	113.1(9)
C(1')-Re-Br(1)	7.0(14)	O(1')-C(1')-Re	174(6)	C(17)-C(18)-C(19)	113.2(9)
S(1)-Re-Br(1')	85.9(2)	C(4)-S(1)-C(5)	101.2(7)	C(20)-C(19)-C(18)	113.7(9)
C(1')-Re-S(1)	88.4(13)	C(6)-S(2)-C(7)	102.0(5)	C(21)-C(20)-C(19)	116.3(11)

**Tabelle 6a:** Kristallographische Daten von Rhenium(I)tricarboxyl-Fettsäurekomplex **45a**.

Komplex	45a
Summenformel	C <sub>22</sub> H <sub>35</sub> O <sub>7</sub> ReS <sub>2</sub>
Molgewicht [g/mol]	661.85
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppe	P-1
a [Å]	6.918 (3)
b [Å]	11.266 (5)
c [Å]	17.535 (11)
α [°]	104.921 (12)
β [°]	101.187 (12)
γ [°]	92.463 (9)
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	1289.2 (11)
Z	2
Temperatur [K]	273 (2)
Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.705
Absorptionskoeffizient [mm <sup>-1</sup> ]	4.913
F(000)	660
m (MoK <sub>α</sub> ) [Å]	0.71073
Kristallgröße [mm]	0.12 × 0.04 × 0.02
θ-Bereich	1.88–23.00
Indexbereich	-7 ≤ h ≤ 7 -11 ≤ k ≤ 12 -19 ≤ l ≤ 15
Gemessene Reflexe	5467
Unabhängige Reflexe	3529 [R <sub>int</sub> = 0.0838]
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.019
R Indizes [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0839 wR2 = 0.2260
R Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0950 wR2 = 0.2363
Restelektronendichte [e/Å <sup>3</sup> ]	4.860, -2.672

**Tabelle 6b:** Positionsparameter mit Standardabweichung von Komplex 45a.

	x	y	z	Ueq
Re	2184(1)	1869(1)	1200(1)	51(1)
S(1)	5183(7)	2939(4)	1068(3)	57(1)
S(2)	938(7)	1983(4)	-167(3)	57(1)
O(1)	3730(30)	2100(20)	2963(11)	122(7)
O(2)	-1610(20)	638(14)	1330(11)	87(5)
O(3)	3740(20)	-611(13)	712(11)	90(5)
O(4)	1180(17)	3652(11)	1441(7)	53(3)
O(5)	-594(18)	5022(11)	1041(8)	63(3)
O(6)	26190(20)	13402(15)	8515(8)	79(4)
O(7)	28570(30)	13058(15)	7860(10)	94(5)
C(1)	3190(30)	2040(20)	2311(13)	73(6)
C(2)	-240(30)	1092(19)	1296(13)	71(6)
C(3)	3210(30)	324(19)	907(12)	63(5)
C(4)	3000(30)	2762(17)	-398(11)	59(5)
C(5)	4220(30)	3650(18)	300(12)	63(5)
C(6)	-560(20)	3179(17)	84(10)	54(4)
C(7)	70(20)	4018(16)	918(11)	54(4)
C(8)	5970(30)	4270(18)	1933(13)	70(6)
C(9)	7590(30)	3960(20)	2527(13)	78(6)
C(10)	8440(40)	5150(30)	3142(16)	123(12)
C(11)	10420(40)	4990(30)	3590(20)	126(12)
C(12)	11430(40)	6240(30)	4151(16)	116(10)
C(13)	13570(40)	6310(30)	4355(17)	109(9)
C(14)	14460(40)	7540(20)	4875(16)	101(8)
C(15)	16650(40)	7670(30)	5119(17)	108(9)
C(16)	17530(30)	8890(20)	5622(15)	86(7)
C(17)	19710(30)	9080(20)	5903(15)	92(7)
C(18)	20660(40)	10230(20)	6468(16)	96(8)
C(19)	22730(40)	10320(20)	6690(16)	93(7)
C(20)	23710(30)	11500(20)	7250(13)	84(7)
C(21)	25860(40)	11650(20)	7399(16)	95(8)
C(22)	26810(30)	12767(19)	7970(13)	71(5)

**Tabelle 6c:** Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von Komplex **45a** und ihre Standardabweichung.

Re-S(1)	2.434(5)	O(2)-C(2)	1.08(2)	C(11)-C(12)	1.54(4)
Re-S(2)	2.423(5)	O(3)-C(3)	1.12(2)	C(12)-C(13)	1.45(3)
Re-O(4)	2.120(12)	O(4)-C(7)	1.24(2)	C(13)-C(14)	1.48(3)
Re-C(1)	1.89(2)	O(5)-C(7)	1.22(2)	C(14)-C(15)	1.48(3)
Re-C(2)	1.918(18)	O(6)-C(22)	1.20(2)	C(15)-C(16)	1.46(3)
Re-C(3)	1.89(2)	O(7)-C(22)	1.31(3)	C(16)-C(17)	1.48(3)
S(1)-C(5)	1.775(19)	C(4)-C(5)	1.45(3)	C(17)-C(18)	1.45(3)
S(1)-C(8)	1.812(19)	C(6)-C(7)	1.49(2)	C(18)-C(19)	1.40(3)
S(2)-C(4)	1.810(18)	C(8)-C(9)	1.49(3)	C(19)-C(20)	1.47(3)
S(2)-C(6)	1.754(16)	C(9)-C(10)	1.49(3)	C(20)-C(21)	1.45(3)
O(1)-C(1)	1.11(2)	C(10)-C(11)	1.49(4)	C(21)-C(22)	1.43(3)
S(2)-Re-S(1)	83.86(17)	C(8)-S(1)-Re	109.4(6)	O(6)-C(22)-O(7)	120.2(19)
O(4)-Re-S(1)	84.1(3)	C(4)-S(2)-Re	103.6(6)	O(6)-C(22)-C(21)	127(2)
C(1)-Re-S(1)	92.2(6)	C(6)-S(2)-Re	96.5(6)	O(7)-C(22)-C(21)	112(2)
C(2)-Re-S(1)	177.3(7)	C(7)-O(4)-Re	122.5(11)	C(8)-C(9)-C(10)	107(2)
C(3)-Re-S(1)	91.1(5)	O(1)-C(1)-Re	177(2)	C(11)-C(10)-C(9)	110(2)
O(4)-Re-S(2)	80.0(3)	O(2)-C(2)-Re	178(2)	C(10)-C(11)-C(12)	110(3)
C(1)-Re-S(2)	171.5(7)	O(3)-C(3)-Re	177.0(16)	C(13)-C(12)-C(11)	114(2)
C(2)-Re-S(2)	94.8(6)	C(5)-S(1)-C(8)	101.4(10)	C(12)-C(13)-C(14)	112(2)
C(3)-Re-S(2)	96.1(6)	C(6)-S(2)-C(4)	102.4(9)	C(13)-C(14)-C(15)	115(2)
C(1)-Re-O(4)	92.2(8)	C(4)-C(5)-S(1)	111.3(13)	C(16)-C(15)-C(14)	115(2)
C(2)-Re-O(4)	93.3(8)	C(9)-C(8)-S(1)	109.6(14)	C(15)-C(16)-C(17)	118(2)
C(3)-Re-O(4)	174.1(6)	C(5)-C(4)-S(2)	113.5(13)	C(18)-C(17)-C(16)	121(2)
C(1)-Re-C(2)	88.7(9)	C(7)-C(6)-S(2)	115.4(12)	C(19)-C(18)-C(17)	116(2)
C(3)-Re-C(1)	91.5(9)	O(5)-C(7)-O(4)	124.4(17)	C(18)-C(19)-C(20)	117(2)
C(3)-Re-C(2)	91.4(9)	O(4)-C(7)-C(6)	119.0(16)	C(21)-C(20)-C(19)	116(2)
C(5)-S(1)-Re	101.2(6)	O(5)-C(7)-C(6)	116.5(17)	C(22)-C(21)-C(20)	116(2)

**Tabelle 7a:** Kristallographische Daten von Rhenium(I)tricarbonyl-Fettsäurekomplex **48b**.

Komplex	48b
Summenformel	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Re
Molgewicht [g/mol]	654.57
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppe	P-1
a [Å]	6.6516 (14)
b [Å]	8.1605 (16)
c [Å]	23.325 (5)
α [°]	89.678 (4)
β [°]	86.915 (4)
γ [°]	74.811 (4)
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	1220.0 (4)
Z	2
Temperatur [K]	293 (2)
Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.782
Absorptionskoeffizient [mm <sup>-1</sup> ]	6.649
F(000)	636
m (MoK <sub>α</sub> ) [Å]	0.71073
Kristallgröße [mm]	0.4 × 0.28 × 0.1
θ-Bereich	0.87–20.00
Indexbereich	-6 ≤ h ≤ 6 -6 ≤ k ≤ 7 -20 ≤ l ≤ 22
Gemessene Reflexe	3785
Unabhängige Reflexe	2282 [R <sub>int</sub> = 0.0705]
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.866
R Indizes [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0416 wR2 = 0.1147
R Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0454 wR2 = 0.1238
Restelektronendichte [e/Å <sup>3</sup> ]	0.898, -1.825

**Tabelle 7b:** Positionsparameter mit Standardabweichung von Komplex **48b**.

	x	y	z	Ueq
Re	7492(1)	7779(1)	6532(1)	57(1)
Br	5840(2)	7433(1)	5557(1)	60(1)
N(1)	8387(12)	9854(9)	6104(3)	49(2)
N(2)	4863(13)	9956(13)	6667(4)	70(2)
O(1)	11439(16)	5057(12)	6199(5)	124(4)
O(2)	5501(17)	5095(13)	7046(4)	113(3)
O(3)	9280(17)	8219(14)	7662(4)	112(3)
O(4)	-13370(30)	18290(20)	10290(8)	224(9)
O(5)	-12800(30)	19740(20)	9555(6)	189(6)
C(1)	9930(18)	6087(15)	6335(6)	86(4)
C(2)	6290(20)	6115(17)	6855(5)	79(4)
C(3)	8600(19)	8035(16)	7237(6)	81(3)
C(4)	10227(16)	9812(13)	5834(5)	61(3)
C(5)	10560(20)	11168(17)	5534(5)	79(4)
C(6)	8990(20)	12651(14)	5497(5)	84(4)
C(7)	7130(20)	12687(12)	5779(5)	75(3)
C(8)	6863(15)	11305(11)	6077(4)	53(2)
C(9)	4944(17)	11310(13)	6405(5)	66(3)
C(10)	2967(19)	9940(20)	7041(4)	94(4)
C(11)	3430(20)	9930(20)	7665(5)	127(6)
C(12)	3690(30)	11590(20)	7879(8)	146(7)
C(13)	1820(40)	13100(30)	7884(9)	179(9)
C(14)	190(40)	12990(30)	8346(9)	187(11)
C(15)	-1690(40)	14500(30)	8365(9)	224(15)
C(16)	-3430(30)	14680(30)	8819(10)	211(12)
C(17)	-5320(40)	16170(30)	8822(9)	185(11)
C(18)	-6920(40)	16310(30)	9302(10)	236(18)
C(19)	-8900(50)	17690(30)	9283(11)	189(12)
C(20)	-10070(50)	17390(30)	9821(12)	200(13)
C(21)	-12230(50)	18560(30)	9870(10)	165(10)

**Tabelle 7c:** Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von Komplex **48b** und ihre Standardabweichung.

Re-Br	2.6253(13)	O(2)-C(2)	1.168(13)	C(12)-C(13)	1.505(10)
Re-N(1)	2.159(7)	O(3)-C(3)	1.137(14)	C(13)-C(14)	1.507(10)
Re-N(2)	2.152(9)	O(4)-C(21)	1.26(3)	C(14)-C(15)	1.508(10)
Re-C(1)	1.871(12)	O(5)-C(21)	1.20(2)	C(15)-C(16)	1.504(10)
Re-C(2)	1.883(12)	C(4)-C(5)	1.367(16)	C(16)-C(17)	1.506(10)
Re-C(3)	1.873(13)	C(5)-C(6)	1.383(17)	C(17)-C(18)	1.487(10)
N(1)-C(4)	1.338(13)	C(6)-C(7)	1.360(16)	C(18)-C(19)	1.496(10)
N(1)-C(8)	1.345(12)	C(7)-C(8)	1.368(15)	C(19)-C(20)	1.495(10)
N(2)-C(9)	1.272(14)	C(8)-C(9)	1.452(15)	C(20)-C(21)	1.496(10)
N(2)-C(10)	1.497(14)	C(10)-C(11)	1.503(9)		
O(1)-C(1)	1.158(14)	C(11)-C(12)	1.496(10)		
N(1)-Re-Br	84.3(2)	C(8)-N(1)-Re	115.4(6)	C(4)-C(5)-C(6)	120.8(11)
N(2)-Re-Br	85.0(2)	C(9)-N(2)-Re	117.2(7)	C(7)-C(6)-C(5)	116.7(10)
C(1)-Re-Br	92.6(4)	C(10)-N(2)-Re	123.6(9)	C(6)-C(7)-C(8)	120.8(10)
C(2)-Re-Br	89.2(4)	O(1)-C(1)-Re	178.2(13)	C(7)-C(8)-C(9)	122.7(9)
C(3)-Re-Br	178.5(4)	O(2)-C(2)-Re	178.2(11)	C(12)-C(11)-C(10)	113.8(13)
N(2)-Re-N(1)	74.4(3)	O(3)-C(3)-Re	178.7(11)	C(11)-C(12)-C(13)	117.8(16)
C(1)-Re-N(1)	97.2(5)	C(4)-N(1)-C(8)	117.3(8)	C(12)-C(13)-C(14)	112.2(19)
C(2)-Re-N(1)	170.7(4)	C(9)-N(2)-C(10)	119.2(10)	C(13)-C(14)-C(15)	113.5(19)
C(3)-Re-N(1)	96.5(4)	N(1)-C(4)-C(5)	122.0(10)	C(16)-C(15)-C(14)	122(2)
C(1)-Re-N(2)	171.5(5)	N(1)-C(8)-C(7)	122.4(10)	C(15)-C(16)-C(17)	121(2)
C(2)-Re-N(2)	98.6(5)	N(1)-C(8)-C(9)	114.9(8)	C(18)-C(17)-C(16)	117(2)
C(3)-Re-N(2)	93.9(5)	N(2)-C(9)-C(8)	117.5(9)	C(17)-C(18)-C(19)	118(2)
C(1)-Re-C(2)	89.6(6)	N(2)-C(10)-C(11)	110.8(9)	C(20)-C(19)-C(18)	102(2)
C(1)-Re-C(3)	88.6(6)	O(5)-C(21)-O(4)	122(3)	C(19)-C(20)-C(21)	112(2)
C(3)-Re-C(2)	89.9(5)	O(4)-C(21)-C(20)	115(2)		
C(4)-N(1)-Re	127.1(6)	O(5)-C(21)-C(20)	123(2)		

## 14 Kardiale Extraktionsraten

**Tabelle 8:** Etablierte Radiotracer im Modell des isolierten Langendorff-Herzens.

Radiotracer	Extrahierte Aktivität [%]	Anzahl der Einzelversuche
<sup>123</sup> I-IPPA	12.81 ± 1.91	4
<sup>123</sup> I-BMIPP	14.73 ± 1.98	3
<sup>99m</sup> Tc-MIBI	14.61 ± 2.39	5
<sup>99m</sup> Tc-DTPA	0.59	1

**Tabelle 9:** "SNS"-koordinierte '3+1'-Technetiumfettsäuren im Modell des isolierten Langendorff-Herzens.

Fettsäureligand	Extrahierte Aktivität [%]	Anzahl der Einzelversuche
C <sub>11</sub> (5a)	4.89 ± 2.02	5
C <sub>15</sub> (5b)	1.19 ± 0.65	4
C <sub>16</sub> (5c)	1.62 ± 0.01	2
C <sub>10</sub> S (5d)	2.93 ± 0.12	4
C <sub>16</sub> S (5e)	3.66 ± 0.40	3

**Tabelle 10:** "SSS"-koordinierte '3+1'-Technetiumfettsäuren im Modell des isolierten Langendorff-Herzens.

Fettsäureligand	Extrahierte Aktivität [%]	Anzahl der Einzelversuche
C <sub>11</sub> (5a)	2.53 ± 0.34	3
C <sub>15</sub> (5b)	1.97 ± 0.23	3
C <sub>16</sub> (5c)	1.92 ± 0.04	3
C <sub>10</sub> S (5d)	2.11 ± 0.12	3
C <sub>16</sub> S (5e)	4.34 ± 0.24	3

**Tabelle 11:** „Supemitrido“-Technetiumfettsäuren im Modell des isolierten Langendorff-Herzens.

Fettsäureligand	Extrahierte Aktivität [%]	Anzahl der Einzelversuche
C <sub>11</sub> (30a)	4.44 ± 2.07	2
C <sub>12</sub> (30b)	7.46 ± 0.65	2

**Tabelle 12:** '4+1'-Technetiumfettsäuren im Modell des isolierten Langendorff-Herzens.

Fettsäureligand	Extrahierte Aktivität [%]	Anzahl der Einzelversuche
C <sub>11</sub> (23a)	39.76 ± 11.08	5
C <sub>12</sub> (23b)	14.81 ± 1.72	4
C <sub>15</sub> (23c)	5.11 ± 1.37	4
C <sub>10</sub> S (23d)	9.23 ± 0.23	3
C <sub>11</sub> S (23e)	17.13 ± 4.21	3
C <sub>12</sub> S (23f)	7.02 ± 0.76	3
C <sub>14</sub> S (23g)	9.48 ± 1.66	3
C <sub>16</sub> S (23h)	9.99 ± 0.49	3

## 15 Abkürzungsverzeichnis

ACBP	Acyl-CoA-Bindungsprotein
ATP	Adenosintri-phosphat
au	arbitrary unit
BMIPP	15-(p-[ <sup>123</sup> I]Iodphenyl)-3(R,S)-methylpentadecansäure
BSA	Bovines Serumalbumin
CoA	Coenzym A
cps	counts per second
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
DMIPP	15-(p-[ <sup>123</sup> I]Iodphenyl)-3,3-dimethylpentadecansäure
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FABP <sub>c</sub>	zytoplasmatisches Fettsäurebindungsprotein
FABP <sub>pm</sub>	Plasmamembran-Fettsäurebindungsprotein
FADH <sub>2</sub>	Flavinadenindinucleotid (reduzierte Form)
FAT/CD36	Fettsäuretranslocase CD36
FATP	Fettsäuretransportprotein
FTHA	14(R,S)-[ <sup>18</sup> F]Fluoro-6-thiaheptadecansäure
Hf	Herzfrequenz
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
IHA	17-[ <sup>123</sup> I]Iodheptadecansäure
IPPA	15-(p-[ <sup>123</sup> I]Iodphenyl)pentadecansäure
KHP	Krebs-Henseleit-Pufferlösung
MAMA	Monoamin-Monoamid Dithiolchelator
MIBI	Hexakis(methoxyisobutylisonitril)technetium(I)
9MPA	ω-(p-[ <sup>123</sup> I]Iodphenyl)-9(R,S)-methylpentadecansäure
NADH	Nicotinamidadenindinucleotid (reduzierte Form)
NBS	N-Bromsuccinimid
n.c.a.	no-carrier-added
PET	Positron Emission Tomography
PHIPA 3-10	13-(p-[ <sup>123</sup> I]Iodphenyl)-3-(p-phenylen)tridecansäure
Py	Pyridin
R <sub>f</sub>	ratio of fronts
SDH	Bernsteinsäuredihydrazid
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TFA	Trifluoressigsäure
TsCl	Tosylchlorid (Toluol-4-sulfonylchlorid)

## 16 Präsentationen, Publikationen, Patente

- C. M. Jung, Untersuchung zur Entwicklung technetiummarkierter Fettsäuren als potentielle Tracer zur Myokarddiagnostik, 9. Arbeitstreffen AG Radiochemie/Radiopharmazie, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, **2001**, Seeon.
- Christian M. Jung, Werner Kraus, Peter Leibnitz, Hans-Jürgen Pietzsch, Joachim Kropp, Hartmut Spies, Syntheses and First Crystal Structures of Rhenium Complexes Derived from  $\omega$ -Functionalized Fatty Acids as Model Compounds of Technetium Tracers for Myocardial Metabolism Imaging, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1219–1225.
- C. Bolzati, E. Cazzola, A. Duatti, C. M. Jung, H.-J. Pietzsch, F. Refosco, H. Spies, F. Tisato, Rhenium- and Technetium Complexes of the "Supernitrido" Type [M(N)(PNP)(X-Y)] Bearing Functionalized Dithiol Ligands. A Versatile Approach for the Labelling of Biomolecules, *Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, SGEEditoriali, Padova, **2002**, 6, 175–177.
- C. M. Jung, A. Heintz, W. Kraus, P. Leibnitz, G. Wunderlich, H.-J. Pietzsch, J. Kropp, A. Deussen, H. Spies, Technetium and Rhenium-Labelled Fatty Acids as Model Compounds for Myocardial Metabolism Imaging, *Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, SGEEditoriali, Padova, **2002**, 6, 443–445.
- C. M. Jung, H.-J. Pietzsch, H. Spies, Technetiummarkierte Fettsäuren und deren Verwendung für die Myokarddiagnostik sowie Verfahren zur Herstellung der technetiummarkierten Fettsäuren, **2003** zum Patent angemeldet.

## 17 Danksagung

Mein besonderer, persönlicher Dank gilt meinen verehrten Doktorvätern Herrn Dr. habil. Hartmut Spies und Herrn Prof. Dr. Bernd Johannsen. Herr Dr. Spies hat durch seinen steten Ratschlag und seine fürsorgliche Betreuung den Erfolg der vorliegenden Arbeit wesentlich geprägt; Herr Prof. Johannsen ließ mir jegliche, weit über das selbstverständliche Maß hinausgehende Freiheit und unterstützte nachdrücklich meine eigenständige, wissenschaftliche Entfaltung. Beiden danke ich für die jederzeit freundschaftlich ausgestreckte Hand, für ihr uneingeschränktes Vertrauen und ihre väterliche Unterstützung, insbesondere in manch schwerer Stunde.

Dankend erwähnen möchte ich zudem die Arbeitsgruppe um Dr. Francesco Tisato, die mir einen kurzen, jedoch wissenschaftlich höchst erfolgreichen und persönlich unvergeßlichen Aufenthalt am *Italian National Research Council* in Padua ermöglichte. Explizit seien Frl. Elisa Benini und Herr Emiliano Cazzola genannt, die während ihrer Gegenbesuche in Rossendorf die no-carrier-added Präparationen der  $^{99m}\text{Tc}$ -„Supernitrido“-Fettsäurekomplexe durchführten.

Die unkomplizierte Zusammenarbeit mit Frau Dr. Anke Heintz (Medizinisch-Theoretisches Zentrum, TU Dresden) darf an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben. Frau Dr. Heintz trug die Verantwortung für die Extraktionsstudien am isolierten Langendorff-Herzen. Ihr Interesse und ihr persönlicher Einsatz sind eng mit dem Erfolg dieser Arbeit verbunden; ihre Herzlichkeit und kollegiale Hilfsbereitschaft zählen zu den besonders positiven, persönlichen Erfahrungen der letzten drei Jahre.

Röntgenstrukturanalysen wurden an der Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung in Berlin von Herrn Werner Kraus angefertigt, dem ich für seine Beiträge zu dieser Arbeit ebenfalls besonderen Dank schulde.

Die Einarbeitung in die „Alchemie“ der no-carrier-added  $^{99m}\text{Tc}$ -Präparationen kostete Frl. Andrea Suhr einige Zeit und Geduld, wofür ich ihr nochmals herzlichst danken möchte.

Herrn Dr. Hans-Jürgen Pietzsch danke ich für sein Interesse an den koordinationschemischen Arbeiten sowie die Überlassung verschiedener Rheniumvorstufen.

Alle weiteren Mitarbeiter des Instituts für Bioorganische & Radiopharmazeutische Chemie sowie meine Mitdoktoranden muß ich nicht einzeln namentlich aufführen; sie wissen, daß sie alle durch ihre Mitarbeit, Unterstützung und Hilfestellung, durch manch nette Geste, manch freundliches Wort meine Zeit am Forschungszentrum zu dem gemacht haben, was sie letztlich war: Ein sehr lehrreicher Lebensabschnitt, an den ich mich auch zukünftig gerne zurückerinnern werde.

## **Erklärung**

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum Oktober 1999 bis Dezember 2002 am Institut für Bioorganische und Radiopharmazeutische Chemie (Direktor: Prof. Dr. Bernd Johannsen) des Forschungszentrums Rossendorf unter Anleitung von Herrn Dr. habil. Hartmut Spies angefertigt.

Ich erkenne die Promotionsordnung der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften der Technischen Universität Dresden vom 20. März 2000 an.

Dresden, den 24. Juni 2003

## **Versicherung**

Hiermit versichere ich, daß ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Dresden, den 24. Juni 2003