

Glycokonjugierte Phthalocyanine

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Dipl. Chemiker Felix Bächle
aus Göppingen

Tübingen
2019

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:

07.10.2019

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Ziegler

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin E. Maier

„I am among those who think that science has great beauty. A scientist in his laboratory is not only a technician: he is also a child placed before natural phenomena which impress him like a fairy tale.”

Marie Curie

Mein besonderer **Dank** gilt:

Meinem Doktorvater und Mentor Herrn Prof. Dr. Thomas Ziegler: vielen Dank für die Überlassung dieses tollen Promotionsthemas, die vielen Anregungen und die hervorragende Betreuung. Danke, dass du mir die Möglichkeit gegeben hast meine Arbeit so selbstständig und kreativ zu entwickeln und an vier internationalen Konferenzen teilzunehmen. Vielen Dank für deine stetige Diskussionsbereitschaft und das schnelle Korrekturlesen aller Manuskripte.

Herrn Prof. Martin E. Maier für seine Tätigkeit als 2. Berichterstatter.

Herrn Prof. Dr. Klaus-Peter Zeller für die vielen interessanten Gespräche und die tolle Zusammenarbeit bei den gemeinsamen Projekten.

Herrn Dr. Gregor Lemanski für die vielen nützlichen chemischen und organisatorischen Tipps, die stetige Diskussionsbereitschaft und das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Allen ehemaligen und aktuellen Mitarbeitern des Arbeitskreises Ziegler für die stets freundschaftliche und respektvolle Arbeitsatmosphäre. Besonderer Dank gilt meinen Freunden und Kollegen Daniel Schmollinger, Jochen Kraft, Markus Nörlinger, Marius Bayer, Tobias Zweiböhmer, Alexander Klaiber, Melchior Menzel, Axel Daikeler, Felix Preusch, Jurij Kessler, Katharina Fegert, Thomas Kutter, Per-André Franz, Michael Imrich, Laura Srzan, Thomas Klein, Vincent Mehrmann, Dennis Köhn und Florian Menzel für die stets tolle Zusammenarbeit.

Daniel Borowski für die wundervolle Zeit als Labor- und Büronachbarn, die vielen lustigen Momente und die tolle Freundschaft.

Frau Petra Krüger für die schöne Zeit als Labornachbarn und die Messungen der Elementaranalysen.

Herrn Dr. Jochen Neumaier für die Instandsetzung der HPLC- und Flashsäulenanlage.

Frau Dr. Dorothee Wistuba, Frau Claudia Kruse und Herrn Dr. Peter Haiss für die unerbittliche Arbeit bei der Aufnahme der Massenspektren.

Herrn Dr. Markus Kramer, Herrn Paul Schuler, Herrn Dominik Brzecki und Frau Priska Kolb für die Aufnahme der NMR-Spektren.

Frau Dr. Cäcilia Maichle-Mössmer und Frau Dr. Eva Jürgens für die Messungen und Rechnungen der Einkristalle.

Allen Modulpraktikanten für ihre großartige Arbeit.

Der Firma Sohena GmbH für die finanzielle Unterstützung.

Der Karl und Anna Buck-Stiftung für die finanzielle Unterstützung.

Stefanie Bosch für die tolle Freundschaft und Unterstützung in allen Lebenslagen.

Meiner Freundin Caren, die mich in jeder Lebenslage unterstützt und antreibt. Vielen Dank für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meinen geliebten Eltern und meiner geliebten Schwester ohne deren Unterstützung ich diese Arbeit nicht hätte anfertigen können.

Publikationen, welche im Rahmen dieser Doktorarbeit entstanden sind:

Synthesis and Spectroscopic Evaluation of Two Novel Glycosylated Zinc(II)-Phthalocyanines, F. Bächle, M. Hanack, T. Ziegler, *Molecules* **2015**, 20, 18367-18386.

Synthesis and Pd-catalyzed coupling of 1-C-stannylated glycals, M. Bayer, F. Bächle, T. Ziegler, *J. Carbohydr. Chem.* **2018**, 1-23.

An unorthodox hydroxymethylation of MEM-protected glucals, F. Bächle, A. Klaiber, T. Ziegler, *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 1441-1442.

Helical Self-Assembly of Optically Active Glycoconjugated Phthalocyanine J-Aggregates, F. Bächle, C. Maichle-Mössmer, T. Ziegler, *ChemPlusChem*, **2019**, 84, 1081-1093.

Glycoconjugated Phthalocyanines as Photosensitizers for PDT – Overcoming Aggregation in Solution, F. Bächle, N. Siemens, T. Ziegler, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 7089-7116.

Weitere Publikationen:

Jakob Meisenheimer - Mehr als nur Komplexe, K.-P. Zeller, F. Bächle, P. Haiss, Universität Tübingen, **2017**, Tübingen. (Buchveröffentlichung).

Folgende **Postervorträge** wurden auf internationalen Konferenzen präsentiert:

The 18th European Carbohydrate Symposium – Moskau – (2-6.8.2015) – F. Bächle, “Synthesis of glycoconjugated, water-soluble zinc(II)-phthalocyanines for the use in photodynamic therapy”.

The 15th Belgian Organic Synthesis Symposium – Antwerpen – (10-15.7.2016) – F. Bächle, “Novel glycoconjugated, water-soluble Zn(II)-Phthalocyanines and Mg(II)-Porphyrazines for the use in photodynamic therapy”.

The 20th European Symposium on Organic Chemistry – Köln – (3-7.7.2017) – F. Bächle, “Synthesis of C-linked carbohydrate bearing Phthalocyanines and the Investigation of their Aggregation Behaviour in Solution”.

The 29th International Carbohydrate Symposium – Lissabon – (14-19.7.2018) – F. Bächle, “Synthesis of water-soluble, glycoconjugated Phthalocyanines”.

Bachelorarbeiten, die von mir, im Rahmen dieser Doktorarbeit, betreut wurden:

Synthese und Charakterisierung unsymmetrischer Metall–Porphyrazine, A. Klaiber, **2015**.

Arylsubstituierte 1,2,3-Triazol-4,5-dicarbonitrile zur Synthese von unsymmetrischen Porphyrainen, T. Haas, **2016**.

Synthese und Charakterisierung eines amphiphilen glycosylierten Zink(II)phthalocyanins, M. Mikova, **2018**.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung und Aufgabenstellung	1
1 Allgemeiner Teil	3
1.1 Porphyrine, Phthalocyanine und Porphyrazine	3
1.1.1 Die Anfänge der Phthalocyaninchemie – Ein historischer Rückblick	3
1.1.2 Die Struktur des Phthalocyanins	4
1.1.3 Die Synthese von Phthalocyaninen	7
1.1.4 Die Synthese von unsymmetrischen Pc- und PcPz-Molekülen	11
1.1.5 Die chemischen und physikalischen Eigenschaften von Phthalocyaninen	14
1.1.6 Anwendungen.....	24
1.2 Aggregation in Lösung.....	26
1.2.1 Aggregationsformen.....	26
1.2.2 Natürliche Aggregate	33
1.2.3 Porphyrine als Aggregate	36
1.2.4 Phthalocyanine als Aggregate	37
1.2.5 CD-Spektroskopie und Aggregation	38
1.3 Die Photodynamische Therapie	45
1.3.1 Das photophysikalische Prinzip der PDT.....	47
1.3.2 Photosensibilisatoren.....	51
1.3.3 Zugelassene Medikamente	58
1.3.4 Die PDT auf zellulärer Ebene	63
1.4 Glycokonjugierte Phthalocyanine - Zellspezifische Photosensibilisatoren	75
1.4.1 Phthalocyanine als Photosensibilisatoren.....	75
1.4.2 Glycokonjugierte Phthalocyanine	77
1.4.3 Das 1,2,3-Triazol als Linker zwischen Pc und Kohlenhydrat.....	80
1.4.4 Die C-C-Bindung als Linker zwischen Pc und Kohlenhydrat	81
2 Ergebnisse und Diskussion	85
2.1 D-Glucose als Kohlenhydratbaustein am Pc – 1,2,3-triazolverknüpft	88
2.1.1 Retrosynthetische Betrachtung und Synthesestrategie.....	88
2.1.2 Synthese der 1,2,3-triazolverbrückten Glc-Phthalocyanine	91

2.1.3	Synthese eines 1,2,3-triazolverbrückten TIPS-geschützten Glc-Phthalocyanins..	110
2.2	D-Glucose als Kohlenhydratbaustein am PcPz – thioetherverknüpft.....	114
2.2.1	Retrosynthetische Betrachtung und Synthesestrategie.....	114
2.2.2	Synthese eines thioetherverbrückten Glc-Tribenzoporphyrzins	115
2.2.3	Glc-Pcs: Übersicht über die chemischen und photophysikalischen Eigenschaften	118
2.3	D-Galactose als Kohlenhydratbaustein am Pc – 1,2,3-triazolverknüpft.....	124
2.3.1	Retrosynthetische Betrachtung und Synthesestrategie.....	124
2.3.2	Synthese der 1,2,3-triazolverbrückten Gal-Phthalocyanine	125
2.3.3	Gal-Pcs: Übersicht über die photophysikalischen Eigenschaften	135
2.4	Aggregationsuntersuchungen: D-Glc- und D-Gal-Pcs.....	137
2.4.1	Röntgenstrukturen der glykokonjugierten Phthalocyanine	137
2.4.2	CD-Spektren der glykokonjugierten Phthalocyanine	142
2.5	D-Glucal als Kohlenhydratbaustein am Pc – C-C-verknüpft	151
2.5.1	Retrosynthetische Betrachtung und Synthesestrategie.....	151
2.5.2	Synthese eines C-C-verknüpften Phthalocyanins – Boronsäureester-Route.....	152
2.5.3	Synthese eines C-C-verknüpften Phthalocyanins – Stannylglucal-Route.....	160
2.6	Cytotoxizität und photodynamische Wirkung der Zn(II)phthalocyanine.....	175
3	Zusammenfassung und Ausblick	179
4	Experimenteller Teil	185
4.1	Allgemeine Informationen	185
4.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	188
4.3	Synthese der Verbindungen aus Kapitel 2.1	191
4.3.1	Synthese der Azido-Glucopyranoside	191
4.3.2	Synthese der Phthalonitrile.....	195
4.3.3	Synthese der glucosubstituierten Phthalocyanine	201
4.3.4	Synthese des TIPS-geschützten glucosubstituierten AB ₃ -Phthalocyanins.....	217
4.4	Synthese der Verbindungen aus Kapitel 2.2	219
4.5	Synthese der Verbindungen aus Kapitel 2.3.....	223

4.5.1 Synthese der galactosubstituierten Phthalonitrile	223
4.5.2 Synthese der galactosubstituierten Phthalocyanine.....	225
4.6 Synthese der Verbindungen aus Kapitel 2.4.....	228
4.7 Synthese der Verbindungen aus Kapitel 2.5.....	229
4.7.1 Synthese über die Boronsäureester-Route.....	229
4.7.2 Synthese über die Stannylglucal-Route.....	233
5 Anhang	251
5.1 Abkürzungsverzeichnis.....	251
5.2 Substanzverzeichnis	253
5.3 Abbildungsverzeichnis	259
5.4 Kristallographischer Anhang.....	261
5.4.1 Kristallstrukturdaten für Verbindung 70	261
5.4.2 Kristallstrukturdaten für Verbindung 79	262
5.4.3 Kristallstrukturdaten für Verbindung 80	264
5.4.4 Kristallstrukturdaten für Verbindung 114	265
5.5 NMR-Spektrenanhang.....	267
6 Literatur.....	347
7 Lebenslauf.....	368

Einleitung und Aufgabenstellung

“It was A. G. Dandridge, a plant chemist, who noticed the blue colour around the charge hole of the phthalimide one morning and, as it was customary each morning to raise merry hell in the interests of good discipline, he proceeded to give the foreman a roasting for allowing careless work which had culminated in the contamination of the phthalimide.

...

Finally, Arthur G. Dandridge was, without doubt, the originator of the work on the phthalocyanines and, although I was only carrying out instructions, I was probably the first person to know that the original compound contained iron.”

Ron Grieg – Ein Arbeiter in der Fabrik der Scottish Dyes Ltd. in Grangemouth, 1928.^[1]

Eine zufällige Entdeckung legte den Grundstein der Phthalocyaninchemie. Seither beschäftigt diese außergewöhnliche Substanzklasse Chemiker in den unterschiedlichsten Industriebereichen. Die im 20. Jahrhundert entwickelten Farbstoffe und Farbpigmente auf Phthalocyaninbasis werden bis heute weltweit in großen Mengen eingesetzt. Seit Beginn des 21. Jahrhunderts liegt der Anwendungsfokus dieser Substanzklasse in modernen elektronischen, nanotechnologischen und photophysikalischen Bereichen. Besonders großes Interesse haben Phthalocyanine in der phototherapeutischen Forschung geweckt, da sie, wie alle Vertreter der Tetrapyrrolmakrozyklen, in der Lage sind, von Licht angeregt zu werden.

Bereits die alten Ägypter haben vor über 4000 Jahren die Phototherapie zur Behandlung von Vitiligo angewendet.^[2] Unwissend, welche chemischen Prozesse im Körper bei dieser Methode vor sich gehen, haben sie, basierend auf ihren Erfahrungswerten, Teile der Großen Knorpelmöhre gegessen und sich anschließend dem Sonnenlicht ausgesetzt. Heute weiß man, dass diese Pflanze den Photosensibilisator Psoralen enthält, der ausschlaggebend für die Wirkung dieser Therapie ist. Die moderne Phototherapie wurde Ende des 19. Jahrhunderts wegweisend durch den Dänen Niels R. Finsen eingeleitet. Er untersuchte die Behandlung von Lupus Vulgaris, einer seltenen Hauttuberkuloseform.^[3] Obwohl Finsen im Jahre 1903 für seine Forschungen den Nobelpreis für Physiologie und Medizin erhielt, verschwand die Phototherapie im 20. Jahrhundert aus dem Fokus der Medizin.^[4] Heute besetzt sie eine signifikante Nischenstellung in der Medizin und wird hauptsächlich gegen Hauterkrankungen wie Psoriasis sowie gegen Neugeborenenengelbsucht oder bei Vitamin-D-Mangel eingesetzt.^[5]

Das schon von den Ägyptern unwissentlich eingesetzte Psoralen wird beispielsweise bis heute als Photosensibilisator gegen Psoriasis eingesetzt.^[6] Heute weiß man, dass sich der menschliche Körper durch die Produktion von Protoporphyrin IX, einem natürlichen Photosensibilisator, sogar selbst gegen Krebszellen wehrt.^[7]

Neben den klassischen Phototherapiemethoden stellt die Photodynamische Therapie (PDT) eine moderne, minimalinvasive Therapiemethode dar, die sehr vielseitig zur Behandlung von beinahe jeder Krebsform und vielen weiteren Haut- und Augenerkrankungen eingesetzt wird. Das Prinzip der PDT basiert auf dem Einsatz eines Photosensibilisators, von Sauerstoff im Gewebe und von Licht. Jeder dieser drei Bestandteile ist für sich allein betrachtet harmlos. In Kombination sind sie jedoch in der Lage, erkranktes Gewebe effektiv und gezielt abzutöten. Genau genommen zerstört der durch den photophysikalisch angeregten Photosensibilisator erzeugte Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) oxidativ das Gewebe. Die Selektivität zwischen gesundem und erkranktem Gewebe ist einer der Schlüsselfaktoren für eine erfolgreiche PDT. Da man mit der Lichtquelle den Bestrahlungsort steuern kann, wird nur an der Bestrahlungsstelle Gewebe abgetötet. Des Weiteren reichern sich moderne Photosensibilisatoren vorwiegend in tumorösem Gewebe an. Der Grund hierfür ist ihre Konjugation an biokompatible, zellschleusende Verbindungen. Kohlenhydrate stellen ein Beispiel für derartige Verbindungen dar.

Phthalocyanine vereinen die anspruchsvollen Eigenschaften eines modernen Photosensibilisators und sind den strukturell eng verwandten Porphyrinen, bezüglich der Synthese und den photophysikalischen Eigenschaften, weit überlegen.

Das Ziel dieser Arbeit war die Synthese von modernen, glykokonjugierten Zink(II)-Phthalocyaninen, die in Zukunft als potenzielle Photosensibilisatoren für die PDT verwendet werden sollen. Hierbei wurden die Kohlenhydrate D-Glucose, D-Galactose und D-Glucal als biokompatible Substituenten am Phthalocyanin eingesetzt. Ein großer Teil dieser Arbeit liegt auf der analytischen und photophysikalischen Charakterisierung der synthetisierten Phthalocyanine. Dabei wurde untersucht, wie sich die Anzahl und die Position der Kohlenhydratsubstituenten auf die Eigenschaften auswirkt. Des Weiteren wurden die Aggregationseigenschaften in Lösung genauestens untersucht und gezielt optimiert. Zuletzt wurden die dargestellten glykokonjugierten Phthalocyanine auf ihre Dunkel- und Phototoxizität getestet.

1 Allgemeiner Teil

1.1 Porphyrine, Phthalocyanine und Porphyrzine

1.1.1 Die Anfänge der Phthalocyaninchemie – Ein historischer Rückblick

Die erste dokumentierte Entdeckung eines metallfreien Phthalocyanins kann auf den Anfang des 20. Jahrhunderts zurückgeführt werden. Im Jahre 1907 beobachteten A. Braun und J. Tcherniac, Mitarbeiter der South Metropolitan Gas Company in London, beim Erhitzen von Phthalimid mit Acetanhydrid die Bildung eines blauen, unlöslichen Feststoffes. Da dieser aber in nur sehr geringen Mengen ausfiel, wurde ihm keine große Aufmerksamkeit gewidmet und die Beobachtung geriet in Vergessenheit.^[8] Es dauerte zwei Jahrzehnte bis an der Universität Freiburg H. de Diesbach und K. von der Weid beim Erhitzen von *o*-Dibrombenzol mit Kupfer(II)cyanid in Pyridin erneut einen sehr stabilen blauen Farbstoff erhielten. In diesem Fall muss es sich um Cu(II)Pc gehandelt haben.^[9] Im darauffolgenden Jahr, 1928, kam es bei der Synthese von Phthalimid in einem Werk der Scottish Dyes Ltd. in Grangemouth zu einem Reaktorbruch. Dabei trat das Reaktionsgemisch aus und reagierte mit Eisen, welches Teil der Reaktoraußenwand war. Unmittelbar bildete sich ein blaugrüner Farbstoff. Bei diesem Farbstoff handelte es sich um noch verunreinigtes, in reiner Form dunkel violette, Eisen(II)-Phthalocyanin.^[10] Der Farbstoff weckte das unternehmerische Interesse der Scottish Dyes Ltd. Die beiden Mitarbeiter Dandridge und Dunsworth untersuchten den Vorfall und stellten fest, dass der entstandene, stark farbige Feststoff großes Potenzial für die Verwendung als stabiles und unlösliches Farbstoffpigment hatte. Dies legte den Grundstein für die besondere Farbstoffklasse der Phthalocyanine. Nachdem die Imperial Chemical Industries (ICI) die Scottish Dyes Ltd. übernahm und die Strukturformel des neuen Farbstoffes immer noch nicht aufgeklärt war, wurde der sehr junge, überaus begabte Dozent Reginald P. Linstead am Imperial College in London damit beauftragt, die Strukturformel zu ermitteln. Im Jahre 1934 veröffentlichte Linstead sechs Publikationen, die die Struktur, diverse Synthesen und Charakterisierungen des Phthalocyanins beinhalteten.^[11-16] Linstead benannte die außergewöhnliche Farbstoffklasse „*Phthalocyanin*“ in Anlehnung an Phthalsäure und dem griechischen Wort „κυανός“ - „cyanos“ für blau. Seine strukturellen Vorschläge für ein metallfreies Phthalocyaninmolekül sind in Abbildung 1 dargestellt. Die ICI brachte das Kupfer(II)phthalocyanin unter dem Markennamen „Monastral Fast Blue BS“ als Farbpigment in den Handel.^[17]

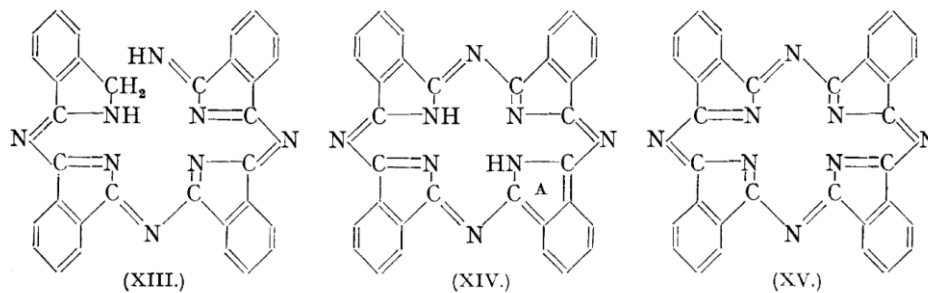


Abbildung 1 In dieser Abbildung sind die ersten Strukturvorschläge von Linstead für ein metallfreies Phthalocyanin zu sehen. Links erkennt man den Vorschlag einer nicht cyclischen, kettanartigen Struktur. Rechts im Bild ist eine cyclische Struktur dargestellt, die jedoch keine Protonen im Zentrum enthält. In der Mitte ist die richtige Struktur dargestellt. Sie ist cyclisch, in durchgehender aromatischer Konjugation und enthält zwei Protonen im Zentrum.^[16]

In den darauf folgenden Jahren bestätigte J. M. Robertson die von Linstead postulierte Strukturformel durch Röntgenbeugungsexperimente.^[18-20] Heute, ein Jahrhundert später, beträgt die internationale Produktion von Phthalocyaninen über 80000 Tonnen mit einem Jahresumsatz von 80 Mrd \$.^[21]

1.1.2 Die Struktur des Phthalocyanins

Phthalocyanine sind strukturell gesehen direkt mit den Porphyrinen verwandt. Sie sind die bekanntesten Vertreter der Azaporphyrine. Der strukturelle Unterschied zum Porphyrin liegt darin, dass im Phthalocyanin die vier Methinbrücken durch vier Stickstoff-Atome ersetzt wurden. Außerdem liegt im Phthalocyanin eine vierfache Benzanellierung des Tetrapyrrolrings vor. Die Substanzklasse der Porphyrine ist mit einer Vielzahl an essenziellen Molekülen in der Natur vertreten. Hierzu gehören beispielsweise die Häm-Komplexe, Vitamin B12 oder die Chlorophylle.^[22] Im Gegensatz zu den Porphyrinen kommen Phthalocyanine nicht in der Natur vor. Die Struktur des Phthalocyanins (Pc) und des Porphyrins (P) ist neben den Strukturen von weiteren Porphyrinderivaten in Abbildung 2 dargestellt. Das Chlorin (C), das Bacteriochlorin (BC) und das Isobacteriochlorin (iBC) kommen ebenfalls in der Natur vor und unterscheiden sich lediglich durch die Reduktion der Doppelbindungen im Makrozyklus. Das Porphyrazin (Pz) gehört wie das Phthalocyanin zu den Azaporphyrinen. Strukturell unterscheidet sich das Porphyrazin vom Phthalocyanin durch die fehlende Benzanellierung. Alle in Abbildung 2 dargestellten Porphyrinderivate verbindet das ausgedehnte, cyclische, aromatische π -System und die Eigenschaft, Ionen unterschiedlichster Art komplexieren zu können.

Diese Eigenschaften sind unter anderem die Basis für die große strukturelle Vielfalt der Porphyrine, Chlorine, Bacteriochlorine und Isobacteriochlorine in der Natur.

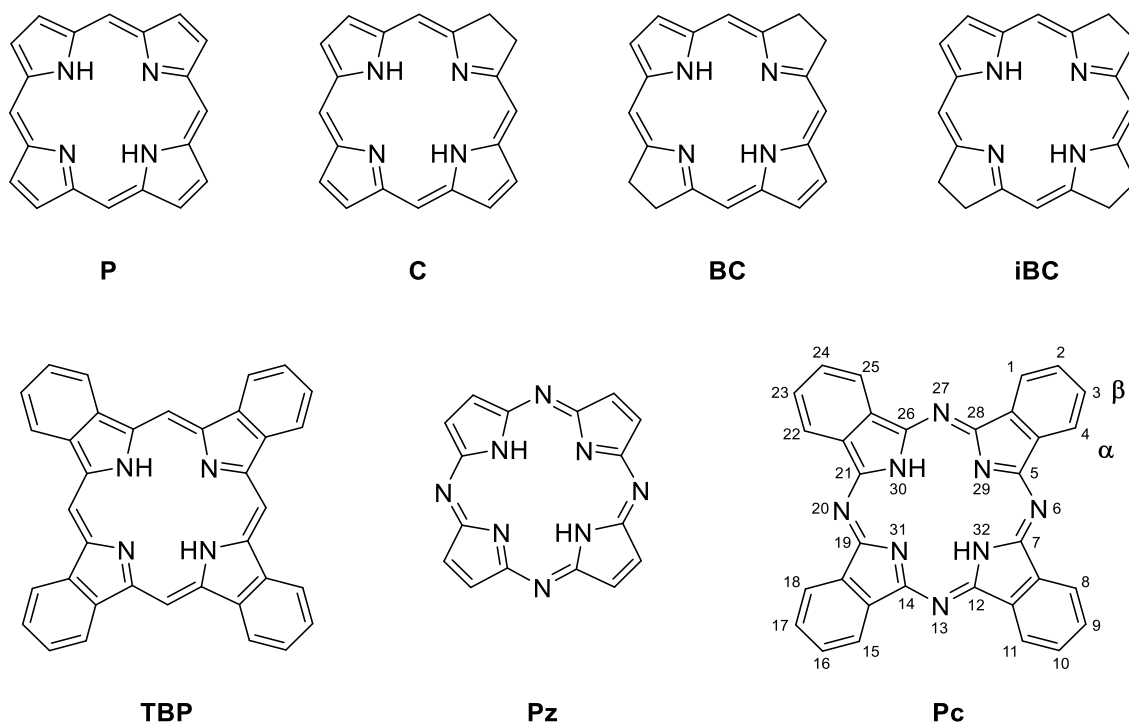


Abbildung 2 Natürlich vorkommende und nicht natürlich vorkommende Tetrapyrrol bzw. Isoindolmakrozyklen. Porphyrin (**P**), Chlorin (**C**), Bacteriochlorin (**BC**), Isobacteriochlorin (**iBC**), Tetrabenzoporphyrin (**TBP**), Porphyrazin (**Pz**), Phthalocyanin (**Pc**). Die Nummerierung, sowie die Bezeichnung der Substitutionspositionen (α , β) des Phthalocyanins ist ebenso dargestellt.^[23]

Auch wenn Phthalocyanine nicht natürlich vorkommen, bestechen sie durch ihre außergewöhnlichen, chemischen, materialwissenschaftlichen und photophysikalischen Eigenschaften sowie durch ihre unkomplizierte synthetische Zugänglichkeit und hohe thermische Beständigkeit. Aus diesem Grund haben Phthalocyanine die Porphyrine, Chlorine und Bacteriochlorine in der Anzahl der Anwendungsmöglichkeiten heutzutage weit übertroffen.

Die Struktur des metallfreien Phthalocyanins gleicht einer flachen Scheibe. Der nicht substituierte Tetraisoindol-Makrozyklus besitzt D_{4h} -Symmetrie und hat einen zentralen Hohlraum mit einem Durchmesser von 365-450 pm (Abstand N–N).^[24] Dieser Hohlraum ist entscheidend für die Eigenschaften des Phthalocyanins und macht sie zu extrem starken Komplexbildnern. Auch wenn die Ionenradien der komplexierten Ionen von 50 bis 150 pm variieren, komplexieren Phthalocyanine nahezu jedes Element des Periodensystems.^[24] Die typische Oxidationszahl von -2 bei Phthalocyaninen resultiert aus einer zweifachen

Deprotonierung. Dadurch werden zweifach positiv geladene Ionen besonders stark komplexiert. Die komplexierten Kationen können jedoch Oxidationsstufen von +1 bis +5 haben. Die möglichen Strukturen, die durch die Oxidationsstufe des Metalls vorgegeben werden, sind in Abbildung 3 dargestellt. Metallionen der Oxidationsstufe +1 (Li^+) werden entweder doppelt in der Ebene vom Pc komplexiert oder befinden sich über beziehungsweise unter dem Makrozyklus. Metallionen der Oxidationsstufe +2 (Mg^{2+} , Zn^{2+})^[25] bilden quadratisch planare Pc-Komplexe (A). Wenn der Ionenradius zunimmt (z.B. bei Pt^{2+}) können M^{2+} -Ionen jedoch auch quasi-pyramidale Komplexe (B) bilden.^[26] Im Falle von M^{3+} -Ionen (Al^{3+})^[27] wird im Normalfall durch axiale Koordination ein quadratisch pyramidaler Komplex gebildet (C). Elemente, die stabile Ionen der Oxidationsstufe +4 ausbilden, können eine Vielzahl an möglichen Pc-Komplexgeometrien bilden (C, D, E). Meistens werden ebenfalls quasi-pyramidale (PcVO)^[28] oder quadratisch bipyramidale Komplexe (PcSiCl_2)^[29] gebildet. Wenn keine zusätzlichen Liganden vorliegen, können große M^{4+} -Ionen auch *bis*-Metall Pc-Komplexe mit einer Sandwich-Geometrie bilden (Pc_2Sn , Pc_2U).^[30] Im Falle eines Uranions können sich sogar Superphthalocyanine bilden, die aus fünf Isoindoleinheiten bestehen.^[31-32]

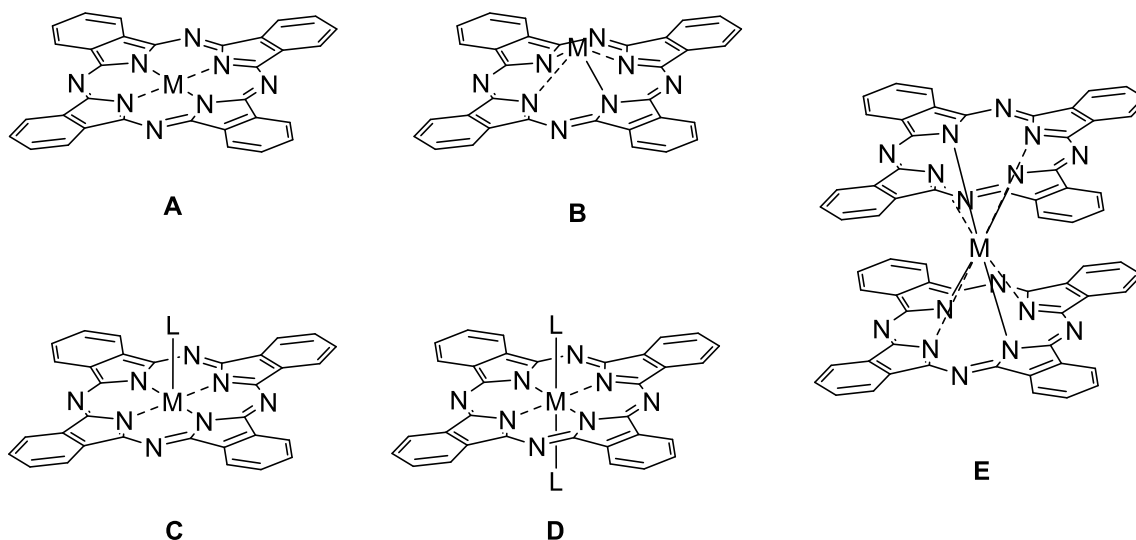


Abbildung 3 In dieser Abbildung sind mögliche molekulare Strukturen von MPC-Komplexen dargestellt. Das Metallion kann hierbei unterschiedliche Oxidationsstufen besitzen, wobei L einen zusätzlichen Liganden des Metallions darstellt. Metalle der Oxidationsstufen +2 bis +5 bilden unter anderem folgende Strukturen: +2 (A, B), +3 (C), +4 (C, D, E), +5 (C).

Neben klassischen Komplexen können Pcs auch polymere Ketten über die axiale Koordinationsstelle ausbilden. Die Polymerstruktur orientiert sich dabei an der Struktur D in Abbildung 3. Dieses Verhalten zeigen besonders Pcs mit vierwertigen Zentralatomen.^[33-34]

1.1.3 Die Synthese von Phthalocyaninen

Metallhaltige Phthalocyanine können aus verschiedenen *ortho*-substituierten Phthalsäurederivaten dargestellt werden (Abbildung 4). Die Synthese, ausgehend von Phthalonitril, ist in dieser Abbildung hervorgehoben, da sie die eleganteste und einfachste Möglichkeit ist, MPcs darzustellen (Methode I). Bei dieser Tetramerisierung von Phthalonitril zu Phthalocyanin werden beispielsweise niedrigere Temperaturen als bei den anderen Methoden benötigt und es müssen keine zusätzlichen Stickstoffquellen wie Ammoniak eingesetzt werden. Auf diese Weise kann eine Vielzahl an substituierten MPcs und metallfreien Pcs hergestellt werden.^[35] 1,3-Diiminoisindolin kann auch aus Phthalonitril und Ammoniak synthetisiert werden. Aus Übersichtlichkeitsgründen ist diese Syntheseverbindung nicht in der Abbildung 4 dargestellt.

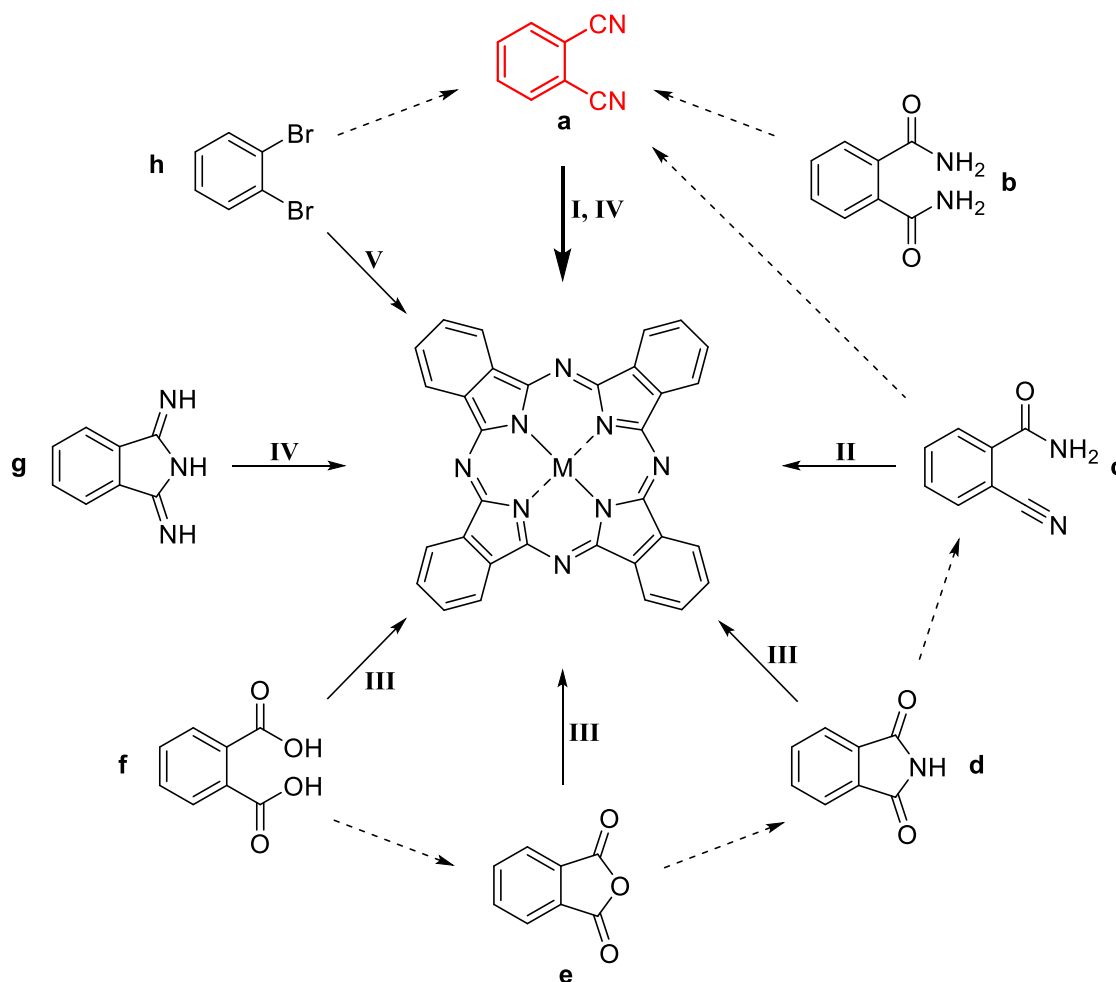


Abbildung 4 Synthese von metallhaltigen Phthalocyaninen. (a) Phthalonitril, (b) Phthalamid, (c) 2-Cyanobenzamid, (d) Phthalimid, (e) Phthalsäureanhydrid, (f) Phthalsäure, (g) 1,3-Diiminoisindolin und (h) 1,2-Dibrombenzol. Die gestrichelten Pfeile zeigen typische synthetische Umwandlungen von Pc-Vorstufen. Die Methoden I-V sind im folgenden Abschnitt beschrieben.

Wie in Abbildung 4 dargestellt, können Phthalonitrile aus unterschiedlichen *ortho*-substituierten Aromaten hergestellt werden. Wenn ein Phthalonitril-Molekül beispielsweise für eine bestimmte Substitutionsreaktion zu elektronenarm ist, muss der Substituent zuerst an einem *ortho*-substituierten Aromaten durchgeführt werden, der im Anschluss zu Phthalonitril umgewandelt werden kann. Eine elegante Syntheseroute, um substituierte Phthalonitrile herzustellen, ist die Rosenmund-von-Braun-Reaktion aus 1,2-Dibrombenzol. Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine Cyanodehalogenierung von Arylhalogeniden mit CuCN.^[36-40] Kommerziell gesehen sind jedoch Phthalimid, Phthalsäure oder Phthalsäureanhydrid die häufigsten Vorstufen von Phthalocyaninen.^[41] Der Grund dafür ist, dass sie billiger sind als Phthalonitril. Die in Abbildung 4 dargestellten Methoden **I-V** werden im Folgenden erläutert:

Methode I. Diese Synthesemethode von Phthalocyaninen wird als Tomoda-Methode bezeichnet.^[42-43] Bei dieser Methode werden starke, organische Basen wie DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) oder DBN (1,5-Diazabicyclo-[4.3.0]non-5-en) und das entsprechende Metallsalz in Lösungsmitteln wie *n*-Pentanol, *n*-Butanol oder DMAE (Dimethylaminoethanol) eingesetzt. Diese Methode eignet sich für eine Vielzahl an substituierten Phthalonitrilen. Auf diese Weise können auch metallfreie Pcs hergestellt werden.

Methode II. Zusammen mit Metallsalzen können 2-Cyanobenzamide in Lösung zu Phthalocyaninen umgesetzt werden. Diese Methode ist jedoch nicht geeignet für die Synthese von substituierten Phthalocyaninen.^[44]

Methode III. Um Phthalsäurederivate zu Phthalocyaninen umsetzen zu können, wird eine zusätzliche Stickstoffquelle benötigt. Hierfür wird normalerweise Harnstoff oder Ammoniak eingesetzt. Technisch wird die sogenannte „Wyler-Methode“ in der Schmelze durchgeführt.^[45-46]

Methode IV. 1,3-Diiminoisindolin kann aus Phthalonitril und Ammoniak hergestellt und mit den entsprechenden Metallsalzen in siedendem DMAE zu MPcs umgesetzt werden.^[47]

Methode V. 1,2-Dibrombenzol kann zusammen mit $\text{Cu}(\text{CN})_2$ in hochsiedenden Lösungsmitteln wie DMF direkt zum $\text{Cu}(\text{II})$ phthalocyanin umgesetzt werden. Hierbei findet in situ eine Rosenmund-von-Braun-Reaktion statt. Mit dieser Methode können manche substituierte $\text{Cu}(\text{II})$ Pcs erhalten werden. Durch die Zugabe von anderen Metallsalzen können MPcs mit $\text{M} \neq \text{Cu}(\text{II})$ synthetisiert werden.^[48]

Natürlich können MPcs auch aus den entsprechenden metallfreien Pcs dargestellt werden. Hierbei sind zuvor zwei der vier zentralen N-Atome protoniert. Diese werden entweder mit einer Base und einem Metallsalz oder direkt mit einem Metall zur Reaktion gebracht. Bei dieser Methode ist die Verwendung sehr hochsiedender Lösungsmittel wie beispielsweise Quinolin nötig.^[14] Das Metall bei der Synthese direkt einzusetzen, hat jedoch einen entscheidenden Vorteil, der sich positiv auf die Ausbeute der Cyclotetramerisierung auswirkt. Dieser Vorteil ist die chelatisierende Wirkung der Metallionen auf die Stickstoff-Atome der Phthalonitrile und die Stickstoff-Atome von anderen Zwischenstufen im Mechanismus der Reaktion.^[49] Die Metall-Kationen unterstützen die intermolekulare Annäherung der vier Phthalonitrilmoleküle, indem sie anionische oder elektronenreiche Zwischenstufen stabilisieren und zusammenführen.

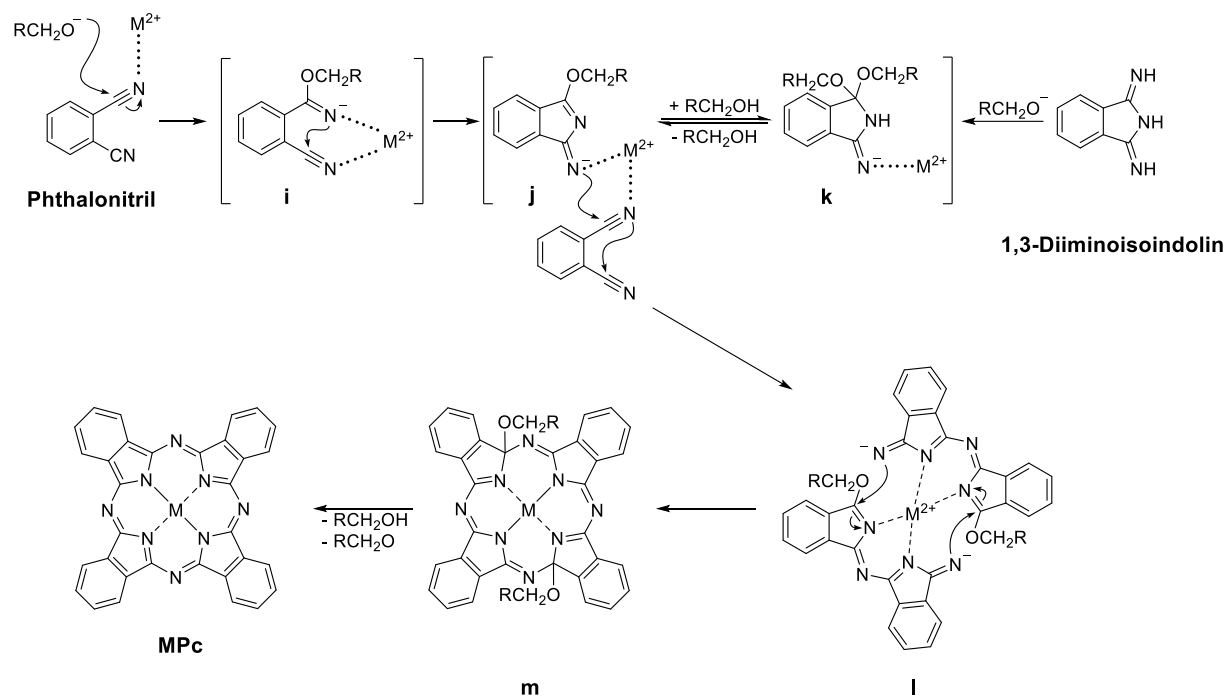


Abbildung 5 Diese Abbildung zeigt einen vorgeschlagenen Mechanismus zur Pc-Bildung über die Zwischenstufen **i-m**. Die Tetramerisierung der Phthalonitrile wird von einem M^{2+} -Ion, durch seine chelatisierende Wirkung auf die Stickstoff-Atome, beeinflusst. Alternativ ist der Syntheseweg, ausgehend von 1,3-Diiminoisindolin, rechts im Bild dargestellt.^[50-54]

Ein Mechanismuvorschlag für die Bildung eines MPCs aus Phthalonitril oder 1,3-Diiminoisoindolin ist in Abbildung 5 dargestellt.^[50-54] Im Extremfall läuft die Tetramerisierung ohne Metallsalz gar nicht erst ab, wie Yamada und Mitarbeiter in ihrer Synthese zeigten.^[55] Das Dimethylacetal von **k** wurde in seiner protonierten Form 2018 von Carrión und Mitarbeitern synthetisiert, isoliert und gezielt als Pc-Vorstufe eingesetzt.^[54] Für die Bildung von Phthalocyaninen aus Phthalonitrilen mit DBU wird ein Alternativweg postuliert, der zuerst die Bildung von Radikalanionen annimmt. Aus diesen wird danach **j** bzw. **k** gebildet.^[56-58]

Aufgrund der vielen Möglichkeiten Phthalocyanine herzustellen, liegt die Schwierigkeit bei der Synthese von neuen Phthalocyaninen mit maßgeschneiderten Eigenschaften in der Substitution des Phthalocyanins. Dem organischen Chemiker stehen dafür viele Möglichkeiten zur Verfügung. In den häufigsten Fällen werden bereits substituierte Phthalocyaninvorstufen tetramerisiert. Vorausgesetzt die Substituenten tolerieren die stark basischen Reaktionsbedingungen und Temperaturen über 140 °C. Unter der Bedingung einer symmetrischen Substitution und Verwendung von nur einer Phthalonitrilvorstufe können Pcs an 4, 8 oder allen 16 Positionen substituiert werden. Im Falle von Pcs mit acht symmetrischen Substituenten am Phthalocyanin wird zwischen zwei Positionen unterschieden (siehe Abb. 2). Der peripheren β -Position (2,3,9,10,16,17,23,24-Positionen) und der nicht peripheren α -Position (1,4,8,11,15,18,22,25-Positionen).

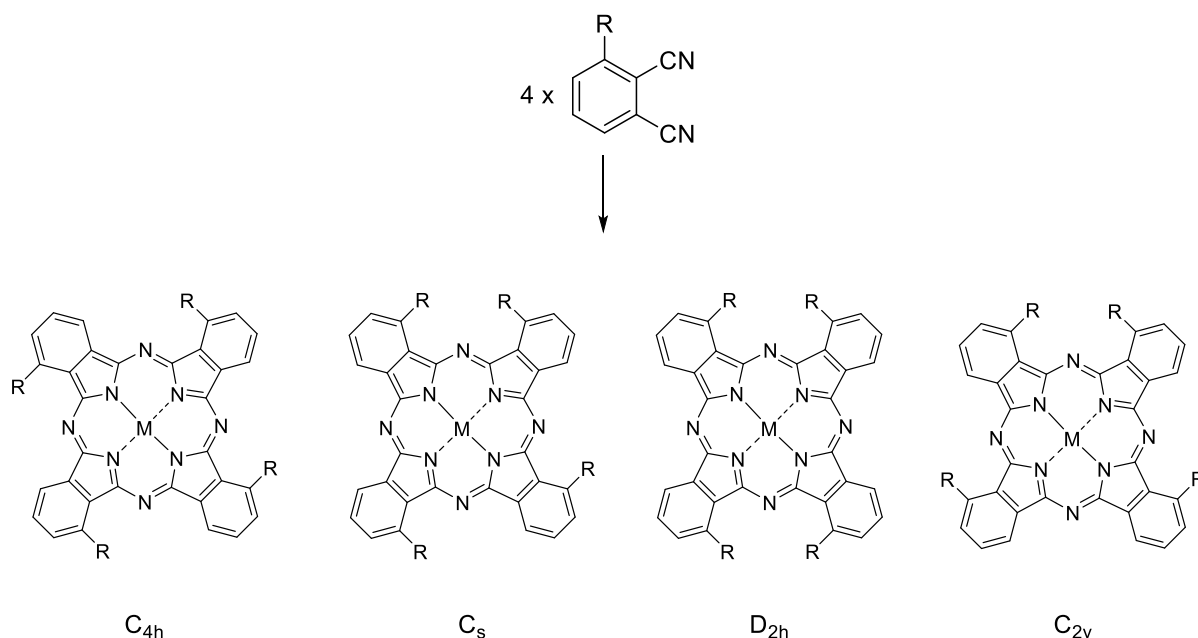


Abbildung 6 Diese Abbildung zeigt die vier Regioisomere mit ihrer jeweiligen Punktgruppe, die bei der Tetramerisierung eines unsymmetrisch substituierten Phthalonitrils entstehen können. Die Substitutionsposition ist in diesem Fall nicht peripher (α). Derartige Gemische sind mit klassischen chromatographischen Methoden nur in den seltensten Fällen trennbar.

In beiden Fällen kann bei der Tetramerisierung nur ein mögliches, oktasubstituiertes Phthalocyanin entstehen. Sobald jedoch eine Phthalocyaninvorstufe zur Synthese verwendet wird, die unsymmetrisch substituiert ist, bilden sich Regioisomerengemische (Abbildung 6). Die resultierende Symmetrie ist in jedem möglichen Tetramerisierungsfall niedriger als die D_{4h} -Symmetrie von oktasubstituierten MPcs. Die Trennung derartiger Regioisomerengemische ist sehr anspruchsvoll. Die chromatographische Trennung eines solchen Regioisomerengemisches gelang erstmals Hanack und Mitarbeitern.^[59]

1.1.4 Die Synthese von unsymmetrischen Pc- und PcPz-Molekülen

AB₃-Phthalocyanine

Als „unsymmetrische“ Phthalocyaninderivate werden solche bezeichnet, die keine gleichmäßige Verteilung der Substituenten oder unterschiedliche Isoindol- bzw. Isoindolanalog-Einheiten enthalten. Sie sind aus synthetischen Gründen und für einige Anwendungen sehr interessant. Unsymmetrische Phthalocyanine haben veränderte HOMO-LUMO-Abstände, was sich stark auf deren photophysikalischen Eigenschaften auswirkt. Des Weiteren besitzen sie ein höheres Dipolmoment als symmetrische Pcs. Ein höheres Dipolmoment hat großen Einfluss auf die Löslichkeit und die Amphiphilie der Moleküle. Eine gute Übersicht über die Synthese und die Eigenschaften von unsymmetrischen Phthalocyaninen und verwandten Tetrapyrrolmakrozyklen geben Kobayashi und Mack,^[60-61] Donzello,^[62] Torres^[63] sowie Wang.^[64] Abbildung 7 zeigt wie beispielsweise aus zwei unterschiedlichen Phthalonitrilen (A und B) sechs unterschiedliche Phthalocyanine durch gemeinsame Kreuz-Tetramerisierung erhalten werden können. Eine derartige Kreuz-Tetramerisierung wird auch statistische Kondensation genannt. Sie ist die am häufigsten angewendete Methode, um „unsymmetrische“ Phthalocyanine oder Phthalocyaninderivate herzustellen. Diese Synthesemethode basiert nicht auf den Reaktivitäten, sondern lediglich auf dem Molverhältnis der zwei unterschiedlichen Phthalonitrile A und B. Da bei einer statistischen Kondensation von zwei verschiedenen Phthalonitrilen immer mehrere Produkte entstehen, müssen derartige Produktgemische im Normalfall mit Chromatographiemethoden getrennt werden. Bei statistischen Kondensationen dieser Art ist es von Vorteil, wenn einer der Reaktanden entweder sehr stark sterisch „überfrachtet“ oder deutlich polarer als der andere Reaktand ist. Das Phthalonitril mit der hohen sterischen „Überfrachtung“ wird nur in sehr wenigen Fällen in direkter Nachbarschaft im Phthalocyaninring vertreten sein.^[65-68] Eine erhöhte Polarität an einem der beiden verschiedenen Phthalonitrile bewirkt zwar nicht, dass sich das Produktverhältnis

merklich verschiebt, jedoch sind die Produkte durch kleine Polaritäts- und Löslichkeitsunterschiede besser chromatographisch trennbar.^[69] Die statistische Kondensation wird in den häufigsten Fällen dazu verwendet, um AB₃- bzw. A₃B- Pcs herzustellen. Ein Molverhältnis von 3:1 (A:B) zweier Phthalonitrile mit vergleichbaren Reaktivitäten werden zu 33 % A₄, 44 % A₃B und 23 % andere Kondensationsprodukte ergeben.^[70-72] Das Kondensationsprodukt A₃B ist zwar das Hauptprodukt, jedoch ist die Ausbeute in den meisten Fällen unter 20 %.^[69] Cook und Mitarbeiter haben gezeigt, dass es sich daher anbietet, das Molverhältnis A:B auf mindestens 9:1 zu erhöhen.^[73-75] Dabei fällt zwar mehr A₄ an, aber es entsteht auch nur ausschließlich das Kreuz-Kondensationsprodukt A₃B.

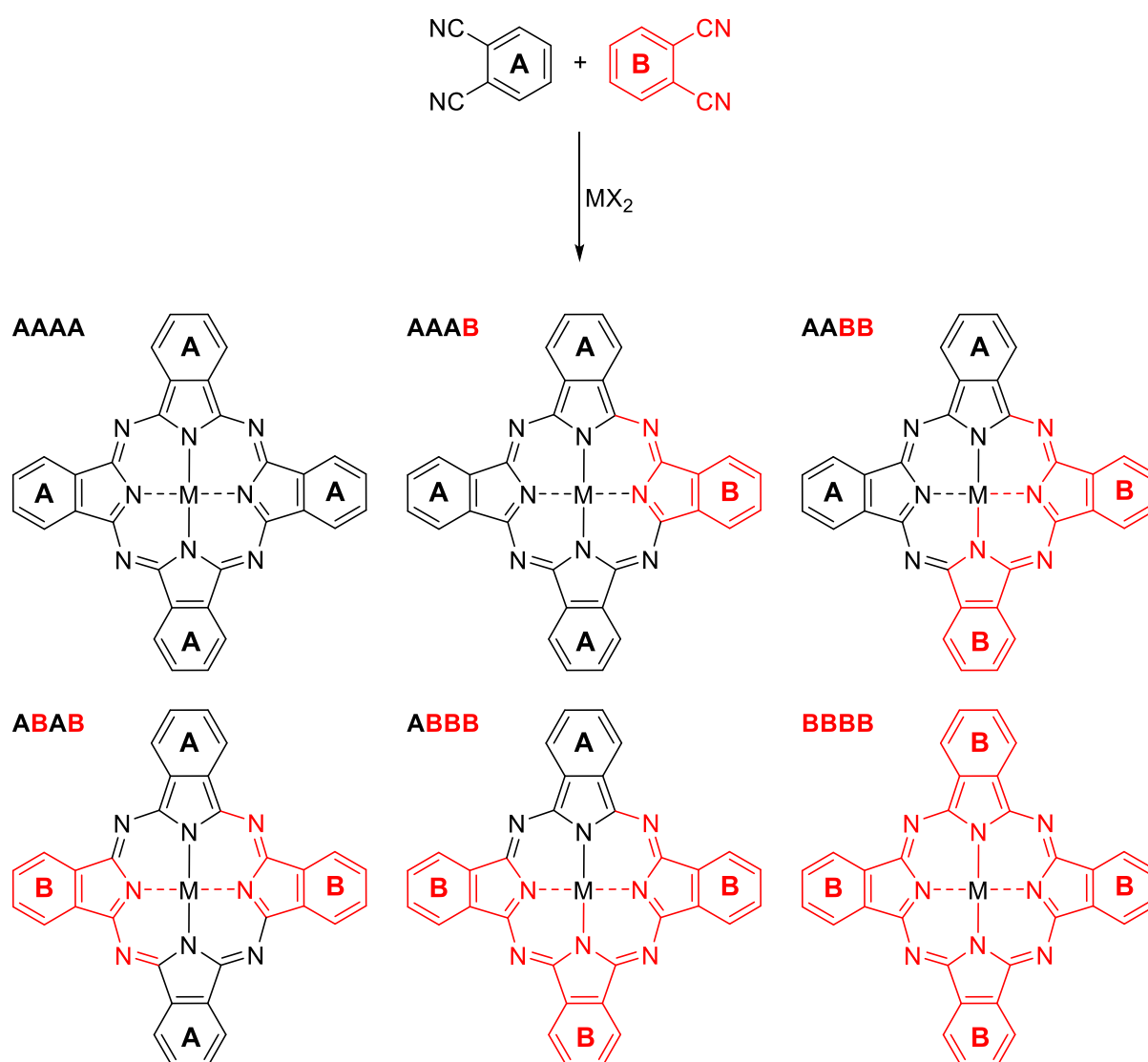


Abbildung 7 Schematische Darstellung einer Kondensation zweier unterschiedlicher Phthalonitrile (A und B). Theoretisch erhält man alle sechs Phthalocyanine. Je nach Reaktivitäten und je nach Molverhältnissen von A und B können die Ausbeuten der einzelnen Produkte gezielt erhöht werden.

Wenn sich A und B zudem in der Polariät stark unterscheiden, können A_4 und A_3B chromatographisch getrennt werden.^[61] An dieser Stelle ist es wichtig zu erwähnen, dass die Entstehung der sechs Produkte in Abbildung 7 auf der Annahme basiert, dass beide Phthalonitrile A und B selbst symmetrisch substituiert sind. Sobald eines oder sogar beide Phthalonitrile nur einfach, unsymmetrisch zweifach oder dreifach substituiert sind, erhält man durch die verschiedene mögliche Ausrichtung der Reste zueinander deutlich mehr Produkte als in Abbildung 7 dargestellt (Siehe Abb. 6).^[76]

Tribenzoporphyrazine (PcPz)

Tribenzoporphyrazine bzw. Norphthalocyanine (PcPz) sind benzanellierte Porphyrazine, die strukturell gesehen aus drei Isoindol-Molekülen und einem Pyrrol-Molekül bestehen. Durch die Benzanellierung können die Absorptionsmaxima zu längeren Wellenlängen verschoben, die Fluoreszenz-Lebenszeiten, Fluoreszenz-Quantenausbeuten und Singulett-Sauerstoff-Quantenausbeuten ebenso erhöht werden.^[77] Die Absorptionsspektren eines PcPzs sind in Abbildung 10 (Kapitel 1.1.5 - Absorptionseigenschaften) dargestellt. Im Gegensatz zu AB_3 -Pcs spaltet sich die Q-Bande bei PcPzs in zwei Hauptbanden auf, wobei die Gesamtintensität abnimmt.^[78] Da Porphyrazine aus Maleonitrilen dargestellt werden,^[79-80] werden PcPzs folglich aus Phthalonitrilen und Maleonitrilen in einer Kreuzkondensation synthetisiert (siehe Abbildung 8).^[81-86] Die ersten Tribenzoporphyrazine wurden von Linstead und Elvidge in den 1960er Jahren hergestellt.^[87-88]

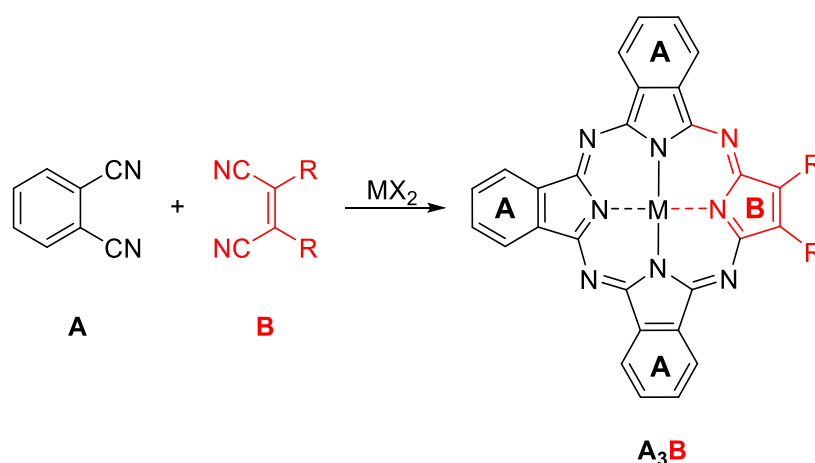


Abbildung 8 In dieser Abbildung ist die Synthese von einem Tribenzoporphyrazin dargestellt. Um das Tribenzoporphyrazin vom Typ A_3B zu erhalten, muss A (Phthalonitril) in einem hohen Überschuss, bezogen auf das Maleonitril B, eingesetzt werden. R kann Alkyl, *N*-Alkyl, *S*-Alkyl etc. sein.

1.1.5 Die chemischen und physikalischen Eigenschaften von Phthalocyaninen

Phthalocyanine haben es ihren außerordentlichen Eigenschaften zu verdanken, dass sie in einem so breiten Anwendungsfeld eingesetzt werden. Für organische Moleküle besitzen sie eine sehr hohe thermische Stabilität und chemische Inertheit. Diese hohe Stabilität und Inertheit verdanken sie ihrem ausgedehnten aromatisches π -System. Ihre intensive Farbe ist ebenfalls eine direkte Folge dieser Elektronenverteilung. Durch ihr aromatisches π -System besitzen sie zudem bemerkenswerte elektronische und photophysikalische Eigenschaften. Dazu gehört die charakteristische scharfe, intensive Q-Absorptionsbande im visuellen Lichtspektrum, die sehr hohe Exinktionskoeffizienten aufweist. Zur Lichtabsorption kommen hohe Fluoreszenz-Quantenausbeuten und lange Lebenszeiten im angeregten Zustand. Die photophysikalischen und chemischen Eigenschaften der Phthalocyanine können durch eine Substitution am Makrozyklus gezielt beeinflusst werden. Die Pcs bestechen mit einer Vielzahl an Substitutionsmöglichkeiten, denn es kann nahezu jeder Substituent am Phthalocyanin angebracht werden. Diese Vielseitigkeit in der Substitution der Pcs wirkt der sonst schlechten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln entgegen und macht Anwendungen wie Photo-, Elektroaktive- oder Nano-Systeme erst möglich. Je nach strukturellem Design können die Pcs auch amphiphil gemacht werden, was für medizinische Anwendungen sehr interessant ist (siehe Kapitel 1.3).^[89-90] Den Einsatz als Medikamente haben Phthalocyanine zusätzlich ihrer niedrigen, natürlichen Toxizität zu verdanken. Sie sind nicht dunkeltoxisch. Das bedeutet, dass sie unter Lichtausschluss für den Organismus ungefährlich sind. Dazu kommt, dass das Phthalocyanin als Grundgerüst nicht krebserregend ist.^[91] Seit 1955 ist Kupferphthalocyanin mit einem LD₅₀ von 10 g/kg Körpergewicht als Lebensmittelfarbe zugelassen.^[92] Neben der Substitution am Makrozyklus können die zwei Protonen im Zentrum des Pcs durch mehr als 60 Metalle und Halbmetalle wie Arsen, Antimon, Silicium und sogar mit dem Nichtmetall Phosphor ersetzt werden.^[35] Die mit Phthalocyaninen und Porphyrinderivaten oft in den Zusammenhang gebrachte Aggregation in Lösung begrenzt zwar in manchen Anwendungsfällen ihre Einsetzbarkeit, sie bietet aber auch eine Chance. Genau untersucht und kontrolliert eingesetzt, können spezielle supramolekulare Strukturen hergestellt werden. (Siehe Kapitel 1.2). Die Absorption, die Löslichkeit und der Einfluss der Substituenten sowie des Zentralatoms auf die Löslichkeit und die photophysikalischen Eigenschaften werden im Folgenden genauer diskutiert.

Löslichkeit und thermische Stabilität

Metallfreie Phthalocyanine, halogenierte, metallfreie Pcs und Kupferphthalocyanine haben eine sehr niedrige Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln. Dieser Eigenschaft verdanken diese

Verbindungen ihren Einsatz als Farbpigmente. Sie lösen sich, wenn überhaupt, in hochsiedenden Lösungsmitteln wie Chinolin oder Benzophenon.^[41] Jedoch sind die Löslichkeiten auch in diesen Fällen auf wenige Miligramm pro Liter Lösungsmittel begrenzt. Beispielsweise löst sich β -CuPc mit maximal 0.046 mg in einem Liter Benzol.^[41] Solange das Phthalocyanin nicht mit säure- oder basenlabilen Substituenten versehen ist, können starke Mineralsäuren oder Basen dazu genutzt werden, die Löslichkeit dieser Moleküle zu verbessern. Da hierbei ab einem bestimmten Punkt die Zersetzung des Pcs auftritt, spielen die Temperatur und Konzentration der Säure ebenfalls eine entscheidende Rolle. Die Stabilität der unsubstituierten Pcs steigt in der folgenden Reihenfolge an: ZnPc < CuPc < CoPc < NiPc.^[41] Da die thermische Stabilität dieser Moleküle trotzdem sehr hoch ist, können sie standardmäßig ab 500 °C unter Inertgasatmosphäre sublimiert werden. Eine weitere Möglichkeit, um die Löslichkeit von unsubstituierten MPcs drastisch zu erhöhen, ist die Verwendung von Lösungsmitteln mit koordinierenden Eigenschaften.^[35] Derartige Eigenschaften besitzen unter anderem die Lösungsmittel DMSO, DMF, THF und Pyridin.^[93] Wenn noch freie, axiale Koordinationsstellen am Zentralatom im MPc vorliegen, können koordinierende Lösungsmittelmoleküle axial vom Zentralmetall gebunden werden. Die meisten Übergangsmetallkomplexe von Phthalocyaninen (Elektronenkonfiguration $\neq d^8$) bilden derartige quadratisch pyramidale oder oktaedrische Koordinationsverbindungen aus. So ist beispielsweise die Löslichkeit von Ni(II)Pc (Elektronenkonfiguration = d^8) schlecht und Co(II)Pc (Elektronenkonfiguration = d^7) gut in DMF löslich.^[94] Ni(II)Pc bildet bevorzugt quadratisch planare Komplexe, anstatt mit Lösungsmittelmolekülen oktaedrische Koordinationen einzugehen. Koordinierende Lösungsmittel können auch zu nicht koordinierenden Lösungsmitteln (DCM, Chloroform...) zugegeben werden, um MPcs in Lösung zu bringen. Genau genommen verhindern koordinierende Lösungsmittel, dass die Makrozyklen in Stapeln aggregieren (siehe Kap. 1.2)

Absorptionseigenschaften

Phthalocyanine haben, wie auch Porphyrine, 18 delokalisierte π -Elektronen, wenn man die Benzanellierung außer Acht lässt. Dies entspricht einer Hückelregel ($4n+2$) von $n = 4$.^[95] Unter der Berücksichtigung aller delokalisierten π -Elektronen des zweifach negativ geladenen Phthalocyanins Pc^{2-} liegen 42 π -Elektronen ($n = 10$) vor.^[21] Die ausgeprägte Aromatizität kann durch die magnetische Anisotropie quantifiziert werden. Diese Anisotropie ist bei Phthalocyaninen 15-mal höher als bei Benzol.^[96] Die Resonanzstabilisierung der Pcs spiegelt sich auch in ihrer Synthese wieder. Die Tetramerisierung von Phthalonitril und Kupfer zu Kupferphthalocyanin ist mit einer Reaktionsenthalpie von -830 kJ/mol stark exotherm.

Das Produkt liegt energetisch sehr niedrig.^[41] Als Folge dieser Elektronendelokalisierung absorbieren Pcs typischerweise im UV/Vis-Bereich des Lichtspektrums, wobei sie zwei charakteristische Absorptionsbanden aufweisen. Die sogenannte Q-Bande ist die intensivste Bande mit molaren Extinktionskoeffizienten $\epsilon > 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ im Absorptionsspektrum von monomeren Phthalocyaninen und wird durch einen $\pi \rightarrow \pi^*$ Übergang zwischen HOMO und LUMO des aromatischen Rings hervorgerufen. Sie ist eine sehr schmal verlaufende Bande und liegt üblicherweise bei 670 nm, kann jedoch in Abhängigkeit vom Zentralatom, dem Substitutionsmuster am Pc und dem Lösungsmittel deutlich verschoben sein. Beispielsweise können die Q-Banden von Ru(II)Pcs^[97] bei 620 nm und von As(V)^[98] bzw. Sb(III)Pc^[99] bei 760 nm liegen. Die Q-Bande verleiht dem Phthalocyanin seine typisch blaue bzw. grüne Farbe. Die zweitintensivste Bande im Absorptionsspektrum eines monomeren Phthalocyanins ist die Soret-Bande (B-Bande). Sie liegt zwischen 280-380 nm ($\epsilon > 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) und wird durch Übergänge von tiefer liegenden π -Molekülorbitalen in das LUMO hervorgerufen.^[100] Zur Q- und der B-Bande kommen in der Regel noch kleine Absorptionsbanden (hypsochrom verschoben zur Q-Bande), die auf vibronische Übergänge zurückzuführen sind.

Im Falle der Porphyrine ist die Soretbande im Wellenlängenbereich von 400 nm die stärkste Bande im Absorptionsspektrum (ca. 400 nm). Sie ist charakteristisch für diese Substanzklasse. Zur Soretbande kommen zwischen einer und vier Q-Banden im visuellen Lichtspektrum. Die Q-Banden sind im Falle des Porphyrins um ein Vielfaches schwächer als beim Phthalocyanin. Der Grund hierfür ist, dass dieser Übergang photophysikalisch verboten ist.^[101] Im Unterschied zur Absorption von Phthalocyaninen zeigt sich, dass Pcs den Porphyrinen bezüglich der Absorption im visuellen Lichtspektrum deutlich überlegen sind. Die UV/Vis-Spektren beider Substanzklassen sind in Abbildung 9 (oben) dargestellt. Da Phthalocyanine nicht natürlich vorkommen, modifiziert die Natur die Struktur der Porphyrine, um die photophysikalischen Eigenschaften zu verbessern. Da zwei der peripheren Doppelbindungen im Porphyrin zum Erhalt der Aromatizität bzw. Elektronendelokalisation nicht zwingend notwendig sind, entsteht durch Reduktion einer oder beider dieser Doppelbindungen ein Chlorin oder ein Bacteriochlorin. Obwohl die Aromatizität erhalten bleibt, erfahren die Absorptionsbanden eine bathochrome Verschiebung und eine Erhöhung der Extinktionskoeffizienten. Die Ursache dafür ist die Symmetrierniedrigung und die damit einhergehende Veränderung der Molekülorbitallage des Chlorins bzw. Bacteriochlorins. Zum Einsatz kommen diese beiden Substanzklassen in der Natur beispielsweise als Antennen- und Reaktionszentrums-moleküle.^[102-103] Die Absorptionsspektren der Cs und BCs sind in Abbildung 9 (unten) dargestellt. Da der synthetische Aufwand

im Falle der Chlorine und Bacteriochlorine deutlich höher ist als bei Phthalocyaninen, werden heutzutage bei Photoanwendungen im Normalfall Pcs anstatt Cs oder BCs eingesetzt. In Abbildung 9 sind die Unterschiede in den Bandenformen, den Bandenlagen und den Extinktionskoeffizienten zwischen den unterschiedlichen Porphyrinderivaten gut zu erkennen. Die Lage und Anzahl der Absorptionsbanden im UV/Vis-Spektrum eines Phthalocyanins sind stark von der Symmetrie des Tetrapyrroldmakrozyklus abhängig. Gegenüber den zentrosymmetrischen Porphyrinen oder Pcs haben Tribenzo-, Dibenzo- oder Benzoporphyrine gespaltene und verschobene Q-Absorptionsbanden.

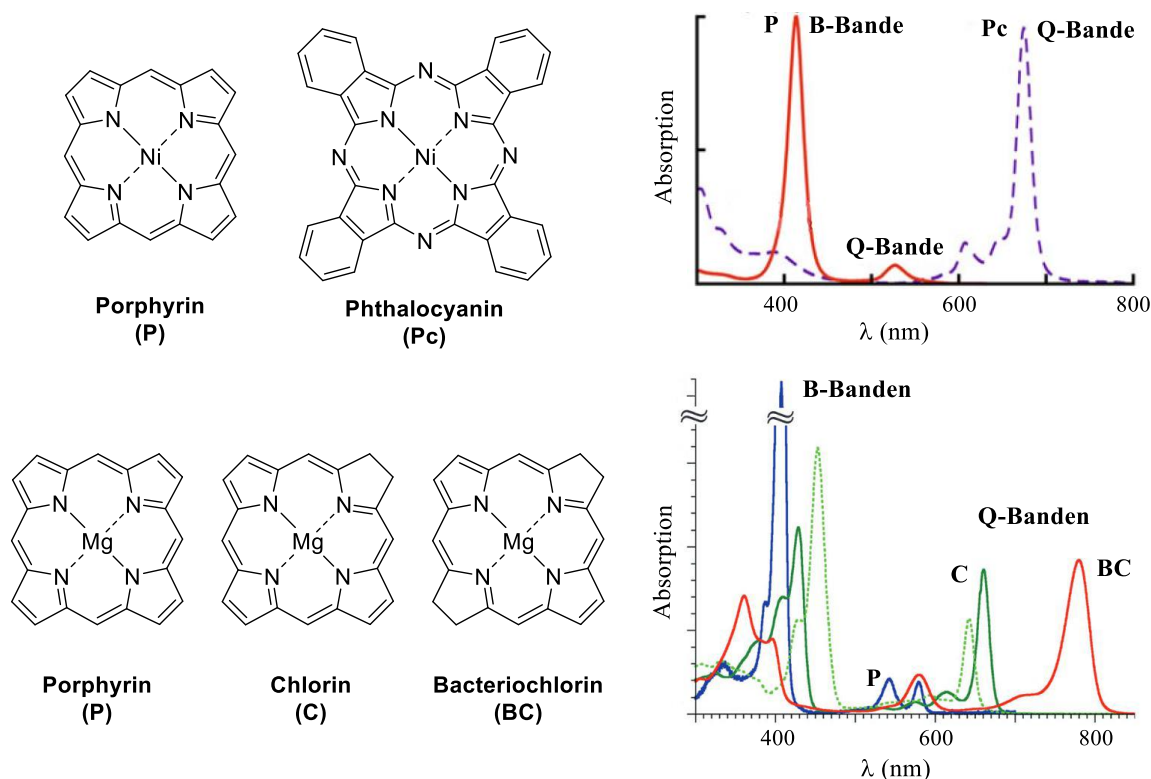


Abbildung 9 Diese Abbildung zeigt die typischen Absorptionsspektren von Porphyrinen (P), Phthalocyaninen (Pc), Chlorinen (C) und Bacteriochlorinen (BC). Oben in der Abbildung sind die Absorptionsspektren eines nickelhaltigen Porphyrins (rot) und eines Phthalocyanins (lila-gestrichelt) dargestellt (Copyright © 2015 Springer Japan).^[101] Unten sind typische Absorptionsspektren von Magnesium(II) Porphyrinen (blau), Chlorinen (grün) und Bacteriochlorinen (rot) dargestellt. Dieses Absorptionsspektrum wurde aus der Publikation von Lindsey und Mitarbeitern entnommen.^[104] Aus Übersichtlichkeitsgründen wurden die Originalbeschriftungen aus den Spektren entfernt und die eigentlichen Substituenten an den Makrozyklen nicht dargestellt. Copyright © 2011 The Royal Society of Chemistry and the Centre National de la Recherche Scientifique.

Die Veränderung im UV/Vis-Spektrum beim Übergang vom Porphyrin durch sukzessive Benzanellierung zum Phthalocyanin ist in Abbildung 10 dargestellt. Kobayashi und Mitarbeiter

zeigten bei der Untersuchung von Zink(II)porphyrzinen eindrucksvoll, wie sich das Absorptionsspektrum mit der Symmetrie des Makrozyklus verändert.

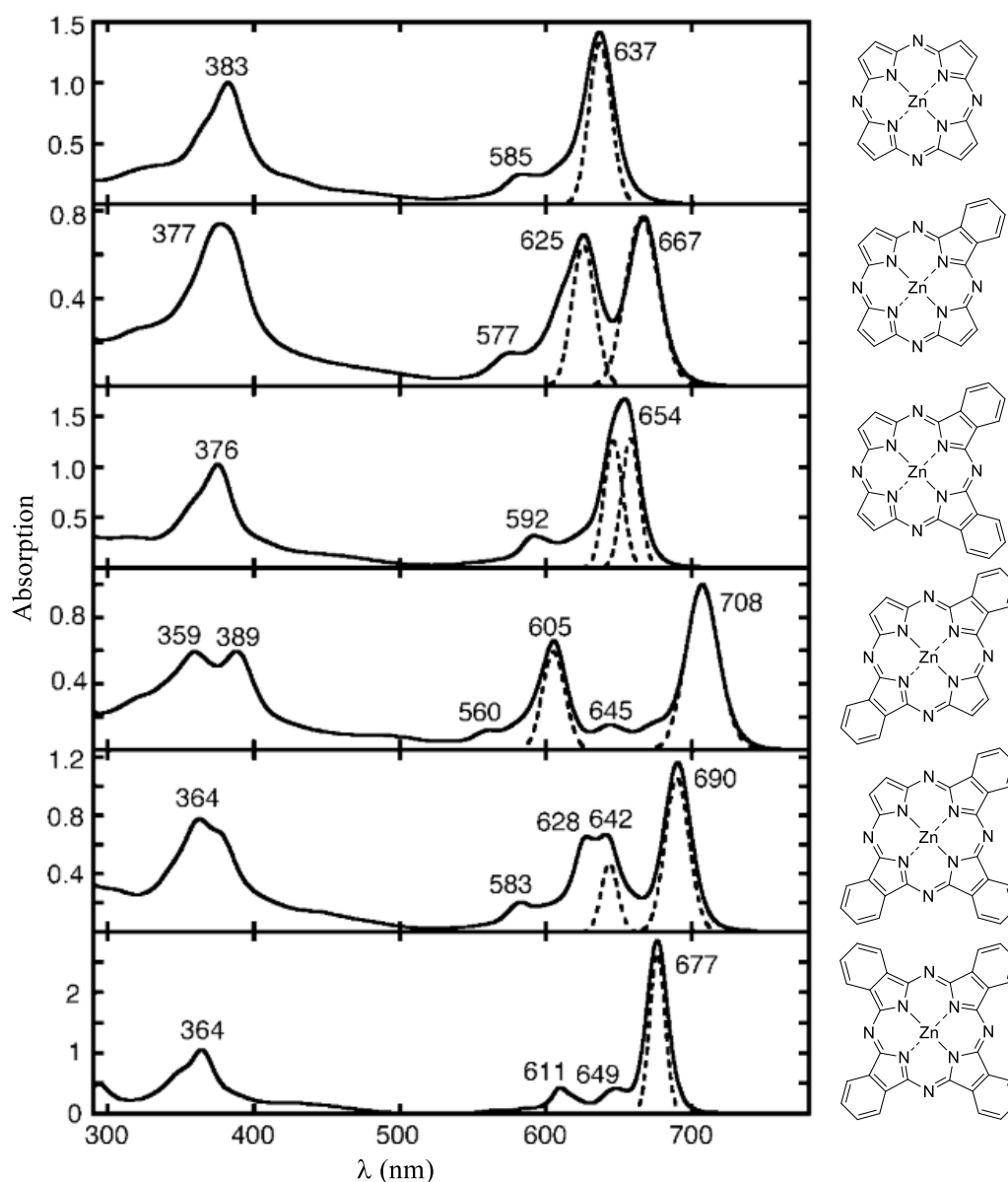


Abbildung 10 Diese Abbildung zeigt die Absorptionsspektren einer von Kobayashi und Mitarbeiter synthetisierten und charakterisierten Reihe an benzanellierten Zn(II)porphyrzinen. Hierbei sind links in der Abbildung die unterschiedlichen Absorptionsspektren eines alkylsubstituierten ZnPzs (oben) und eines O-alkylsubstituierten ZnPcs (unten) dargestellt. Dazwischen sind die Absorptionsspektren aller darstellbaren, benzanellierten PcPzs abgebildet. Zur Verdeutlichung sind rechts im Bild die dazugehörigen makrozyklischen Grundstrukturen dargestellt. Alle Isoindoleinheiten sind im Realfall β -di-O-octylsubstituiert und alle Pyrroleinheiten sind di-octylsubstituiert. Aus Übersichtlichkeitsgründen sind die Substituenten in dieser Abbildung nicht dargestellt und die Originalbeschriftungen wurden entfernt. Die Absorptionsspektren wurden in Toluol mit Pyridin aufgenommen.^[60,82] Copyright © 2004 Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim.

Abbildung 10 ist zu entnehmen, dass das Phthalocyanin den höchsten Extinktionskoeffizienten unter den Benzoporphyrinen hat. Das Tribenzoporphyrin vom Typ AB₃ hat jedoch gegenüber dem Pc den Vorteil, dass das Absorptionsmaximum bathochrom verschoben ist. Dazu kommt, dass sich durch den Einsatz von Maleo- und Phthalonitrilen eine erhöhte Anzahl an Substitutionsreaktionen der Makrozyklusvorstufen ergibt.

Wie oben beschrieben, sind die Absorptionseigenschaften von unsubstituierten Phthalocyaninen und Porphyrinen von vielen Faktoren beeinflussbar. Zu diesen Faktoren gehört auch der pH-Wert in Lösung.^[94,105-107] Hierbei kann das Phthalocyanin an den Brücken-Stickstoffatomen protoniert werden. Im Vergleich dazu werden Porphyrine an den zentralen Stickstoffatomen protoniert, wobei ihre Struktur maßgeblich verändert wird.^[108] Untersuchungen an metallfreien und metallhaltigen Phthalocyaninen haben gezeigt, dass die Zugabe von Chlorsulfonsäure ausschließlich die Protonierung der extrazyklischen Brücken-Iminstickstoffatome und nicht der zentralen Iminstickstoffatome zur Folge hat. Protonierungen dieser Art können beispielsweise durch starke Säuren wie Schwefelsäure, Chlorsulfonsäure oder Trifluoressigsäure erfolgen.^[109-111] Je nach Säurestärke und -konzentration können ein bis vier Azomethin-Stickstoffatome protoniert werden. Mit steigender Protonierung erfährt die Q-Bande eine Rotverschiebung.^[112] Bei substituierten, wasserlöslichen MPCs führt eine Erniedrigung des pH-Wertes nicht zur Protonierung der Azomethin-Stickstoffatome, sondern eher zu einer Veränderung der axialen Ligandenkoordination. Aber auch in diesem Fall verändern sich die Absorptionseigenschaften des Phthalocyanins.^[113] Bei der Untersuchung dieses Phänomens muss stets beachtet werden, dass Phthalocyanine eine hohe Tendenz haben, Aggregate in Lösung zu bilden. Diese Aggregatbildung führt zu ähnlichen Veränderungen der Absorptionsspektren. Experimente zur Untersuchung der pH-Abhängigkeit müssen daher überlegt gestaltet werden. Die Aggregation in Lösung wird in Kapitel 1.2 im Detail diskutiert. So zeigten Cidlina und Mitarbeiter, dass sich bei Protonierung der Azomethin-Stickstoffatome eine neue Bande im Absorptionsspektrum ergibt, die bathochrom zur Q-Bande ist.^[114] Genauer untersuchten sie den Einfluss der Substituenten und der Substitutionsposition am Zink(II)-phthalocyanin. Durch Titrationsversuche mit Trifluoressigsäure in Chloroform konnten sie zeigen, dass α -substituierte ZnPcs basischer sind als β -substituierte. Es ergab sich folgende Basizitätsreihenfolge der Substituenten:

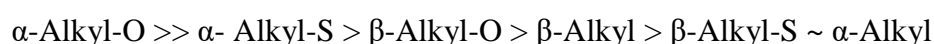


Abbildung 11 zeigt die Veränderung der UV/Vis-Banden der Thioether-substituierten ZnPcs bei Zugabe von Trifluoressigsäure. Es ist deutlich zu erkennen, dass beide Phthalocyanine auf die Zugabe von TFA ihre Absorptionseigenschaften verändern. Das α -substituierte Pc scheint jedoch stärker von der Protonierung beeinflusst zu werden. Dieses Verhalten lässt sich mit der höheren Basizität gegenüber dem β -substituierten Pc erklären.

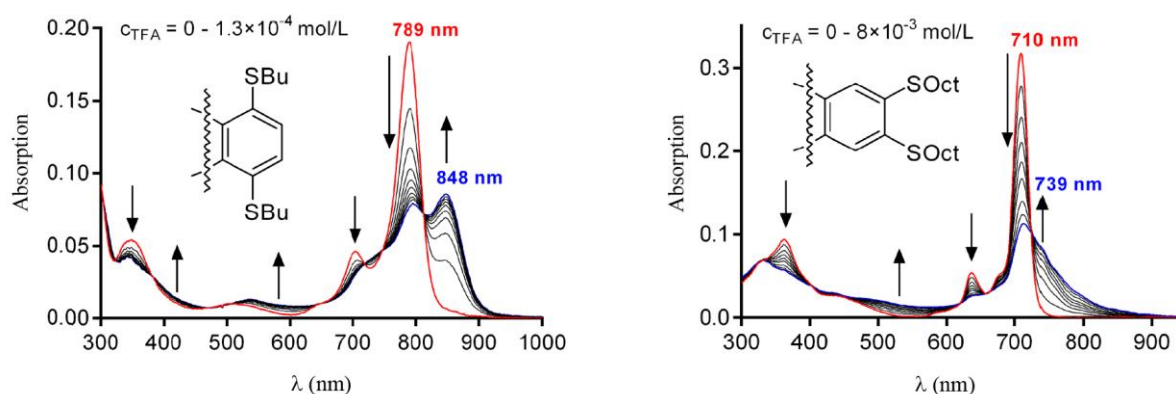


Abbildung 11 Die hier abgebildeten Absorptionsspektren wurden aus der Publikation von Cidlina und Mitarbeitern entnommen.^[114] Sie zeigen eine Veränderung der Absorption durch Zugabe von TFA zu einer Lösung aus ZnPc in Chloroform. Die S-Alkyl-Substitution am Pc ist in der Abbildung schematisch als Ausschnitt aus der Strukturformel dargestellt. Die Pfeile zeigen den Verlauf der Absorptionsbanden bei Zugabe der Säure. Copyright © 2016 World Scientific Publishing Company.

Substitutionseinfluss

Da die Synthese eines Phthalocyanins von vielen unterschiedlichen Phthalsäurederivaten ausgehen kann, sind sie im Vergleich zu den anderen Tetrapyrrolderivaten relativ leicht an der Peripherie zu modifizieren.^[115] Die Substitution verändert die Eigenschaften der Makrozyklen grundlegend. So werden sie in den meisten Fällen in organischen Lösungsmitteln oder wässrigen Lösungen besser löslich. Leznoff^[116], Durmus^[117], Phillips^[118] und Palewska^[119] konnten zeigen, dass sich sonst schlecht lösliche Phthalocyanine durch gezielte Substitution am Makrozyklus im Anschluss sehr gut in protischen und nicht-protischen organischen Lösungsmitteln sowie wässrigen Lösungen lösen. Zur Verbesserung der Lösungseigenschaften kommt, dass sich besonders die photophysikalischen Eigenschaften, vorangehend die Absorption, durch die Anzahl, Substitutionsart und Substitutionsposition verändert. In diesem Abschnitt wird vorrangig auf die Veränderung der Absorptionsbanden eingegangen. Kobayashi und Mitarbeiter verglichen beispielsweise den Einfluss von unterschiedlich substituierten Alkylo-Zink(II)Pcs auf die photophysikalischen Eigenschaften.^[120-121] Dafür synthetisierten sie vier α/β -tetra- und α/β -oktasubstituierte Zn(II)Pcs. Zorlu und Mitarbeiter untersuchten die

gleichen Effekte auf die Absorptionseigenschaften und synthetisierten hierfür Solketal-substituierte Zn(II)Pcs und Pt(II)Pcs.^[122] Die durch die unterschiedlichen Substitutionsmuster hervorgerufen Verschiebungen der Q-Banden sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 In dieser Tabelle sind die durch eine Substitution veränderten λ_{\max} (Q-Bande) der Zn(II)Pcs von Kobayashi sowie Zorlu und Mitarbeiter dargestellt.

R	Linker	Position	Anzahl	LM	λ_{\max} (log ϵ)	Ref.
<i>n</i> Bu	O	α	4	THF	696	
<i>n</i> Bu	O	β	4	THF	675	[120]
<i>n</i> Bu	O	α	8	Pyridin	758	
<i>n</i> Bu	O	β	8	THF	671	
Solketal	O	α	4	DMF	696 (5.30)	
Solketal	O	β	4	DMF	677 (5.09)	[122]
Solketal	O	α	8	DMF	729 (4.99)	
Solketal	O	β	8	DMF	672 (5.28)	

Die Absorptionsmaxima der Tabelle 1 zeigen, dass sich der Einfluss von elektronenschiebenden Substituenten besonders stark auswirkt, wenn die Substituenten in der α -Position am Pc angebracht werden. Im Falle der Solketal-Substitution ist auffällig, dass die molaren Extinktionskoeffizienten im Falle der tetrasubstituierten Pcs in α höher als in β ist. Im Falle der oktasubstituierten Pcs bewirkt eine β -Substitution höhere log(ϵ)-Werte. Die photo-physikalischen Trends sind daher bei unterschiedlicher Substitution nicht immer eindeutig. Sie lassen sich aber im Großen und Ganzen wie folgt zusammenfassen:

- (1) Elektronenschiebende Substituenten bewirken eine Rotverschiebung der Q-Bande.^[123]
- (2) Elektronenziehende Gruppen haben kaum einen Einfluss auf die Lage der Q-Bande. Eine Ausnahme ist, wenn die freien Elektronenpaare dieser Substituenten am π -System des Pcs teilnehmen.^[124]

- (3) Die Effekte, die aus einer Substitution mit einer funktionellen Gruppe resultieren, sind im Falle einer α -Substitution normalerweise stärker ausgeprägt als im Falle einer β -Substitution.^[114,120,122-123,125]
- (4) Die Anzahl der Substituenten wirkt sich nicht immer additiv aus.^[120]
- (5) Mesomere Effekte haben einen viel stärkeren Einfluss auf die Absorptionseigenschaften des Pcs als induktive Effekte.^[124]
- (6) Wenn der Substituent aus sterischen Gründen aus der planaren Ebene ausdrehen muss, sinken dessen Einflüsse auf das aromatische π -System. An α -Phenyl- und α -Nitrososubstituierten Pcs wurde gezeigt, dass aus sterischen Gründen der Diederwinkel der Substituenten nahezu 90° beträgt und sie aus diesem Grund nicht mehr zur Aromatizität beitragen können.^[123,126]

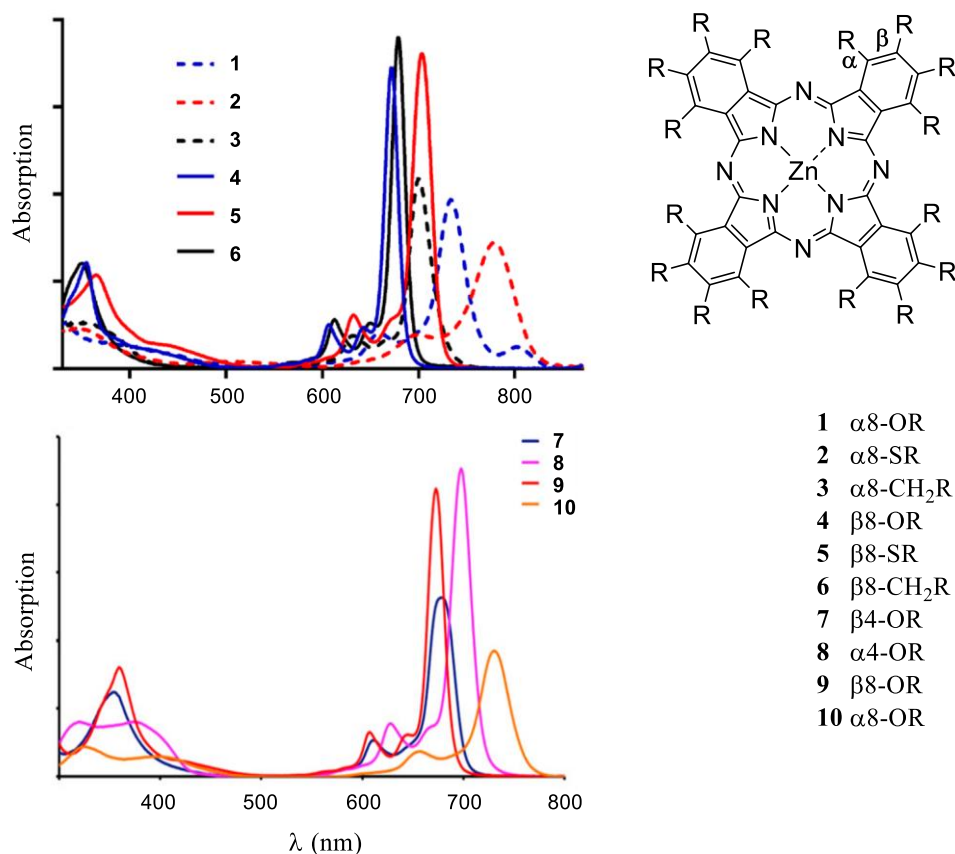


Abbildung 12 Links oben: Das dargestellte Absorptionsspektrum zeigt die Einflüsse von unterschiedlichen Substituententypen bei oktasubstituierten ZnPcs auf deren Q-Banden (Copyright © 2016 World Scientific Publishing Company).^[114] Links unten: Dieses Absorptionsspektrum zeigt den Unterschied in der Substitutionsposition und Anzahl.^[122] Aus Übersichtlichkeitsgründen wurden die Originalbeschriftungen aus den Spektren entfernt. Copyright © 2010 Elsevier Ltd.

In Abbildung 12 (unten) sind die zugehörigen Absorptionsspektren der Solketal-substituierten ZnPcs von Zorlu und Mitarbeitern abgebildet. Darüber hinaus zeigt Abbildung 12 (oben) den Einfluss und die Unterschiede in den Absorptionsspektren von α/β -oktasubstituierten CH_2R -, OR- und SR-ZnPcs.^[114] Es zeigt sich in allen drei Fällen deutlich, dass die α -substituierten Pcs deutlich rotverschobene Q-Banden aufweisen. Der Grund für die starke Rotverschiebung der Q-Bande im Falle von den α -substituierten Pcs ist, dass die LCAO-Koeffizienten an den nicht peripheren Positionen (α) des Makrozyklus des HOMOs größer sind als die LCAO-Koeffizienten an den peripheren Positionen (β). Durch α -Substitution wird das HOMO folglich stärker destabilisiert, wodurch $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ kleiner wird. Dies führt zu einer bathochromen Verschiebung der Absorptionsbande.^[127-128]

Den gleichen Effekt wie ihn Cidlina und Mitarbeiter an Thioether- und Ether-substituierten Pcs nachweisen konnten, zeigte sich auch bei den Untersuchungen von Koifman sowie Ziegler und Mitarbeiter. Beide Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass auch komplexe Substituenten wie Kohlenhydrate ausschließlich über die Anbindung und die Substitutionsposition Einfluss auf die photophysikalischen Eigenschaften des Phthalocyanins haben. In beiden Fällen waren die Q-Banden der Thioether-verbrückten Pcs bathochromer verschoben als die der Ether-verbrückten Pcs.^[129-130] Diese Studien zeigten, dass die Natur des Kohlenhydrats keinen Einfluss auf die Lage oder Intensität der Absorptionsbanden hat.

Das Zentralmetall

Das Zentralmetall spielt eine entscheidende Rolle in der Beeinflussung der photophysikalischen Eigenschaften von Porphyrinen und Phthalocyaninen. Es beeinflusst die Lebensdauer im angeregten Triplett-Zustands (τ_T), die Fluoreszenz-Lebenszeit (τ_F), die Fluoreszenz-Quantenausbeute (Φ_F), die Photosphoreszenz, und die Absorptionsbandenlage. Eine weitere Eigenschaft von MPs und MPcs ist, dass sie in der Lage sind, in Aggregaten über das Zentralmetall die Aggregation zu beeinflussen (siehe Kapitel 1.2) Typischerweise werden Übergangsmetalle als Zentralatome bei Phthalocyaninen eingesetzt. Hierbei sind Triplett-Lebenszeiten τ_T jedoch im Normalfall lediglich im Nanosekundenbereich.^[131-132] Kupfer(II)-Ionen (d^9) sind beispielsweise Quencher des angeregten Zustands mit ihren partiell gefüllten d-Orbitalen. Cu(II)Pcs führen ein extrem schnelles Intersystem Crossing durch (1 ps), was letztendlich die Fluoreszenz unterdrückt.^[133-134] Das Erdalkalimetall Magnesium kann als Zentralatom in Phthalocyaninen bei Bestrahlung mit Licht sogar kationische Radikale und Ionen im Triplettzustand bilden. Dabei können photochemische Oxidationen und Reduktionen ablaufen.^[135-136]

Im Gegensatz zu Übergangsmetallen mit nicht gefüllten d-Orbitalen wie Kupfer(II)-Ionen sind diamagnetische Metallionen mit voll besetzten d-Orbitalen besonders als Zentralatome in Phthalocyaninkomplexen geeignet. Voll besetzte d-Orbitale besitzen beispielsweise Zn^{2+} -, Al^{3+} - oder Ga^{3+} -Ionen. MPC mit diesen Zentralatomen verfügen über sehr hohe Triplett-Lebenszeiten ($\tau_T > 200 \mu\text{s}$) und Triplett-Quantenausbeuten ($\Phi_T > 0.4$).^[137] Metallfreie Pcs zeigen zwar ebenfalls starke Fluoreszenzen, jedoch ist ihr Absorptionsspektrum nicht so scharf definiert und die Charakterisierung dieser Verbindungen ist deutlich schwieriger als bei den ZnPcs und AlPcs. Aus diesem Grund eignen sich Zn(II)- und Al(III)-Ionen hervorragend für photophysikalischen Anwendungen wie die PDT. Für medizinische Anwendungen interessant ist die Tatsache, dass sich Zink als Zentralatom in einem physiologischen Medium nicht toxisch verhält.^[138] Monahan konnte zeigen, dass wasserlösliche, sulfonierte ZnPcs weniger dazu neigen, Dimere zu bilden als die entsprechenden Cu(II)-, H₂- oder Fe(III)Pcs.^[139]

Übergangsmetalle mit höheren Ordnungszahlen wie beispielsweise Platin haben aufgrund des Schweratomeffektes schlechtere Fluoreszenz-Lebenszeiten und Fluoreszenz-Quantenausbeuten in PtPcs als die entsprechenden Zink-Komplexe.^[122,140]

1.1.6 Anwendungen

Unsubstituierte Phthalocyanine und Phthalocyanine mit einfachen Substituenten können auf schnellem Weg in großen Mengen und unter niedrigen Kosten hergestellt werden. In der traditionellen industriellen Anwendung als Farbpigment sticht Kupfer(II)phthalocyanin unter den Metall-Phthalocyaninen hervor. Es ergibt eine sehr klare Cyanfarbe und ist ausgesprochen beständig gegenüber Umwelteinflüssen. Viele weitere Metall-Phthalocyanine wurden ebenfalls zur Verwendung als Farbstoffe hergestellt. Im Vergleich zum Kupfer(II)phthalocyanin sinkt dabei normalerweise die Stabilität und die resultierende Farbe ist eine Farbmischung aus grün und blau.^[1] Neben der traditionellen großtechnischen Nutzung der Pcs als Farbpigmente werden Phthalocyanine heutzutage in einer Vielzahl an unterschiedlichen Anwendungen eingesetzt. Neben modernen Farbstoff- und Farbpigmentanwendungen^[141] gehören zu diesen Applikationsbereichen beispielsweise die Katalyse,^[142-143] die nichtlineare Optik^[144] und die Gassensorik^[145-146]. Sie werden in Langmuir-Blodgett-Schichten,^[147] Nanotechnologien,^[148-149] Solarzellen,^[150-151] Flüssigkristallen^[48,152-156] und Fluoreszenz-Sonden^[157] verwendet. Darüber hinaus werden Phthalocyanine in medizinische Anwendungen wie beispielsweise der Photodynamische Therapie (PDT),^[158] der Photochemische Internalisierung (PCI)^[159-160] und in antibakterielle Applikationen eingesetzt.^[161-162] Da Phthalocyanine von Natur aus dazu neigen,

sich in Lösung in großen supramolekularen Aggregationen anzuordnen, und damit ihre Eigenschaften verändern, ist es notwendig, dieses Aggregationsverhalten genaustens zu untersuchen. Phthalocyanine können in modernen Anwendungen nur zum Einsatz kommen, wenn ihre Eigenschaften kontrolliert werden können und reproduzierbar sind. Im folgenden Kapitel wird auf das Aggregationsverhalten der Phthalocyanine in Lösung im Detail eingegangen.

1.2 Aggregation in Lösung

Aggregation stellt eine Form der molekularen Anhäufung von Molekülen dar. Sie kann in organischen und wässrigen Lösungsmitteln auftreten. Es ist äußerst wichtig, den Mechanismus der komplizierten, supramolekularen Selbstaggregation zu verstehen, da aggregierte Moleküle in Lösung im Vergleich zum Monomer chemisch und photophysikalisch stark veränderte Eigenschaften aufweisen. Nur so kann man die molekularen Strukturen kontrollieren und Anwendungen richtig designen. Aggregate mit vorraussagbaren Eigenschaften sind wissenschaftlich und industriell sehr wünschenswert. *H*- und *J*-Aggregate sind zwei gute Beispiele für unterschiedliche, supramolekulare Strukturen, die sich in ihren optischen, elektronischen und chemischen Eigenschaften unterscheiden (genaue Beschreibung siehe unten).

1.2.1 Aggregationsformen

Im Jahre 1909 entdeckte S. E. Sheppard konzentrationsabhängige Anomalien bezüglich des Lambert-Beer Gesetzes bei Isocyaninfarbstoffen. Er konnte jedoch keine schlüssige Erklärung für dieses Phänomen finden.^[163] Zwanzig Jahre später gelang die Erstentdeckung der Aggregate mit rot-verschobenen Absorptionsbanden den beiden Wissenschaftlern E.E. Jelley^[164-165] und G. Scheibe^[166-167] unabhängig voneinander. Sie beobachteten untypische Absorptionsbanden bei Pseudo-Isocyanchlorid (PIC-Chlorid) in Wasser. G. Scheibe sagte zu diesem Zeitpunkt korrekt voraus, dass unter den im Experiment gegebenen Bedingungen eine supramolekulare Polymerisation ausschlaggebend für die Veränderung der Absorptionseigenschaften ist.^[166-167] Weiter untersuchte er die Lösungsmittelwirkung auf Pinacyanolchlorid und stellte fest, dass beim Wechsel von Ethanol auf Wasser als Lösungsmittel stark bathochrom verschobene Banden im Absorptionsspektrum entstanden. Die Erwärmung dieser wässrigen Lösung führte wieder zur gleichen „ursprünglichen“ Bandenform, die zuvor in Ethanol beobachtet wurde. Diese Temperaturabhängigkeit der Absorptionsbanden wurde von Jelley ebenfalls beobachtet. Er machte aber zunächst die falsche Annahme, dass die Veränderung der optischen Eigenschaften auf das Molekül selbst zurück zu führen sei. Diese frühen, voneinander unabhängigen Entdeckungen der beiden Chemiker Scheibe und Jelley führten dazu, dass wir heute das Phänomen der durch Aggregation ausgelösten Rotverschiebung einer UV/Vis-Bande (engl.: bathochromic shift) *J*-(Jelley)- oder Scheibe-Aggregation nennen. Heute weiß man, dass der Grund, weshalb sich *J*- bzw. Scheibe-Aggregate formen, die direkte Kopplung der Übergangsdipolmomente benachbarter Moleküle im Aggregat ist. Dies führt unwillkürlich zur Veränderung der Absorptionseigenschaften der Lösung. (Abb. 13) Andere photophysikalische

Eigenschaften, die durch Aggregatbildung abnehmen, sind beispielsweise die Singulett-Sauerstoff-Quantenausbeute und die Lebenszeit im angeregten Triplett-Zustand.^[168] Neben der Veränderung der photophysikalischen Eigenschaften, sinkt auch die Löslichkeit und die Aufreinigung sowie die Charakterisierung der Moleküle wird schwieriger. Als direkte Folge leiden photophysikalische Anwendungen unter der Aggregation der beteiligten Moleküle.^[118] Die Aggregationsbildung kann sich von einer niedermolekularen bis zu einer supramolekularen Größe ziehen. Es können sich sogar Aggregate im nm-Maßstab bilden.^[169] Aggregate können durch unterschiedliche spektroskopische Methoden identifiziert werden. Zu diesen Methoden gehört die NMR-Spektroskopie^[170-178], UV/Vis-Spektroskopie^[169-174,179-186], Fluoreszenz-Spektroskopie^[125,183,187-192], CD-Spektroskopie^[115,186,193-196], MALDI-TOF-Massenspektrometrie^[125,170,172-174,179,182,184,197-199] und die Röntgenstrukturanalyse^[200-201]. In den meisten Fällen von aggregierten Phthalcyaninen konnten keine Kristallstrukturen erhalten werden, weswegen DFT-Rechnungen durchgeführt wurden, um Erkenntnisse über die Aggregatstruktur zu erhalten.^[168,170-171,174,181,202-205] Im folgenden Abschnitt wird besonders darauf eingegangen, wie *J*- und *H*-Aggregate gezielt beeinflusst und vermieden werden können.

***J*-Aggregate**

Wenn man das Molekül als einzelnes betrachtet, hängt die Aggregation, physikalisch gesehen, von der Orientierung der Dipolmomente beziehungsweise von den induzierten Übergangsdipolmomenten eines monomeren Moleküls ab.^[184,206-207] Wie in Abbildung 13 dargestellt, liegen *J*-Aggregate vor, wenn die Übergangsdipolmomente der monomeren Moleküle im Aggregat parallel zur Achse durch die Moleküle stehen. Die Veränderung der photophysikalischen Eigenschaften hängt folglich von der Koppelung der Übergangsdipolmomente der aggregierten Moleküle ab. Um die Übergangsdipolmomente koppeln zu können, benötigen die Moleküle zwangsläufig eine seitlich versetzte Anordnung im aggregierten Zustand. Der Verkippungswinkel θ beträgt also im Extremfall 0° .^[208] Photophysikalisch zeichnen sich *J*-Aggregate durch eine Rotverschiebung ihrer Absorptionsbande und in vielen Fällen auch durch eine Bandenschmälerung aus. Dies liegt an der Verkleinerung des Energieunterschiedes ΔE zwischen HOMO und LUMO des Aggregates im Vergleich zum Monomer. *J*-Aggregate weisen eine ausgeprägte und in manchen Fällen sogar eine verstärkte Fluoreszenz auf.^[164-165,209] Sie eignen sich deshalb sehr gut für Anwendungen, bei denen Energieübertragung oder Lichtemission benötigt werden.^[210] Das chemische Gebiet der *J*-Aggregate hat in den letzten Jahrzehnten immer mehr Aufmerksamkeit erhalten. Gezielte Aggregatbildung ist besonders im Bereich der supramolekularen Chemie ein wichtiges Forschungsfeld.

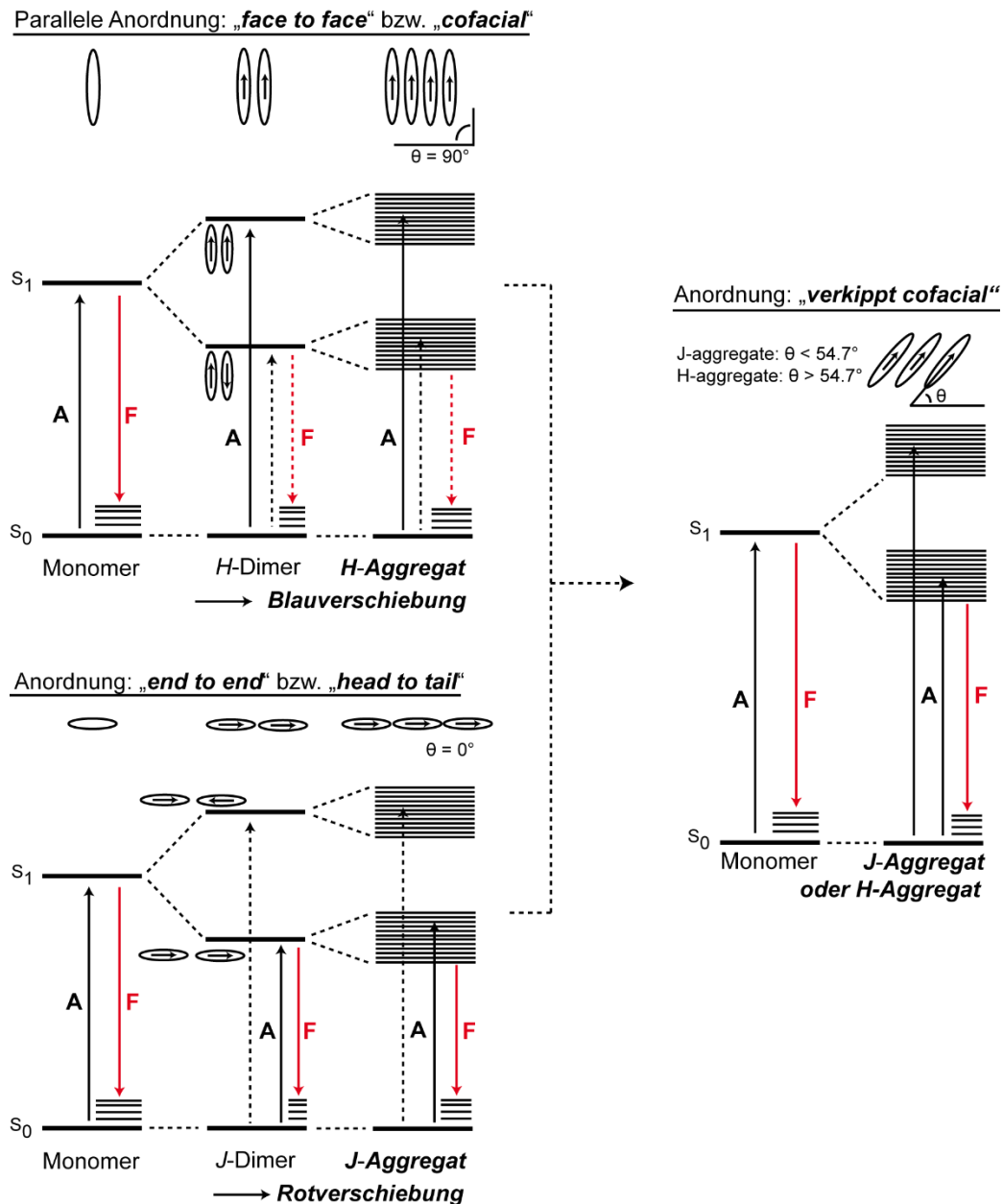


Abbildung 13 Physikalische Darstellung der beiden Aggregationsformen (*H*- und *J*-). Es ist bei den Extremformen (links im Bild) deutlich zu erkennen, dass für die optische Anregung eines *H*-Aggregates ein höherer Energiebetrag und für die Anregung eines *J*-Aggregates ein niedrigerer Energiebetrag aufgebracht werden muss. Daraus resultiert die hypsochrome bzw. bathochrome Bandenverschiebung. Rechts im Bild ist die verkippte, cofaciale Anordnung dargestellt. Sie stellt einen, abhängig vom Winkel θ , fließenden Übergang zwischen den beiden Aggregatformen dar. A: Absorption, F: Fluoreszenz.

Zu den Stoffklassen, in denen *J*-Aggregate typischerweise vorkommen, gehören Cyanine, Merocyanine, Squaraine und die oben angesprochenen Chlorophylle sowie weitere makrozyklische Tetrapyrrole. Eine sehr umfassende Übersicht über Cyanin-, Merocyanin- und Squarain-Farbstoffe gibt die Veröffentlichung von Würthner und Mitarbeitern.^[169] Die

Anwendung von *J*-Aggregaten wurde bereits 1977 beim fotografischen Prozess beschrieben.^[211] Heute weiß man, dass der Verkipfungswinkel θ nie wirklich 0° beträgt, sondern sich zwischen 0 und 90° befindet (Abb. 14).^[207,212] Man spricht im Falle von Winkeln nahe an $\theta = 54.7^\circ$ von sogenannten verkippten, cofacialen Aggregaten. Moderne, weiterführende Literatur findet sich in den Veröffentlichungen von Zhang^[208], Xian-Fu^[208], Acar^[125] und Würthner^[169]. *J*-Aggregate können Oligomere bis hin zu langen Polymeren Ketten bilden. *J*-Aggregate sind auf AFM-Bildern eher fibril, also faserig.^[209]

H-Aggregate

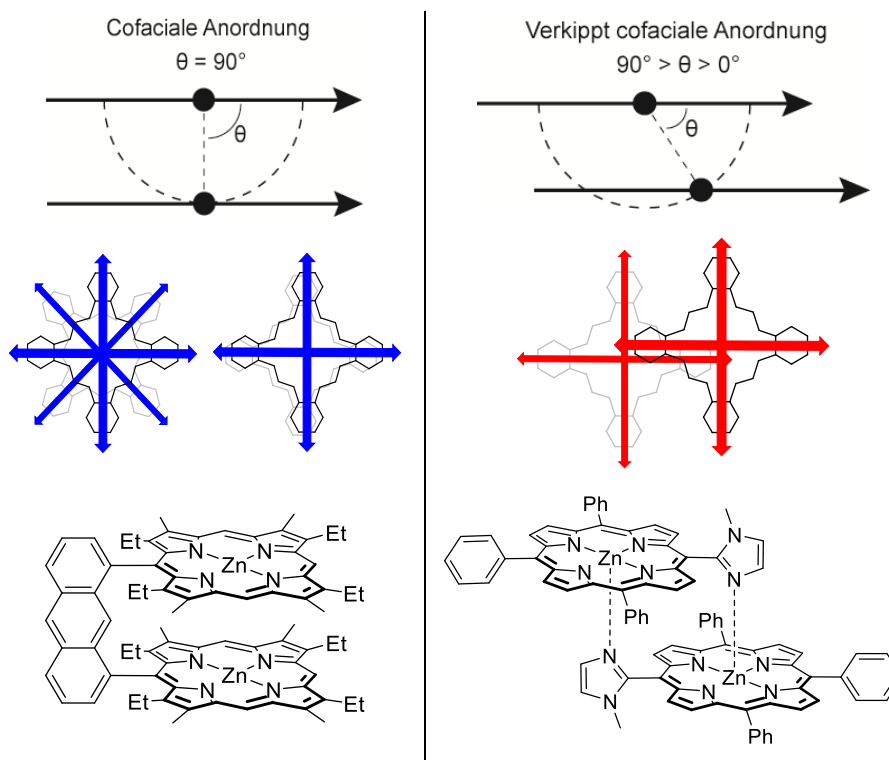


Abbildung 14 Links: Beispiel eines *H*-Aggregats (Sonderform Clamshell) von Osuka und Mitarbeitern.^[213] Rechts: Beispiel eines *J*-Aggregats von Kobuke und Mitarbeitern.^[176,214] Rot und blau: Übergangsdipolmomentvektoren.

H-Aggregate stellen eine parallel aggregierte Anordnung von Molekülen dar (face-to-face).^[55,116,187,191,207,209,215-217] Im Gegensatz zu den oben besprochenen *J*-Aggregaten sind beim *H*-Aggregat die Übergangsdipolmomente senkrecht auf die Linie durch die Moleküle angeordnet (siehe Abb. 14).^[208] Die Emission eines *H*-Aggregates ist gestört, sodass sie keine Fluoreszenz aufweisen.^[187,212,218-219] Im Vergleich zum monomeren Molekül haben die höher liegenden, angeregten Zustände eines *H*-Aggregates zur Folge, dass die Banden hypsochrom verschoben sind.^[183,187] Zudem sind die Banden in der Regel verbreitert. *H*-Aggregate sind

aufgrund ihrer photophysikalischen Eigenschaften für medizinische Phototherapien nicht geeignet. Anwenden lässt sich eine solche Aggregationsform jedoch, wenn Charge-Transfer-Übergänge, wie beispielsweise in Halbleitern, wichtig sind.^[220] In der Natur kommt das Phänomen der *H*-Aggregatbildung bei Porphyrinen vor. Hierbei spielt die photoinduzierte Ladungstrennung eine wichtige Rolle.^[103,221-225] Künstlich erzeugte *H*-Aggregate werden beispielsweise von Harvey^[226], Satake^[207], Fukuzumi^[227] und Kobuke^[216] beschrieben. *H*-Aggregate bilden normalerweise oligomere Stapel und sind im Festkörper eher unregelmäßig.^[209] Eine Sonderform eines *H*-Aggregates stellen Porphyrin- oder Phthalocyaninderivate vom Clamshell-Typ dar.^[55,116,204,228-229] Diese stellen stabile, intramolekulare *H*-Typ-Dimere dar, bei denen zwei Makrozyklen über einen Spacer kovalent verknüpft sind (Abbildung 14 links). Ein derartiges Molekül weist ebenfalls keine Fluoreszenz auf. Hierbei wird eine *H*-Dimer über einen Linker erzwungen. Eine gute Übersicht mit Vergleich der Eigenschaften bei gleich substituierten Phthalocyaninen vom *J*- und *H*-(Clamshell)-Aggregattyp gibt Tolbin 2017.^[204]

Im Phthalocyanin gibt die Lage der Q-Bande im Absorptionsspektrum die Möglichkeit, eine Aggregatbildung ohne großen praktischen Aufwand zu erkennen. In vielen Fällen zeigen aber schon kleine Abweichungen in der Vorbereitung der Probenlösungen deutliche Unterschiede im Spektrum. Aggregation in Lösung ist von vielen Faktoren abhängig, die sie grundlegend beeinflussen können. Von welchen Faktoren die Aggregation in Lösung abhängig ist, wird im folgenden Abschnitt diskutiert.

Eigenschaften des Moleküls bezogen auf das Aggregat

Insbesondere bei Porphyrinen und Phthalocyaninen wird Aggregation in Lösung durch ein Zusammenspiel aus mehreren, nicht-kovalenten Wechselwirkungen hervorgerufen. Zu diesen Wechselwirkungen gehören π - π -Wechselwirkungen der aromatischen Makrozyklen^[154,168,187,230], Wasserstoffbrücken^[231-233], Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen^[125,234] und Ligand-Metal-Koordinationen^[115,170-171,173-175,177,179,181-182,184,195,199,203-204,231,234-239].

Temperatur der Lösung

Bei steigender Temperatur nimmt die Tendenz, Aggregate zu bilden, in den meisten Fällen ab. Aggregate brechen bei einer bestimmten, individuellen Temperatur auf. Dies kann beispielsweise mit NMR-Spektroskopie und mit UV-Spektroskopie^[240] gezeigt werden. Yang und Mitarbeiter haben gezeigt, dass CoPcs bei steigender Temperatur ihre Tendenz verlieren, *H*-Aggregate zu bilden. Die Moleküle können anschließend ohne Einfluss eines anderen Moleküls

photophysikalisch angeregt werden. Hierbei wird die Q-Bande des Monomers größer und die H-Bande sinkt.^[240] Die Bandenform von *H*-Aggregaten oder Monomeren wird durch eine Temperaturveränderung der Lösung normalerweise nicht verändert. Im Gegensatz dazu wird die Bandenform von *J*-Aggregaten bei veränderter Temperatur beeinflusst. *J*-Aggregate können sich schon bei niedrigen Temperaturen beziehungsweise bereits bei Raumtemperatur bilden. Der Grund hierfür ist, dass bei niedrigeren Temperaturen stärkere intermolekulare Kräfte möglich sind. Dabei können auch polymere Strukturen entstehen. *H*-Aggregate hingegen bilden in der Regel eher Oligomere Strukturen. Cai und Mitarbeiter haben gezeigt, dass wenn ein Molekül *H*- und *J*-Aggregatformen annehmen kann, die temperaturabhängige Bildung vom *J*-Aggregat über das *H*-Aggregat bis zum Monomer verläuft (Abb. 15-links).^[209] Phthalocyaninderivate, wie sie Tolbin synthetisierte, können so starke Wechselwirkungen besitzen und so thermisch stabil sein, dass mit einer Temperaturerhöhung maximal ein Dimer gebildet werden kann.^[171-172]

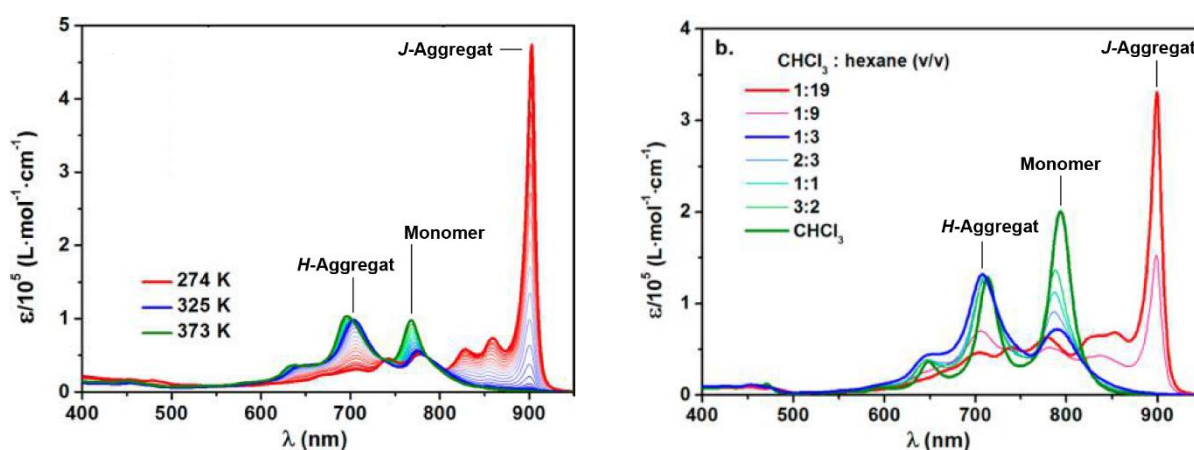


Abbildung 15 Beide Grafiken sind aus der Publikation von Cai und Mitarbeitern entnommen.^[209] Copyright © 2018 American Chemical Society. Beschriftungen der Banden wurden nachträglich hinzugefügt. Links: Temperaturabhängigkeit des Aggregat-Monomeren-Gleichgewichtes. Rechts: Lösungsmittelabhängigkeit des Aggregat-Monomeren-Gleichgewichtes.

Natur der Substituenten am Pc

Bei einer cofacialen Anordnung der Moleküle (*H*-Aggregat) sollte die Peripherie am Makrozyklus möglichst sterisch weniger anspruchsvoll sein. Nur so können sich die einzelnen Moleküle in einem zueinander optimalen Abstand anordnen. Besonders bei *H*-Aggregaten müssen die Reste sehr nah nebeneinander platziert werden. Denn je größer ein Aggregat wird, desto kleiner wird der Abstand zwischen den einzelnen Makrozyklen und den Resten.^[209] Wenn die peripheren Substituenten nun sehr sperrig sind, ist in vielen Fällen das aromatische Gerüst

so abgeschirmt, dass eine face-to-face-Anordnung nicht möglich ist. In diesen Fällen werden eher versetzt gestapelte *J*-Aggregate oder gar keine Aggregate gebildet.^[209] Da die sterische Abstoßung zwischen den Resten der Pcs bei einer versetzten Anordnung geringer ist, werden *J*-Aggregate, je länger der Aggregatstapel wird, favorisiert. Wenn die Reste vorhanden sind, sich aber flach um den Makrozyklus anordnen können, ist es auch möglich, dass durch Van-der-Waals-Wechselwirkungen oder Wasserstoffbrücken eine *H*-Aggregation gefördert wird. Osborn und Mitarbeiter untersuchten dieses Phänomen mit Benzylsubstituenten, die über einen Amidlinker am Makrozyklus angebracht waren.^[230] Polare Substituenten, die koordinierende Eigenschaften besitzen (N-, O-, S-Atome) und in einem bestimmten Abstand zum Makrozyklus sind, können *J*-Aggregation durch eine Metall-Ligand-Wechselwirkung erheblich fördern. Die dimeren Strukturen können sogar thermisch so stabil sein, dass sie gezielt synthetisiert und thermisch nicht gebrochen werden können.^[175,182,203] Des Weiteren beeinflussen die chemische Struktur, die elektronischen Eigenschaften (+/- M- und I-Effekt) und die Anzahl sowie die Substitutionsposition (α - oder β -) der Substituenten am Makrozyklus die resultierende Aggregatstruktur.^[209] Einen speziellen Fall haben Engelkamp und Mitarbeiter entdeckt, indem sie Kronenethersubstituenten in der Peripherie um ein Pc angebracht haben. Durch eine Zugabe von Alkalimetallionen, die von den Kronenethersubstituenten koordiniert wurden, konnten gezielt Aggregate erzeugt werden.^[187,241-244]

Natur des Lösungsmittels

Neben der Temperatur kann auch das Lösungsmittel, je nach Polarität, die Aggregation eines Moleküls beeinflussen.^[172] Es spielt eine besonders wichtige Rolle bei π - π -Wechselwirkungen und bei Metall-Ligand-Koordinationen.^[168] Bei manchen Phthalocyaninen und Porphyrinen hat das Lösungsmittel einen stärkeren Einfluss auf die Aggregation als große, sterisch anspruchsvolle funktionelle Gruppen am Makrozyklus.^[245] Der genaue Einfluss des Lösungsmittels muss für unterschiedliche Tetrapyrrolmakrozyklen individuell betrachtet werden. Wenn keine Substituenteneinflüsse beachtet werden, gilt bei steigender Polarität des Lösungsmittels eine zurückgehende Tendenz der Aggregatbildung. Cai und Mitarbeiter haben gezeigt, dass bei steigender Zugabe von Chloroform in eine Hexan-Chromophor-Lösung die Aggregatbanden im UV/Vis-Spektrum nach und nach verschwinden.^[209] Wenn das Phthalocyanin ein Zentralmetall mit freien Koordinationsstellen aufweist (Mg(II), Zn(II), ...), führt die Zugabe eines polaren, koordinierenden Lösungsmittels wie beispielsweise DMSO, DMF, THF, Pyridin oder Methanol zu einer räumlichen Trennung der über die π - π -Wechselwirkung gestapelten Moleküle.^[122,173,182,184,246] Das Aggregat wird gebrochen. Chloroform und Dichlormethan sind

zwar mittelpolare Lösungsmittel, jedoch sind die in diesen Fällen nicht ausreichend koordinierend und können ein starkes Aggregat nicht brechen.^[181-182] Wenn ein polarer Substituent an der Phthalocyaninperipherie angebracht ist (O, N, S-Atome ...), der eine Metall-Liganden-Koordination zu einem benachbarten Molekül fördert, kann auch in diesem Fall durch die Zugabe eines koordinierenden Lösungsmittels das Aggregat bis zum Monomer aufgebrochen werden.^[173,181,184] Der Einfluss von Pyridin als Additiv zu einer Phthalocyaninlösung steigt mit sinkender Polarität des eigentlichen Lösungsmittels. Pyridin koordiniert in diesem Fall axial auf das Zentralmetall.^[247] Heterocyclen mit zwei Koordinationsstellen, wie zum Beispiel Bipyridin, fördern hingegen eine stäbchenförmige Aggregation, da es wie eine Brücke zwischen zwei Phthalocyaninen wirkt.^[180] Trotz seiner koordinierenden Eigenschaften führt Wasser in vielen Fällen zu verstärkter Aggregatbildung. Der Grund dafür wird die starke Ausbildung von Wasserstoffbrücken sein, die ein Aggregat sehr gut in Lösung stabilisieren können.^[164-167,185,240,248]

Löslichkeit und Konzentration des Pcs in Lösung

Die photophysikalischen Eigenschaften von Pcs können nur dann ausreichend gut untersucht werden, wenn sie eine gute Löslichkeit aufweisen. Dies gilt für Aggregate wie auch für Monomere.^[241,249] Je höher die Konzentration des Tetrapyrrolderivates ist, desto eher bilden sich Aggregate.^[154] In manchen Fällen wechselt die Aggregatform von *H*- zu *J*-Aggregat, wenn die Konzentration sehr stark erhöht wird.^[154,209] Da die Löslichkeit ein Zusammenspiel aus funktionellen Gruppen am Tetrapyrrolmakrozyklus und dem Typ des Lösungsmittels ist, muss die Aggregatsituation für einzelne Systeme individuell betrachtet werden. Da π - π -Stacking bei Pcs oder Porphyrinderivaten in Lösung sehr häufig vorkommt, kann dies zumindest in den meisten Fällen durch große sterische Gruppen und polare Lösungsmittel minimiert werden.^[250] Funktionelle Gruppen an der Pc-Peripherie können die Löslichkeit in protischen als auch in nicht protischen Lösungsmitteln erhöhen.^[118-119,125]

1.2.2 Natürliche Aggregate

Die wichtigste chromophore Anordnung, die in der Natur zu finden ist, ist sicherlich der Lichtsammelkomplex bzw. Antennenkomplex (engl.: light-harvesting complex, „LHC“), der für die Photosynthese von grünen Pflanzen und Purpurbakterien mitverantwortlich ist.^[251-252] Lichtsammelkomplexe werden in Pflanzen oder phototrophen Bakterien prinzipiell zur Verstärkung der Lichtaufnahme verwendet. Genauer werden sie verwendet, um mehr einfallendes Licht zu sammeln als vom photosynthetischen Reaktionszentrum allein erfasst werden würde.

Die beiden Lichtsammelkomplexe LH1 und LH2 sind komplexe Gruppierungen von Chromophoren und Polyproteinen, die in die Membranen von Chloroplasten eingebettet sind.^[253]

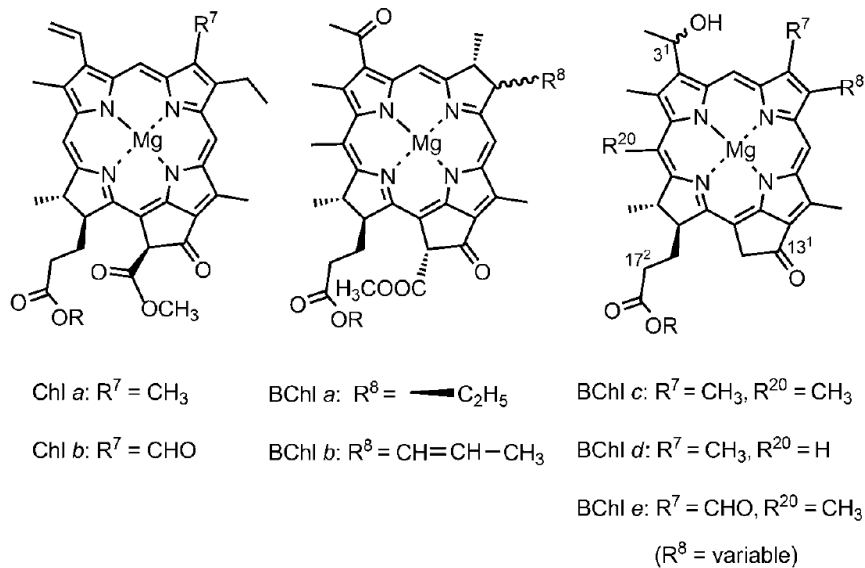


Abbildung 16 In dieser Abbildung sind die Strukturformeln der am häufigsten vorkommenden natürlichen Chlorophylle (Chls) und Bakteriochlorophylle (BChls) dargestellt. Der Rest R in den Chlorophyllen ist eine Phytolgruppe. Diese stellt einen einfach ungesättigten, acyclischen Diterpenalkohol dar. In den Bakteriochlorophyllen kann R eine Phytol-, eine Farnesyl- oder eine Stearylgruppe sein. Rest R^8 variiert in den BChls *c-e* und kann eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isobutyl- oder eine Neopentylgruppe sein.^[254] Diese Abbildung wurde entnommen aus der Publikation von Würthner und Mitarbeitern.^[169] Copyright © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Die Proteine dienen hierbei als strukturelle Matrix, um die Chromophore in einer für ihre Funktion essenziellen strukturellen Anordnung anzubringen.^[252-253] Genauer betrachtet halten die Polyprotein-Gerüste die Pigmente in kurzen Abständen, um den Energietransfer zwischen ihnen zu optimieren.^[255] Durch die Orientierung und Aggregation der Chromophore treten bei der Lichtabsorption exzitonische Wechselwirkungen zwischen den Bakteriochlorophyll-Chromophoren auf. Vertreter der natürlichen Chlorophylle *a*, *b* und Bakteriochlorophylle *a-e* sind in Abb. 16 dargestellt. Diese sogenannten Chromophor-Arrays sind in LH1 als auch in LH2 ringförmig angeordnet was dazu führt, dass die absorbierte Energie über die Ringe delokalisiert ist.^[256-257] Die Purpurbakterien *Rhodospseudomonas acidophila* und *Rhodospirillum rubrum* enthalten in ihren Lichtsammelkomplexen 2 (LH 2) jeweils 27 beziehungsweise 24 BChls *a* Chromophore.^[252,258] Diese sind wieder jeweils in einer circullaren Anordnung in B800- bzw. B850-Einheiten organisiert. B850 bedeutet, dass das Absorptionsmaximum bei 850 nm liegt. Genauer betrachtet ordnen sich in den B850-Einheiten 18 bzw. 16

BChl *a* Moleküle in einer versetzt gestapelten (slipped cofacial) Anordnung an. Dies entspricht einer *J*-Aggregat Anordnung. Dadurch gewährleistet der Lichtsammelkomplex II eine extrem schnelle sowie erfolgreiche Exzitonübertragung auf andere LHC II oder I in der Photosynthesemembran.^[102,255,259-261] Ein weiteres Beispiel für essenzielle *J*-Aggregate in biologischen Systemen sind die LH-Systeme in den Chlorosomen der grünen Schwefelbakterien *Chlorobi* und grünen Nichtschwefelbakterien *Chloroflexi*. Chlorosome bestehen aus mehr als 200.000 BChl *c-e* Molekülen und sind an die Innenseite der Cytoplasmamembran gebunden.^[262-267] Da man bisher keine Kristallstruktur dieser Makromoleküle erhalten konnte, wurden zwei Modelle aufgestellt, die darstellen wie die Wechselwirkung auf molekularer Ebene aussehen könnte. Das eine Modell basiert auf einer antiparallelen, dimeren Anordnung und das andere Modell auf einer versetzten, durch Wasserstoffbrücken stabilisierten Anordnung der Aggregate. Beide Modelle sind unten dargestellt. Zu beachten ist, dass die meisten semi-synthetischen Studien mit einem Zinc(II)Chlorin durchgeführt wurden.^[256,268-272] Im Folgenden werden die beiden Modelle gegenübergestellt:

Antiparalleles Modell: Bei diesem Modell wird angenommen, dass in sich „geschlossene“ M(II)Chlorin-Dimere mit anderen M(II)Chlorin-Dimeren über eine π - π -Wechselwirkung aggregieren. Innerhalb eines „geschlossenen“ Dimers werden stets zwei Metall-Ligand-Koordinationen ausgebildet. Es ist zu beachten, dass die π - π -Wechselwirkung gerichtet sein muss, sodass sich geordnete Stapel aus den Dimeren bilden können. Bei einem auch nur minimalen Stapelwinkel der dimeren Moleküle, wird eine Helix gebildet. Die Modellzeichnung (rechts) wurde aus Würthner et. al 2011 entnommen.^[169] Copyright © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.



Paralleles Modell: In diesem Modell sind die einzelnen M(II)Chlorin-Moleküle versetzt angeordnet und bilden kein in sich „geschlossenes“ Dimer. Es wird immer nur eine Koordinationsbindung vom Zentralatom zum Substituent eines anderen Chlorin-Moleküls ausgebildet. Die so erzeugten Stapel-Aggregate können durch Wasserstoffbrücken noch zusätzlich stabilisiert werden, da ein Substituent am Chlorin frei vorliegt. Dieses Modell kann auf diese Weise sehr leicht lange Aggregat-Ketten bilden. Die Modellzeichnung (rechts) wurde aus Würthner et. al 2011 entnommen.^[169] Copyright © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.



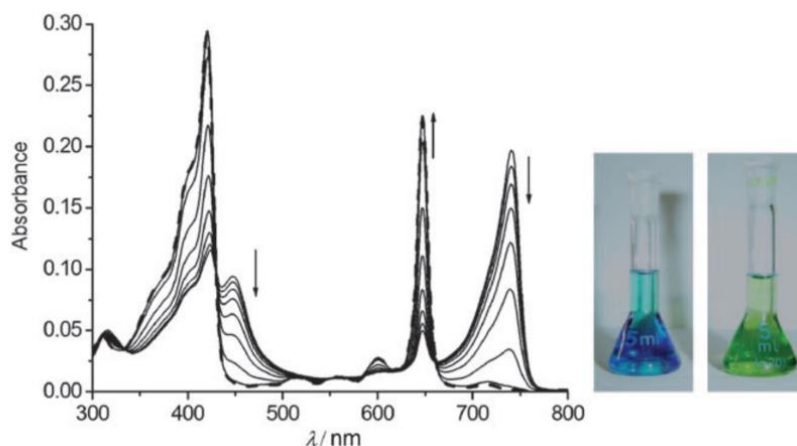


Abbildung 17 Links: UV/Vis-Spektrum eines Zn(II)Chlorins in einer Di-*n*-butylether/Hexan-Mischung. Die Pfeile zeigen an in welche Richtung sich die Intensität der einzelnen Banden verändert bei Erhöhung der Temperatur. Mit steigender Temperatur nimmt die *J*-Aggregatbande zunehmend ab. Rechts: Zn(II)Chlorin in THF (Monomer-blau) und in *n*-Hexan (Aggregat: grün) Diese Abbildung wurde Würthner et. al 2011 entnommen.^[169] Copyright © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Es hat sich herausgestellt, dass, entgegen der ersten Annahmen, sich die Moleküle antiparallel in den Aggregaten innerhalb der Chlorosome anordnen.^[273] Abschließend zu diesen beiden Modellen ist anzumerken, dass die Bildung von *J*-Aggregaten solcher metallhaltigen Porphyrinsysteme auf dem Zusammenspiel von Metal-Donor-Koordinationen, π - π -Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken basiert. Alle drei Wechselwirkungen sind nicht kovalent. Beide Modelle können bei entsprechend starken Wechselwirkungen in röhrenförmige oder spiralförmige makroskopische Strukturen übergehen.^[274-277] Die Ausbildung von Wasserstoffbrücken ist für die Aggregation ein entscheidender Mechanismus. Es hat sich sogar gezeigt, dass wenn die freien OH-Gruppen des ZnChl-Moleküls methyliert werden, die Aggregationseigenschaften erheblich verändert werden können. Im Falle des ZnChl-Moleküls bewirkt eine Methylierung der freien OH-Gruppe die Ausbildung einer röhrenförmigen, supramolekularen Struktur.^[277-278] Die Bildung von π - π -gestapelten Aggregaten wurde mittels temperatur-, konzentrationsabhängiger UV/Vis- und CD-Spektren nachgewiesen (UV/Vis: siehe Abbildung 17). Hubner und Mitarbeiter zeigten hierbei die Ausbildung von zueinander versetzten, π - π -wechselwirkenden, stapelförmigen Aggregaten.^[278]

1.2.3 Porphyrine als Aggregate

Obwohl Porphyrine strukturell sehr eng mit den Chlorinen verwandt sind, ist es fraglich, ob die von den Porphyrinen gebildeten *J*-Aggregate mit denen der natürlichen Chlorine in Bezug auf

ihre exzitonübertragenden Eigenschaften verglichen werden können. Der Grund hierfür ist, dass Chlorine eine energetisch deutlich niedrigere Q_y -Bande bei höherer Oszillatorstärke haben. Da die Exziton-Kopplung proportional zur Oszillatorstärke ist, ist diese für π - π -gestapelte Porphyrine sehr gering.^[169] Die erste entdeckte J -Bande bei Porphyrinen wurde im Jahre 1970 publiziert. Hierbei handelte es sich um ein Tetraphenylporphyrinsulfonat (TPPS), das bei Behandlung mit Brönsted-Säure Signale im CD-Spektrum offenbarte, die auf eine helikale, supramolekulare Struktur schließen lassen.^[279] Normalerweise bilden Porphyrine und Phthalocyanine H -Aggregate in Lösung. Der Grund hierfür ist, dass der Winkel bei einer cofacialen Anordnung der Moleküle, aufgrund der elektrostatischen Abstoßung beziehungsweise Anziehung, gegenüber einer versetzten Anordnung der Moleküle überlegen ist. Hierbei überlappen die aromatischen Grundgerüste der Tetrapyrrolmoleküle stark miteinander und die π - π -Wechselwirkung ist sehr stark ausgeprägt.^[188-190,192,280] J -Aggregate gibt es deutlich seltener unter Porphyrinen. Wenn sie auftreten, werden sie meistens durch eine Metall-Ligand-(Substituent)-Koordination hervorgerufen oder verstärkt.^[99,173,198,247,278,281-295]

1.2.4 Phthalocyanine als Aggregate

Wie oben beschrieben bilden Pcs über eine π - π -Wechselwirkung zwischen zwei oder mehreren Pc-Molekülen sehr leicht stäbchenförmig gestapelte H -Aggregate.^[187,233,241-242,296] Die Interaktion zwischen den Pc-Ringen kann sehr stark sein und beträgt in der Regel einen Abstand von 3.0-3.5 Å.^[216,226] Hiermit geht eine Verbreiterung der typischen, intensiven Q -Banden im UV/Vis-Spektrum sowie eine Löschung der Fluoreszenz einher.^[55,116,187,207] Wie oben beschrieben wird das Absorptionsmaximum dabei (H -Bande) hypsochrom verschoben. Im Vergleich zu den Porphyrinen bilden Phthalocyanine jedoch nicht so häufig cofaciale Aggregate. Der Grund ist ihre geringe Löslichkeit in vielen unterschiedlichen Lösungsmitteln.^[41,55,280] Um die Löslichkeit zu erhöhen, werden gerne Substituenten am Makrozyklus angebracht. Sobald die Substituenten am Phthalocyanin sehr groß werden oder Heteroatome enthalten, die auf ein benachbartes Zentralatom koordinieren können, aggregieren Phthalocyanine bevorzugt nach dem J -Aggregat-Typ. Diese J -Aggregate zeigen eine charakteristische, bathochrom verschobene J -Bande. Die Q -Bande und die Fluoreszenz bleiben erhalten, sinken aber in ihrer Intensität.^[204] Für Phthalocyanine die J -Aggregate in Lösung bilden gibt es viele Beispiele.^[178,182-183,297-299] Moleküle, in denen Substituenten am Phthalocyanin mit einem Heteroatom aktiv an der Aggregation durch Koordination teilnehmen, wurden in den letzten zwei Jahrzehnten immer häufiger nachgewiesen. Dieses Phänomen tritt besonders bei stickstoffhaltigen^[173,177,184] oder sauerstoffhaltigen^[122,125,170-171,181-182,195,198,202-204,208,273]

Substituenten auf. Eine derartige axiale Koordination kann die Fluoreszenz-Quantenausbeute in seltenen Fällen sogar erhöhen.^[181] *J*-Aggregate treten bei Pcs besonders in nicht koordinierenden Lösungsmitteln auf, wenn eine gute Löslichkeit vorausgesetzt ist.^[300-301] Im Vergleich zu Porphyrinen haben Phthalocyanine ein deutlich höheres Übergangsdipolmoment und dadurch viel intensivere Q-Banden (Abbildung 9). Intermolekulare Wechselwirkungen, die sich auf den Absorptionsbereich der Q-Bande auswirken, haben aus diesem Grund bei Pcs einen weitaus drastischeren Effekt als bei Porphyrinen.^[183] Da heutzutage moderne spektroskopische Methoden (wie temperatur-abhängige NMR- und DOSY-NMR, Röntgenstrukturanalyse, MALDI-TOF-Spektrometrie etc.) zur Verfügung stehen, ist die Identifizierung solcher, oft schwer zu charakterisierenden Systeme, deutlich leichter als früher.

1.2.5 CD-Spektroskopie und Aggregation

Die Substitution der Peripherie am Phthalocyanin mit chiralen Gruppen führt zu einer Erhöhung der Asymmetrie des Pc-Chromophors. Messen kann man dieses Phänomen mit der CD-Spektroskopie (CD: Circular dichroismus). Im Falle des chiral substituierten Phthalocyanins wäre ein Signal im CD-Spektrum zu erwarten. Auf molekularer Ebene bedeutet das, dass ein effektiver, chiraler Informationstransfer der chiralen Seitengruppen auf den Pc-Chromophor stattgefunden hat. Im Vergleich zu Pcs mit optisch aktiven Alkylgruppen^[194,302] zeigen Pcs mit chiralen Arylsubstituenten^[180,303-306] in vielen Fällen eine verstärkte asymmetrische Übertragung auf das Phthalocyanin. Als Folge zeigen die arylsubstituierten Pcs stärkere CD-Signale. Die chiralen Substituenten am Pc können außerdem bewirken, dass die Aggregation der Chromophore in einer chiralen, supramolekularen Struktur abläuft. Hierbei können sich beispielsweise helikal geordnete Phthalocyaninstapel bilden. Die Ausbildung einer derartigen supramolekularen Helix scheitert jedoch in den meisten Fällen an der zu großen sterischen Hinderung der aromatischen Substituenten.^[115] Unter der Substanzklasse der Phthalocyanine sind jedoch Beispiele bekannt, bei denen eine supramolekulare, chirale Überstruktur in Lösung nachgewiesen wurde.^[307] Zhang und Mitarbeiter konnten zeigen, dass chirale Alkyle, die über einen -O-Biphenyllinker- am Phthalocyanin angebracht sind zum einen den chiralen Informationstransfer auf das Phthalocyanin und zum anderen eine helikale Überstruktur in Lösung ermöglichen.^[115] Die genaue, nicht-kovalente Wechselwirkung war in diesem Fall eine Mischung aus der Koordination des O-Substituenten und dem Zink(II)-Ion eines benachbarten Moleküls sowie die π - π -Wechselwirkung der π -Systeme der beiden benachbarten Pcs. Die supramolekulare Chiralität war ausschließlich in nicht koordinierenden Lösungsmitteln (CHCl₃) zu beobachten. In diesem Fall erfolgt durch die Bildung des chiralen Aggregats

unmittelbar eine Veränderung des Absorptionsspektrums. Die Bandenform lässt auf das Vorliegen von *H*-Aggregaten schließen. Durch das Entstehen eines Signals im CD-Spektrum erfolgt unweigerlich eine Veränderung der UV/Vis-Absorptionseigenschaften des Moleküls. Je nach Bandenform liegt das chirale Aggregat auf molekularer Ebene als *J*- oder als *H*-Aggregat vor (Kapitel 1.2.1).

Chirale Exziton-Theorie

Bei dieser Theorie wird die Chiralität einzelner Moleküle beziehungsweise Chromophoren betrachtet.^[307-308] Wenn ein Chromophor einen chiralen Substituenten trägt, kann dieser Substituent seine chirale Information auf molekularer Ebene auf den Chromophor übertragen. Diese Chiralitätsübertragung kann am Circular dichroismus des Moleküls erkannt werden. Das erzeugte Signal im CD-Spektrum spiegelt das asymmetrische Feld wieder, welches das Molekül umgibt. Dieser Fall wird als „*extrinsisch optisch aktiv*“ bezeichnet. Im Falle einer Unsymmetrie bezüglich des planaren Makrozyklus bezeichnet man die optische Aktivität als „*intrinsisch*“. In beiden Fällen können CD-Signale erzeugt werden.^[309]

Supramolekulare Chiralität

Die helikale Chiralität der Porphyrinchromophore im Aggregat wird physikalisch durch die Richtung und Kupplung der jeweiligen Monomer-Dipole definiert. Nach der semi-empirischen Methoden von Nakanishi kann die Art des Cotton-Effektes (positiv oder negativ) einen direkten Zusammenhang zur helikalen Drehrichtung im supramolekularen Aggregat geben (siehe Abbildung 18).^[309-313]

Der Cotton-Effekt

Der Cotton-Effekt ist ein Phänomen der optischen Aktivität. Er ist nach seinem Entdecker, dem Physiker Aimé Cotton, benannt. Der Cotton-Effekt spiegelt sich als bestimmte Bandenform im CD-Spektrum eines Moleküls wieder und stellt genauer die Änderung des Circular dichroismus in der Nähe einer Absorptionsbande dar.^[310] Hierbei ergeben sich zwei mögliche Effekte. Entweder variiert das CD-Signal, bei sinkender Wellenlänge, zuerst ins Positive und anschließend ins Negative (positiver Cotton-Effekt) oder umgekehrt (negativer Cotton-Effekt). Abbildung 18 zeigt einen positiven Cotton-Effekt (rote Linie), der von Kronenether-substituierten Pcs hervorgerufen wurde.^[296] Für bestimmte chirale, supramolekulare Strukturen ergeben sich definierte Cotton-Effekte. Auf diese Art und Weise lassen sich auch chirale Überstrukturen identifizieren. Beispielsweise kennzeichnet eine α -Helix oder eine β -

Faltblattstruktur eines Polypeptids einen positiven Cotton-Effekt. Ein negativer Cotton-Effekt stellt bei Polypeptiden eine ungeordnete Struktur dar.

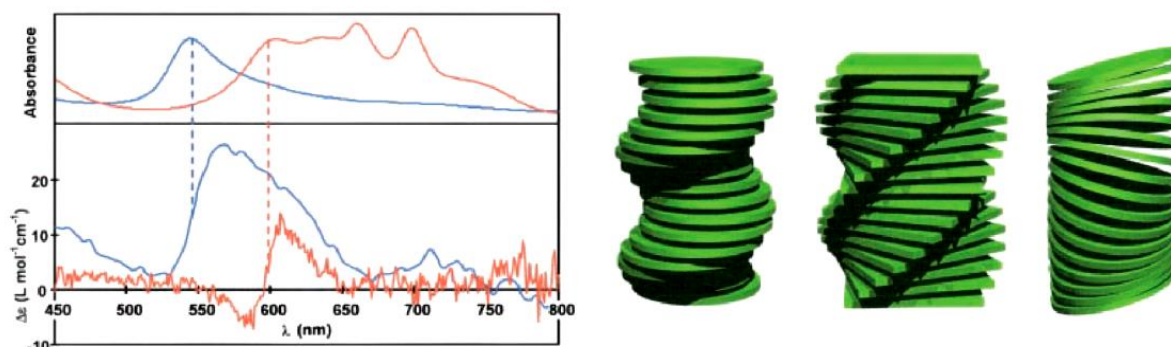


Abbildung 18 Links: UV/Vis- und CD-Spektren von Kronenether-substituierten H₂Pcs. Engelkamp und Mitarbeiter zeigten, dass diese Phthalocyanine in aggregierter Form (rote Linie) einen positiven Cotton-Effekt im CD-Spektrum hervorrufen.^[296] Dies lässt auf Helices schließen. Rechts: Drei Varianten für derartige Helices, die durch Tetrapyrrolmakrozyklen gebildet werden können. Diese Abbildung ist aus Engelkamp 1999 entnommen.^[296] Copyright © 1999 by the American Association for the Advancement of Science.

Chirale, helikale, supramolekulare Phthalocyanine

Phthalocyanine die eine helikale supramolekulare Struktur ausbilden, stoßen in der Nanotechnologie auf großes Interesse. Mögliche Anwendungsbereiche betreffen die helikale Kristallisation von Proteinen, die sogenannte chirale Wahrnehmung (engl.: chiral sensing), die Opto-Bioelektronik sowie auch klassische Anwendungsgebiete wie die Katalyse und die Biochemie.^[180,302,304] Eine gute Übersicht über die Thematik von optisch aktiven Porphyrinen und Phthalocyaninen geben die Reviews von Lu^[309] und Kobayashi^[302]. Mittlerweile sind einige Synthesen veröffentlicht worden, in denen Phthalocyanine mit chiralen Substituenten hergestellt wurden. Hierbei wurde das Ziel verfolgt, mit diesen Molekülen helikale Aggregate zu erzeugen. Da das Anbringen von chiralen Substituenten an der Peripherie des Phthalocyanins dem Molekül nicht grundsätzlich die Fähigkeit verleiht, supramolekulare Helices zu bilden, erfolgte bei einigen dieser chiralen Phthalocyanine keine helikale Aggregation.^[303] Als nicht-chirale Aggregate sind hierbei klassische, nicht-chirale, lineare *H*- oder *J*-Aggregate gemeint. Phthalocyanine mit chiralen Alkylgruppen zeigten in Lösung zwar oft keine Helices, die entsprechenden, gezielt synthetisierten Nanoaggregate aber schon. Diese Nanoaggregate weisen in den meisten Fällen starke CD-Signale auf.^[115,180,186,194-195,314-315]

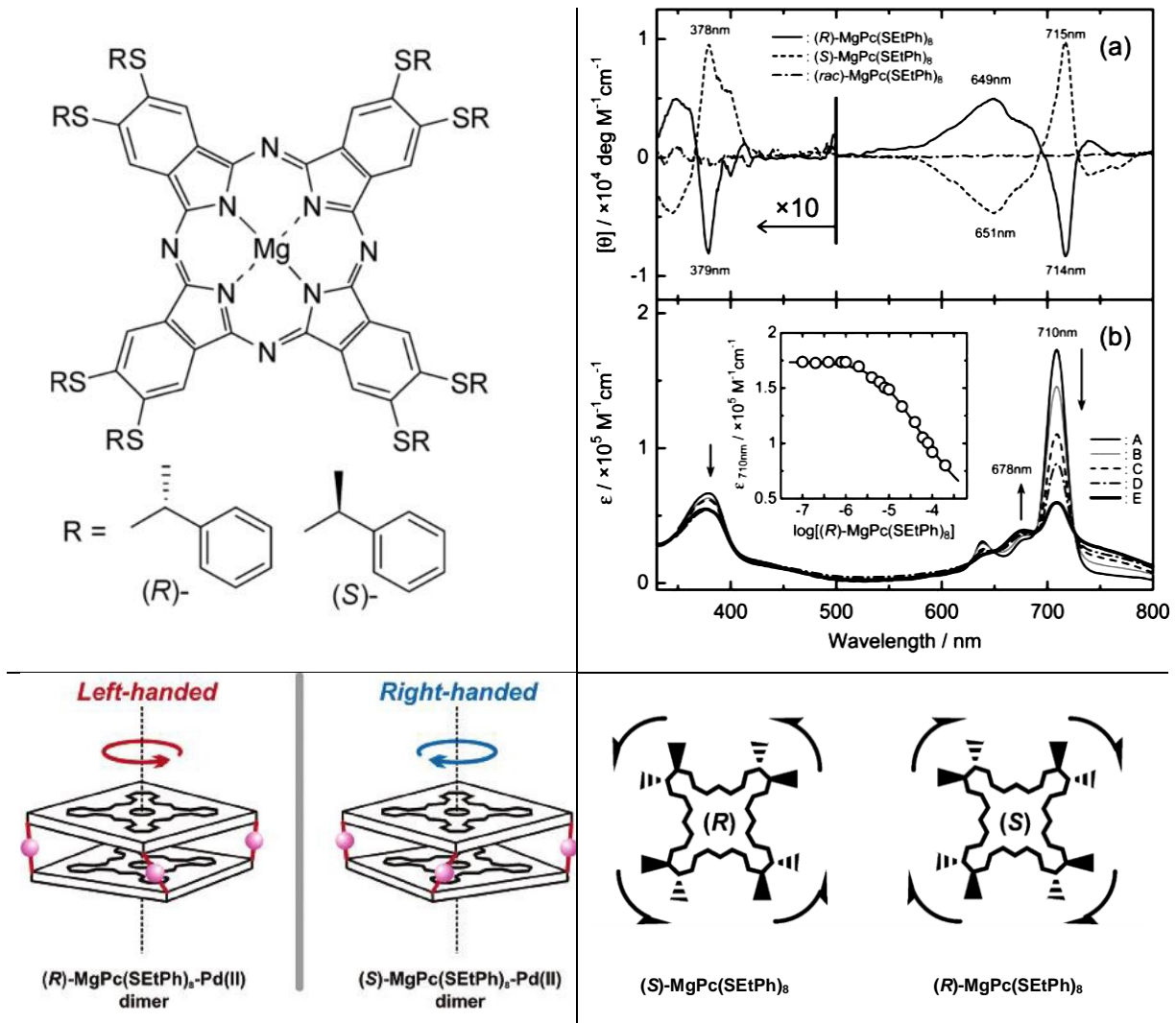


Abbildung 19 Oben links: Von Adachi und Mitarbeitern. synthetisiertes Mg(II)phthalocyanin mit chiralen Substituenten. Oben rechts: (a) CD-Spektrum der beiden enantiomeren Pcs. Die (R)-Pcs und (S)-Pcs zeigen klar ersichtlich exakt gegenläufige Cotton-Effekte. (b) Das entsprechende Absorptionsspektrum. Die Aggregat-Bande liegt genau auf der Höhe des Cotton-Effektes im CD-Spektrum. Unten links: Durch Zugabe von Pd(II) werden chirale Helices gebildet. Unten rechts: Die Chiralität wird durch die chiralen SEtPh-Substituenten an der Peripherie des Pcs hervorgerufen. Alle Abbildungen wurden aus Adachi 2006 entnommen.^[316-317] Copyright © 2006 American Chemical Society.

Nur in wenigen Fällen konnte gezeigt werden, dass Phthalocyanine mit chiralen Substituenten auch ohne Nanoaggregatsynthese in der Lage waren die gewünschten helikalen Aggregate zu bilden.^[302,304,307,318-319] Zudem gibt es Fälle, in denen die helikale Chiralität erst durch Additive wie beispielsweise Pd(II)Cl₂ oder Pd(II)-BINAP induziert werden musste.^[316-317] Nolte zeigte 1999 in einer bemerkenswerten Veröffentlichung in der Zeitschrift *Science*, dass durch Zugabe von Alkalimetallionen zu gelösten Phthalocyaninen mit chiralen Kronenether-Substituenten gezielt Helices erzeugt werden können.^[241,296] Die drei möglichen Helix-Formen, die derartige

Phthalocyanine ausbilden können, sind in Abb. 18 dargestellt. Zhang und Mitarbeiter zeigten, dass chirale BINAP (2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) Substituenten ebenfalls eine helikale Anordnung auf der makromolekularen Ebene induzieren können. Bei dieser Veröffentlichung ist zu beachten, dass auch hier das Lösungsmittel eine entscheidende Rolle bei der Bildung der helikalen Strukturen spielte. Die chiralen Aggregate konnten nur in Hexan und nicht in Chloroform nachgewiesen werden.^[180] Zhang zeigte weiterhin, dass auch Mentholsubstituenten am Phthalocyanin zu einer helikalen Aggregation führen können. Auch hier spielt das Lösungsmittel eine entscheidende Rolle. In nicht koordinierenden Lösungsmitteln wie beispielsweise Chloroform zeigte sich keinerlei CD-Signal. Sobald Methanol zugegeben wurde, entstanden jedoch die gewünschten Helices.^[314] Fujiji und Mitarbeiter konnten die Bildung von Helices von Ni(II)Pcs mit chiralen Amiden in Chloroform, Tetrahydrofuran und *o*-Dichlorobenzol beobachten.^[306] Obwohl es in den letzten zwei Jahrzehnten einige Studien zur helikalen Aggregation von Tetrapyrrolmakrozyklen gegeben hat, muss darauf hingewiesen werden, dass die Synthese und Untersuchung solcher Verbindungen zum Teil mit enormen Aufwand verbunden sind. In vielen Fällen solcher chiraler Aggregate werden meist Magnesium(II)- oder Zink(II)-Ionen als Zentralmetalle verwendet. Das Metall-Ion im Zentrum des Tetrapyrrolrings kann helfen durch eine Metall-Substituent-Wechselwirkung die Ausbildung der Helix entscheidend zu beeinflussen.^[115,170-172,181,194-195,202-204,239] Die Konfiguration der Helix kann sich abhängig vom Zentralatom im Pc auch ändern. Sun und Mitarbeiter konnten zeigen, dass in ihrem Fall Zink(II) und Kupfer(II) als Zentralatom im Pc eine rechtsdrehende und Nickel(II) eine linksdrehende Helix hervorruft.^[194] Die Position der Substituenten am Phthalocyaninring spielt ebenfalls eine wichtige Rolle in Bezug auf die Bildung von Helices in Lösung.^[195] Die meisten Phthalocyanine haben ihre Substituenten an der äußeren β -Position (siehe Kap. 1.1.3). Im Falle von supramolekularen Wechselwirkungen wird so versucht, die sterische Hinderung der Substituenten zu erniedrigen.^[180,194,244,296,306,314,317-319] Die α -Position bringt zwar eine höhere sterische Hinderung mit sich, jedoch ist, im Falle eines chiralen Substituenten, die Asymmetrie näher am Chromophor.^[195] Dies sollte zu einem verstärkten CD-Signal führen. Als Voraussetzung für die Bildung einer chiralen, supramolekularen Struktur muss in irgendeiner Form eine chirale Information im Molekül vorliegen. Diese chirale Information kann entweder direkt über einen nah am Chromophor liegenden chiralen Substituenten oder einen aromatischen Substituenten, der durch Drehung aus der Ebene eine axiale Chiralität hervorruft (z.B. Triazole, Imidazole, Phenyle...), erzeugt werden. Des Weiteren kann die chirale Information auch durch sehr große chirale Substituenten (z.B. Kohlenhydrate), die sich durch die sterische Hinderung

entsprechend anordnen müssen, erzeugt werden. Kohlenhydrate als chirale Substituenten sind in der subramolekularen Chemie eher ungewöhnlich. Dennoch haben Tamaru und Mitarbeiter 2001 gezeigt, dass Kohlenhydrate als Substituenten an einem Porphyrinmolekül in der Lage sind, ihre Chiralität effektiv auf eine supramolekulare Struktur zu übertragen. Hierbei bildeten sich, je nach Konfiguration des anomeren Zentrums, eindimensionale, links oder rechtsdrehende Helices (Abb. 20).^[320-321]

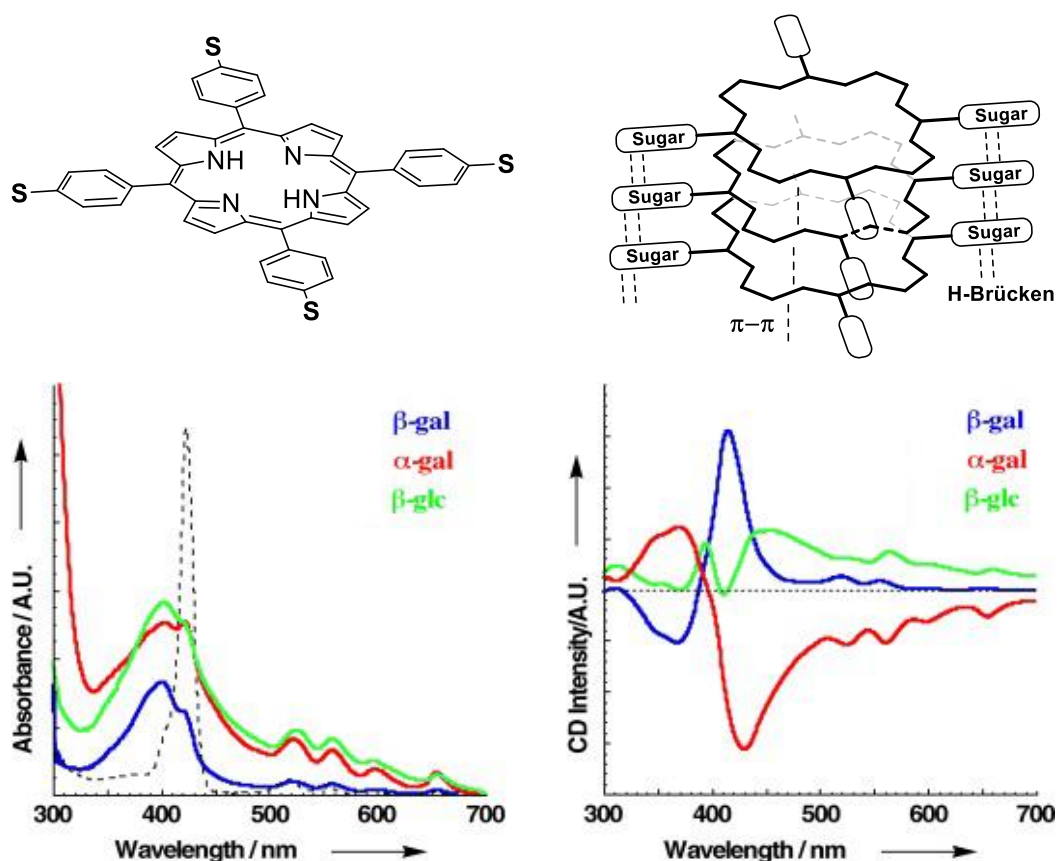


Abbildung 20 Oben links: Das von Tamaru und Mitarbeiter synthetisierte Tetraphenylporphyrinmolekül trägt vier über das anomere Zentrum verknüpfte Kohlenhydratreste (S: α -, β -Gal, β -Glc).^[321] Oben rechts: In Lösung aggregierte Form des TPP-Moleküls. Hierbei ist die Aggregationswechselwirkung eine Mischung aus einer intermolekularen π - π -Wechselwirkung der Tetrapyrrolmakrozyklen und den intermolekularen Wasserstoffbrücken der Hydroxylgruppen der Kohlenhydrate. Unten links: Absorptionsspektren der drei aggregierten TPP-Derivate in DMF/Benzylalkohol (1:3). Das Monomer ist gestrichelt dargestellt (in DMF/Benzylalkohol (1:2)). Unten rechts: CD-Spektren der kohlenhydrattragenden TPP-Moleküle in DMF/Benzylalkohol (1:3). Interessant ist, dass α - und β -verknüpfte Galactosesubstituenten gegenläufige Cotton-Effekte erzeugen. Die Spektren sind aus Kawano, 2004 entnommen.^[320] Copyright © 2004 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

1.3 Die Photodynamische Therapie

Die erste wissenschaftliche Dokumentation, dass visuelles Licht beziehungsweise Sonnenlicht, schädlich auf Zellen oder biologische Systeme wirken kann, stammt aus dem Jahr 1888. Marcacci zeigte in dieser Veröffentlichung, dass die Vergärung von Amphibieneiern und Pflanzenalkaloiden unter Einwirkung von Sonnenlichts stark beeinträchtigt ist.^[322] Neben den wissenschaftlichen Arbeiten von Nils R. Finsen (siehe Einleitung) ist besonders die wissenschaftliche Arbeit von Prof. Tappeiner und Oscar Raab hervorzuheben. 12 Jahre nach der Veröffentlichung von Marcacci zeigte der junge Medizinstudent Oscar Raab von Prof. Hermann von Tappeiner, dass unter der Zugabe von lichtabsorbierenden Verbindungen, in Kombination mit Sonnenlicht, der Tod von Pantoffeltierchen herbeigeführt werden konnte. Näher betrachtet fand Raab heraus, dass die scheinbare Toxizität von Acridin von Tag zu Tag stark variierte. Er bemerkte jedoch bald, dass die Toxizität von der Intensität des Sonnenlichts im Labor abhing. Des Weiteren konnte er zeigen, dass niedrige Konzentrationen von Acridin und von einigen anderen Farbstoffen wie beispielsweise Eosin, die im Dunkeln keine Wirkung hatten, eine schnelle Abtötung von Pantoffeltierchen unter Lichteinfluss einleiteten. Die verwendeten Lichtexpositionen waren in Abwesenheit der Farbstoffe für die Organismen ohne Wirkung. Da ein großer Zeitraum seiner Forschungsarbeit im Wintersemester stattgefunden hatte, konnte er das täglich stark schwankende Sonnenlicht auf seine Ergebnisse zurückführen. Mit einem Prismenmonochromator und Flüssiglichtfiltern zeigte er, dass nur die Wellenlängen des von den sensibilisierenden Farbstoffen absorbierten Lichts die Pantoffeltierchen wirksam abtöten. Zusammenfassend hat Raab den photosensitiven Prozess von Farbstoffen nachgewiesen und gezeigt, dass die untersuchten Farbstoffe, abhängig von ihrem Absorptionsmaximum, photodynamisch aktiv sind. Raabs Dissertation wurde später im Jahr 1900 veröffentlicht.^[323] Von Tappeiner veröffentlichte Raabs Untersuchungen, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Fluoreszenz und dem Tod von Zellen unter Lichteinfluss auseinandersetzten.^[324] Die durch Licht aktivierbaren und energieübertragenden Verbindungen wurden hierbei erstmals „*Photosensibilisatoren*“ genannt. Zwei Jahre später vervollständigte er das Photosensibilisierungskonzept, indem er den Zusammenhang zwischen dem Photosensibilisator und Sauerstoff herstellte.^[325] Die drei essenziellen Bestandteile des Photosensibilisierungskonzeptes sind Licht, der Photosensibilisator und Sauerstoff. Ihre kombinierte Anwendung wurde von Tappeiner und Jodlbauer in der sogenannten „*Photodynamischen Wirkung*“ zusammengefasst.^[326-327] Der Anwendung dieses Konzeptes entsprang im Anschluss eine Kooperation zwischen dem Dermatologen Jesionek und von Tappeiner. Sie untersuchten

die Anwendung von Eosin und Licht auf Hautkrebszellen.^[328] Diese medizinische Anwendung legte den Grundstein für die Photodynamische Therapie (PDT) als Behandlungsmethode von Tumoren, Atheromen, rheumatischer Arthritis, altersbedingter Makulardegeneration oder zur Sterilisierung von Blut.^[329-330] In der Dermatologie wird die PDT als Therapie von Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen,^[331-332] bei vorkrebsartigen Hautkonditionen wie Aktinische Keratose und bei Akne vulgaris eingesetzt.^[333-334] Neben den bereits genannten, klassischen medizinischen Anwendungsgebieten beschäftigt sich die heutige Forschung auch in anderen Bereichen, wie beispielsweise dem Umweltschutz, mit der Anwendbarkeit des photodynamischen Prozesses.^[335-336] Mittlerweile gibt es eine Vielzahl an unterschiedlichen Substanzklassen, die in der Theorie als Photosensibilisatoren geeignet sind. Hierzu gehören Porphyrine, Chlorine und Bacteriochlorine, Phthalocyanine sowie Phenothiazinfarbstoffe.^[4,329,337-342] Derivate des makrozyklischen Tetrapyrrols gehören heutzutage zu den vielversprechendsten Photosensibilisatorotypen. Diese Substanzklassen schließen Porphyrine, Porphycene, Chlorophylle, Phthalocyanine, Porphyrazine und Naphthalocyanine ein. Porphyrine sind durch ihr natürliches Vorkommen prädestiniert für die PDT, da sie die grundlegenden Absorptions- und Emissionseigenschaften, die für diese Lichttherapieform benötigt werden, bereits mitbringen. Das erste historisch isolierte Porphyrin ist das Hämatoporphyrin. Dieses wurde mithilfe von konzentrierter Schwefelsäure und Ethanol aus Blut isoliert und 30 Jahre später von Hoppe-Seyler Hämatoporphyrin genannt.^[343] Die Wirkung beim Menschen als Photosensibilisator wurde ein halbes Jahrhundert später in den 1920er Jahren durch Meyer-Betz in einem Selbstversuch bewiesen. Bei diesem Selbstversuch injizierte er sich eine Lösung aus Hämatoporphyrin und setzte seinen Körper dem Sonnenlicht aus, was zu starken Schwellungen, Ödemen und langanhaltenden Schmerzen führte.^[344-346]

Krebs oder Neoplasie (Krankheiten, bei denen Gewebe unkontrolliert wächst) ist mit 8.8 Millionen Todesfällen im Jahr 2016 die zweithäufigste Todesursache auf der Erde (nach der WHO). Die Photodynamische Therapie ist eine der selektivsten Behandlungsmethoden, um bei derartigen Erkrankungen erkranktes Gewebe gezielt zu zerstören. Dabei ist sie zweifach selektiv. Das bedeutet, dass durch zwei methodische Bedingungen gewährleistet wird, dass nur das tumoröse Gewebe zerstört wird. Im Falle der PDT ist damit die Selektivität durch die Anreicherung des Photosensibilisators im Tumorgewebe und die Selektivität der bestrahlten Fläche gemeint. Nur an den Stellen, die bestrahlt werden, wird auch Zellgewebe selektiv zerstört.^[347] Da Sauerstoff in den meisten Zellen vorliegt, wird dieser Faktor normalerweise nicht als Selektivitätsfaktor mitgezählt. Zwar kann die Sauerstoffmenge in den Tumorzellen

variieren, und dadurch die Therapie in ihrer Effektivität beeinflussen, aber eine Therapie ist bereits bei verhältnismäßig geringen Sauerstoffmengen möglich. Des Weiteren hat die PDT sehr geringe Nebeneffekte auf gesundes Gewebe. Sie hat viele Vorteile gegenüber den klassischen, medizinischen Behandlungsmethoden von tumorösem Gewebe und hat sich daher als vielversprechendes Therapeutikum gegen Krebs und andere destruktive Gewebsveränderungen etabliert. Da aber auch die PDT nicht allumfassend ist, kann man sie als zusätzliche, minimal-invasive Photochemotherapie ansehen.

Allerdings wird Krebs noch immer in den allermeisten Fällen durch chirurgische Eingriffe, klassische Bestrahlungstherapien oder durch Chemotherapie bekämpft.^[348-352] Alle drei Methoden sind invasiv. Bei der chirurgischen Entfernung des Tumorgewebes wird das Gewebe schnell und direkt entfernt. Jedoch ist die Effektivität dieser Methode stark abhängig von der physischen Verfassung des Patienten und von dem jeweiligen Krebsstadium.^[353] Zusätzlich kann nicht direkt sichtbares Krebsgewebe übersehen werden, was sich negativ auf die Wiederausbruchsrates auswirkt. Die Behandlung des Krebsgewebes durch Chemotherapie und Bestrahlung führt in vielen Fällen zur Zerstörung der Krebszellen. Diese Therapieform bringt jedoch unweigerlich viele Nebenwirkungen mit sich, da gesunde Körperzellen ebenfalls Schaden bei der Behandlung nehmen.^[354-355] Mit ihrem minimal-invasivem Ansatz stellt die PDT eine Chance dar, bisher schwierig behandelbare Krebstypen zu therapieren.

1.3.1 Das photophysikalische Prinzip der PDT

Das Prinzip der Photodynamischen Therapie basiert grundlegend auf den drei oben genannten Komponenten. **Sauerstoff**, **Licht** und einem **Photosensibilisator (PS)**. Alle drei Komponenten sind einzeln betrachtet nicht giftig für den Körper. Zusammen sind sie jedoch in der Lage, auf zellulärer Ebene cytotoxische Verbindungen zu erzeugen. Das hat zur Folge, dass die betroffenen Zellen durch Nekrose, Apoptose oder Autophagie zerstört werden.^[356-358] Welcher der drei Zellabbaumechanismen letztendlich eingeleitet wird, ist abhängig vom Zelltyp, der Bestrahlungsdosis, dem Typ des Photosensibilisators oder von anderen Therapiekonditionen.^[359] Der Zellabbau wird in Kap 1.3.4 diskutiert. Für die Cytotoxizität sind letztendlich Singulett-sauerstoff ($^1\text{O}_2$) und andere Sauerstoffradikale verantwortlich.^[329,360-361] Um diese cytotoxischen Verbindungen zu erzeugen, muss der Photosensibilisator zuerst selbst von Licht angeregt werden. Nachdem sich ein Photosensibilisator im zellulären Gewebe befindet, kann der Ablauf der PDT in die photophysikalische Anregung des PS und der chemischen Reaktion mit zellulären Substraten unterteilt und wie folgt dargestellt werden.

Anregung des Photosensibilisators

Das Gewebe, in dem sich der Photosensibilisator befindet, wird mit Licht bestrahlt. Die Wellenlänge des Lichts entspricht optimalerweise dem Absorptionsmaximum des PS (**Absorption**). Dabei wird der Photosensibilisator ^1PS aus seinem Singulett-Grundzustand S_0 in seinen elektronisch angeregten Singulett-Zustand S_1 ($^1\text{PS}^*$) angeregt. Dieser angeregte Zustand ist sehr kurzlebig und kann durch drei photochemische Reaktionsmechanismen stabilisiert werden. Diese Stabilisierung kann entweder durch eine strahlende Desaktivierung (**Fluoreszenz**: $\tau = 1 \cdot 10^{-9}$ s), durch eine überwiegend thermische, nicht strahlende Desaktivierung (**Innere Umwandlung**: $\tau = 1 \cdot 10^{-9}$ s) oder durch **Intersystem Crossing (ISC)** ($\tau = 1 \cdot 10^{-9}$ s) in seinen langlebigeren, angeregten Triplettzustand T_1 stattfinden ($^3\text{PS}^*$). Der angeregte Triplettzustand des Photosensibilisators $^3\text{PS}^*$ ist essenziell für das Gelingen einer photodynamischen Therapie.

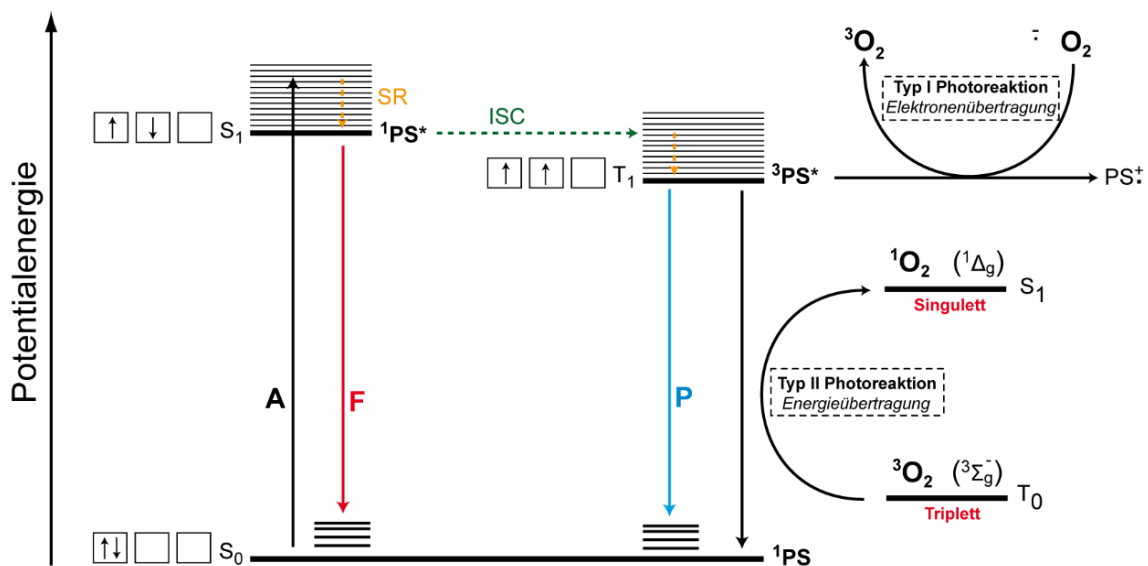


Abbildung 21 Auf einen Photosensibilisator bezogenes, vereinfachtes Jablonski-Termschema. **A**: Absorption, **F**: Fluoreszenz, **P**: Phosphoreszenz, **SR**: Schwingungsrelaxation, **ISC**: Intersystem Crossing, **PS**: Photosensibilisator. Rechts im Bild sind die beiden möglichen Reaktionswege für die Photoreaktion des angeregten Photosensibilisators dargestellt (Typ 1 und 2). Eine detaillierte Darstellung der Typ 1- und 2-Reaktionen befindet sich in Abbildung 22.

Der eigentliche Schlüsselfaktor bei den photophysikalischen Vorgängen in der PDT ist also das **ISC** von $^1\text{PS}^*$ zu $^3\text{PS}^*$. Graphisch ist die Bildung von $^3\text{PS}^*$ in einem vereinfachten Jablonski-Termschema (Abb. 21) verdeutlicht. Aus dem angeregten Triplettzustand kann der $^3\text{PS}^*$, sowie aus seinem angeregten Singulettzustand, durch strahlende Desaktivierung (**Phosphoreszenz**: τ

= $1 \cdot 10^{-2}$ s) oder durch nicht strahlende, thermische Desaktivierung (**Intersystem Crossing**: $\tau = 1 \cdot 10^{-3}$ s) wieder in seinen Singulett-Grundzustand S_0 zurückfallen. Diese Übergänge sind jedoch aufgrund der verbotenen Spinumkehr (Phosphoreszenz) und hohen Energielücke (Intersystem Crossing) mit Lebenszeiten von μs bis ms sehr langlebig.^[362]

Anregung von Sauerstoff und biologischen Substraten

Das Zeitfenster, das dem Photosensibilisator in seinem angeregten Triplettzustand bleibt, reicht aus, um Reaktionen mit Substratmolekülen einzugehen. Diese Verweilzeit ist neben dem oben beschriebenen **ISC** zum T_1 -Zustand die entscheidende photophysikalische Größe für eine erfolgreiche PDT. Ein guter Photosensibilisator zeichnet sich also durch eine lange Verweilzeit im angeregten Triplettzustand sowie durch hohen Quantenausbeuten aus. Neben diesen beiden Mechanismen kann auch eine photochemische Reaktion zwischen $^3\text{PS}^*$ und Molekülen der Lösung stattfinden. Letztere ist der entscheidende, chemische Reaktionsmechanismus für die Verwendung eines Photosensibilisators in der PDT. Die Reaktion des Photosensibilisators findet vorwiegend mit dem im Zellmedium vorhandenen Sauerstoff statt und kann weiterhin in Energie- oder Elektronenübertragungsreaktionen unterteilt werden. Beide Reaktionen führen zur Bildung von hochreaktiven, zytotoxischen „reaktiven Sauerstoffspezies“ (engl.: reactive oxygen species - ROS).^[363-364] Die Bildung dieser ROS ist im Folgenden aufgelistet und anschaulich in der Abbildung 22 verdeutlicht.

*Typ I Mechanismus: **Elektronenübertragung*** vom PS auf Sauerstoff oder andere Substrate. Wenn $^3\text{O}_2$ als Elektronenakzeptor das Elektron vom PS übertragen bekommt, resultiert dies in der Bildung von Superoxidanionen $\text{O}_2^{\dot{-}}$, die eine sehr niedrige Reaktivität besitzen. Diese können zwar auch mit Substraten reagieren, aber wenn jedoch Protonen zugegen sind, kann $\text{O}_2^{\dot{-}}$ noch leichter zu Wasserstoffperoxid und Hydroxylradikalen weiter reagieren. Diese können wiederum ebenfalls mit umliegenden Substraten unter Oxidation reagieren.

*Typ II Mechanismus: **Energieübertragung*** vom PS auf jedes Substrat, das einen energetisch niedriger liegenden Triplettzustand als der PS hat. Da die meisten zellulären Substrate aufgrund ihrer zu energiereichen Triplettzustände nicht in Frage kommen, übernimmt diese Aufgabe der in jeder Zelle vorkommende Triplett-Sauerstoff $^3\text{O}_2$. Seine Anregung zu Singulett-Sauerstoff $^1\text{O}_2$ gelingt mit einer Energie-Differenz von nur 22.5 kcal sehr einfach. Aufgrund eines leeren π_z^* -Orbitals ist $^1\text{O}_2$ sehr elektrophil und folglich extrem reaktiv und cytotoxisch. Dazu kommt, dass die Auswahlregeln eine Rückkehr zum Grundzustand verbieten, was eine sehr

lange Lebenszeit in Lösung zur Folge hat (3-4 μs in wässrigen Medien und einige 10 μs in lipophiler Umgebung). Diese Langlebigkeit verleiht $^1\text{O}_2$ die Chance, in wässriger Lösung über verhältnismäßig lange Strecken zu diffundieren. Mit einem Diffusionskoeffizienten in wässriger Lösung von $2\text{-}4 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, beträgt der sphärische Diffusionsradius jedoch lediglich 100 nm.^[365] Der Grund hierfür ist, dass in zellulärer Umgebung dem $^1\text{O}_2$ viele Reaktionspartner zur Verfügung stehen, mit denen er umgehend reagiert. Letztendlich führen die gezeigten Eigenschaften von $^1\text{O}_2$ dazu, dass in seiner Anwesenheit verschiedene Verbindungen im zellulären Medium oxidiert werden.^[347]

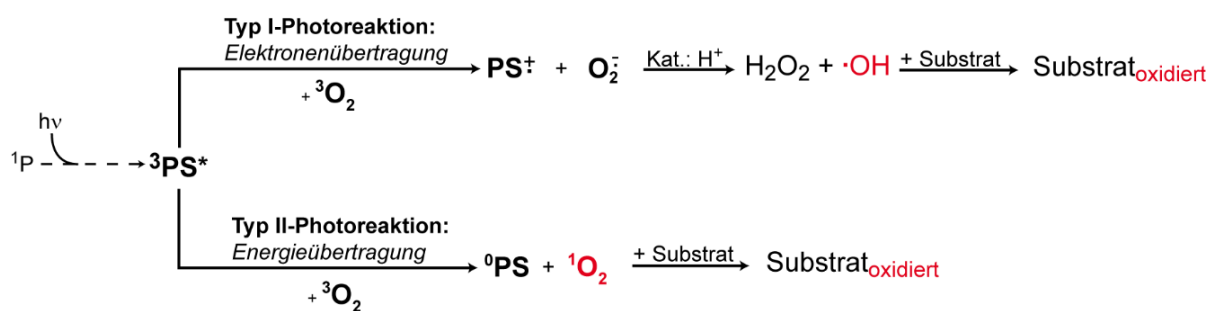


Abbildung 22 Auf Abbildung 21 folgend: eine genauere Betrachtung der möglichen Oxidationsreaktionen.

Die beiden Reaktionsmechanismen Typ I und Typ II stehen zellulär in Konkurrenz zueinander. Jedoch muss beachtet werden, dass die Energieübertragung von ^3P auf $^3\text{O}_2$ um ein vielfaches schneller ist als die Elektronenübertragung auf $^3\text{O}_2$ unter Bildung eines Superoxidradikals. Weniger als eins von hundert Sauerstoffmolekülen bildet ein O_2^- -Radikal, wenn es mit dem Photosensibilisator reagiert. Daher ist die Quantifizierung der $^1\text{O}_2$ -Bildung durch einen Photosensibilisator eine wichtige Größe, um seine photodynamische Aktivität vorausszusagen. Da Singulett-Sauerstoff bei 1270 nm im nahen Infrarotbereich Lumineszenz zeigt, kann durch die Messung dieses Signals die Singulett-Sauerstoff-Quantenausbeute Φ_Δ errechnet werden. Da die Konzentration des Sauerstoffes ein entscheidender Faktor für die genannten Reaktionsmechanismen und die Löslichkeit von Sauerstoff in Wasser weniger gut als in organischen Lösungsmitteln ist, kann je nach Reaktionsbedingungen auch der Typ I Mechanismus bevorzugt werden. Aus diesem Grund müssen die Messbedingungen stets mit in die getroffenen Aussagen über die Φ_Δ und die damit verbundene Effektivität eines PS einbezogen werden. Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten für die Reaktion von Metylenblau als PS oder Singulett-Sauerstoff mit typischen Substratmolekülen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Verschiedene Reaktionsprodukte ausgehend von ^3P oder $^1\text{O}_2$ und einem biolog. Substrat.^[363]

Substrat	^3P : Methylenblau		$^1\text{O}_2$	
	Typ I [$\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$]	Reaktionsprodukt	Typ II [$\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$]	Reaktionsprodukt
Methionin	3.5×10^7	Methional	2.9×10^7	Methioninsulfoxid
Histidin	3.3×10^6	Mischung aus Aminen und Carbonsäuren	1.3×10^8	Endoperoxide, welche zu Ketonen zerfallen
Guanosin	2.4×10^9	Dimere polyketone Phodoaddukte	4.7×10^8	Endoperoxide und Ketonderivate

Basierend auf der elektrophilen Natur der oben angesprochenen Zwischenprodukte der Photosensibilisierung ($^1\text{O}_2$ und $\cdot\text{OH}/\text{H}_2\text{O}_2$) können diese mit unterschiedlichen Substraten des Zellmediums reagieren. Typische Substrate sind Moleküle mit elektronenreichen funktionellen Gruppen. Radikalisch nach Typ 1 reagieren bevorzugt Doppelbindungen unter Bildung von allylischen Hydroperoxiden, Epoxiden oder Peroxiden. Der Reaktionsmechanismus nach Typ II zielt in biologischen Systemen bevorzugt auf die Oxidation von Thiolen und Thioethern (Produkte: Sulfoxide, Sulfonsäuren), Phenolen (Produkte: Chinone), Diene und Heterocyclen (Produkte: 1,4-Addition zu Endoperoxiden) und Olefine (Produkte: 1,2-Addition zu 1,2-Dioxetane, sowie Schenk-En-Reaktion zu allylische Hydroperoxiden). Da Aminosäuren viele der hier angesprochenen funktionellen Gruppen besitzen, sind sie meist stark von der oxidativen Wirkung der PS und $^1\text{O}_2$ betroffen. An dieser Stelle muss eine außerordentliche, zelluläre Reaktion hervorgehoben werden: die Reaktion von β -Carotinen mit Singulett-Sauerstoff. Diese Reaktion stellt eine Nebenreaktion zu den oben genannten Mechanismen dar. Der Grund hierfür ist, dass β -Carotine durch viele konjugierte Doppelbindungen einen so niedrig liegendes Triplett-Energieniveau haben, dass $^1\text{O}_2$ seine Energie auf sie übertragen kann. Diese Tatsache erklärt die photoschützende Wirkung solcher Verbindungen auf den Körper.

1.3.2 Photosensibilisatoren

In der Theorie besitzen viele Verbindungen das Potenzial als Photosensibilisatoren eingesetzt zu werden. Zu den wichtigsten Substanzklassen gehören die Porphyrine, Chlorine, Bacteriochlorine, Chlorophylle und Phthalocyanine.^[366] Diese Substanzklassen werden entweder metallfrei (zweifach protoniert) oder mit einem geeigneten Zentralatom eingesetzt. Neben den

Tetrapyrrolderivaten sind Phenothiazinsalze noch eine wichtige Photosensibilisator-Substanzklasse für die PDT.^[367-368]

Photosensibilisatoren der 1. Generation

Der erste zugelassene Photosensibilisator aus dem Jahre 1993 ist das oben bereits angesprochene Hämatoporphyrin. Dabei handelt es sich um ein derivatisiertes Hämatoporphyrin (HpD), das unter dem Markennamen Photofrin[®] als Photosensibilisator für die PDT auf den Markt kam. Es wird bis heute weltweit gegen viele unterschiedliche Tumorarten eingesetzt, obwohl es weit entfernt vom idealen Photosensibilisator mit einer Absorptionsbanke von $\lambda = 630 \text{ nm}$ ist. Photofrin wird im Detail in Kap. 1.3.3 beschrieben. Photosensibilisatoren der ersten Generation sind meistens Substanzgemische und reichern sich nicht besonders selektiv im Tumorgewebe an. Aufgrund der nicht optimalen Photoeigenschaften müssen bei der PDT mit Photosensibilisatoren der ersten Generation Abstriche in der Gewebe-Eindringtiefe gemacht oder sehr hohe Dosen an Licht und PS verwendet werden. Dies führt in der Regel zu starken Nebenwirkungen wie beispielsweise langanhaltender Lichtsensibilität.

Photosensibilisatoren der 2. Generation

Nachdem sich die ersten Photosensibilisatoren medizinisch etabliert hatten, wurde gezielt versucht, die medizinischen und synthetischen Nachteile dieser Generation zu beheben. Dabei wurde besonders auf die Aspekte der synthetischen Reproduzierbarkeit sowie die Optimierung der photophysikalischen Parameter wie Absorptionswellenlängen ($\lambda_{\text{max}} > 650 \text{ nm}$ und $\epsilon > 10^4 \text{ cm}^{-1}$), Singulett-Sauerstoff-Quantenausbeuten Φ_{Δ} , hohe Fluoreszenz-Quantenausbeuten Φ_{FI} und Lebenszeiten im angeregten Tripletzustand geachtet. Um mit Licht tiefer in das Gewebe eindringen zu können, müssen die Photosensibilisatoren möglichst langwellige Absorptionsmaxima und hohe molare Extinktionskoeffizienten aufweisen. Aufgrund ihrer langwelligeren ($< 650 \text{ nm}$) Absorptionsmaxima rückten derivatisierte Porphyrine mit ausgedehnteren π -Systemen, Chlorine und Bacteriochlorine in den Fokus der Forschung. Ein Absorptionsfenster von 600-800 nm ist für einen Photosensibilisator optimal für die PDT. Moleküle mit Absorptionsmaxima über 850 nm haben zu niedrige Tripletzustände und sind nicht brauchbar für medizinischen Zwecke, da die Energie des Lichts ($\lambda = 850 \text{ nm}$) nicht ausreicht, um Singulett-Sauerstoff zu generieren ($\Delta E(^1\text{O}_2\text{-}^3\text{O}_2) = 1.0 \text{ eV}$).^[7] Um einen langen angeregter Zustand, hohe Φ_{FI} und hohe Φ_{Δ} gewährleisten zu können, sollten Moleküle, die in der Lage sind, intramolekulare Charge-Transfer-Reaktionen durchzuführen, unbedingt vermieden werden. Zentralmetallionen wie Zn(II) verbessern die Lebenszeiten im Tripletzustand und

werden aus diesem Grund gerne in Tetrapyrrolmolekülen als Zentralatom eingesetzt.^[131] Als direkte Verbesserung des Photofrins hat die Gruppe um Fang eine einzelne Verbindung aus dem komplexen Produktgemisch des Photofrins isoliert. Sie konnten zeigen, dass dieses einzelne Molekül („DVDMS“) deutlich bessere Eigenschaften bezüglich der photodynamischen Aktivität, eine höhere Wasserlöslichkeit und eine verbesserte Anreicherung im Tumorgewebe hat als das klinisch zugelassene Photofringemisch.^[369-370] Der Grat für die Optimierung der Eigenschaften eines Photosensibilisators ist sehr schmal. Das erklärt, warum heute immer noch Photosensibilisatoren aus den 90er und 2000er Jahren eingesetzt werden. Beispielsweise liegen die Absorptionsmaxima vieler Photosensibilisatoren nicht im optimalen Wellenlängenfenster von 650-800 nm. Nicht metallhaltige, organische Verbindungen werden zwar oft sehr gut verstoffwechselt, jedoch haben sie aufgrund ihrer niedrigen Tendenz für Intersystem Crossing meistens niedrige Φ_{Δ} in der PDT.^[371] Der einfachste Weg, um das ISC bei organischen Molekülen zu erhöhen, ist, Halogenatome einzuführen. Diese erhöhen jedoch in vielen Fällen die Dunkeltoxizität.^[372-374] Zwar sind die Absorptionseigenschaften von beispielsweise Phenothiazinsalzen gut, sie haben jedoch durch ihre hohe Hydrophilie ein Problem bei der Zelleinschleußung und reichern sich aufgrund ihrer Ladung gerne im Zellkern an. Dies kann eine Mutagenität zur Folge haben.^[375-376] Klinisch angewandte Beispiele für Photosensibilisatoren der 2. Generation sind Visudyne[®], Foscan[®], Levulan[®], Metvix[®], Laserphyrin[®], Redaporfin[®], Tookad[®] oder Phodosense[®].^[366,377-378] Visudyne[®], Foscan[®], Levulan[®] und Metvix[®] werden in Kapitel 1.3.3 näher beschrieben.

Photosensibilisatoren der 3. Generation

Weltweit sind bis heute nur wenige Photosensibilisatoren in der Krebsbehandlung zugelassen. Bei vielen Photosensibilisatoren überwiegen in der klinischen Zulassungsphase die oben beschriebenen negativen Eigenschaften, sodass sie trotz vieler positiver Eigenschaften nicht zugelassen werden. Meistens sind die Nebenwirkungen zu groß oder die phototherapeutischen Möglichkeiten nicht besser als die von den bisherigen Medikamenten. Zur Verbesserung der negativen Eigenschaften wurden neue Photosensibilisatoren entwickelt und Photosensibilisatoren der 2. und 1. Generation gezielt modifiziert.^[379] Diese werden als Photosensibilisatoren der 3. Generation bezeichnet. Im folgenden Abschnitt sind die wichtigsten Eigenschaften aufgelistet, die in den Photosensibilisatoren der 3. Generation verbessert wurden.

Gewebe-Eindringtiefe: Aufgrund von Streueffekten und Absorption im Gewebe nimmt die Gewebe-Eindringtiefe mit zunehmender Absorptionswellenlänge zu.^[377,380-381] Bei

energiereicher, also kurzwelliger Strahlung, werden viele Streuprozesse beim Durchstrahlen des Gewebes ausgelöst.^[364] Die optimale Wellenlänge für Photosensibilisatoren liegt im Wellenlängenbereich von 650-800 nm.^[382] Oberhalb von 800 nm beginnt das Wasser im Gewebe, den Großteil der Strahlung zu absorbieren.^[364] Unterhalb von 550 nm nimmt die Lichttransmission im Gewebe rapide ab. Von 550-630 nm verdoppelt sie sich und von 630-700 verdoppelt sie sich erneut. Hinzu kommt eine erhöhte Eindringtiefe von 10%, wenn die Wellenlänge von 700 auf 800 nm erhöht wird.^[383] Nur wenn das eingestrahlte Licht bis in das Innere des tumörischen Gewebes durchdringt, kann der Tumor zerstört werden. Aus diesen Gründen ist die Erhöhung der Gewebe-Eindringtiefe durch eine bathochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums des Photosensibilisators eine wichtige Einflussgröße bei der Entwicklung von modernen, effektiven Photosensibilisatoren. Dies kann durch Verwendung langwellig absorbierender Substanzklassen, durch Anellierung aromatischer Ringe an das Tetrapyrrolysystem oder durch Einführung von elektronenschiebenden Gruppen realisiert werden. Unsymmetrisch substituierte Porphyrine, Chlorine oder Phthalocyanine (Symmetrie $\neq D_{2h}$) eignen sich besonders gut für die Anwendung in der PDT, da sie entweder gespaltene Q-Banden oder bathochrom verschobene Q-Banden aufweisen.

Singulett-Sauerstoff-Quantenausbeute: Da die intrazelluläre Erzeugung von 1O_2 die Grundlage der PDT ist, liegt es nahe, dass die oben besprochene Typ II Photoreaktion im Fokus der Weiterentwicklung von modernen Photosensibilisatoren steht.^[384] Um eine hohe Singulett-Sauerstoff-Quantenausbeute zu erhalten, muss der angeregte Triplettzustand möglichst langlebig sein. Dies kann durch die Einführung von schweren Atomen, wie beispielsweise Halogenatomen oder durch die Einführung von Zentralatomen, die den Triplettzustand stabilisieren, erreicht werden.

Selektive Anreicherung im Tumorgewebe: Die selektive Anreicherung im erkrankten Gewebe ist die wichtigste Verbesserung der Photosensibilisatoren der 3. Generation. Photosensibilisatoren der 2. Generation reichern sich nur bedingt in tumorösem Gewebe an, was zu den oben angesprochenen Nebenwirkungen führt. Bei einer ausschließlichen Anreicherung im Tumorgewebe kann die PS-Dosis erniedrigt und die Strahlendosis entsprechend erhöht werden, da keine photodynamischen Effekte in gesundem Gewebe zu erwarten sind.^[385] Die Patienten leiden anschließend nicht unter wochenlangender Photosensibilität. Da Krebszellen im Vergleich zu gesunden Zellen eine Vielzahl an einzigartigen Markern und Stoffwechseleigenschaften besitzen, können diese gezielt genutzt werden, um Photosensibilisatoren in Krebszellen

einzuschleusen und dort anzureichern. Hierfür wird der Photosensibilisator beispielsweise an ein biologisch erkennbares Molekül konjugiert, das dabei hilft, den PS in die Zellen des erkrankten Gewebes einzuschleusen. Als biologische Transporter können Aminosäuren, Peptide, Proteine,^[386-388] Nukleinsäuren, Steroide, Folsäurederivate,^[389] Kohlenhydrate,^[390] Antikörper,^[391-393] Lipide, Nanopartikel^[394-395] und Liposome^[396] verwendet werden. Die Einschleusung in eine Zelle kann entweder aktiv, über eine Rezeptor-Ligand-Wechselwirkung, oder passiv, durch die Zellwand, erfolgen.^[397-398]

Aggregate in Lösung: Die Eigenschaft, Aggregate in Lösung zu bilden, wurde in Kapitel 1.2 ausführlich diskutiert. Wenn ein Photosensibilisator aggregiert, werden die photophysikalischen Eigenschaften normalerweise stark beeinträchtigt werden. Dazu kommt, dass aggregierte Moleküle stark veränderte Löslichkeitseigenschaften besitzen, was auf zellulärer Ebene Schwierigkeiten mit sich bringen kann. Besonders die Bildung von *H*-Aggregaten sollte tunlichst vermieden werden. Aus diesem Grund muss der Photosensibilisator strukturell so verändert werden, dass Aggregate in Lösung möglichst instabil sind. Das kann auf zwei Wegen erreicht werden. Erstens, wenn das Photosensibilisatormolekül durch große funktionelle Gruppen sterisch stark überfrachtet wird oder zweitens, wenn funktionelle Gruppen vermieden werden, die durch Koordination oder durch die Bildung von Wasserstoffbrücken die Aggregation stark fördern. Die Bildung von *J*- anstatt von *H*-Aggregaten in Lösung kann für einen Photosensibilisator entscheidend für die potentielle Anwendung in der PDT sein. Die Tendenz, Aggregate in Lösung zu bilden, kann jedoch nur schwer vorrausgesagt werden und muss aus diesem Grund stets sehr genau untersucht werden.

Löslichkeit und Amphiphilie: Da Medikamente wasserlöslich sein sollten, ist die Hydrophilie ein essenzieller Faktor eines jeden Photosensibilisators. Hydrophobe PS bilden in wässrigen Lösungen hingegen oft komplexe Aggregate, die keine photodynamische Aktivität mehr aufweisen.^[399] Um jedoch effizient durch die lipophile Zellmembran zu gelangen, benötigt der Photosensibilisator ein gewisses Maß an Lipophilie. Für die erfolgreiche Aufnahme in eine Zelle, sollte ein Molekül also sowohl hydrophil und lipophil sein. Diese Eigenschaft nennt man Amphiphilie. Die Amphiphilie ist eine sehr wichtige Eigenschaft von medizinisch eingesetzten Molekülen und muss synthetisch genau eingestellt werden. Nur durch sie wird garantiert, dass das Molekül in Wasser löslich ist und in das Zellinnere gelangen kann.^[337,400-404] Die photodynamische Aktivität hängt auch von der Lipophilie des PS ab. Beispielsweise ist das polare Uroporphyrin im Vergleich zu unpolarem Hematoporphyrin photodynamisch wesentlich

weniger aktiv (siehe Levulan – Häm-Biosynthese).^[405] Die Rate und der Umfang der Akkumulation eines Photosensibilisators im Tumor hängt sehr stark von der chemischen Familie ab, der der PS angehört.^[406-407] Durch intravenöse Verabreichung werden hydrophobe Photosensibilisatoren im Blutkreislauf an Lipoproteine gebunden. Diese sogenannten LDL Proteine (engl.: low density lipoprotein) sind besonders wichtig, da sie die spezifische Akkumulation in Krebszellen mittels LDL-Rezeptoren-vermittelter Endocytose verstärken. Viele Krebszellen haben LDL-Rezeptoren überexprimiert, um ihren Bedarf an Cholesterin zu stemmen, das sie für den Bau von Zellmembranen benötigen.^[347,397,408-410] Hydrophile Photosensibilisatoren werden dahingegen von Albumin gebunden und transportiert. Dies hat zur Folge, dass sie eher im umgebenden Blutgefäß durchzogenen Bindegewebe (Interstitium und Vascular Stroma) angereicht werden.^[411] Hydrophile Photosensibilisatoren sind zwar in ihrem passiven Transport durch die Zellmembran limitiert, können letztendlich jedoch über Endocytose aufgenommen und in Lysosomen angereicht werden. Amphiphile Photosensibilisatoren vereinen diese beiden Eigenschaften und gewährleisten, dass der Transport im Blut, ohne die Ausbildung von unlöslichen Aggregaten, und die effiziente Durchdringung der Doppellipidschicht einer Krebszelle stattfinden kann.^[364]

Bei sehr hydrophilen, kationisch geladenen Photosensibilisatoren wurde gezeigt, dass sie in den Zellkern gelangen können. Dies hat mutagene, nicht wünschenswerte Auswirkungen zur Folge.^[412-413] Da Phthalocyanine und Porphyrine ein sehr hydrophobes Grundgerüst besitzen, bietet sich die Substitution von polaren Resten, zur Erhöhung der Amphiphilie, an. Dafür können polare funktionelle Gruppen wie Sulfonsäuren, Carbonsäuren, Amine, Amide oder Alkohole eingeführt werden oder polare Substanzklassen wie beispielsweise Nucleoside, Polypeptide, Aminosäuren oder Kohlenhydrate^[390,414] am Tetrapyrrolmakrozyklus angebracht werden. Der Substitutionsort am Phthalocyanin spielt hierbei ebenfalls eine Rolle.^[379]

Tabelle 3 fasst alle essenziellen Eigenschaften, die ein moderner Photosensibilisator mitbringen sollte, zusammen.

Tabelle 3 In dieser Tabelle sind die Faktoren aufgelistet, die ein PS optimalerweise haben sollte. Teile dieser Tabelle sind aus *Photosensitization: Basic Principles* von G. Jori entnommen.^[363]

Eigenschaft	Damit verbundene Voraussetzung
Chemisch und physikalisch	
Leicht durchzuführende Synthese	Schwierig upscalebare Reaktionen vermeiden
Hohe chemische Reinheit	Vermeidung von Regioisomeren oder Gemischen Vermeidung von monosubstituierten Phthalonitrilen
Gute Löslichkeit	Organische LM: Synthese, Aufreinigung, Charakterisierung Wasser: Anwendung
$\lambda_{\max} > 600 \text{ nm}$, $\log(\epsilon) > 5$	Eine ausgedehnte Konjugation der π -Elektronen Anbringen von Elektronenschiebenden Substituenten
Niedrige Tendenz, Aggregate in Lösung zu bilden.	Hohe sterische Überfrachtung des Makrozyklus Linker vermeiden, die die Aggregation verstärken
Photophysikalisch	
Lange Fluoreszenz-Lebenszeiten τ_F Hohe Fluoreszenz-Quantenausbeuten Φ_F	Vermeidung von Faktoren, die den Triplettzustand quenchen. (z.B.: in Konjugation stehende N/S-Atome) Verwendung von Schweratomen wie Zn(II) (d^{10})
Hohe Singulett-Sauerstoff-Quantenausbeuten Φ_Δ	Sauerstoff muss in der Umgebung des PS vorhanden sein.
Pharmakologisch	
Effizientes und selektives Anreichern des PS im erkrankten Gewebe	Anbinden an ein Transportsystem oder „Targeting“-System.
Schnelle Abreicherung aus dem Serum und gesundem Gewebe	Affinität für Serumproteine, welche für den Transport von peripherem Gewebe zur Leber verantwortlich sind.
Niedrige allg. Toxizität für den Körper	PS darf nicht dunkel-toxisch, kanzerogen oder mutagen sein
Phototherapeutisch	
Keine Dunkeltoxizität	Toxizität darf nur mit Bestrahlung erfolgen.
Keine mutagenen Effekte	Keine Beteiligung von genetischem Material im Photoprozess.
Gezielte Zerstörung des tumorösem Gewebes.	Eine große Konzentrationsdifferenz zwischen läsionalem und periläsionalem Gewebe oder eine schnelle Heilung von Schaden der in gesundem Gewebe angerichtet wurde.

1.3.3 Zugelassene Medikamente

In diesem Kapitel werden fünf der wichtigsten, mittlerweile weltweit etablierten Photosensibilisatoren vorgestellt. Photofrin[®], ein oligomeres, metallfreies Porphyrinnatriumsalz. Visudyne[®], ein metallfreies Benzoporphyrin. Foscan[®], ein metallfreies Chlorin und Protoporphyrin IX, ein endogenes Porphyrinderivat. Sie gehören zu den Substanzklassen der Porphyrine und Chlorine.

Photofrin[®]

Photofrin[®] (Porfimer Sodium): Hämatoporphyrin ist ein schlechter Photosensibilisator für die heutigen medizinischen Ansprüche.^[415] Der Hauptgrund hierfür liegt in der nicht vorhandenen Selektivität des Hämatoporphyrins gegenüber Krebszellen. Hinzu kommt, dass Hämatoporphyrin bei der PDT keine ausgeprägte photodynamische Aktivität aufweist. Um dieses Problem zu überwinden, wurden durch Acetylierung und alkalische Hydrolyse ein Gemisch aus unterschiedlichen Hämatoporphyrinen hergestellt. Hauptsächlich bestand das Gemisch aus Monomeren, kovalent gebundenen Dimeren und Oligomeren. Da photodynamische Studien ergaben, dass die oligomere Form des Hämatoporphyrins die höchste photodynamische Aktivität aufweist, wurde der Fokus auf dieses Hämatoporphyrinderivat (HpD) gelegt (Abb. 23). Unter dem Markennamen „Photofrin“ wurde es im Jahre 1993 für die Verwendung als Photosensibilisator in der PDT zugelassen und gilt als der Durchbruch in der klinischen Forschung bezüglich der Photodynamischen Therapie. Es ist der erste klinisch zugelassene Photosensibilisator und damit ein Photosensibilisator der 1. Generation. Der erfolgreiche Einsatz von Photofrin[®] umspannt mittlerweile die Behandlung von vielen unterschiedlichen Krebstypen wie beispielsweise Blasen-, Lungenkrebs-, Speiseröhren-, Magen- und Gebärmutterhalskrebs und ist damit das heutzutage am meisten verwendete Medikament in der PDT.^[366,369,416-419] Es muss jedoch beachtet werden, dass Photofrin[®] eine komplexe Mischung aus ca. 60 unterschiedlich langen Hämatoporphyrinmolekülen ist.^[378,420] Dies bringt den Nachteil mit sich, dass die Reproduzierbarkeit und die Charakterisierung sehr schwierig ist. Das ist für die Anwendung eines modernen Photosensibilisators beinahe schon eine disqualifizierende Eigenschaft. Hinzu kommt, dass Photofrin[®] einen nur sehr niedrigen molaren Absorptionskoeffizienten mit $\epsilon = 1.170 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ im sichtbaren Lichtbereich hat. Das Absorptionsmaximum von Photofrin[®] liegt lediglich bei 630 nm. Dadurch leidet die Eindringtiefe ins Gewebe und es müssen hohe Photosensibilisator-Konzentrationen und Lichtdosen bei einer Therapie verwendet werden.^[342] Ein weiterer Nachteil ist die starke, bis zu sechs Wochen anhaltende Photosensibilität der Patienten, da Photofrin verstärkt im Hautgewebe und

Augengewebe angereichert wird.^[6,418,421] Hinzu kommt eine niedrige Tumorselektivität^[422] sowie enzymatisch leicht spaltbare Ester- und Etherbrücken.^[423] Da Photofrin trotz dieser negativen Eigenschaften unter vielen getesteten Photosensibilisatoren noch am besten dasteht, wird es so umfassend in der PDT in Kanada, Japan, Europa und den USA eingesetzt.^[378]

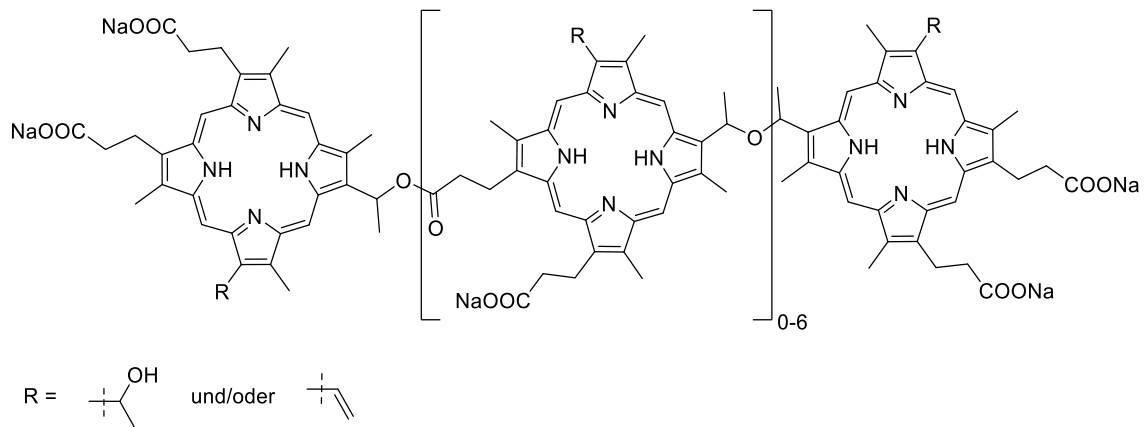


Abbildung 23 Strukturformel von Photofrin. Photofrin ist ein komplexes Gemisch aus unterschiedlich langen und unterschiedlich substituierten Oligomeren von Hämatoporphyrin.

Verteporfin[®]

Visudyne[®]: Verteporfin (engl.: benzoporphyrin derivative monoacid ring A – BPD-MA) ist ein Benzoporphyrinderivat und stellt wahrscheinlich einer der bisher größten klinische Erfolge im Gebiet der nicht onkologischen Phototherapie mit Photosensibilisatoren dar. Die Strukturformel ist in Abb. 24 dargestellt. Es ist ein Photosensibilisator der 2. Generation und wird seit dem Jahre 2000 in vielen Ländern der Welt zur Bekämpfung von altersbedingter Makuladegeneration eingesetzt.^[424-425] Andere Anwendungsgebiete sind die Bekämpfung von Hautkrebs und Rheumatische Arthritis.

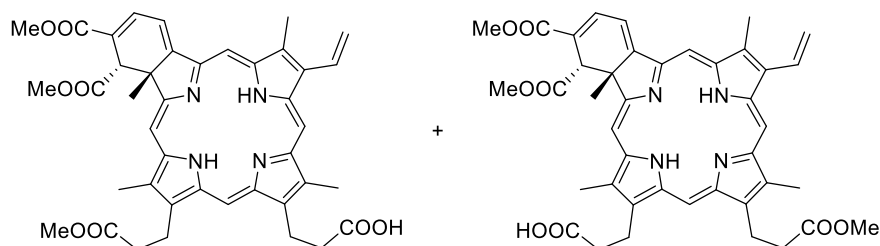


Abbildung 24 Strukturformel von Verteporfin[®]. Es wird als Isomerengemisch eingesetzt.

Verteoporfin hat ein Absorptionsmaximum von 686 nm und damit verbunden eine ca 50% bessere Gewebe-Eindringtiefe als Photofrin. Im Vergleich zu Photofrin verbleibt Verteoporfin nur 5-6 Stunden im Gewebe.^[366] Als Nebenwirkungen können, neben den Schmerzen während der Behandlung, Entzündungen, Hautverfärbungen, Blutungen und Beeinträchtigungen der Sicht auftreten.^[377]

Foscan[®]

Foscan[®]: Temoporfin (*meta*-Tetra(hydroxyphenyl)chlorin, *m*-THPC) ist ebenfalls ein Chlorinderivat und Photosensibilisator der 2. Generation (Abb. 25).^[426] Sein Absorptionsmaximum liegt mit 652 nm im roten Wellenlängenbereich des Lichtes. Foscan[®] zeigt eine hohe Tumorselektivität, wenn er mit Licht seiner Absorptionsmaximumswellenlänge bestrahlt wird. Seit 2001 ist es in Europa als Medikament zur Bestrahlung von Kopf-, Hals-, Speiseröhren-, Lungen-, Prostatakarzinomen zugelassen.^[427-433] Im Vergleich zu Photofrin[®] hat Foscan[®] eine deutlich verbesserte photodynamische Aktivität, bessere photophysikalische Eigenschaften und kann in niedrigeren Konzentrationen eingesetzt werden. Die hohe Photosensibilität der Patienten bleibt jedoch erhalten und aufgrund seiner hohen photodynamischen Aktivität können Nebenwirkungen auftreten.^[434] Auch bei diesem Photosensibilisator sollten die Haut und die Augen bis zu 6 Wochen nach der Einnahme vor starkem Lichteinfluss geschützt werden. Weitere Nebenwirkungen sind unter anderem die Bildung von Ödemen und Schluckstörungen. Eine Reduktion der letzten isolierten Doppelbindung zum BChl-Derivat verbessert die Absorptionseigenschaften der Temoporfins (Tookad[®]).^[435-436]

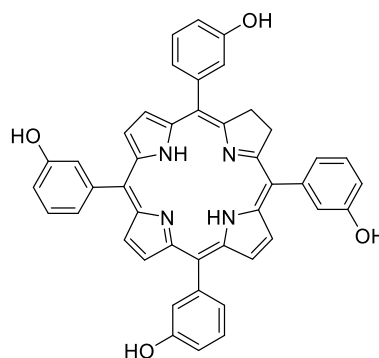


Abbildung 25 Strukturformel von *meta*-Tetra(hydroxyphenyl)chlorin (Foscan[®]).

Levulan[®] und Metvix[®]

Levulan[®] und Metvix[®]: 5-ALA (5-Aminolevulinsäure) ist ein essenzielles Zwischenprodukt der biochemischen Häm-Synthese. Biochemisch wird 5-ALA aus Glycin, Succinyl-CoA und der ALA Synthase gebildet.^[437] Protoporphyrin IX ist die molekular letzte Stufe bevor, nach vielen biochemischen Reaktionsschritten, zuletzt ein Eisen(II)-Ion durch das Enzym Ferrochelatase in das finale Häm-Molekül eingesetzt wird (Abb. 26). Protoporphyrin IX stellt einen sehr wirksamen endogenen Photosensibilisator dar. Durch die externe Verabreichung von 5-ALA greift man in die biochemische Synthese des Häms ein. Dies bewirkt, dass die oben angesprochene Ferrochelatase nicht mehr jedes Protoporphyrin IX-Molekül zu Häm umsetzen kann. Protoporphyrin IX reichert sich im Gewebe an und eine photodynamische Bestrahlung kann umgehend durchgeführt werden. Im Jahre 1999 wurde 5-ALA als Prodrug unter dem Markennamen Levulan[®] zugelassen und ist neben dem Methylester von 5-ALA (Metvix[®], Methyl-5-amino-4-oxopentanoat) ein sehr wichtiger Photosensibilisator zur Behandlung von Hautkrebs, aktinische Keratose und Basalzell-Karzinoma.^[438]

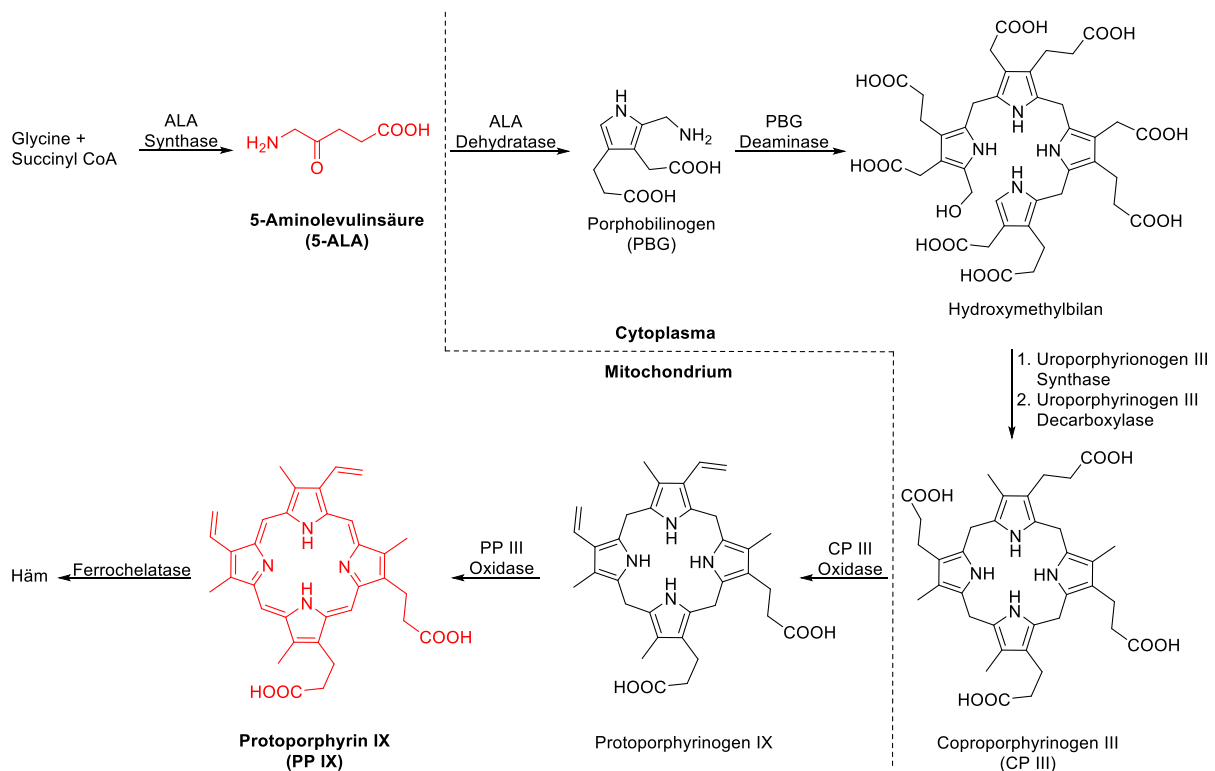


Abbildung 26 Darstellung der Häm-Biosynthese. Das Vorliegen von Zwitterionen, protonierten oder deprotonierten Amin- oder Carboxylfunktionen ist aus Übersichtlichkeitsgründen nicht berücksichtigt. Die Trennlinie in der Abbildung stellt dar, welche Reaktionsschritte der Häm-Biosynthese im Cytoplasma und welche im Mitochondrium stattfinden.

Nachteile dieser beiden Medikamente sind die nur sehr niedrige Gewebe-Eindringtiefe und die sehr hohen Schmerzen während der Behandlung. Es wird angenommen, dass sich der Photosensibilisator im Nervensystem anreichert und die Schmerzen verursacht.

Im Folgenden werden die fünf beschriebenen, klinisch zugelassenen Photosensibilisatoren mit ihren Anwendungsbereichen tabellarisch dargestellt (Tabelle 4).

Tabelle 4 Auflistung der diskutierten, zugelassenen Photosensibilisatoren und deren zugelassenen sowie potentiellen Anwendungen.

Gen.	PS	Marke	Substanz- klasse	Jahr d. Z.	Behandlung von	$\lambda_{\text{Anregung}} (\text{nm})$ Φ_{Δ}
1	HPD	Photofrin [®] Axcan Ph.	Porphyrin	1993	Gebärmutterhalskrebs Lungenkrebs Speiseröhrenkrebs Blasenkrebs Magenkrebs Gehirntumore	630 nm (3000) 0.89
2	BPD-MA	Visudyne [®] Novartis	Porphyrin	2000	Basalzellkarzinome AMD	689 nm (34000) 0.84
2	<i>m</i> -THPC	Foscan [®] Biolitec	Chlorin	2001	Kopf- und Halskrebs Pankreaskrebs Prostatakrebs	652 nm (35000) 0.87
2	5-ALA	Levulan [®] DUSA	Porphyrin	1999	Aktinische Keratose	635 nm (5000) 0.58
2	5-ALA	Metvix [®] Galderma	Porphyrin	2004	Basalzellkarzinome Aktinische Keratose	635 nm -

AMD: Altersbedingte Makuladegeneration. Daten den Veröffentlichungen von Baskaranet, Dolmans und Ormond.^[342,377-378] Jahr d. Z.: Jahr der Zulassung als Medikament für mindestens eine der behandelten Erkrankungen.

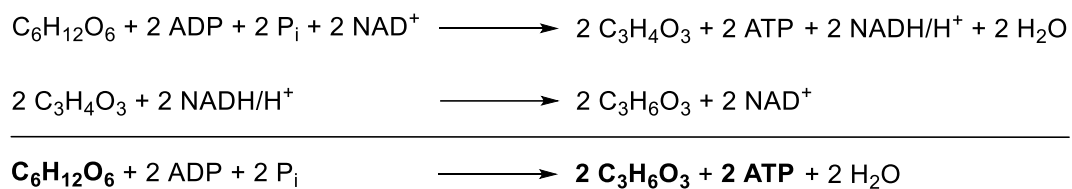
1.3.4 Die PDT auf zellulärer Ebene

Um zu verstehen, warum die Anreicherung von Photosensibilisatoren im Tumorgewebe durch angebundene Kohlenhydrate verbessert werden kann, werden in diesem Kapitel die zelluläre Energiegewinnung von Krebszellen, die spezifische Aufnahme in Krebszellen und der durch die PDT ausgelöste Zelltod kurz beschrieben.

Zelluläre Energiegewinnung

Der Energiegewinn über den Katabolismus einer eukariotischen Zelle ist ein Zusammenspiel der Kohlenhydratkatabolismus, der β -Oxidation von Fettsäuren und des Proteinkatabolismus. Wenn man die β -Oxidation von Fettsäuren und den Proteinkatabolismus außen vor lässt, lässt sich der Kohlenhydratkatabolismus grob in vier Hauptabschnitte unterteilen: die Glykolyse, die Oxidative Decarboxylierung von Pyruvat zu Acetyl-CoA (hier greift die β -Oxidation und der Proteinkatabolismus mit ein), dem Citratzyklus und der Endoxidation in der Atmungskette. Die Glykolyse läuft im Cytosol und die drei folgenden Mechanismen in den Mitochondrien einer Zelle ab. Sehr kurz gefasst wird in der Glykolyse Glucose zu Pyruvat abgebaut. Dieses wird anschließend enzymatisch decarboxyliert, wobei Acetyl-CoA gebildet wird. Acetyl-CoA kann im Citratzyklus zusammen mit Phosphat, Wasser NAD^+ , FAD und GDP zu CO_2 , CoA, NADH, FADH_2 und GTP weiter reagieren. Die hierbei entstandenen Reduktionsequivalente NADH und FADH_2 werden zuletzt in der Atmungskette auf Sauerstoff übertragen und die dabei frei werdende Energie in den Mitochondrien verwendet, um ein osmotisches Potenzial zu erzeugen. Mithilfe dieses Potenzials reagiert ADP mit Phosphat zu ATP. Im Normalzustand einer Zelle wird auf diese Art und Weise pro Mol Glucose eine Maximalausbeute von 36 ATP gewonnen (effektiv ca. 30 ATP)^[439-440]. Mit ATP werden alle essenziellen Funktionen im Körper energetisch angetrieben. Die Glykolyse alleine ergibt pro Mol Glucose nur 2 mol ATP. Dies verdeutlicht, dass die optimale Energiegewinnung unter Normalbedingungen über den Citratzyklus und die Atmungskette laufen muss. Normalbedingungen bedeuten, dass die Zelle für den letzten Schritt in der Atmungskette Sauerstoff zur Verfügung hat. Im Gegensatz zur Atmungskette kann die Glykolyse mit und ohne Sauerstoff ablaufen. Hierbei ist nur die Effizienz der Glykolyse im aeroben und anaeroben Fall unterschiedlich. Wenn das in der Glykolyse entstehende Pyruvat unter aeroben Bedingungen im Citratzyklus und der Atmungskette abgebaut werden kann, muss um den ATP-Bedarf einer Zelle zu decken, viel weniger Glucose verstoffwechselt werden also unter anaeroben Bedingungen. Unter anaeroben Bedingungen läuft nur die Glykoklyse, sowie die Milchsäuregärung ab (siehe unten). Dieser Unterschied in der anaeroben und aeroben Aktivität der Glykolyse wurde von Louis Pasteur

entdeckt und später nach ihm benannt. Der Pasteur-Effekt besagt, dass die Glykolyse unter aeroben Bedingungen enzymatisch gehemmt ist (Inhibition der Phosphofruktokinase 1).^[441-442] Wenn nun jedoch der Fall auftritt, dass bei starker Muskelbeanspruchung mehr Sauerstoff verbraucht wird als in die Zelle hinein transportiert werden kann, endet die oben beschriebene Energiegewinnung nach der Glykolyse zunächst beim Pyruvat.^[443] Das Pyruvat kann nicht zu Acetyl-CoA umgesetzt und weiter im Citratzyklus und der Atmungskette abgebaut werden, sondern reichert sich an. Um den Fortlauf der Glykolyse zu gewährleisten, muss jedoch Pyruvat aus dem System entfernt werden. In diesem Fall wird das Pyruvat, mit Hilfe von NADH/H⁺, zu Lactat reduziert. So entstehen letztendlich aus einem Mol Glucose, zuerst zwei Mol Pyruvat (C₃H₄O₃) und zuletzt zwei Mol Lactat (C₃H₆O₃). Durch den Glucoseabbau werden, wie gehabt, zwei Mol ATP erzeugt. Die Reaktionsgleichung zur Bildung von Lactat aus Glucose ist im Folgenden dargestellt.



Der Grund warum diese Art der Energiegewinnung, trotz der Bildung von 2 ATP, langfristig nicht nachhaltig ist, ist, dass die entstandene Milchsäure ab einer bestimmten Konzentration abgebaut werden muss. Nur so kann ein gleichbleibender pH-Wert in der Zelle gewährleistet werden. Die überschüssige Milchsäure wird folglich an das Blut abgegeben und zur Leber transportiert. Nur in der Leber gibt es Gluconeogenese-Enzyme, die Lactat wieder zu Glucose aufbauen können. Der Aufbau von Glucose aus Milchsäure benötigt 6 ATP. Im Nettobetrag werden demnach durch eine anaerobe Energiegewinnung aus Glykolyse und Milchsäuregärung sowie dem Glucosewiederaufbau langfristig 4 ATP verbraucht. Dieser Kreislauf zwischen Glucoseab- und aufbau wurde nach seinen Entdeckern Gerty und Carl Cori benannt (Cori-Zyklus). Dieses anaerobe, zelluläre Verhalten bei der Energiegewinnung wird nicht nur bei Zellen unter kurzzeitigem Sauerstoffmangel durchgeführt. Es gibt Zellen im Körper, die von Grund auf ihre Energie durch die Glykolyse gewinnen. Hierzu gehören die meisten Zellen im Gehirn, Nierenmarkszellen, Spermien und Erythrocyten.^[444] Erythrocyten fehlen beispielsweise die Mitochondrien. Daher können sie keine Energie über die Atmungskette gewinnen. Der Grund für eine überwiegende Energiegewinnung mithilfe der Glykolyse kann neben fehlenden Mitochondrien auch in der Tatsache begründet sein, dass durch die Glykolyse deutlich schneller ATP bereitgestellt werden kann als über die Atmungskette (ca. um den Faktor

100).^[445] Daher machen sich, neben den oben angesprochenen Zelltypen, besonders Zellen die Glykolyse zu Nutze, die durch eine sehr schnelle Zellteilung und schnelles Zellwachstum rasch hohe Mengen an ATP benötigen. Dies trifft besonders auf Krebszellen zu.^[446]

Warburg-Hypothese

Die Warburg-Hypothese ist eine von Otto Warburg im Jahr 1924 aufgestellte Hypothese zur Entstehung von Krebszellen. Otto Warburg fand heraus, dass sich Krebszellen und gesunde Zellen bei ihrer Energiegewinnung maßgeblich unterscheiden. Er beobachtete, dass die tumorösen Zellen deutlich mehr Lactat im Cytosol anreichern als gesunde Zellen.^[447] Er schloss daraus, dass Tumorzellen ihren Energiebedarf für das Zellwachstum hauptsächlich aus der Glykolyse und der anschließenden Milchsäuregärung decken müssen. Mittlerweile weiß man, dass Krebszellen nur 5 % der zellulären Glucose durch die oxidative Phosphorylierung verstoffwechseln.^[448] Des Weiteren untersuchte er in Experimenten an Rattenkarzinomen wie die Glykolyse sich unter aeroben und anaeroben Bedingungen verhält. Er zeigte eindrucksvoll, dass die aerobe Glykolyse deutlich ineffizienter in der Produktion von ATP ist als die anaerobe Glykolyse (siehe oben). Jedoch bemerkte er durch Prüfung des Pasteur-Effektes bei tumorösen Zellen, dass diese einen Großteil ihrer Glucose durch die ineffiziente, aerobe Glykolyse verstoffwechseln. Dieses Phänomen wird heute als „Warburg-Effekt“ bezeichnet.^[449-450] Otto Warburg erhielt 1931 den Nobelpreis für Medizin für „die Entdeckung der Natur und der Funktion des Atmungsferments“. Seit 2006, rund 80 Jahre später, gilt die Theorie von Warburg, dass Krebszellen ihren Energiebedarf bevorzugt über die Glykolyse und Milchsäuregärung decken, als bewiesen.^[451-455] Otto Warburg kam zu der Schlussfolgerung, dass das ungewöhnliche Verhalten der Krebszellen auf Defekte in ihrem Stoffwechsel zurück zu führen ist und diese folglich die Ursache für das Tumorwachstum seien. Er veröffentlichte seine Ergebnisse und Annahmen 1956 in der Publikation „*The Origin of Cancer Cells*“.^[456] Die Annahme von Otto Warburg, dass der Ursprung der Krebszellen durch einen funktionellen Defekt in den Mitochondrien hervorgeht, gilt mittlerweile als überholt.^[457-459] Heute geht man davon aus, dass die Mitochondrien der Krebszellen keine Stoffwechselstörung haben, sondern gezielt den Weg der Energiegewinnung über die Glykolyse gehen. Warum dies so ist, ist bis heute nicht vollständig erforscht. Einige Studien liefern mittlerweile jedoch verschiedene Gründe warum für Krebszellen besonders diese Art der Energiegewinnung von Nutzen ist. Die Gründe sind im Folgenden aufgelistet.

Sauerstoffunabhängigkeit: Durch die Energiegewinnung aus der Glykolyse sind Krebszellen unabhängig von der Sauerstoffkonzentration im Gewebe. Durch das rasante Wachstum eines Tumors ist es schwierig die inneren Bereiche des Krebsgeschwürs mit Sauerstoff durch umliegende Blutgefäße zu versorgen. Ein Drittel aller Tumore haben derartige hypoxische Bereiche.^[460] Mittlerweile weiss man jedoch, dass Tumorzellen gezielt Glykolyse betreiben, bevor überhaupt hypoxische Bereiche im Tumorgewebe vorliegen. Beispielsweise haben leukämische Zellen im Blutstrom oder Lungentumorzellen deutlich mehr Sauerstoff zur Verfügung als die meisten anderen Zellen im Körper. In beiden Fällen führen diese Krebszellen jedoch fast ausschließlich die Glykolyse als Energie- und Biomassequelle durch.^[454,461-463]

Energieüberschuss: Ineffizienze ATP-Gewinnung durch die aerobe Glykolyse ist nur dann ein Problem, wenn ein Nährstoffmangel vorliegt. Bei Krebszellen ist das in der Regel nicht der Fall (auch bei gesunden, sich teilenden Zellen). ATP scheint in sich teilenden Zellen, egal ob tumoröse oder gesunde Zelle, nicht limitiert zu sein.

Benötigte Biomasse: Neben ATP haben sich teilende Zellen noch andere Stoffwechsel-Anforderungen. Dazu gehört, dass bei der Mitose einer Zelle unter anderem große Mengen an Aminosäuren, Fetten und Nukleotiden benötigt werden. Daher ist das Ziel einer Krebszelle aus D-Glucose nicht nur die optimale Menge an ATP, sondern auch die optimale Menge ATP und Biomasse zu gewinnen. ATP wird zwar auch zum Aufbau von Biomasse verwendet, jedoch sind zusätzlich noch viele C/H/N/O-Quellen nötig (Acetyl-CoA etc.). Hierbei sind D-Glucose und Glutamin die Moleküle, die katabolisch am meisten abgebaut und anschließend im Anabolismus zur Biosynthese von Acetyl-CoA, NADPH, Nukleinsäuren, Aminosäuren, Fettsäuren verwendet werden. Kultivierte Glioblastoma-Zellen produzierten aus 90 % der aufgenommenen Glucose und 60 % des Glutamins Lactat und Alanin. So wird eine ständige NADPH-Produktion gewährleistet. Das Lactat wird zudem stets aus der Zelle entfernt (Cori-Zyklus).^[464] Die Abgabe des C3-Körpers Lactat ist letztendlich keine Energieverschwendung, da es der Krebszelle nicht auf die optimale Energiegewinnung, sondern auf eine möglichst schnelle Zellteilung ankommt. Nährstoffe sind normalerweise kein Mangel, daher ist es wichtiger, dass sie mit einer möglichst schnellen Zellteilung gegen die Immunantwort des Körpers vorgeht. Das von der Krebszelle in großen Mengen produzierte NADPH wird unter anderem auch zur Bildung von Gluthathion verwendet, um anschließend die Krebszelle vor ROS-Schaden zu schützen.^[449]

Lactatproduktion: Die Bildung von großen Mengen Lactat ist unumgänglich, wenn eine Krebszelle fast ausschließlich die Glykolyse als Katabolismus nutzt. Einer Tumorzelle sind große Mengen an Lactat jedoch nicht nur zum Nachteil. Lactat fördert die Blutgefäßbildung und wirkt immunsuppressiv. Es unterdrückt unter anderem die Reifung dendritischer Zellen, fördert die Akkumulierung von Suppressorzellen und kann die Metastasenbildung verstärken.^[465]

Hemmung der Immunantwort: Mittlerweile weiß man, dass sich nicht nur Krebszellen die aerobe Glykolyse zu Nutzen machen. Immunzellen stellen bei einer Immunaktivierung zum Teil auf aerobe Glykolyse um. Hierbei werden Botenstoffe abgegeben, welche die Immunantwort stimulieren. T-Zellen haben, wie auch Krebszellen, deutlich mehr Glucose-Rezeptoren als andere gesunde Säugetierzellen. Dies führt bei einer krebsinduzierten Immunantwort zur Hemmung der T-Zellen, da sie mit den Krebszellen um Glucose konkurrieren. Dadurch wird die Aktivität von Leukozyten stark gehemmt.^[466-468]

Mittlerweile weiß man, dass sich Krebszellen sehr ähnlich zu gesunden Zellen verhalten, die sich im Zellwachstumsmodus befinden. Eine gesunde differenzierte Zelle, ohne Wachstumsfaktorstimulation, stellt ihre Energie, unter aeroben Bedingungen, klassisch über die oxidative Phosphorylierung dar (ca. 30 ATP). Unter anaeroben Bedingungen verläuft die ATP Gewinnung, wie oben beschrieben, über die anaerobe Glykolyse (2 ATP). Differenzierte Zellen, die über Wachstumsfaktoren stimuliert werden, stellen ihre Energie und die benötigten Bausteine für die Zellteilung zu 95 % mit Hilfe der aeroben Glykolyse her (5 % Atmungskette). Hierbei kann ein großer Anteil der verwendeten D-Glucose in Biomasse kata- und anschließend anabolisiert werden. Der ATP-Gewinn ist hier letztendlich 4 ATP. Der große Unterschied hierbei ist jedoch, dass die Krebszelle, durch genetische Mutation (Onkogene), unabhängig von äußeren Wachstumsfaktoren, Zellteilung durchführen kann.^[449,469-470]

Zellaufnahme und Anreicherung

Um eine erfolgreiche PDT zu gewährleisten, muss der Photosensibilisator in die gewünschte Zelle eingeschleußt und anschließend angereichert werden (siehe Photosensibilisatoren der 3. Generation). Nur wenn eine spezifische Anreicherung im tumorösen Gewebe stattfindet, sind Nebenwirkungen für das gesunde Gewebe minimal und die Phototherapie, bezogen auf den Krebs, maximal effektiv. Die spezifische Anreicherung des PS basiert nicht direkt auf den Eigenschaften der Tumorzelle selbst, sondern resultiert eher aus dem physiologischen Unterschied zwischen tumorösen und gesunden Zellen.^[7] Zum einen hat der extrazelluläre

Raum von Tumorzellen einen niedrigeren pH-Wert als der von gesunden Zellen.^[471-472] Dies hat zur Folge, dass Photosensibilisatoren in Tumorzellen protoniert vorliegen können, was ihre chemischen und photophysikalischen Eigenschaften stark beeinflussen kann. Zum anderen ist das Lymphsystem der meisten Tumorarten nicht voll funktionsfähig, was zum Ergebnis hat, dass sich Lymphflüssigkeit im tumorösen Gewebe ansammelt.^[473-474] Als Folge verbleiben die Photosensibilisatoren länger im Tumorgewebe als in gesundem Gewebe. Ein weiterer Unterschied ist, dass Tumorzellen deutlich mehr Makrophagen aufweisen als gesunde Zellen. Es wird angenommen, dass Tumorzellen daher aggregierte Photosensibilisatoren akkumulieren und monomerisieren.^[475] Da Tumorzellen zudem ein undichteres Blutgefäßsystem aufweisen, ist die Diffusion von Photosensibilisatoren in aggregierter Form oder an Makrophagen ins Tumorgewebe leichter als in gesundes Gewebe.^[473,476] Auch die Verteilung und Anzahl an Oberflächenrezeptoren, wie beispielsweise Kohlenhydrat-Transportproteine, sind auf der Plasmamembran von Krebszellen erwiesenermaßen verändert. Trotzdem kann auch gesundes Gewebe nicht vernachlässigbare Mengen an Photosensibilisatoren anhäufen.^[477-478] Seit der ersten Veröffentlichung zeigt sich unter den zugelassenen Photosensibilisatoren nur wenig Fortschritt bezüglich der gezielten Tumorselektivität. Tumorzellen besitzen zwar eine unspezifische Affinität gegenüber Porphyrinderivaten, jedoch ist der genaue Mechanismus der Anreicherung noch nicht vollständig verstanden.^[479] Das Maß, oder eher die Balance, zwischen Lipophilie und Hydrophilie der Photosensibilisatoren ist hierbei sicherlich ein entscheidender Faktor. Da bestimmte Zellorganellen oder Gewebetypen sich besonders gut für die Lokalisierung von Photosensibilisatoren eignen, ist es von Vorteil, die Aufnahme in diesen gezielt zu fördern.^[480-482] Diese Zellorganellen sind unter anderem die Plasmamembran, die Mitochondrien, die Lysosome oder das den Tumor umgebende Blutgefäßsystem.^[340,356] Je nach molekularer Struktur des Photosensibilisators erfolgt eine bevorzugte Anreicherung in einem der angesprochenen Zellorganellen. Der molekulare Mechanismus, der durch die Bestrahlung bei der PDT angestoßen wird, steht ganz klar im Bezug zum Ort des Photosensibilisators in der Zelle. Da $^1\text{O}_2$ eine sehr kurze Lebensdauer von ca. $0.05 \mu\text{s}$ hat, liegt der Diffusionsradius vom Produktionsort lediglich bei ca. $0.02 \mu\text{m}$ (Vergleich zur Zellgröße: $1\text{-}30 \mu\text{m}$).^[329] Diese Eigenschaft ist auch der Grund, warum bei der PDT ein sehr geringes mutagenes Potenzial besteht. So lange der Photosensibilisator sich nicht im Zellkern akkumuliert, kann der erzeugte Singulett-Sauerstoff die DNA von gesunden Zellen nicht beschädigen.^[375-376]

Mitochondriale Anreicherung: Die Mitochondrien und Lysozyme sind für die Zelle sehr wichtig während der Apoptose. Wenn in diesen beiden Zellorganellen Schaden angerichtet

wird, führt dies in der Regel zur Apoptose der Zelle (genaue Beschreibung siehe unten).^[482-484] Im Mitochondrium wird die Apoptose insbesondere durch die Freisetzung von Cytochrom c hervorgerufen.^[385] Kationisch geladene Photosensibilisatoren werden in der Regel bevorzugt in Mitochondrien oder dem Nukleus angereichert.^[375-376]

Lysosomale Anreicherung: Hydrophile oder sehr gut wasserlösliche Photosensibilisatoren werden bevorzugt in den Lysosomen einer Zelle angereichert. Wenn in der Membran eines Lysosoms durch die PDT Schaden angerichtet wird, wird wie im Mitochondrium, normalerweise der apoptotische Zelltod eingeleitet.^[7,485] Im Vergleich zum Mitochondrium geht der Zellabbau in diesem Fall jedoch deutlich langsamer. Ein Beispiel hierfür ist die Behandlung mit den Photosensibilisatoren AIPcS2 und Methylenblau.^[385] Wenn mit der Anreicherungszeit bei der PDT zu lange gewartet wird, kann es sein, dass die PS-Moleküle vom Lysosom in den Zellkern relokalisiert werden. Dies sollte aufgrund des hohen Risikos einer Photokarzinogenese unbedingt vermieden werden.

Anreicherung im Blutgefäßsystem um den Tumor: Falls der hydrophile Photosensibilisator nicht in die Zelle aufgenommen wird, kann er sich auch im Blutgefäßsystem oder in den zugehörigen Endothelzellen um das Tumorgewebe anreichern.^[411,486-489] Ein Bestrahlungsschaden durch die PDT in diesem Gewebe führt dazu, dass der Tumor keine ausreichende Nährstoff- oder Sauerstoffversorgung mehr bekommt.^[490] Prinzipiell ist eine Anreicherung des Photosensibilisators in diesem Gewebe wünschenswert, da viel Sauerstoff für die PDT vorhanden ist und Endothelzellen für die PS leichter zu erreichen sind als die eigentlichen Tumorzellen. Außerdem haben Endothelzellen, wie auch Tumorzellen, Rezeptorproteine, wie beispielsweise GLUT-Rezeptoren, überexprimiert (genaue Beschreibung siehe unten).^[347,491]

Anreicherung in der Plasmamembran: Hydrophobe beziehungsweise lipophile Photosensibilisatoren reichern sich in der Regel in der Plasmamembran einer Zelle an. Prinzipiell können lipophile Moleküle durch die Zellplasmamembran diffundieren, da sie jedoch häufig große Aggregate in wässriger Lösung bilden, bleiben sie oft in der Membran hängen und sammeln sich.^[90,492] Ein photodynamischer Schaden in der Zellplasmamembran führt vorrangig zu der Oxidation von ungesättigten Fetten, was wiederum zu einer Durchlässigkeit der Membran führt. Die Folge ist ein nekrotischer Zelltod.^[385]

In Tabelle 5 sind die Photosensibilisatoren Photofrin[®], Visudyne[®], Levulan[®], Foscan[®], AlPc, Pc4 und ZnPc mit ihren subzellulären Anreicherungsorten aufgelistet.

Tabelle 5 In dieser Tabelle sind die oben vorgestellten, zugelassenen Photosensibilisatoren sowie drei Phthalocyanine und deren subzelluläre Anreicherungsorte enthalten.^[356]

Photosensibilisator	Abkürzung (Marke)	Substanzklasse	Subzellulärer Anreicherungsort
HPD	Photofrin [®]	Porphyrin	Golgiapparat, Plasmamembran ^[492]
BPD-MA	Visudyne [®]	Porphyrin	Mitochondrien, ER ^[493-494]
5-ALA	Levulan [®]	Porphyrin	Mitochondrien, Cytosol Cytosolmembranen ^[495-499]
<i>m</i> -THPC	Foscan [®]	Chlorin	Mitochondrien, ER ^[500-501]
Al(III)phthalocyanin	AlPc	Phthalocyanin	Mitochondrien ^[502]
Si(IV)phthalocyanin	Pc4	Phthalocyanin	Mitochondrien, ER ^[501,503-505]
Zn(II)phthalocyanin	ZnPc	Phthalocyanin	Golgiapparat, Plasmamembran ^[506]

Das unterschiedliche und sehr komplexe Verhalten bezüglich der Zellaufnahme von hydrophoben und hydrophilen Photosensibilisator wird am folgenden Beispiel deutlich. Sibrian-Vazquez und Mitarbeiter zeigten, dass sich ein hydrophobes, peptidkonjugiertes Tetraphenylporphyrin sehr gut im gewünschten Zellgewebe anreichte. Genauer wurde es durch Fluoreszenzmikroskopie im Endoplasmatischen Retikulum lokalisiert. Im Vergleich wurde ein hydrophileres, peptidkonjugiertes Tetra(hydroxyphenyl)porphyrin deutlich schlechter ins Zellgewebe aufgenommen. Die wenigen aufgenommenen Moleküle befanden sich in den Lysosomen. Überraschenderweise zeigte die Bestrahlung der Zellen jedoch, dass die hydrophilen, schlechter in der Zelle akkumulierten Porphyrine bei der Bestrahlung eine deutlich höhere photodynamische Aktivität aufwiesen.^[507]

Das Design von modernen Photosensibilisatoren beruht auf der Anbindung an Biomoleküle, um sich nicht auf die Diffusion oder den passiven Transport durch die Zellplasmamembran verlassen zu müssen. Diese Biomoleküle sind durch eine Wechselwirkung mit einem Rezeptor auf der Zellplasmamembran bei der Einschleusung in die Zelle behilflich. Dadurch wird eine optimale Selektivität gegenüber Krebszellen erhalten. Dabei muss aber stets eine spezifische

Erkennung und Bindung an den Rezeptor ablaufen. Im Falle der Selektivität gegenüber Krebszellen sollten die Biomolekül-erkennenden Rezeptoren auf der Krebszelloberfläche überexprimiert sein. Beispiele dafür sind im Kap. 1.3.2 Photosensibilisatoren der 3. Generation aufgelistet.

Zellaufnahme durch GLUT- und SGLT-Rezeptoren

Da die Hypoxie einer Zelle kein ausschlaggebender Faktor für die im Stoffwechsel ablaufende Glykolyse und die damit verbundene Aufnahme an D-Glucose ist, ist es naheliegend, dass Monosaccharide wie D-Glucose, D-Galactose und D-Fructose für nahezu jede Art von Tumor als Hauptenergie und Hauptbiomassequelle dienen. Eine direkte Folge der genetischen Mutation der Krebszellen ist, neben den oben angesprochenen Faktoren, die verstärkte Expression von Genen, die für den Glucosetransport in die Zelle verantwortlich sind. Dies betrifft vor allem die aktiven Glucose-Transporter GLUT (engl.: glucose transporter) und die SGLT (engl.: sodium dependent glucose cotransporters). Nur so kann garantiert werden, dass die Krebszelle mit den benötigten, überdurchschnittlich großen Mengen an Monosacchariden versorgt wird.^[448,508] Da Oligosaccharide bekannterweise eine essenzielle Rolle in der Zellerkennung spielen,^[509] ist der Ansatz, Kohlenhydrate als Transportmittel durch die Zellplasmamembran der Tumorzelle zu verwenden, einer der vielversprechendsten Ansätze bei den modernen Photosensibilisatoren.

Tabelle 6 Die wichtigsten Hexose-Rezeptoren, die als Transportproteine durch die Zellplasmamembran dienen.^[510-513]

Rezeptor	Hauptvorkommen	Substrat	Eigenschaften
GLUT1	Hirn, Erythrocyten, Endothelzellen, fetales Gewebe	D-Glc, D-Gal	Wichtigster Glc, Gal-Transporter. Hohe Affinität für Glc, Gal.
GLUT2	Leber, Niere, Beta-Zellen, Dünndarm	D-Glc, D-Gal, D-Fru	Niedrige Affinität für Glc, Gal und Fru. Gut Regulierbar.
GLUT3	Hirn, Plazenta, Neuronen	D-Glc, D-Gal	Hohe Affinität für Glc, Gal.
SGLT1	Darm, Niere, Herz, Hirn, Prostata, Hoden, Luftröhre	D-Glc, D-Gal	Transportiert zwei Na ⁺ pro Glc, Gal.
SGLT2	Niere, Hirn, Leber, Muskeln, Herz, Schilddrüse	D-Glucose	Transportiert ein Na ⁺ pro Glc.

Schon in den 1980er Jahren wurde die hohe Wasserlöslichkeit von Kohlenhydraten ausgenutzt, um hydrophobe Porphyrine sowohl amphiphil als auch für Oberflächenproteine erkennbar zu machen.^[514-520] Als GLUT- oder SGLT-Transportproteine werden solche bezeichnet, die Hexosen durch die Zellplasmamembran transportieren können. Der Unterschied zwischen GLUT und SGLT ist, dass die Hexosen bei GLUT Proteinen mit dem Konzentrationsgradienten und bei SGLT Proteinen zusammen mit Natriumionen gegen den Konzentrationsgradienten transportiert werden. Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft gibt es 11 SGLT und 14 GLUT-Rezeptoren.^[510-513,521] Fast alle Zellen exprimieren mehr als einen dieser Rezeptoren. Die genaue Verteilung und Anzahl ist stark abhängig vom Gewebe. Für die Photodynamische Therapie besonders geeignete Rezeptoren sind GLUT1-3 und SGLT1/2. Sie transportieren D-Glucose und D-Galactose und sind in Tabelle 6 aufgelistet.^[491,522-523]

Die zwei Rezeptoren GLUT1 und GLUT3 sind in fast jedem Gewebetyp, zumindest in kleinen Mengen, vertreten. Besonders häufig sind sie auf Zellen vertreten, die große Mengen an Glucose benötigen. Dazu gehören beispielsweise Hirnzellen, Spermien, die Retina und Erythrozyten.^[489,524-527] Auf der Oberfläche der meisten Tumorzellen sind besonders diese beiden Kohlenhydrat-Transportproteine verstärkt exprimiert. Beispiele für Krebsformen, die GLUT1 und oder GLUT3 überexprimiert haben, sind Glioblastoma,^[528-529] Blasen-,^[530] Darm-,^[491] Magen-,^[531] Schilddrüsen-,^[532] Gebärmutterhals-,^[533] Brust-,^[534-536] Knochen-,^[537] Pankreas-,^[538] Hals- und Nackenkrebs^[539] sowie Lungenadeno-,^[540] Plattenepithel-,^[541] Epithelzellen-^[542] und Ovarialkarzinome.^[543]

Mittlerweile weiß man, dass die Aggressivität bzw. Bösartigkeit eines Tumors mit der Anzahl an GLUT1 und GLUT3 Rezeptoren korreliert. Derartige Krebsformen bilden sehr schnell Metastasen im Körper. Der Zusammenhang zwischen Aggressivität und der Überexprimierung von GLUT1 und GLUT3 ist naheliegend, wenn man beachtet, dass, basierend auf dem oben beschriebenen Stoffwechsel einer Krebszelle, für ein besonders schnelles Wachstum große Mengen an Glucose benötigt werden. Mithilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) können heutzutage Tumorzellen, die GLUT1 und GLUT3 überexprimiert haben, identifiziert werden. In solchen Fällen werden häufig, aufgrund des schnellen Wachstums der Tumore, besonders aggressive Therapieformen gewählt. Auch aus diesem Grund bietet die Photodynamische Therapie für Krebsformen dieser Art ein zukunftsorientiertes Therapiekonzept. Sie ist deutlich schonender als die bisher angewendeten Therapien und kann durch GLUT1/3-spezifische Photosensibilisatoren eine hohe Tumorselektivität aufweisen. Dabei dienen die

kovalent gebundenen Glucose- oder Galactosegruppen am Photosensibilisator entweder als Türöffner für die Zellmembran über die besagten Rezeptoren oder als Möglichkeit, über die erhöhte Amphiphilie direkt durch die Zellmembran zu diffundieren.

PDT als Therapie und der darauffolgende Zelltod

Medizinisch gesehen läuft die PDT in drei aufeinander folgenden Teilen ab. Zuerst wird dem Patienten der Photosensibilisator intravenös injiziert. Anschließend wird abgewartet, bis er sich im gewünschten Gewebe angereichert hat. Dieses sogenannte DLI (engl. „drug-light-intervall“) kann, je nach verwendetem PS, von unter einer Stunde bis zu 48 Stunden variieren. Kurze Wartezeiten haben zur Folge, dass er noch im Blutkreislauf aufzufinden oder, gebunden an Endothelzellen, ist. Lange Wartezeiten bewirken eine Lokalisierung des PS im Tumorgewebe. Zuletzt erfolgt die Bestrahlung der gewünschten Stelle. Durch optische Lichtleiter können mittlerweile nahezu alle Stellen im Körper mit Licht der benötigten Wellenlänge bestrahlt werden.^[347] Je nach DLI wird durch diese Bestrahlung eher das Tumorgewebe direkt (lange Wartezeiten) oder das umliegende Blutgefäßsystem (kurze Wartezeiten) zerstört.

Der Zelltod kann, einfach ausgedrückt, auf drei unterschiedliche Arten erfolgen.^[356] Diese drei Arten des Zelltods sind die Nekrose^[544-547], die Apoptose^[356,548] und die Autophagie^[549]. Welcher dieser drei Arten des Zelltods bevorzugt abläuft, ist bei der PDT vom Zelltyp, dem Photosensibilisator, der PS-Konzentration, der Bestrahlungsdosis und vom Aufenthaltsort (siehe oben) abhängig. In Vivo halten sich Nekrose und Apoptose im Gleichgewicht. Jedoch ist eine der beiden Zellabbaumechanismen in der Regel dominierend. Im Folgenden wird kurz geschildert, wie welcher Zelltod typischerweise hervorgerufen wird.

Nekrose: Bei hohen Bestrahlungsdosen^[364,544,550] durch hohe PS-Konzentrationen^[551] und durch Zerstörung der Zellplasmamembran wird in der PDT die Nekrose ausgelöst.^[7] Sie ist besonders wichtig, wenn die zu zerstörenden Zellen eine Resistenz gegen Apoptose zeigen, wie es beispielweise Glioblastomazellen tun.^[544-545] Es werden in diesem Fall mehr Giftstoffe in den extrazellulären Raum entlassen als bei der Apoptose. Dies bewirkt jedoch auch, dass die körpereigene Immunantwort auf die zerstörten Krebszellen bei der Nekrose stärker ist. Hierbei werden Entzündungsreaktionen ausgelöst, dendritische Zellen aktiviert, Leukozytenausbrüche getriggert und Lymphocyten stimuliert.^[347,385]

Apoptose: Bei der Apoptose wird die Zelle kontrolliert von Phagozyten abgebaut. Es gibt optimalerweise keine Entzündungsreaktion und die zellulären Giftstoffe werden nicht unkontrolliert in das umliegende Gewebe entlassen. Bei der PDT-bedingten Apoptose werden normalerweise niedrigere Bestrahlungsdosen und PS-Konzentrationen verwendet.^[551-556]

Autophagie: Die Autophagie ist ein wesentlicher Abwehrmechanismus von eukariotischen Zellen, um beschädigte Zellorganellen abzubauen. Sie ist essenziell um das Überleben einer Zelle zu sichern. Sie kann durch oxidativen Stress, wie er beispielsweise bei der PDT auftritt, ausgelöst werden.^[557]

Die PDT kann zwar bewirken, dass die Krebszelle direkt abgetötet wird, für eine vollständige Genesung des Patienten ist der direkte Zelltod der Tumorzellen jedoch nicht ausreichend. Um einen Tumor rückstandslos zu entfernen, muss auch das Blutgefäßgewebe um den eigentlichen Tumor zerstört werden. So haben klinische Studien gezeigt, dass die PDT-Effektivität bei manchen Krebstypen eher mit der PS-Konzentration im Blut als mit der PS-Konzentration im Tumor korreliert.^[347] Durch die inhomogene Verteilung eines Photosensibilisators im Gewebe ist der direkte Schaden an den Tumorzellen nicht ausreichend. So fällt die Anreicherung des Photosensibilisators mit dem Abstand von den Blutmikrogefäßen.^[558-559] Wenn Schaden im Versorgungssystem des Tumors erreicht wird, wirkt sich dies direkt auf das Wachstum des Tumors selbst aus.^[560-561] Durch die folgenden Gefäßverengungen, Thrombusbildungen, Blutstauung, Blutgefäßab-schaltung und Tumorphoxie wird der Tumor nach und nach einem Nähr- und Sauerstoffmangel ausgesetzt und stirbt ab.^[486-488,562-565]

1.4 Glycokonjugierte Phthalocyanine - Zellspezifische Photosensibilisatoren

1.4.1 Phthalocyanine als Photosensibilisatoren

Die meisten klinisch zugelassenen Photosensibilisatoren basieren auf einem Porphyringerüst und sind metallfrei. Ein Großteil dieser Photosensibilisatoren ist weit entfernt von den optimalen Eigenschaften für die medizinische Anwendung. Zink(II)phthalocyanine hingegen haben ein großes Potenzial als Photosensibilisatoren. Wie in Kapitel 1.2 beschrieben, haben Zink(II)phthalocyanine mit ihren optimalen Absorptionseigenschaften, leichter synthetischer Zugänglichkeit und hohen Singulett-Sauerstoff-Quantenausbeuten die Voraussetzungen für einen modernen Photosensibilisator.^[366,566-571] Im Vergleich zu Porphyrinen und Naphthalocyaninen sind Phthalocyanine besser als Photosensibilisator geeignet. Obwohl das aromatische System in Naphthalocyaninen deutlich ausgedehnter ist, haben Ncs bei gleicher Substitution niedrigere Singulett-Sauerstoff-Quantenausbeuten.^[572] Gegenüber Porphyrinen sind Phthalocyanine in allen photophysikalischen Eigenschaften überlegen. Sie haben stärkere Extinktionskoeffizienten (Q-Bande), stark rotverschobene Absorptionsmaxima, höhere Triplett-Lebenszeiten sowie Triplett-Sauerstoff-, Singulett-Sauerstoff- und Fluoreszenz-Quantenausbeuten. Davon wird die Gewebe-Eindringtiefe und die photodynamische Aktivität positiv beeinflusst.^[399,566,573-575] Des Weiteren zeigen sie häufig sehr niedrige Dunkeltoxizitäten, sind chemisch sehr stabil und über einen langen Zeitraum lagerbar.^[566] Die Effizienz eines phthalocyaninbasierten Photosensibilisators hängt jedoch sehr stark von der Substitution des aromatischen Rings ab.^[576] Mit einer gut durchdachten Substitution am Phthalocyaninring sind die chemischen, physikalischen und physiologischen Eigenschaften gezielt beeinflussbar.

Tabelle 7 Auflistung der Zulassungsdaten von Photosens[®] als Photosensibilisator.

Gen.	PS	Marke	Substanz- klasse	Jahr d. Z.	Behandlung von	$\lambda_{\text{Anregung}} (\text{\AA})$ Φ_{Δ}
2	AlPcS ₄	Photosens [®]	Pc	2001 Russland	Zungenkrebs Hautkrebs Brustkrebs Magenkrebs Lippenkrebs	676 nm (200000) 0.38

Die Daten sind der Veröffentlichung von Ormond und Mitarbeitern entnommen.^[342] AlPcS₄ (engl.: aluminium phthalocyanine tetrasulfonate).

Ein in Russland seit 2001 zugelassener und international klinisch weit fortgeschrittener, phthalocyanin-basierter Photosensibilisator ist Photosens[®] (Abbildung 27).^[342,366] Photosens[®] ist der Markenname für ein Regioisomerenmischung von tetrasulfoierten Aluminium-Phthalocyaninen (AlPcS₄). Photosens wird gegen unterschiedliche Tumorerkrankungen eingesetzt.^[158,378,577-578] Eine Übersicht über die medizinisch wichtigen Daten von Photosens[®] sind in Tabelle 6 aufgelistet. Die subzellulären Anreicherungsorte von drei Phthalocyaninen (AlPc, SiPc und ZnPc) sind in Tabelle 5 aufgelistet.

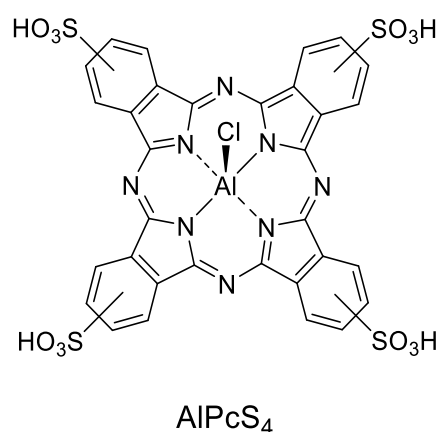


Abbildung 27 Strukturformel von AlPcS₄ (Photosens[®]).^[366]

Obwohl Phthalocyanine in allen photophysikalischen und synthetischen Eigenschaften den Porphyrinen als Photosensibilisatoren überlegen, haben sie drei grundsätzliche Nachteile. Zum einen können sie nicht natürlich abgebaut werden und zum anderen ist ihre gezielte Anreicherung in Tumorzellen grundsätzlich niedriger.^[161] Außerdem sind sie, ohne Substitution, sehr unlöslich und bilden große Aggregate in polaren Lösungsmitteln. Dies führt zu einer drastischen Reduktion der photodynamischen Aktivität.^[347,383] Die Löslichkeit und die Fähigkeit zur Zellaufnahme kann bei Phthalocyaninen entweder durch gezielte Veränderung der Gesamtpolarität (Erhöhung der Amphiphilie) oder durch die Anbringung von polaren, bestenfalls bioaktiven Substituenten verbessert werden. Hinsichtlich der Anwendung als Photosensibilisator ist es wichtiger, die Eigenschaften des Pcs im Hinblick auf die Zellaufnahme zu optimieren als die sowieso schon hervorragenden photophysikalischen Eigenschaften noch weiter zu verbessern. Unsymmetrische Zink(II)phthalocyanine (Symmetrie $\neq D_{4h}$) eignen sich besonders als potenziellen Kandidaten in der PDT.^[379] Der Ort der Substitution spielt dabei die entscheidende Rolle für eine optimale photodynamische Aktivität. Am Beispiel von Dihydroxy- und Trihydroxysubstituierten Zn(II)phthalocyaninen konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass, je nach Anzahl und Substitutionsmuster der Hydroxygruppen am Pc-Ring, eine

unterschiedliche Phototoxizität und ein verschiedener Tumorrückgang erreicht wurde.^[579] Bioaktive, polare Substituenten am Pc können die Löslichkeit der Phthalocyanine in organischen Lösungsmitteln und wässrigen Lösungen deutlich erhöhen. Derartig funktionelle Gruppen oder Stoffklassen sind beispielsweise Ether^[400,580], Amine^[581], Peptide^[582], Kronenether^[583], Sulfatgruppen^[584], Nukleoside^[585], Polymere^[27], kationische Substituenten^[583,586-588] oder sogar Naturstoffe^[589-590]. Alle genannten Beispiele weisen eine photodynamische Aktivität gegen Krebszellen und eine niedrige Dunkeltoxizitäten auf.

1.4.2 Glycokonjugierte Phthalocyanine

Neben den oben angesprochenen funktionellen Gruppen bieten besonders Kohlenhydrate eine elegante Lösung für die schlechten Löslichkeiten der Photosensibilisatoren und für die Erhöhung der Aufnahme dieser in stoffwechselaktive Zellen (siehe Kap. 1.3.4). Sobald die Hydroxylgruppen der Kohlenhydrate am glycokonjugierten Pc entschützt vorliegen, weisen diese Pcs eine sehr hohe Wasserlöslichkeit und Tumorselektivität auf.^[248,404,516,591-592] Rosenthal und Mitarbeiter haben gezeigt, dass freie Hydroxylgruppen an einem Zinkphthalocyanin eine höhere Photocytotoxizität hervorrufen können als beispielsweise Sulfonsäure- oder Neopentoxy-Reste.^[568] Phthalocyanine können am aromatischen Ring an der α - und der β -Position mit Kohlenhydraten substituiert werden (siehe Tabelle 8, Abb. 2 und 28). Des Weiteren gibt es die Möglichkeit, einen oder zwei Zucker axial auf das Zentralatom des Pcs zu koordinieren. Dafür eignen sich besonders die Zentralatome Al(III) oder Si(IV), da sie neben Zink(II) physiologisch verträglich sind. Wie in Kapitel 1.1.4 beschrieben, eignen sich besonders symmetrisch disubstituierte oder tetrasubstituierte Phthalonitrile zur Synthese von Phthalocyaninen. Hierdurch werden bei der Tetramerisierung keine Isomerengemische erhalten. Pc-Regioisomerengemische, die durch monosubstituierte Phthalonitrile erhalten werden (Tabelle 7: 4 α -, 4 β -) sind zwar einfacher zu synthetisieren als disubstituierte Phthalonitrile, aber anschließend nur mit einem enormen präparativ Aufwand zu trennen. Sie sind daher für einen Photosensibilisator der 3. Generation nicht geeignet.^[593-595] Wenn diese Regioisomerengemische trotzdem physiologisch eingesetzt werden, kann es dazu kommen, dass die unterschiedlichen Regioisomere sich aufgrund minimal unterschiedlicher Dipolmomente und Löslichkeiten in unterschiedlichen Zellorganellen anreichern. Choi und Mitarbeiter zeigten mithilfe von PDT Tests an HepG2 Zellen, dass isomerenreine, einfach glycokonjugierte Phthalocyanine eine höhere photodynamische Aktivität aufweisen als die entsprechenden Regioisomerengemische.^[593] Das führt bei einer PDT zu einem sehr schwer nachzuvollziehbareren Therapieverlauf.^[575] Hinzu kommt, dass minimale Unterschiede in der Synthese eines

solchen Photosensibilisators die Zusammensetzung einer Charge verändern, wobei die physiologischen Folgen nicht abschätzbar sind.

Tabelle 8 Beispiele für glycokonjugierte Phthalocyanine.

Zentrosymmetrische Pcs				
Substitutions- position am Pc	Kohlenhydrat- anzahl	Symmetriegruppe	Linkertyp zw. Pc und Zucker	Referenz
β-	4	$C_{4h} D_{2h} C_{2v} C_s$	O-	[130,516,593- 594,596-600]
			S-	[130,598]
			Triazol-	[601]
α-	4	$C_{4h} D_{2h} C_{2v} C_s$	O-	[130,593,602]
			S-	[130,602]
β-	8	D_{4h}	O-	[130,597,603-604]
			S-	[130,603,605]
			Triazol-	[390]
axial	2	D_{4h}	O-	[592,606-607]
Nicht zentrosymmetrische Pcs				
Substitutions- position	Kohlenhydrat- anzahl	Symmetriegruppe	Linkertyp zw. Pc und Zucker	Referenz
β- od. α-	1	C_s	O-	[402]
			Triazol-	[414,608-609]
$\alpha\alpha$- od. $\beta\beta$-	2	C_{2v}	O-	[402]
$\alpha\beta\beta\alpha$-	4	C_{2v}	O-	[248,404]

Da oktaglycokonjugierte Phthalocyanine bis zu 32 Hydroxylgruppen aufweisen, ist die Tendenz solcher Moleküle Aggregate in Lösung zu bilden normalerweise stark ausgeprägt. Die große sterische Überfrachtung durch die Kohlenhydrate kann helfen, die Aggregation in organischen Lösung zu erniedrigen. Die Ausbildung von vielen Wasserstoffbrücken durch die Hydroxylgruppen wirkt diesem Trend jedoch entgegen und verstärkt eine Aggregation in wässrigen Lösungen.^[130,605] Phthalocyanine, die ein, zwei oder vier Zuckersubstituenten an nur einem der vier Isoindolringe tragen sind, als Photosensibilisatoren besonders interessant (AB_3 -Phthalocyanine). Soares^[404,597] und Liu^[402] konnten zeigen, dass die photodynamische Aktivität

sowie die Zellaufnahme bei diesen stark amphiphilen Pcs besonders hoch ist. Liu und Mitarbeiter zeigten sogar, dass die Anzahl und Position der Kohlenhydrate bei der PDT eine wichtige Rolle spielt. Die Phototoxizität *in vitro* verläuft nach der Reihenfolge: di(α)- > di(β)- > mono(α)- > tetra(β)-substituierte Pcs. Interessanterweise zeigten die isopropyliden-geschützten, glycokonjugierten Pcs in diesem Fall eine höhere Phototoxizität als die entschützten. Auch hier war die Reihenfolge der Phototoxizität: di(α -geschützt)- > di(β -geschützt)- > mono (α -geschützt)- > di(α -entschützt)-substituierte Pcs. Diese Verhalten beobachteten auch Kimani und Mitarbeiter. Sie zeigten, dass isopropylidengeschützte tetra(β)-glycokonjugierte Zn(II)Pcs eine um den Faktor 100 größere Aufnahme in Brustkrebszellen (MCF-7) aufwiesen als die entsprechenden entschützten Zn(II)Pcs. Interessanterweise zeigten sie eine um den Faktor 10 größere Aufnahme als Photosens.^[594]

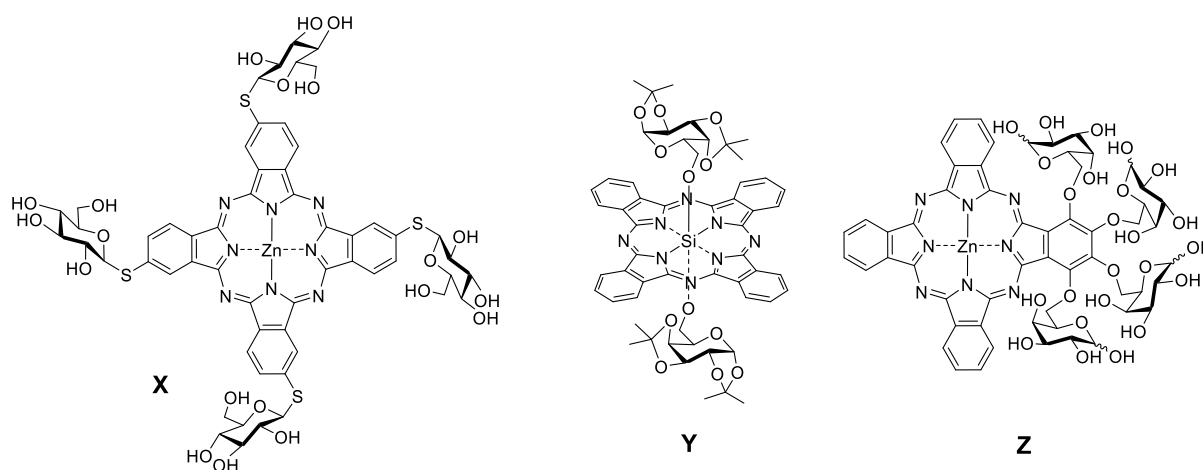


Abbildung 28 Diese Abbildung zeigt drei Beispiele für glycokonjugierte Phthalocyanine. Alle drei sind auf eine andere Art und Weise substituiert. In **X** ist die D-Glucose thioglycosidisch gebunden. Diese Zn(II)Pcs liegen als untrennbares Isomerengemisch vor.^[598] In **Y** sind die zwei isopropylidengeschützten D-Galactosemoleküle axial auf das Siliciumatom des Si(IV)Pcs gebunden.^[592] **Z** zeigt ein nur einseitig substituiertes Zn(II)Pc (AB_3) mit vier entschützten D-Galactoseeinheiten. In diesem Fall liegen mehrere anomere α/β -Isomere vor.^[248]

Als Anbindungsstelle am Kohlenhydrat sind normalerweise das anomere Zentrum oder das C-6 am besten geeignet. Es hat sich gezeigt, dass die Substitution über das C-6 am Kohlenhydrat ein vielversprechender Ansatz für die Synthese von glycokonjugierten Pcs ist. Dadurch wird die Synthese normalerweise deutlich vereinfacht und derartige Pcs weisen eine niedrigere Tendenz auf, Aggregate in Lösung zu bilden als anomer gebundene Pcs.^[129] Des Weiteren ergab ein von J. Levi und Mitarbeitern durchgeführter Vergleich der unterschiedlichen Substitutions-

positionen am Kohlenhydrat bei der Zellaufnahme über den GLUT5 Rezeptor, dass große Reste bei der Zellaufnahme nur dann toleriert werden, wenn sie über das C-6 oder das C-1 gebunden sind.^[610] Das anomere Zentrum sollte jedoch in allen Fällen so modifiziert werden, dass am Ende keine anomeren Gemische entstehen können. Durch Anomerengemische kann die Charakterisierung derartiger Verbindungen nahezu unmöglich werden (Abbildung 28 – Z). Neben glycoconjugierten Phthalocyaninen wurden auch viele Porphyrine^[611-612], Tetraphenylporphyrine^[89,518,613-615] und Chlorine^[612,616-618] gezielt mit Kohlenhydraten substituiert, um die Eigenschaften der Moleküle als Photosensibilisatoren zu verbessern. Unter anderem wurde der schon zugelassene Photosensibilisator „Foscan“ für eine verbesserte Anreicherung in tumorösem Gewebe mit Kohlenhydraten versehen.^[619]

1.4.3 Das 1,2,3-Triazol als Linker zwischen Pc und Kohlenhydrat

1,2,3-Triazole sind in der Biochemie oder Medizin beliebte Linker in Molekülen, da sie weitgehend biokompatibel sind.^[608,620] Genauer betrachtet ist das 1,2,3-Triazol isoster zum *trans*-Peptid. Ihre Elektronenkonfiguration ist zwar nicht gleich, aber ihre Molekülgeometrie ist sehr ähnlich. Auf biologische Systeme übertragen, besitzen sie die gleiche biologische Wirkung bei gleicher „Gestalt“. Sie sind „bioisoster“. Zur Struktur kommt hinzu, dass beide Gruppen sich in Polarität und pK_S-Wertes des aciden Protons sehr ähneln (pK_S = 23-28).^[621-626] Ein weiteres Beispiel für bioisostere funktionelle Gruppen sind das *H*-Tetrazol und die Carbonsäure.^[627]

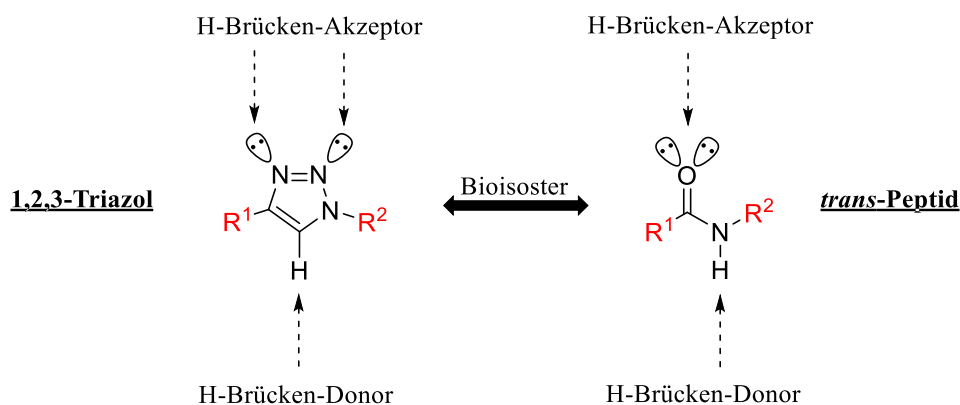
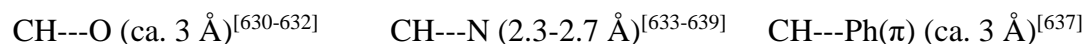


Abbildung 29 Darstellung der beiden bioisosteren funktionellen Gruppen: 1,2,3-Triazol und der *trans*-Peptidbindung. Im 1,2,3-Triazol können zwei der drei Stickstoffatome als Elektronenpaardonoren fungieren.

Das Dipolmoment des 1,2,3-Triazols ist mit 4.0-5.1 Debye höher als das Dipolmoment eines sekundären Amids (3.8 D).^[628] Die Ausrichtung des Dipolmomentes steht im 1,2,3-Triazol fast

linear auf die C-H-Bindung. Aus diesem Grund haben 1,2,3-Triazole eine polarisierte C-H-Bindung (δ^+) und können nicht-klassische Wasserstoffbrücken ausbilden.^[626,629] Diese schwachen Wasserstoffbrücken können mit Akzeptor-Atomen wie O, N oder Halogenen ausgebildet werden. Typische Abstände der H-Brücken zwischen Proton und Akzeptoratom von Triazolen und strukturverwandten Verbindungen sind:



Eine Übersicht über dieses sehr interessante Thema gibt das Buch „*The weak hydrogen bond*“ von Thomas Steiner.^[640]

Das 1,2,3-Triazol hat als chemischer Linker Vorteile gegenüber der Peptidbindung. Besonders in vivo ist das Triazol durch seine erhöhte Stabilität dem Peptid überlegen. Es ist hydrolysestabiler sowie stabiler gegenüber Oxidationen und Reduktionen.^[621,641] Die Spaltung eines Moleküls durch Peptidasen ist bei der Verwendung von 1,2,3-Triazolen als Linker nicht möglich. Hinzu kommt, dass die Zellaufnahme durch das 1,2,3-Triazol nicht negativ beeinflusst wird und keine Toxizitätssteigerungen stattfinden.^[623,626] Die Synthese von 1,2,3-Triazolen ist mittlerweile umfassend untersucht und wird typischerweise durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition von einem Azid und einem Alkin realisiert. Das Azid stellt dabei den 1,3-Dipol dar. Die Reaktion kann thermisch oder durch Kupfer(I)-Katalyse erfolgen. 2002 entdeckten Sharpless und Meldal, dass durch Verwendung von Kupfer(I) als Katalysator zum einen die Reaktionstemperatur niedrig gehalten werden kann und zum anderen ausschließlich das 1,4-Regioisomer entsteht.^[642-643] Die Kupfer(I) katalysierte Alkin-Azid-Cycloaddition (engl.: CuAAC) ist heute die bekannteste und wichtigste unter den sogenannten Klick-Reaktionen.^[644] Thermisch, ohne Cu(I), entstehen bei einer Cycloaddition von Alkin und Azid beide Regioisomere (1,4- und 1,5-). Eine gute Übersicht über die Synthese von organischen Aziden liefert Bräse.^[627] Aufgrund der einfachen Synthese und der hohen Toleranz gegenüber den Bedingungen in biologischen Systemen eignen sich 1,2,3-Triazole hervorragend für die Anbindung von Kohlenhydraten an Phthalocyanine, um potenzielle Photosensibilisatoren für die PDT herzustellen.^[608,645]

1.4.4 Die C-C-Bindung als Linker zwischen Pc und Kohlenhydrat

Die Geburtsstunde der C-Aryl-Glykoside war die Entdeckung von Vitexin^[646-647] und von Isovitexin Ende des 19. Jahrhunderts. Ihre strukturelle Aufklärung erfolgte 65 Jahre später.^{[648-}

^{650]} C-Aryl-Glycoside zeichnen sich durch eine große strukturelle Vielfalt aus. Unter anderem sind sie nicht hydrolyseempfindlich und können enzymatisch von Glycosidasen nicht gespalten werden. Aus diesen Gründen haben C-Aryl-Glycoside schon in den 70er Jahren in der medizinischen Chemie großes Interesse geweckt. Sie zeichnen sich durch eine sehr große strukturelle Vielfalt aus. Zu beachten ist, dass jeweils der Zucker und der Aromat auf viele Weisen modifiziert und substituiert werden können. Einige Naturstoffe haben eine C-aryl-glycosidische Bindung. Dazu gehören beispielsweise Vineomycinon B₂-Methylester,^[651] Aquayamycin und Manigferin (Abb. 30).^[648] Bei der Synthese derartiger Verbindungen gibt es zwei Herausforderungen. Zum einen die nötige Regioselektivität am Aromaten und zum anderen die mögliche α/β -Konfiguration am anomeren Zentrum des Kohlenhydrats. Da der anomere Effekt bei den C-Aryl-Glycosiden keinen Einfluss auf die α/β -Konfiguration hat, ist die Triebkraft zu einer bestimmten Konfiguration (α oder β) in den meisten Fällen die Sterik. Beide Konfigurationen nehmen in der Regel das Konformer an, das den C-Aryl-Rest in equatorialer Position anordnet. Im Falle von Hexosen ist das anomere Zentrum meistens β -konfiguriert.^[648] Es gibt sehr viele Methoden, um die C-aryl-glycosidische Bindung zu knüpfen. Eine weit verbreitete verwendete Methode, um C-Aryl-Glycoside herzustellen, sind Stannyl-, Lithium- und neuerdings auch Bor-Glycoside als organometallische Glycosyldonoren zu verwenden.^[652] Diese werden in einer Pd-katalysierten Kreuzkupplung mit Arylhalogeniden zur Reaktion gebracht. 1-Stannyl-Glycale gehen dabei eine Stille-Kupplung und Glycal Boronate eine Suzuki-Miyaura-Kupplung ein.^[653-657] Andere Möglichkeiten zur Synthese von C-Aryl-Glycosiden sind beispielsweise die Verwendung von Glycosylanionen (ohne Pd-Katalyse) oder Lewisäure-Katalyse.^[648] Viele Naturstoffe, die C-Aryl-Glycoside als Baustein enthalten, werden über eine Umlagerungsreaktion am Aromaten dargestellt. In diesen Fällen lagert das O-Glycosid zum C-Glycosid, unter der Erzeugung einer freien Hydroxylgruppe *ortho* zum neu entstandenen C-Glycosid, um.^[648] Diese Umlagerung hat Ähnlichkeit mit einer Fries-Umlagerung.^[658] Diese Methode zur Darstellung von C-Aryl-Glycosiden bietet sich an, wenn das Zielmolekül eine freie Hydroxylgruppe in direkter Nachbarschaft zur C-aryl-glycosidischen Bindungen haben soll. Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen werden hingegen seltener in diesem Zusammenhang verwendet, jedoch sind sie neuerdings immer mehr in den Fokus gerückt, da sie synthetisch viele Möglichkeiten und Vorteile mitbringen.^[658] Hierbei stellt die Organometall-Kohlenhydratspezies das Nukleophil und der Arylhalogenid das Elektrophil dar. In diesem Fall wird keine Hydroxylgruppe in Nachbarschaft erzeugt. Der Vorteil von 1-Stannylglycalen gegenüber den entsprechenden Glycalboronaten ist, dass sie deutlich stabiler und vielseitiger einsetzbar sind. Stannylglycale können unter Stille-Kreuzkupplungs-

bedingungen mit Arylhalogeniden,^[659-662] Alkylhalogeniden,^[663] Enol-triflaten^[664] und Sulfonylchloriden^[665] gekuppelt werden. Sie können ohne Zersetzung mehrere Wochen aufbewahrt werden und bei Bedarf als Quelle für Lithium Glycale verwendet werden.^[652] Von Nachteil ist die höhere Toxizität der Stannane gegenüber den entsprechenden Boronsäureester-Verbindungen. Die Synthese von Stannyglycalen wurden ausführlich von den Arbeitsgruppen von Jarowicki^[666], Dubois^[660], Friesen^[667-668] und Lesimple^[669] beschrieben. Die entsprechenden Borverbindungen können ebenfalls aus Glycalvorstufen mit Borsäure oder Borsäureestern erhalten werden.^[670-671]

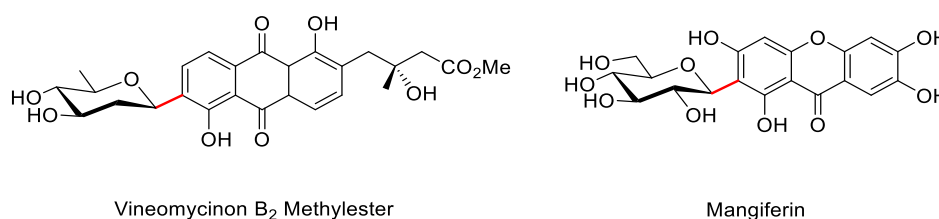


Abbildung 30 Die Naturstoffe Vineomycinon B₂ Methylester und Mangiferin enthalten eine C-aryl-glycosidische Bindung in der β -Konfiguration am anomeren Zentrum.

Reviews und gute Übersichten über das Themengebiet der Kupplungen zu C-Aryl-Glycosiden liefern Hacksell^[672], Friesen^[667-668], Jaramillo^[673], Jäkel^[674], Bokor^[675], Kitamura^[648] und Liao^[658] Eine Übersicht über das Spezialgebiet der sp^2 - sp^3 Kupplung zu C-Aryl Glycosiden liefern Zhu und Walczak.^[676-680]

Auch wenn bisher keine Phthalocyanine bekannt sind, die einen C-C-geknüpften Kohlenhydratrest tragen, eignet sich eine C-aryl-glycosidische Bindung aufgrund ihrer hohen Stabilität, Biokompatibilität und ihrem Vorkommen in vielen Naturstoffen hervorragend, um glycokonjugierte Phthalocyanine als potentielle Photosensibilisatoren in der PDT darzustellen.

2 Ergebnisse und Diskussion

Das Design eines modernen Photosensibilisators stellt den organischen Chemiker vor einige Herausforderungen. Tabelle 3 hat gezeigt, dass an etlichen Schrauben gedreht werden kann um einen Photosensibilisator zu verbessern. In dieser Arbeit wird die Synthese und Charakterisierung von neuen glyco- und galactokonjugierten Zn(II)phthalocyaninen und Zn(II)tribenzoporphyrinen vorgestellt. Diese neuen Verbindungen stellen potenzielle Photosensibilisatoren zur Bekämpfung von Krebs mithilfe der Photodynamischen Therapie dar. Hierbei wurde der Fokus auf zwei unterschiedliche Makrozyklustypen gelegt. Zum einen wird in dieser Arbeit die Synthese von oktasubstituierten, zentrosymmetrischen Zn(II)phthalocyaninen des Typs A_4 und zum anderen die Synthese von disubstituierten Zn(II)phthalocyaninen sowie Zn(II)tribenzoporphyrinen des Typs AB_3 vorgestellt. Alle Phthalocyanine haben Zink(II) als Zentralatom und tragen ausschließlich Kohlenhydratreste an der Peripherie des Makrozyklus. Die Zucker sind durch 1,2,3-Triazole, C-C-Bindungen oder durch eine Thioetherbrücke an den Makrozyklus gebunden. Die acht beziehungsweise zwei Kohlenhydratsubstituenten sind entweder an der α - oder β -Position des Phthalocyanins angebracht. Abbildung 31 zeigt die schematische Darstellung der dargestellten glycokonjugierten Zn(II)phthalocyanine.

Durch ihre hohe chemische Stabilität und ihren herausragenden photophysikalischen Eigenschaften bieten Zn(II)phthalocyanine eine optimale, strukturelle Basis für die Synthese neuartiger Photosensibilisatoren (lange τ_F , hohe Φ_F und Φ_A). Der synthetische Vorteil des hier vorgestellten α - oder β -substituierten A_4 - und AB_3 -Phthalocyaninsystems liegt in der Verhinderung von Regioisomeren bei der Tetramerisierung der symmetrisch substituierten Phthalonitrile (siehe Kap. 1.1.3). Somit wird von vorne herein vermieden, dass ein kaum zu trennendes Pc-Regioisomerenmisch entsteht, wodurch eine einfache Reproduzierbarkeit und hohe chemische Reinheit garantiert wird. Glycokonjugierte A_4 -Pcs sind deutlich polarer und besser wasserlöslich als AB_3 -Pcs, was Vorteile in der Löslichkeit mit sich bringt. Glycokonjugierte AB_3 -Pcs bestechen jedoch durch ihre erhöhte Amphiphilie, die eine erhöhte Zellgängigkeit mit sich bringt (siehe Kap. 1.3.4 und 1.4.1).^[404,681] Der selektive Transport ins Tumorgewebe soll bei den hier dargestellten Phthalocyaninen durch die Gluco-beziehungsweise Galactokonjugation erreicht werden (siehe Kap. 1.3.4). Des Weiteren bewirken Kohlenhydrate als Substituenten am Phthalocyanin eine stark erhöhte Löslichkeit in sowohl organischen als auch wässrigen Lösungsmitteln. Durch die sterische Überfrachtung des Phthalocyanins wird die durch π - π -Wechselwirkungen hervorgerufene Aggregation zwischen

den Phthalocyaninmolekülen erniedrigt (siehe Kap. 1.2.1). Diese beiden Eigenschaften vereinfachen die Synthese und Aufreinigung der hier dargestellten Phthalocyanine und machen eine potenzielle Anwendung in der PDT erst möglich. Die 1,2,3-Triazol- und C-C-Linker zwischen Zucker und Phthalocyanin wurden ausgewählt, um zu verhindern, dass die Kohlenhydrate intrazellulär durch Enzyme abgespalten werden können. Das 1,2,3-Triazol hat als elektronenschiebende Gruppe einen positiven Effekt auf die Lage des Absorptionsmaximums, indem es sie bathochrom verschiebt. Im Falle des Tribenzoporphyrzins wurde aus Synthesegründen der Thioether-Linker gewählt. Alle drei Linkertypen sind biokompatibel und erhöhen die Dunkeltoxizität nicht (siehe Kap. 1.4.3-4).

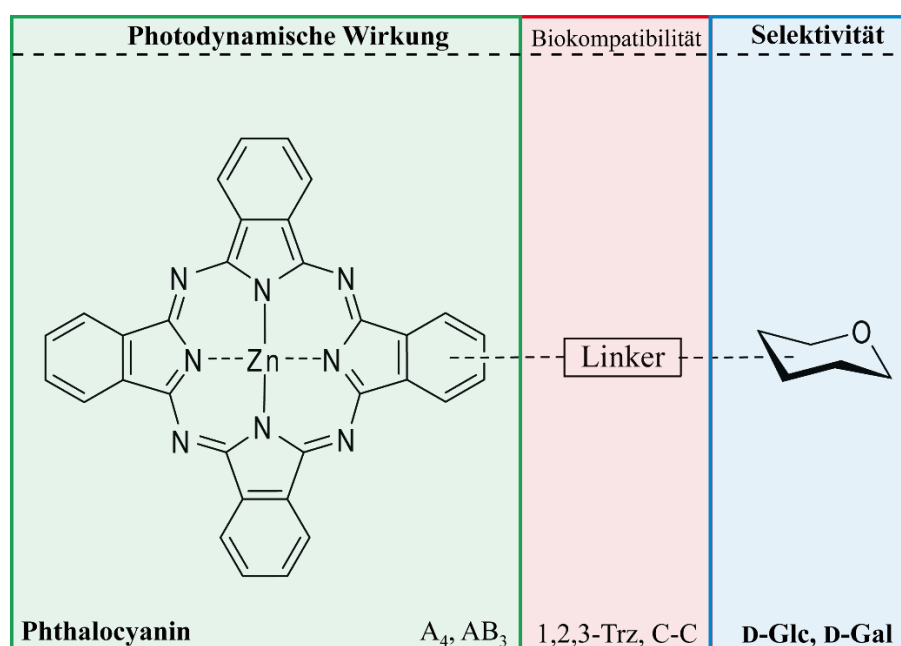


Abbildung 31 Diese Abbildung zeigt die schematische Struktur aller in dieser Arbeit synthetisierten glykokonjugierten Zn(II)phthalocyanine. Strukturell können die Verbindungen in den photodynamisch aktiven Phthalocyaninteil, den tumorselektiven Kohlenhydrateil und den dazwischen verbrückenden, enzymatisch stabilen Linker unterteilt werden.

Um die photodynamische Aktivität der in dieser Arbeit dargestellten Phthalocyanine in ihren Grundzügen zu untersuchen, wurden alle Verbindungen sowohl chemisch als auch photo-physikalisch untersucht. Die analytische Reinheit sowie die chemische Struktur wurde mittels NMR-, IR-Spektroskopie, MALDI/ESI-TOF, Elementaranalysen überprüft. Die Absorptions- und Fluoreszenzmaxima, die Fluoreszenz-Quantenausbeuten und die Fluoreszenz-Lebenszeiten wurden von allen Pcs mit geschützten Hydroxylgruppen ermittelt. Die Aggregationseigenschaften in Lösung wurden in Bezug auf die Substitutionsorte am Pcs mittels UV/Vis-, NMR- und CD-Spektroskopie Wert untersucht. Die zelluläre Aufnahme der

synthetisierten Phthalocyanine wurde schließlich an Keratinozyten durchgeführt. Durch Bestrahlung mit Rotlicht wurde die Dunkel- und Phototoxizität überprüft. Tabelle 9 fasst alle Überlegungen zum Strukturdesign der in dieser Arbeit dargestellten Pcs zusammen.

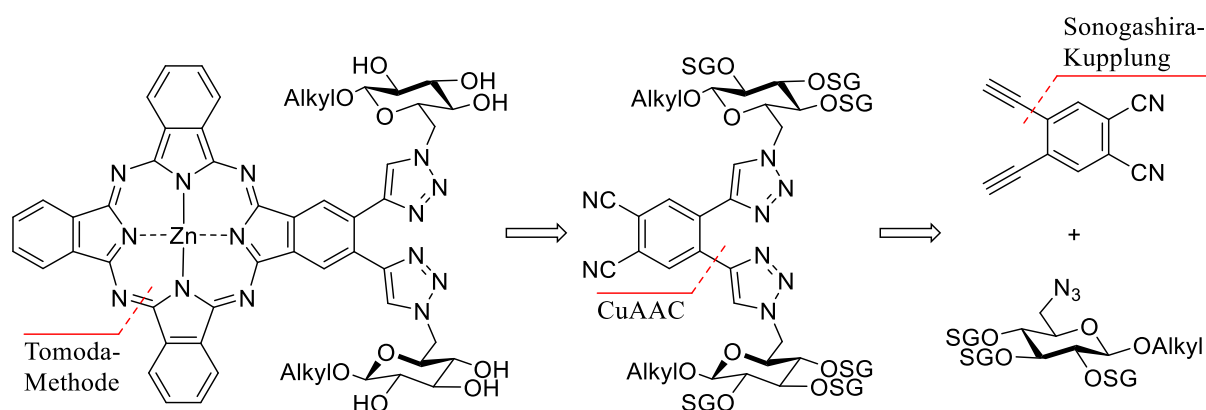
Tabelle 9 Diese Tabelle fasst alle Überlegungen zum Strukturdesign der in den folgenden Kapiteln dargestellten Phthalocyanine oder Phthalocyaninderivate als potenzielle PS für die PDT zusammen.

Eigenschaft und Voraussetzung	Syntheseansatz
Chemisch und photophysikalisch	
Einfache Synthese Gut upscalebar in den Grammbereich.	Einfache OH-Schützungs-, Entschützungs- sowie Kupplungsreaktionen.
Hohe chemische Reinheit Keine Regioisomere.	Synthese von AB ₃ - und A ₄ -Pcs mit symmetrischen Substitutionsmustern. Substitution des Pcs vor der Tetramerisierung.
Gute Löslichkeit In organischen und wässrigen Lösungen.	Verwendung von möglichst polaren Schutzgruppen während der Synthese. Freie OH-Gruppen an den Zuckern im Produkt.
Niedrige Aggregation Sterische Überfrachtung des Makrozyklus. Aggregationsfördernde Linker vermeiden.	Anbringen von Kohlenhydraten als große, sterisch anspruchsvolle Reste. Verwendung von C-C-Linkern (Kapitel 2.5).
$\lambda_{\max} > 600$ nm, hohe ϵ Ausgedehnte π -Systeme mit EDG.	Phthalocyanin als Kernstruktur mit $\lambda_{\max} > 675$ nm und $\log(\epsilon) > 5$ (durch Substitution noch verbessert).
Lange τ_F, hohe Φ_F und Φ_Δ. Keine Tripletzustands-Quencher substituieren.	Zn(II) als Zentralatom (d ¹⁰), Verwendungen von Triazol- und C-C-Linkern. Keine Selbstoxidation durch freie Doppelbindungen.
Pharmakologisch und phototherapeutisch	
Selektiver Transport, Anreicherung und Zerstörung des Tumorgewebes.	D-Glc, D-Gal dienen als „Targeting“-System für cancerogene Zellen durch GLUT-Rezeptoren. Dabei findet eine Anreicherung und anschließend gezielte Zerstörung dieser Zellen statt.
Schnelle Abreicherung aus dem Serum und gesundem Gewebe.	Affinität für Serumproteine durch Amphiphilie.
Niedrige Dunkel- und allgemeine Toxizität für den Körper.	Verwendung von ungiftigen und nicht mutagenen Grundstrukturen. Hohe chemische Stabilität des PS.
Keine mutagenen Effekte Vermeidung einer Zellkernanreicherung.	Die Zielstruktur sollte nicht zu hydrophil und mehrfach kationisch geladenen sein.

Die folgenden Kapitel beschreiben die Darstellung und Charakterisierung von 1,2,3-triazol-verknüpften glucokonjugierten Zn(II)phthalocyaninen (Kapitel 2.1), von thioether-verknüpften Zn(II)tribenzoporphyrinen (Kapitel 2.2), von 1,2,3-triazol-verknüpften galactokonjugierten Zn(II)phthalocyaninen (Kapitel 2.3), den zugehörigen Aggregationsuntersuchungen (Kapitel 2.4) und der Synthese von C-C-verknüpften 2-desoxy-glucokonjugierten Zn(II)phthalocyaninen (Kapitel 2.5). Zuletzt werden die durchgeführten, biologischen Zellaufnahme- und Bestrahlungsstudien vorgestellt (Kapitel 2.6).

2.1 D-Glucose als Kohlenhydratbaustein am Pc – 1,2,3-triazolverknüpft

2.1.1 Retrosynthetische Betrachtung und Synthesestrategie



In diesem Kapitel wird die Synthese von 1,2,3-triazolverknüpften, glucokonjugierten Zn(II)-Phthalocyaninen vorgestellt. Als biokompatibles Molekül wird D-Glucose verwendet, das über die C-6 Position an das Phthalocyanin angebunden wird. Die D-Glucose dient bei einer möglichen Anwendung als Photosensibilisator als „Zellschleußer“ mithilfe der GLUT-Rezeptoren und verbessert die Anreicherung im tumorösen Gewebe (siehe Kapitel 1.3.4). Die C-6-Anbindungsposition ist zum einen synthetisch gut zugänglich und zum anderen werden große Moleküle an dieser Position bei einem Zelltransport toleriert (siehe Kapitel 1.4.2). Die C-1 Position am Kohlenhydrat wird mit Alkoholen glycosyliert, um spätere α/β -Isomeren zu vermeiden. Diese würden die exakte Charakterisierung dieser Makrozyklen nahezu unmöglich machen. Darüber hinaus sollen die Alkylreste (Methyl, *n*-Pentyl und Cyclohexyl) in Kombination mit den freien OH-Gruppen die Amphiphilie des Produktes erhöhen und die Aggregation erschweren. Die Alkylreste wurden bewusst nicht länger als *n*-Pentyl- gewählt, da keine tensidischen Eigenschaften gefördert werden sollten (siehe Kapitel 1.4.2).

Schützungs- und Entschützungsreaktionen der Hydroxylgruppen sind ein zentraler Bestandteil der Kohlenhydratchemie. Auch bei der in dieser Arbeit vorgestellten Synthesen ist die richtige Wahl der Hydroxyl-Schutzgruppen essenziell. Im Falle eines glykokonjugierten Pcs müssen die Hydroxylgruppen der Kohlenhydrateinheit während der Synthese mit basenstabilen Schutzgruppen geschützt werden. Zuletzt sollten diese am Ende der Synthese ohne großen Aufwand wieder abgespalten werden können. Typische Hydroxyl-Schutzgruppen, die eine Stabilität gegenüber den harschen, basischen Reaktionsbedingungen bei der Tetramerisierung zum Pc aufweisen, sind die acetalischen Schutzgruppen MEM (Methoxyethoxymethyl)^[682], MOM (Methoxymethyl),^[664,683-684] BOM (Benzyloxymethyl)^[685-686] sowie Etherschutzgruppen wie Methyl- oder Benzylether. Methylether sind sehr schwer wieder zu entfernen und Benzylether konnten bei oktasubstituierten Zinkphthalocyaninen nicht vollständig entschützt werden.^[129] Die Entschützung der Kohlenhydrat-Hydroxylschutzgruppen sollte aufgrund der schlechten Löslichkeit der OH-freien Phthalocyanine in organischen Lösungsmitteln ohne chromatographische Aufreinigung auskommen. Deshalb fiel die Wahl auf die MEM-Schutzgruppe. Durch ihre hohe Polarität ermöglichen sie die Löslichkeit der Phthalocyanine in nahezu jedem Lösungsmittel. Bei der Entschützung zerfällt die MEM-Gruppe in Formaldehyd und Methylglycol. Beide Verbindungen können direkt am Vakuum entfernt werden. Schlechte Löslichkeiten können bei Pcs mit einer erhöhten Aggregation einhergehen, die die Chromatographie stark beeinträchtigt.^[687] Des Weiteren sind für die Abspaltung dieser Schutzgruppe mildere Bedingungen möglich als für die Abspaltung der nah verwandten MOM-Schutzgruppe. MEM-Gruppen können im Gegensatz zu MOM-Gruppen, aufgrund der zusätzlichen Etherfunktion, auch mit Lewissäuren abgespalten werden.^[688-689] Gegenüber Brønsted-Säuren sind sie bis zu einem gewissen Grad stabil, werden jedoch mit konzentrierten, starken Säuren wie 2N TFA, 2N HCl oder HBr in Eisessig entfernt.^[690-691] Ein Nachteil der MEM-Gruppe ist die hohe Giftigkeit des für die Synthese benötigten MEM-Chlorids.

Neben klassischen Ether- und Acetalschutzgruppen können auch Silylether zur Schützung von Hydroxylgruppen verwendet werden. Silylether, die zur Schützung von Alkoholen eingesetzt werden, sind beispielsweise Trimethylsilyl (TMS)^[692], Triethylsilyl (TES)^[693], *tert*-Butyldimethylsilyl (TBDMS)^[651], *tert*-Butyldiphenylsilyl (TBDPS)^[659], Triisopropylsilyl (TIPS)^[694-695]. Für die Synthese von Phthalocyaninen kommen ausschließlich die basen-stabilsten Silylether in Frage. Die Basenstabilität steigt für die hier aufgelisteten Schutzgruppen mit dem sterischen Anspruch in folgender Reihenfolge:^[688,695]



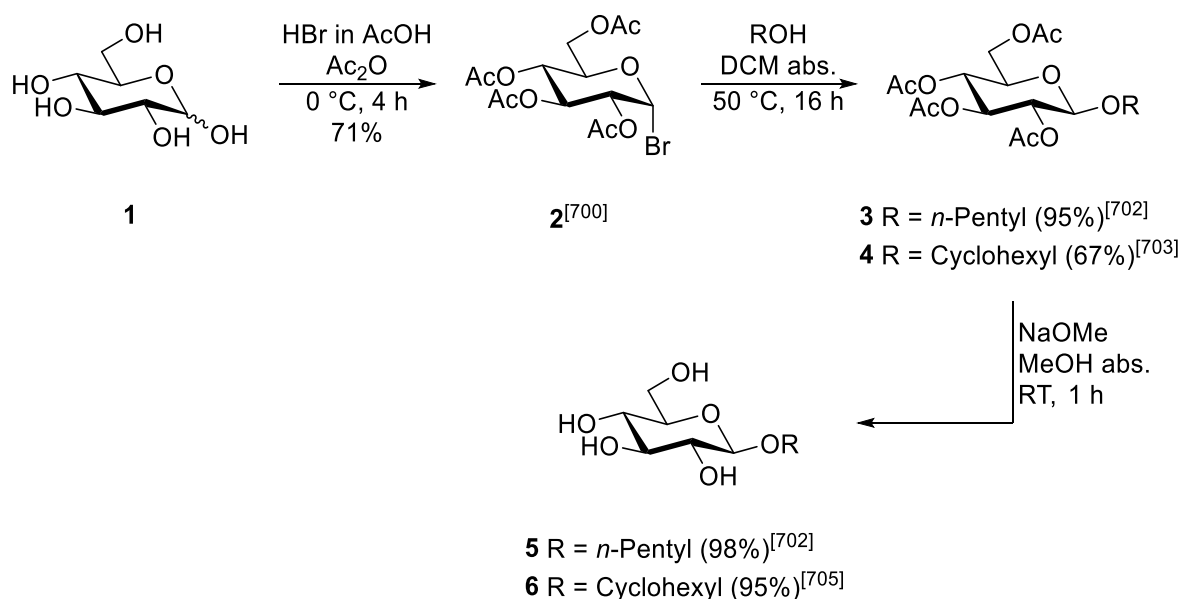
Silylschutzgruppen können, in Orthogonalität zu säure- und basenlabilen Schutzgruppen, mithilfe von Fluoridionen selektiv entfernt werden. Für gewöhnlich wird dabei Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF)^[696-697] oder es werden die Komplexe aus Fluorwasserstoff und Pyridin^[698] oder Triethylamin^[699] eingesetzt. Ein entscheidender Nachteil der Silyl- gegenüber der MEM- oder der MOM-Schutzgruppe ist die nötige, säulenchromatographische Abtrennung der Zersetzungsprodukte nach der Entschützung.

Als Verbindungsstück zwischen dem Kohlenhydrat und dem Phthalocyanin wurde für die hier dargestellten Pcs das 1,2,3-Triazol ausgewählt. Im Gegensatz zu O-glykosidischen Linkern ist es enzymatisch nicht spaltbar und im Vergleich zu Aminen und Thioethern (Donoratome) erniedrigt es nicht die Fluoreszenz-Quantenausbeute Φ_{Fl} (Kapitel 1.4.3).^[69]

Alle in dieser Arbeit synthetisierten Pc-Tetrapyrrolmakrozyklen entsprechen entweder dem AB₃-Typ mit zwei Substituenten oder dem A₄-Typ mit acht Substituenten (A: glycosubstituiert, B: unsubstituiert). Nokova und Mitarbeiter haben in einem direkten Vergleich von diglycosubstituierten AB₃- und oktaglycosubstituierten A₄-AzaPcs zeigen können, dass nur die A₄-Pcs wasserlöslich sind. Dagegen zeigten die amphiphilen AB₃-Pcs bessere photo-physikalische Eigenschaften und wurden besser in Zellen aufgenommen.^[681] Auch wenn die Ausbeuten bei statistischen Kondensationen in der Regel zu AB₃-Pcs unter 20 % fallen (siehe Kapitel 1.1.4), muss lediglich $\frac{1}{4}$ mol glycosubstituiertes Phthalonitril eingesetzt werden. Die sehr großen oktasubstituierten Phthalocyanine sind zwar weniger Amphiphil als die AB₃-Pcs, sollten jedoch durch die hohe sterische Überfrachtung tendenziell weniger zur Aggregation neigen.

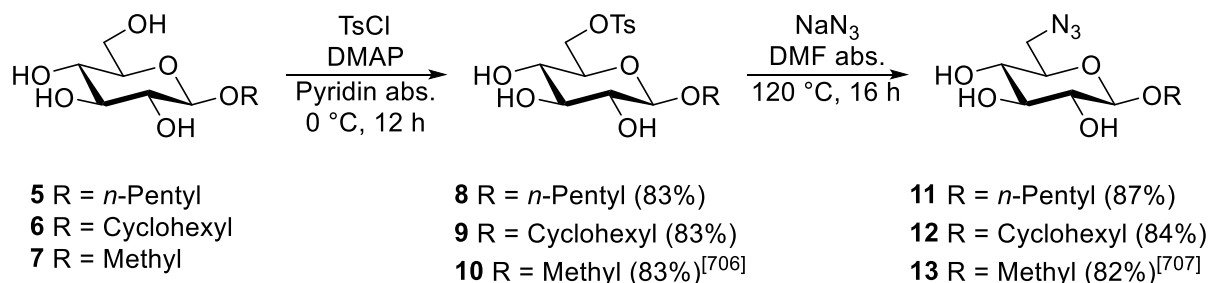
2.1.2 Synthese der 1,2,3-triazolverbrückten Glc-Phthalocyanine

Als Ausgangsverbindung für die drei 6-Azido-6-desoxy- β -D-alkylglucoside **14-16** wurde D-Glucose **1** verwendet. Durch Acetylierung und Bromierung am anomeren Zentrum wurde nach Literaturvorschrift Glucosylbromid **2** erhalten.^[700] Die darauf folgende β -Glycosylierung nach der Methode von Wilhelm Koenigs und Eduard Knorr mit *n*-Pentanol und Cyclohexanol führte zu **3** in guter 95%iger und **4** in ausreichender 67%iger Ausbeute.^[701-703] Der Alkohol muss in hohem Überschuss eingesetzt werden, da nur so verhindert werden kann, dass das bei der Reaktion aus Silber(I)-carbonat entstandene Wasser nicht bevorzugt mit dem Glucosylbromid **2** reagiert. Auch bei Temperaturen unter 50 °C sinkt die Ausbeute dieser Reaktion drastisch. Durch die anschließende Entschützung nach Zemplén^[704] konnten *n*-Pentyl- β -D-glucopyranosid^[702] (**5**) und Cyclohexyl- β -D-glucopyranosid^[705] (**6**) in sehr guten Ausbeuten erhalten werden.

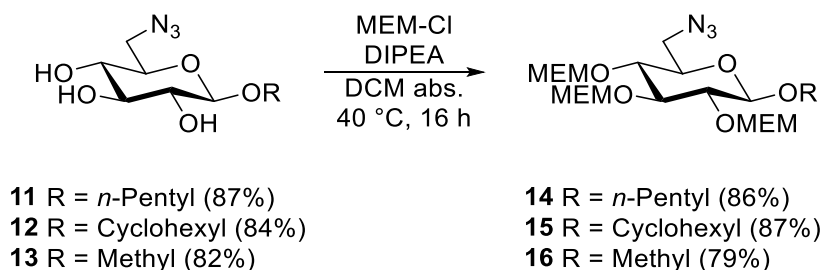


Gemeinsam mit dem kommerziell erworbenen Methyl- β -D-glucopyranosid (**7**) wurden die Alkylglucopyranoside **5** und **6** an der Hydroxylgruppe am C-6 tosyliert. Dies gelang durch die Reaktion von *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (TsCl) und einer katalytischen Menge 4-(Dimethylamino)pyridin in wasserfreiem Pyridin. Um die Tosylierung an den weiteren OH-Gruppen zu verhindern, muss die Temperatur bei dieser Reaktion stets unter 0 °C gehalten werden. Die primäre Hydroxylgruppe am C-6 reagiert unter diesen kinetischen Reaktionsbedingungen am schnellsten. Die tosylierten Zucker **8**, **9** und **10** konnten jeweils in der Ausbeute von 83 % erhalten werden. Da die tosylierte Hydroxylgruppe am C-6 der

Alkylglucopyranoside **8**, **9** und **10**^[706] eine sehr gute Abgangsgruppe ist, konnte die Einführung der Azidfunktion, die für die spätere 1,2,3-Triazolbildung benötigt wird, durch eine nukleophile Substitution in hohen Ausbeuten (**11-13**: 82-87 %) durchgeführt werden.^[707]

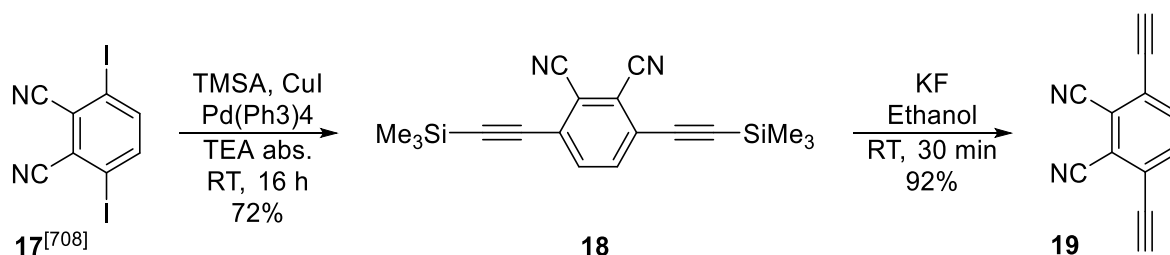


Um die bei Kohlenhydraten ungewöhnliche 2-Methoxyethoxymethyl-Acetal-Schutzgruppe (MEM) für die drei freien Hydroxylgruppen einzuführen, wurde 2-Methoxyethoxymethylchlorid zusammen mit Hünig-Base (*N,N*-Diisopropylethylamin) mit den Zuckern **11-13** zur Reaktion gebracht. Die Ausgangsverbindungen **11-13** werden erst durch die Reaktion mit 2-Methoxyethoxymethylchlorid in Dichlormethan löslich. Die MEM-geschützten 6-Azido-alkyl- β -D-glucopyranoside **14**, **15** und **16** konnten in guten Ausbeuten von 79-87 % erhalten werden.

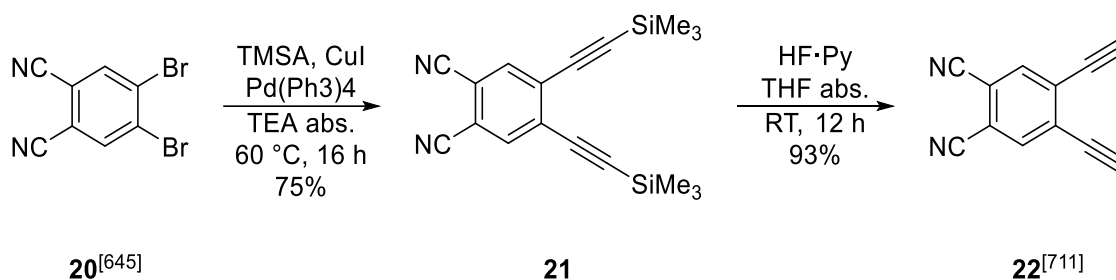


Um die Azide **14-16** an die Phthalonitrile über eine 1,2,3-Triazolbrücke zu koppeln, mussten zunächst die terminalen, bisalkylierten Phthalonitrile **19** und **22** dargestellt werden. Ausgehend von den dihalogenierten Phthalonitrilen **17**^[708] und **20**^[645] wurden mittels der von Kenkichi Sonogashira im Jahr 1975 veröffentlichten, palladiumkatalysierten Kreuzkupplung die zunächst trimethylsilylgeschützten, bisalkylierten Phthalonitrile **18** und **21** dargestellt.^[709] Triethylamin dient dabei als Base und Lösungsmittel und Kupfer(I)iodid als Transmetallierungsreagenz. Bei der Darstellung von **18** und **21** sollte beachtet werden, dass für die Reaktion von 4,5-Dibromphthalonitril (**20**) zu **21**, im Vergleich zu der Reaktion von 3,6-Diodphthalonitril (**17**) zu **18**, eine erhöhte Reaktionstemperatur nötig ist. Der Grund hierfür liegt

schlicht an der leichteren Substituierbarkeit des Aryliodids im Vergleich zum Arylbromid bei dieser Kreuzkupplungsreaktion.



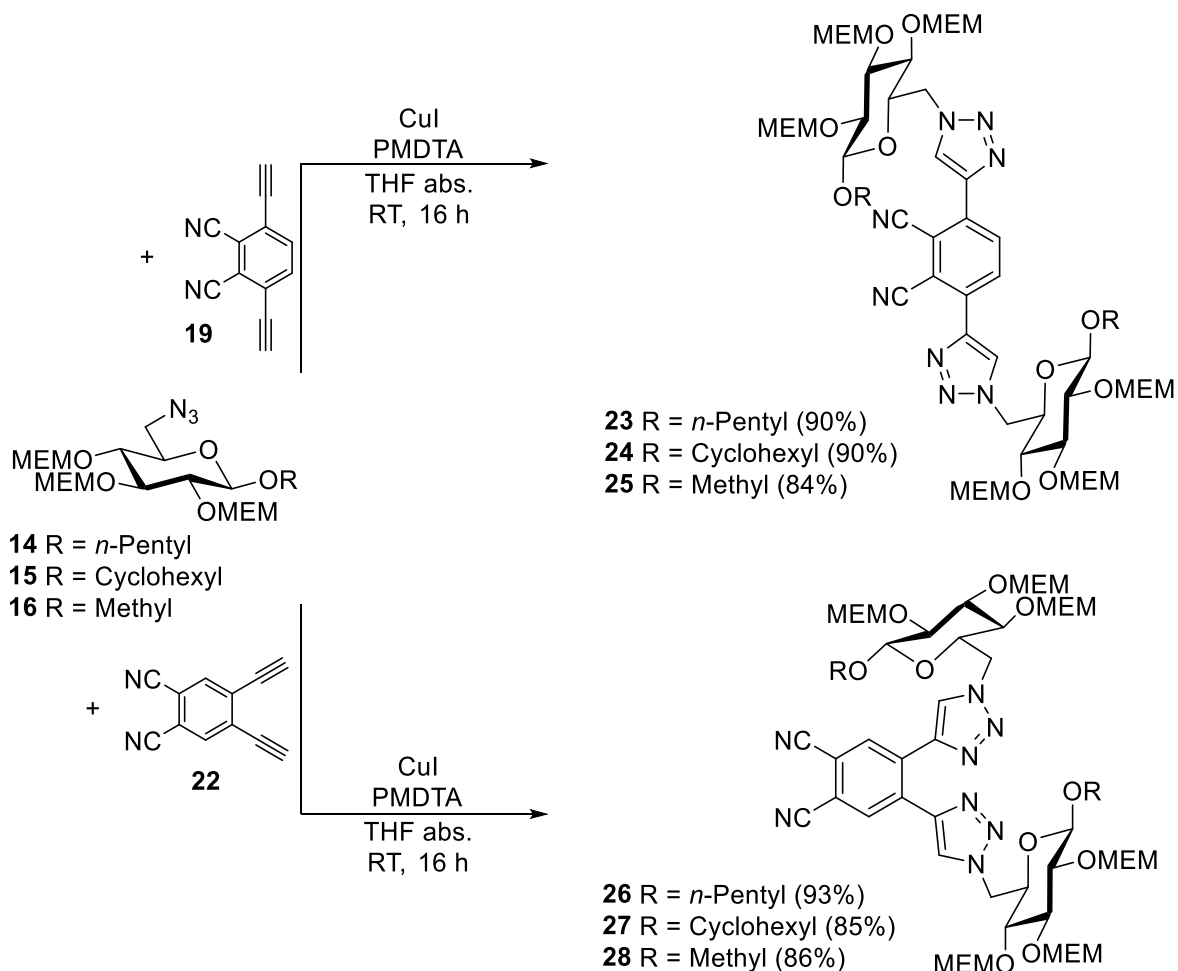
Als Alternative zum dibromierten Phthalonitril **20** kann auch das 4,5-diiodierte Phthalonitril verwendet werden. Dessen Synthese ist jedoch umständlicher und mit niedrigeren Ausbeuten verbunden als die Synthese von **20**.^[710-711] Das 4,5-Dibromphthalonitril (**20**) wird über eine Rosenmund-von-Braun-Reaktion (siehe Kapitel 1.1.3) und **17** über eine *ortho*-Lithiierung erhalten.



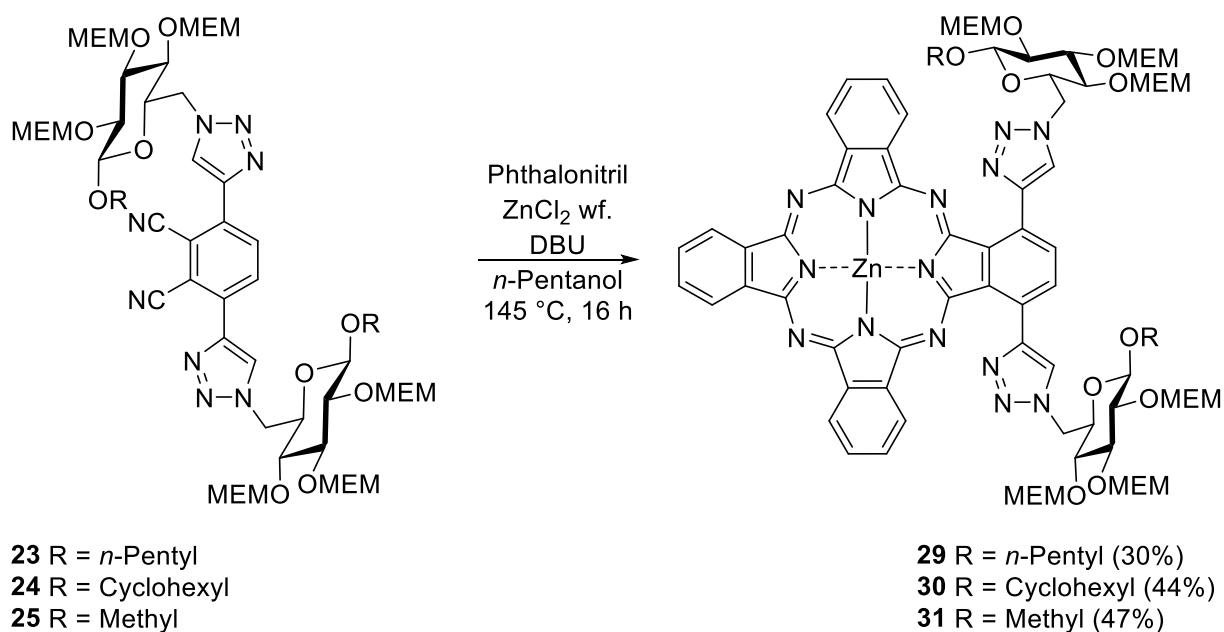
Für die Entschützung der beiden trimethylsilylgeschützten Phthalonitrile **18** und **21** wurden zwei unterschiedliche Fluorid-Quellen verwendet. Im Falle von **19** wurde die Methode von Sagitullina gewählt, bei der KF in Ethanol zur Silylentschützung verwendet wird (Ausbeute: 92 %).^[712] Für die Entschützung von **21** zu 4,5-Bis(ethynyl)phthalonitril (**22**)^[711] konnte mit einer Lösung aus Hydrogenfluorid in Pyridin unter Inertbedingungen die höchste Ausbeute (93 %) erzielt werden.^[698]

Mit den nun vorhandenen Bausteinen für die kupferkatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition wurden die drei 1,3-Dipole **14**, **15** und **16** (Azide) mit den zwei Dipolarophilen **19** und **22** (Alkine) zur Reaktion gebracht. Hierbei wurde Cu(I)Iodid als Katalysator und *N,N,N',N'',N''*-Pentamethyldiethylentriamin (PMDTA) als sterisch gehinderte Base eingesetzt. Die Reaktion wurde unter Inertbedingungen in wasserfreiem THF nach der Methode von Jurícek durchgeführt.^[645] Obwohl das 4,5-disubstituierte Phthalonitril **22** sterisch deutlich anspruchsvoller in einer zweifachen Azid-Alkin-Klickreaktion ist als **19**, waren die Ausbeuten in allen

sechs Produkten hervorragend. Die bis-glucoconjugierten Phthalonitrile **23-28** konnten so in Ausbeuten von 84-93 % erhalten werden. Die von Sharpless und Meldal vorgeschlagenen und vielfach verwendeten, wässrigen Reaktionsbedingungen führten im hier vorliegenden Fall zu keiner Reaktion. Die 3,6-bis-glucoconjugierten Phthalonitrile **23-25** wurden anschließend zu den 1,4-disubstituierten Zn(II)Pcs **29-31** umgesetzt. Bei dieser Reaktion musste Phthalonitril in einem hohen Überschuss von 11:1 eingesetzt werden. Nur so konnte erreicht werden, dass ausschließlich das gewünschte amphiphile AB₃-Pc in guten Ausbeuten entsteht (> 28 %). Die Reaktionsbedingungen bei dieser Tetramerisierung entsprechen den Tomoda-Synthesebedingungen für metallhaltige Pcs (Kap. 1.1.3). Als starke organische Base wurde DBU, als Metallquelle wasserfreies ZnCl₂ und als hochsiedender Alkohol *n*-Pentanol eingesetzt. Die Verwendung von *n*-Pentanol (Sdp. 138 °C) als Lösungsmittel hat sich als optimal herausgestellt, da im Vergleich die Siedetemperatur von *n*-Butanol mit 118 °C zu niedrig für die Tetramerisierung ist. Sterisch anspruchsvolle Phthalonitrile benötigen Temperaturen über 130 °C zur Tetramerisierung. Die Siedetemperatur von *n*-Hexanol (Sdp. 157 °C) wäre zwar für diese Reaktion hinreichend, jedoch ergäben sich Schwierigkeiten bei der Entfernung dieses Lösungsmittels aus den hochkonzentrierten Reaktionslösungen nachdem die Reaktion beendet wäre.



Die MEM-Hydroxyl-Schutzgruppe an den Glucopyronoseresten hat sich bei der Tetramerisierung als hervorragende Wahl herausgestellt. Es konnten keinerlei MEM-Abspaltungsreaktionen beobachtet werden. Die α -disubstituierten AB₃-Phthalocyanine **29-31** konnten in, für eine Tetramerisierung dieser Art, sehr guten Ausbeuten von 30-47 % erhalten werden. Bei einer statistischen Kondensation entsteht stets das unsubstituierte Zn(II)Pc (A₄) im hohen Überschuss. Zn(II)phthalocyanin ist ein sehr unpolares Molekül, das die chromatographische Aufreinigung durch mittelmäßige Löslichkeiten in organischen Lösungsmitteln und hohe Aggregationsbildung bei der Trennung erschwert. Aus diesem Grund ist es besonders wichtig, dass sich die zwei eingesetzten Phthalonitril-Komponenten A und B in ihrer Polarität und Löslichkeit stark voneinander unterscheiden. Nur so kann gewährleistet werden, dass die beiden Phthalocyaninbanden voneinander gut zu trennen sind und die ohnehin schon komplexe, chromatographische Trennung zu einem Erfolg führt (siehe Kapitel 1.1.4).



In Abbildung 32 sind die ¹H-NMR-Spektren von Phthalocyanin **29** in CDCl₃ und DMF-d₇ dargestellt. In CDCl₃ zeigt sich klar ein mindestens zweifacher Signalsatz, was die Bildung von dimeren Aggregaten vermuten lässt. Die Zugabe von Pyridin-d₅ trennt die Aggregate in diesem Fall nicht. Die dimere Aggregatbildung scheint für die Phthalocyanine **29-31** ungewöhnlich stark zu sein. Eine polymere Aggregatbildung ist nicht anzunehmen, da die ¹H-NMR-Signale sonst nicht so hochaufgelöst wären. Ein gut aufgelöstes ¹H-NMR-Spektrum des monomeren Pcs **29** kann erst in dem koordinierenden Lösungsmittel DMF-d₇ bei 100 °C erhalten werden. Einen doppelten Signalsatz im NMR könnte auch eine unsymmetrische Protonierung durch im CDCl₃ enthaltenes HCl sein. Die starke Hochfeldverschiebung der *n*-Pentylsignale (< -2 ppm)

im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in CDCl_3 lässt jedoch darauf schließen, dass sich die O-Alkylgruppen ober und unterhalb von einem dimeren Phthalocyaninaggregat anordnen. Dabei erfahren sie eine starke Abschirmung durch den Ringstromeffekt der Phthalocyaninaromaten. Die in Abbildung 33 dargestellten UV/Vis-Spektren vom glucokonjugierten Phthalocyanin **29** bestätigen diese Vermutung.

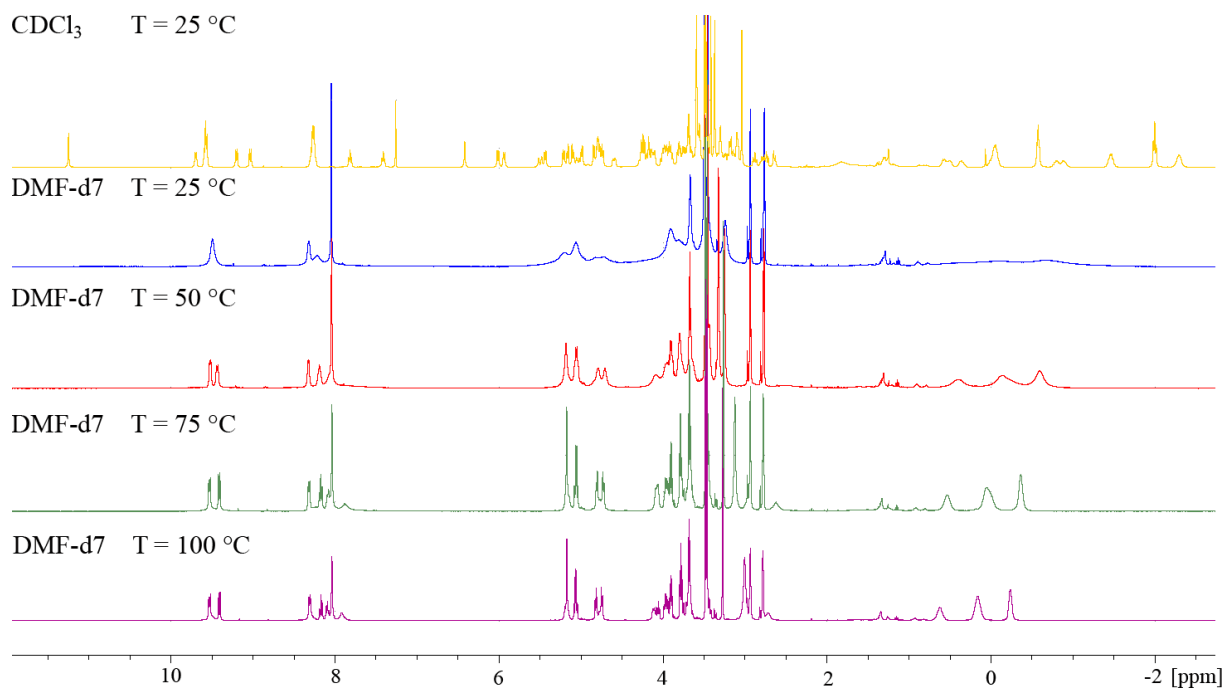


Abbildung 32 $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **29** bei unterschiedlichen Temperaturen in CDCl_3 und DMF-d_7 . Die höhere Auflösung des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums bei 100 °C im Vergleich zu 25 °C in DMF-d_7 ist deutlich zu erkennen. Der mehrfache, scharf aufgelöste Signalsatz in CDCl_3 deutet auf eine dimere Aggregation der Pc-Moleküle hin.

Die UV/Vis-Spektren aller drei α -disubstituierten AB_3 -Phthalocyanine **29-31** in DMSO haben ein typisches Absorptionsspektrum eines monomeren Phthalocyanins. Durch die Triazolsubstitution am Phthalocyanin ist die Q-Bande im Vergleich zu unsubstituiertem ZnPc um 14 nm bathochrom verschoben ($\lambda_{\text{max}}(\text{ZnPc})^{[713]} = 672\text{ nm}$ in DMSO). In Abbildung 33 ist das Absorptionsspektrum des Phthalocyanins **29** in DMSO dargestellt. Unabhängig von der Konzentration sind die Q-Bande bei 686 nm , die vibronischen Bande bei 618 nm und die Soret-Bande bei 345 nm scharf und intensiv in DMSO. DMSO vermag, wie andere aprotisch polare Lösungsmittel, die axialen Koordinationsstellen des Zn(II) -Zentralatoms zu besetzen und infolgedessen die Tendenz zur Aggregation zu minimieren (siehe Kapitel 1.1.5). Des Weiteren ist die Veränderung der Form und Bandenlage der Q-Bande in Abhängigkeit vom Lösungsmittel abgebildet. Es ist eindeutig zu erkennen, dass **29** in DMSO als Monomer und in

Chloroform als Dimer einer *J*-Aggregatstruktur vorliegt. In Chloroform ist das Absorptionsmaximum um 33-43 nm deutlich rotverschoben, was für die Q-Bande eines *J*-aggregierten Phthalocyanins typisch ist (siehe Kapitel 1.2.1). Auffällig ist, dass in reinem Chloroform eine stärkere Rotverschiebung auftritt als in Chloroform mit zugesetztem DMSO, Pyridin oder DIPEA. Der Grund hierfür könnte sein, dass die aggregierte Pc-Form durch kleine Mengen an HCl doch protoniert vorliegt, die durch die zugesetzten Additive abgefangen wird. Dafür spricht auch, dass eine zusätzliche Ansäuerung der reinen Chloroformlösung von **29** mit 25 μ L Trifluoressigsäure nicht zur Bildung einer neuen Bande führt. Die Absorptionsspektren in DMSO und in Chloroform (+ Additive) der Phthalocyanine **30** und **31** sind analog zu **29**. In allen drei Fällen bewirkt ausschließlich die Zugabe von Pyridin zur Chloroformlösung ein Aufbrechen des *J*-Aggregats und folglich die Bildung der monomeren Q-Bande als λ_{\max} .

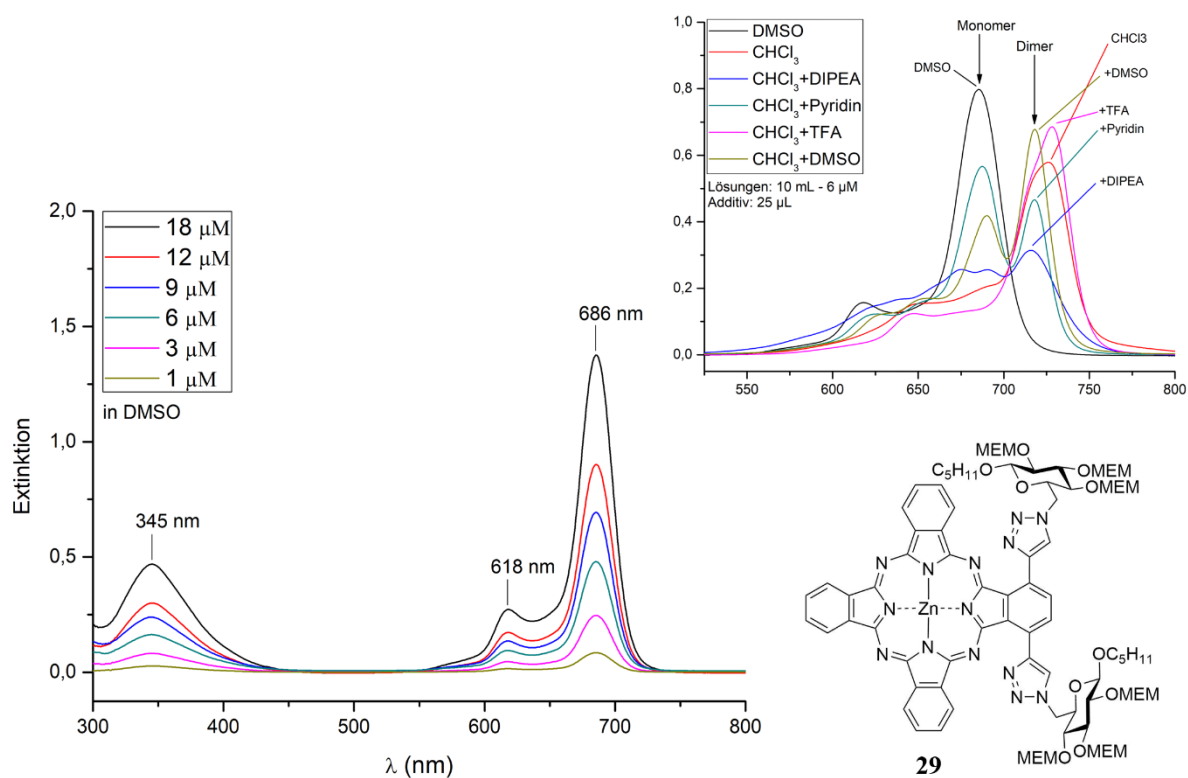
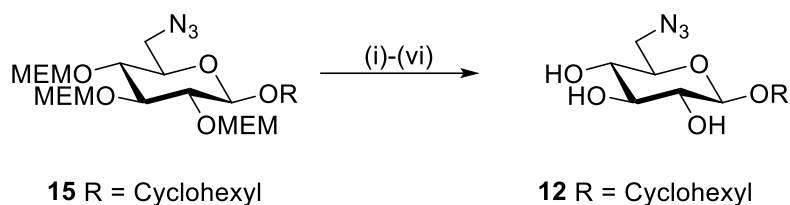


Abbildung 33 In dieser Abbildung sind die UV/Vis-Spektren des 1,4-diglucosubstituierten ZnPcs **29** zu erkennen. Links im Bild ist das Absorptionsspektrum in DMSO abgebildet, das eine typische Bandenform eines monomeren Phthalocyanins aufweist. Die Konzentrationen der Lösungen waren 1-18 μ M. Rechts oben im Bild ist das Verhalten der Q-Bande in Abhängigkeit des Lösungsmittels abgebildet. Es ist zu erkennen, dass in Chloroform eine stark rotverschobene *J*-Aggregatbande auftritt.

Um eine geeignete Entschützungsreaktion für die MEM-geschützten Pcs **29-31** zu finden, wurden sechs literaturbekannte Methoden am einfacheren MEM-geschützten Kohlenhydrat **15**

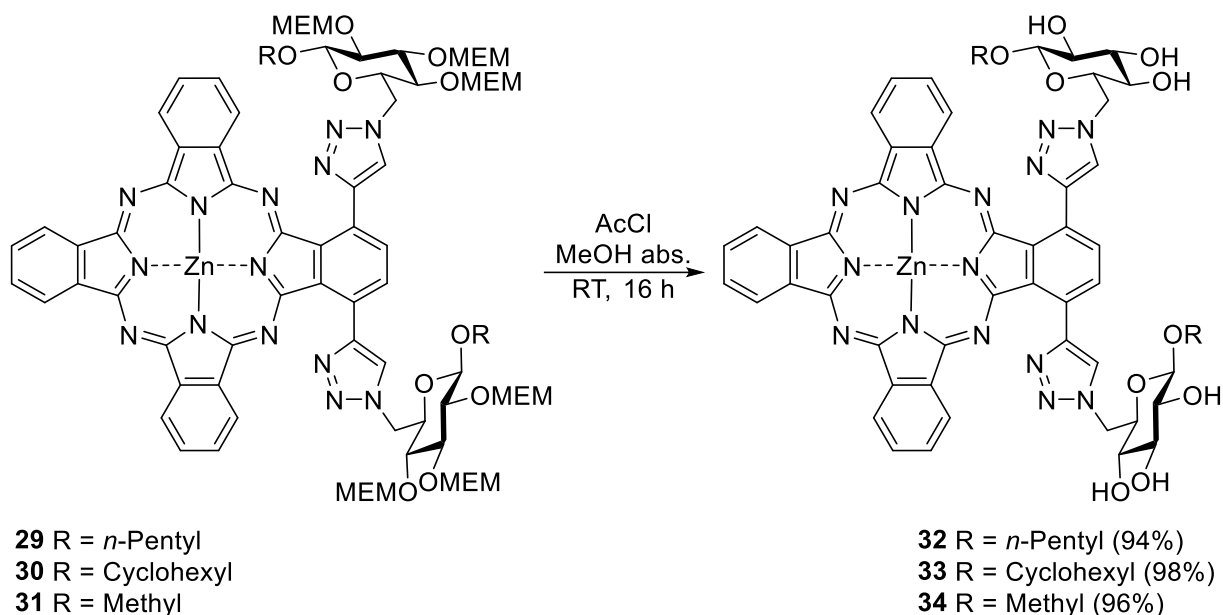
durchgeführt (Tabelle 10). Der Grund für die Verwendung des Zuckers **15** anstatt der Phthalocyanine **29-31** war die schnellere Analytik und der einfachere synthetische Zugang. Wie oben beschrieben, musste eine Entschützungsverfahren gefunden werden, die das Produkt in höchster Reinheit ohne zusätzliche, chromatographische Aufreinigung liefern konnte.



Die MEM-Entschützungsverfahren (**i**) und (**ii**) führten zur Zersetzung der Ausgangsverbindung. Die Methoden (**iii**)-(v) führten zu keiner Reaktion. Methode (**vi**) hingegen zeigte nach 48 h eine vollständige Entschützung der geschützten Hydroxylgruppen, ohne Zersetzung der Reaktanden. Cyclohexyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranose (**12**) konnte hierbei mit einer Ausbeute von 95 % ohne weitere chromatographische Aufreinigung erhalten werden. Diese Methode wurde ursprünglich von Amano und Mitarbeitern für die Entschützung von MOM-Ethern (Methoxymethyl-) verwendet.^[714] Sie stellt eine sehr milde Entschützungsverfahren dar, da das eigentliche Reagenz HCl langsam durch die Reaktion von Acetylchlorid und Methanol entsteht.

Tabelle 10: Reaktionsbedingungen zur Entschützung von **15** zu **12**.

Method	Additiv	LM	T [°C]	t [h]	Ergebnis	Lit.
(i)	TFA	DCM	RT	24	Zersetzung	[715]
(ii)	CBr ₄	<i>i</i> -PrOH	RT-80	3	Zersetzung	[716]
(iii)	ZnBr ₂ wf.	DCM / MeOH	RT	24	Keine Rkt.	[689]
(iv)	TMSOTf / Bipy	DCM	RT	24	Keine Rkt.	[717]
(v)	AcOH	DCM	RT	48	Keine Rkt.	-
(vi)	Acetylchlorid	MeOH	RT	48	95%	[714]



Mit dieser erprobten Entschützungs-methode führte die Reaktion von Acetylchlorid in wasserfreiem Methanol mit **29-31** zu sehr guten Ausbeuten von 94-98 % (**32-34**). Da nach dieser Reaktion keine Aufreinigung der Reaktionslösung mehr erfolgen sollte und alle Nebenprodukte im Vakuum entfernt werden konnten, war eine Neutralisation der methanolischen Lösung von **32, 33** und **34** mit basischem Dowex MWA-1 Ionenaustauscher erforderlich. Nur so konnte vermieden werden, dass das Produkt als Hydrochlorid-Derivat vorliegt. Während der Neutralisation änderte sich die Farbe der Reaktionslösung von tiefgrün zu blau. Dies deutet auf das Vorliegen von protonierten Phthalocyaninen vor der Neutralisation hin.

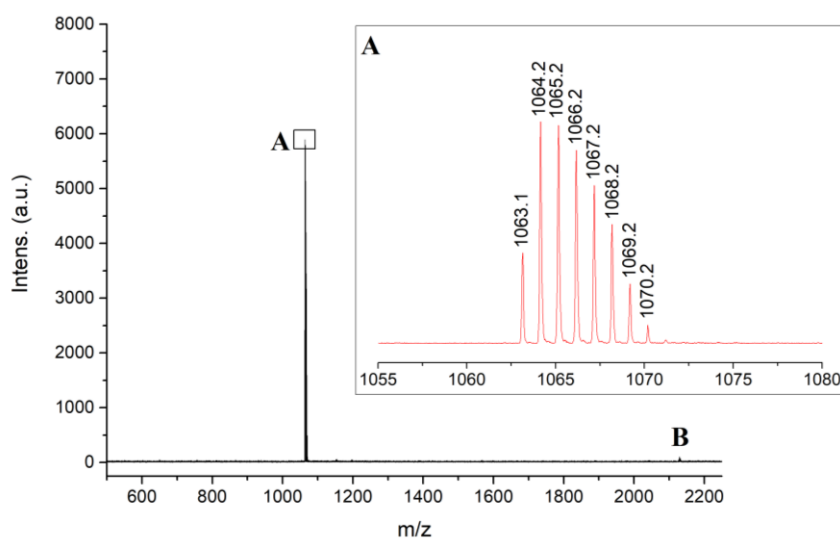
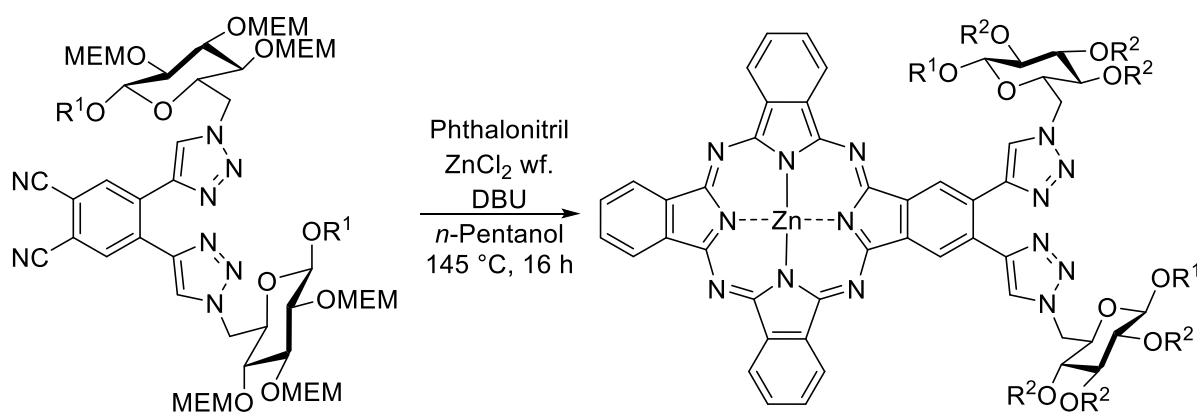


Abbildung 34 MALDI-TOF Spektrum von **34**. Das Isotopenmuster (**A**) zeigt die Detektion von $[M+H]^+$. Rechts unten im Bild (**C**) ist die dimere Spezies von **34** $[2M+H]^+$ klein zu erkennen.

Die saubere Entschützungsreaktion von Pc **31** zu **34** kann ebenso durch das MALDI-TOF-Spektrum nachvollzogen werden. Außer dem Produkt sind keinerlei andere Phthalocyaninspezies zu erkennen. Abbildung 34 zeigt das MALDI-TOF-Spektrum von Phthalocyanin **34**. Am charakteristischen Isotopenmuster ist zu erkennen, dass es sich bei den detektierten Spezies um $[M+H]^+$ handelt (A). Rechts unten in dieser Abbildung ist als kleines Signal die dimere Spezies von **34** zu erkennen. Die photophysikalischen Eigenschaften (UV/Vis-Spektren, Fluoreszenz-Spektren, -Lebenszeiten) der entschützten 1,4-substituierten Phthalocyanine **32-34** werden zusammen nach der Synthese mit den photophysikalischen Eigenschaften der entschützten 2,3-substituierten Pcs **38-40** diskutiert (Abbildung 38).

Die Synthese der 2,3(β)-disubstituierten AB₃ Phthalocyanine **35-37** wurde analog zu ihren 1,4-Regioisomeren aus den glucokonjugierten Phthalonitrilen **26-28** durchgeführt. In einer statistischen Kondensation mit Phthalonitril (Tomoda-Methode) konnten für **35-37** Ausbeuten von 28-40 % erzielt werden. Die Absorptionsspektren in DMSO und Chloroform vom MEM-geschützten Phthalocyanin **35** ist in Abbildung 35 dargestellt. Wie zu erwarten, ist der Einfluss auf die Lage der Q-Bande durch die 1,2,3-Triazolsubstituenten in der α -Position weniger stark ausgeprägt als der Einfluss durch die β -Substituenten in **29-31** (siehe Kapitel 1.1.5). Daher liegt die Q-Bande für Pc **35** in DMSO bei $\lambda = 681$ nm (λ_{max} (**29**) = 686 nm). Rechts oben in der Abbildung 35 sind die lösungsmittelspezifischen Q-Banden von ZnPc **35** dargestellt.



26 R¹ = *n*-Pentyl

27 R¹ = Cyclohexyl

28 R¹ = Methyl

(i) [

- 35** R¹ = *n*-Pentyl, R² = MEM (40%)
- 36** R¹ = Cyclohexyl, R² = MEM (28%)
- 37** R¹ = Methyl, R² = MEM (28%)

[

- 38** R¹ = *n*-Pentyl, R² = H (78%)
- 39** R¹ = Cyclohexyl, R² = H (98%)
- 40** R¹ = Methyl, R² = H (98%)

(i) MeOH abs., AcCl, 24 h, RT.

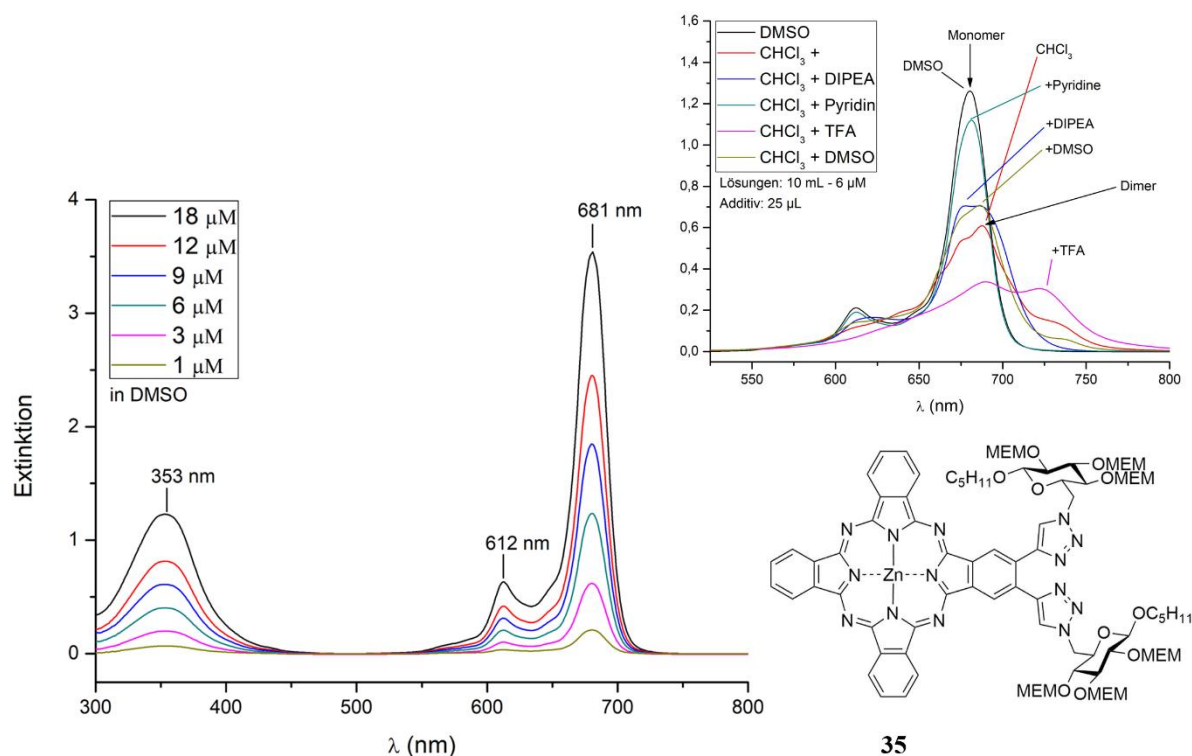


Abbildung 35 In dieser Abbildung sind die UV/Vis-Spektren des 2,3-diglucosubstituierten ZnPcs **35** abgebildet. Links im Bild ist das Absorptionsspektrum in DMSO ($c = 1\text{--}18\ \mu\text{M}$) abgebildet. Rechts oben im Bild ist das Verhalten der Q-Bande in Abhängigkeit des Lösungsmittels dargestellt. Es ist zu erkennen, dass in Chloroform eine leicht rotverschobene *J*-Aggregatbande auftritt.

Das Absorptionsspektrum in DMSO zeigt ein monomeres Phthalocyanin in Lösung. Die Q-Bande bei 681 nm, die vibronischen Banden bei 612 nm und die Soret-Bande bei 353 nm sind scharf und sehr intensiv. Im Gegensatz dazu zeigt das Aggregationsverhalten in Chloroform auch in diesem Fall eine Tendenz zur *J*-Aggregatbildung. Es ist jedoch ersichtlich, dass die Q-Bande in Chloroform mit 688 nm deutlich weniger stark rotverschoben ist als die Q-Bande der α -glycokonjugierten Phthalocyanine **29–31**. Auch in diesem Fall bewirkt die Zugabe des axial koordinierenden Pyridins das Aufbrechen der Aggregatstruktur und der Bildung einer monomeren Q-Bande. DIPEA als Base bewirkt keine Bandenverschiebung. Auch die Zugabe von TFA zur Chloroformlösung von **35** hat das Entstehen eines ganz neuen Absorptionsmaximums zur Folge. Diese beiden Untersuchungen bekräftigen auch im Falle der β -substituierten Pcs das Vorliegen eines zumindest dimeren *J*-Aggregats in Chloroform. Die Absorptionsspektren von **36** und **37** haben die gleiche Bandenform wie das abgebildeten UV/Vis-Spektren in Abbildung 35 von ZnPc **35**. Die Aggregation in CHCl₃ wird zudem durch die ¹H-NMR-Spektren bekräftigt, da auch bei diesen AB₃-Phthalocyaninen DMF-d₇ Lösungen bei 100 °C nötig waren, um gut aufgelöste NMR-Spektren der Phthalocyanine zu erhalten.

Um die wasserlöslichen 2,3-glucokonjugierten Pcs **38-40** darzustellen, wurde erneut erfolgreich Acetylchlorid in wasserfreiem Methanol verwendet. Alle drei Phthalocyanine **38-40** konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden (78-98 %). In Abbildung 36 ist die saubere Entschützung der MEM-Schutzgruppe anhand des ^{13}C -Spektrums von **37** zu **40** dargestellt. Die typischen Alkylsignale der MEM-Gruppe entfallen im ^{13}C -NMR-Spektrum von **40**. Die NMR-Spektren sind wiederum in DMF- d_7 bei 100 °C gemessen. Die β -substituierten Phthalocyanine **35-40** zeigten, wie ihre α -Regioisomere, eine Tendenz zur Aggregatbildung. Die ^1H und ^{13}C -Signale waren bei 100 °C stets besser aufgelöst als bei 25 °C, was auf ein thermisches Aufbrechen der Aggregate schließen lässt.^[710,718]

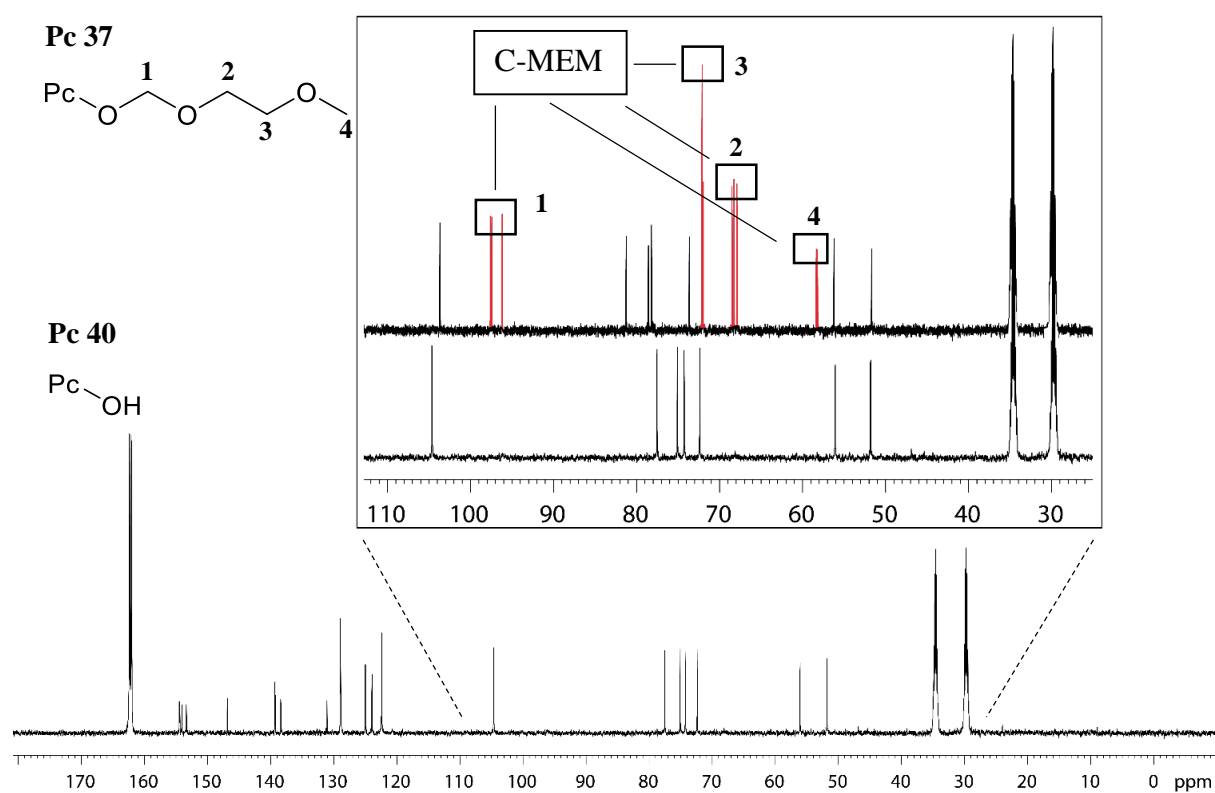


Abbildung 36 ^{13}C -NMR-Spektrum vom glucokonjugiertem Phthalocyanin **40** in DMF- d_7 bei 100 °C. Der vergrößerte Ausschnitt zeigt das Verschwinden der ^{13}C -Signale nach der MEM-Entschützung von Phthalocyanin **37**.

Wie die entsprechenden 1,4-disubstituierten Regioisomere zeigen die 2,3-disubstituierten Phthalocyanine vom Typ AB₃ deutliche Signale im MALDI-TOF-Spektrum (Abbildung 37). In diesem Fall entstand für das monomere Phthalocyanin ein überlagertes Isotopenmuster aus $[\text{M}]^+$ und $[\text{M}+\text{H}]^+$. Zusätzlich ist das weniger intensive Signal des Natrium-Addukts $[\text{M}+\text{Na}]^+$ von **40** zu erkennen. Auch in diesem Fall konnten die Signale für die dimere Phthalocyanin-

spezies nachgewiesen werden ($[2M]^+$ und $[2M+Na]^+$). Neben den Produkt-Signalen enthält das MALDI-TOF-Spektrum keinerlei Signale von anderen Phthalocyaninspezies. Dies bestätigt erneut die saubere Entschützung ohne weitere Aufreinigungsschritte.

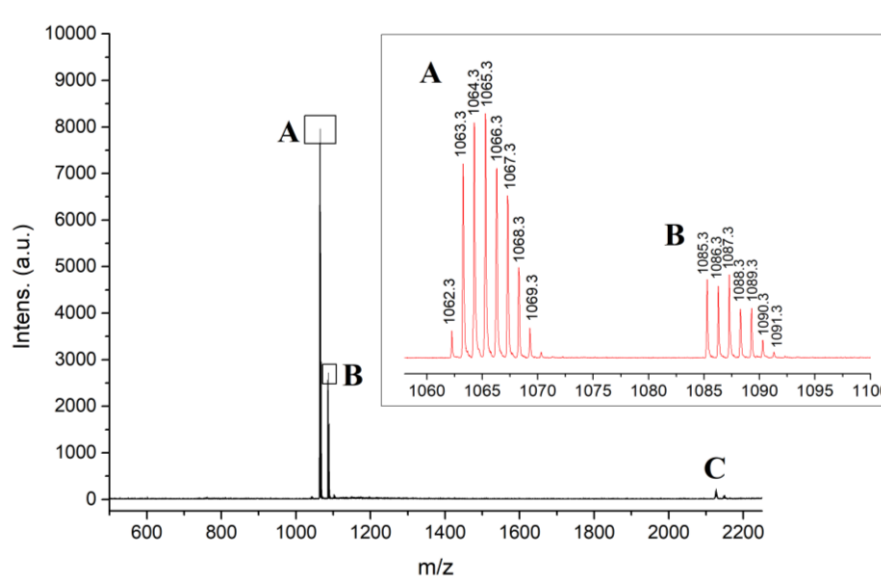


Abbildung 37 MALDI-TOF Spektrum von **40**. Das Isotopenmuster zeigt, dass das Hauptsignal **A** eine Überlagerung von $[M]^+$ und $[M+H]^+$ ist. Der kleinere Peak (**B**) stellt das Natrium-Addukt von **40**, mit dem Isotopenmuster für $[M+Na]^+$, dar. Rechts unten im Bild (**C**) sind die entsprechenden Peaks der dimeren Spezies von **40** ($[2M]^+$ und $[2M+Na]^+$) zu erkennen.

In der folgenden Abbildung 38 sind die UV/Vis-Spektren und die exponentiellen Fluoreszenz-Abklingkurven der beiden wasserlöslichen Phthalocyanine **34** und **40** gegenübergestellt. Wie auch die Absorptionsspektren der beiden MEM-geschützten Ausgangsverbindungen **31** und **37** haben die Absorptionsspektren der entschützten Phthalocyanine in DMSO die typischen Banden für monomere, nicht aggregierte Phthalocyanine (**A**, **B**). Die Entschützung hat hierbei keinerlei Einfluss auf die Form und Lage der Q- und Soret-Banden. Die in Wasser aufgenommenen UV/Vis-Spektren der beiden Zinkphthalocyanine **34** und **40** zeigen deutlich, dass eine Aggregation vorliegt. In beiden Fällen spaltet sich die Q-Bande und die Intensitäten aller Signale nehmen stark ab (**C**, **D**). Die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu den freien Hydroxylgruppen der Phthalocyanine unterstützen die Aggregationsbildung in diesen beiden Fällen deutlich (Kapitel 1.2.1 – Natur des Lösungsmittels). Das α - und das β -substituierte Pc zeigt eine bathochrome Verschiebung der gespaltenen Q-Bande im Vergleich zur monomeren Q-Bande in DMSO.

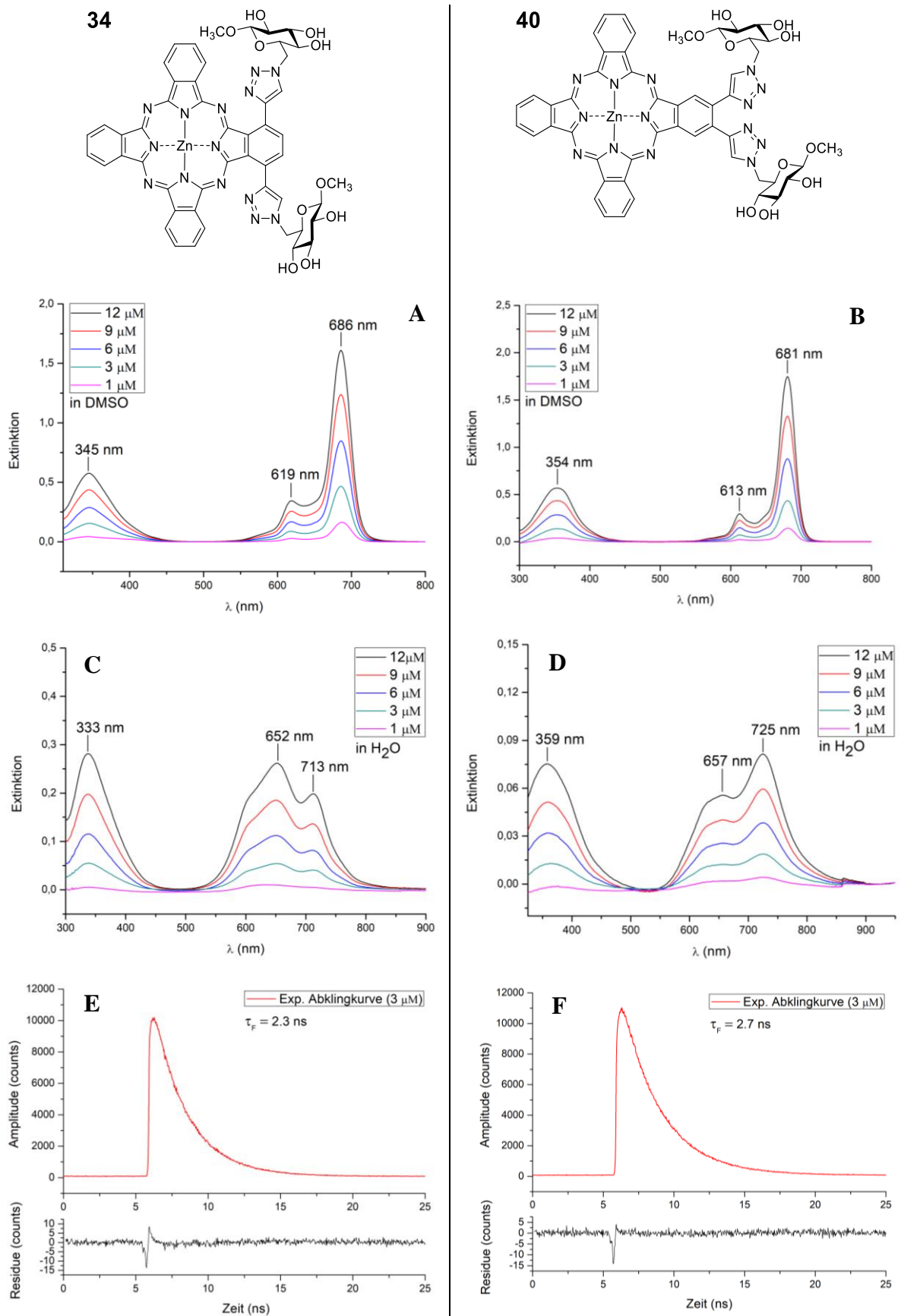
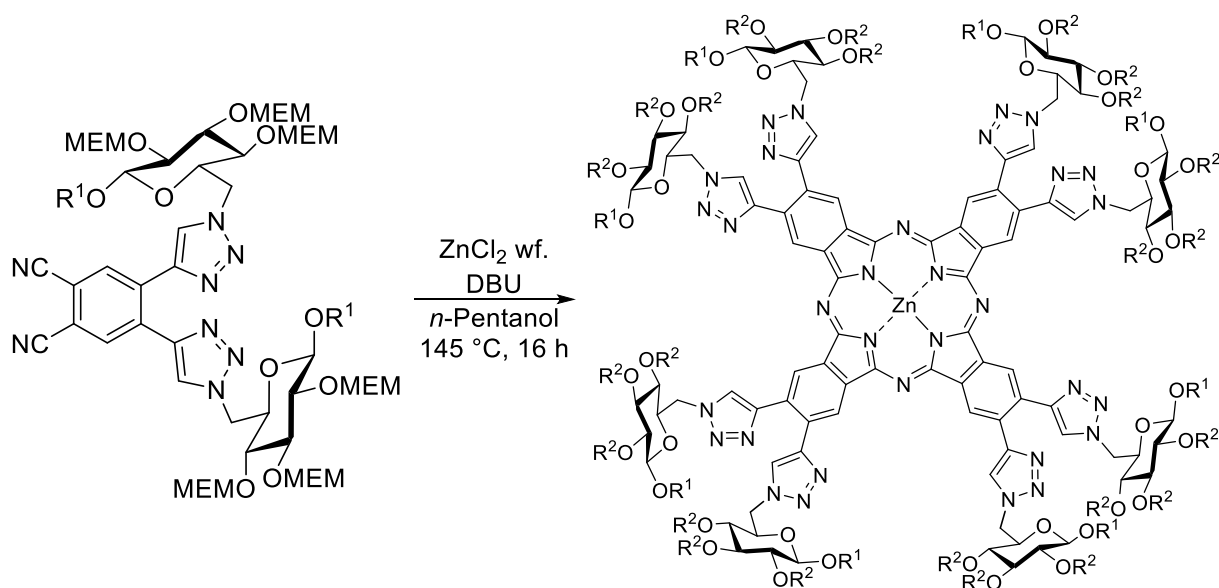


Abbildung 38 UV/Vis-Spektren in DMSO (**A, B**) und H₂O (**C, D**) sowie die τ_F -Messungen (**E, F**) von **34** und **40** in DMSO.

Im Falle von Phthalocyanin **40** ist das Absorptionsmaximum beim Wechsel von DMSO auf Wasser um 44 nm rotverschoben. Dies lässt auf die Bildung von *J*-Aggregaten in Wasser schließen. Im Absorptionsspektrum des α -substituierten Phthalocyanins **34** ist die Bande bei 713 nm im Vergleich zur Q-Bande in DMSO rotverschoben. Diese Bande ($\lambda = 713$ nm) stellt jedoch nicht das Absorptionsmaximum ($\lambda_{\text{max}} = 652$ nm) dar. In diesem Fall kann durch das UV/Vis-Spektrum nicht eindeutig auf die Aggregationsform geschlossen werden. In beiden Fällen liegt, wie erwartet, in DMSO keine Fluoreszenzquenchung vor. Die Fluoreszenz-Lebenszeiten betragen 2.3 bzw 2.7 ns. Würden *H*-Aggregate in DMSO vorliegen, dürfte kein Signal im Fluoreszenz-Spektrum und folglich keine exponentielle Fluoreszenzabklingkurve erhalten werden (siehe Kapitel 1.2.1). Die Fluoreszenzspektren sind in diesem Fall aus Übersichtlichkeitsgründen nicht dargestellt. Die photophysikalischen Parameter aller disubstituierten glykokonjugierten Phthalocyanine sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Die disubstituierten Phthalonitrile **23-28** wurden zu den grünfarbenen, MEM-geschützten oktaglucokonjugierten Phthalocyaninen **41, 42, 43, 47, 48** und **49** umgesetzt. In allen Fällen wurde die Tomoda-Methode für die Synthese dieser Phthalocyanine verwendet.

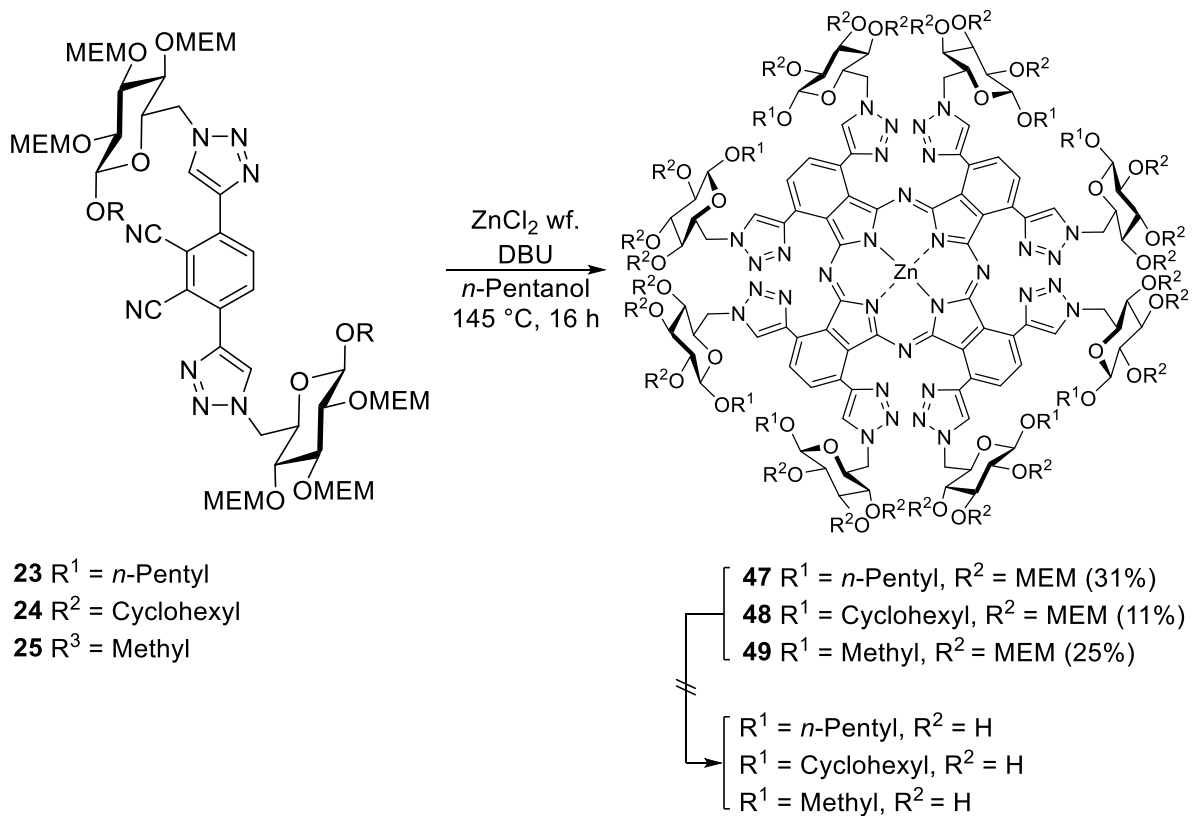


- 26** R¹ = *n*-Pentyl
27 R¹ = Cyclohexyl
28 R¹ = Methyl

- (i) **41** R¹ = *n*-Pentyl, R² = MEM (43%)
42 R¹ = Cyclohexyl, R² = MEM (40%)
43 R¹ = Methyl, R² = MEM (39%)
44 R¹ = *n*-Pentyl, R² = H (98%)
45 R¹ = Cyclohexyl, R² = H (95%)
46 R¹ = Methyl, R² = H (97%)

(i) MeOH abs., AcCl, 24 h, RT.

Die disubstituierten Phthalonitrile wurden, analog zur Synthese der AB₃-Phthalocyanine, mit wasserfreiem Zinkchlorid in *n*-Pentanol bei 145 °C erhitzt. Die Ausbeuten der 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis-substituierten (β -) Zinkphthalocyanine (**41**: 43% (O-*n*Pentyl), **42**: 40% (O-Cyclohexyl), **43**: 39% (O-Methyl)) nach der Tetramerisierung und mehrfachen chromatographischen Aufreinigung waren stets höher als die der 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-substituierten (α -) ZnPcs (**47**: 31% (O-*n*Pentyl), **48**: 11% (O-Cyclohexyl), **49**: 25% (O-Methyl)). Das liegt an dem hohen sterischen Anspruch, den die Triazol-Kohlenhydrat-substituenten mitbringen. Wenn sie in der α -Position am Phthalocyanin substituiert sind, stehen sich stets zwei der großen Substituenten direkt gegenüber. Durch diese hohe sterische Hinderung ist der Tetramerisierungsschritt bei der Phthalocyaninbildung erschwert. Bei der Synthese konnte diese erschwerte Tetramerisierung der Phthalonitrile **23-25** zu den Phthalocyaninen **47-49** mit bloßem Auge beobachtet werden. Die Grünfärbung der Reaktionslösung (die Bildung der ersten Phthalocyaninmoleküle) trat in diesen Fällen erst ab 135 °C auf. Im Vergleich dazu trat die Grünfärbung bei der Tetramerisierung der Phthalonitrile **26-28** schon bei 90 °C, direkt nach Zugabe der Base DBU, ein. Da die oktasubstituierten Phthalocyanine sterisch deutlich stärker überfrachtet sind als die disubstituierten Pcs, sollten sie eine weitaus niedrigere Tendenz haben, Aggregate in Lösung zu bilden.



Die Phthalocyaninmakrozyklen können sich in Lösung nicht nah genug aneinander annähern, um starke π - π -Wechselwirkungen auszubilden. Diese Eigenschaft kann für alle sechs MEM-geschützten ZnPcs **41**, **42**, **43**, **47**, **48** und **49** bestätigt werden. Die Absorptionsspektren dieser Phthalocyanine zeigen in DMSO und Chloroform eindeutig das Vorliegen von monomeren Phthalocyaninstrukturen. Das NMR-Spektrum in CDCl_3 benötigt jedoch die Zugabe von Pyridin- d_5 für eine gute Auflösung. Ohne Pyridin- d_5 können lediglich sehr breite Signale im ^1H - und keine im ^{13}C -Spektrum ermittelt werden. Vermutlich liegt die schlechte Auflösung in CDCl_3 an der schlechteren Löslichkeit als mit zugesetztem Pyridin. Durch die Zugabe von Pyridin werden die Moleküle axiale am Zink-Zentralatom koordiniert (Abbildung 39).

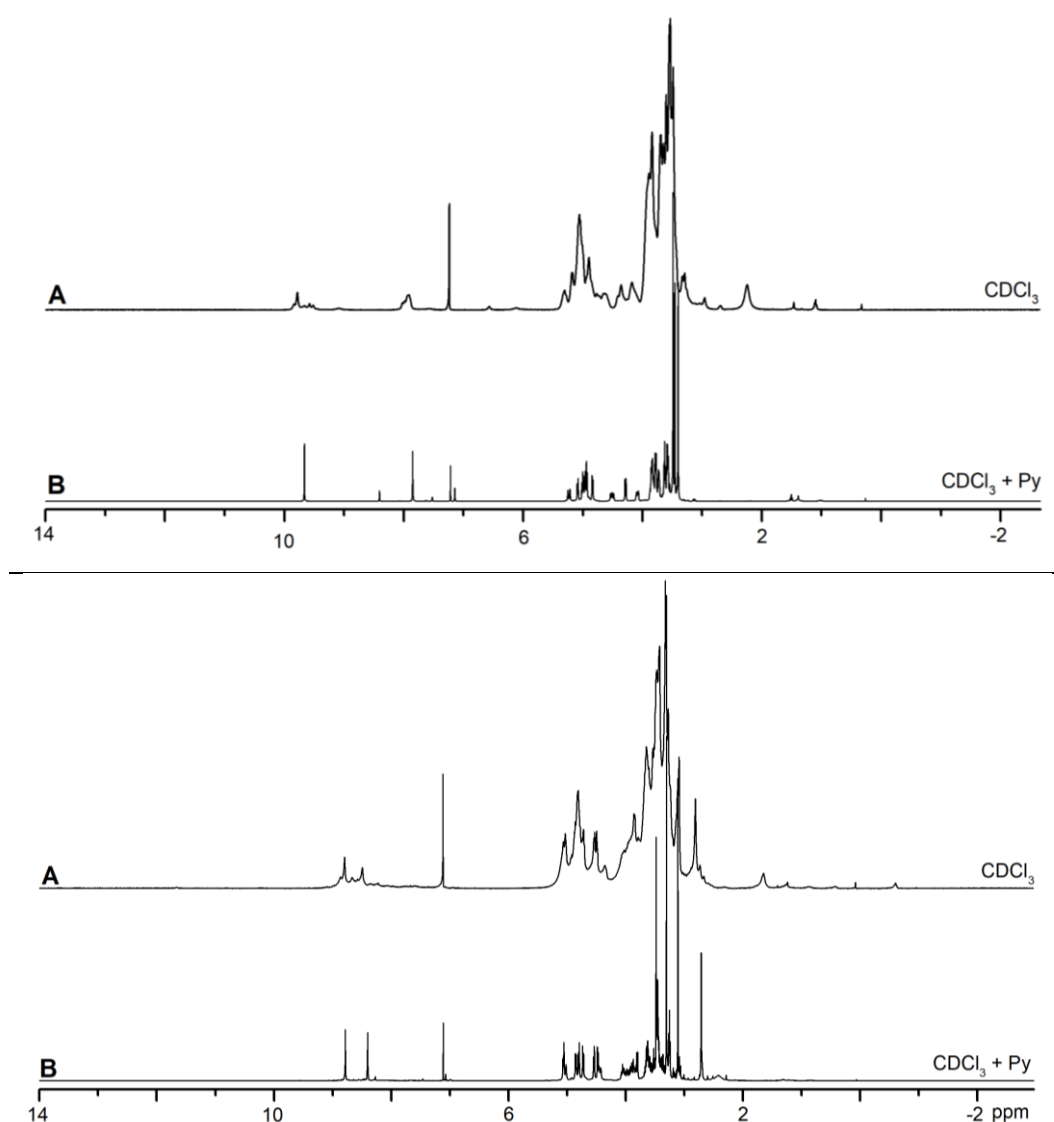


Abbildung 39 ^1H -NMR-Spektren der oktasubstituierten Phthalocyanine **43** (oben) und **49** (unten) in CDCl_3 (A) und CDCl_3 mit 20 μL Pyridin- d_5 (B).

Abbildung 39 zeigt eindrucksvoll wie die Protonensignale der Phthalocyanine **43** und **49** durch die Zugabe von 20 μL Pyridin- d_5 an Schärfe gewinnen. In reinem CDCl_3 lässt sich die Struktur dieser Verbindungen nicht aufklären.

Die Entschützung der 24 MEM-Gruppen an den oktasubstituierten Phthalocyaninen verlief nur im Falle der β -substituierten ZnPcs **41**, **42** und **43** erfolgreich. Die sterisch stark gespannten α -substituierten Phthalocyanine **47**, **48** und **49** zeigten selbst bei der milden Entschützungsmethode mit AcCl in Methanol Zersetzung. Es konnte in keinem Versuch das saubere, vollständig entschützte Phthalocyanin erhalten werden und keines der Zersetzungsprodukte identifiziert werden. Die langsame Entschützung der MEM-Gruppe führte in allen drei Fällen (**47**, **48** und **48**) zu einer Entfärbung der Reaktionslösung, bevor die vollständige Entschützung aller 24 Hydroxylgruppen abgelaufen war. Diese Entfärbung lässt auf das Zerfallen des Phthalocyaninmakrozyklus schließen.

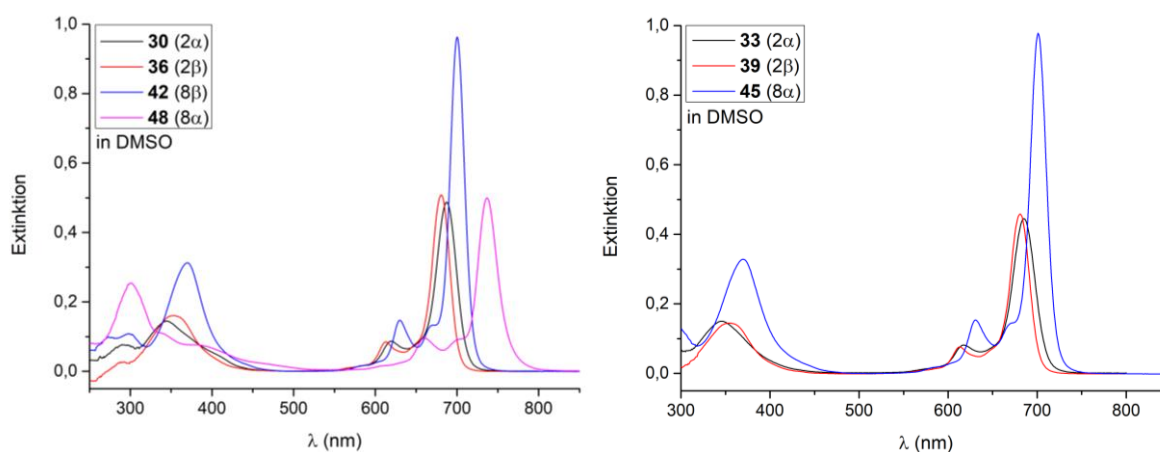


Abbildung 40 Absorptionsspektren der Cyclohexylglykosid tragenden Phthalocyanine. Links: ZnPcs mit MEM-geschützten Kohlenhydraten (**30** $\lambda_Q = 686$ nm, **36** $\lambda_Q = 681$ nm, **42** $\lambda_Q = 700$ nm, **48** $\lambda_Q = 741$ nm). Rechts: ZnPcs mit entschützten Kohlenhydraten (**33**, **39**, **45**). Alle Messungen wurden in DMSO in einer Konzentration von 3 μM durchgeführt.

Die Absorptionsspektren der sechs oktasubstituierten Phthalocyanine (**41**, **42**, **43**, **47**, **48** und **49**) zeigten stärker rotverschobene Q-Banden als die entsprechenden disubstituierten Phthalocyanine (Abbildung 40). Die Anzahl der Substituenten wirkt sich in diesem Fall additiv auf die Bandenlage aus. Des Weiteren bestätigen die UV/Vis-Spektren die stärkere Rotverschiebung (Q-Bande) der α -substituierten gegenüber den β -substituierten Phthalocyaninen (siehe Kapitel 1.1.5 – Substitutionseinfluss).^[114,125] Der Wellenlängenunterschied der Absorptionsmaxima der 8α -Pcs und der 8β -Pcs beträgt 40-46 nm. In Abhängigkeit

von der Anzahl der Substituenten und der Substitutionsposition ergibt sich folgende Reihenfolge:

$$\lambda \text{ (Q-Bande, in nm): } 8\alpha > 8\beta > 2\alpha > 2\beta$$

Die photophysikalischen Eigenschaften der MEM-geschützten ZnPcs sind am Ende des Kapitels 2.2 in der Tabelle 12 zusammengefasst. Abbildung 40 und Tabelle 12 zeigen deutlich, dass sich die photophysikalischen Eigenschaften durch eine Entschützung der Kohlenhydrate nicht verändern. Die Kohlenhydrate können indirekt über die Löslichkeitsveränderung der Phthalocyanine Einfluss auf die Eigenschaften der Moleküle nehmen. Wenn man dies jedoch außer Acht lässt, haben sie keinen direkten Einfluss auf die photophysikalischen Eigenschaften der Phthalocyanine. Dieses Phänomen ist von besonderem Wert, da so alle photophysikalischen Parameter der wasserlöslichen, entschützten Phthalocyanin-Photosensibilisatoren mit den MEM-geschützten ZnPc-Vorstufen bestimmt werden können. Da sich die MEM-geschützten Phthalocyanine in nahezu jedem Lösungsmittel lösen, ermöglicht dies lösungsmittelabhängige Aggregationsuntersuchungen und Kristallisationen aus verschiedenen Lösungsmitteln. Die entschützten Zink(II)phthalocyanine lösen sich ausschließlich in Wasser und stark koordinierenden Lösungsmitteln wie DMSO und DMF.

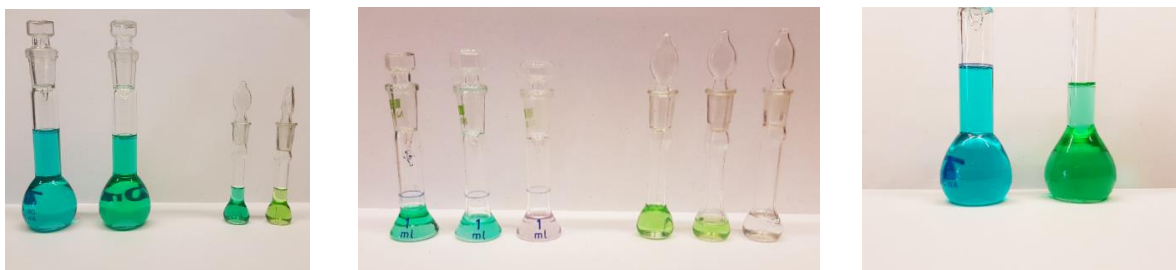


Abbildung 41 Links: Diese Abbildung zeigt die farbigen DMSO-Lösungen von vier glucokonjugierten Phthalocyaninen, wobei die Zucker gleich glycosyliert sind. Das Substitutionsmuster ist von links (blau) nach rechts (grün): β -AB₃ (**36**), α -AB₃ (**30**), β -A₄ (**42**), α -A₄ (**48**). **Rechts:** α -AB₃-Pc **30** in Chloroform (blau) und in Chloroform mit 25 μ L TFA (grün). **Mitte:** Lösungen von **42** (links) und **48** (rechts) in DMSO, Chloroform und Chloroform + 25 μ L TFA (links nach rechts).

Die charakteristischen Absorptionseigenschaften der in diesem Kapitel beschriebenen 1,2,3-Triazol-verknüpften, glucokonjugierten Phthalocyanine sind mit dem bloßen Auge ersichtlich (Abbildung 41). In Analogie zur Rotverschiebung der Q-Banden zeigt Abbildung 41 (links) deutlich, dass die Grünfärbung in der Reihenfolge $8\alpha > 8\beta > 2\alpha > 2\beta$ von links nach rechts zunimmt. Des Weiteren zeigt Abbildung 41 den Einfluss von Trifluoressigsäure auf die verschiedenen Phthalocyanintypen. Die oktasubstituierten Phthalocyanine haben in DMSO und

Chloroform eine sehr ähnliche Farbe. Die Zugabe von Säure führt im Falle des okta- β -substituierten Pcs zu einer starken Verschiebung der Q-Bande (Lösung wird schwach rot) und im Falle des okta- α -substituierten Pcs zu einer Entfärbung der Lösung. Die Zugabe von Trifluoressigsäure zu den disubstituierten Phthalocyaninen bewirkt in Übereinstimmung mit den oben aufgeführten Absorptionsspektren eine Rotverschiebung der Q-Bande und, damit verbunden, eine Grünfärbung der Lösung.

Die photophysikalischen Eigenschaften der in diesem Kapitel dargestellten Phthalocyanine werden zusammen mit den photophysikalischen Eigenschaften des Tribenzoporphyrzins (Kapitel 2.2) im Abschnitt 2.2.5 diskutiert.

Die MEM-Schutzgruppe hat sich bei der Synthese der zwölf glucokonjugierten Phthalocyanine (**29-31**, **35-37**, **41-43**, **47-49**) als Erfolg herausgestellt. Die hohe Basenstabilität dieser Schutzgruppe hat sich unter den harschen Tomoda-Reaktionsbedingungen bei der Tetramerisierung der Phthalonitrile bestätigt. Durch die milde Entschützung der MEM-Gruppen mit Acetylchlorid in Methanol konnten die entschützten Phthalocyanine ohne weitere Aufreinigung in hoher Reinheit gewonnen werden (**32-34**, **38-40**, **44-46**). Lediglich die drei nicht-peripher oktasubstituierten Phthalocyanine konnten nicht entschützt werden, ohne dass zumindest eine partielle Zersetzung der Phthalocyaninmakrozyklen aufgetreten ist. In diesem Fall konnten die drei entschützten Phthalocyanine auch durch säulenchromatographische Aufreinigung nicht isoliert werden.

2.1.3 Synthese eines 1,2,3-triazolverbrückten TIPS-geschützten Glc-Phthalocyanins

In diesem Unterkapitel wird eine alternative Syntheseroute zum Phthalocyanin **38** vorgestellt. Der Kern dieses Syntheseweges ist die Verwendung einer alternativen Kohlenhydrat-Hydroxyl-Schutzgruppe. Die sauren Entschützungsbedingungen haben die Zersetzung der stark unter Spannung stehenden α -oktasubstituierten Phthalocyanine möglicherweise entscheidend beeinflusst. In der folgenden Syntheseroute wird die basenstabile TIPS-Schutzgruppe für die Hydroxylgruppen der Kohlenhydrate verwendet. Es wird hierbei untersucht, ob sich diese Schutzgruppe für die Synthese von derartigen Pcs eignet und ob sie einfach wieder abgespalten werden kann. Ein Teil des Inhalts dieses Kapitels (Verbindung **50**, **51** und **52**) wurde in Zusammenarbeit mit Maria Mikova im Rahmen einer Bachelorarbeit bearbeitet.^[719]

Ausgehend von *n*-Pentyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranosid (**11**) wurden verschiedene literaturbekannte Methoden getestet, um das Kohlenhydrat an allen drei Hydroxylgruppen zu schützen (Tabelle 11). Es wurden hierbei zwei TIPS-Elektrophile eingesetzt. TIPS-Chlorid und TIPS-Triflat. Ersteres wird in den häufigsten Fällen einer TIPS-Schützung eingesetzt.

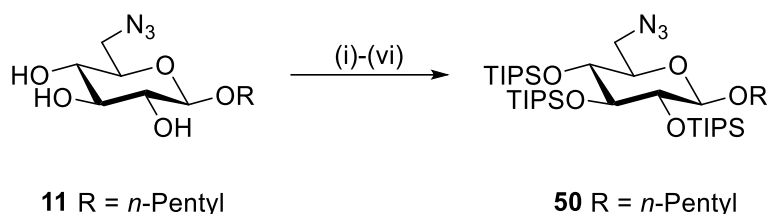
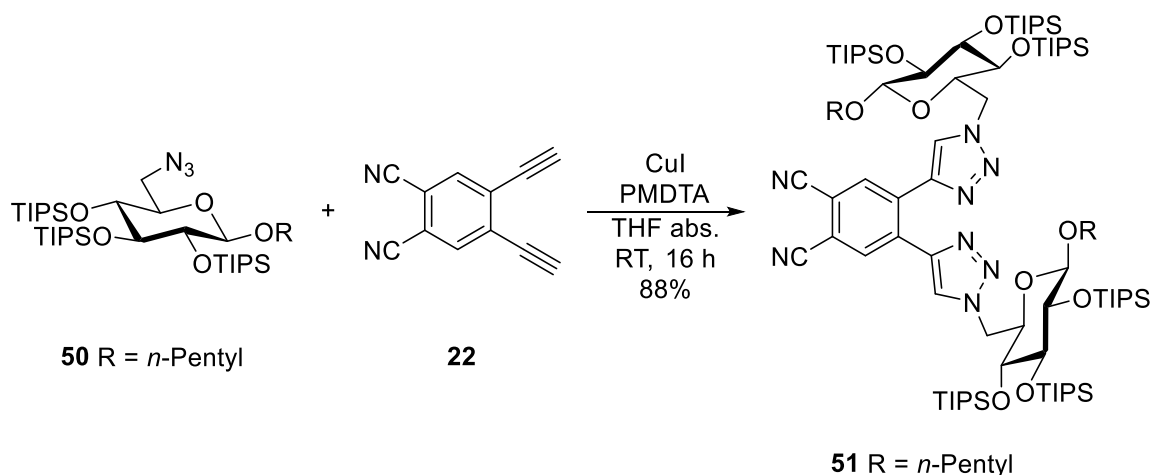


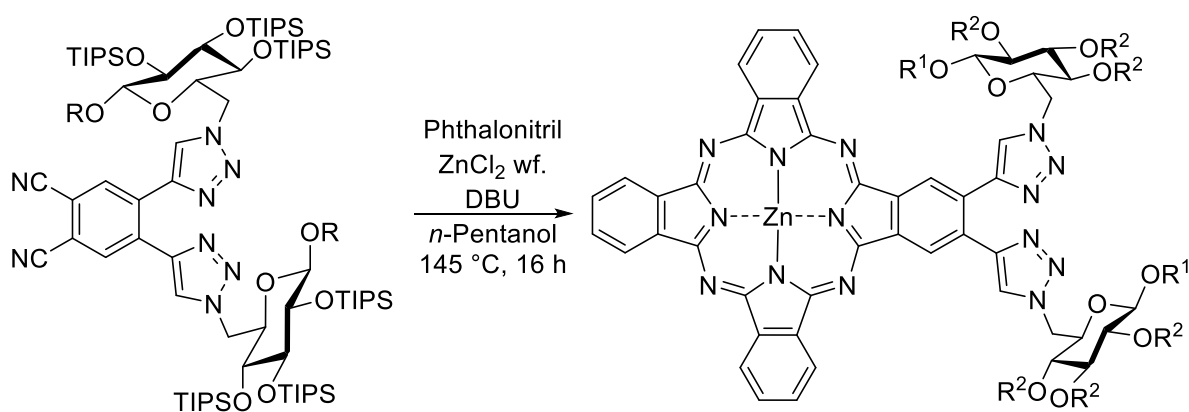
Tabelle 11: Reaktionsbedingungen zur Entschützung von **11** zu **50**.

Method	Reagenzien	LM	T [°C]	t [h]	Ergebnis	Lit.
(i)	TIPS-Cl, TEA	DCM	40	12	Keine Rkt.	[720]
(ii)	TIPS-Cl Imidazol, DMAP	DCM	40	72	1xTIPS (60 %) 2xTIPS (30 %)	[721]
(iii)	TIPS-Cl AgNO ₃	Pyridin	RT	12	Zersetzung	[722]
(iv)	TIPS-Cl Imidazol, DMAP	DMF	80	12	1xTIPS (60 %) 2xTIPS (30 %) 50 (10 %)	[721]
(v)	TIPS-Cl Imidazol	DMF	40	30	1xTIPS (46 %) 2xTIPS (45 %) 50 (9 %)	[695]
(vi)	TIPS-OTf 2,6-Lutidin	DCM	RT	48	50 (90 %)	[696,723]

Die Reaktionen in DCM und Pyridin (i-iii) führten nicht zum gewünschten Kohlenhydrat **50**. Unter der Reaktionsbedingung (ii) konnte nach drei Tagen lediglich das einfache (1xTIPS) und zweifache (2xTIPS) TIPS-geschützte Kohlenhydrat isoliert werden. Die große Triisopropylsilylgruppe verhindert unter den Reaktionsbedingungen (i-v) den nukleophilen Angriff an einem dritten TIPS-Chlorid Molekül. Auch im aprotisch, polaren Lösungsmittel DMF konnten lediglich Ausbeuten von unter 10 % für **50** erzielt werden. Mit dem deutlich reaktiveren Elektrophil TIPS-OTf konnte **50** schließlich in einer Ausbeute von 90 % erhalten werden. In Analogie zur Synthese der glucokonjugierten Phthalonitrile **23-28** wurde der 1,3-Dipol **50** und das bisalkylierte Phthalonitril **22** (Dipolarophil) unter den zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen (PMDTA, Cu(I)Iodid in wasserfreiem THF) zum glucokonjugierten Phthalonitril **51** in einer Ausbeute von 88 % umgesetzt.



Unter Tomoda-Bedingungen wurde das Phthalonitril **51** anschließend in einer statistischen Kondensation mit Phthalonitril tetramerisiert. Das so erhaltene β -disubstituierte AB₃-Phthalocyanin **52** wurde in einer sehr hohen Ausbeute von 60 % isoliert. Die sechs TIPS-Schutzgruppen sind unter den harschen Tetramerisierungsbedingungen stabil geblieben. Ebenso konnte keine partielle Entschützung beobachtet werden. Die gezielte Silylentschützung zum wasserlöslichen Zinkphthalocyanin **38** war mit einer Lösung aus TBAF^[696-697] in wasserfreiem THF mit einer Ausbeute von 96 % erfolgreich. Da TBAF in einem hohen Überschuss eingesetzt werden musste, konnte das saubere Pc **38** erst nach einer Größenausschluss-Chromatographie erhalten werden (engl.: size exclusion chromatography (SEC)). Entschützungsversuche mit KF in Ethanol^[712] oder HF in Pyridin^[698] waren nicht erfolgreich. In beiden Fällen konnte das Produkt nicht isoliert werden.



51 R = *n*-Pentyl

(i) \curvearrowright **52** R¹ = *n*-Pentyl, R² = TIPS (60%)
 \curvearrowright **38** R¹ = *n*-Pentyl, R² = H (96%)

(ii) THF abs., TBAF (Lösung, 1M in THF), RT, 8 h.

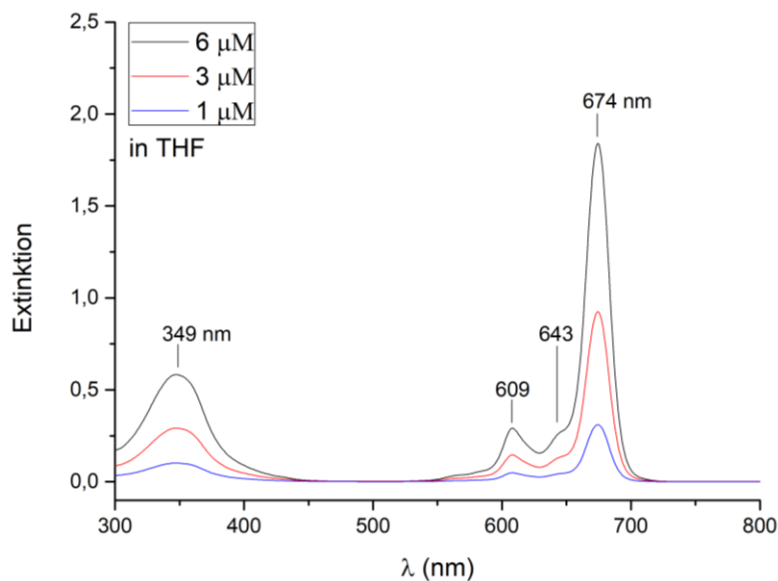


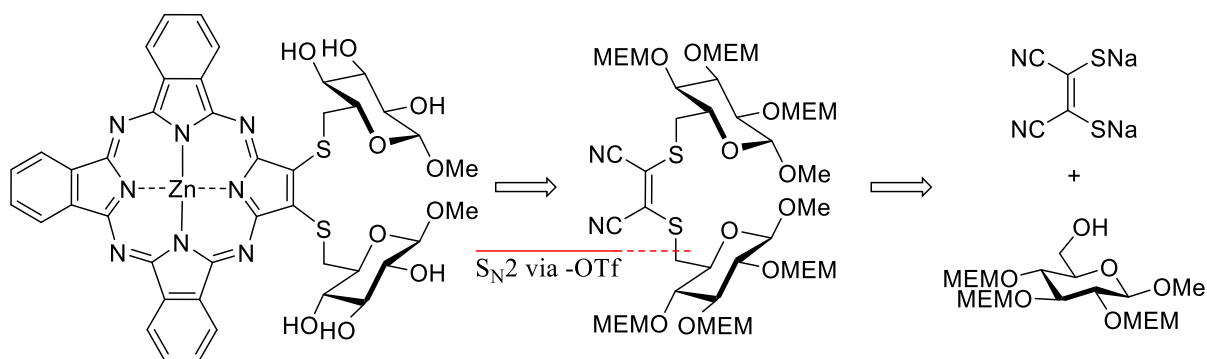
Abbildung 42 Diese Abbildung zeigt das UV/Vis-Spektrum des TIPS-geschützten, glucokonjugierten Phthalocyanins **52**. Es zeigt die typischen λ_{\max} ($\log\epsilon$): 674 (5.5), 643 (4.6), 609 (4.7) und 349 (5.0) nm.

In Abb. 42 ist das UV/Vis-Spektrum des TIPS-geschützten, glucokonjugierten Phthalocyanins **52** dargestellt. Es unterscheidet sich im Vergleich zum analogen, MEM-geschützten Phthalocyanin **35** durch eine um 7 nm hypsochrom verschobene Q-Bande. Dies ist auf einen Lösungsmittelleffekt zurückzuführen. Da die TIPS-Schutzgruppen das Pc **52** sehr unpolar machen, konnten die UV/Vis-Spektren nicht in DMSO aufgenommen werden. Alternativ wurde THF als koordinierendes Lösungsmittel verwendet.

Letztendlich hat sich gezeigt, dass die TIPS-Schutzgruppe eine gute Alternative zur MEM-Gruppe bei der Synthese von kohlenhydratsubstituierten Phthalocyaninen darstellt. Eine chromatographische Aufreinigung des Produktes ist jedoch in diesem Fall zwingend notwendig.

2.2 D-Glucose als Kohlenhydratbaustein am PcPz – thioetherverknüpft

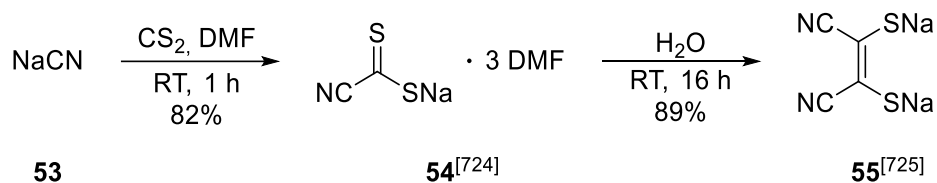
2.2.1 Retrosynthetische Betrachtung und Synthesestrategie



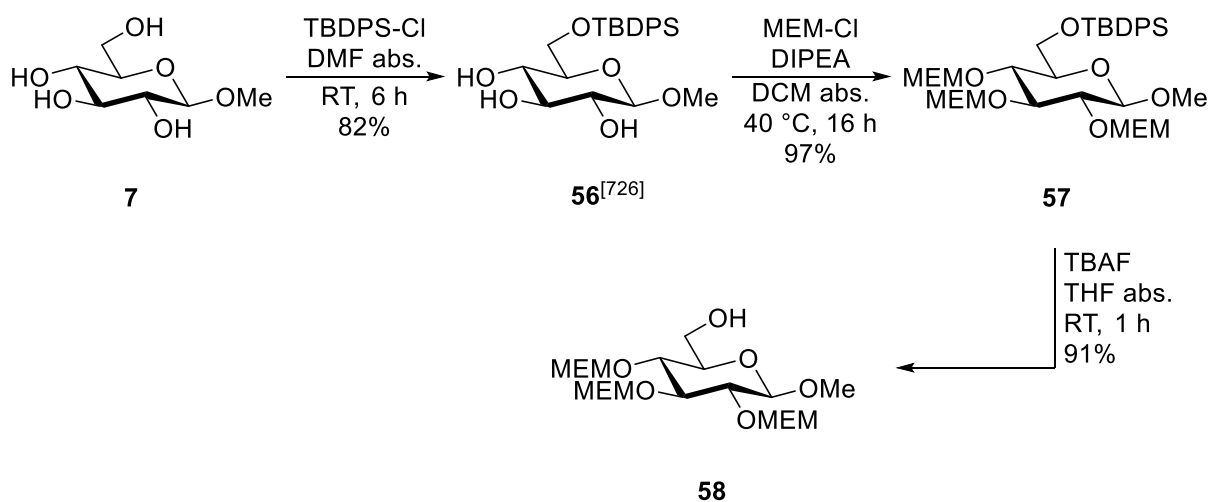
In diesem Kapitel wird die Synthese und photophysikalische Charakterisierung eines glucokonjugierten Tribenzoporphyrzins beschrieben. Tribenzoporphyrzine haben im Vergleich zu Phthalocyaninen bathochrom verschobene Absorptionsmaxima und erniedrigte Extinktionskoeffizienten (siehe Kapitel 1.1.5). Durch die Symmetrierniedrigung ist die Q-Bande breiter als bei Phthalocyaninen. Tribenzoporphyrzine bestehen durch die einfache Substituierbarkeit der Maleonitrilvorstufen. Um beispielsweise ein Kohlenhydrat anzubringen, müssen keine aromatischen Kupplungsreaktionen durchgeführt werden. Es reicht lediglich eine nukleophile Substitution aus. Des Weiteren können keine unsymmetrischen Substitutionen erfolgen, wie sie am Phthalonitril möglich sind. Als Vorstufen sind Diamino- und Dimercaptomaleonitril einfach zugänglich. Da Alkylaminogruppen bekanntermaßen durch einen intramolekularen Charge-Transfer die Fluoreszenz- und 1O_2 -Quantenausbeute erniedrigen, wurde Dimercaptomaleonitril als Vorstufe ausgewählt.^[69] Die resultierenden Thioetherbrücken zwischen dem Tetrapyrrolmakrozyklus und dem Kohlenhydrat können, im Vergleich zu klassischen Etherbrücken, die Absorptionsbanden bathochrom verschieben (siehe Kapitel 1.1.5 - Substitutionseinfluss). Da Thioether als Linker die Fluoreszenz des Makrozyklus ebenfalls erniedrigen können, wurde bewusst das Tribenzoporphyrzin-System ausgewählt. In Analogie zu den oben dargestellten AB_3 -Phthalocyaninen ist hier eine hohe Amphiphilie und eine langwellige Absorption garantiert. Des Weiteren liegen lediglich zwei Thioetherbrücken vor, was die Fluoreszenz nicht vollständig auslöschen sollte. Als Kohlenhydratrest am Tribenzoporphyrzin wird erneut MEM-geschützte D-Glucose verwendet, die über das C-6 angebunden wird.

2.2.2 Synthese eines thioetherverbrückten Glc-Tribenzoporphyrzins

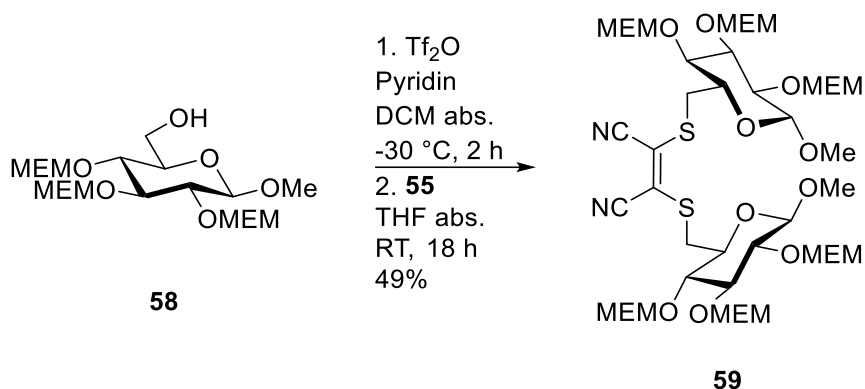
Als Ausgangsverbindungen für das Natriumdimercaptomaleonitril (**55**) dienten Natriumcyanid (**53**) und CS₂. Nach der Synthesevorschrift von Bähr und Schleitzer aus dem Jahre 1955 konnte zunächst Natriumcyanodithioformiat · 3 DMF (**54**) in einer Ausbeute von 82 % isoliert werden.^[724] Dieses bildet anschließend unter einer kondensierenden Spontanentschwefelung das gewünschte Natriumdimercaptomaleonitril **55** (Ausbeute 89 %).^[725]



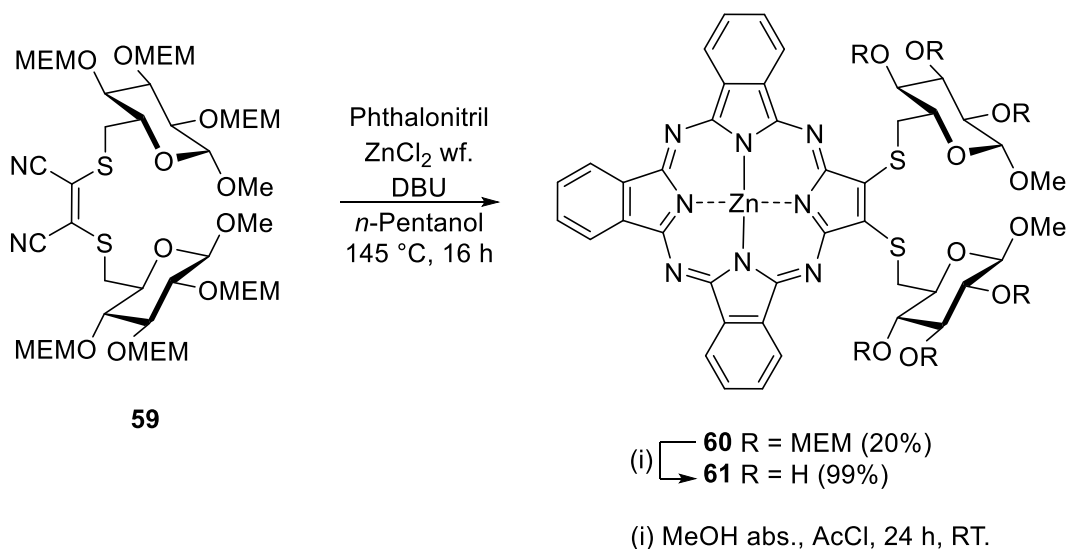
Das Maleonitril **55** ist ein sehr schwaches Nukleophil. Der Grund hierfür liegt an den zwei stark desaktivierenden Nitrilgruppen, die durch die Doppelbindung in Konjugation mit den Schwefelatomen stehen. Aufgrund dieser niedrigen Reaktivität muss die Elektrophilie am C-6 des Kohlenhydrats durch eine gute Abgangsgruppe verstärkt werden. In diesem Fall wurde als Nucleofug Triflat gewählt. Ausgehend von Methyl-β-D-glucopyranosid (**7**) wurde zunächst die primäre Hydroxylgruppe am C-6 unter kinetischer Kontrolle selektiv TBDPS-geschützt (Ausbeute (**56**): 82 %).^[726] Anschließend wurden, unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen, die Positionen 2, 3 und 4 MEM-geschützt. Kohlenhydrat **57** konnte in einer Ausbeute von 97 % isoliert werden. Die anschließende, selektive Abspaltung der TBDPS-Schutzgruppe mit TBAF am C-6 lieferte **58** mit einer Ausbeute von 91 %. In einer Reaktion mit Triflatanhydrid in Dichlormethan wurde das 6-OH freie Kohlenhydrat **58** bei –30 °C in situ zum 6-triflatsubstituierten Zucker umgesetzt.



Versuche zur Isolation dieser Verbindungen blieben ohne Erfolg. Aus diesem Grund wurde die Reaktionslösung mit THF verdünnt und direkt mit Natriumdimercaptomaleonitril **55** zur Reaktion gebracht. Das glucokonjugierte, disubstituierte Maleonitril **59** konnte in einer Ausbeute von 49 % erhalten werden. Triflat hat sich bei dieser S_N2-Reaktion als vielversprechende Abgangsgruppe bewährt.



Die statistische Kondensation von **59** mit Phthalonitril zum Tribenzoporphyrizin wurde erneut unter Tomoda-Bedingungen durchgeführt. Das Tribenzoporphyrizin **60** konnte in einer Ausbeute von 20 % isoliert werden. Die deutlichen Unterschiede in der Reaktivität der zwei beteiligten Dinitrile könnte die niedrige Ausbeute erklären. Ausbeuten unter 15 % sind in derartigen Kondensationsreaktionen zu AB₃-Systemen normalerweise die Regel.^[69]



Aus dem MEM-geschützten PcPz **60** konnte das OH-freie PcPz **61** in 99%iger Ausbeute dargestellt werden. Dabei wurden erneut die HCl-saure Lösung aus Acetylchlorid in Methanol verwendet.

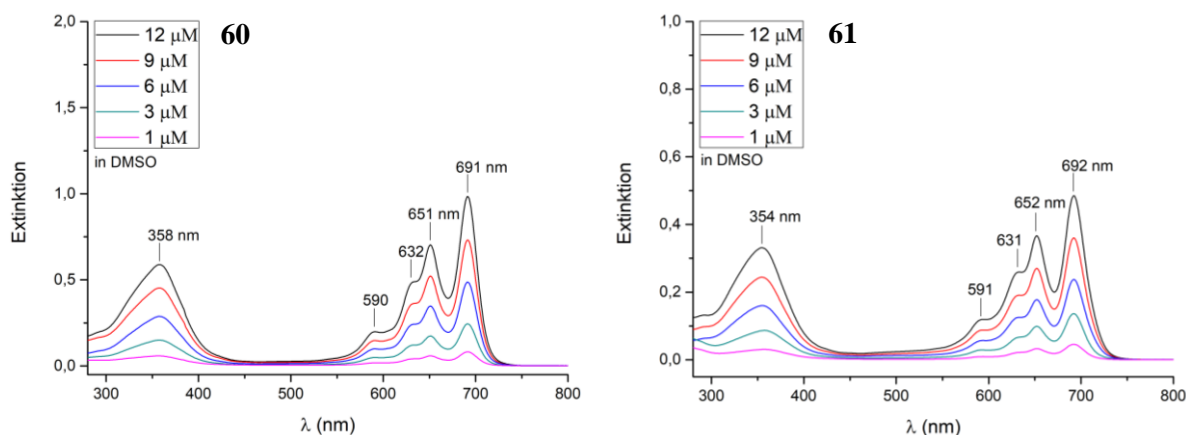


Abbildung 43 Diese Abbildung zeigt die UV/Vis-Spektren der Tribenzoporphyrazine **60** und **61**.

In Abbildung 43 sind die Absorptionsspektren des geschützten und des entschützten Tribenzoporphyrzins **60** und **61** dargestellt. Die Symmetrierniedrigung des Tribenzoporphyrzins ist durch die Aufspaltung der Q-Banden deutlich zu erkennen. Im Vergleich zu den α/β -disubstituierten AB_3 -Phthalocyaninen **29-31** und **35-37** ist das Absorptionsmaximum des MEM-geschützten PcPzs **60** rotverschoben. Wie zu erwarten, sind die Intensitäten der Absorptionsbanden niedriger als in den oben dargestellten Phthalocyaninen. Die MEM-Entschützung von **60** zu **61** bewirkt auch in diesem Fall keine deutlichen Veränderungen der UV/Vis-Eigenschaften. Lediglich die Intensitäten der Banden sinken leicht. Die Fluoreszenz-Lebenszeiten τ_F und -Quantenausbeuten Φ_F und alle weiteren gemessenen, photophysikalischen Parameter von **60** können der Tabelle 12 entnommen werden. Bei der Vermessung der Fluoreszenz-Quantenausbeuten Φ_F hat sich herausgestellt, dass die Fluoreszenz von PcPz **60** deutlich gequencht wird. Als Folge resultiert eine sehr niedrige Φ_F von 0.01. Bei der Ermittlung von τ_F hat sich zudem gezeigt, dass die Fluoreszenz nicht mono- sondern biexponential abfällt. Hierbei setzt sich die Fluoreszenz-Lebenszeit von $\tau_F = 1.4$ aus $\tau_{F,1} = 2.6$ und $\tau_{F,2} = 0.4$ zusammen.

2.2.3 Glc-Pcs: Übersicht über die chemischen und photophysikalischen Eigenschaften

Tabelle 12 Photophysikalische Parameter der MEM-geschützten glucokonjugierten Pcs und PcPzs.

Verb.	λ_{\max} nm (log ϵ)	$\lambda_{\text{em,max}}$ (nm) ^[a]	$\lambda_{\text{exc,max}}$ (nm) ^[b]	Δ_{Stokes} (nm)	τ_{F} (ns)	Φ_{F}	τ_0 ^[e] (ns)	k_{F} ^[f] (10^8 s^{-1})
1,4-disubstituierte AB ₃ -Phthalocyanine								
29	686 (4.79), 618 (4.16), 345 (4.40)	700	686	14	2.3	0.12	19.2	0.52
30	686 (5.19), 619 (4.48), 345 (4.72)	700	685	14	2.3	0.12	19.2	0.52
31	685 (5.05), 620 (4.40), 344 (4.63)	700	685	14	2.3	0.16	14.4	0.70
1,4,8,11,15,18,22,25-oktasubstituierte A ₄ -Phthalocyanine								
47	741 (5.29), 664 (4.59), 293 (5.32)	742	739	1	1.7	0.04	42.5	0.24
48	739 (5.23), 704 (4.50), 662 (4.51), 300 (4.97)	739	738	0	1.8	0.05	36.0	0.28
49	744 (5.07), 667 (4.35), 297 (4.96)	746	741	2	-	0.03	56.7	0.18
2,3-disubstituierte AB ₃ -Phthalocyanine								
35	681 (5.31), 612 (4.54), 353 (4.83)	692	679	11	2.7	0.18	15.0	0.67
36	681 (5.22), 613 (4.45), 353 (4.72)	692	680	11	2.7	0.19	14.2	0.70
37	680 (5.27), 612 (4.50), 353 (4.79)	691	681	11	2.6	0.23	11.3	0.88
2,3,9,10,16,17,23,24-oktasubstituierte A ₄ -Phthalocyanine								
41	700 (5.38), 630 (4.57), 370 (4.92)	708	699	8	2.6	0.19	13.7	0.73
42	700 (5.51), 669 (4.65), 630 (4.70), 370 (5.02)	709	700	9	2.6	0.18	14.4	0.69
43	700 (5.49), 670 (4.66), 630 (4.70), 369 (5.04)	707	698	7	2.5	0.21	11.9	0.84
Disubstituiertes AB ₃ -Tribenzoporphyrizin								
60	691 (4.91), 651 (4.76), 632 (4.60), 590 (4.21), 358 (4.68)	694	689	3	1.4	0.01	140	0.07
ZnPc _[g]	672 (5.14)	672	682	10	1.2	0.20	6.8	1.47

Alle Messungen in DMSO [a] Emission bei λ_{\max} . [b] Anregung bei λ_{\max} . [c] gemessen in DMSO (3 μM) [e] τ_0 : natürliche Strahlungslebensdauer [f] k_{F} : Ratenkonstante der Fluoreszenz [g] Photophysikalische Daten für ZnPc (DMSO) sind aus Gürol und Mitarbeiter entnommen.^[713]

Tabelle 13 UV/Vis-Parameter der entschützten, glucokonjugierten Phthalocyanine Pcs und PcPzs.

Verb.	λ_{max} (log ϵ) (nm)		$\lambda_{\text{em,max}}$ (nm) ^[b]	Δ_{Stokes} (nm)	τ_{F} (ns)
	in DMSO	in Wasser ^[a]			
1,4-disubstituierte AB ₃ -Phthalocyanine					
32	686 (5.07), 618 (4.36), 345 (4.60)	695 (3.51), 627 (3.64), 336 (3.72)	698	12	2.3
33	686 (5.17), 618 (4.43), 345 (4.69)	695 (3.98), 628 (4.11), 335 (4.14)	698	12	2.3
34	686 (5.12), 619 (4.49), 345 (4.68)	713 (4.22), 653 (4.34), 337 (4.37)	699	13	2.3
2,3-disubstituierte AB ₃ -Phthalocyanine					
38	680 (5.15), 613 (4.37), 353 (4.66)	690 (3.51), 639 (3.53), 343 (3.64)	690	10	2.7
39	681 (5.18), 613 (4.41), 354 (4.69)	689 (4.16), 640 (4.16), 349 (4.20)	691	10	2.7
40	681 (5.16), 613 (4.39), 354 (4.67)	725 (3.86), 657 (3.70), 337 (3.85)	692	11	2.7
2,3,1,4,8,11,15,18,22,25-oktasubstituierte AB ₃ -Phthalocyanine					
44	700 (5.43), 669 (4.58), 630 (4.62), 369 (4.96)	704 (4.26), 664 (5.22), 362 (4.39)	707	7	2.6
45	701 (5.05) 668 (4.68), 631 (4.71), 369 (5.05)	698 (4.58), 654 (4.56), 356 (4.67)	–	–	–
46	700 (5.33), 669 (4.50), 630 (4.54), 370 (4.87)	711 (4.47), 659 (4.47), 361 (4.58)	707	7	2.6
Disubstituiertes AB ₃ -Tribenzoporphyrizin					
61	692 (4.60), 652 (4.47), 631 (4.32), 591 (3.97), 354 (4.43)	667 (3.54), 357 (3.67)	–	–	–

[a] 1% DMSO zugesetzt bei 32, 33, 38, 39, 61 [b] Emission bei λ_{max} .

Absorptionseigenschaften

Die UV/Vis-Spektren der MEM-geschützten Pcs und PcPzs (Tabelle 12) in DMSO zeigen bei allen Makrozyklen sehr intensive Absorptionsbanden. Keine dieser Verbindungen ist in DMSO aggregiert. Der 1,2,3-Triazollinker bewirkt durch einen elektronenschiebenden Effekt, dass die Absorptionsbanden im Vergleich zum unsubstituierten ZnPc bathochrom verschoben sind. Am stärksten ist der Effekt der Rotverschiebung bei den nicht-peripher substituierten Phthalocyaninen **47-49** ausgeprägt. Die Substitution an der α -Position bewirkt in diesem Fall eine besonders starke Verschiebung der Q-Bande. Im Vergleich zu O-glykosidisch

substituierten Zn(II)phthalocyaninen sind alle hier dargestellten 1,2,3-triazolsubstituierten ZnPcs langwellig verschoben.^[122] Das Absorptionsmaximum des ZnPcPzs **60** ist durch die niedrige Symmetrie des Moleküls stark aufgespalten und ist mit 694 nm vergleichbar mit den ZnPcs **35-37**. Die Q-Banden ergeben folgende Reihenfolge in Abhängigkeit von der Substitution und Art des Makrozyklus:

$$\lambda_{\max} \text{ (in nm): } 8\alpha\text{-Pc} > 8\beta\text{-Pc} > 2\text{-PcPz} > 2\alpha\text{-Pc} > 2\beta\text{-Pc}$$

Die Q-Banden in Tabelle 12 zeigen deutlich, dass sich die Absorptionseigenschaften der entschützten Tetrapyrrolmakrozyklen **32-34**, **38-40**, **44-46** und **61** in DMSO nicht verändern. Lediglich die Bandenintensität variiert leicht. Dies lässt den Schluss zu, dass die unterschiedlich substituierten Kohlenhydrate sowie die MEM-Schutzgruppen, keinen direkten Einfluss auf die Absorptionseigenschaften der Makrozyklen haben. Die entschützten Verbindungen **32-34**, **38-40**, **44-46** und **61** wurden zusätzlich in Wasser (bzw. Wasser + 1 % DMSO) auf ihre Absorptionseigenschaften untersucht (Tabelle 13). Hierbei ist deutlich zu erkennen, dass alle Signale in Wasser breiter werden und schwächere Intensitäten aufweisen.

Fluoreszenzeigenschaften

Die Reihenfolge der Emissionsmaxima ($\lambda_{\max, \text{Emission}}$) der MEM-geschützten Phthalocyanine und des Tribenzoporphyrins ist wie folgt:

$$\lambda_{\max, \text{Emission}} \text{ (in nm): } 8\alpha\text{-Pc} > 8\beta\text{-Pc} > 2\alpha\text{-Pc} > 2\text{-PcPz} > 2\beta\text{-Pc}$$

Die Reihenfolge entspricht bei den Phthalocyaninen der der Absorption. Das Tribenzoporphyrin hingegen zeigt eine geringe Fluoreszenz. Die Folge ist eine geringe Stokesverschiebung von 3 nm und niedrige Φ_F und τ_F . Die Fluoreszenz-Lebenszeiten und Fluoreszenz-quantenausbeuten ergeben folgende Reihenfolge:

$$\tau_F \text{ (in ns): } 2\beta\text{-Pc} \geq 8\beta\text{-Pc} > 2\alpha\text{-Pc} > 8\alpha\text{-Pc} > 2\text{-PcPz}$$

$$\Phi_F: 8\beta\text{-Pc} \approx 2\beta\text{-Pc} > 2\alpha\text{-Pc} > 8\alpha\text{-Pc} > 2\text{-PcPz}$$

Es ist deutlich zu erkennen, dass in diesen beiden Fällen die β -substituierten Phthalocyanine die besten Eigenschaften aufweisen. Die Fluoreszenzeigenschaften der 8β - und 2β -Pcs weisen

nur minimale Unterschiede auf. Auf die Fluoreszenzeigenschaften bezogen zeigt sich, dass die Substitution mit mehr als zwei Kohlenhydratsubstituenten nicht nötig ist. Die Fluoreszenzeigenschaften der nicht peripher oktasubstituierten Phthalocyanine sind besonders niedrig, was an der Struktur der Moleküle liegt. Durch den hohen sterischen Anspruch der direkt benachbarten Substituenten, müssen sich diese wahrscheinlich oberhalb und unterhalb des Makrozyklus anordnen. Dies führt zu einer erniedrigten Aggregation in Lösung beziehungsweise zu einem größeren intermolekularen Abstand als bei den anderen dargestellten Phthalocyaninen. Die Folge ist, dass der Energietransfer durch Intersystem Crossing verstärkt wird. Dadurch sinkt die durchschnittliche Lebenszeit im angeregten Zustand und, damit verbunden, die Quantenausbeute. Dieses Verhalten ist für sterisch sehr überfrachtete, nicht peripher substituierte Phthalocyanine bekannt.^[122] Auch in diesem Fall haben die unterschiedlich glycosylierten Kohlenhydrate (geschützt oder entschützt) keinen Einfluss auf die photo-physikalischen Eigenschaften. Dies spiegelt sich auch in den Emissionsbanden und in der τ_F der entschützten Phthalocyanine wider. Im Vergleich zu O-glykosidisch substituierten Zn(II)Pcs zeigen alle hier synthetisierten, triazolsubstituierten Phthalocyanine verbesserte Fluoreszenz-Lebenszeiten und -quantenausbeuten. Lediglich die Φ_F der 8α -Pcs **47-49** sind leicht erniedrigt. Als weitere Parameter in Tabelle 12 sind die natürlichen Strahlungslebensdauern τ_0 ($\phi_F = \tau_F/\tau_0$) und die Ratenkonstanten der Fluoreszenz k_F ($k_F = \phi_F/\tau_F$) dargestellt. Diese lassen sich aus τ_F und Φ_F errechnen.

Löslichkeiten und Aggregationsverhalten

Die Löslichkeiten aller hier vorgestellten, geschützten Tetrapyrrolmakrozyklen sind in den gängigen organischen Lösungsmitteln hervorragend. Davon ausgeschlossen sind Alkane und Cycloalkane. Diese Eigenschaft wirkt sich positiv auf die schwierigen Aufreinigungen dieser Moleküle aus. Säulenchromatographische Aufreinigungen, Kristallisationen und lösungsmittelabhängige, spektroskopische Untersuchungen sind daher in vielen unterschiedlichen Lösungsmittelgemischen möglich. Besonders gut ist die Löslichkeit der MEM-geschützten Pcs in aprotisch polaren, koordinierenden Lösungsmitteln wie DMSO, DMF und Pyridin. Die Löslichkeit in den nicht koordinierenden Lösungsmitteln Chloroform und Dichlormethan ist zwar gut, führt jedoch besonders bei den AB₃-Phthalocyaninen zu *J*-aggregierten Strukturen in Lösung. Die Aggregation in Chloroform ist bei den triazolverbrückten AB₃-Phthalocyaninen **29-31** und **35-37** ungewöhnlich stark ausgeprägt. Besonders die α -substituierten Pcs **29-31** weisen stark bathochrom verschobene und intensive Aggregations-Banden in Chloroform auf.

Dieses Verhalten in Chloroform wurde bei ethersubstituierten Zn(II)Pcs, insbesondere bei einer α -Substitution des Makrozyklus, bereits beobachtet. β -Substitution führte in diesen Fällen in der Regel nicht zu einer Aggregation in Chloroform, sondern, wenn überhaupt, zu einer Verbreiterung der Q-Bande.^[114,122,125,182,198,208,713,727] Tolbin und Mitarbeiter zeigten anhand eines β -hydroxylsubstituierten Phthalocyanins, dass ohne Rest am Sauerstoff eine Aggregation bei β -substituierten Pcs in nicht koordinierenden Lösungsmitteln möglich ist.^[202] Saka und Mitarbeiter zeigten, dass tertiäre Amine die Aggregation in Lösung bei β -substituierten Pcs sogar noch stärker als Ether fördern.^[184] Das Ergebnis von Saka legt nahe, dass die Triazole möglicherweise die Aggregation zwischen benachbarten Phthalocyaninmolekülen in Lösung fördern. Solange keine stärker koordinierenden Verbindungen wie Pyridin oder DMSO zugegen sind, könnten die Triazol-Stickstoffatome axial auf ein benachbartes ZnPc-Molekül koordinieren. In diesem Fall müssten sich die Triazol-Reste aus der aromatischen Ebene herausdrehen. Das hätte zur Folge, dass sie nicht mehr in Konjugation mit dem Makrozyklus stehen würden.

Die Wasserlöslichkeit der entschützten Phthalocyanine und des Tribenzoporphyrzins ist in allen Fällen gegeben. Jedoch lösen sich die oktasubstituierten Phthalocyanine um ein Vielfaches besser. In Wasser liegen alle hier dargestellten, entschützten Verbindungen aggregiert vor.

Kristallisationsversuche

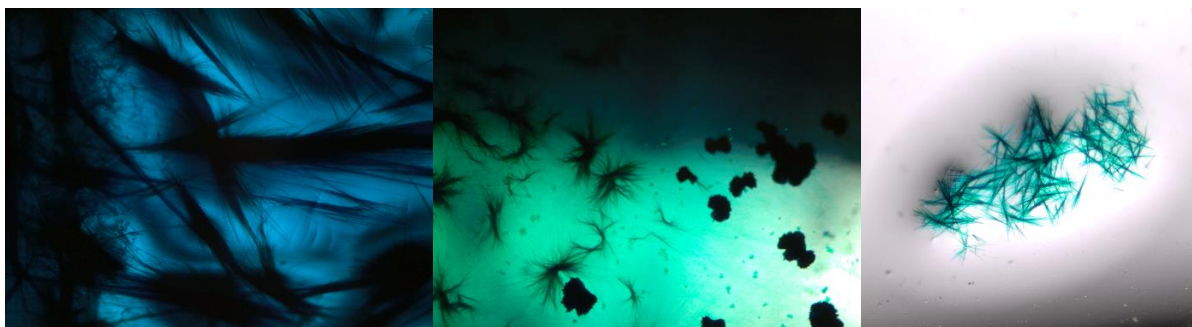


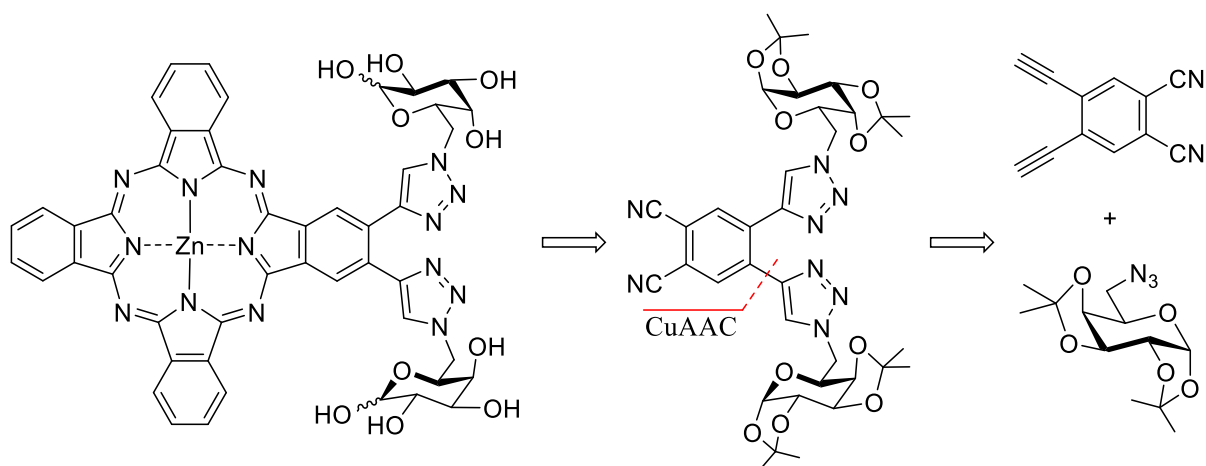
Abbildung 44 Typische Mikroskopiebilder der kristallisierten MEM-geschützten Phthalocyanine. Die feinen Nadeln konnten kristallographisch nicht vermessen werden.

Um die exakte Struktur der Kohlenhydrat-Triazol-Substituenten am Phthalocyanin zu untersuchen, wurde viele Versuche durchgeführt, um die MEM-geschützten und die entschützten ZnPcs mittels Überschichten, Eindiffusion und Abdampfen des Lösungsmittels zu kristallisieren. Die dabei verwendeten polaren Lösungsmittel waren: CHCl_3 , Pyridin, DMF,

Aceton, Diethylether, Isopropanol, Acetonitril, THF, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan und Methanol. Als unpolare Lösungsmittel wurden CCl_4 , Tetramethylsilan, Pentan, Hexan, Toluol und Cyclohexan verwendet. In allen Fällen der MEM-geschützten Phthalocyanine konnten keine vermessbaren Einkristalle erhalten werden. In den meisten Fällen bildeten sich dünne, faserartige Nadeln, die zu schwache Reflexe bei der Röntgenstrukturanalyse zeigten. Ein Grund für die schwierige Kristallisation könnte die hohe Beweglichkeit der MEM-Schutzgruppen sein. In Abbildung 44 sind Beispiele für die erhaltenen, kristallinen Fasern dargestellt. Die entschützten Phthalocyanine sind zwar weniger beweglich, jedoch sind sie ausschließlich in stark koordinierenden Lösungsmitteln und Wasser löslich.

2.3 D-Galactose als Kohlenhydratbaustein am Pc – 1,2,3-triazolverknüpft

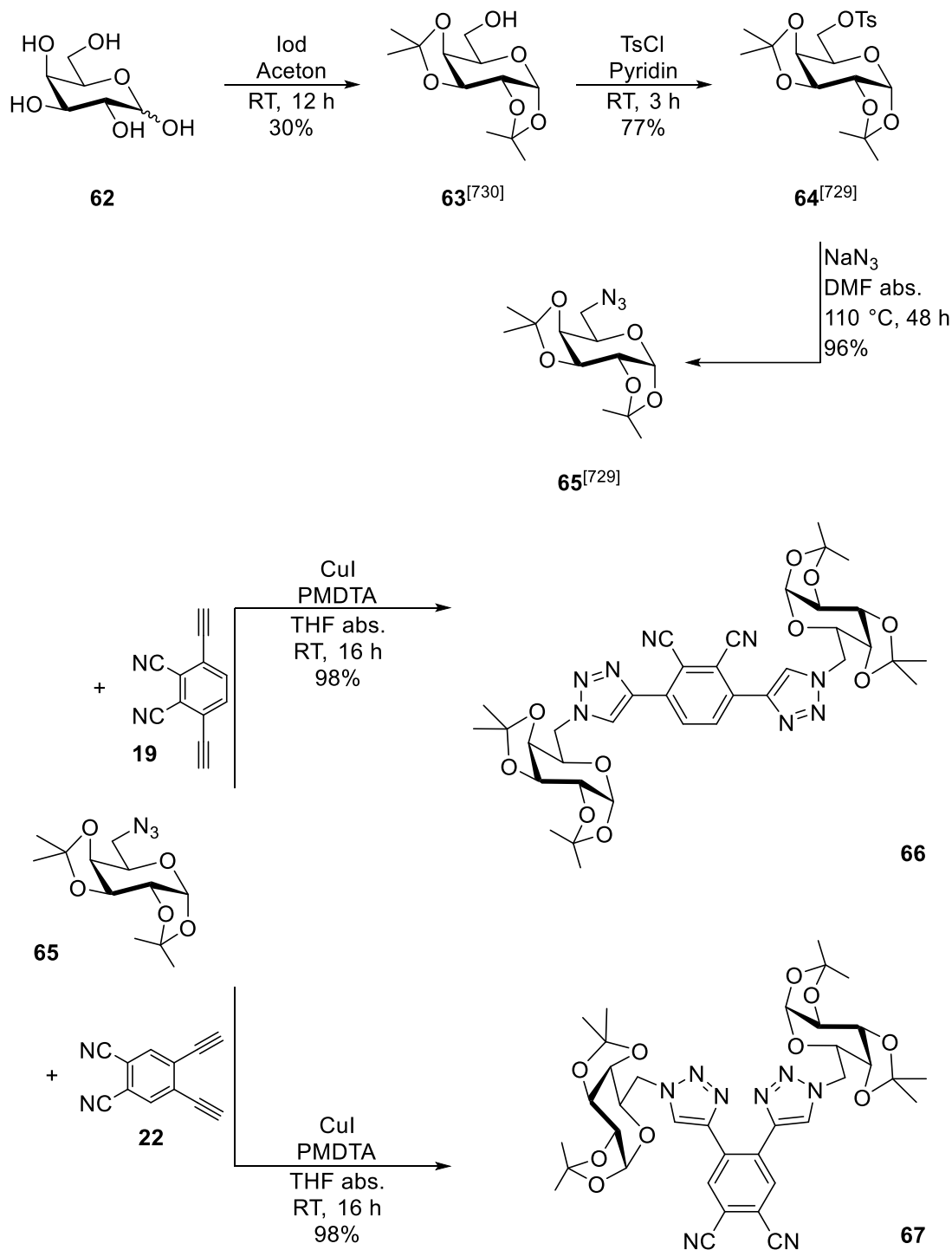
2.3.1 Retrosynthetische Betrachtung und Synthesestrategie



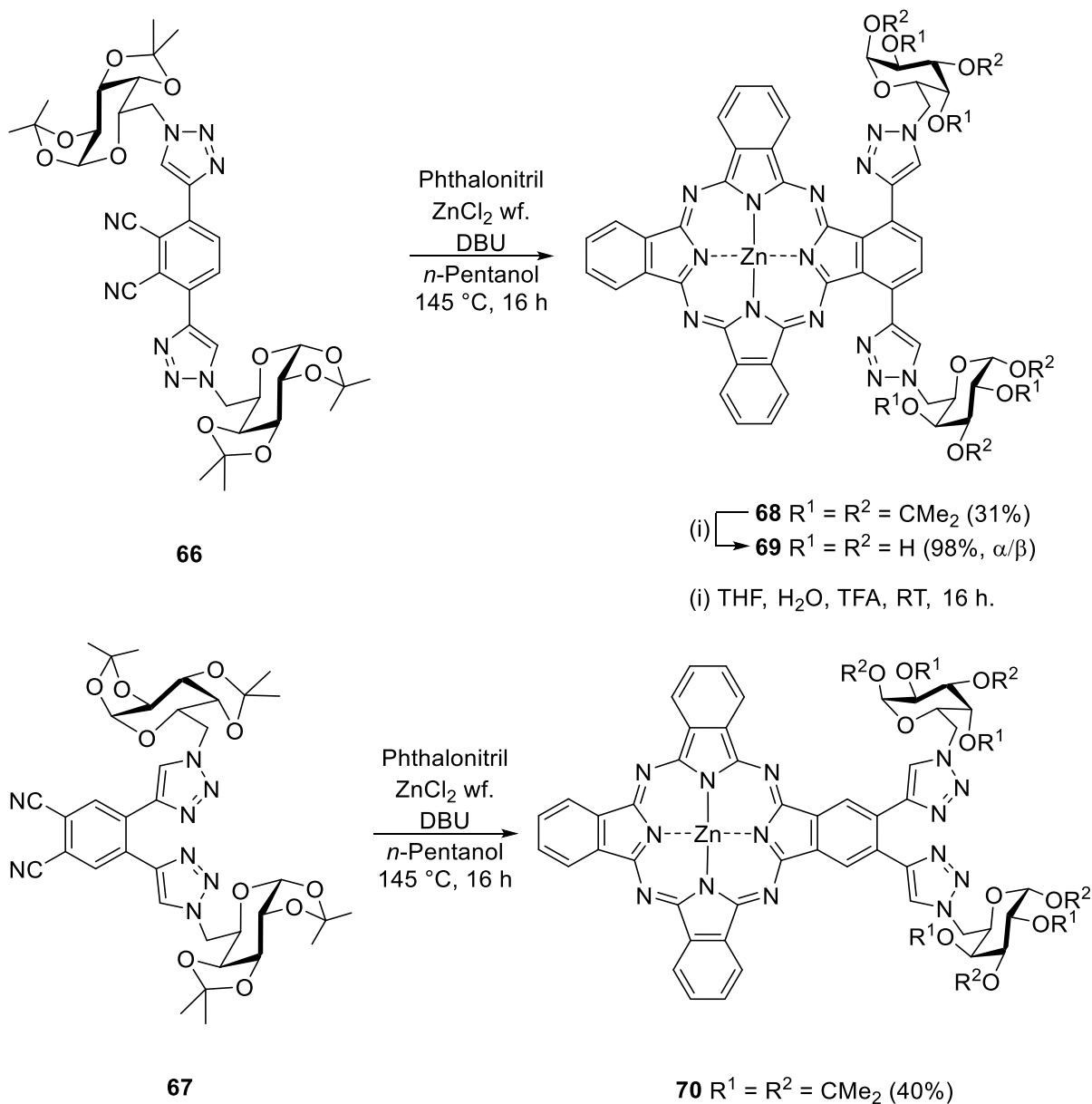
Um genauer zu untersuchen, wie die starke Aggregation der triazolverbrückten, glucosubstituierten Phthalocyanine zustande kommt, wurden vier vergleichbare galactosubstituierte Phthalocyanine dargestellt. Das Substitutionsmuster am Makrozyklus entspricht dabei den glucosubstituierten Pcs (Kapitel 2.1). Die axiale Gruppe am C-4 der D-Galactose sollte hierbei keinen Einfluss auf die photophysikalischen Eigenschaften ausüben. Der Vorteil der galactosubstituierten Pcs liegt darin, dass sie synthetisch leichter zugänglich sind. Eine Schützung der D-Galactose mit der basenstabilen Isopropylidenschutzgruppe erhält den Zucker in seiner pyranosen Form und lässt die C-6 Position am Kohlenhydrat frei. Dadurch kann die gleiche Triazolanbindung wie bei den Phthalocyaninen aus Kapitel 2.1 erfolgen. Auch in diesem Fall wurde die Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition zur Kupplung der Kohlenhydrate an die jeweiligen Phthalonitrile verwendet. Weiterhin sind die Isopropyliden-geschützten Galactosereste deutlich starrer als die MEM-geschützten Glucosereste. Infolgedessen werden die Freiheitsgrade erniedrigt und eine Kristallisation ist leichter zu realisieren. Als Photosensibilisatoren sind die in diesem Kapitel dargestellten Pcs nur bedingt geeignet, was an der Entstehung der α/β -Gemischen nach der Isopropylidenentschützung liegt. Diese wasserlöslichen, galactosubstituierten Phthalocyanine sind analytisch nur schwer zu charakterisieren. Obwohl Ermeidan und Mitarbeiter gezeigt haben, dass isopropyliden-geschützte Pcs eine hohe Aktivität gegenüber menschlichen Leberkarzinomzellreihen (Hep G2) haben,^[593] liegt der Fokus in diesem und dem nächsten Kapitel auf der Untersuchung der vermuteten Aggregationsverstärkung durch die 1,2,3-Triazolbrücken. Vorarbeiten zu der hier vorgestellten Synthese sind in der Diplomarbeit von F. Bächle zu finden.^[246]

2.3.2 Synthese der 1,2,3-triazolverbrückten Gal-Phthalocyanine

Die Synthese der literaturbekannten Azidogalactopyranose **65**^[728-729] begann mit der Isopropylidenschützung von D-Galactose (**62**).^[730] Die Konfiguration der Hydroxylgruppen führten in diesem Falle zu einer cyclischen Schützung der 1,2- und der 3,4-Position. Kohlenhydrat **63** konnte in einer Ausbeute von 30 % erhalten werden. Anschließend wurde die freie Hydroxylgruppe am C-6 des Zuckers **63** in Pyridin tosyliert (Ausbeute für **64**: 77 %).^[729]



In einer S_N2 -Reaktion mit Natriumazid in DMF konnte die 6-Azido-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranose (**65**) in einer Ausbeute von 96 % erhalten werden. Die zuvor dargestellten Dipolarophilen **19** und **22** wurden erneut unter Cu(I)-Katalyse in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit dem Azid **65** zur Reaktion gebracht. Als Lösungsmittel wurde wasserfreies THF und PMDTA als Base verwendet. Die bis-galactokonjugierten Phthalonitrile **66** und **67** konnten so in hervorragenden Ausbeuten von 98 % isoliert werden. Auch in diesen beiden Fällen waren wasserfreie Bedingungen zwingend notwendig. Anschließend wurden die beiden unsymmetrischen AB_3 -Phthalocyanine **68** und **70** synthetisiert. Sie wurden in einer statistischen Kondensation mit Phthalonitril und Zink(II)chlorid unter Tomoda-Bedingungen zur Reaktion gebracht. Das triazolverbrückte, α -disubstituierte Phthalocyanin **68** konnte in einer Ausbeute von 31 % und das triazolverbrückte, β -disubstituierte Phthalocyanin **70** in einer Ausbeute von 40 % erhalten werden.



Die ^1H -NMR-Spektren von Pc **68** in CDCl_3 und DMF-d_7 sind in Abbildung 45 dargestellt. Darüber hinaus sind die ^1H -NMR-Spektren in CDCl_3 mit zugesetztem Pyridin- d_5 und in DMF-d_7 bei $100\text{ }^\circ\text{C}$ abgebildet. Wie auch bei den glucosubstituierten AB_3 -Phthalocyaninen zeigt sich, dass die Zugabe von Pyridin- d_5 zur Chloroformlösung zwar die Auflösung des Spektrums etwas erhöht, jedoch kein ^1H -NMR-Spektrum einer monomeren Spezies vorliegt. Selbst in DMF-d_7 bei $25\text{ }^\circ\text{C}$ scheint ein doppelter Signalsatz vorzuliegen. Die Protonensignale des Triazols sind in zwei Signale aufgespalten (rote Markierung). Vermutlich liegt in diesem Fall eine dimere, unsymmetrische Aggregatstruktur vor. Ein gut aufgelöstes ^1H -NMR-Spektrum des monomeren Pcs **68** kann erst in dem koordinierenden Lösungsmittel DMF-d_7 bei $100\text{ }^\circ\text{C}$ erhalten werden. Das ^1H -NMR-Spektrum vom β -digalactosubstituierten Pc **70** zeigt ebenfalls stark aggregierte Protonensignale in CDCl_3 und CDCl_3 mit Pyridin- d_5 . Ein deutlicher Unterschied zu **68** besteht jedoch beim Protonensignal des 1,2,3-Triazols.

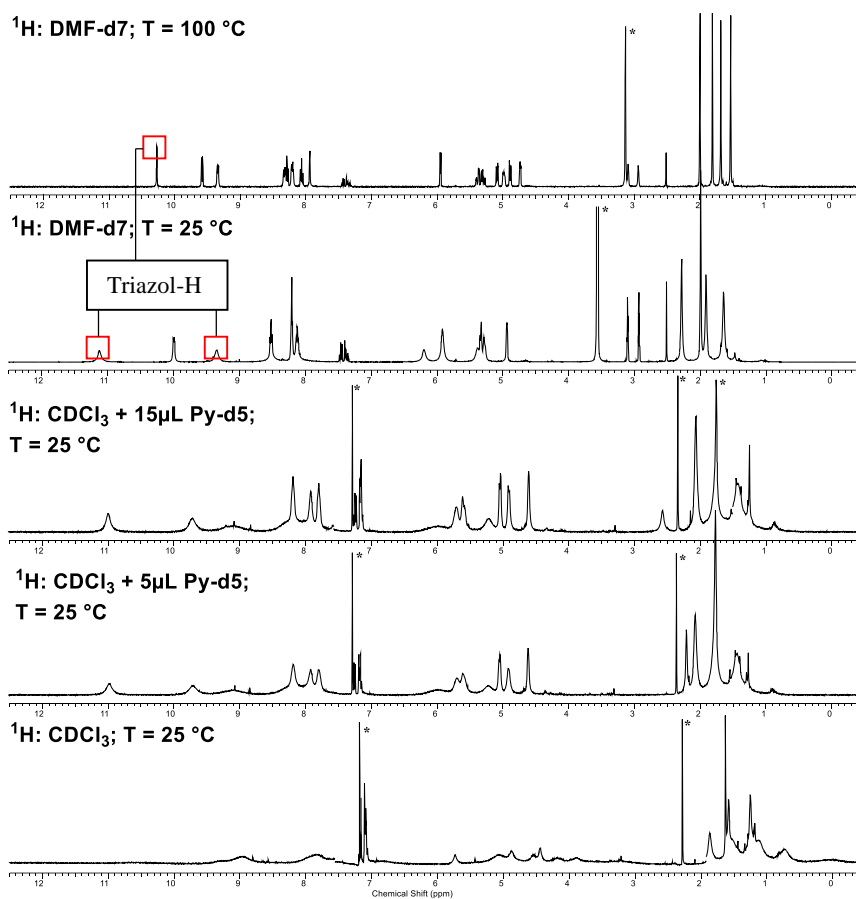


Abbildung 45 ^1H -NMR-Spektrum von Pc **68** bei unterschiedlichen Temperaturen in CDCl_3 , CDCl_3 mit zugesetztem Pyridin und DMF-d_7 . Die erhöhte Auflösung des ^1H -NMR-Spektrums bei $100\text{ }^\circ\text{C}$ im Vergleich zu $25\text{ }^\circ\text{C}$ in DMF-d_7 ist deutlich zu erkennen. In Chloroform sind die Signale nicht auswertbar. *Aus Übersichtlichkeitsgründen wurden diese Signale abgeschnitten.

Die Triazol-H-Atome von **68** ($\delta = 10.08$ ppm) und **70** ($\delta = 7.88$ ppm) unterscheiden sich in ihrer chemischen Verschiebung um 2.2 ppm. Eine derartig, große Differenz konnte bei den glucosubstituierten Phthalocyaninen nicht beobachtet werden. Ein Grund für diese hohe Verschiebungsdifferenz der Triazol-H-Atome könnte ein größerer Unterschied in der räumlichen Anordnung der starren isopropyliden-geschützten Triazol-Galactosesubstituenten sein. Infolgedessen erfahren die Triazol-H-Atome von **70** und **68** einen ungleich starken Anisotropieeffekt. Eine weitere Möglichkeit für die Verschiebungsdifferenz ist die Ausbildung einer intramolekularen, nicht-klassischen Wasserstoffbrücke zwischen einem Azomethin-Stickstoff des Makrozyklus und dem C-H-Atom des 1,2,3-Triazols. Eine derartige, schwache H-Brücke ist aufgrund der Substitutionsposition nur im Falle des Pcs **68**, nicht aber für **70** möglich (siehe Kapitel 1.4.3). Der Abstand zwischen H und N würde ungefähr 2.2 \AA betragen (Abbildung 46) und wäre damit kleiner als der Van-der-Waals-Abstand der beiden Atome (2.75 \AA).^[635] Vergleichbare Wasserstoffbrücken von Triazolen wurden bereits von Houssin^[639] und You^[632] beschrieben. Sie beobachteten, dass das C-H-Protonensignal im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum durch Ausbildung einer Wasserstoffbrücke eine Tieffeldverschiebung von 0.28-0.44 ppm erfahren kann. Li et. al zeigten, dass eine Wasserstoffbrücke zwischen einem Triazol-CH-Atom und einem Bromidrest eine Tieffeldverschiebung von 2 ppm hervorrufen kann.^[731] 2005 beschrieben Cong und Mitarbeiter das Vorliegen von intramolekularen Wasserstoffbrücken an Phthalocyaninen.^[301] In ihrem Fall wurde das Vorliegen von NH-Wasserstoffbrücken (Donor) zur Azomethinbrücke (Akzeptor) in Abhängigkeit der α -/ β -Substitution (Abb. 46 α : **A**; β : **B**) am Makrozyklus untersucht. Wie bei Phthalocyanin **68** zeigten ausschließlich die α -NH₂-substituierten Pcs die Ausbildung von intramolekularen H-Brücken und die damit einhergehende Tieffeldverschiebung der Protonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.

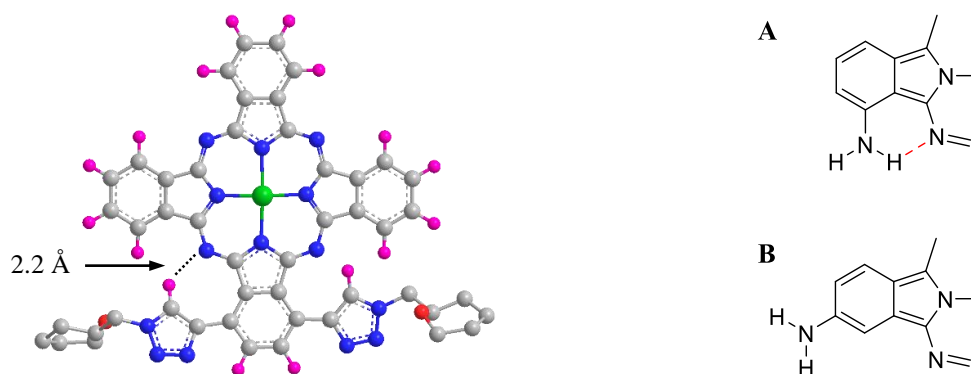


Abbildung 46 Links: Abbildung des Phthalocyanins **68**. Aus Übersichtlichkeitsgründen sind die Kohlenhydrate vereinfacht dargestellt. Grau: Kohlenstoff, Magenta: Wasserstoff, Rot: Sauerstoff, Blau: Stickstoff, Grün: Zink. Die schwache Wasserstoffbrücke des Triazol-Hs zum räumlich benachbarten Azomethin-Stickstoff beträgt ca. 2.2 \AA . Rechts: NH₂-substituierte Pcs von Cong und Mitarbeitern.^[301]

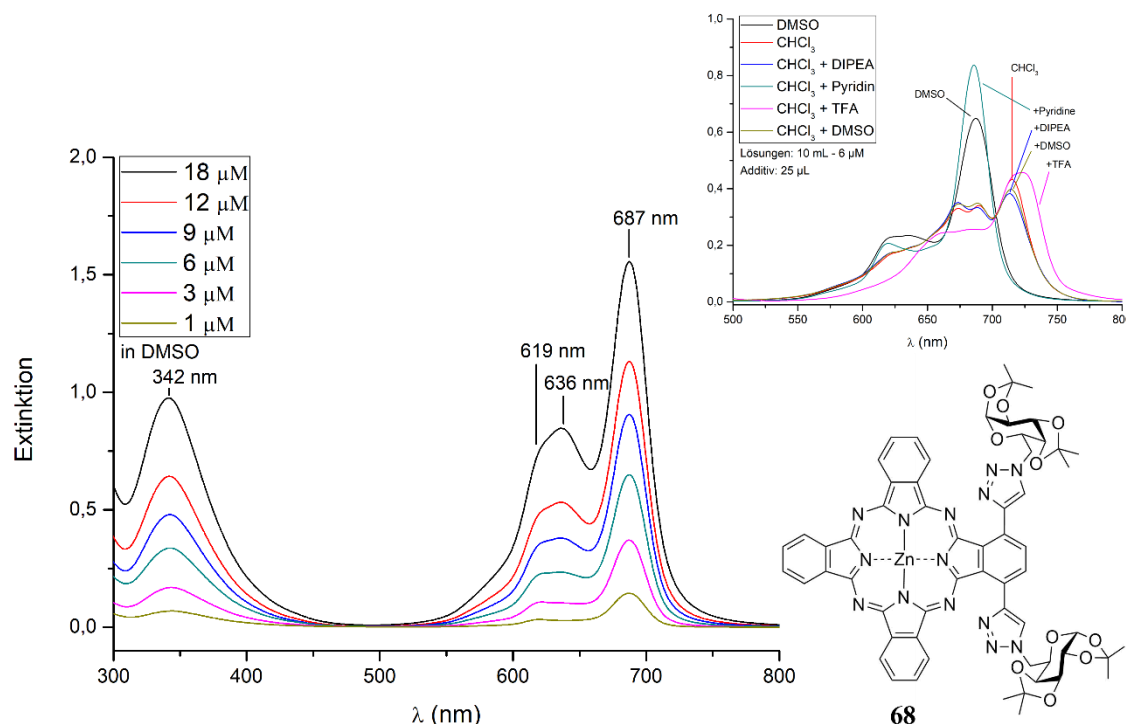


Abbildung 47 Diese Abbildung zeigt die UV/Vis-Spektren des 1,4-digalactosubstituierten ZnPcs **68**. Links im Bild ist das Absorptionsspektrum des monomeren Phthalocyanins in DMSO. Die Konzentrationen der Lösungen waren 1-18 μM . Rechts oben im Bild ist das Verhalten der Q-Bande in Abhängigkeit des Lösungsmittels abgebildet. Es ist zu erkennen, dass in Chloroform eine stark rotverschobene *J*-Aggregatbande auftritt.

Abbildung 47 zeigt die UV/Vis-Spektren des galactokonjugierten Phthalocyanins **68**. Das Absorptionsspektrum in DMSO zeigt die scharfe, intensive und konzentrationsunabhängige Q-Bande bei 687 nm, die vibronischen Banden bei 619 und 636 nm sowie die Soret-Bande bei 342 nm. Die Form und hohe Intensität der vibronischen Banden ist für Phthalocyanine in DMSO ungewöhnlich. Des Weiteren sind die UV/Vis-Spektren in Chloroform mit unterschiedlichen Zusätzen abgebildet. Auch in diesem Fall ist eine *J*-Aggregation in Chloroform ersichtlich. Die *J*-Bande ist mit einem Absorptionsmaximum von $\lambda = 715$ nm deutlich bathochrom verschoben ($\Delta\lambda_{\text{max}} = 28$ nm). Die Zugabe von Pyridin bricht diese Aggregation und stellt die monomere Q-Bande wieder her. Die Zugabe von DMSO und Hünig-Base (DIPEA) zur Lösung des Pcs in Chloroform hat keinen Effekt auf die Bandenform des Absorptionsspektrums. Die Zugabe von Trifluoressigsäure bewirkt die Bildung einer neuen Bande, was auf die Protonierung des Aggregats schließen lässt. Im Vergleich zu den triazolverknüpften 1,4-glucosubstituierten Pcs **29-31** zeigt das UV/Vis-Spektrum des aggregierten Pcs **68** eine dreifache Q-Bandenaufspaltung. Eine der Banden entspricht der monomeren Q-Bande, eine weitere ist hypsochrom und die dritte ist bathochrom zu dieser

verschoben. Die Absorptionsspektren des isopropylidengeschützten, β -substituierten Phthalocyanins **70** in DMSO und Chloroform zeigen ebenfalls eine J-Aggregation der Makrozyklen (Abbildung 48). Die Bandenform ist analog zu den Absorptionsspektren der MEM-geschützten, glucosubstituierten, β -substituierten Pcs **35-37**. Im Falle des Phthalocyanins **70** ist keine ungewöhnliche Form der vibronischen Bande in DMSO zu erkennen.

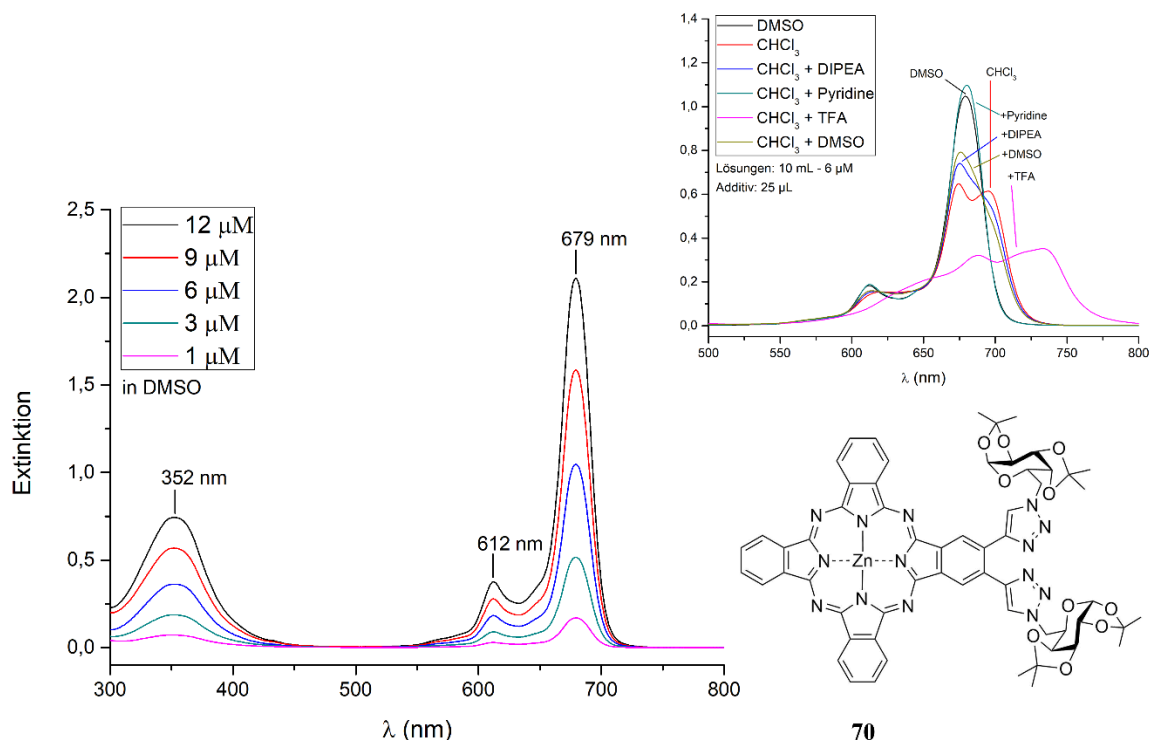


Abbildung 48 Diese Abbildung zeigt die UV/Vis-Spektren des 2,3-digalactosubstituierten ZnPcs **70**. Links im Bild ist das Absorptionsspektrum des monomeren Phthalocyanins in DMSO abgebildet. Die Konzentrationen der Lösungen waren 1-12 μM . Rechts oben im Bild ist das Verhalten der Q-Bande in Abhängigkeit des Lösungsmittels abgebildet. Es ist zu erkennen, dass in Chloroform eine leicht rotverschobene J-Aggregatbande auftritt.

Die MALDI-TOF-Spektren der isopropylidengeschützten Phthalocyanine **68** und **70** zeigen im Gegensatz zu den UV/Vis-Spektren deutlicher, dass diese Phthalocyanine zu einer noch stärkeren Aggregation neigen als die glucokonjugierten Analoga. Die MALDI-TOF-Spektren von **68** und **70** sind in Abbildung 49 dargestellt. An den charakteristischen Isotopenmustern (**A**) ist zu erkennen, dass es sich bei den detektierten monomeren Spezies um eine Überlagerung von $[\text{M}]^+$ und $[\text{M}+\text{H}]^+$ handelt. In beiden Fällen ist das Signal des Pc-Dimers am intensivsten vertreten (**B**). In beiden Spektren ist sogar ein Signal mit m/z von $[3\text{M}]^+$ schwach zu erkennen (**C**). Dieses Verhalten unterstützt die These, dass die triazolsubstituierten AB_3 -Pcs unter starken, intermolekularen Wechselwirkungen aggregieren.

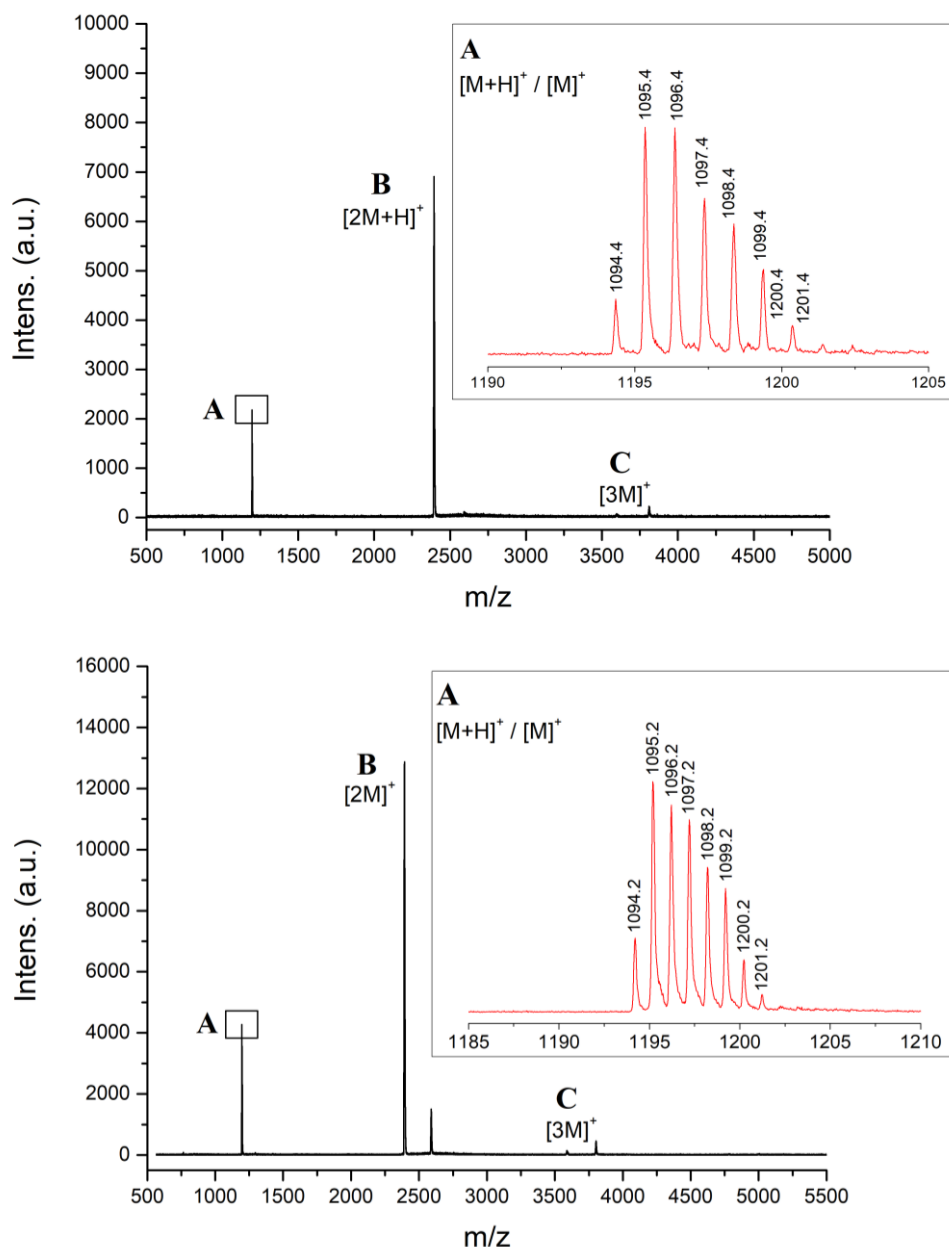
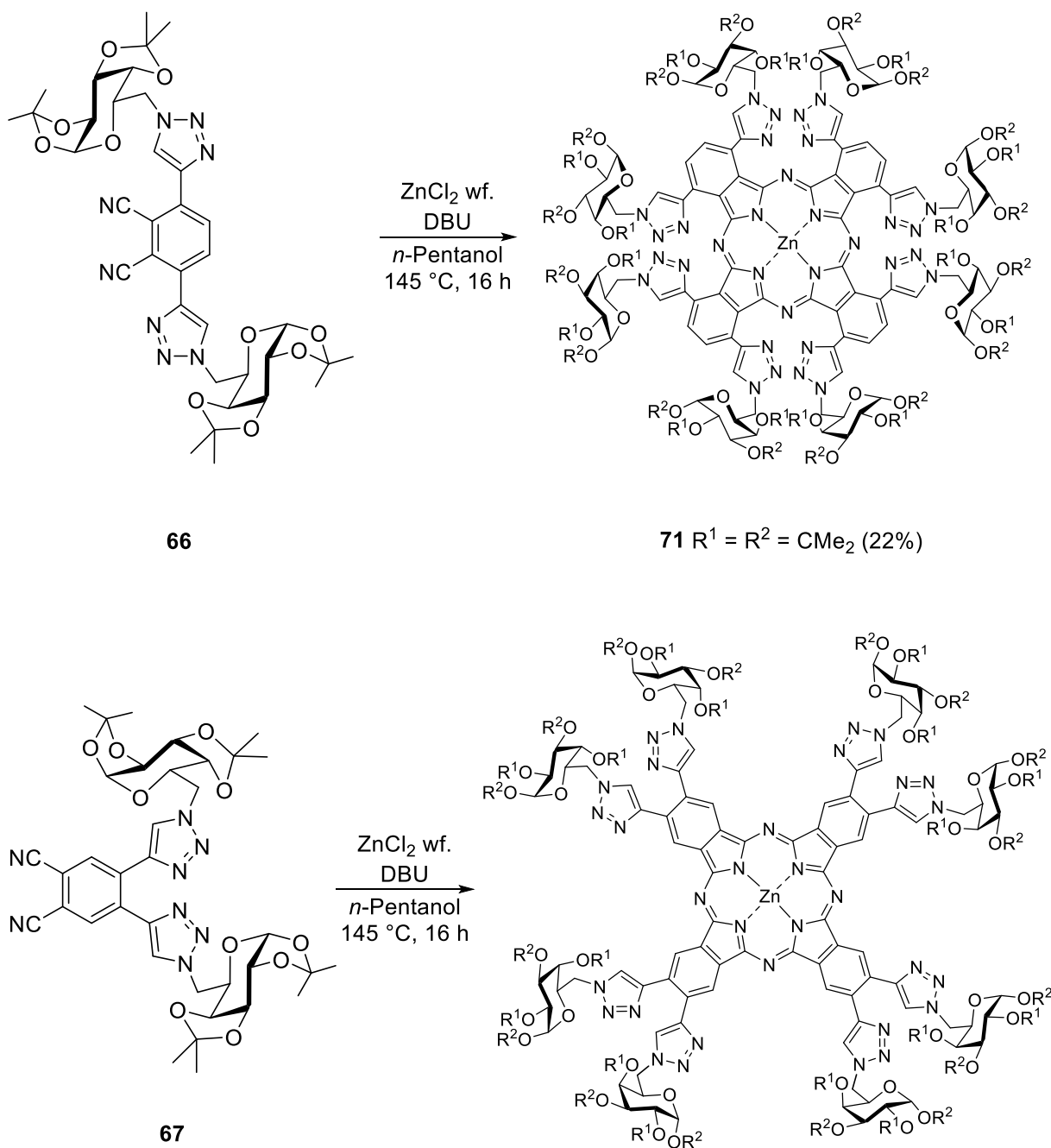


Abbildung 49 Oben: MALDI-TOF Spektrum von **70**. Unten: MALDI-TOF Spektrum von **68**.

Bevor auf die Entschützungsreaktion zum Pc **69** eingegangen wird, wird zunächst die Synthese der oktagalactosubstituierten Phthalocyanine beschrieben. Die disubstituierten Phthalonitrile **66** und **67** wurden, analog zur Synthese der AB_3 -Phthalocyanine, mit wasserfreiem Zinkchlorid in *n*-Pentanol bei 145 °C erhitzt. Das 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakisgalactosubstituierte (β -) Zinkphthalocyanin **72** konnte hierbei in einer Ausbeute von 30 % und das 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakisgalacto-substituierte (α -) ZnPc **71** in einer Ausbeute von 22 % isoliert werden. Die niedrigere Ausbeute für das letztere Pc lässt sich erneut mit dem höheren sterischen Anspruch bei der Tetramerisierung erklären. Die NMR-Spektren sowie die UV/Vis-Spektren zeigen auch für die oktagalactosubstituierten Phthalocyanine **71** und **72** wenn überhaupt nur eine schwache

Aggregation, die durch Zugabe von Pyridin in beiden Fällen zum Monomer in Lösung führt. Dies steht in Übereinstimmung mit den oktaglucosubstituierten Phthalocyaninen in Kapitel 2.1. Bei der Synthese nach Tomoda-Bedingungen zeigte sich erneut, dass für die Tetramerisierung des 3,6-galactosubstituierten Phthalonitrils **66** höhere Reaktionstemperaturen benötigt werden als für das Phthalonitril **67**.



(i) THF, H₂O, TFA, RT, 40 h.

Die Entschützung der isopropylidengeschützten Phthalocyanine hat sich als sehr schwierig herausgestellt. Saure Entschützungsversuche mit *p*TsOH und HCl_{aq} führten zu Reisolierung der Edukte. Mit TFA in wässrigem THF zeigte sich hingegen, in Analogie zu den gescheiterten Entschützungsversuchen der glucosubstituierten Pcs **47-49**, zunächst eine partielle Entschützung und anschließend eine Zersetzung der Makrozyklen. Auch in diesen Fällen wurde die zunächst dunkelgrüne Reaktionslösung nach mehreren Stunden farblos. Nach Entfernen des Lösungsmittels blieb ein farbloser Feststoff zurück. Die hochaufgelöste, massenspektrometrische Analyse dieses Feststoffes ergab im Falle der Verbindung **71**, dass das Phthalocyanin sich unter einer Detramerisierung zersetzt hatte (Tabelle 14).

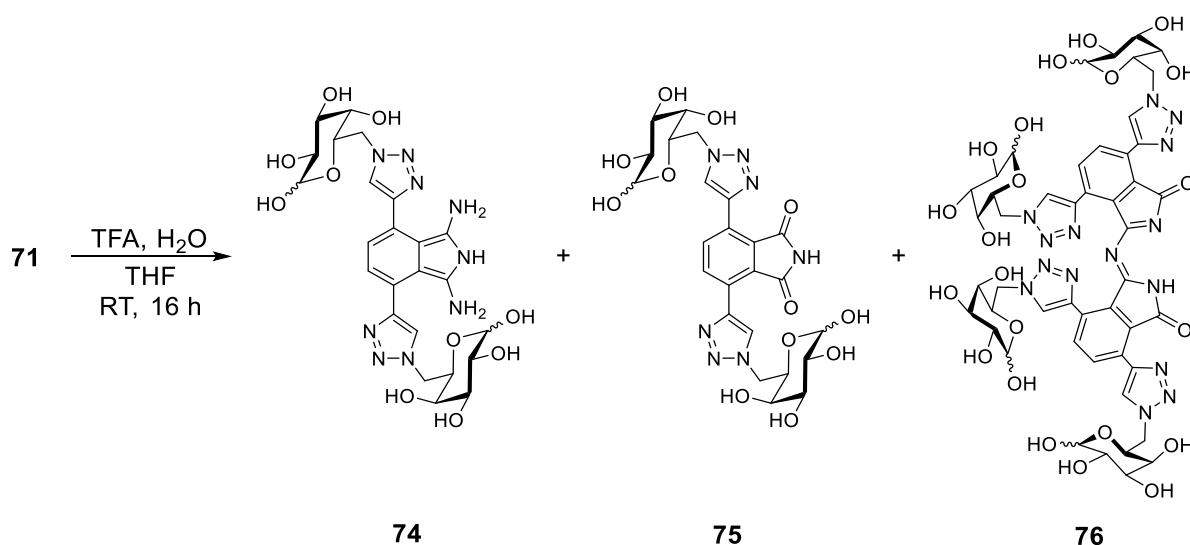


Tabelle 14 HR-ESI-MS-Analyse des farblosen Feststoffes nach der Reaktion von Pc **71** mit TFA.

Verbindung	Zusammensetzung	Gesucht (m/z)	Gefunden (m/z)	Abweichung
[74 +H] ⁺	C ₂₄ H ₃₂ N ₉ O ₁₀ ⁺	606.22666	606.22492	2.87 ppm
[75 +H] ⁺	C ₂₄ H ₂₆ N ₇ O ₁₂ ⁺	606.17905	606.17746	2.62 ppm
[75 +Na] ⁺	C ₂₄ H ₂₇ N ₇ O ₁₂ Na ⁺	628.16099	606.15850	3.97 ppm
[76 +H ₂ O+H] ⁺	C ₄₈ H ₅₈ N ₁₅ O ₂₃ ⁺	1212.38245	1212.37571	5.56 ppm

Zunächst bildete das 1,3-Diiminoisoindole **74**, das unter den wässrigen Reaktionsbedingungen zu Phthalimid **75** hydrolysierte. Es konnte sogar das stickstoffverbrückte Phthalimid **76** nachgewiesen werden. Eine gewisse Messungenauigkeit ist durch die Überlagerung der Isoindolderivate gegeben. Die NMR-Spektren des Reaktionsgemisches zeigen, dass vorwiegend Phthalimid **75** entsteht. Das ¹³C-Spektrum zeigt das Phthalimid-Carbonylsignal bei 168.5 ppm.

Diese Detetramerisierung von Phthalocyanin **71** wurde mit allen drei galactosubstituierten Phthalocyaninen **68**, **70** und **72** unter den gleichen Reaktionsbedingungen wiederholt und bestätigt. Phthalimide und Diiminoisindoline sind bekanntermaßen stabile Ausgangsverbindungen für die Synthese von Phthalocyaninen (Kapitel 1.1.3).^[51,54] Daher liegt es nahe, dass sie bei einer Detetramerisierung wieder entstehen können. Unsubstituierte Phthalocyanine sind stabile, aromatische Makrozyklen, die typischerweise in Mineralsäuren in Lösung gebracht werden können. Der Tetrapyrrolmakrozyklus wird in der Regel zuerst an den Azomethin-Stickstoffen protoniert (Kapitel 1.1.5). Die Stabilität der Metallphthalocyanine gegenüber Mineralsäuren steigt in der folgenden Reihenfolge: ZnPc < CuPc < CoPc < NiPc. Ghani und Mitarbeiter zeigten, dass TFA die Banden in den UV/Vis-Spektren von Phthalocyaninen im Vergleich zu den UV/Vis-Spektren in klassischen Lösungsmitteln verändert.^[94] Ellis und Mitarbeiter schlugen schon im Jahre 1960 vor, dass TFA alle vier Stickstoffatome am Tetrapyrrolring eines Porphyrins protonieren kann.^[105] Studien von Ledson und Mitarbeitern zeigten, dass die Protonierung eines Phthalocyanins nur die äußeren Azomethin-Stickstoffe beeinflusst. Sie beschrieben, dass eine Protonierung dieser N-Atome das Molekül leicht deformieren kann.^[732-733] Im Falle der hier beschriebenen triazolverbrückten, glycoconjugierten Phthalocyanine (**47-49**, **71**, **68**, **70** und **72**) könnte eine derartige Deformation des Phthalocyanin-Ringsystems zu einer geschwächten aromatischen Stabilität führen, die den Abbau des Phthalocyanin-Rings einleiten könnte. Die hohe Spannung in den Molekülen, die durch die großen Reste verursacht wird, spielt möglicherweise eine wichtige Rolle bei der Deformation und dem Abbau des Phthalocyanins. Nichtsdestotrotz ist ein derartig sauberer Zerfall des Phthalocyanins zu Phthalimid, ohne Zersetzung des Linkers und des Kohlenhydrats sehr ungewöhnlich und bisher in der Literatur nicht beschrieben. Dies unterstreicht die Stabilität der Kohlenhydrate und des Triazollinkers unter stark sauren Bedingungen. Ebenfalls zeigt diese Zersetzungsstudie, dass die Reaktionsbedingungen für die Entfernung von Isopropylidenschutzgruppen an Phthalocyaninen sehr harsch sein müssen.

Durch eine aufwendige, säulenchromatographische Aufreinigung mit C18-Kieselgel konnten dennoch die OH-freien Phthalocyanine **69** und **73** in kleinen Mengen erhalten werden. Bei der Charakterisierung dieser Moleküle bestätigt sich das oben angesprochene Problem des OH-freien anomeren Zentrums. Durch das Vorliegen von α/β -Anomerengemischen können die NMR-Spektren nicht zugeordnet werden. In Abbildung 50 sind die Absorptionsspektren der beiden oktasubstituierten Phthalocyanine **72** (isopropylidengeschützt) und **73** (OH-frei) dargestellt.

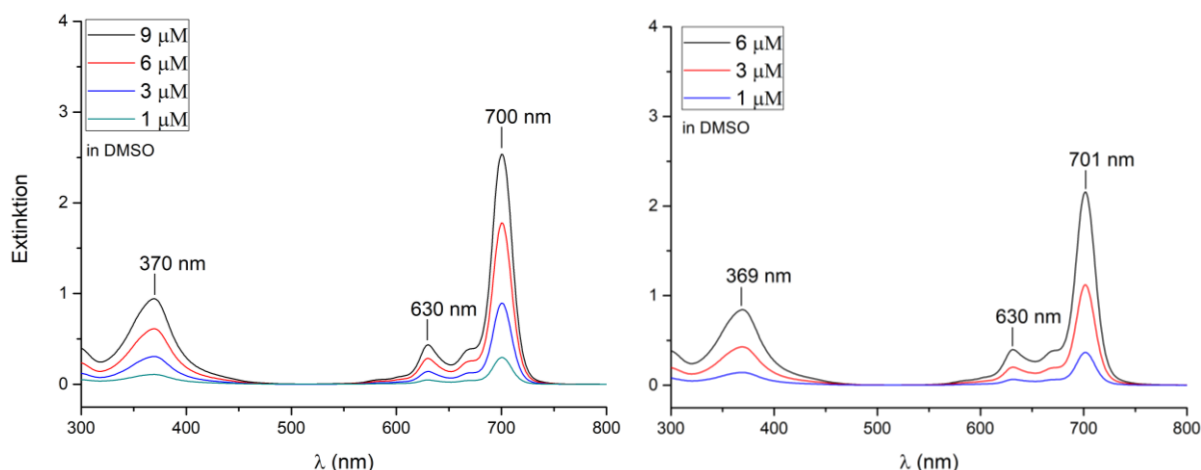


Abbildung 50 UV/Vis-Spektren des isopropylidengeschützten Pcs **72** (links) und des entschützten Pcs **73** (rechts) in DMSO.

2.3.3 Gal-Pcs: Übersicht über die photophysikalischen Eigenschaften

Die photophysikalischen Eigenschaften der in diesem Kapitel dargestellten Zinkphthalocyanine sind in Tabelle 15 und 16 zusammengefasst. Daraus ist zu entnehmen, dass die Kohlenhydrate und die Substitution am Kohlenhydrat einen nur kleinen Einfluss auf die photophysikalischen Eigenschaften haben. Die Absorptionsmaxima, Emissionsmaxima, Fluoreszenz-Lebenszeiten, -quantenausbeuten der isopropylidengeschützten, galactosubstituierten Phthalocyanine (**68**, **70**, **71** und **72**) stimmen mit den photophysikalischen Daten der MEM-geschützten, glucosubstituierten Pcs (**29-31**, **35-37**, **41-43** und **47-49**) überein.

Tabelle 15 Photophysikalische Parameter der galactokonjugierten Zinkphthalocyanine **68**, **70**, **71** und **72** in DMSO.

Verb.	Subst.	λ_{\max} nm (log ϵ)	$\lambda_{\text{em,max}}$ (nm) ^[a]	$\lambda_{\text{exc,max}}$ (nm) ^[b]	ΔStokes (nm)	τ_{F} (ns)	Φ_{F}	τ_0 ^[e] (ns)	k_{F} ^[f] (10^8 s^{-1})
68	2 α	687 (5.03) 636 (4.59) 619 (4.57) 342 (4.75)	700	685	13	2.4	0.13	18.5	0.54
70	2 β	679 (5.24) 612 (4.49) 352 (4.78)	691	675	12	2.8	0.18	15.6	0.64
71	8 α	737 (5.15) 700 (4.41) 660 (4.39) 341 (4.71)	741	735	4	-	0.06	-	-
72	8 β	700 (5.47) 670 (4.63) 630 (4.68) 370 (5.01)	709	700	9	2.5	0.18	13.9	0.72
ZnPc ^[g]	-	672 (5.14)	672	682	10	1.22	0.20	6.8	1.47

[a] Emission bei λ_{\max} . [b] Anregung bei λ_{\max} . [c] gemessen in DMSO (3 μM) [e] τ_0 : natürliche Strahlungslebensdauer [f] k_{F} : Ratenkonstante der Fluoreszenz [g]^[713]

Der Unterschied der Absorptionsmaxima zwischen dem 8 α -Pc **71** und dem 8 β -Pc **72** beträgt 37 nm. Es ergibt sich die folgende Reihenfolge in Abhängigkeit der Anzahl der Substituenten und der Substitutionposition:

$$\lambda \text{ (Q-Bande, in nm): } 8\alpha > 8\beta > 2\alpha > 2\beta$$

Tabelle 15 listet die Photoparameter der isopropylidengeschützten Phthalocyanine **68**, **70**, **71** und **72** auf. Die Fluoreszenz-Lebenszeit τ_F des 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakisgalactosubstituierten (α -) ZnPcs **71** konnte aufgrund der niedrigen Fluoreszenz nicht detektiert werden. Die entschützten, galactosubstituierten ZnPcs **69** und **73** zeigen die gleichen Absorptionsbanden wie die die geschützten Vorstufen **68** und **72** (Tabelle 16).

Tabelle 16 UV/Vis-Parameter der entschützten, galactokonjugierten Phthalocyanine **69** und **73**.

Verb.	Subst.	λ_{\max} nm (log ϵ) in DMSO	λ_{\max} nm (log ϵ) in Wasser*
69	2 α	686 (4.90), 619 (4.24), 343 (4.49)	643 (3.64), 349 (3.73)
73	8 α	701 (5.57), 670 (4.81), 630 (4.82), 369 (5.16)	725 (4.29), 654 (4.44), 359 (4.53)

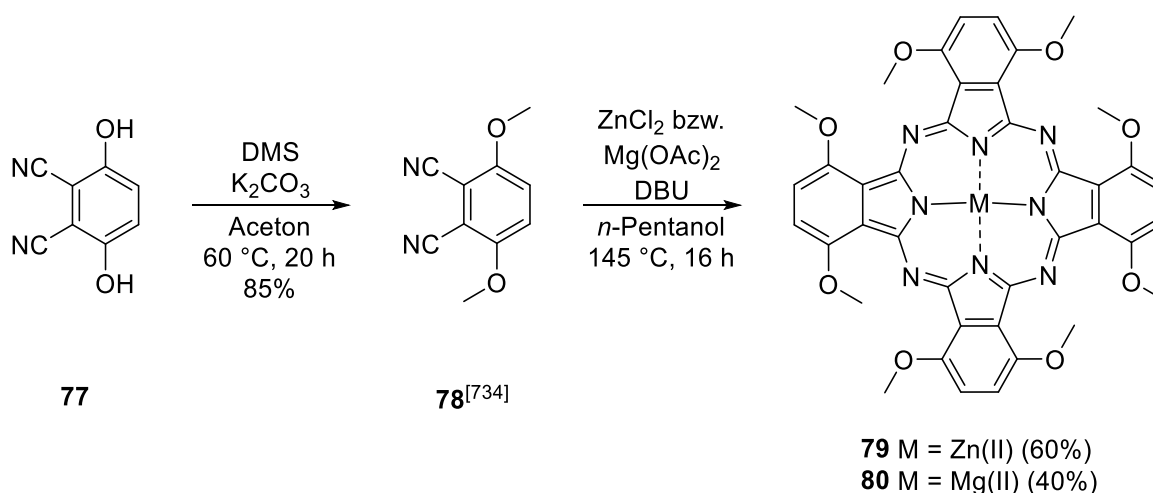
[a] 1% DMSO zugesetzt bei Verbindung **69**.

2.4 Aggregationsuntersuchungen: D-Glc- und D-Gal-Pcs

2.4.1 Röntgenstrukturen der glykokonjugierten Phthalocyanine

Kristallisation von oktamethoxysubstituierten Mg- und ZnPcs

In Kapitel 2.2.3 wurde gezeigt, dass die Kristallisation der glucokonjugierten Phthalocyanine in unterschiedlichen Lösungsmitteln und unter verschiedenen Methoden nicht erfolgreich war. Um dennoch Einkristalle der glycosubstituierten Pcs zu erhalten, wurden zwei methoxysubstituierten Phthalocyanine synthetisiert. Diese sind synthetisch leicht zugänglich und in zweistelligen Grammengen herstellbar. An ihnen sollte die Methode zur Gewinnung von Einkristallen der Phthalocyanine optimiert werden. Bei diesen Phthalocyaninen handelt es sich im Genauen um die oktamethoxysubstituierten Zink(II)- und Magnesium(II)-Phthalocyanine **79** und **80**. Diese wurden, ausgehend von 2,3-Dicyanohydrochinon **77** zunächst mit Dimethylsulfat unter basischen Bedingungen methyliert. 3,6-Dimethoxyphthalonitril **78** konnte dabei in einer Ausbeute von 85 % erhalten werden.^[734] Unter den oben beschriebenen Tetramerisierungsbedingungen wurde **79** in einer sehr guten Ausbeute von 60 % und **80** in einer Ausbeute von 40 % synthetisiert. Als Metallsalze wurden ZnCl_2 und $\text{Mg}(\text{OAc})_2$ verwendet. Die entsprechenden, methoxysubstituierten Phthalocyanine vom Typ AB_3 wurden aufgrund der schwierigen Aufreinigung solcher Phthalocyanine nicht dargestellt. Das Problem liegt in dem geringen Polaritätsunterschied des AB_3 -Pcs und dem nicht substituierten MPc, was eine säulenchromatographische Auftrennung beinahe unmöglich macht. Im Anschluss an die Synthese wurden unterschiedliche Methoden zur Kristallisation der substituierten Phthalocyanine getestet.



79



80



Abbildung 51 Diese Abbildung zeigt die vermessenen Einkristalle der Phthalocyanine **79** und **80**.

Es zeigte sich schnell, dass die Kristallisation der Verbindungen **79** und **80** aus Chloroform vielversprechend ist. Die Kristalle wuchsen schnell und bildeten beim langsamen Abdampfen des Lösungsmittels durch eine Kapillare, im Vergleich zu den zuvor erhaltenen feinen Nadeln, plättchenförmige Kristalle (Abbildung 51). Dabei war entscheidend, dass der Lösung in kleinen Mengen Pyridin zugesetzt wurde. Die Kristallstrukturen von **79** und **80** sind in Abbildung 52 dargestellt. Im Falle des Zinkphthalocyanins **79** koordiniert im Festkörper ein Pyridinmolekül axial auf das Zentralatom. Es bildet sich eine quadratisch planare Pyramide um das Zinkatom. Dieses wird leicht aus der Ebene, in Richtung Pyridinligand, herausgezogen ($\Delta_{N6-Mg} = 2.1 \text{ \AA}$). Im Falle des MgPcs **80** koordinieren zwei Pyridinliganden axial auf das Zentralmetall ($\Delta_{N10-Mg} = 2.3 \text{ \AA}$). Daraus ergibt sich für **80** eine oktaedrische Umgebung. Die Liganden halten in beiden Fällen die Phthalocyaninmakrozyklen auf Abstand und verhindern eine stapelförmige Aggregation.

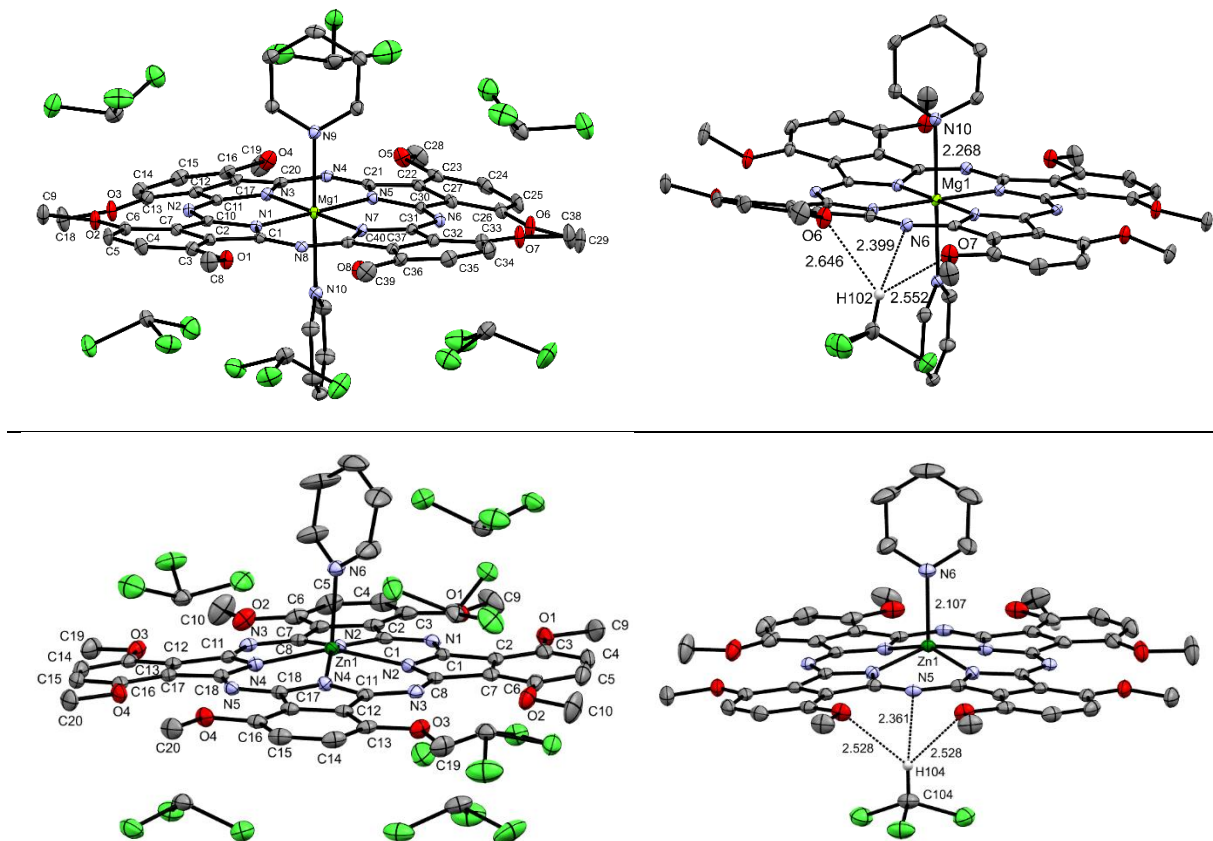


Abbildung 52 Kristallstrukturen von **79** (oben) und **80** (unten). R-Wert (**79**): 4.5, R-Wert (**80**): 4.4.

Das Magnesiumion in Porphyrinkomplexen hat eine hohe Tendenz, Stickstoffheterocyclen wie Pyridin oder Imidazol axial zu koordinieren. Gebunden werden hierbei bevorzugt harte Liganden über N- oder O-Atome. Die Koordination von einem Axialliganden lässt das Zentralmetall aus der Ebene rücken, wodurch die Bindungskonstante für einen zweiten Axialliganden erniedrigt wird. Die Koordination von Pyridinmolekülen führt in beinahe allen Fällen zur Komplexierung von nur einem Axialliganden.^[93,735] Daher ist es bemerkenswert, dass das Magnesiumphthalocyanin **79** zwei Pyridinliganden trägt.

Auffällig ist, dass sich bei beiden Phthalocyaninen sechs Chloroformmoleküle in der Elementarzelle befinden: drei unterhalb und drei oberhalb des Makrozyklus. Sie tragen mit einer dreifachen, trigonal pyramidalen, schwachen Wasserstoffbrücke zur Stabilität der Moleküle bei. Es koordinieren stets zwei Sauerstoffatome ($\Delta_{\text{H-O}} = 2.5\text{-}2.6 \text{ \AA}$) und ein Stickstoffatom ($\Delta_{\text{H-N}} = 2.4 \text{ \AA}$) des Pcs auf das acide Proton des Chloroforms. Der Abstand ist dabei kleiner als der Van-der-Waals-Abstand der beteiligten Atome (Kapitel 1.4.3). Eine derartige Mehrfachkoordination wurde bereits von You und Mitarbeiter beobachtet. Sie konnten zeigen, dass Triazol-CH-Protonen intramolekulare, zweifach koordinierte Wasserstoffbrücken ausbilden können.^[632] Die Tendenz, eine H-Brücke auszubilden, zeigt sich bei Chloroform schon beim Mischen mit Aceton. Die Folge sind ungewöhnliche Viskositäten, Dielektrizitätskonstanten und Dampfdrücke.^[736]

Kristallisation eines galactokonjugierten Phthalocyanins

Um das Aggregationsverhalten der glycoconjugierten Phthalocyanine weiter zu untersuchen, wurde versucht, die galactosubstituierten Phthalocyanine zu kristallisieren. Um mögliche Aggregationswechselwirkungen beobachten zu können, wurde den Lösungen kein Pyridin zugesetzt. Aus einer verdünnten DMF-Lösung konnten letztendlich Einkristalle des AB₃-Pcs **70** erhalten werden. Dafür wurde erneut die Kristallisationsmethode des langsamen Abdampfens durch eine Kapillare gewählt. Der R-Wert von 6.6 der Kristallstruktur von **70** ist für eine so große und mobile Struktur gut. Die Kristallstruktur von Pc **70** ist in Abbildung 53 dargestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass im Festkörper eine dimere Phthalocyaninstruktur vorliegt. Dieses Dimer entsteht durch eine zweifache, nicht kovalente Zink-Triazol-Wechselwirkung. Das 1,2,3-Triazol muss dabei um ca. 90° verkippt auf den Pc-Ring stehen. Nur so kann das N-3-Atom des Triazols das Zinkatom des benachbarten Makrozyklus axial koordinieren. Des Weiteren zeigt die Festkörperstruktur, dass jeweils nur ein Triazol pro Phthalocyanin zur Koordination genutzt wird.

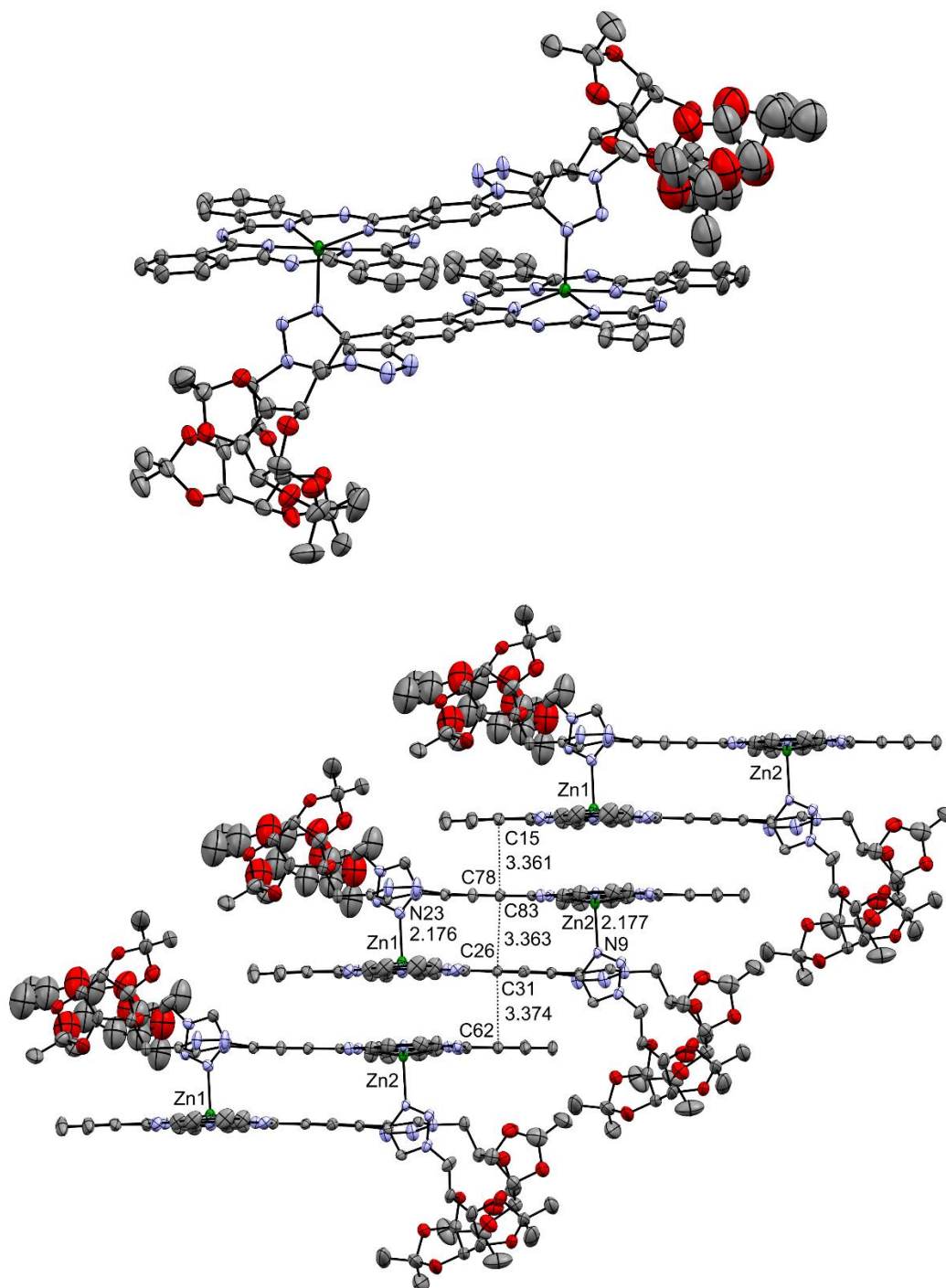


Abbildung 53 Kristallstruktur von **70**. Farbgebung: rot: Sauerstoff, grün: Zink, grau: Kohlenstoff, blau: Stickstoff. Aus Übersichtlichkeitsgründen wird die vollständige Nummerierung nicht abgebildet.

Der zweite Triazollinker liegt in der Ebene und ist daher Teil des aromatischen π -Systems des Tetrapyrrols. Innerhalb eines Dimers beträgt der Abstand zwischen dem interagierenden Triazol-N-Atom und dem Zinc(II)-Ion 2.2 Å. Das Zinkatom wird durch die Zn-N-Koordination, wie bei der Kristallstruktur von **79**, aus der aromatischen Pc-Ebene herausgezogen. Der Abstand der Phthalocyaninringe innerhalb eines Dimers ist dadurch größer als der N-Zn-

Abstand und beträgt 3.4 Å. Da die Phthalocyanine durch die Metall-Liganden-Koordination leicht versetzt stehen, stellt ihre Struktur ein J-Dimer dar. Die J-Dimere wechselwirken ihrerseits wiederum miteinander in einer stufenartigen Anordnung (Abstand der Pc-Ringe: 3.4 Å). Der Abstand der Pc-Ringe entspricht hierbei dem bekannten Abstand von aggregierten Phthalocyaninen von 3-3.5 Å (Kapitel 1.2.4). Die dabei dominierende Wechselwirkung ist die π - π -Interaktion der nicht substituierten, unpolaren Seite der Phthalocyaninmakrozyklen. Die stufenförmige Anordnung entspricht einer *J*-Aggregatstruktur (Kapitel 1.2.1). Die vermutete, spezielle Rolle der 1,2,3-Triazole bezüglich der Aggregation wird durch diese Röntgenstruktur bestätigt. DMF kann durch seine koordinierenden Eigenschaften die ZnPc-Kristallstruktur stabilisieren. Da die Koordination der DMF-Moleküle auf das Zinkatom in ZnPcs jedoch schwächer ist als die von Pyridin, wurde die Dimerenbildung nicht gestört. Die Struktur im Festkörper ist aber auf die Struktur in Lösung nicht übertragbar, jedoch bietet sie Aufschlüsse über mögliche Wechselwirkungen in Lösung. Das Vorliegen von *J*-Dimeren in Chloroform würde das Auftreten der J-Banden in den UV/Vis-Spektren der AB₃-Pcs (Kapitel 2.1, 2.3) erklären. Von den drei weiteren, galactosubstituierten Pcs **68**, **71** und **72** konnten keine vermessbaren Einkristalle erhalten werden.

Kristallisation eines glucokonjugierten Phthalocyanins

Durch langsames Abdampfen einer verdünnten Lösung ebenso plattenförmige Einkristalle des entschützten, glucosubstituierten Pcs **37** aus den koordinierenden Lösungsmitteln Methylglycol und Pyridin erhalten werden. Dabei wurde das Lösungsmittel ebenfalls langsam durch eine Kapillare über mehrere Wochen abgedampft. Die Kristallstruktur (Abb. 54) hat eine schlechte Auflösung (R-Wert: 13.1), weshalb von der Diskussion der Bindungslängen abgesehen. Zwei der vier Kohlenhydratreste konnten nicht richtig dargestellt werden und sind daher vollständig ausgeblendet. Trotzallem können aus dieser Kristallstruktur wichtige Informationen zur Aggregation dieser Verbindungen erhalten werden. Es ist deutlich zu erkennen, dass auch in diesem Fall ein 1,2,3-Triazolsubstituent in der Ebene des aromatischen Makrozyklus steht und zur Konjugation des π -Systems beiträgt. Der andere 1,2,3-Triazolsubstituent ist in einem 90°-Winkel aus der Ebene herausgedreht. Von diesem ausgedrehten 1,2,3-Triazolsubstituenten steht das N-3-Atom axial auf dem Zinkatom eines benachbarten Pc-Moleküls. Es bildet sich, in Analogie zu Pc **70**, ein versetztes *J*-Dimer mit zwei axial koordinativen Triazol-Zink-Wechselwirkungen. Die *J*-Dimere wechselwirken mit einem benachbarten *J*-Dimer über eine π - π -Wechselwirkung des Phthalocyaninmakrozyklus. Diese Beobachtung bestätigt die vermutete Aggregationsverstärkung durch die 1,2,3-Triazollinker.

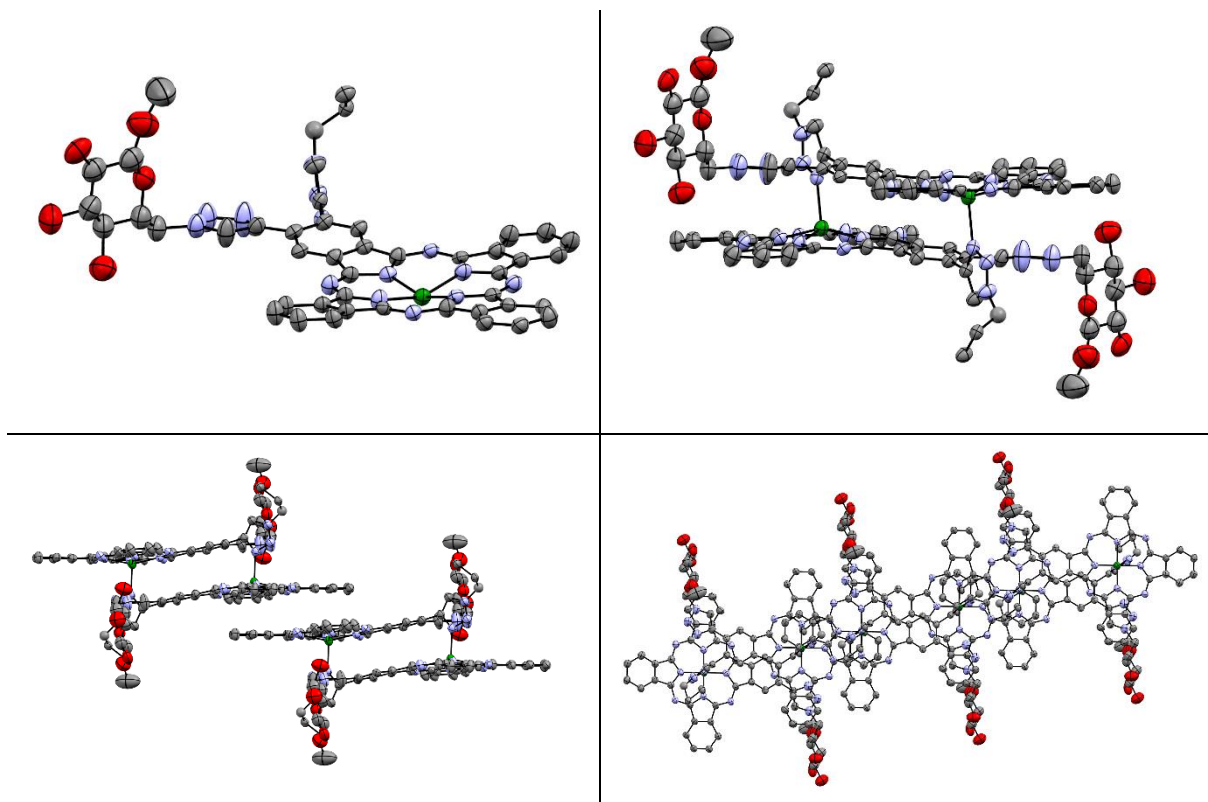


Abbildung 54 Die Kristallstruktur von Phthalocyanin **37** aus Methylglycol und Pyridin. Farbgebung: rot: Sauerstoff, grün: Zink, grau: Kohlenstoff, blau: Stickstoff.

Die Tatsache, dass die Triazole trotz des zugesetzten Pyridins axial koordinieren, unterstreicht die starke Metall-Ligand-Wechselwirkung, die durch die 1,2,3-Triazole hervorgerufen werden kann. Diese starke Wechselwirkung zeigt auch, warum sich die UV/Vis-Spektren der triazol-substituierten Pcs in Chloroform so deutlich von literaturbekannten, ethersubstituierten Phthalocyaninen unterscheiden.

2.4.2 CD-Spektren der glykokonjugierten Phthalocyanine

Die Kristallstrukturen der Phthalocyanine **37** und **70** zeigen eine verkippt cofaciale Anordnung der Phthalocyanine zueinander. Um die aggregierten Strukturen der hier dargestellten Phthalocyanine in Lösung zu untersuchen, wurden für alle hydroxylgeschützten Pcs CD-Spektren aufgenommen. Alle CD-Werte sind in Tabelle 17 zusammengefasst. Im Kapitel 1.2.5 wurde erläutert, wie CD-Signale bei chiral aggregierten Molekülen zustande kommen. Zunächst wurden der Circular dichroismus der galactosubstituierten Pcs **68**, **70**, **71** und **72** untersucht. Zur Untersuchung wurden CD-Spektren in Chloroform, Chloroform mit Pyridin und DMSO aufgenommen. In Abbildung 55 sind die CD-Spektren und die zugehörigen Absorptionsspektren der digalactosubstituierten Pcs **68** und **70** zu sehen.

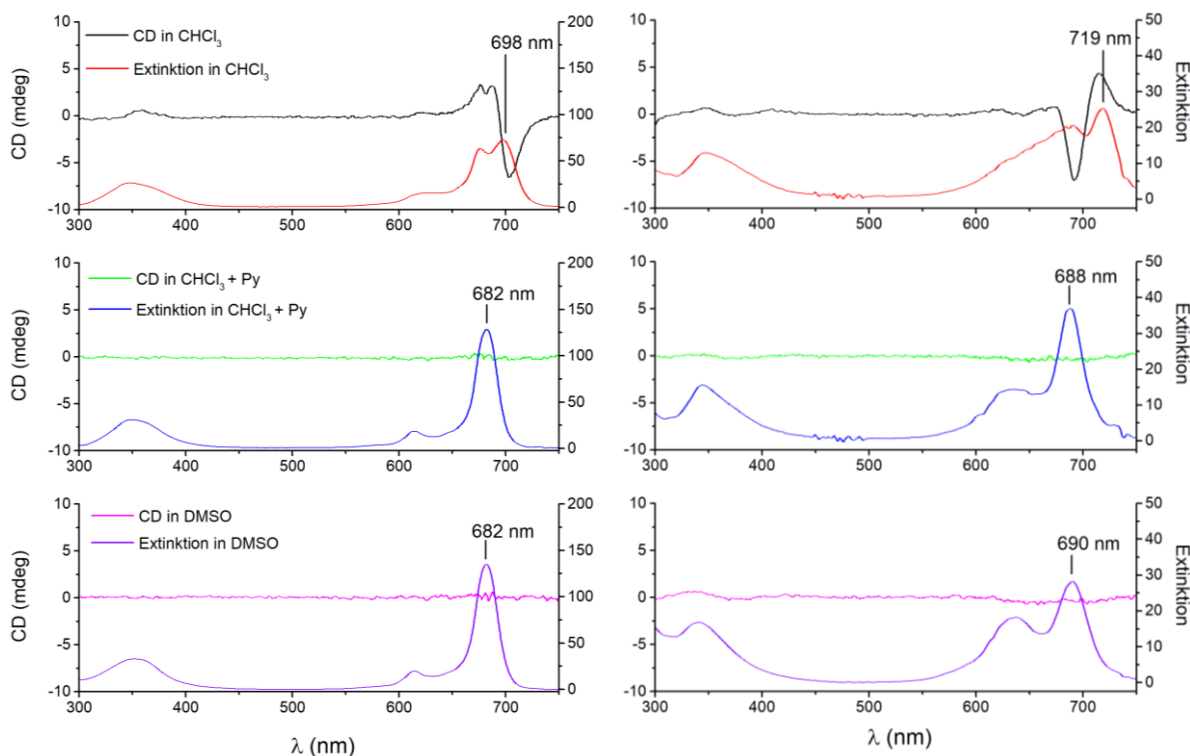


Abbildung 55 Links: CD-Spektren des β -digalactosubstituierten Pcs **70**. Rechts: CD-Spektren des α -digalactosubstituierten Pcs **68**.

In dieser Abbildung ist deutlich zu erkennen, dass beide AB_3 -Pcs in Chloroform deutliche CD-Signale zeigen. Die UV/Vis-Spektren in Chloroform zeigen die schon oben beobachteten *J*-Banden. Beide Pcs zeigen einen ausgeprägten Cotton-Effekt, was auf eine chirale, helikale, supramolekulare Struktur schließen lässt. Überraschenderweise bilden die α - und β -substituierten Pcs **68** und **70** Helices mit unterschiedlicher, helikaler Konfiguration. Phthalocyanin **70** zeigt einen negativen und **68** einen positiven Cotton-Effekt. Die Wellenlängen mit den zugehörigen Vorzeichen sind für **68** 714(+)/691(-) mit einem Übergang bei 704 nm und für **70** 704(-)/687(+) mit einem Übergang bei 693 nm. In Chloroform mit zugesetztem Pyridin und in DMSO wird die helikale Anordnung der Phthalocyanine gebrochen (Kapitel 1.2.1). Da der Cotton-Effekt bisignat ist, müssen die Triazol-Gal-Substituenten die Bildung der Helices durch eine chirale Information hervorrufen. Da die Kristallstrukturen von **37** und **70** gezeigt haben, dass die unterschiedlich angeordneten Triazolinker zu einer axialen Chiralität führen, ist es am naheliegendsten, wenn dieses Verhalten auch in Lösung auftritt. Die Pcs bilden somit innerhalb eines Dimers eine antiparallele Anordnung (Kapitel 1.2.2) und zusammen mit anderen Dimeren eine verkippt, cofaciale, supramolekulare Helix (Kapitel 1.2.1). Der Unterschied zwischen der helikalen Konfiguration der beiden AB_3 -Phthalocyaninen **68** und **70** könnte durch den Abstand zwischen dem Triazolsubstituenten und dem Phthalocyaninmakro-

zyklus eines Moleküls hervorgerufen werden. Abbildung 56 verdeutlicht die unterschiedliche Geometrie innerhalb der Dimere von **68** und **70**. Die nähere Anordnung von **68** führt unumgänglich zu einem kleineren Verkipfungswinkel θ (Kapitel 1.2.1) als in **70**. Demnach liegt im Falle der α -substituierten Pcs **68** eine parallelere Anordnung innerhalb eines Dimers vor als bei dem β -substituierten Pc **70**. Folglich können sich linearere Helices bilden. Die linearere Anordnung könnte zudem die drei Banden (Monomeren-, H-, und J-Bande) im UV/Vis-Spektrum von **68** erklären und die niedrigere Fluoreszenz-Quantenausbeute von **68** im Vergleich zu **70**. Pintre und Mitarbeiter zeigten in ihrer Veröffentlichung im Jahre 2012, dass das Vorzeichen eines Cotton-CD-Signals von der Größe des Verkipfungswinkels θ innerhalb des Dimers abhängig ist.^[737] In ihrem Fall zeigten verbrückte Porphyrindimere des Clamshell-Typs bei einem kleinen Winkel θ einen negativen und bei einem großen Winkel θ einen positiven Cotton-Effekt. Ein vergleichbarer Fall liegt bei den Phthalocyaninen **68** und **70** vor.

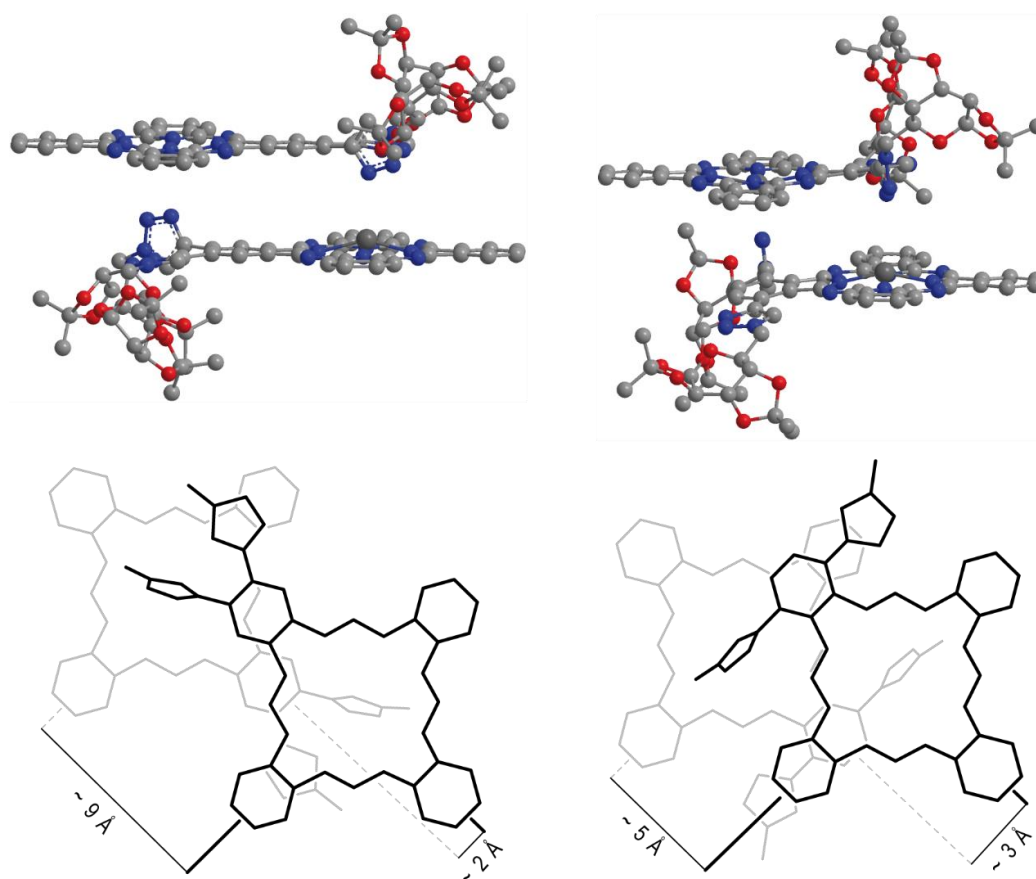


Abbildung 56 Top: 3D-Modelle der Dimer vorliegenden, galactosubstituierten AB₃-Pcs **70** (oben links) und **68** (oben rechts). Die Wasserstoffatome und die axiale Koordinationsbindung zwischen Triazol-N und dem Zinkatom sind aus Übersichtlichkeitsgründen ausgeblendet. Unten: Grafische Darstellung der Abstände innerhalb der Pc-Dimere **68** und **70**. Aus Übersichtlichkeitsgründen sind die Kohlenhydratreste nicht abgebildet.

Einen Überblick über die dimeren Aggregationsformen und ein grafisches Modell der durch die Triazolsubstituenten verursachte Helix ist in Abbildung 57 abgebildet. Die Helices in Lösung sind analog zu den Kristallstrukturen von **37** und **70** konstruiert. Sie sind ein Zusammenspiel aus Metall-Liganden-Koordination von zwei Pcs innerhalb eines Dimers und der π - π -Wechselwirkungen mehrerer Dimere. Die Metall-Ligand-Wechselwirkung, die vom Triazol-Stickstoffatom ausgeht, steht in Analogie zu den N/O-Metall-Wechselwirkungen, die in Kapitel 1.2.4 beschrieben worden sind. Da chirale, aromatische Substituenten an Phthalocyaninen in den meisten Fällen eine starke, asymmetrische Übertragung auf das Chromophor aufweisen (Kapitel 1.2.5), ist es nicht ungewöhnlich, dass die CD-Signale der Pcs **68** und **70** stark ausgeprägt sind. Die kohlenhydratsubstituierten 1,2,3-Triazole stellen ebenfalls chirale, aromatische Substituenten dar.

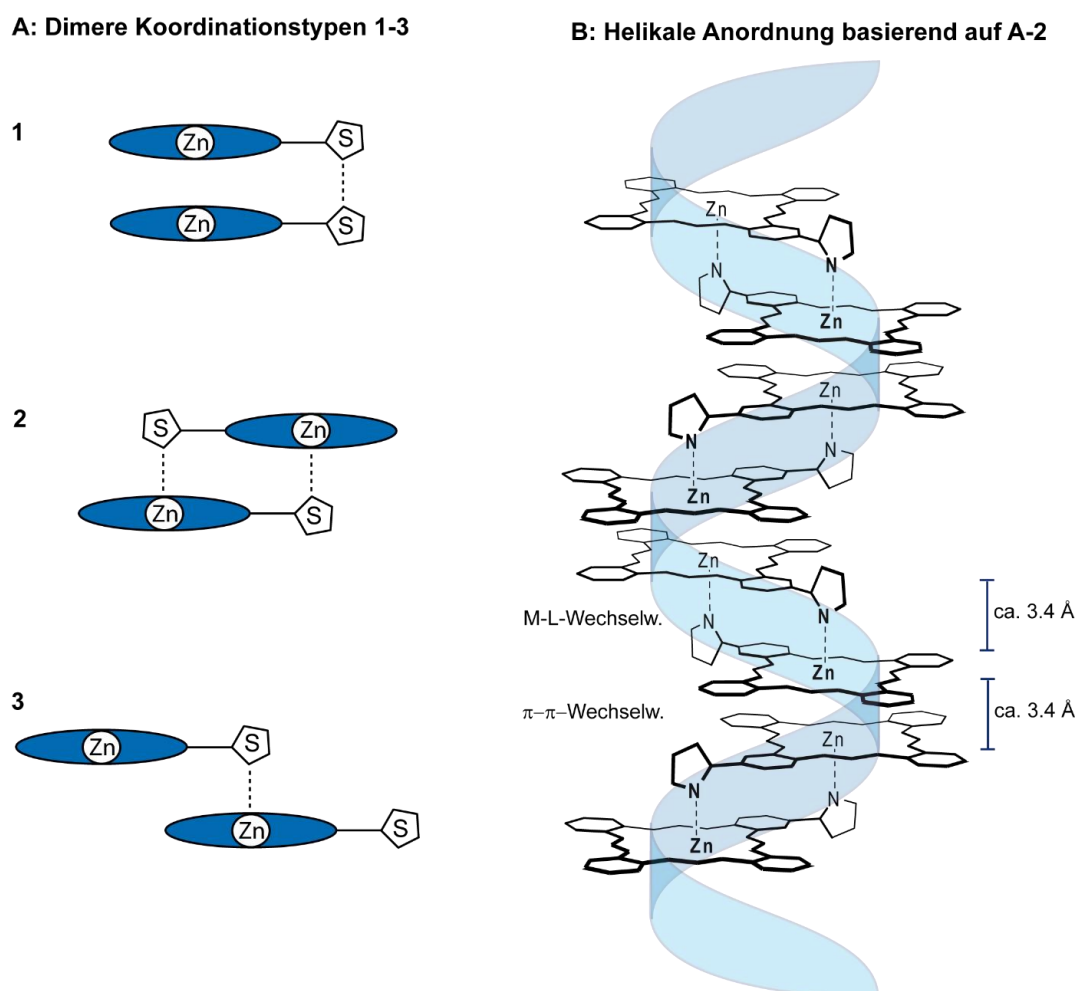


Abbildung 57 A: Schematische Darstellung der möglichen Anordnung innerhalb eines Dimers (Kapitel 1.2.2) A-1: Clamshellartiges Dimer, A-2: antiparalleles Dimer, A-3: paralleles Dimer (S: Substituent). B: eine grafische Darstellung von helikal aggregierten, antiparallelen Pc-Dimeren.

Die CD-Spektren der oktasubstituierten Phthalocyanine **71** und **72** sind in Abbildung 58 abgebildet. Das peripher substituierte Pc **72** zeigt ebenfalls einen Cotton-Effekt in Kombination mit einer *J*-Bande in Chloroform (Tab. 18). Auch in diesem Fall muss eine supramolekulare Anordnung vorliegen. Die NMR-Spektren in Kapitel 2.3 haben gezeigt, dass diese jedoch deutlich leichter gebrochen werden kann als die der AB₃-Pcs. Das α -oktasubstituierte Pc **71** zeigt zwar keine Helixbildung, jedoch eine Chiralitätsübertragung der Substituenten auf das Pc-Chromophor. Die Asymmetrie liegt hierbei auch näher am Chromophor. Es ist extrinsisch optisch aktiv in allen abgebildeten Lösungsmitteln. Besonders stark sind die CD-Signale im Bereich der Soret-Bande. Dieses Phänomen trat auch bei Liu und Mitarbeitern auf. In ihrem Fall zeigten Kupferphthalocyanine mit sehr großen chiralen Substituenten ausschließlich ein CD-Signal im Bereich der Soret-Bande.^[303] Im Vergleich zu **72** können sich aufgrund der höheren, sterischen Überfrachtung der Makrozyklen in **71** keine Helices bilden. Die CD-Spektren von **71** und **72** bestätigen die Beobachtungen der Literatur zur Chiralitätsübertragung in Abhängigkeit der Substitutionsposition am Chromophor (Kap. 1.2.5).

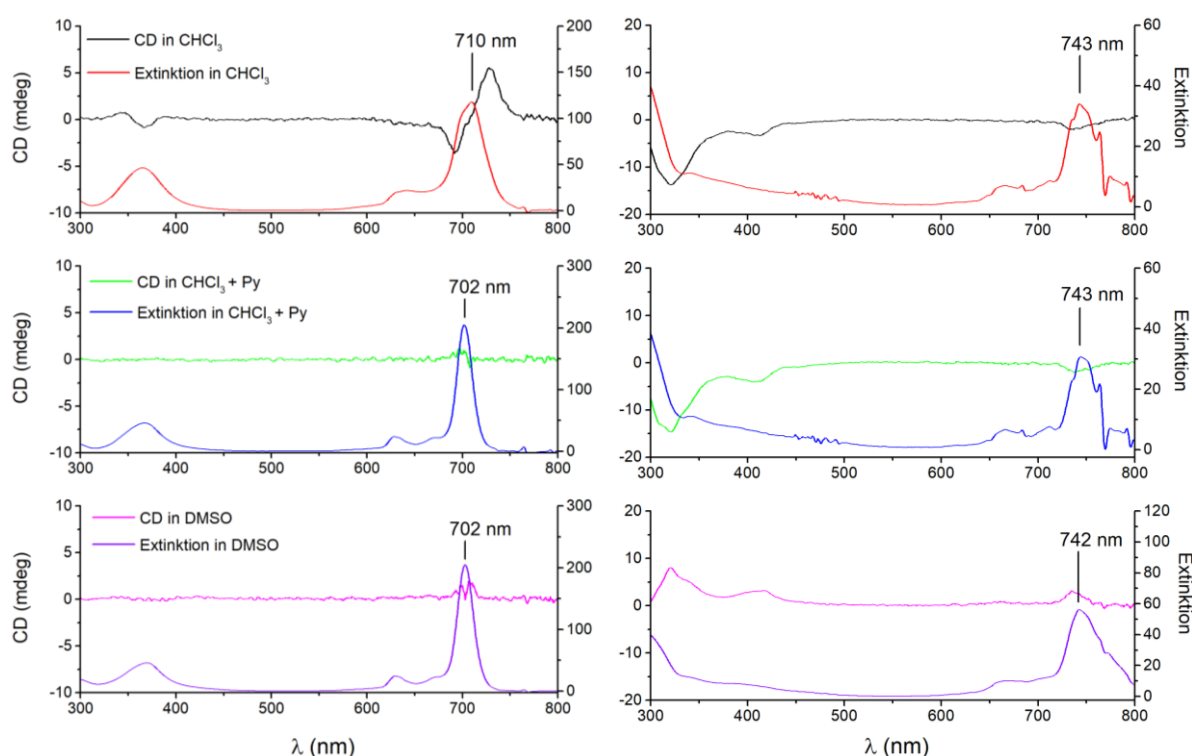


Abbildung 58 Links: CD-Spektren des β -oktagalactosubstituierten Pcs **72**. Rechts: CD-Spektren des α -oktagalactosubstituierten Pcs **71**.

Die CD-Spektren von vier glucosubstituierten Phthalocyaninen mit den gleichen Substituenten sind in Abbildung 59 dargestellt. Den Spektren ist zu entnehmen, dass die glucosubstituierten AB₃-Pcs **29-31** und **35-37** ebenfalls helikale Aggregate in Chloroform bilden. **29-31** und **35-37**

zeigen einen ausgeprägten Cotton-Effekt auf Höhe der *J*-Bande im UV/Vis-Spektrum. Durch Pyridin beziehungsweise in DMSO werden die Aggregate gebrochen.

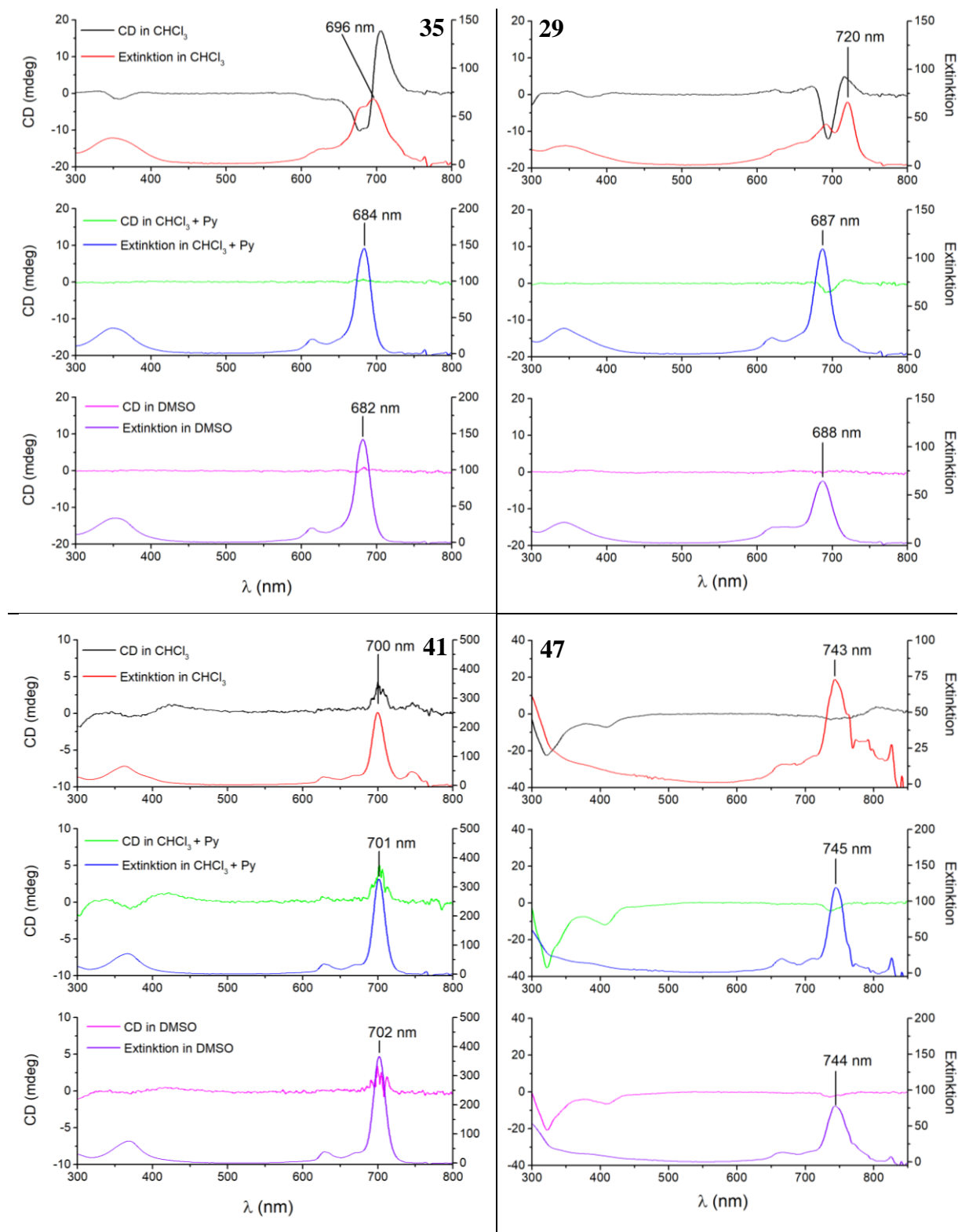


Abbildung 59 CD-Spektren der Pcs **35** (2 β), **29** (α), **41** (8 β) und **47** (8 α). Alle Pcs in Abbildung 59 tragen *n*-Pentylglycoside.

Im Vergleich zu den galactosubstituierten AB₃-Pcs zeigen die Pcs **29** und **35** beide einen positiven Cotton-Effekt. Die Helix hat in beiden Fällen die gleiche Konfiguration. Die genauen Werte der CD-Spektren der glucokonjugierten Pcs aus Kapitel 2.1 sind den Tabellen 17 und 18 zu entnehmen. Im Falle des peripher substituierten AB₃-Pcs **35** ist der Circular dichroismus stärker ausgeprägt als beim nicht peripher substituierten AB₃-Pc **29**. Dieses Phänomen wurde bereits von Yoon und Mitarbeitern im Jahr 2012 beschrieben.^[738] Dabei zeigten dimere Porphyrine des Clamshell-Typs mit großen Verkipfungswinkeln θ einen stärkeren Cotton-Effekt als die analogen Porphyrine mit kleinem Verkipfungswinkel θ . Da das Pc **35** einen stärkeren Verkipfungswinkel θ aufweist (siehe Abbildung 56) als das Pc **29**, ist der Cotton-Effekt im CD-Spektrum folglich intensiver. Die oktasubstituierten Pcs **41** und **42** sowie **47-49** zeigen in ihren CD-Spektren keinen Cotton-Effekt. In allen drei Lösungsmitteln liegen keine Helices vor. Die Q-Banden entsprechen stets der Q-Bande des monomeren Phthalocyanins. In beiden Fällen zeigt sich jedoch eine asymmetrische Informationsübertragung auf das Chromophor auf molekularer Ebene. Diese ist erneut, im Falle der α -substituierten Phthalocyanine im Bereich der Soret-Bande, sehr stark ausgeprägt. Das methylglycosylierte Phthalocyanin **43** zeigt im Gegensatz zu den fünf anderen oktaglucosubstituierten Pcs einen schwachen, positiven Cotton-Effekt im CD-Spektrum in Chloroform. Das zugehörige UV/Vis-Spektrum zeigt eine J-Bande. Dieses Aggregationsverhalten ist vergleichbar mit dem positiven Cotton-Effekt des oktagalactosubstituierten Pcs **72**. Ein möglicher Grund, warum sich gerade dieses Phthalocyanin von den anderen oktaglucosubstituierten Pcs in seinem Aggregationsverhalten unterscheidet, kann theoretisch nur an dem kürzeren Aglycon der acht Kohlenhydratreste liegen. Folglich tragen die *n*-Pentyl- und Cyclohexylaglycone der Phthalocyanine **41** und **42** zu einer zusätzlichen, sterischen Abschirmung dieser Pc-Moleküle bei. Die Zugabe von TFA zu den Chloroformlösungen der glucokonjugierten Pcs führte bei keinem der Pcs zu einem Signal im CD-Spektrum. Lediglich die Q-Banden werden bathochrom verschoben.

Tabelle 17 In dieser Tabelle sind die CD-Eigenschaften der MEM-geschützten, disubstituierten, glycokonjugierten Phthalocyanine aufgelistet.

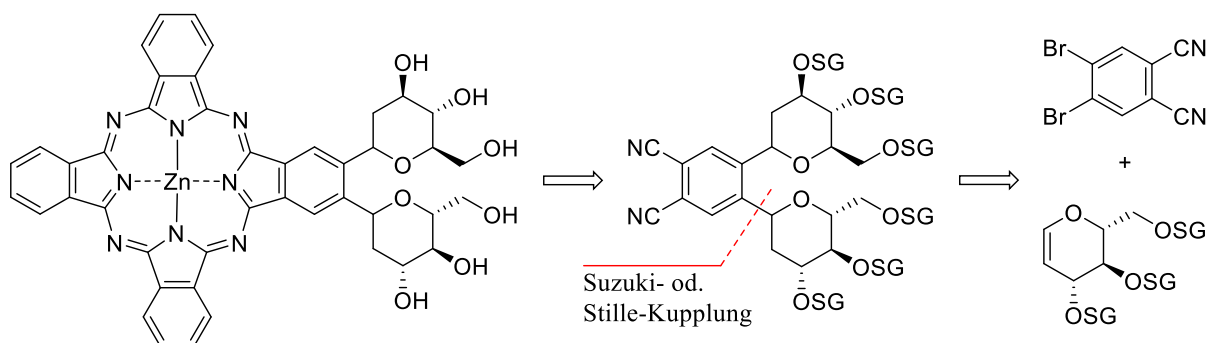
Verb.	Pos.	Zucker	LM	CD: Q-Bande (Form)	CD: Q-Bande (Signale)	UV/Vis: Q-Bande (Form)	UV/Vis: λ_{\max} (Q)	UV/Vis: $\Delta \lambda_{\max}$	CD: B-Bande (Form)	UV/Vis: λ_{\max} (B)
35	2,3-(β)	D-Glc	CHCl ₃	(+)-CE	706(+)/694/677(-)	J-Aggregat	696 +681	12	359(-)	348
		(OPent)	CHCl ₃ + Py	-	-	M	684		-	349
			DMSO	-	-	M	682		-	352
29	1,4-(α)	D-Glc	CHCl ₃	(+)-CE	715(+)/708/695(-)	J-Aggregat	720 +692	33	377 (-)	344
		(OPent)	CHCl ₃ + Py	-	694 (-)	M	687		-	343
			DMSO	-	-	M	688		-	344
36	2,3-(β)	D-Glc	CHCl ₃	(+)-CE	704(+)/693/677(-)	J-Aggregat	696 +678	12	356 (-)	347 +370
		(OCy)	CHCl ₃ + Py	-	-	M	684		-	349
			DMSO	-	-	M	683		-	353
30	1,4-(α)	D-Glc	CHCl ₃	(+)-CE	720(+)/707/695(-)	J-Aggregat	720 +694	32	381 (-)	345
		(OCy)	CHCl ₃ + Py	-	692 (-)	M	688		-	342
			DMSO	-	-	M	688		-	345
37	2,3-(β)	D-Glc	CHCl ₃	(+)-CE	704(+)/691/676(-)	J-Aggregat	697 +678	14	357 (-)	344 +368
		(OMe)	CHCl ₃ + Py	-	-	M (breit)	683		-	351
			DMSO	-	-	M	683		-	353
31	1,4-(α)	D-Glc	CHCl ₃	(+)-CE	720(+)/710/696(-)	J-Aggregat	721 +695	32	380 (-)	341 +(382)
		(OMe)	CHCl ₃ + Py	-	-	M + J-Aggregat	689 +721		-	343
			DMSO	-	-	M	688		-	342
70	2,3-(β)	D-Gal	CHCl ₃	(-)-CE	704(-)/693/687(+)	J-Aggregat	698 +675	16	358 (+)	348 +365
			CHCl ₃ + Py	-	-	M	682		-	351
			DMSO	-	-	M	682		-	353
68	1,4-(α)	D-Gal	CHCl ₃	(+)-CE	714(+)/704/691(-)	J-Aggregat	729 +691	41	374(-)/359/348(+)	348 +(371)
			CHCl ₃ + Py	-	-	M	688		-	345
			DMSO	-	-	M	690		-	341

Tabelle 18 In dieser Tabelle die CD-Eigenschaften der MEM-geschützten, oktasubstituierten, glykokonjugierten Phthalocyanine aufgelistet.

Verb.	Pos.	Zucker	LM	CD: Q-Bande (Form)	CD: Q-Bande (Signale)	UV/Vis: Q-Bande (Form)	UV/Vis: λ_{\max} (Q)	UV/Vis: $\Delta \lambda_{\max}$	CD: B-Bande (Form)	UV/Vis: λ_{\max} (B)
41	2,3-(β)	D-Glc (OPent)	CHCl ₃	-	700 (+)	M	700	-	370(-)	362
			CHCl ₃ + Py	-	701 (+)	M	701	-	372(-)	367
			DMSO	-	-	M	702	-	-	369
47	1,4-(α)	D-Glc (OPent)	CHCl ₃	-	743 (-)	M	744	-	410 (-) 322 (-)	343
			CHCl ₃ + Py	-	737 (-)	M	745	-	408 (-) 323 (-)	341
			DMSO	-	737 (-)	M	744	-	410 (-) 323 (-)	339
42	2,3-(β)	D-Glc (OCy)	CHCl ₃	-	701 (+)	M	700	-	-	363
			CHCl ₃ + Py	-	700 (+)	M	701	-	-	367
			DMSO	-	699 (+)	M	701	-	-	370
48	1,4-(α)	D-Glc (OCy)	CHCl ₃	-	733 (-)	M	742	-	409 (-) 324 (-)	333
			CHCl ₃ + Py	-	737 (-)	M	744	-	408 (-) 323 (-)	338
			DMSO	-	741 (-)	M	744	-	407 (-) 325 (-)	340
43	2,3-(β)	D-Glc (OMe)	CHCl ₃	(+)-CE	727(+)/704/694(-)	J-Aggregat	712+698	10	368 (-)	368
			CHCl ₃ + Py	-	-	M	702		-	366
			DMSO	-	-	M	702		-	369
49	1,4-(α)	D-Glc (OMe)	CHCl ₃	-	734 (-)	J-Aggregat	789+750	43	410 (-) 323 (-)	442
			CHCl ₃ + Py	-	-	M	746+782		410 (-) 321 (-)	441
			DMSO	-	-	M	750		320 (-)	341
72	2,3-(β)	D-Gal	CHCl ₃	(+)-CE	729(+)/708/693(-)	J-Aggregat	710+702	8	368(-)/355/345(+)	365
			CHCl ₃ + Py	-	-	M	702		-	368
			DMSO	-	-	M	702		-	369
71	1,4-(α)	D-Gal	CHCl ₃	-	737 (-)	M	744	-	412 (-) 320 (-)	339
			CHCl ₃ + Py	-	738 (-)	M	744		411 (-) 321 (-)	341
			DMSO	-	736 (-)	M	743		418 (+) 320 (+)	340

2.5 D-Glucal als Kohlenhydratbaustein am Pc – C-C-verknüpft

2.5.1 Retrosynthetische Betrachtung und Synthesestrategie



Die Ergebnisse der Kapitel 2.1-2.4 haben gezeigt, dass das 1,2,3-Triazol im synthetischen Sinn gut als Linker zwischen Kohlenhydrat und Phthalocyanin geeignet ist. Auch wenn die photophysikalischen Eigenschaften eines einzelnen, triazolsubstituierten Phthalocyaninmoleküls besser sind als die des unsubstituierten Zinkphthalocyanins, hat sich aber auch gezeigt, dass die Triazole durch eine Metall-Ligand-Wechselwirkung die Aggregation der Pcs zusätzlich fördern. Aus diesem Grund wurde nach einem alternativen, biokompatiblen Linker gesucht, der keinen Einfluss auf die Aggregation in Lösung, Wasserstoffbrückenbildung oder Protonierungen haben kann. Jeder Linker, der die Donoratome N, O oder S beinhaltet, kann die zuvor angesprochenen Eigenschaften beeinflussen. Deshalb wird in diesem Kapitel das Ziel verfolgt, C-C-geknapfte kohlenhydratsubstituierte Phthalocyanine zu synthetisieren. Der Vorteil eines solchen Pcs ist, dass keinerlei chemische oder photophysikalische Beeinträchtigung des Makrozyklus durch den Linker zwischen Zucker und dem Makrozyklus stattfindet kann. Dadurch können die photophysikalischen Eigenschaften der Moleküle für den Einsatz in einem zellulären Medium gut abgeschätzt werden. Wie zuvor wurden die Aggregationseigenschaften mittels NMR-, UV/Vis und CD-Spektroskopie untersucht.

Die Synthese der C-glycosylierten Phthalocyanine erfolgte ausgehend von D-Glucal und Dihalophthalonitrilen. Mithilfe der etablierten Suzuki-Miyaura- und Stille-Kupplung wurden zunächst auf zwei unterschiedlichen Syntheserouten die C-glykosidisch substituierten Phthalonitrile dargestellt. Für die Suzuki-Miyaura-Kupplung mussten die entsprechenden Boronsäureester des D-Glucals und für die Stille-Kupplung die entsprechenden Stannylglucal synthetisiert werden. Die beiden Kupplungsreaktionen sind etablierte Methoden, um Kohlenhydrate zu C-

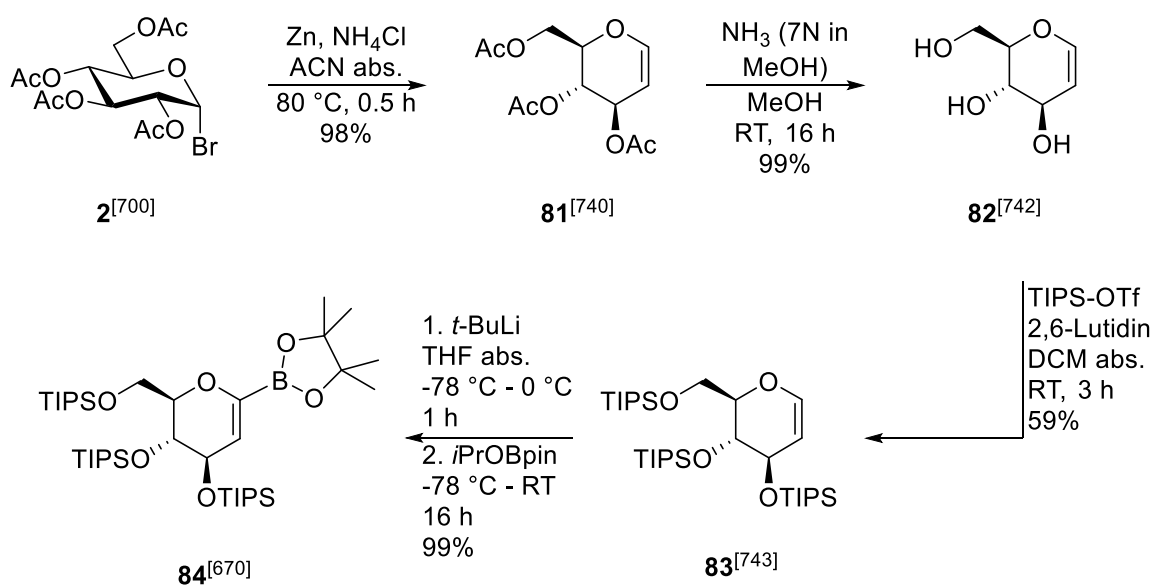
glykosylieren (siehe Kapitel 1.4.4). Da die Kohlenhydrate in diesem Kapitel am C-1 verknüpft werden, ist keine zusätzliche Schützung des anomeren Zentrums nötig. Es können keine α/β -Isomerengemische entstehen wie das in Kapitel 2.3 der Fall war. Schwierigkeiten sind jedoch die hohe Labilität der Boronsäureester, die hohe Toxizität der Stannylverbindungen und die Hydrolyseempfindlichkeit der D-Glucose.^[658] Neben der Hydrolyseempfindlichkeit kann die Doppelbindung zwischen C-1 und C-2 in D-glucalsubstituierten Pcs unter PDT-Bedingungen (Erzeugung von $^1\text{O}_2$) Schenck-En-Reaktionen eingehen. Dieses Verhalten wurde bereits an Porphyrinen beobachtet und führt zu ungewollten Nebenreaktionen.^[739] Um dem vorzubeugen, wurden unterschiedliche Reaktionen getestet um die Doppelbindung zu entfernen.

Im folgenden Kapitel wird zunächst auf die Synthese eines C-C-geknüpften Phthalocyanins eingegangen, das über eine Suzuki-Miyaura-Kupplung dargestellt wurde (Kapitel 2.5.2). Anschließend wird die Synthese eines C-C-geknüpften Phthalocyanins vorgestellt, das über eine Stille-Kupplung synthetisiert wurde (Kapitel 2.5.3). Als Hydroxyl-Schutzgruppen werden in den folgenden Kapiteln MEM-, TBDMS-, TIPS- und Isopropylidenschutzgruppen eingesetzt (siehe Kapitel 2.1.1).

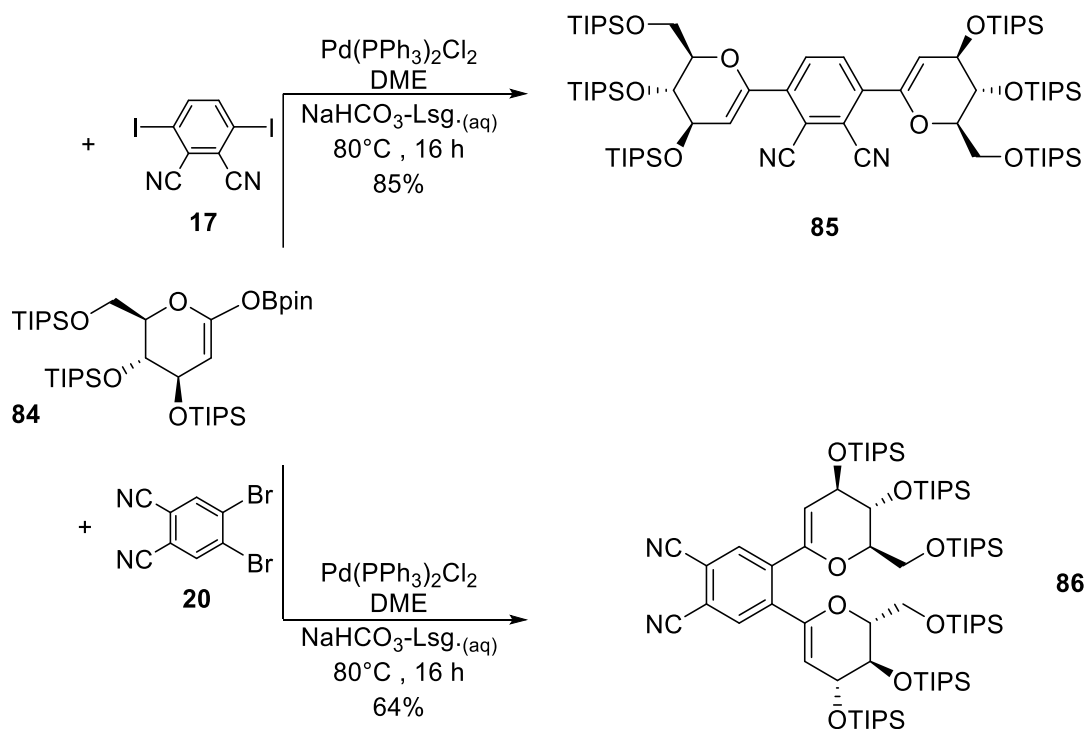
2.5.2 Synthese eines C-C-verknüpften Phthalocyanins – Boronsäureester-Route

Der Fokus in diesem Kapitel liegt auf der Untersuchung der Synthese eines C-glycosylierten Phthalocyanins mittels einer Suzuki-Miyaura-Kupplung zwischen Phthalonitril und Kohlenhydrat. Dabei wird untersucht, ob sich diese palladiumkatalysierte Kreuzkupplung für eine zweifache Reaktion mit den sehr elektronenarmen Diiod- bzw. Dibromphthalonitrilen eignet. Die sterische Hinderung der *ortho*-substituierten Dihalo-phthalonitrile spielt hierbei eine wichtige Rolle. Die sehr reaktiven Bor-Organyle neigen im Vergleich zu Stannyl-Organyle weniger zur Selbstreaktion. Die in diesem Kapitel durchgeführte Syntheseroute ist synthetisch angelegt an die Synthese von Bergenin von Parkan und Mitarbeitern.^[670] Sie konnten zeigen, dass 4-Iodobenzonitril in hohen Ausbeuten (70-93 %) zu Boronsäuren und Boronsäureestern reagieren kann. Weitere Beispiele für Suzuki-Miyaura-Kupplungen an Kohlenhydraten sind in der Veröffentlichung von Kitamura zu finden.^[648] Bei dieser Syntheseroute muss jedoch beachtet werden, dass *t*-BuLi für die Herstellung der Boronsäureester benötigt wird. Aus diesem Grund werden die basenstabilen TIPS-Schutzgruppen verwendet. TBDMS-Schutzgruppen, insbesondere an der C-6-Position, können von *t*-BuLi an der Methylgruppe deprotoniert und lithiiert werden, was zu ungewollten Nebenreaktionen führt.^[659,668]

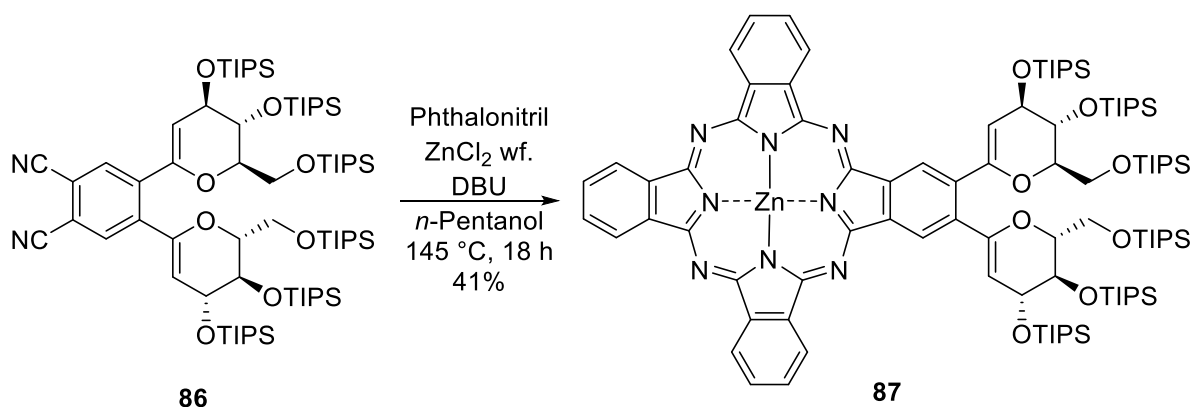
Als Ausgangsverbindung für den Boronsäureester **84** wurde 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid **2** verwendet. In einer schwach sauren Lösung wurde dieses zunächst mit Zink in einer Ausbeute von 98 % reaktiv eliminiert (**81**).^[740-741] 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-D-glucal (**81**) wurde anschließend unter ammoniakalischen Bedingungen entschützt (Ausbeute **82**: 99 %).^[742] Die Entschützung der Acetylschutzgruppen gelang nicht unter Zemplén-Bedingungen (NaOMe), weil die Neutralisation der Reaktionslösung stets zur Zersetzung des sehr hydrolyseempfindlichen D-Glucals führte.



D-Glucal (**82**) wurde nach der Methode von Dötz und Mitarbeitern mit dem Elektrophil TIPS-OTf und 2,6-Lutidin als Base in einer Ausbeute von 59 % geschützt.^[743] Parkan und Mitarbeiter etablierten 2014 eine zuverlässige Methode zur Synthese von Boronsäuren und Boronsäureestern verschiedener D-Glycane.^[670] Zunächst wurde das TIPS-geschützte Glucal **83** mit *t*-BuLi deprotoniert, lithiiert und anschließend mit Bis(pinacolato)diboron zur Reaktion gebracht. Der Boronsäureester **84** konnte in einer Ausbeute von 99 % erhalten werden. Bor-Organyl **84** wurde anschließend mit 3,6-Diiodphthalonitril (**17**) und 4,5-Dibromphthalonitril (**20**) unter den von Parkan und Mitarbeitern vorgeschlagenen Reaktionsbedingungen in einer palladium(II)katalysierten Kreuzkupplung zur Reaktion gebracht. Das 3,6-disubstituierte Phthalonitril **85** konnte so in einer Ausbeute von 85 % und das 4,5-disubstituierte Phthalonitril **86** in einer Ausbeute von 64 % erhalten werden. Die niedrigere Ausbeute bei der Suzuki-Miyaura-Kupplung zu **86** im Vergleich zu **85** kann entweder auf die unterschiedlich substituierten Arylvorstufen oder auf den höheren sterischen Anspruch zurückgeführt werden.



Ungewöhnlicherweise ist das 4,5-disubstituierte Phthalonitril **86** lichtempfindlich. Es zersetzt sich unter der Einwirkung von UV-Licht innerhalb von Stunden. Ein Grund für diese Lichtempfindlichkeit könnte die spezielle Elektronenkonfiguration in diesem Molekül sein. Die cyclischen Enoether und die elektronenziehenden Nitrile stehen in *para*-Stellung zueinander. Das 3,6-substituierte Phthalonitril **85** dagegen ist nicht so lichtempfindlich.



Ausgehend von Phthalonitril **86** wurde unter Tomoda-Bedingungen in einer statistischen Kondensation das Zinkphthalocyanin **87** mit einer sehr guten Ausbeute von 41 % synthetisiert. Die Untersuchung der Aggregationseigenschaften zeigen deutlich, dass das Phthalocyanin **87** im nicht koordinierenden Lösungsmittel Chloroform nicht aggregiert. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **87** in CDCl_3 zeigt einen einfachen Signalsatz der Protonensignale. Mit zugesetztem

Pyridin-d₅ sind die Signale sehr gut aufgelöst. Des Weiteren zeigt das MALDI-TOF-Spektrum ausschließlich das [M]⁺-Signal. Abbildung 60 zeigt die Absorptionsspektren des C-glycosylierten ZnPcs **87**. In Chloroform besteht keinerlei Aggregation. Die Q-Bande spiegelt eine scharfe Monomerenbande wider. Das Absorptionsmaximum liegt bei 678 nm, die vibronischen Banden bei 611 nm und die Soret-Bande bei 346 nm. Im Vergleich zu dem triazolverknüpften, β-diglucosubstituierten Pc **35** (Abb. 35) ist die Q-Bande lediglich um 3 nm hypsochrom verschoben.

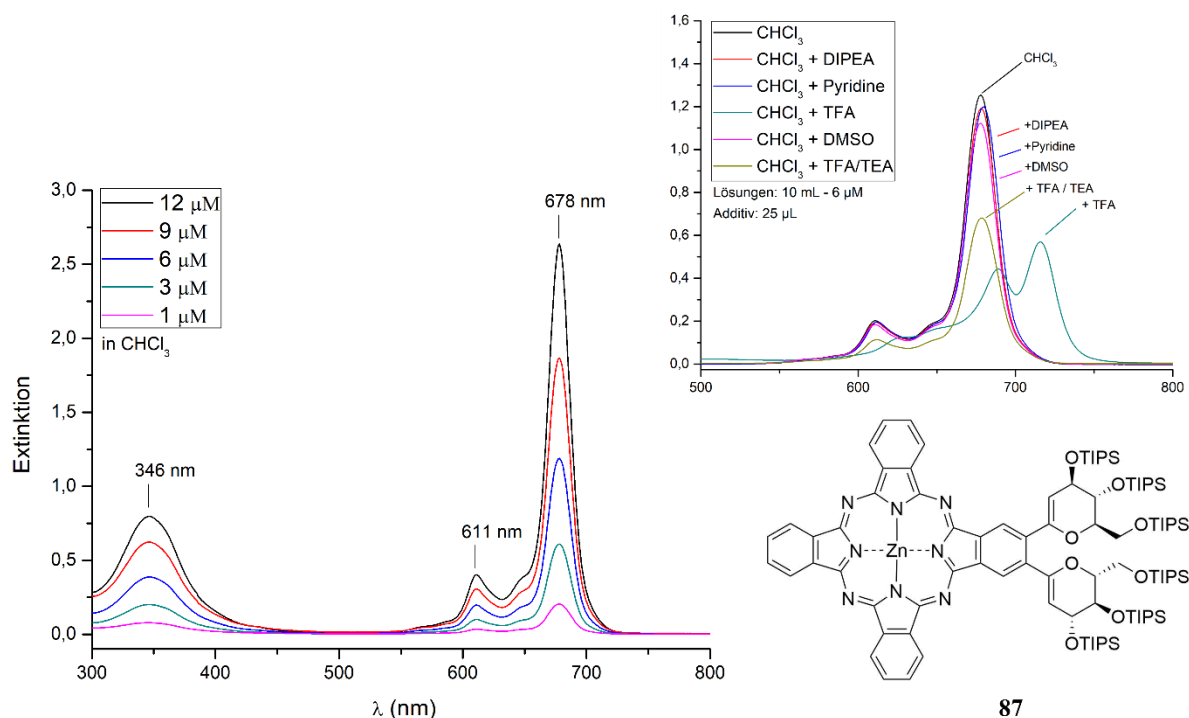


Abbildung 60 In dieser Abbildung sind die UV/Vis-Spektren des 2,3-di-C-glycosylierten ZnPcs **87** zu erkennen. Links im Bild ist das Absorptionsspektrum in Chloroform, das eine typische Bandenform eines monomeren Phthalocyanins aufweist. Die Konzentrationen der Lösungen lagen bei 1-12 µM. Rechts oben im Bild ist das Verhalten der Q-Bande in Abhängigkeit des Lösungsmittels abgebildet.

In Abbildung 60 sind die Absorptionsspektren der Q-Bande in unterschiedlichen Lösungsmitteln abgebildet. Es ist deutlich zu erkennen, dass in keinem Lösungsmittel eine Aggregation vorliegt. Die Zugabe von TFA führt auch in diesem Fall zu einer bathochromen Verschiebung und zur Aufspaltung der Q-Bande. Dieses Phänomen ist auf eine Protonierung des Phthalocyaninrings zurückzuführen. Bei der Zugabe von Triethylamin zu dieser sauren Lösung bildet sich umgehend die ursprüngliche monomere Q-Bande. Abbildung 61 bestätigt die Ergebnisse der NMR-, MALDI-TOF und UV/Vis-Spektren. In Chloroform, Chloroform mit zugesetztem Pyridin oder in reinem Pyridin ist keinerlei Circular dichroismus zu erkennen.

Es bilden sich im Vergleich zu den triazolverknüpften, disubstituierten gluco- und galactosubstituierten Pcs keine helikalen Aggregate. Aus Löslichkeitsgründen wurde Pyridin anstatt DMSO verwendet (Abbildung 61 unten). Die photophysikalischen Parameter von **87** befinden sich in Tabelle 23.

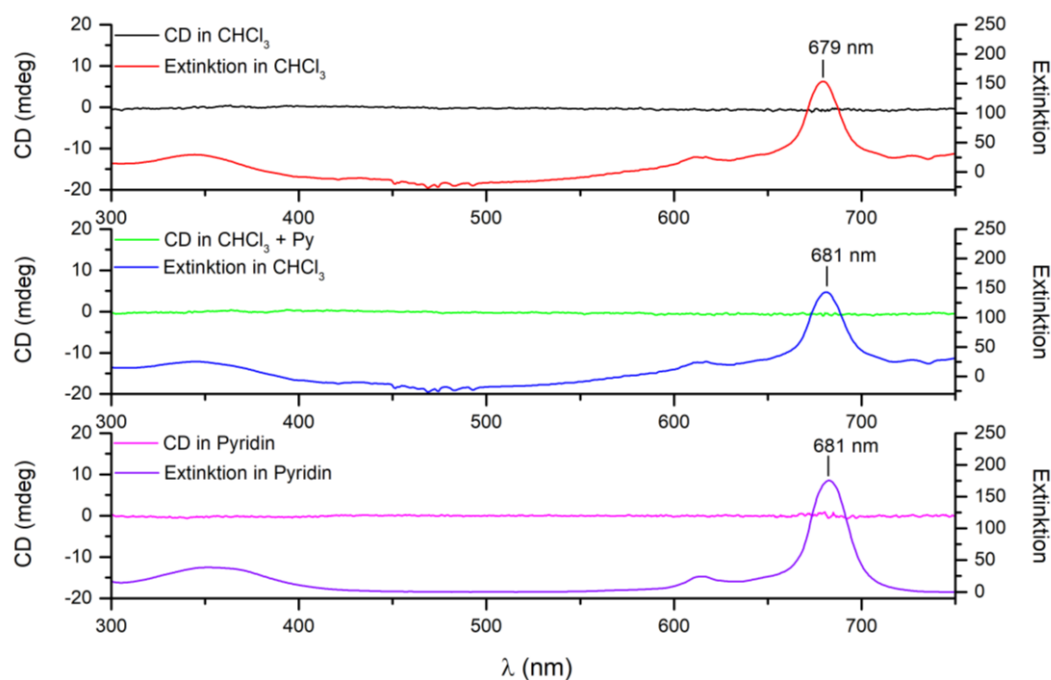


Abbildung 61 CD-Spektren des β -disubstituierten Pcs **87**. Die Spektren wurden in Chloroform, Chloroform mit zugesetztem Pyridin und in Pyridin aufgenommen.

Das C-glycosylierte Phthalocyanin **87** zeigt, wie prognostiziert, keine Aggregationsverstärkung. Damit ist klar, dass das 1,2,3-Triazol in Lösung für die Aggregatbandenbildung verantwortlich ist.

Das ZnPc **87** weist zwei elektronenreiche Enolether-Doppelbindungen auf. Diese können mit Singulett-Sauerstoff reagieren. Aus diesem Grund wurde versucht, diese Doppelbindungen durch eine Hydrierung bzw. eine Hydroborierung zu entfernen. Reaktionen dieser Art sind auf der Stufe des Phthalocyanins nicht sinnvoll da, bei einer unvollständigen Reaktion, eine chromatographische Trennung der Ausgangsverbindung und des Produktes, nicht möglich ist. Daher wurde versucht, die Doppelbindung vor der Tetramerisierung zum Phthalocyanin, auf der Stufe des Phthalonitrils, zu entfernen. Es ist möglich, dass sich bei einer syn-Addition an die Doppelbindung, aufgrund der zwei Kohlenhydrate im Molekül, drei Diastereomere bilden (Zuckerkonfiguration: $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\beta\beta$). Beispielsweise beobachteten Hartung und Mitarbeiter bei der Synthese von Pluraflavin, im Schritt der Hydrierung der C-glycosidischen Doppelbindung,

die Bildung von α/β -Gemischen. Dabei spielte die Wahl des Lösungsmittels eine entscheidende Rolle für das Verhältnis von α zu β .^[744]

Tabelle 19 zeigt die Versuche, Phthalonitril **86** unter unterschiedlichen Hydroborierungs- und Hydrierungsbedingungen zu den Verbindungen **88** und **89** umzusetzen. Keiner dieser Versuche war erfolgreich. In allen neun Fällen konnte keinerlei Reaktionsfortschritt beobachtet werden. Auch die Variation des Lösungsmittels bei den Hydrierungsversuchen hatte keinen Einfluss.

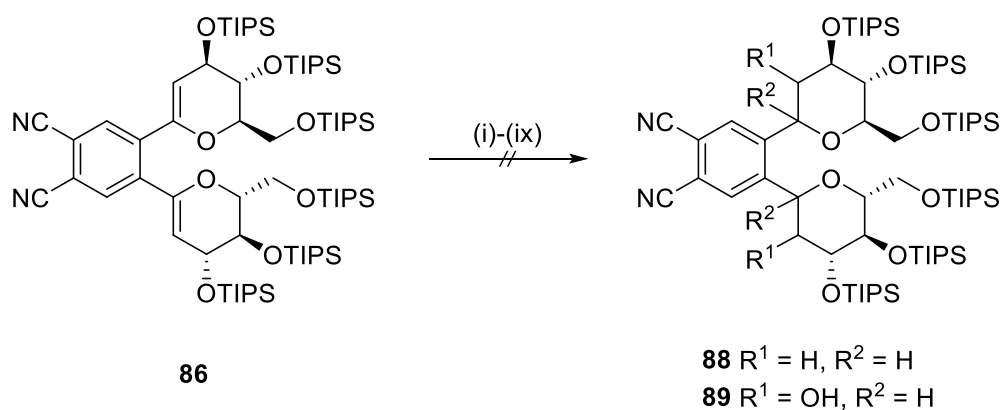


Tabelle 19: Versuche zur Darstellung von **88** zu **89** aus **86**.

Eintrag	Reaktionstyp	Reagenz	t [h]	Ergebnis	Lit.
(i)	Hydroborierung	1. 9-BBN / 2. H ₂ O ₂ , NaOH	12	Keine Rkt.	[745-746]
(ii)	Hydroborierung	1. BH ₃ • SMe ₂ / 2. H ₂ O ₂ , NaOH	60	Keine Rkt.	[670,747-749]
(iii)	Hydroborierung	1. BH ₃ • THF / 2. H ₂ O ₂ , NaOH	60	Keine Rkt.	[665,671]
(iv)	Hydrierung	Pd/C, H ₂ , Hexan	48	Keine Rkt.	[744]
(v)	Hydrierung	Pd/C, H ₂ , Ethylacetat	48	Keine Rkt.	[750]
(vi)	Hydrierung	Pd/C, H ₂ , Toluol	48	Keine Rkt.	[744]
(vii)	Hydrierung	Pd/C, H ₂ , MeOH / Ethylacetat	48	Keine Rkt.	[665]
(viii)	Hydrierung	Pt/C, H ₂ , EtOH	48	Keine Rkt.	[670]
(ix)	Hydrierung	Pd(OH) ₂ , H ₂ , EtOH	48	Keine Rkt.	[751]

Alle Reaktionen wurden in abs. Lösungsmitteln, bei RT und einem p = 1 bar durchgeführt. Verwendung des Katalysators Pd/C: 5 mol%.

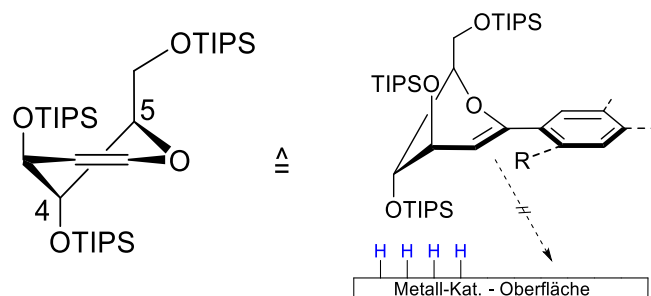


Abbildung 62 Diese Abbildung zeigt die 5H_4 -Konfiguration eines TIPS-geschützten Glucals und die damit verbundene sterische Abschirmung der Doppelbindung.

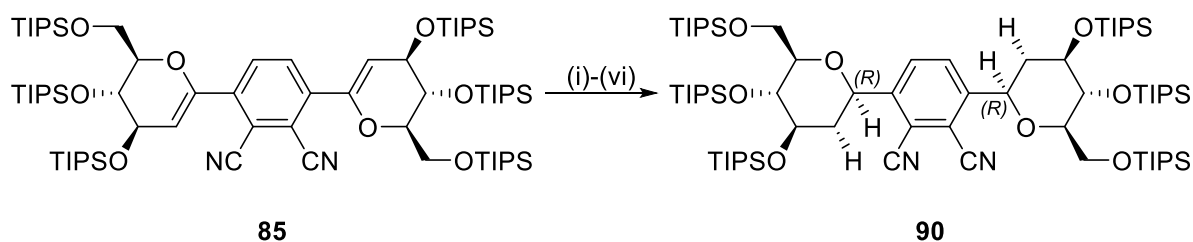
Der Grund für das Scheitern der Reaktionsversuche zur Entfernung der Doppelbindungen in Verbindung **86** ist mit hoher Wahrscheinlichkeit die Konformation des TIPS-geschützten Kohlenhydrats. TIPS-geschützte D-Glucalose liegen aufgrund des großen sterischen Anspruchs der Schutzgruppen in einer 5H_4 -Konformation vor. Hierbei können sich alle O-TIPS-Gruppe axial anordnen.^[674,752] Durch die ortho-Stellung der Kohlenhydratreste in **86** wird die Doppelbindungen stark abgeschirmt (Abbildung 62).

Im Vergleich zu Dinitril **86** konnte das sterisch weniger abgeschirmte C-glycosylierte Phthalonitril **85** reduziert werden. Die Ergebnisse der unterschiedlichen Hydrierversuche sind in Tabelle 20 aufgelistet.

Tabelle 20: Reaktionsbedingungen zu den Reduktion von **85** zu **90** (i-vi).

Eintrag	Reaktionstyp	Reagenz	t [h]	Verhältnis 85 zu 90	Lit.
(i)	Hydrierung	Pd/C, H ₂ , Hexan	60	85 (30%) / 90 (70%)	[744]
(ii)	Hydrierung	Pd/C, H ₂ MeOH / Toluol	48	85 (13%) / 90 (87%)	[665]
(iii)	Hydrierung	Pd/C, H ₂ (5 bar) MeOH / Toluol	12	85 (50%) / 90 (50%)	-
(iv)	Hydrierung	(Ph ₃ P) ₃ Rh(I)Cl H ₂ , Toluol	48	Keine Rkt.	[753-754]
(v)	Hydrierung	Pd/C, H ₂ DMF, Toluol	48	85 (80%) / 90 (20%)	-
(vi)	Transfer-Hydrierung	Pd/C, 1,3-Cyclohexadien, MeOH / Benzol	60	Keine Rkt.	[755-757]

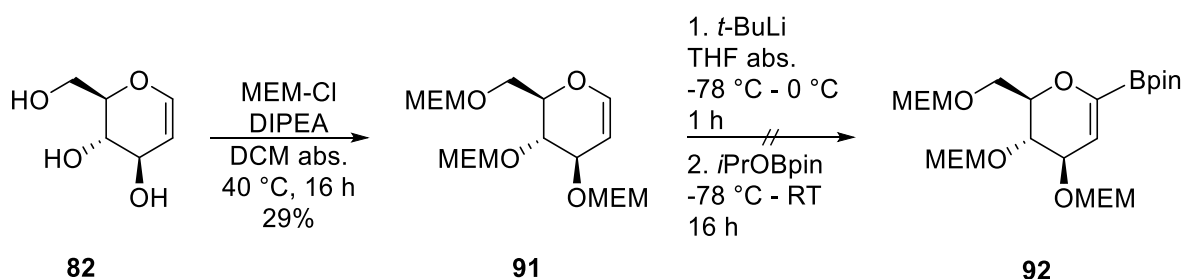
Alle Reaktionen wurden in abs. Lösungsmitteln, bei RT und einem p = 1 bar (außer iii) durchgeführt. Verwendung des Katalysators Pd/C: 5 mol%. Das Verhältnis wurde mittels 1H -NMR-Spektr. bestimmt.



Bei der Hydrierung von **85** zu **90** hat sich herausgestellt, dass das anomere Zentrum nach der Hydrierung ausschließlich β -konfiguriert ist. Die syn-Addition des Wasserstoffs erfolgt demnach von der gegenüberliegenden Seite der TIPS-Gruppe am C-3. Die hohe Diastereoselektivität ist eine Folge der sterischen Überfrachtung des Reaktionszentrums.^[652] Unter keinen der Reaktionsbedingungen (i-vi) konnte ein vollständiger Umsatz verzeichnet werden (Tabelle 20). Da der Unterschied im Dipolmoment und der damit verbundene R_F -Wert der Moleküle **85** und **90** sehr gering ist, konnte das Gemisch aus Ausgangsverbindung und Produkt nicht getrennt werden. Aufgrund der unvollständigen Reduktion zu Phthalonitril **90**, den langen Reaktionszeiten und der nicht möglichen Aufreinigung wurde dieser Syntheseansatz nicht weiterverfolgt.

Versuche zur Darstellung eines MEM-geschützten Kohlenhydrat-Boronsäureesters

In diesem Abschnitt werden die Syntheseveruche zur Darstellung des MEM-geschützten Boronsäureesters **92** vorgestellt. Da die MEM-Schutzgruppe im Vergleich zur TIPS-Schutzgruppe weniger regide und anspruchsvoll ist, erschien die Synthese eines MEM-geschützten Phthalonitrils sinnvoll. Ein solches Phthalonitril könnte möglicherweise besser reduziert werden. Des Weiteren hat sich die MEM-Schutzgruppe bisher bei der Phthalocyaninsynthese bewährt und toleriert die Anwendung von *t*-BuLi als Reagenz.^[664,758]



Ausgehend von D-Glucal konnte 1,5-Anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-D-arabino-hex-1-enitol (**91**) mit einer Ausbeute von 29 % erhalten werden. Verbindung **91** ist in Gegenwart von Säure stark hydrolyseempfindlich. Unter den oben beschriebenen Bedingungen

zur Synthese von Boronsäurepinakolestern konnte die Verbindung **92** nicht isoliert werden. Bei dieser Reaktion wurde lediglich die Ausgangsverbindung **91** wieder reisoliert.

2.5.3 Synthese eines C-C-verknüpften Phthalocyanins – Stannylglucal-Route

In diesem Kapitel wird die Synthese von unterschiedlich geschützten Stannylglucalen vorgestellt. Mit diesen werden unter den Reaktionsbedingungen einer Stille-Kupplung zunächst die C-glycosylierten Phthalonitrile dargestellt, die im Anschluss hydriert werden sollen. Abschließend wird die Synthese und spektroskopische Analyse eines 2,3-disubstituierten, C-C-verknüpften Zink(II)phthalocyanins vorgestellt.

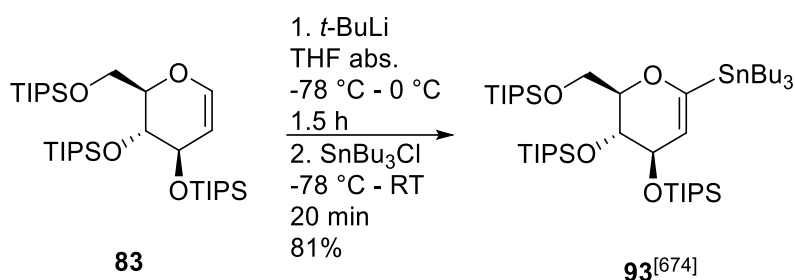
Neben der oben vorgestellten Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung stellt die Stille-Kreuzkupplung eine verlässliche Methode zur Synthese von C-glycosylierten Molekülen dar. Sie ist eine der am häufigsten verwendeten Methoden zur Kupplung von Glycosylanionen mit elektrophilen Aromaten. Als Kupplungsreagenzien werden dabei normalerweise Tri-*n*-butylstannylglycoside verwendet.^[648] Friesen und Mitarbeiter konnten zeigen, dass sich Halo-Benzonitrile gut zur Synthese von C-Arylglycosiden eignen.^[668] Es ist jedoch zu beachten, dass auch bei dieser palladiumkatalysierten Kreuzkupplung das dimere, verbrückte Kohlenhydrat als Nebenprodukt entsteht. Die Bildung dieses homo-gekuppelten Produktes kann durch die Verwendung von Pd(0)(PPh₃)₄ anstatt Pd(II)Cl₂(PPh₃)₄ deutlich reduziert werden. Die Trialkylstannylglycolale sind deutlich stabiler als die Boronsäureester, die bei der Suzuki-Miyaura-Kupplung verwendet werden. Als Folge werden deutlich mehr Hydroxyl-Schutzgruppen am Zucker toleriert. Unter den üblichen Stille-Kupplungs-Reaktionsbedingungen können MOM, TBDMS, TIPS, TBDPS und Isopropyliden-Schutzgruppen verwendet werden.^[648,675,759]

Im folgenden Abschnitt werden zunächst die optimierten Reaktionsbedingungen für die Synthese der C-glycosylierten Phthalonitrile vorgestellt. Anschließend wird die Synthese eines C-C-geküpften Phthalocyanins vorgestellt. Hierbei werden MEM-, TIPS-, TBDMS- und Isopropylidenschutzgruppen verwendet.

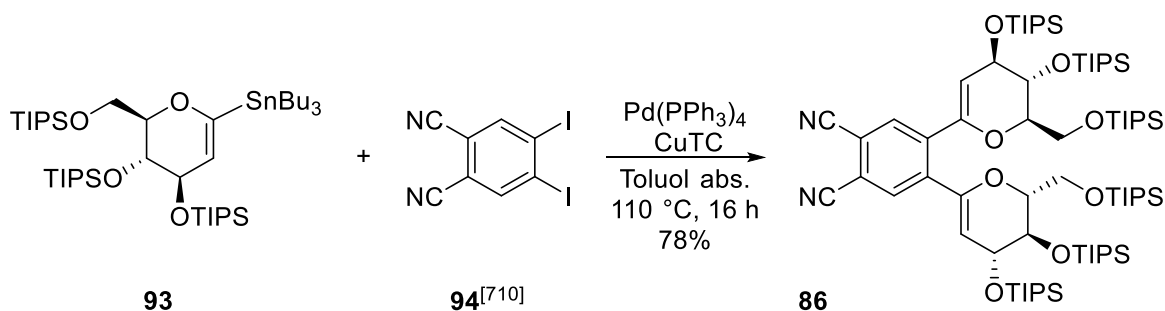
Die richtigen Stille-Kupplungs-Bedingungen

Da die Synthese des C-glycosylierten Phthalonitrils **86** über die Suzuki-Miyaura-Kupplung erfolgreich war, wurden zunächst die Reaktionsbedingungen für die äquivalente Stille-Kreuzkupplung zum Phthalonitril **86** optimiert. Dabei galt es die Dimerisierung des Stannylglucals zu minimieren. Ausgehend von 3,4,6-Tri-*O*-triisopropyl-D-glucal **83** wurde das stannylierte

Glucal **93** in einer Ausbeute von 81 % hergestellt.^[664,674] Mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und Kupfer(I)thiophen-carboxylat (CuTc) als Katalysator sowie 4,5-Diodphthalonitril **94**^[710] wurde das Stannylglucal **93** zur Reaktion gebracht. Es ist wichtig hervorzuheben, dass die Verwendung von CuTc unerlässlich war. Ohne die Zugabe dieses Kupfer(I)-Salzes fand keinerlei Reaktion statt. Kupfer(I)-Salze sind dafür bekannt, Stille-Kreuzkupplungen durch den sogenannten Kupfer-Effekt zu beschleunigen.^[655] Phthalonitril **86** konnte in einer 78%igen Ausbeute gewonnen werden. Das Lösungsmittel Toluol lieferte hierbei höhere Ausbeuten als THF (20 %) oder DMF (30 %).



Die Bildung des dimeren homo-gekuppelten Nebenproduktes von **93** wurde minimiert, indem das Stannylglucal langsam zur siedenden, hochkonzentrierten Lösung des Arylhalogenids **94** zugegeben wurde. Damit konnte gezeigt werden, dass sich die Stille-Kupplung hervorragend für die Synthese von disubstituierten C-glycosylierten Phthalonitrilen eignet.

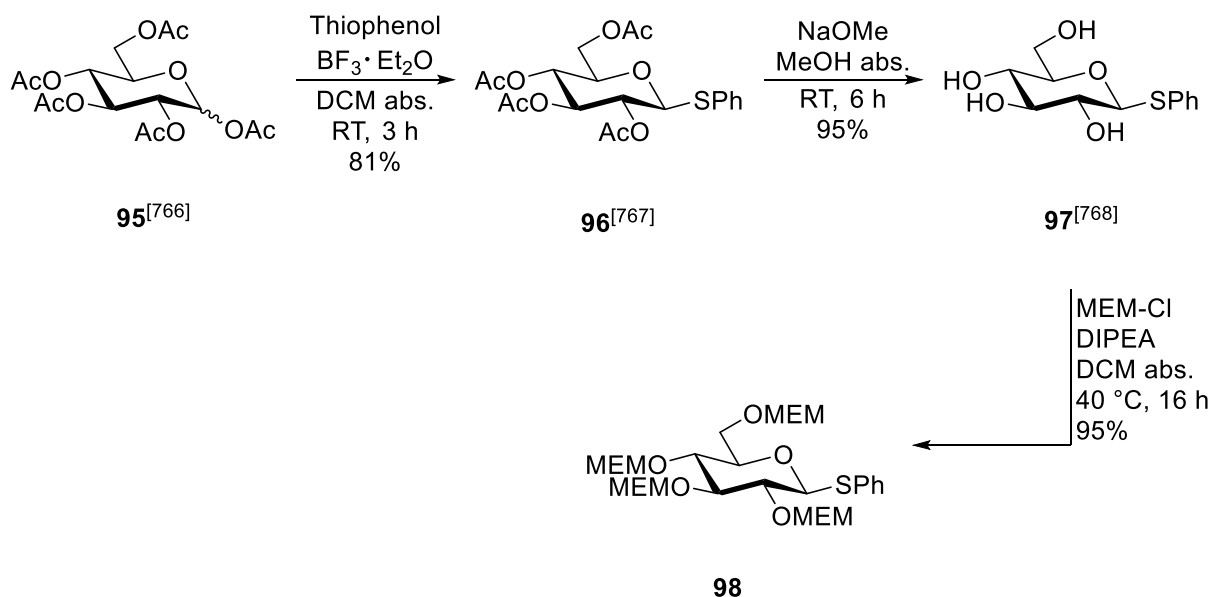


Versuche zur Darstellung eines MEM-geschützten C-glycosylierten Phthalonitrils

Da sich gezeigt hat, dass das 3,4,6-Tri-*O*-methoxyethoxymethyl-D-glucal (**91**) nicht als Ausgangsverbindung für Organometall-Kupplungsreagenzien geeignet ist, wurde das 3,4,6-Tri-*O*-methoxy-ethoxymethyl-geschützte Stannylglucal **102** über das 1-Sulfinylglucal **100** dargestellt. 1-Sulfinylglycale^[760-761] sind synthesechemisch breit einsetzbar und stabiler als die analogen D-Glycale. 1-Sulfinylglycale eignen sich hervorragend, um glykosidische Bindungen zu sehr unreaktiven, sterisch gehinderten Glycosylakzeptoren zu knüpfen.^[761] Sie können

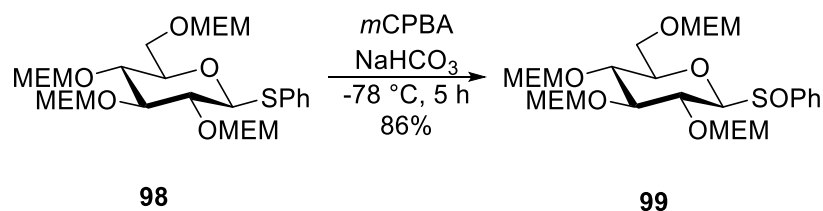
beispielsweise als Vorstufen für pyranoide und furanoide Glycale,^[762] 2-Methylglycono-1,5-lactone^[763], 1-Lithium-glycale^[764] und für 1-stanniierte Glycoside^[660,666] verwendet werden. 1-Sulfinyl-glycale werden durch Oxidation des entsprechenden Thioethers erhalten. Dabei kann neben dem Sulfoxid auch das Sulfon entstehen. Da das Schwefelatom in einem Sulfoxid mit unterschiedlichen Resten chiral ist, bilden sich meistens bei der Synthese von Sulfinyl-glycalen zwei Diastereomere. Das Stereozentrum am Schwefel wird dabei mit S_R und S_S bezeichnet. Die Größe der Reste am Schwefelatom spielt bei der Bildung der beiden Diastereomere S_R und S_S eine wichtige Rolle und wirkt sich über den *exo-anomere* Effekt auf das Diastereomerenverhältnis bei der Oxidation aus.^[765]

Als Ausgangsverbindung für die Synthese des 1,5-Anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*C*-tributylstannyl-*D*-arabino-hex-1-enitols **102** wurde Penta-*O*-acetyl-*D*-glucopyranose **95** verwendet.^[766] Diese wurde zunächst mit Thioethanol in 81%igen Ausbeute zu Thiophenylglucopyranosid **96**^[767] und anschließend durch Entschützung der Acetylgruppen nach Zemplén-Bedingungen^[704] zu Phenyl-1-thio- β -*D*-glucopyranoside **97** umgesetzt.^[768] Das MEM-geschützte Glucosid **98** konnte aus **97** in einer Ausbeute von 95 % erhalten werden.



Im Anschluss wurde das MEM-geschützte Thioglucosid **98** mit *m*-Chlorperbenzoesäure oxidiert, wobei Phenyl-2,3,4,6-Tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-sulfinyl- β -*D*-glucopyranoside **99** in einer Ausbeute von 86 % isoliert werden konnte. Bei dieser Reaktion war es notwendig, das Oxidationsmittel langsam, über mehrere Stunden, zuzugeben. Nur so konnte vermieden

werden, dass sich aus dem Sulfoxid das Sulfon bildet. Sulfoxid **99** wurde als Diastereomerenmisch (S_R / S_S) isoliert und weiterverwendet.



Die Eliminierung zum 1-Sulfinylglucal **100** wurde mit der Base Lithiumdiisopropylamid (LDA) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in THF durchgeführt. Bei dieser Reaktion wurde neben dem gewünschten 2-Desoxyglucal **100** auch das 2-Hydroxymethyl-1-phenylsulfinylglucal **101** gebildet. Tabelle 21 zeigt, wie die Bildung der beiden Glucale **100** und **101** von der Konzentration der Lösung abhängt. Bei niedrigen Konzentrationen von Glucopyranosid **99** und LDA bildete sich bevorzugt **100** und bei hohen Konzentrationen bevorzugt das Hydroxymethylierungsprodukt **101**. In beiden Fällen bilden sich stets die Diastereomerenmischungen S_R und S_S.

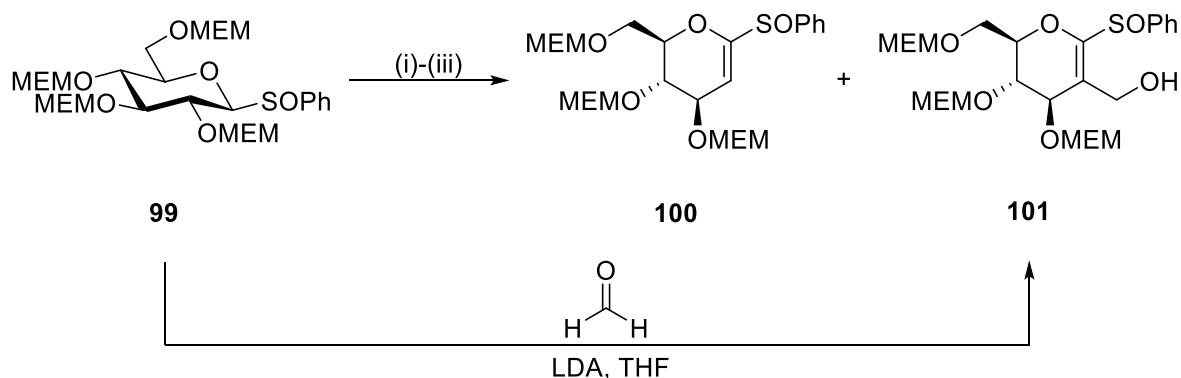


Tabelle 21: Reaktionsbedingungen zur Eliminierung von **99** mit LDA bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

Eintrag	Reagenz	c* [mmol/L]	T [°C]	t [h]	Verhältnis 100 zu 101
(i)	<i>n</i> -BuLi / DPA	78	-78	3	100 (13%) / 101 (42%)
(ii)	LDA in <i>n</i> -Hexan 2M	52	-78	5	100 (72%) / 101 (9%)
(iii)	LDA in <i>n</i> -Hexan 2M	42	-78	5	100 (94%) / 101 (0%)

*Konzentration von **99** in THF. Die Base LDA wurde in 2.5fachem Überschuss eingesetzt.

Eine Erklärung für die Bildung des hydroxymethylierten Glucals **101** ist die Reaktion von Glucal **100** mit einem zweiten Äquivalent LDA und Formaldehyd. Formaldehyd wird durch den Zerfall der abgespaltenen MEM-Schutzgruppe in Lösung gebildet. Durch eine gezielte Reaktion von Glucal **100** mit LDA und Paraformaldehyd konnte diese Reaktion nachgewiesen werden.

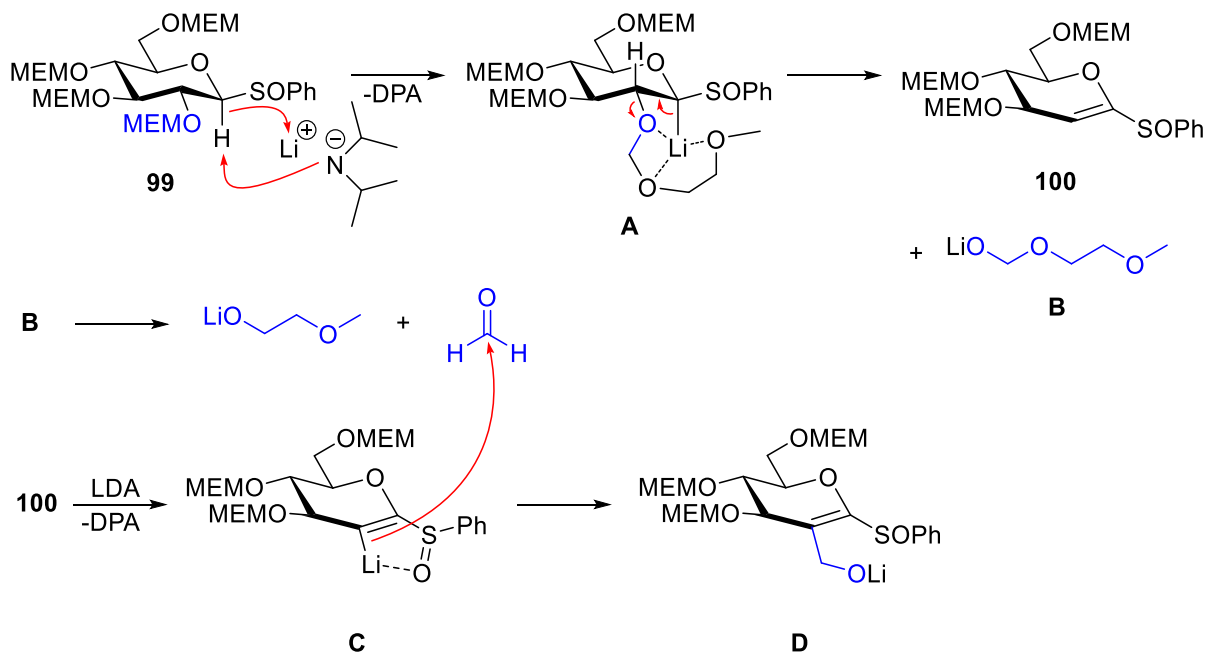
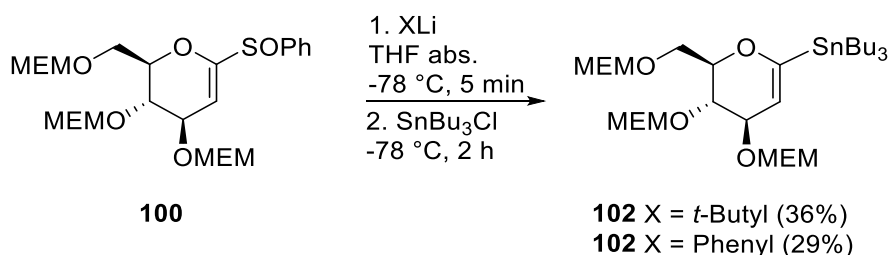


Abbildung 63 In dieser Abbildung ist ein Vorschlag des Reaktionsmechanismus zur Bildung des hydroxymethylierten Glucals **101** über das Sulfinylglucal **100** abgebildet.

Abbildung 63 zeigt einen mechanistischen Vorschlag zur Bildung von **101**. Zunächst wird das Glucal **100** durch eine Lithiierung am anomeren Zentrum (**A**) mit anschließender Eliminierung von Lithiummethoxyethoxymethanolat (**B**) gebildet. **B** zerfällt anschließend in Lithiummethoxyethanolat und Formaldehyd. Durch eine erneute Lithiierung an der C-2 Position des Glucals entsteht das Nukleophil **C**. Dieses kann unter Reaktion mit dem gebildeten Formaldehyd das Lithiumsalz des hydroxymethylierten Glucals **D** bilden. Hohe Konzentrationen in Lösung führen zu einer erhöhten Reaktionswahrscheinlichkeit von **C** mit Formaldehyd. Eine Hydroxymethylierung, ausgehend von einer abgespaltenen MEM-Schutzgruppe, ist bisher nicht bekannt. Lithiierungsreaktionen von α -Methoxyacrylsäuren^[769-770] und 1-Phenylsulfinylglycalen^[760,763,771] mit Lithiumbasen, gefolgt von der Reaktion mit Aldehyden, wurden in der Literatur bereits von R. R. Schmidt beschrieben.

Ausgehend von 1-Phenylsulfinylglucal **100** wurde das MEM-geschützte Stannylglucal **102** zum einen mit *t*-BuLi und zum anderen mit Phenyllithium dargestellt.

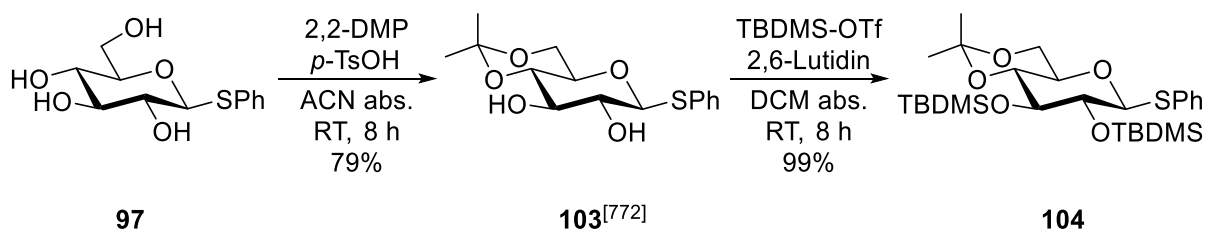


Die Ausbeuten sind in beiden Fällen nicht gut (*t*-BuLi: 36 % PhLi: 29 %). Aufgrund der niedrigen Ausbeute und weil das Stannylglucal **102** in großen Mengen für die anschließende Stille-Kupplungsreaktion benötigt wird, wurde diese Syntheseroute an dieser Stelle nicht weiterverfolgt.

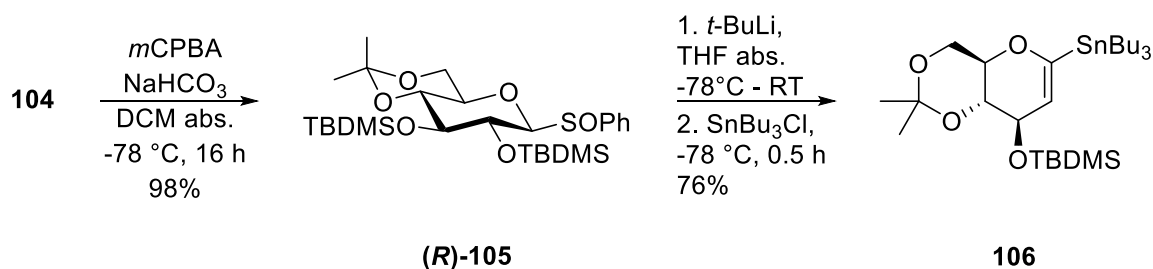
Die Verwendung von 3-trialkylsilyl-4,6-isopropyliden-geschützten Stannylglucalen zur Synthese eines C-glycosylierten Phthalocyanins

In diesem Abschnitt wird die erfolgreiche Hydrierung von C-glycosylierten Phthalonitrilen und die darauffolgende Synthese eines 2,3-disubstituierten C-glycosylierten Zinkphthalocyanins vorgestellt. Obwohl sich zuvor gezeigt hat, dass die Isopropylidenschutzgruppe nicht optimal für Phthalocyanine geeignet ist, wird sie hier verwendet. Der Grund hierfür ist die Geometrie des Glucals, die unter großem Einfluss der Schutzgruppe steht. Die große Stannylgruppe am anomeren Zentrum hat im Vergleich dazu einen vernachlässigbar kleinen Einfluss auf die Geometrie dieser Moleküle.^[674] Wie sich an Phthalonitril **86** herausgestellt hat, ist eine ⁵H₄-Konfiguration des Zuckers für eine Reaktion an der Doppelbindung von Nachteil. Im Vergleich zu per-TIPS-geschützten Glycalen, nehmen 4,6-Isopropylidengeschützte Glycale bevorzugt die ⁴H₅-Konformation ein. Das 4,6-isopropylidengeschützte D-Glucal liegt als *trans*-Decalinsystem vor.^[652,674] Durch diese Geometrie ist die Doppelbindung für syn-Additionen besser zugänglich. Ein weiterer Vorteil an 4,6-isopropylidengeschützten Glucalen ist, dass die 3-Position orthogonal zur Acetalschutzgruppe geschützt und entschützt werden kann.

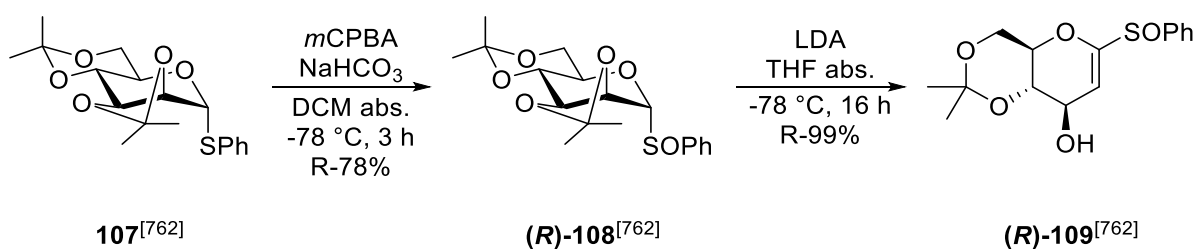
Als Ausgangsverbindungen für die Synthese des 4,6-isopropylidengeschützten Stannylglucals **106** wurden Thiophenylglucose **97** und Thiophenylmannose **107** verwendet. Zucker **97** wurde dabei zunächst mit 2,2-Dimethoxypropan 4,6-isopropyliden- und anschließend mit TBDMS-Triflat 2,3-silylgeschützt (Ausbeute **103**^[772]: 79 %, Ausbeute **104**: 99 %).



Bei der Oxidation zum Sulfoxid (**R**)-**105** musste auch in diesem Fall das Oxidationsmittel *m*CPBA langsam zugegeben werden. So konnte erneut verhindert werden, dass eine Oxidation zum Sulfon stattfindet. In diesem Fall wurde ausschließlich das S_R -Diastereomer gebildet und in einer Ausbeute von 98 % erhalten.

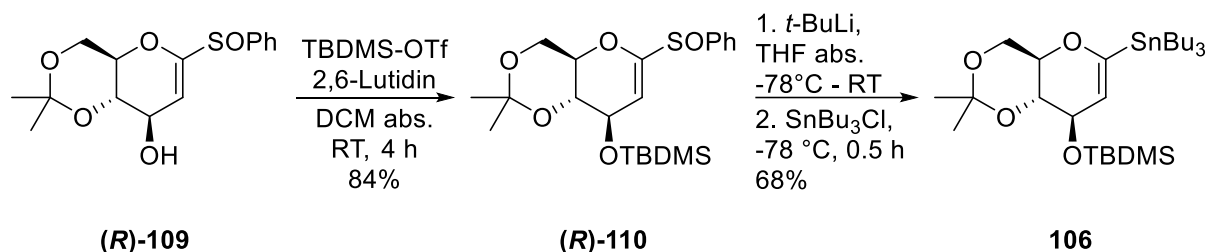


(**R**)-**105** wurde anschließend in einem Schritt mit *t*-BuLi zum Glucal eliminiert, lithiiert und mit Tri-*n*-butylzinnchlorid direkt zu **106** stannyliert (Ausbeute **106**: 76 %). Üblicherweise wird diese Synthese in zwei Schritten durchgeführt.^[666] Da die Synthese von (**R**)-**105** zu **106** in einem Schritt durchgeführt wurde, war es notwendig, die Menge an *t*-BuLi (5 äq.) zu erhöhen. Ein alternativer Syntheseweg zum Stannylglucal **106** geht von der D-Mannose aus. Nach der Synthesevorschrift von Jarowicki^[666] und Gomez^[762] konnte das Sulfoxid (**R**)-**108** über eine Oxidation des 2,3:4,6-diisopropylidengeschützten Thiophenylmannosids in einer Ausbeute von 78 % erhalten werden. In diesem Fall entstand ein S_R/S_S -Diastereomergemisch, das säulenchromatographisch getrennt werden musste.

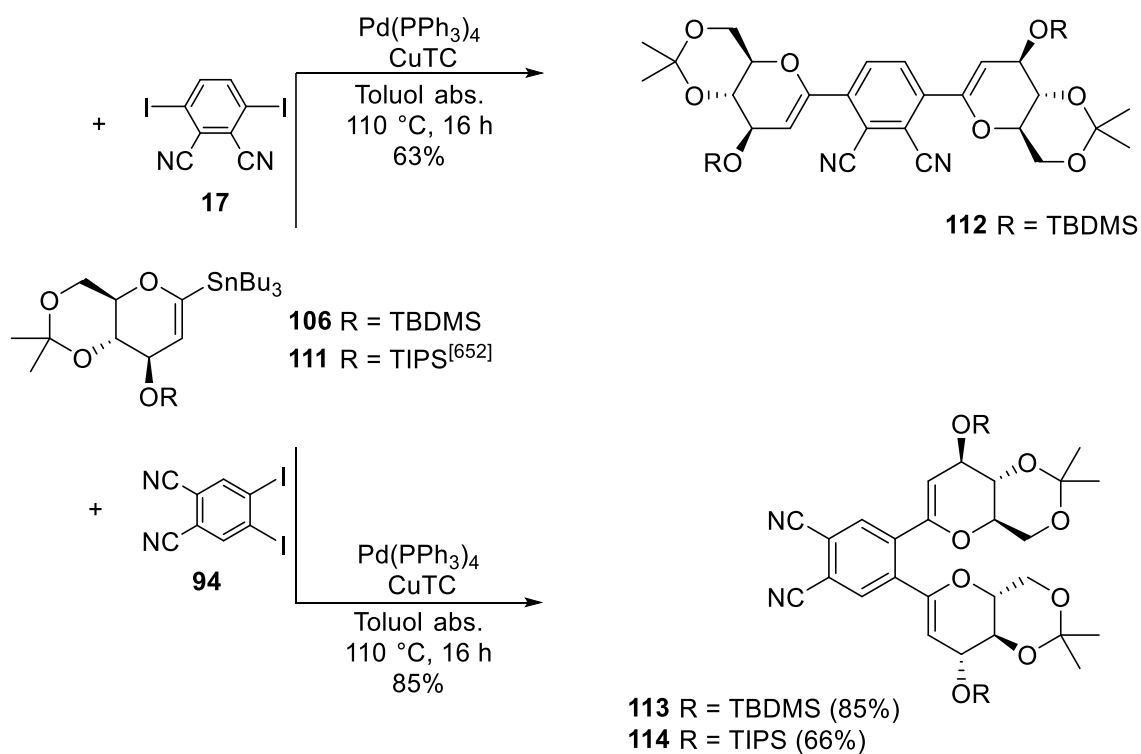


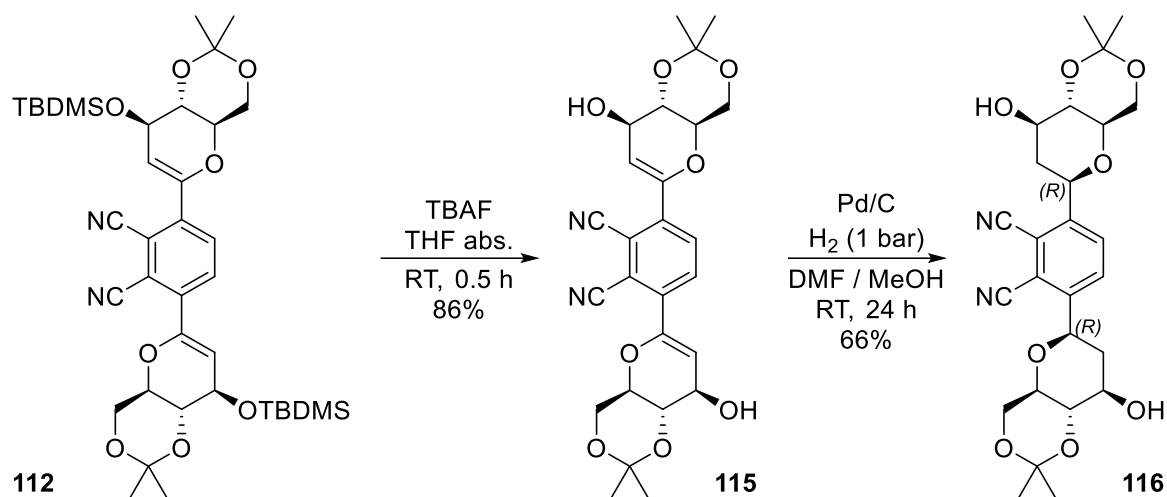
Ausgehend von (**R**)-**108** konnte durch eine Eliminierung mit LDA in THF das Sulfanylglucal (**R**)-**109** in quantitativer Ausbeute erhalten werden. In diesem Fall war eine säulenchromato-

graphische Aufreinigung nicht nötig. Das 3-OH-freie Phenylsulfinylglucal (**R**)-**109** wurde anschließend mit TBDMS-Triflat als Elektrophil und 2,6-Lutidin als Base in DCM geschützt. (**R**)-**110** konnte in einer Ausbeute von 84 % synthetisiert werden. Die Stannylierung mit *t*-BuLi und SnBu₃Cl zu Stannylglucal **106** erfolgte mit 68%iger Ausbeute.

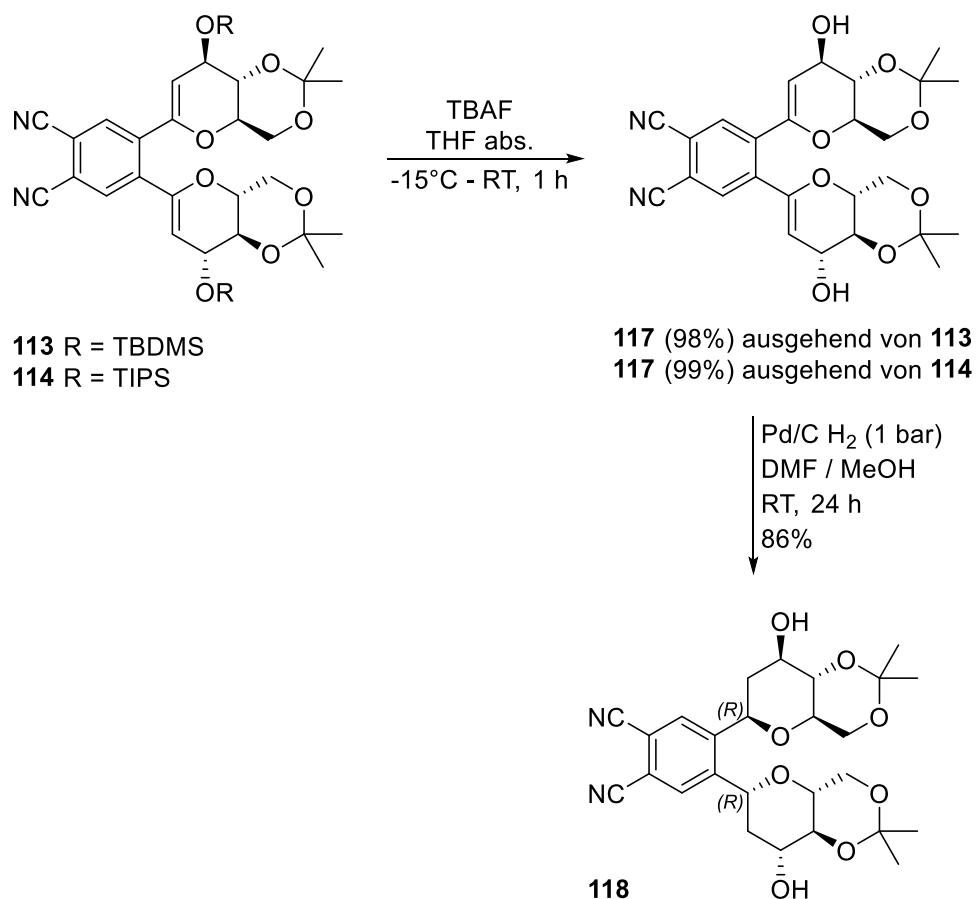


Die Glucal **104**, **105**, **106** und **110** wurden in Zusammenarbeit mit Marius Bayer entwickelt und basierend auf seinen Ergebnissen für diese Arbeit optimiert.^[773] Basierend auf den optimierten Stille-Kupplungsreaktionsbedingungen (Synthese von **86**) wurde das Stannylglucal **106** mit den Aryliodiden **17** und **94** sowie den Katalysatoren Pd(PPh₃)₄ und CuTc in Toluol zur Reaktion gebracht. Des Weiteren wurde das 4,6-*O*-isopropyliden-3-*O*-triisopropylsilylgeschützte Stannylglucal **111**^[652,674,723] synthetisiert und mit 4,5-Diiodo-phthalonitril (**94**) kreuzgekuppelt. Die Ausbeuten für die C-glycosylierten Phthalonitrile **112**, **113** und **114** waren bei dieser Reaktion: 63 % (**112**), 85 % (**113**) und 66 % (**114**). In allen drei Fällen wurden lediglich kleine Mengen an dimerisiertem Glucal gebildet.





Diese konnten ohne weitere Probleme säulenchromatographisch abgetrennt werden. Die 3-silylgeschützten Phthalonitrile **112-114** wurden zunächst mit TBAF in wasserfreiem THF entschützt. Dabei konnten Ausbeuten von 86-99 % erhalten werden. Die höchste Ausbeute bei der oben vorgestellten Hydrierung von **85** zu **90** wurde in einem Gemisch aus DMF und Toluol erzielt (Tabelle 20). Aus Löslichkeitsgründen wurde bei der Hydrierung von **115** und **117** ein Gemisch aus DMF und Methanol verwendet.



In beiden Fällen konnten die hydrierten C-glycosylierten Phthalonitrile **116** und **118** isoliert werden. Der Unterschied der R_F -Werte von Produkten und Edukten war groß genug, um sie säulenchromatographisch zu trennen. Die Hydrierung verlief diastereomerenrein und es bildeten sich ausschließlich die β -C-glycosylierten Produkte. Der Grund für die erfolgreiche Hydrierung des 4,5-disubstituierten Phthalonitrils **117** im Vergleich zum TIPS-geschützten Analoga **86** liegt möglicherweise an der 4H_5 -Konfiguration des isopropylidengeschützten Glucalrestes. Des Weiteren schirmt die ungeschützte Hydroxylgruppe am C-3 des Phthalonitrils **117** die Doppelbindung vor der Annäherung an die Katalysatoroberfläche nicht ab (Abb. 64).

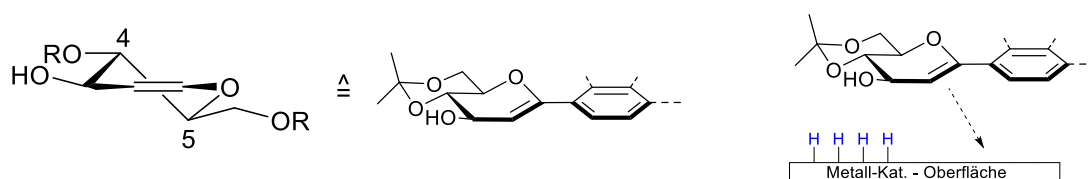


Abbildung 64 Diese Abbildung zeigt die 4H_5 -Konformation des Glucalrestes in **116** und **118**.

Die 5H_4 - und 4H_5 -Konformationen der in diesem Kapitel dargestellten, glucalsubstituierten Phthalonitrile können durch die Kopplungskonstanten im 1H -NMR-Spektrum bestätigt werden (Tabelle 22).^[752] Für die Kopplungskonstanten der jeweiligen Konfiguration gilt:

$$\begin{array}{llll}
 ^5H_4: & ^3J_{H-2,H-3} \geq 5 \text{ Hz} & ^4J_{H-2,H-4} < 2 \text{ Hz} & ^3J_{H-3,H-4} < 2 \text{ Hz} \\
 ^4H_5: & ^3J_{H-2,H-3} \leq 2 \text{ Hz} & ^4J_{H-2,H-4} \text{ entfällt} & ^3J_{H-3,H-4} > 7 \text{ Hz}
 \end{array}$$

Tabelle 22 Auflistung der H-2- und H-3-Kopplungskonstanten der C-glycosylierten Phthalonitrile.

Verb.	Schutzgruppen an C-3,4,6	$^3J_{H-2,H-3}$ (Hz)	$^4J_{H-2,H-4}$ (Hz)	$^3J_{H-3,H-4}$ (Hz)
85	C-3,4,6: O-TIPS	5.3	1.3	–
86	C-3,4,6: O-TIPS	4.4	0.8	–
113	C-3: OTBDMS; C-4,6: O-CMe ₂	2.2	–	7.4
114	C-3: OTIPS; C-4,6: O-CMe ₂	2.2	–	7.2
117	C-3: OH; C-4,6: O-CMe ₂	2.3	–	–
112	C-3: OTBDMS; C-4,6: O-CMe ₂	2.4	–	7.1
115	C-3: OH; C-4,6: O-CMe ₂	2.4	–	–

Die Kristallstruktur des Phthalonitrils **114** zeigt die *trans*-Decalinstruktur des isopropyliden-geschützten Glucalrestes. Des Weiteren wird deutlich, wie stark abschirmend die TIPS-Schutzgruppe und die ortho-Substitution der Glucal auf die Doppelbindung zwischen C-1 (C159) und C-2 (C160) wirkt.

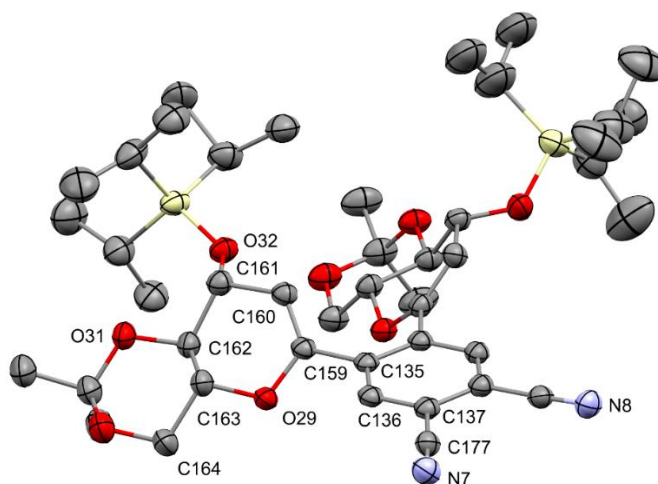


Abbildung 65 Diese Abbildung zeigt die Kristallstruktur von Phthalonitril **114**. R-Wert: 7.8.

Um eine erneute Schützung der Hydroxylgruppe des β -C-glycosylierten Phthalonitrils **118** zu umgehen, wurde zunächst versucht, das Phthalocyanin **119** auf direktem Weg herzustellen. Allerdings konnte das Produkt auf diesem Weg nicht isoliert werden. Der Grund hierfür ist sicherlich die freien Hydroxylgruppen, die in Konkurrenz zu *n*-Pentanol bei der Reaktion stehen. Aus diesem Grund wurde das Phthalonitril **118** mit TIPS-Triflat erneut geschützt und mit einer Ausbeute von 97 % isoliert. In einer statistischen Kondensation mit unsubstituiertem Phthalonitril konnte das β -C-glycosylierte Phthalonitril **121** in einer hervorragenden Ausbeute von 52 % unter Tomoda-Bedingungen tetramersiert werden. In einer Lösung aus TBAF in THF wurde das Phthalocyanin **121** mit einer 92%igen Ausbeute zu **119** entschützt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des vollständig geschützten Phthalocyanins **121** zeigten in CDCl_3 , CDCl_3 mit Pyridin- d_5 und in 1,1,2,2-Tetrachlorethan- d_2 bei 100 °C stets das Vorliegen von monomeren, nicht aggregierten Phthalocyaninen. Das silylentschützte Pc **119** zeigt ebenfalls in Aceton- d_6 das Vorliegen von monomeren, nicht aggregierten Phthalocyaninen. In Abbildung 66 sind die UV/Vis- und CD-Spektren dargestellt. Das UV/Vis-Spektrum von **119** zeigt ein typisches Absorptionsspektrum eines monomeren Metallphthalocyanins. Die Q-Bande liegt in DMSO bei 675 nm, die vibronische Bande bei 645 sowie 609 nm und die Soretbande bei 344 nm. Der Unterschied der Q-Bande in DMSO im CD-Spektrum von 3 nm wird durch die höhere

Konzentration bei der CD-Messung hervorgerufen. Es ist deutlich zu erkennen, dass in Chloroform und in DMSO keinerlei Circular dichroismus vorliegt.

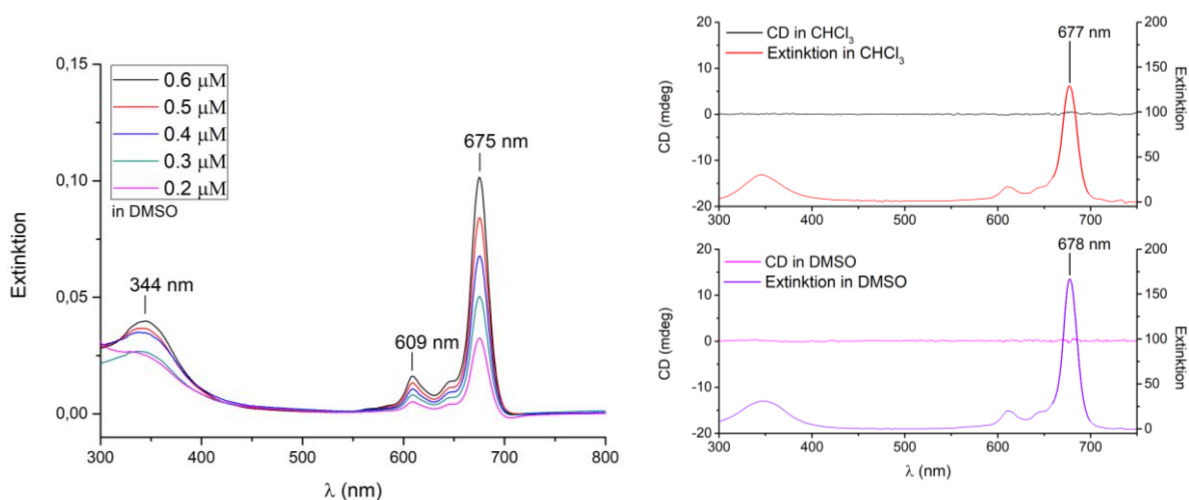
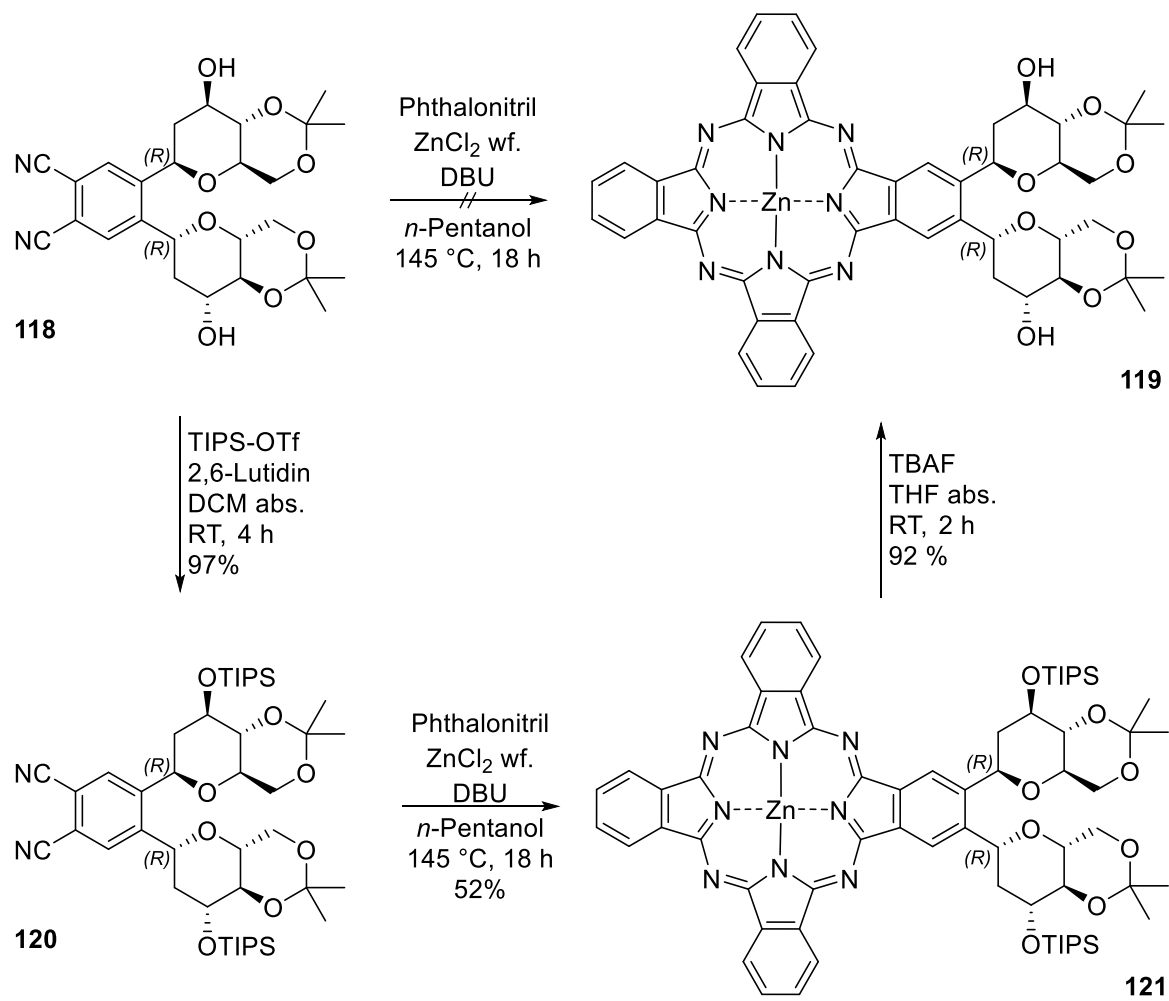


Abbildung 66 Links: UV/Vis-Spektrum des Phthalocyanins **119** in DMSO. Rechts: CD-Spektren in Chloroform und DMSO.

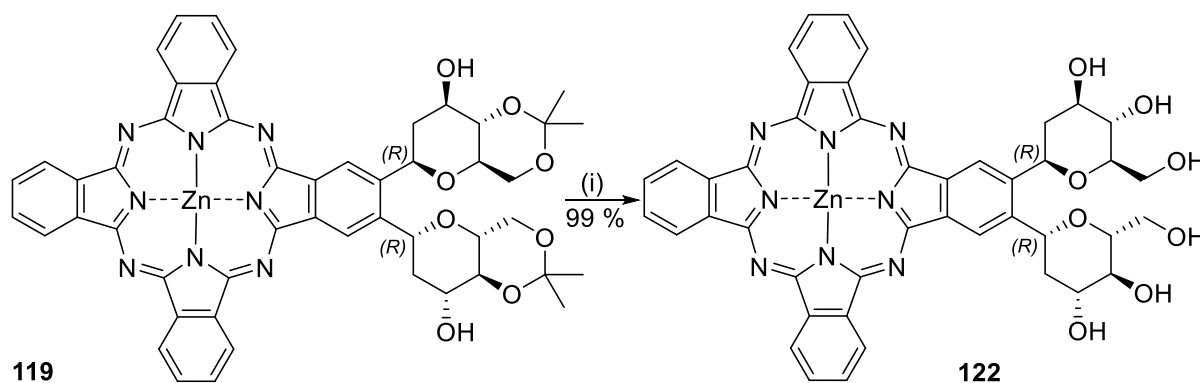
In Tabelle 23 sind die photophysikalischen Parameter der nicht-wasserlöslichen C-C-geknapften, 2,3-disubstituierten Phthalocyanine **87** und **119** zusammengefasst.

Tabelle 23 Distubstituierte (2,3-) C-C-geknapfte, geschützte AB₃-Zn(II)Pcs.

Verb.	LM	λ_{\max} nm (log ϵ)	$\lambda_{\text{em,max}}$ (nm) ^[a]	$\lambda_{\text{exc,max}}$ (nm) ^[b]	Δ_{Stokes} (nm)	τ_{F} (ns)	Φ_{F}	τ_0 ^[e] (ns)	k_{F} ^[f] (10^8 s^{-1})
87	CHCl ₃	678 (5.30), 648 (4.49) 611 (4.52), 346 (4.81)	686	678	8	2.8	0.26	10.8	0.9
119	DMSO	675 (5.23), 645 (4.36) 609 (4.43), 344 (4.82)	682	675	7	–	0.26	–	–

Die spektroskopischen Messungen wurden aufgrund der unterschiedlichen Löslichkeit von **87** und **119** in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt. Da sich jedoch gezeigt hat, dass beide Verbindungen in Chloroform als auch in DMSO nicht aggregiert vorliegen, können die Werte trotzdem miteinander verglichen werden. Aufgrund eines Geräteumbaus konnte τ_{F} und die damit verbundenen Parameter τ_0 und k_{F} nicht mehr bestimmt werden. Die Emissionsmaxima der Phthalocyanine **87** und **119** liegen bei 686 und 682 nm. Die Fluoreszenz-Quantenausbeuten Φ_{F} der beiden Phthalocyanine stimmen exakt miteinander überein. Dies verdeutlicht, dass die unterschiedliche Substitution am Makrozyklus in beiden Fällen zu vernachlässigen ist. Erfreulicherweise liegen die Φ_{F} mit 0.26 deutlich höher als die der triazolsubstituierten Pcs. Die Φ_{F} von **87** und **119** übertreffen die Photofrin und DVDMS um den Faktor 10.^[369] Aufgrund der niedrigen Aggregationstendenz der C-C-geknapften Moleküle wird der angeregte Zustand mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit als bei den triazolverknüpften Pcs gequencht.

Die Entschützung von **119** zum wasserlöslichen Phthalocyanin **122** konnte in einer hervorragenden Ausbeute von 99 % realisiert werden.



(i) TFA, THF, H₂O, -5°C - RT, 2 h

Die Isopropylidenschutzgruppen ließen sich in diesem Fall ohne Probleme entfernen. Es konnte im Vergleich zu den Entschützungsreaktionen in Kapitel 2.3 keinerlei Zersetzung beobachtet werden. In Abbildung 67 sind die Absorptionsspektren des C-glycosylierten Phthalocyanins **122** zu sehen.

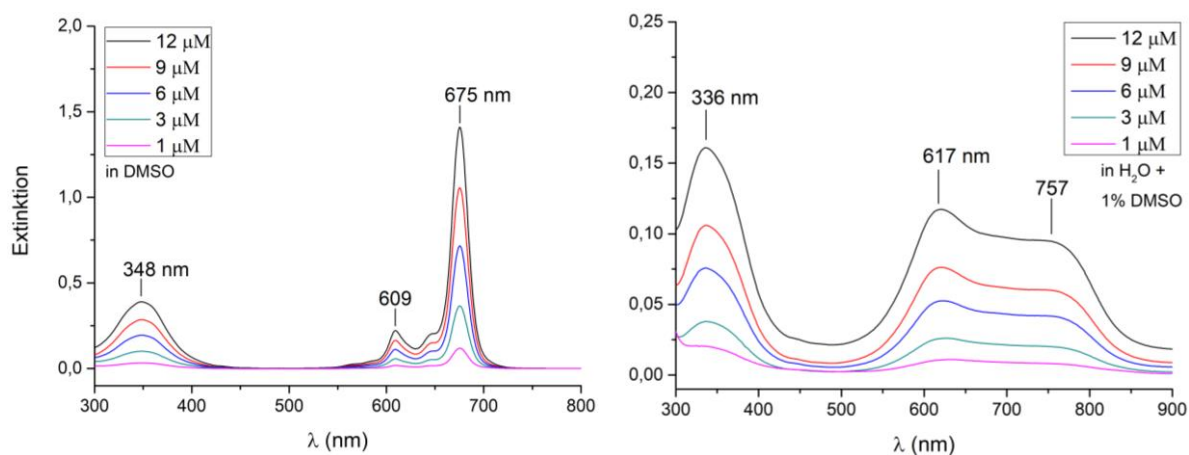


Abbildung 67 UV/Vis-Spektren des C-glycosylierten Phthalocyanins **122** in DMSO und in H₂O mit 1% zugeseztem DMSO.

Die UV/Vis-Spektren in DMSO zeigen auch in diesem Fall keinerlei Unterschied zu den geschützten Vorstufen von **122**. Die Schutzgruppen haben somit keinen Einfluss auf die photophysikalischen Parameter. Das Absorptionsspektrum in Wasser (mit 1% DMSO) zeigt, dass die Phthalocyanine in Wasser teilweise aggregiert vorliegen. Dies liegt an der Ausbildung von Wasserstoffbrücken. Die UV/Vis-Parameter von ZnPc **122** können Tabelle 24 entnommen werden. Im Gegensatz zu allen bisher in dieser Arbeit vorgestellten, wasserlöslichen Phthalocyaninen zeigt das ZnPc **122** in DMF-d₇ im ¹H-NMR-Spektrum bei Raumtemperatur und bei 100 °C keinerlei Aggregation.

Tabelle 24 UV/Vis-Parameter des vollständig entschützten C-C-geknüpften AB₃-Zn(II)Pcs **122**.

Verb.	λ_{\max} nm (log ϵ) (DMSO)	λ_{\max} nm (log ϵ) H ₂ O+ 1% DMSO
122	675 (5.08), 645 (4.22), 609 (4.27), 348 (4.51)	757 (3.82), 617 (3.93), 336 (4.07)

2.6 Cytotoxizität und photodynamische Wirkung der Zn(II)phthalocyanine

In diesem Kapitel werden die Cytotoxizitätstests (in vitro) an menschlichen Keratinozyten vorgestellt. Diese wurden von Dr. Nikolai Siemens durchgeführt. Es wurden alle in dieser Arbeit dargestellten, entschützten Phthalocyanine (32-34, 38-40, 44-46, 61, 69, 73 und 122) untersucht. Im Genauen wurde die Dunkeltoxizität, die photodynamische Wirkung unter Bestrahlung mit Rotlicht und die Zellaufnahme untersucht. Alle Messungen wurden dreimal durchgeführt. Die experimentellen Messbedingungen sind in Kapitel 4.1 beschrieben. Die verwendeten Phthalocyanine wurden in einer wässrigen Lösung mit 0.25 % DMSO eingesetzt. Die Dunkeltoxizitäten wurden in den Konzentrationen 0.3, 0.6, 1.2 und 2.5 $\mu\text{g} / \text{mL}$ untersucht und sind in Abbildung 68 dargestellt. In allen Fällen ist keine Dunkeltoxizität vorhanden. Lediglich für die Verbindungen 61 und 69 liegen die Werte in der Konzentration von 2.5 $\mu\text{g} / \text{mL}$ über einer Cytotoxizität von 10 %. Cytotoxizitäten unter 10 % werden in Cytotoxizitätsstudien als Hintergrund wahrgenommen.

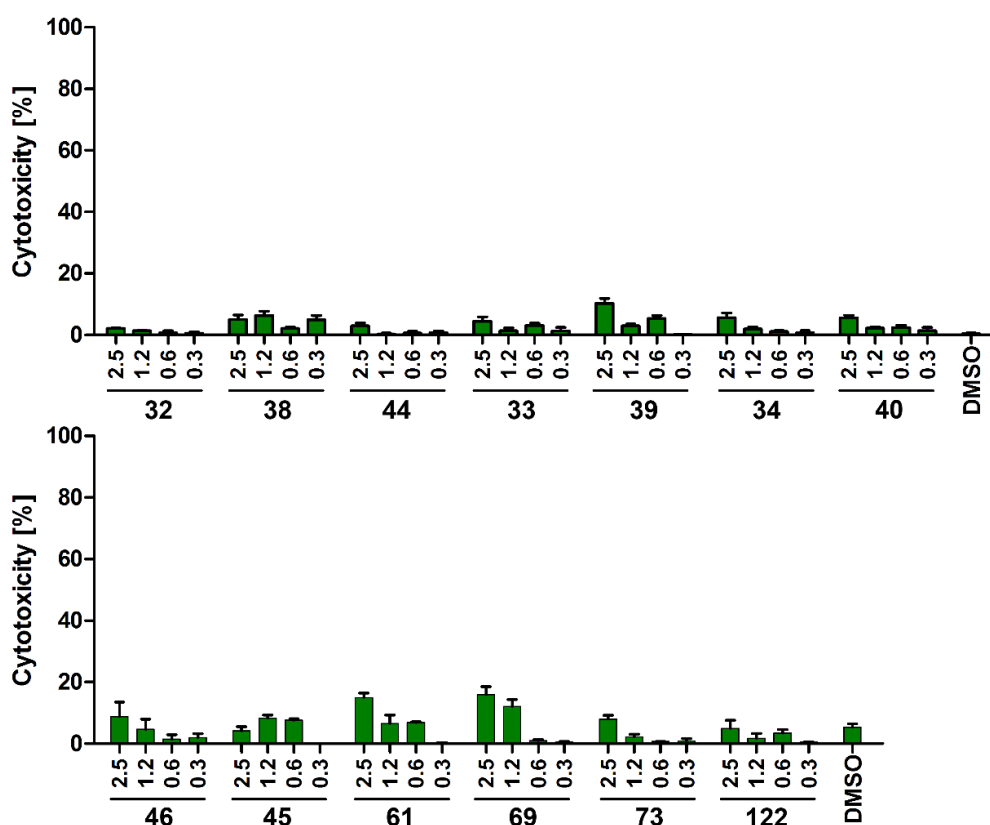


Abbildung 68 In dieser Abbildung sind Dunkel-Cytotoxizitätstests der in dieser Arbeit vorgestellten entschützten Pcs dargestellt. Als Testzellen wurden menschliche Keratinozyten des Typs (N/TERT-1) verwendet. Die Konzentrationen waren 0.3-2.5 $\mu\text{g} / \text{mL}$ (Durchführung siehe Kap. 4.1). DMSO wurde in allen Fällen als unbehandelte Kontrolle verwendet.

Da bei einer Konzentration von 0.3 $\mu\text{g} / \text{mL}$ Phthalocyanin keinerlei Dunkeltoxizität vorlag, wurden die Zellen für die Photobehandlung ebenfalls mit dieser Konzentration stimuliert. Abbildung 69 (oben) zeigt die Cytotoxizitäten der Phthalocyanine ohne (grüne Balken) und mit Rotlichtbehandlung (rote Balken).

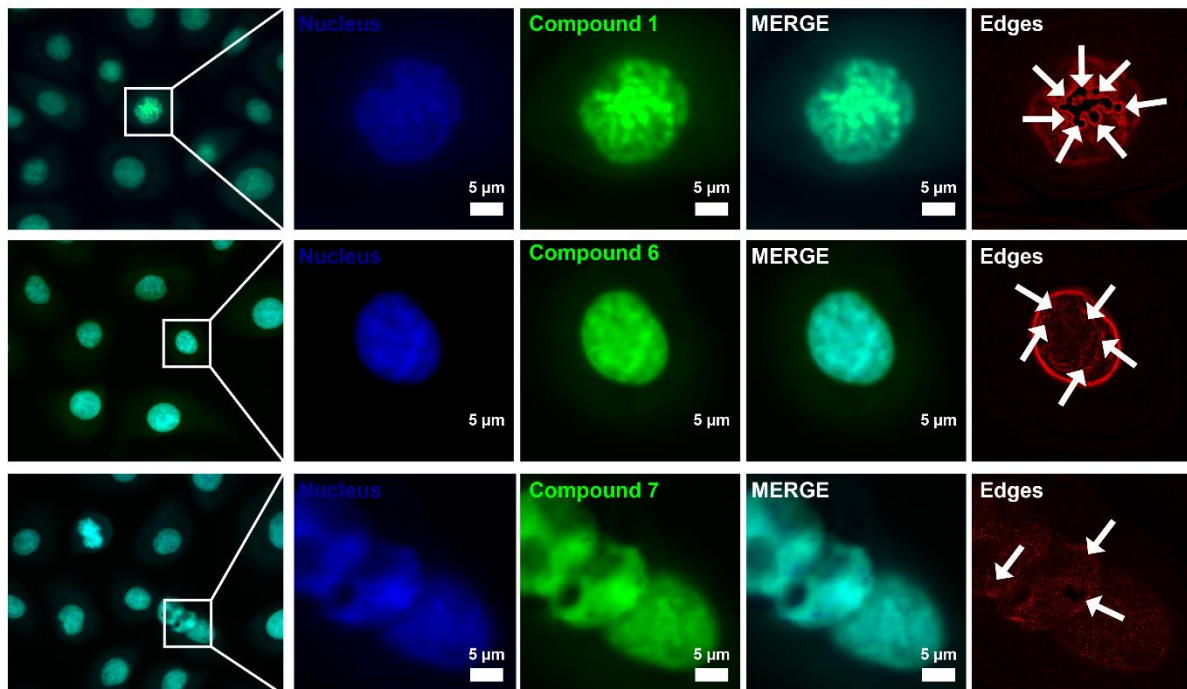
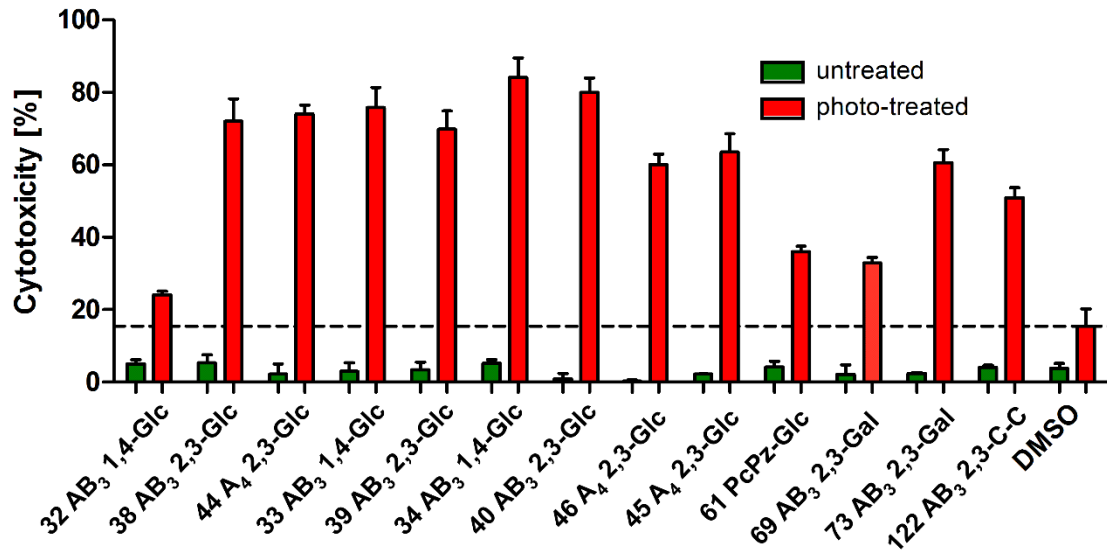
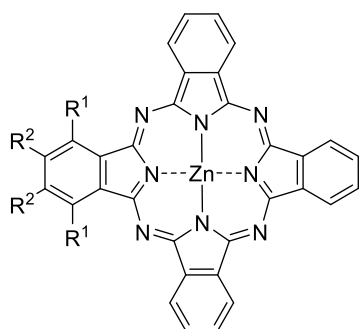


Abbildung 69 Oben: stellt die Messung Cytotoxizität (%) nach einem 15 min IR-Belichtungsintervall dar (Photodynamische Wirkung). Rote Balken: Photobehandelt. Grün: Referenz ohne Photobehandlung. Unten: Fluoreszenzmikroskopischen Aufnahmen von Pc **32** (oben, Compound 1), Pc **34** (mitte, Compound 6) und Pc **40** (unten, Compound 7). Die Moleküle akkumulieren im Zellkern der Keratinozyten. Die Zellkerne sind blau und die Verbindungen grün dargestellt. Rechts in dieser Abbildung sind die genauen Anreicherungsorte mit Pfeilen hervorgehoben.

Das Bestrahlungsintervall mit Rotlicht betrug in jedem Fall 15 min. Abbildung 69 (oben) ist zu entnehmen, dass alle Phthalocyanine (**32-34**, **38-40**, **44-46**, **61**, **69**, **73**, und **122**) photodynamisch wirksam sind. In jedem Fall ist die Phototoxizität höher als die des unbehandelten Standards (DMSO). Die höchsten Cytotoxizitäten weisen die zwei methylglycosylierten AB₃-Pcs **34** und **40** auf. Es ist kein direkter Zusammenhang zwischen der Toxizität und den unterschiedlichen Substituenten am Phthalocyanin zu erkennen. Die niedrigsten Phototoxizitäten weisen das Tetrabenzoporphyrin **61** und das galactosubstituierte Pcs **69** auf. Im Fall von **61** spielt sicherlich die niedrige Fluoreszenz-Quantenausbeute (Kap. 2.2) und im Falle von **69** das Vorliegen eines anomeren Gemisches eine entscheidende Rolle. Mit der Ausnahme von **32**, **61** und **69**, haben alle Phthalocyanine bei einer Konzentration von 0.3 µg / mL sehr gute Photocytotoxizitäten. Sie sind mit bekannten glycosubstituierten Phthalocyaninen bei dieser Konzentration vergleichbar.^[404,594] In Abbildung 69 unten sind die fluoreszenz-mikroskopischen Aufnahmen der Keratinozyten nach Stimulation mit den drei Pcs **32**, **34** und **40** dargestellt. Die Einschleusung in die Keratinozyten war in allen Fällen nicht besonders hoch. Dieses Verhalten wurde bereits von Soares und Mitarbeitern im Falle von etherver-knüpften, galactosubstituierten Pcs beobachtet.^[404] Alle hier vermessenen Phthalocyanine akkumulieren im Zellkern. Die Pfeile zeigen das Vorliegen von akkumulierten Phthalocyaninmolekülen im Zellkern (Edges) an. Da in diesem Fall kein Laser, sondern eine Fluoreszenzlampe eingesetzt wurde, überlagern die blauen und grünen Kanäle etwas. Um die Qualität der Bilder zu verbessern, wurde eine Edge-Analyse für die Zellkerne durchgeführt. Überraschenderweise zeigen die in dieser Arbeit synthetisierten, potentiellen Photosensibilisatoren trotz der niedrigen zellulären Aufnahme eine starke photodynamische Aktivität unter Rotlicht.

3 Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung von wasserlöslichen, glycokonjugierten Phthalocyaninen und eines Tribenzoporphyrzins, die als Photosensibilisatoren in der Photodynamischen Therapie eingesetzt werden können. Als biokompatible Phthalocyanin-substituenten wurden die Kohlenhydrate D-Glucose, D-Galactose und 2-Desoxy-D-glucose verwendet. Phthalocyanine dieser Art sind potenzielle Photosensibilisatoren der 3. Generation. Die in dieser Arbeit synthetisierten, wasserlöslichen Phthalocyanine entsprechen entweder dem disubstituierten AB₃- (**32-34**, **38-40**, **69** und **122**) oder dem oktasubstituierten A₄-Phthalocyanintyp (**44-46** und **73**). Die AB₃-Phthalocyanine sind amphiphiler und können in höheren Ausbeuten als die A₄-Phthalocyanine synthetisiert werden. Durch die acht Substituenten aggregieren Letztere jedoch weniger in Lösung.



32 R² = H, R³ = *n*-Pentyl, R¹ =

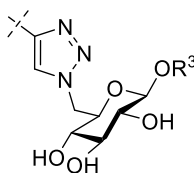
33 R² = H, R³ = Cyclohexyl, R¹ =

34 R² = H, R³ = Methyl, R¹ =

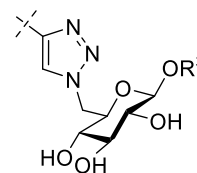
38 R¹ = H, R³ = *n*-Pentyl, R² =

39 R¹ = H, R³ = Cyclohexyl, R² =

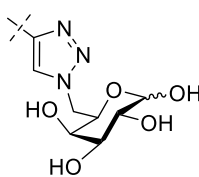
40 R¹ = H, R³ = Methyl, R² =



D-Glucose

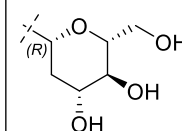


69 R² = H, R¹ =

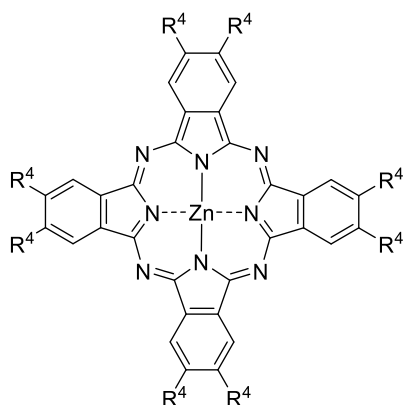


D-Galactose

122 R¹ = H, R² =



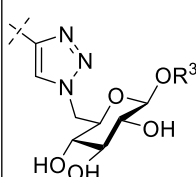
2-Desoxy-D-glucose



44 R³ = *n*-Pentyl, R⁴ =

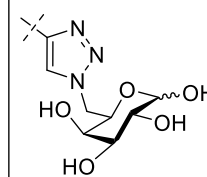
45 R³ = Cyclohexyl, R⁴ =

46 R³ = Methyl, R⁴ =



D-Glucose

73 R⁴ =

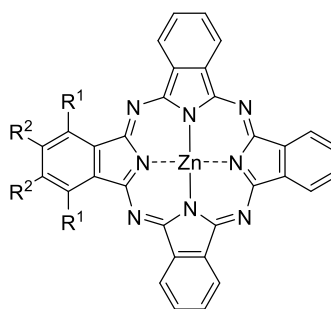
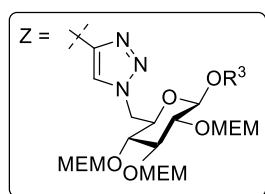


D-Galactose

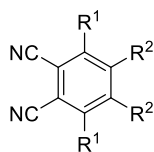
Die in dieser Arbeit dargestellten, glykokonjugierten Phthalocyanine enthalten Zink(II) als Zentralatom, da es physiologisch verträglich ist und sich positiv auf die Photoeigenschaften der Phthalocyanine auswirkt.

D-Glucose als biokompatibler Substituent am Pc

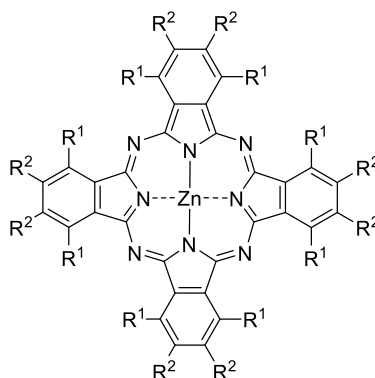
Die D-Glucose-basierten Zn(II)phthalocyanine **32-34**, **38-40** und **44-46** wurden aus den MEM-geschützten, oktasubstituierten A₄- und den disubstituierten AB₃-Pcs **29-31**, **35-37**, **41-43** in Ausbeuten von 78-98 % dargestellt. Die MEM-Schutzgruppe hat sich bei der Tetramerisierung der Phthalocyanine und der anschließenden Entschützung, die ohne weitere Aufreinigung durchgeführt werden konnte, bewährt. Unter Tomoda-Bedingungen wurden die ZnPcs **29-31**, **35-37** und **41-43** wiederum aus den triazolverbrückten, diglucosubstituierten Phthalonitrilen **23-28** in Ausbeuten von 11-47 % synthetisiert. Um die Amphiphilie der resultierenden Phthalocyanine zu erhöhen und Anomerengemische sowie eine Aggregation in Lösung zu verhindern, wurden *n*-Pentyl, Cyclohexyl und Methyl als Aglycone an den Kohlenhydraten verwendet. Die Entschützung der α -oktasubstituierten, MEM-geschützten ZnPcs (**47-49**) war nicht erfolgreich. Die α -Substitutionsposition am Phthalocyanin erhöht die Spannung dieser Moleküle und führte zu einem Zerfall des Tetrapyrrolmakrozyklus.



- 29** R² = H, R³ = *n*-Pentyl, R¹ = Z
30 R² = H, R³ = Cyclohexyl, R¹ = Z
31 R² = H, R³ = Methyl, R¹ = Z
35 R¹ = H, R³ = *n*-Pentyl, R² = Z
36 R¹ = H, R³ = Cyclohexyl, R² = Z
37 R¹ = H, R³ = Methyl, R² = Z



- 23** R² = H, R³ = *n*-Pentyl, R¹ = Z
24 R² = H, R³ = Cyclohexyl, R¹ = Z
25 R² = H, R³ = Methyl, R¹ = Z
26 R¹ = H, R³ = *n*-Pentyl, R² = Z
27 R¹ = H, R³ = Cyclohexyl, R² = Z
28 R¹ = H, R³ = Methyl, R² = Z



- 41** R¹ = H, R³ = *n*-Pentyl, R² = Z
42 R¹ = H, R³ = Cyclohexyl, R² = Z
43 R¹ = H, R³ = Methyl, R² = Z
47 R² = H, R³ = *n*-Pentyl, R¹ = Z
48 R² = H, R³ = Cyclohexyl, R¹ = Z
49 R² = H, R³ = Methyl, R¹ = Z

Die Auswertung der spektroskopischen Daten (UV/Vis-, CD-, MALDI-, NMR-Spektroskopie) hat ergeben, dass die drei Aglycone (*n*-Pentyl, Cyclohexyl, Methyl) keinen entscheidenden Einfluss auf die Aggregation der Phthalocyanine in Lösung haben. Der Triazollinker hat sich zwar in der Synthese bewährt, weist jedoch Nachteile bezüglich der Aggregation in Lösung auf. Es konnte gezeigt werden, dass das 1,2,3-Triazol die Aggregation der Zn(II)phthalocyanine in nicht koordinierenden Lösungsmitteln fördert. Dies erfolgt durch Koordination eines Stickstoffatoms des 1,2,3-Triazollinkers auf ein Zinkatom eines benachbarten Phthalocyanins. CD-spektroskopische Untersuchungen der glucokonjugierten Phthalocyanine haben ergeben, dass die unsymmetrischen AB₃-Phthalocyanine **32-34** und **38-40** in Chloroform helikale Aggregate bilden (positiver Cotton-Effekt).

Die MEM-geschützten 8 α -Pcs weisen zwar die langwelligsten Absorptionsmaxima ($\lambda_{\text{max}} = 740$ nm) unter den in dieser Arbeit dargestellten Phthalocyaninen auf, sind jedoch nicht für den Einsatz als Photosensibilisatoren geeignet. Sie zersetzen sich bei der Entschützung und haben weitaus schlechtere Fluoreszenzeigenschaften als die glucokonjugierte 8 β -, 2 α - und 2 β -Pcs.

Folglich wurden neun entschützte, triazolverbrückte, glucokonjugierte Zinkphthalocyanine dargestellt (Aglycon: *n*-Pentyl: **32**, **38**, **44**, Cyclohexyl: **33**, **39**, **45**, Methyl **34**, **40**, **46**). Die glucosubstituierten AB₃-Pcs sind wegen der sechs freien Hydroxylgruppen schlechter wasserlöslich als die A₄-Pcs mit 24. Die Absorptionsmaxima der wasserlöslichen Pcs liegen zwischen 700 und 681 nm und weisen außerordentlich hohe molare Extinktionskoeffizienten von bis zu 5.5 (log ϵ) auf. Photophysikalisch verhalten sie sich in DMSO wie folgt:

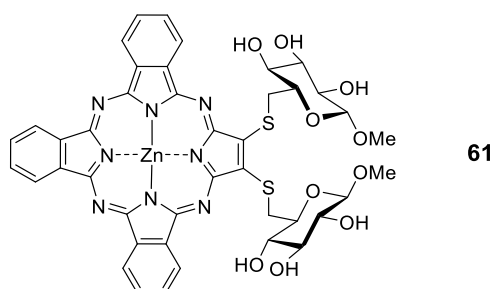
$$\lambda_{\text{max, Absorption}} \text{ (in nm): } 8\beta\text{-Pc (700)} > 2\alpha\text{-Pc (686)} > 2\beta\text{-Pc (681)}$$

$$\lambda_{\text{max, Emission}} \text{ (in nm): } 8\beta\text{-Pc (708)} > 2\alpha\text{-Pc (700)} > 2\beta\text{-Pc (692)}$$

$$\tau_{\text{F}} \text{ (in ns): } 2\beta\text{-Pc (2.7)} \geq 8\beta\text{-Pc (2.6)} > 2\alpha\text{-Pc (2.3)}$$

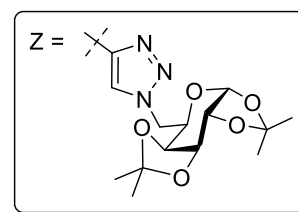
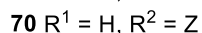
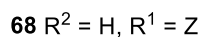
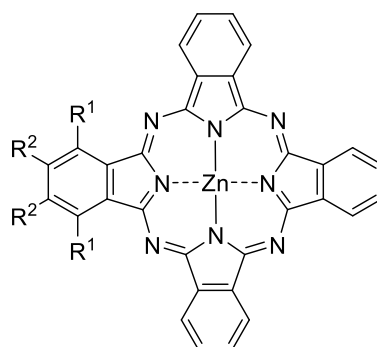
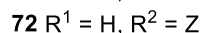
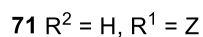
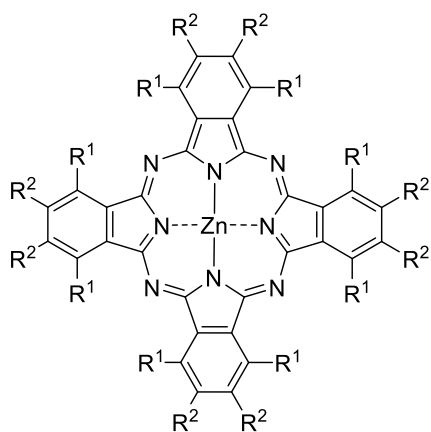
$$\Phi_{\text{F}}: 8\beta\text{-Pc } (\sim 0.2) \approx 2\beta\text{-Pc } (\sim 0.2) > 2\alpha\text{-Pc } (\sim 0.12)$$

Neben den glucosubstituierten Pcs wurde das thioetherverbrückte, glucosubstituierte Tribenzoporphyrin **61** dargestellt, das jedoch fast vollständig seine Fluoreszenz quencht ($\Phi_{\text{F}} = 0.01$).



D-Galactose als biokompatibler Substituent am Pc

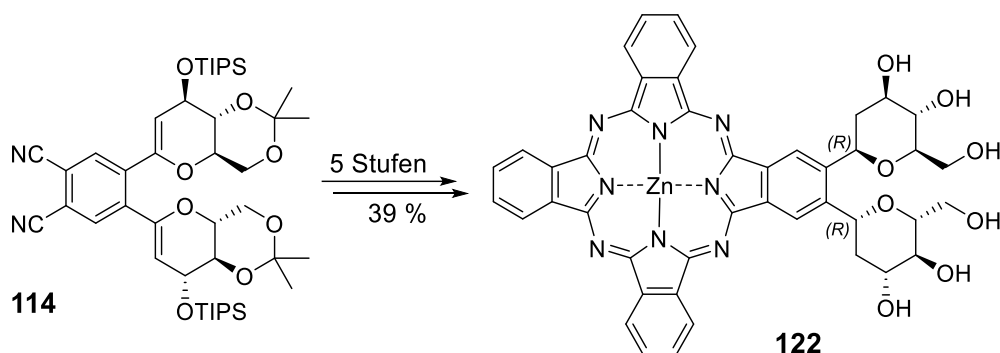
Um den Einfluss der 1,2,3-Triazole auf die Aggregation in Lösung näher zu untersuchen, wurden vier isopropylidengeschützte, galactosubstituierte Zn(II)phthalocyanine synthetisiert. Dabei entspricht das Substitutionsmuster an den Phthalocyaninen **68**, **70**, **71** und **72** dem der di- und oktaglucosubstituierten Phthalocyanine. Durch die starre Geometrie der isopropylidengeschützten Galactosesubstituenten kristallisieren die Phthalocyanine **68**, **70**, **71** und **72** besser als die glucosubstituierten Zn(II)phthalocyanine. Folglich konnte durch die Kristallstruktur von Phthalocyanin **70** die Beteiligung der 1,2,3-Triazole an der Aggregation eindeutig belegt werden. Im Festkörper bilden sich antiparallel angeordnete Phthalocyanindimere, die durch die Koordination zwischen Triazolstickstoff und Zink stabilisiert werden. Durch die π - π -Wechselwirkungen zwischen den unpolaren, aromatischen Makrozyklen der Dimere bilden sich seitlich versetzte, stufenförmige *J*-Aggregate.



Die Untersuchung des Circular Dichroismus der isopropylidengeschützten AB_3 -Pcs **68** und **70** in Chloroform hat in beiden Fällen ergeben, dass diese Phthalocyanine helikal aggregieren. Der gegenläufige Cotton-Effekt der α - beziehungsweise β -substituierten AB_3 -Pcs **68** und **70** führt zu dem Schluss, dass diese beiden AB_3 -Phthalocyanine supramolekulare Helices mit entgegengesetzter Drehrichtung bilden. Die weitere CD-spektroskopische Auswertung dieser Phthalocyanine hat ergeben, dass sogar die okta- β -substituierten A_4 -Pcs Helices in Lösung bilden. Die photophysikalischen Parameter wie $\lambda_{\text{max, Absorption}}$, $\lambda_{\text{max, Emission}}$, τ_{F} und Φ_{F} der galactosubstituierten Pcs **68**, **70**, **71** und **72** sind vergleichbar mit den Parametern der jeweiligen glucosubstituierten ZnPcs. Die Entschützung der Isopropylidenschutzgruppen war nur bei den Phthalocyaninen **69** und **73** erfolgreich.

2-Desoxy-D-glucose als biokompatibler Substituent am Pc

Um die starke Aggregation in Lösung, die durch den 1,2,3-Triazollinker hervorgerufen wird, zu verhindern, wurde das C-C-verbrückte, wasserlösliche, 2-desoxy-glucosubstituierte AB₃-Phthalocyanin **122** synthetisiert. Ausgehend von Phthalonitril **114** konnte es in einer Gesamtausbeute von 39 % über 5 Stufen erhalten werden. Dinitril **114** wurde über eine Stille-Kupplung erhalten. Durch die Kombination der orthogonalen Isopropyliden- und Silylschutzgruppen am Phthalonitril **114** konnten die Enolether-Doppelbindungen, vor der Tetramerisierung zu **122**, mit einer 86%igen Ausbeute hydriert werden.



Die Untersuchung des Aggregationsverhaltens und der photophysikalischen Eigenschaften mittels NMR-, CD- und UV/Vis-Spektroskopie haben gezeigt, dass die C-glycosylierte AB₃-Phthalocyanine keine Aggregate in nicht koordinierenden Lösungsmitteln bilden. Aus diesem Grund ist diese glykokonjugierte Phthalocyaninklasse besser für den Einsatz als Photosensibilisatoren geeignet als die triazolverknüpften, glucokonjugierten Phthalocyanine. Phthalocyanin **122** und die 4,6-isopropylidengeschützte Vorstufe **119** haben hervorragende photophysikalische Eigenschaften. Besonders die hohe Fluoreszenz-Quantenausbeute ist für die PDT wichtig und das Phthalocyanin **119** hatte mit $\Phi_F = 0.26$ die höchste gemessene in dieser Arbeit. Die in dieser Arbeit dargestellten C-glycosylierten Phthalocyanine sind die ersten Verbindungen dieser Phthalocyaninklasse.

Cytotoxizität und Photodynamische Wirkung

Durch Cytotoxizitätsstudien an menschlichen Keratinozyten hat sich gezeigt, dass die wasserlöslichen Phthalocyanine **32-34**, **38-40**, **69**, **122**, **44-46**, **73** und das Tribenzoporphyrizin **61** unter Einfluss von Rotlicht photodynamisch wirksam sind. Die *O*-methylglycosylierten AB₃-Pcs **34** und **40** zeigten die höchste und das PcPz **61** sowie das galactosubstituierte Pc **69**

die niedrigste Phototoxizität. Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen konnten zwar zeigen, dass die Pcs in die Zellen aufgenommen werden, jedoch akkumulieren sie im Nukleus. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die in dieser Arbeit synthetisierten, kohlenhydrat-substituierten ZnPcs sich als Photosensibilisatoren für die PDT eignen. Hierbei sind besonders die β -disubstituierten AB₃-Pcs hervorzuheben. Obwohl sie unter den hier dargestellten Phthalocyaninen die kurzwelligsten Absorptionsmaxima aufweisen, stellen sie durch die Kombination aus vielversprechender Synthese und sehr guten Fluoreszenzeigenschaften die attraktivste Phthalocyaninklasse für die Verwendung als Photosensibilisatoren dar. Insbesondere die C-Glykosylierung als Anbindungsmethode der Kohlenhydrate an die Pcs hat sich als sehr erfolgreich herausgestellt.

In weiterführenden Arbeiten zu glykokonjugierten Phthalocyaninen sollte die Untersuchung der Aggregationseigenschaften, mittels DOSY-NMR-Spektroskopie und mit Dynamischer Lichtstreuung (DLS), vertieft werden. Die Absorptionswellenlänge der C-glycosylierten AB₃-Pcs könnte mit dem Einsatz von 3,6-Dimethoxyphthalonitril als Überschussphthalonitril in einer Tetramerisierung gezielt erhöht werden. Des Weiteren könnte durch den Einsatz von modernen sp²-sp³-Kupplungsmethoden versucht werden, die aufwendige Hydrierung der glucalischen Doppelbindung direkt zu Beginn der Synthese zu umgehen. Die umfassende Anwendbarkeit der potenziellen Phthalocyanin-Photosensibilisatoren in der PDT sollte zum einen mit der Messung der Singulett-Sauerstoff-Quantenausbeuten und zum anderen durch Cytotoxizitätstests mit verschiedenen Krebszelltypen näher untersucht werden.

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Informationen

Für die Synthese und analytische Charakterisierung wurden folgende Geräte, Methoden und Materialien verwendet.

Chemikalien: Alle Chemikalien und Materialien wurden von der Chemikalienversorgung der Universität Tübingen oder den Firmen ABCR GmbH, Alfa Aesar, ACROS Organics, Applichem, Carbolution, Fisher Scientific und GLYCON Biochemicals GmbH in der höchstmöglichen Reinheit bezogen. Falls nicht anders aufgeführt, wurden alle Lösungsmittel vor Verwendung destilliert und alle Reaktionen unter wasserfreien Bedingungen mittels Schenktechnik durchgeführt. Bei den in dieser Arbeit angegebenen Ausbeuten handelt es sich um die tatsächliche Ausbeute des isolierten Produktes nach entsprechender Aufreinigung.

Dünnschichtchromatographie: Die zur Reaktions- und Reinheitskontrolle verwendete analytische Dünnschichtchromatographie wurde auf Polygram SIL G/UV₂₅₄, Alox N/UV₂₅₄ und RP-18 W/UV₂₅₄ Folien der Firma Macherey & Nagel durchgeführt. Alle Lösungsmittel, die bei der Dünnschichtchromatographie verwendet wurden, wurden vor der Benutzung destilliert. Zur Detektion der Verbindungen wurde ethanolische Schwefelsäurelösung (5 %), alkalische Kaliumpermanganatlösung, Molybdänblaulösung und Fluoreszenzlöschung mit UV-Licht verwendet.

Schmelzpunktbestimmung: Alle Schmelzpunkte wurden auf einem Melting Point M-560 der Firma Büchi bestimmt.

Polarimetrie: Die spezifischen Drehwerte wurden auf einem Modell 341 der Firma Perkin-Elmer bestimmt. Die Messungen wurden bei 25 °C, einer Wellenlänge von 589 nm und mit einer 10 cm Glasküvette durchgeführt.

Elementaranalysen: Die Elementaranalysen wurden auf einem Euro EA Analyzer 3000 der Firma HEKAtech gemessen.

IR-Spektroskopie: Die IR-Spektren wurden auf einem IR-Spektrometer Tensor 27 der Firma Bruker durchgeführt. Die Messungen wurden entweder mit KBr-Presslingen oder einer ATR-Messung durchgeführt.

Optische Spektroskopie: Die UV/Vis-Spektren wurden auf einem Lambda 35 der Firma Perkin Elmer aufgenommen. Die Fluoreszenz- und Anregungsspektren wurden auf einem Cary Eclipse der Firma Varian aufgenommen. Alle UV/Vis-, Fluoreszenz und Anregungsspektren wurden in einer 1 cm Quartz-Küvette aufgenommen. Die CD-Spektren wurden auf einem CD-Spektrometer des Typs J-720 der Firma Jasco aufgenommen. Hierbei wurden 2 mm Quartz-Küvetten verwendet.

Fluoreszenz-Quantenausbeuten: Die Fluoreszenz-Quantenausbeuten Φ_F wurden mit den Parametern der Absorptions- und Fluoreszenzspektren der jeweiligen Verbindungen errechnet.^[774-775] Alle Lösungsmittel wurden vor der Verwendung entgast. Hierbei ist stets zu beachten, dass die Extinktion der Probenlösungen niemals den Wert 0.1 übersteigen darf. Die Formel zur Errechnung von Φ_F ist:

$$\Phi_{F,V} = \frac{N_{em}}{N_{abs}} = \Phi_{F,Std} \cdot \left(\frac{F_V}{F_{Std}} \right) \left(\frac{f_{Std}}{f_V} \right) \cdot \frac{(\eta_V)^2}{(\eta_{Std})^2} = \Phi_{F,Std} \cdot \left(\frac{F_V/f_V}{F_{Std}/f_{Std}} \right) \cdot \frac{(\eta_V)^2}{(\eta_{Std})^2}$$

N_{em} : Anzahl der emittierten Photonen

$\Phi_{F, ZnPc} = 0.2$ in DMSO^[776]

N_{abs} : Anzahl der absorbierten Photonen

$\Phi_{F, Rh101} = 0.98$ in Ethanol^[777]

V = Verbindung

η (DMSO) = 1.477 η (Ethanol) = 1.360

Std. = Standard

η (CHCl₃) = 1.446

F = Integrierter, spektraler Fluss der emittierten Photonen (Integral des Fluoreszenzsignals)

f = Absorptionsfaktor \approx Wert der Extinktion bei der angeregten Wellenlänge

η = Brechungsindex

Zinkphthalocyanin wurde als Standard für die Berechnung der Fluoreszenz-Quantenausbeuten aller in dieser Arbeit dargestellten Phthalocyanine verwendet. Die Fluoreszenz-Quantenausbeute von ZnPc (0.2 in DMSO) wurde mit Rhodamin 101 (0.98 in Ethanol) kreuzkalibriert. Aus Fluoreszenz-Quantenausbeute und Fluoreszenz-Lebenszeit kann die natürliche Strahlungsliebensdauer τ_0 ($\phi_F = \tau_F / \tau_0$) und die Ratenkonstante der Fluoreszenz k_F ($k_F = \phi_F / \tau_F$) berechnet werden.

Röntgenkristallstrukturanalyse: Die Einkristalldaten wurden auf einem Diffraktometer des Typs Bruker SMART APEX II DUO erhalten. Hierbei wurde entweder Cu K α Strahlung ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$) oder Mo K α Strahlung (Graphitmonochromator, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) verwendet. Zur Bestimmung und Strukturverfeinerung wurden die Programme SHELXS und SHELXL verwendet.

NMR-Spektroskopie: Alle NMR-Spektren wurden auf einem Bruker Avance 400, einem Bruker Avance III HD 400 oder einem Bruker AMX 600 aufgenommen. Die ^1H -NMR-Spektren wurden bei einer Frequenz von 400.13 und die ^{13}C -Spektren bei 100.13 Mhz aufgenommen. Die NMR-Spektren in DMF-d $_7$ wurden bei 25 °C und 100 °C aufgenommen. Die chemische Verschiebung wird in ppm, relativ zum deuterierten Lösungsmittelsignal und die Kopplungskonstanten in Hz angegeben. Die ^1H -NMR-Spektren wurden nach erster Ordnung ausgewertet und die ^{13}C -NMR-Spektren sind ^1H -breitbandenkoppelt. Die Signalzuordnung erfolgte durch Aufnahme von DEPT- und Korrelationsspektren (H,H-COSY, HSQC HMBC). Die aromatischen Protonen am Phthalocyaninmakrozyklus werden mit *H*-Pc, das aromatische Triazolproton mit *H*-Triazol und das aromatische Proton am triazolsubstituierten Isoindolring eines AB $_3$ -Pcs mit *H*-Pc-(Triazol) angegeben.

Massenspektrometrie: FAB-Spektren wurden mit einem MAT TSQ 70 Massenspektrometer der Firma Finnigan aufgenommen. Zur Ionisierung wurden Xenonatome und als Matrix Nitrobenzylalkohol verwendet. ESI-Massenspektren wurden mit einem Bruker Daltonics ESQUIRE 3000 Plus Massenspektrometer aufgenommen. MALDI-TOF-Spektren wurden mit einem Bruker Daltonics Autoflex II Spektrometer aufgenommen. *trans*-2-[3-(4-*tert*-Butylphenyl)-2-methyl-2-propenyliden]malodinitril (DCTB) oder 2,5-Dihydroxy-benzoesäure (DHB) wurden als Matrix verwendet. Hochaufgelöste Massenspektren wurden mit einem Bruker Daltonics APEX II (FT-ICR) oder mit einem Bruker Daltonics MAXIS 4G (ESI-TOF) aufgenommen.

Präparative Säulenchromatographie: Für die präparativer Säulenchromatographie wurde Kieselgel (0.032-0.063 mm) oder Nucleosil-RP-Kieselgel der Firma Macherey & Nagel. Größenausschlusschromatographie wurde Bio-Beads S-X1 (organische Lösungsmittel) und mit Bio-Gel P-2 Fine (wässrige Lösungsmittel) der Firma Biorad durchgeführt. Hierbei wurden Glassäulen unterschiedlicher Größe eingesetzt. Präparative Flash-Säulenchromatographie (bis 10 bar) wurde mit Kunststoffkartuschen (EasyVarioFlash) mit einem Kieselgelvolumen von

10-150 g durchgeführt. Alle Lösungsmittel, die bei den verschiedenen Säulenchromatographiemethoden verwendet wurden, wurden vor der Benutzung destilliert.

Zellaufnahme- und Cytotoxizitätstests

Eukariotische Zellen und Konditionen der Zellkultivierung: Die menschlichen keratinozytischen Zellen (N/TERT-1; Zur Verfügung gestellt von Dr. J. Rheinwald und dem Cell Culture Core des Harvard Skin Disease Research Centres in Boston) wurden in einem EpiLife Medium (Invitrogen) bei 37 °C und 5 % CO₂-Atmosphäre unter antibiotikafreien Bedingungen gehalten. Es wurden jeden Monat Mycoplastoma Tests dieser Zellen durchgeführt (ATCC Universal Mycoplasma detection kit).

Stimulierung der menschlichen Zellen: Die 24-Well Platten wurden mit 2×10^5 N/TERT-1 Zellen pro Well in EliLife ohne Antibiotika versetzt. Die Zellen wurden bis auf 80 % Konfluenz wachsen gelassen. Für das Essay wurden die Zellen gewaschen und anschließend für 3 h mit den Phthalocyaninen stimuliert (0.3-2.5 µg). Nach einem zusätzlichen Waschvorgang wurden die Zellen für 15 min photobehandelt bzw. nicht behandelt und anschließend für 24 h bei 37 °C und 5 % CO₂-Atmosphäre inkubiert. Die Cytotoxizität wurde durch die Messung der LDH-Aktivität via CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay Kit (Promega) nach Herstellervorgaben durchgeführt. Nichtbehandelte Zellen und Triton-X-behandelte Zellen wurden als 0 % und 100 % Cytotoxizitäts-Standards verwendet.

4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Die Literaturverweise der literaturbekannten Verbindungen sind dem jeweiligen Abschnitt im Kapitel: Ergebnisse und Diskussion zu entnehmen.

AAV1: Tosylsubstitution am C-6 des Kohlenhydrats

Unter Inertbedingungen werden 10 mmol Alkyl-β-D-glucopyranosid (**5-7**) und eine katalytische Menge DMAP in 20 mL Pyridin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden der Reaktionslösung portionsweise *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.5 äq.) zugegeben und nach vollständiger Zugabe für weitere 10 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung verfärbt sich währenddessen von gelblich nach rotlich. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: CHCl₃ / MeOH), wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und mehrfach mit

Toluol koevaporiert. Das Rohprodukt wird zuletzt säulenchromatographisch an Kieselgel (CHCl₃ / MeOH 15:1) gereinigt.

AAV 2: Azidsubstitution am C-6 des Kohlenhydrats

Unter Inertbedingungen werden 5 mmol Alkyl-*O-p*-toluolsulfonyl-β-D-glucopyranosid **8-10** in 40 mL DMF abs. gelöst, Natriumazid (7 äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 16 h bei 120 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: CHCl₃ / MeOH), wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, der entstandene Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in 200 mL Ethylacetat aufgenommen, filtriert, das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

AAV 3: MEM-Schätzung der Hydroxylgruppen am Kohlenhydrat

Unter Inertbedingungen werden (10 mmol) Alkyl-6-azido-6-desoxy-β-D-glucopyranosid **11-13** in 35 mL DCM abs. gelöst, mit DIPEA (9 äq.) versetzt und auf –5 °C gekühlt. Anschließend werden dem Reaktionsgemisch vorsichtig 2-Methoxyethoxymethylchlorid (9 äq.) mittels einer Spritzenpumpe in einem Zeitraum von 30 min zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird das Reaktionsgemisch für 16 h bei 40 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: PE / EE), wird mit DCM verdünnt, einmal mit ges. NaHCO₃-Lsg., zweimal mit Wasser und zuletzt nochmal die kombinierten wässrigen Phasen mit 30 mL DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden im Anschluss mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

AAV 4: Kupferkatalysierte Azid-Alkin Cycloaddition

Unter Inertbedingungen werden 1 mmol Bis(ethinyl)phthalonitril **19** bzw. **22**, Alkyl-6-azido-6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-β-D-glucopyranosid (**14-16**: 2.2 äq) bzw. Azidogalactopyranose **65** (2.4 äq) und CuI (1.1 äq) in 25 mL THF abs. gelöst. Zuletzt werden dem Reaktionsgemisch PMDTA (1.4 äq.) zugefügt und für 16 h unter Lichtausschluss bei 20 °C gerührt. Unmittelbar nach der Zugabe von PMDTA verfärbt sich das Reaktionsgemisch zuerst rot und nach 16 h Rühren grün. Nachdem die Reaktion beendet ist (**14-16**: DC-Kontrolle: EE + 3-5 % MeOH; **65**: Toluol / Aceton 5:1) wird die Reaktionslösung mit 100 mL DCM verdünnt und mit 100 mL Ammoniumchlorid-Lsg. (1M) gewaschen. Die organische Phase wird mit

Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

AAV 5: AB₃-Phthalocyaninbildung nach statistischer Kondensation (Tomoda-Methode)

Unter Inertbedingungen werden 0.5 mmol des geschützten bisglycopyranosylsubstituierten Phthalonitrils (**23-28**, **51**, **66-67**, **86**, **120**), Phthalodinitril (11 äq.) und wasserfreies ZnCl₂ (11 äq.) in 10 mL *n*-Pentanol suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird für 1 h auf 90 °C erhitzt. Es bildet sich eine klare Lösung. Anschließend werden der Reaktionslösung bei 90 °C DBU (11 äq.) zugefügt und die Lösung für 20 h auf 145 °C erhitzt. Nach 30 min Erhitzen tritt eine starke Blaufärbung der Reaktionslösung ein. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und mehrfach mit Toluol und Methanol koevaporiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

AAV 6: A₄- Phthalocyaninbildung (Tomoda-Methode)

Unter Inertbedingungen werden 1 mmol des Phthalonitrils (**23-28**, **66**, **67**, **78**) und wasserfreies ZnCl₂ (0.5-1.5 äq.) in *n*-Pentanol (4-6 mL) suspendiert und für 1 h auf 90 °C erhitzt. Es bildet sich eine klare Lösung. Anschließend werden der Reaktionslösung bei 90 °C DBU (0.5-1.5 äq.) zugefügt und die Lösung für 20 h auf 145 °C erhitzt. Nach 30 min Erhitzen tritt eine starke Grünfärbung ein. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und mehrfach mit Toluol und Methanol koevaporiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

AAV 7: MEM-Entschützung der Phthalocyanine

Unter Inertbedingungen wird Phthalocyanin **29-31**, **35-37**, **41-43** in absolutem Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden dem Reaktionsgemisch vorsichtig Acetylchlorid zugefügt und nach vollständiger Zugabe die Reaktionslösung für 48 h bei 20 °C gerührt. Hierbei ist ein Farbumschlag von blau nach grün zu erkennen (im Falle der AB₃-Pcs). Nachdem die Reaktion beendet ist, wird die Reaktionslösung mit 20 mL absolutem Methanol verdünnt, mit Dowex MWA-1 Ionentauscher (alternativ: Amberlite IRA-96) neutralisiert, filtriert und zuletzt das Lösungsmittel am Vakuum entfernt.

4.3 Synthese der Verbindungen aus Kapitel 2.1

4.3.1 Synthese der Azido-Glucopyranoside

Pentyl-*O-p*-toluolsulfonyl- β -D-glucopyranosid (**8**)

Nach **AAV 1** wurden 6.62 g (26.4 mmol) *n*-Pentyl- β -D-glucopyranosid (**5**) mit 7.6 g (39.6 mmol) *p*-TsCl umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel liefert **8** als farblosen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 83 % (8.9 g, 22.0 mmol).

R_F: 0.25 (CHCl₃ / MeOH 25:1). $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ (c = 1.0; CHCl₃): -28. IR: (KBr) ν_{max} 3350, 2955, 2932, 2871 cm⁻¹. FABMS m/z 427 [M+Na]⁺. HRESIMS m/z 427.13946 (anal. ber. für C₁₈H₂₈O₈SNa, 427.13971). gem. C 53.63, H 7.08, S 7.85, anal. ber. für C₁₈H₂₈O₈S, C 53.45, H 6.98, S 7.93. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 7.77 (2H, d, *H*-Aryl), 7.47 (2H, d, *H*-Aryl), 5.19 (1H, d, *HO*-C-4), 5.20–5.04 (2H, m, *HO*-C-3, *HO*-C-2), 4.22 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 10.6$, $J_{6a,5} = 1.7$, H-6a), 4.09 (1H, d, $J_{1,2} = 10.6$, H-1) 4.03 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 10.6$, $J_{6b,5} = 6.6$, H-6b), 3.39–3.31 (2H, m, H-5, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 3.10 (1H, ddd, $J_{3,4} = 8.9$, $J_{3,2} = 8.9$, $J_{3,\text{OH}} = 5.0$, H-3), 2.99 (1H, ddd, $J_{4,5} = 9.0$, $J_{4,3} = 9.0$, $J_{4,\text{OH}} = 5.4$, H-4), 2.91 (1H, ddd, $J_{2,3} = 8.9$, $J_{2,1} = 8.9$, $J_{2,\text{OH}} = 5.0$, H-2), 2.41 (3H, s, CH₃-Aryl), 1.50–1.47 (2H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 1.30–1.25 (4H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 0.87 (3H, t, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃). ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 144.9 (C, C-SO₃), 132.3 (C, CH₃-C-Aryl), 130.1, 127.6 (2xCH, CH-Aryl), 102.7 (CH, C-1), 76.3 (CH, C-3), 73.2 (CH, C-2)*, 73.1 (CH, C-5)*, 70.2 (CH₂, C-6), 69.5 (CH, C-4), 68.7 (CH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃), 29.0, 27.7, 21.9 (3xCH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃), 21.1 (CH₃, CH₃-Aryl), 13.9 (CH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃). *Diese Signale können vertauscht sein.

Cyclohexyl-*O-p*-toluolsulfonyl- β -D-glucopyranosid (**9**)

Nach **AAV 1** wurden 4.57 g (17.4 mmol) Cyclohexyl- β -D-glucopyranosid (**6**) mit 4.98 g (26.1 mmol) *p*-TsCl umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel liefert **9** als farblosen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 83 % (6.0 g, 14.4 mmol).

R_F: 0.36 (CHCl₃ / MeOH 10:1). $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ (c = 0.1; CHCl₃): -4. IR: (KBr) ν_{max} 3350, 2932, 2856, 1598 cm⁻¹. FABMS m/z 439 [M+Na]⁺. HRESIMS m/z 439.13976 (anal. ber. für C₁₉H₂₈O₈SNa, 439.13971). gem. C 54.80, H 6.91, S 7.70, anal. ber. für C₁₉H₂₈O₈S, C 54.79, H 6.78, S 7.70.

$^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3): δ (ppm) = 7.77 (2H, d, *H*-Aryl), 7.47 (2H, d, *H*-Aryl), 5.18 (1H, d, *HO*-C-4), 5.02 (1H, d, *HO*-C-3), 4.96 (1H, d, *HO*-C-2), 4.21–4.19 (2H, m, H-6a, H-1), 4.01 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 10.5$, $J_{6a,5} = 6.6$, H-6b), 3.47–3.43 (1H, m, *OCH*-Cy), 3.33–3.31 (1H, m, H-5), 3.10 (1H, ddd, $J_{3,4} = 8.9$, $J_{3,2} = 8.9$, $J_{3,\text{OH}} = 5.0$, H-3), 2.98 (1H, ddd, $J_{4,5} = 9.0$, $J_{4,3} = 9.0$, $J_{4,\text{OH}} = 5.4$, H-4), 2.88 (1H, ddd, $J_{2,3} = 7.9$, $J_{2,1} = 7.9$, $J_{2,\text{OH}} = 5.0$, H-2), 2.42 (3H, s, CH_3 -Aryl), 1.77–1.65 (4H, m, CH_2 -Cy), 1.47–1.43 (1H, m, CH_2 -Cy), 1.24–1.15 (5H, m, CH_2 -Cy). $^{13}\text{C-NMR}$ (in CDCl_3): δ (ppm) = 144.9 (C, C-SO₃), 132.3 (C, CH_3 -C-Aryl), 130.1, 127.6 (2xCH, CH-Aryl), 101.1 (CH, C-1), 76.4 (CH, C-3), 76.2 (C, C-Cy), 73.2 (CH, C-2), 72.9 (CH, C-5), 70.3 (CH₂, C-6), 69.5 (CH, C-4), 33.2, 31.5, 25.3, 23.6, 23.4 (5xCH₂, CH_2 -Cy). 21.1 (CH₃, CH_3 -Aryl).

Methyl-*O*-*p*-toluolsulfonyl- β -D-glucopyranosid (**10**)

Nach **AAV 1** wurden 1.0 g (1.40 mmol) Methyl- β -D-glucopyranosid (**7**) mit 1.7 g (7.38 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel liefert **10** als farblosen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 83 % (1.42 g, 4.08 mmol).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[706]

n-Pentyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranosid (**11**)

Nach **AAV 2** wurden 2.3 g (5.59 mmol) *n*-Pentyl-*O*-*p*-toluolsulfonyl- β -D-glucopyranosid (**8**) mit 2.6 g (39.8 mmol) Natriumazid umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Petrolether / Ethylacetat 1:3) liefert **11** als farblosen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 87 % (1.37 g, 4.98 mmol).

R_F : 0.26 (CHCl_3 / MeOH 20:1). $[\alpha]_D^{25}$ (c=0.1; CHCl_3): -59. IR: (KBr) ν_{max} 3467, 3412, 3323, 2935, 2872, 2088 cm^{-1} . FABMS m/z 298 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRESIMS m/z 298.13730 (anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$, 298.13734). gem. C 48.39, H 7.80, N 15.36, anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$, C 47.99, H 7.69, N 15.26. $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3): δ (ppm) = 5.16 (1H, d, *HO*-C-4), 5.08–5.03 (2H, m, *HO*-C-3, *HO*-C-2), 4.20 (1H, d, $J_{1,2} = 7.8$, H-1), 3.73 (1H, ddd, $J = 9.5$, $J = 6.8$, $J = 6.8$, $\text{OCH}_a\text{H}_b(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 3.47–3.31 (4H, m, $\text{OCH}_a\text{H}_b(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), H-6a, H-6b, H-5), 3.14 (1H, ddd, $J_{3,4} = 8.9$, $J_{3,2} = 8.9$, $J_{3,\text{OH}} = 5.0$, H-3), 3.04–2.94 (2H, m, H-4, H-2), 1.54–1.50 (2H, m, $\text{OCH}_a\text{H}_b(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.30–1.26 (4H, m, $\text{OCH}_a\text{H}_b(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.87–0.84 (3H, m, $\text{OCH}_a\text{H}_b(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (in CDCl_3): δ (ppm) = 102.8 (CH, C-1), 76.3 (CH, C-3), 75.4 (CH, C-5), 73.3 (CH, C-2), 68.6 (CH, C-4), 51.4 (CH₂, C-6), 68.7 (CH₂, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 28.9, 27.7, 21.9 (3xCH₂, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 13.9 (CH₂, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$).

Cyclohexyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucofuranosid (12)

Nach **AAV 2** wurden 2.0 g (4.80 mmol) Cyclohexyl-*O-p*-toluolsulfonyl- β -D-glucofuranosid (**9**) mit 2.19 g (33.6 mmol) Natriumazid umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (CHCl₃ / Methanol 10:1) liefert **12** als farblosen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 84 % (1.16 g, 4.04 mmol).

R_F: 0.44 (CHCl₃ / MeOH 10:1). $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.0; CHCl₃): -64. IR: (KBr) ν_{\max} 3406, 3316, 2934, 2863, 2166, 2119, 2092 cm⁻¹. Smp: 136 °C (DCM). FABMS m/z 310 [M+Na]⁺. HRESIMS m/z 310.137310 (anal. ber. für C₁₂H₂₁N₃O₅Na, 310.137342). gem. C 50.14, H 7.56, N 14.99, anal. ber. für C₁₂H₂₁N₃O₅, C 50.16, H 7.37, N 14.63. ¹H-NMR (in DMSO): δ (ppm) = 5.14 (1H, d, HO-C-4), 5.02–4.97 (2H, m, HO-C-3, HO-C-2), 4.30 (1H, d, $J_{1,2}$ = 7.8, H-1), 3.60–3.56 (1H, m, OCH-Cy), 3.40–3.30 (3H, m, H-5, H-6a, H-6b), 3.16–3.11 (1H, ddd, $J_{3,4}$ = 8.8, $J_{3,2}$ = 8.8, $J_{3,\text{OH}}$ = 5.0, H-3), 3.03–2.92 (2H, m, H-4, H-2), 1.86–1.80 (2H, m, CH₂-Cy), 1.68 (2H, m, CH₂-Cy), 1.48–1.46 (1H, m, CH₂-Cy), 1.31–1.21 (5H, m, CH₂-Cy). ¹³C-NMR (in DMSO): δ (ppm) = 101.0 (CH, C-1), 76.3 (CH, C-3), 75.8 (CH, C-Cy), 75.1 (CH, C-5), 73.4 (CH, C-2), 71.0 (CH, C-4), 51.4 (CH, C-6), 33.3, 31.4, 25.3, 23.7, 23.5 (5xCH₂, CH₂-Cy).

Methyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucofuranosid (13)

Nach **AAV 2** wurden 9.0 g (25.8 mmol) Methyl-*O-p*-toluolsulfonyl- β -D-glucofuranosid **10** mit 11.8 g (65.01 mmol) Natriumazid umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (CHCl₃ / Methanol 10:1) liefert **13** als farblosen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 82 % (4.65, 21.2 mmol).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[707]

***n*-Pentyl-6-azido-6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl- β -D-glucofuranosid (14)**

Nach **AAV 3** wurden 2 g (7.26 mmol) *n*-Pentyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucofuranosid (**11**) mit 11.4 mL (65.3 mmol) DIPEA und 7.4 mL (65.3 mmol) 2-Methoxyethoxymethylchlorid umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Petrolether / Ethylacetat 1:2) liefert **14** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 86 % (3.37 g, 6.24 mmol).

R_F: 0.2 (Petrolether / Ethylacetat 1:1). $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.0; CHCl₃): +6. IR: (ATR) ν_{\max} 2934, 2875, 2097 cm⁻¹. FABMS m/z 562.3 [M+Na]⁺. HRESIMS m/z 562.294615 (anal. ber. für

$C_{23}H_{45}N_3O_{11}Na$, 562.294630). gem. C 51.54, H 8.45, N 7.83, anal. ber. für $C_{23}H_{45}N_3O_{11}$, C 51.19, H 8.41, N 7.79. 1H -NMR (in $CDCl_3$): δ (ppm) = 4.96–4.77 (6H, m, OCH_2O -MEM), 4.29 (1H, d, $J_{1,2} = 7.8$, H-1), 3.88 (1H, ddd, $J = 9.3$, $J = 6.6$, $OCH_aH_b(CH_2)_3CH_3$), 3.62–3.36 (23H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b, $OCH_aH_b(CH_2)_3CH_3$, $CH_2OCH_2CH_2$ -MEM, CH_2OCH_3 -MEM). 1.59–1.55 (2H, m, $OCH_aH_b(CH_2)_3CH_3$), 1.32–1.27 (4H, m, $OCH_aH_b(CH_2)_3CH_3$), 0.88–0.85 (3H, m, $OCH_aH_b(CH_2)_3CH_3$). ^{13}C -NMR (in $CDCl_3$): δ (ppm) = 102.8 (CH, C-1), 97.8, 97.5, 97.4 (3x CH_2 , OCH_2O -MEM), 81.0 (CH, C-3)*, 78.0 (CH, C-2)*, 77.9 (CH, C-4)*, 74.8 (CH, C-5)*, 71.9, 71.9, 71.8 (3x CH_2 , CH_2OCH_3 -MEM), 70.1 (CH_2 , $OCH_2(CH_2)_3CH_3$), 68.3, 68.2, 67.9 (3x CH_2 , $CH_2OCH_2CH_2$ -MEM), 59.2, 59.1, 59.1 (3x CH_3 , CH_2OCH_3 -MEM), 51.7 (CH_2 , C-6), 29.4, 28.3, 22.5 (3x CH_2 , $OCH_2(CH_2)_3CH_3$), 14.1 (CH_2 , $OCH_2(CH_2)_3CH_3$). *,** Diese Signale können vertauscht sein.

Cyclohexyl-6-azido-6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl- β -D-glucopyranosid (15)

Nach **AAV 3** wurden 1 g (3.48 mmol) Cyclohexyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranosid (**12**) mit mit 5.5 mL (31.3 mmol) DIPEA und 3.6 mL (31.3 mmol) 2-Methoxyethoxymethylchlorid umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Petrolether / Ethylacetat 2:3) liefert **15** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 87 % (1.67 g, 3.03 mmol).

R_F : 0.18 (Petrolether / Ethylacetat 1:1). $[\alpha]^{25}_D$ (c = 1.0; $CHCl_3$): +7. IR: (ATR) ν_{max} 2931, 2096 cm^{-1} . FABMS m/z 574 $[M+Na]^+$. HRESIMS m/z 574.29479 (anal. ber. für $C_{24}H_{45}N_3O_{11}Na$, 298,13734). gem. C 51.83, H 8.25, N 7.55, anal. ber. für $C_{24}H_{45}N_3O_{11}$, C 52.26, H 8.22, N 7.62. 1H -NMR (in $CDCl_3$): δ (ppm) = 4.98–4.74 (6H, m, OCH_2O -MEM), 4.39 (1H, d, $J_{1,2} = 7.8$, H-1), 3.76–3.35 (28H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b), 3.62–3.36 (23H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b, OCH -Cy, $CH_2OCH_2CH_2$ -MEM, CH_2OCH_3 -MEM), 1.90–1.82 (2H, m, CH_2 -Cy), 1.69–1.67 (2H, m, CH_2 -Cy), 1.50–1.15 (10H, m, CH_2 -Cy). ^{13}C -NMR (in $CDCl_3$): δ (ppm) = 101.0 (CH, C-1), 97.8, 97.5, 97.4 (3x CH_2 , OCH_2O -MEM), 81.0 (CH, C-3), 78.1 (CH, C-2)*, 77.9 (CH, C-4)*, 77.6 (CH, C-Cy), 74.6 (CH, C-5)*, 71.9, 71.9, 71.8 (3x CH_2 , CH_2OCH_3 -MEM), 68.3, 68.2, 68.0, (3x CH_2 , $CH_2OCH_2CH_2$ -MEM), 59.2, 59.1, 59.1 (3x CH_3 , CH_2OCH_3 -MEM), 51.8 (CH_2 , C-6), 33.7, 31.8, 25.6, 24.1, 24.0 (5x CH_2 , CH_2 -Cy). *Diese Signale können vertauscht sein.

Methyl-6-azido-6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl- β -D-glucopyranose (16)

Nach **AAV 3** wurden 1.5 g (6.8 mmol) Methyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranosid (**13**) mit mit 10.7 mL (61.2 mmol) DIPEA und 7 mL (61.2 mmol) 2-Methoxyethoxymethylchlorid

umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Petrolether / Ethylacetat 1:1) liefert **16** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 79 % (2.6 g, 5.38 mmol).

R_F: 0.1 (Petrolether / Ethylacetat 1:1). $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.0; CHCl₃): +5. IR (ATR) ν_{\max} 2882, 2096 cm⁻¹. FABMS *m/z* 506 [M+Na]⁺. HRESIMS *m/z* 506.23236 (anal. ber. für C₁₉H₃₇N₃O₁₁Na, 506.23203). gem. C 51.83, H 8.25, N 7.55, anal. ber. für C₂₄H₄₅N₃O₁₁, C 52.26, H 8.22, N 7.62. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 4.93–4.76 (6H, m, OCH₂O-MEM), 4.21 (1H, d, *J*_{1,2} = 7.7, H-1), 3.78–3.69 (5H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.61–3.35 (25H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b, OCH₃, CH₂OCH₂CH₂-MEM, CH₂OCH₃-MEM). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 103.8 (CH, C-1), 97.8, 97.5, 97.4 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 81.0 (CH, C-3), 78.0 (CH, C-2)*, 77.9 (CH, C-4)*, 74.9 (CH, C-5)*, 72.0, 71.9, 71.9 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 68.4, 68.2, 67.9 (3xCH₂, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 59.2, 59.2, 59.2 (3xCH₃, CH₂OCH₃-MEM), 57.0 (CH₃, OCH₃), 51.8 (CH₂, C-6). *Diese Signale können vertauscht sein.

4.3.2 Synthese der Phthalonitrile

3,6-Bis(trimethylsilylethynyl)phthalonitril (**18**)

Unter einer Stickstoffatmosphäre werden 4.4 g (11.5 mmol) 3,6-Diiodphthalonitril (**17**)^[708] mit 3.5 g (18.5 mmol) CuI und 350 mg (0.5 mmol) Pd(Ph₃)₂Cl₂ in 200 mL absolutem Triethylamin suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird auf 0 °C gekühlt und vorsichtig 4.4 mL (31.7 mmol) Trimethylsilylacetylen zugetropft. Nach vollständiger Zugabe, wird das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: DCM / Petrolether 2:3), wird das Reaktionsgemisch filtriert. Das Filtrat wird am Vakuum eingengt und anschließend säulenchromatographisch an Kiesel gereinigt (DCM / Petrolether 2:3). Zuletzt wird das Rohprodukt aus Ethanol kristallisiert. Das Produkt **18** verbleibt als farbloser, kristalliner Feststoff (2.7 g, 11.5 mmol, 72 %).

R_F: 0.28 (DCM / Petrolether 2:3). Smp: 138-139 °C (Ethanol). IR: (KBr) ν_{\max} 3080, 2959, 2901, 2360, 2234, 2156, 1972 cm⁻¹. EIMS *m/z* 320 [M]⁺. FTICRMS *m/z* 343.10550 (anal. ber. für C₁₈H₂₀N₂Si₂Na, 343.10572). gem. C 67.18, H 6.26, N 8.76, anal. ber. für C₁₈H₂₀N₂Si₂, C 67.45, H 6.29, N 8.74. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.66 (2H, s, *H*-C), 0.29 (18H, s, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 135.9 (CH, C-Aryl), 128.2 (C, C-Aryl), 119.9 (C, C-CN Aryl-), 114.4 (C, CN), 107.8 (C, C-Alkin), 99.2 (C, CSi), -0.3 (CH₃, CH₃).

3,6-Bis(ethinyl)phthalonitril (**19**)

Unter einer Stickstoffatmosphäre werden 100 mg (0.31 mmol) 3,6-Bis(trimethylsilylethynyl)-phthalonitril (**18**) in 30 mL absolutem THF gelöst und auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zur Reaktionslösung werden vorsichtig 0.4 mL (15.6 mmol) HF-Pyridin (HF-Anteil: 70%ig) hinzugefügt und nach der vollständigen Zugabe für 1 h bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 12 h bei $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: Petrolether / Ethylacetat 4:1), wird das Reaktionsgemisch auf eine gekühlte NaHCO_3 -Lösung gegeben und dreimal mit 50 mL Ethylacetat gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und zuletzt säulenchromatographisch an Kieselgel (Petrolether / Ethylacetat 4:1) gereinigt. **19** verbleibt als farbloser, amorpher Feststoff (50 mg, 0.28 mmol, 94 %).

R_F : 0.21 (Petrolether / Ethylacetat 4:1). IR: (KBr) ν_{\max} 3254, 3083, 2239, 2110, 2234, 2156, 1972 cm^{-1} . EIMS m/z 176 $[\text{M}]^+$. FTICRMS m/z 343.10550 (anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{Si}_2\text{Na}$, 343.10572). gem. C 67.18, H 6.26, N 8.76, anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{Si}_2$, C 67.45, H 6.29, N 8.74. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7.77 (2H, s, *H-C*), 3.70 (2H, s, *H-Alkin*). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 135.2 (CH, C-Aryl), 126.5 (C, C-Aryl), 118.9 (C, Aryl-C-CN)*, 112.7 (C, CN)*, 87.1 (C, C-Alkin), 77.0 (CH, C-Alkin). *Diese Signale können vertauscht sein.

4,5-Bis(trimethylsilylethynyl)phthalonitril (**21**)

Unter einer Stickstoffatmosphäre werden 1.45 g (5.1 mmol) 4,5-Dibromphthalonitril (**20**)^[645] mit 387 mg (2.0 mmol) CuI und 360 mg (0.6 mmol) $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ in 100 mL Triethylamin abs. suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und vorsichtig 1.9 mL (13.5 mmol) Trimethylsilylacetylen zugetropft. Nach vollständiger Zugabe, wird das Reaktionsgemisch 72 h bei $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: DCM / Petrolether 2:3), wird das Reaktionsgemisch filtriert. Das Filtrat wird am Vakuum eingeeengt und anschließend säulenchromatographisch an Kiesel gereinigt (DCM / Petrolether 2:3). Zuletzt wird das Rohprodukt aus Ethanol kristallisiert. Das Produkt **21** verbleibt als farbloser, kristalliner Feststoff (1.22 g, 3.81 mmol, 72 %).

R_F : 0.50 (DCM / Petrolether 2:3). Smp: $150\text{--}151\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Ethanol). IR: (KBr) ν_{\max} 2964, 2237, 1808 cm^{-1} . EIMS m/z 320 $[\text{M}]^+$. gem. C 67.31, H 6.27, N 8.77, anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{Si}_2$, C 67.45, H 6.29, N 8.74. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7.83 (2H, s, *H-C*), 0.29 (18H, s, CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 136.9 (CH, C-Aryl), 130.9 (C, C-Aryl), 114.6 (C, CN)*, 114.4

(C, Aryl-C-CN)*, 107.4 (C, C-Alkin), 99.7 (C, CSi), -0.3 (CH₃, CH₃). *Diese Signale können vertauscht sein.

4,5-Bis(ethinyl)phthalonitril (**22**)

2.0 g (6.2 mmol) 4,5-Bis(trimethylsilylethynyl)phthalonitril (**21**) und 1.45 g (25 mmol) Kaliumfluorid werden in 150 mL Ethanol suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: Petrolether / Ethylacetat 4:1) wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Petrolether / Ethylacetat 4:1) gereinigt. Das Produkt **22** verbleibt als farbloser, amorpher Feststoff.

R_F: 0.42 (Petrolether / Ethylacetat 4:1). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.90 (2H, s, *H*-C), 3.69 (2H, s, *H*-Alkin); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 137.2 (CH, C-Aryl), 130.5 (C, C-Aryl), 115.4 (C, CN)*, 114.3 (C, Aryl-C-CN)*, 88.3 (C, C-Alkin), 78.8 (CH, C-Alkin). *Diese Signale können vertauscht sein.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[711]

3,6-Bis-[1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-*n*-pentyl-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phthalonitril (**23**)

Nach **AAV 4** wurden 600 mg (1.11 mmol) *n*-Pentyl-6-azido-6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-β-D-glucopyranosid (**14**), 89 mg (0.51 mmol) 3,6-Bis(ethinyl)phthalonitril (**19**), 106 mg (0.56 mmol) CuI und 148 μL (0.71 mmol) PMDTA umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Ethylacetat + 3 % MeOH) liefert **23** als blass gelben, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 90 % (576 mg, 0.46 mmol).

R_F: 0.36 (Ethylacetat + 3 % MeOH). [α]²⁵_D (c = 0.1; CHCl₃): -16. IR: (KBr) ν_{max} 3437, 3170, 3931, 2890, 2820, 2227 cm⁻¹. FABMS *m/z* 1278 [M+Na]⁺. HRESIMS *m/z* 1277.63768 (anal. ber. für C₅₈H₉₄N₈O₂₂Na, 1277.63749). gem. C 55.51, H 7.54, N 8.95, anal. ber. für C₅₈H₉₄N₈O₂₂, C 55.49, H 7.55, N 8.93. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 8.71 (2H, s, *H*-Aryl), 8.60 (2H, s, *H*-Triazol), 5.15 (2H, dd, *J*_{6a,6b} = 14.4, *J*_{6a,5} = 2.0, H-6a), 5.00–4.78 (12H, m, OCH₂O-MEM), 4.46 (2H, dd, *J*_{6b,6a} = 14.5, *J*_{6b,5} = 8.5, H-6b), 4.17 (2H, d, *J*_{1,2} = 7.8, H-1), 3.95 (2H, ddd, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.78–3.49 (28H, m, H-3, H-5, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.45–3.26 (24H, m, H-2, H-4, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃, CH₂OCH₃-MEM),

1.50–1.47 (4H, m, $\text{OCH}_a\text{H}_b(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.22–1.18 (8H, m, $\text{OCH}_a\text{H}_b(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.79 (6H, t, $J = 7.0$, $\text{OCH}_a\text{H}_b(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$). ^{13}C -NMR (in CDCl_3): δ (ppm) = 141.8 (C, C-Triazol), 134.8 (C, C-Aryl)*, 132.3 (CH, C-Aryl), 124.7 (CH, C-Triazol), 116.0 (C, C-Aryl)*, 111.9 (C, CN)*, 102.7 (CH, C-1), 97.9, 97.5, 96.3 (3x CH_2 , OCH_2O -MEM), 80.6 (CH, C-3), 78.4 (CH, C-4)**, 77.7 (CH, C-2)**, 73.4 (CH, C-5), 71.9, 71.8, 71.8 (3x CH_2 , CH_2OCH_3 -MEM), 70.3 (CH_2 , $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 68.5, 68.2, 67.9 (3x CH_2 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -MEM), 59.1, 59.1, 59.1 (CH_3 , CH_2OCH_3 -MEM), 52.1 (CH_2 , C-6), 29.2, 28.2, 22.4 (3x CH_2 , $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 14.0 (CH_2 , $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$). *, ** Diese Signale können vertauscht sein.

3,6-Bis-[1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-cyclohexyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phthalonitril (**24**)

Nach **AAV 4** wurden 1.49 g (2.70 mmol) Cyclohexyl-6-azido-6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl- β -D-glucopyranosid (**15**), 217 mg (1.23 mmol) 3,6-Bis(ethinyl)phthalonitril (**19**), 257 mg (1.35 mmol) CuI und 359 μL (1.71 mmol) PMDTA umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Ethylacetat + 2.5 % MeOH) liefert **24** als blass gelben, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 90 % (1.41 g, 1.10 mmol).

R_F : 0.27 (Ethylacetat + 2.5 % MeOH). $[\alpha]_D^{25}$ ($c = 1.0$; CHCl_3): -42 . IR: (ATR) ν_{max} 2931, 2889, 2360 cm^{-1} . FABMS m/z 1302 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRESIMS m/z 1301.63601 (anal. ber. für $\text{C}_{60}\text{H}_{94}\text{N}_8\text{O}_{22}\text{Na}$, 1301.63749). gem. C 56.64, H 7.41, N 8.76, anal. ber. für $\text{C}_{60}\text{H}_{94}\text{N}_8\text{O}_{22}$, C 56.33, H 7.41, N 8.76. ^1H -NMR (in CDCl_3): δ (ppm) = 8.72 (2H, s, *H*-Aryl), 8.59 (2H, s, *H*-Triazol), 5.15 (2H, dd, $J_{6a,6b} = 14.3$, $J_{6a,5} = 2.3$, H-6a), 5.02–4.79 (12H, m, OCH_2O -MEM), 4.48 (2H, dd, $J_{6b,6a} = 14.4$, $J_{6b,5} = 8.7$, H-6b), 4.27 (2H, d, $J_{1,2} = 7.8$, H-1), 3.98–3.93 (2H, ddd, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -MEM), 3.77–3.49 (26H, m, H-3, H-5, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -MEM), 3.46–3.34 (24H, m, H-2, H-4, *OCH*-Cy, CH_2OCH_3 -MEM), 1.73–1.48 (8H, m, CH_2 -Cy), 1.37–1.36 (2H, m, CH_2 -Cy), 1.29–1.16 (4H, m, CH_2 -Cy). 1.14–1.00 (6H, m, CH_2 -Cy). ^{13}C -NMR (in CDCl_3): δ (ppm) = 141.7 (C, C-Triazol), 134.8 (C, C-Aryl)*, 132.3 (CH, C-Aryl), 125.0 (CH, C-Triazol), 116.0 (C, C-Aryl)*, 111.9 (C, CN)*, 101.4 (CH, C-1), 98.0, 97.6, 96.4 (3x CH_2 , OCH_2O -MEM), 80.8 (CH, C-3), 78.6 (CH, C-4)**, 78.3 (CH, C-2)**, 77.9 (CH, C-Cy)**, 73.3 (CH, C-5), 72.0, 71.9, 71.8 (3x CH_2 , CH_2OCH_3 -MEM), 68.5, 68.2, 68.0 (3x CH_2 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -MEM), 59.2, 59.2, 59.2 (3x CH_3 , CH_2OCH_3 -MEM), 52.2 (CH_2 , C-6), 33.6, 31.8, 25.5, 24.0, 23.8 (5x CH_2 , CH_2 -Cy). *, ** Diese Signale können vertauscht sein.

3,6-Bis-[1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-methyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phthalonitril (25)

Nach **AAV 4** wurden 1.5 g (3.10 mmol) Methyl-6-azido-6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl- β -D-glucopyranosid (**16**), 248 mg (1.41 mmol) 3,6-Bis(ethinyl)phthalonitril (**19**), 295 mg (1.55 mmol) CuI und 323 μ L (1.55 mmol) PMDTA umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Ethylacetat + 3 % MeOH) liefert **25** als blass gelben, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 84 % (1.35 g, 1.18 mmol).

R_F: 0.38 (Ethylacetat + 3 % MeOH). $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.0; CHCl₃): -42. IR (ATR) ν_{\max} 2885, 2360 cm⁻¹. FABMS *m/z* 1166 [M+Na]⁺. HRESIMS *m/z* 1165.51229 (anal. ber. für C₅₀H₇₈N₈O₂₂Na, 1165.51229). gem. C 52.39, H 6.92, N 9.78, anal. ber. für C₅₀H₇₈N₈O₂₂, C 52.53, H 6.88, N 9.80. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 8.72 (2H, s, *H*-Aryl), 8.63 (2H, s, *H*-Triazol), 5.17 (2H, dd, *J*_{6a,6b} = 14.5, *J*_{6a,5} = 2.1, H-6a), 5.02–4.79 (12H, m, OCH₂O-MEM), 4.49 (2H, dd, *J*_{6b,6a} = 14.5, *J*_{6b,5} = 8.5, H-6b), 4.16 (2H, d, *J*_{1,2} = 7.7, H-1), 3.96 (2H, ddd, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.77–3.50 (26H, m, H-3, H-5, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.46–3.35 (28H, m, H-2, H-4, OCH₃, CH₂OCH₃-MEM). ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 141.9 (C, C-Triazol), 134.8 (C, C-Aryl), 132.4 (CH, C-Aryl)*, 124.7 (CH, C-Triazol), 116.0 (C, C-Aryl)*, 112.0 (C, CN)*, 103.7 (CH, C-1), 98.0, 97.5, 96.3 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 80.7 (CH, C-3), 78.4 (CH, C-4)***, 77.7 (CH, C-2)***, 73.5 (CH, C-5), 71.9, 71.8, 71.8 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 68.6, 68.2, 67.8 (3xCH₂, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 59.2, 59.1, 57.3 (3xCH₃, CH₂OCH₃-MEM), 57.3 (CH₃, OCH₃), 52.1 (CH₂, C-6). *,** Diese Signale können vertauscht sein.

4,5-Bis-[1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-*n*-pentyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phthalonitril (26)

Nach **AAV 4** wurden 1.4 g (2.59 mmol) *n*-Pentyl-6-azido-6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl- β -D-glucopyranosid (**14**), 207 mg (1.18 mmol) 4,5-Bis(ethinyl)phthalonitril (**22**), 247 mg (1.3 mmol) Cu(I)I und 344 μ L (1.65 mmol) PMDTA umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Ethylacetat + 3 % MeOH) liefert **26** als blass gelben, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 93 % (1.38 g, 1.10 mmol).

R_F: 0.31 (Ethylacetat + 5 % MeOH). $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.0; CHCl₃): -10. IR: (KBr) ν_{\max} 2875, 2360, 2343 cm⁻¹. FABMS *m/z* 1278 [M+Na]⁺. HRESIMS *m/z* 1277.63881 (anal. ber. für C₅₈H₉₄N₈O₂₂Na, 1277.63749). gem. C 55.72, H 7.57, N 9.07, anal. ber. für C₅₈H₉₄N₈O₂₂, C 55.49, H 7.55, N 8.93. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = δ 8.19 (2H, s, *H*-Aryl), 7.83 (2H, s, *H*-

Triazol), 5.07 (2H, dd, $J_{6a,6b} = 14.3$, $J_{6a,5} = 2.1$, H-6a), 4.98–4.77 (12H, m, OCH₂O-MEM), 4.33 (2H, dd, $J_{6b,6a} = 14.3$, $J_{6b,5} = 8.7$, H-6b), 4.17 (2H, d, $J_{1,2} = 7.7$, H-1), 3.91 (2H, ddd, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.78–3.49 (28H, m, H-3, H-5, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.44–3.31 (22H, m, H-2, H-4, CH₂OCH₃-MEM), 3.31–3.25 (2H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 1.49–1.46 (4H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 1.21–1.17 (8H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 0.79 (6H, t, $J = 6.7$, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 143.1 (C, C-Triazol), 135.3 (CH, C-Aryl), 134.5 (C, C-Aryl)*, 125.6 (CH, C-Triazol), 115.0 (C, C-Aryl)*, 114.9 (C, CN)*, 102.8 (CH, C-1), 97.9 (CH₂, OCH₂O-MEM), 97.5 (CH₂, OCH₂O-MEM), 96.2 (CH₂, OCH₂O-MEM), 80.7 (CH, C-3), 78.5 (CH, C-4)***, 77.6 (CH, C-2)***, 73.4 (CH, C-5), 71.9, 71.8, 71.8 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 70.4 (CH₂, OCH₂(CH₂)₃Me), 68.5, 68.2, 67.9 (3xCH₂, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 59.1, 59.1, 59.1 (3xCH₃, CH₂OCH₃-MEM), 52.0 (CH₂, C-6), 29.3, 28.2, 22.4 (3xCH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃), 14.0 (CH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃).

*, ** Diese Signale können vertauscht sein.

4,5-Bis-[1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-cyclohexyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phthalonitril (**27**)

Nach **AAV 4** wurden 1.27 g (2.30 mmol) Cyclohexyl-6-azido-6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl- β -D-glucopyranosid (**15**), 187 mg (1.05 mmol) 4,5-Bis(ethinyl)phthalonitril (**22**), 220 mg (1.15 mmol) CuI und 241 μ L (1.15 mmol) PMDTA umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Ethylacetat + 3 % MeOH) liefert **26** als blass gelben, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 85 % (1.15 g, 0.90 mmol).

R_F: 0.31 (Ethylacetat + 3 % MeOH). $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.0; CHCl₃): –20. IR: (ATR) ν_{\max} 2930, 2360 cm⁻¹. FABMS m/z 1302 [M+Na]⁺. HRESIMS m/z 1301.63975 (anal. ber. für C₆₀H₉₄N₈O₂₂Na, 1301.63749). gem. C 56.00, H 7.36, N 8.70, anal. ber. für C₆₀H₉₄N₈O₂₂, C 56.33, H 7.41, N 8.76. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 8.20 (2H, s, *H*-Aryl), 7.85 (2H, s, *H*-Triazol), 5.07 (2H, dd, $J_{6a,6b} = 14.3$, $J_{6a,5} = 2.2$, H-6a), 4.98–4.78 (12H, m, OCH₂O-MEM), 4.33–4.25 (4H, m, H-6b, H-1), 3.92 (2H, ddd, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.78–3.50 (26H, m, H-3, H-5, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.43–3.30 (24H, m, H-2, H-4, OCH-Cy, CH₂OCH₃-MEM), 1.72–1.42 (10H, m, CH₂-Cy), 1.23–0.97 (10H, m, CH₂-Cy. ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 143.0 (C, C-Triazol), 135.3 (CH, C-Aryl), 134.4 (C, C-Aryl)*, 125.8 (CH, C-Triazol), 115.0 (C, C-Aryl)*, 114.9 (C, CN)*, 101.4 (CH, C-1), 98.0, 97.6, 96.3 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 80.7 (CH, C-3)***, 78.6 (CH, C-4)***, 78.6 (CH, C-2)***, 77.8 (CH, C-Cy)***, 73.4 (CH, C-5)***, 71.9, 71.9, 71.8 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 68.5, 68.3, 68.0 (3xCH₂, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 59.1, 59.1, 59.1 (3xCH₃,

CH₂OCH₃-MEM), 52.1 (CH₂, C-6), 33.6, 31.8, 25.4, 24.0, 23.8 (5xCH₂, CH₂-Cy).

*,**,*** Diese Signale können vertauscht sein.

4,5-Bis-[1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-methyl-β-D-glucopyranosyl)1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phthalonitril (**28**)

Nach **AAV 4** wurden 970 mg (2.00 mmol) Methyl-6-azido-6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-β-D-glucopyranosid (**16**), 161 mg (0.92 mmol) 4,5-Bis(ethinyl)phthalonitril (**22**), 191 mg (1.00 mmol) CuI und 269 μL (1.30 mmol) PMDTA umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Ethylacetat + 3 % MeOH) liefert **26** als blass gelben, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 85 % (1.15 g, 0.90 mmol).

R_F: 0.27 (Ethylacetat + 5 % MeOH). [α]²⁵_D (c = 1.0; CHCl₃): – 19. IR: (ATR) ν_{max} 2889, 2360 cm⁻¹. FABMS *m/z* 1166 [M+Na]⁺. HRESIMS *m/z* 1165.51355 (anal. ber. für C₅₀H₇₈N₈O₂₂Na, 1165.51229). gem. C 52.62, H 6.93, N 9.82, anal. ber. für C₅₀H₇₈N₈O₂₂, C 52.53, H 6.88, N 9.80. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 8.16 (2H, s, *H*-Aryl), 7.75 (2H, s, *H*-Triazol), 4.98 (2H, dd, *J*_{6a,6b} = 14.4, *J*_{6a,5} = 2.2, H-6a), 4.97–4.69 (12H, m, OCH₂O-MEM), 4.35 (2H, dd, *J*_{6b,6a} = 14.5, *J*_{6b,5} = 8.3, H-6b), 4.06 (2H, d, *J*_{1,2} = 7.7, H-1), 3.84 (2H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.70–3.42 (26H, m, H-3, H-5, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.35–3.24 (28H, m, H-2, H-4, OCH₃, CH₂OCH₃-MEM). ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = δ 142.8 (C, C-Triazol), 135.1 (CH, C-Aryl), 134.3 (C, C-Aryl)*, 125.3 (CH, C-Triazol), 115.0 (C, C-Aryl)*, 114.9 (C, CN)*, 103.5 (CH, C-1), 97.7, 96.9, 96.4 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 80.5 (CH, C-3)**, 78.1 (CH, C-4)***, 77.4 (CH, C-2)***, 73.1 (CH, C-5)**, 71.7, 71.6, 71.6 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 68.2, 67.9, 67.5 (3xCH₂, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 58.9, 58.8, 58.8 (3xCH₃, CH₂OCH₃-MEM), 56.9 (CH₃, OCH₃), 51.6 (CH₂, C-6). *,**,*** Diese Signale können vertauscht sein.

4.3.3 Synthese der glucosubstituierten Phthalocyanine

[1,4-Bis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-*n*-pentyl-β-D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phthalocyaninato]zink(II) (**29**)

Nach **AAV 5** wurden 477 mg (0.38 mmol) Phthalonitril **23**, 536 mg (4.18 mmol) Phthalodinitril, 570 mg (4.18 mmol) ZnCl₂ und 625 μL (4.18 mmol) DBU umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (1. Ethylacetat + MeOH 2-10 %; 2. CHCl₃ / MeOH 50:1 + 0.5 % TEA; 3. Toluol / Aceton 2:1 + 0.5 % TEA) liefert **29** als blauen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 30 % (192 mg, 0.11 mmol).

R_F : 0.33 (Ethylacetat + 10 % MeOH). IR: (KBr) ν_{\max} 2927, 2878, 1724, 1610, 1483, 1454, 1409, 1371, 1331 cm^{-1} . MALDI-MS m/z 1703 $[\text{M}]^+$. HRESIMS m/z 1703.69703 (anal. ber. für $[\text{C}_{164}\text{H}_{214}\text{N}_{28}\text{O}_{44}\text{Zn}_2]^{2+}$, 1703.69391). gem. C 57.38, H 6.31, N 11.39, anal. ber. für $\text{C}_{82}\text{H}_{106}\text{N}_{14}\text{O}_{22}\text{Zn}$, C 57.76, H 6.27, N 11.50. UV/Vis (DMSO): λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 345 (4.40), 618 (4.16), 686 (4.88) nm. $^1\text{H-NMR}$ (in DMF-d_7): δ (ppm) = 9.54–9.52 (4H, m, *H*-Pc-(Triazol), *H*-Pc), 9.42–9.40 (2H, m, *H*-Pc), 8.32–8.30 (4H, m, *H*-Pc), 8.19–8.15 (2H, m, *H*-Pc), 8.11–8.07 (2H, m, *H*-Pc), 7.92 (2H, s, *H*-Triazol), 5.19–5.17 (6H, m, H-6a, $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 5.08–5.04 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 4.83–4.73 (6H, m, H-6b, $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 4.13–4.04 (4H, m, H-1, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$), 3.98–3.87 (8H, m, H-5, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$), 3.79–3.64 (16H, m, H-3, H-4, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$), 3.48–3.46 (18H, m, H-2, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$, $\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{-MEM}$), 3.27 (6H, 1s, $\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{-MEM}$), 3.00 (2H, m, $\text{OCH}_a\text{H}_b(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 2.72 (2H, m, $\text{OCH}_a\text{H}_b(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.62 (4H, m, $\text{OCH}_a\text{H}_b(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.16 (8H, m, $\text{OCH}_a\text{H}_b(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), –0.24 (6H, m, $\text{OCH}_a\text{H}_b(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (in DMF-d_7): δ (ppm) = 156.0 (C, C-Pc)*, 155.6 (C, C-Pc)*, 153.6 (C, C-Pc)*, 152.2 (C, C-Pc)*, 145.0 (C, C-Triazol)*, 140.3 (C, C-Pc)*, 139.7 (C, C-Pc)*, 139.6 (C, C-Pc)*, 135.0 (C, C-Pc)*, 130.7 (CH, CH-Pc), 130.5 (CH, CH-Pc), 130.1 (CH, CH-Pc), 130.1 (CH, C-Triazol), 129.1 (C, C-Pc)**, 123.8 (CH, CH-Pc)**, 123.6 (CH, CH-Pc)**, 123.5 (CH, CH-Pc)**, 103.5 (CH, C-1), 98.8, 98.5, 96.9 (3x CH_2 , $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 82.2 (CH, C-3), 79.6 (CH, C-4), 79.6 (CH, C-2), 74.5 (CH, C-5), 73.2, 73.1, 72.8 (3x CH_2 , $\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{-MEM}$), 69.5, 69.3, 68.8 (3x CH_2 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$), 59.4, 59.3, 59.1 (3x CH_3 , $\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{-MEM}$), 53.3 (CH_2 , C-6), 29.4, 28.1, 22.2 (3x CH_2 , $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 13.4 (CH_2 , $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$). *,** Diese Signale können vertauscht sein.

[1,4-Bis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-cyclohexyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phthalocyaninato]zink(II) (30)

Nach **AAV 5** wurden 400 mg (0.31 mmol) Phthalonitril **24**, 437 mg (3.41 mmol) Phthalodinitril, 465 mg (3.41 mmol) ZnCl_2 und 509 μL (3.41 mmol) DBU umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (1. CHCl_3 + 1 % MeOH und 0.5 % TEA; 2. Toluol / Aceton 2:1 + 1 % TEA; 3. Ethylacetat + 4 % MeOH und 1 % TEA) liefert **30** als blauen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 44 % (236 mg, 0.14 mmol).

R_F : 0.33 (CHCl_3 + 2 % MeOH und 1 % TEA). IR: (KBr) ν_{\max} 2932, 2890, 1485, 1453, 1333, 1199, 1166, 1120, 1029 cm^{-1} . MALDI-MS m/z 1727.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRESIMS m/z 1727.69544 (anal. ber. für $[\text{C}_{168}\text{H}_{214}\text{N}_{28}\text{O}_{44}\text{Zn}_2]^{2+}$, 1727.69703). gem. C 58.39, H 6.28, N 11.10, anal. ber. für $\text{C}_{84}\text{H}_{106}\text{N}_{14}\text{O}_{22}\text{Zn}$, C 58.35, H 6.18, N 11.34. UV/Vis (DMSO): λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 345 (4.72),

619 (4.48), 686 (5.19) nm. $^1\text{H-NMR}$ (in DMF- d_7): δ (ppm) = 9.50–9.36 (6H, m, *H*-Pc-(Triazol), *H*-Pc), 8.28–8.27 (4H, m, *H*-Pc), 8.16–8.13 (2H, m, *H*-Pc), 8.07–8.00 (4H, m, *H*-Pc), 7.92 (2H, s, *H*-Triazol), 5.15–5.12 (6H, m, *H*-6a, $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 5.05–5.01 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 4.79–4.69 (6H, m, *H*-6b, $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 4.12 (2H, d, $J_{1,2} = 7.6$, *H*-1), 4.05–3.61 (24H, m, *H*-5, *H*-3, *H*-4, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$), 3.48–3.35 (18H, m, *H*-2, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$, $\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{-MEM}$), 3.25 (6H, s, $\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{-MEM}$), 2.84 (2H, m, *CH*-Cy), 0.97–0.80 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-Cy}$), 0.59–0.50 (6H, m, $\text{CH}_2\text{-Cy}$), 0.32–0.31 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-Cy}$), 0.04–(–0.08) (6H, m, $\text{CH}_2\text{-Cy}$), –0.32 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-Cy}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (in DMF- d_7): δ (ppm) = 156.1 (C, C-Pc)*, 155.7 (C, C-Pc)*, 153.7 (C, C-Pc)*, 152.3 (C, C-Pc)*, 145.1 (C, C-Triazol)*, 140.4 (C, C-Pc)*, 139.7 (C, C-Pc)*, 139.7 (C, C-Pc)*, 135.1 (C, C-Pc)*, 130.5 (CH, CH-Pc), 130.5 (CH, CH-Pc), 130.4 (CH, CH-Pc), 129.1 (CH, C-Triazol), 126.7 (C, C-Pc), 123.8 (CH, CH-Pc), 123.5 (CH, CH-Pc), 123.5 (CH, CH-Pc), 102.0 (CH, C-1), 98.8, 98.5, 97.2 (3x CH_2 , $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 82.4 (CH, C-3), 79.7 (CH, C-4)**, 79.7 (CH, C-2)**, 77.8 (CH, C-Cy), 74.5 (CH, C-5), 73.2, 73.1, 72.9 (3x CH_2 , $\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{-MEM}$), 69.5, 69.3, 68.6 (3x CH_2 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$), 59.4, 59.3, 59.1 (3x CH_3 , $\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{-MEM}$), 53.4 (CH_2 , C-6), 33.7, 32.1, 25.5, 23.7, 23.6 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-Cy}$). *,** Diese Signale können vertauscht sein.

[1,4-Bis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-methyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phthalocyaninato]zink(II) (31)

Nach **AAV 5** wurden 500 mg (0.44 mmol) Phthalonitril **25**, 620 mg (4.84 mmol) Phthalodinitril, 660 mg (4.84 mmol) ZnCl_2 und 724 μL (4.84 mmol) DBU umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (1. CHCl_3 + 1.5 % MeOH und 0.5 % TEA; 2. Toluol / Aceton 2:1 bis 1:1 + 0.5 % TEA) liefert **31** als blauen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 47 % (329 mg, 0.21 mmol).

R_F : 0.30 (Toluol / Aceton 1:1 + 0.5 % TEA). IR: (KBr) ν_{max} 2886, 2830 cm^{-1} . MALDI-MS m/z 1591 $[\text{M}]^+$. HRESIMS m/z 1591.57070 (anal. ber. für $[\text{C}_{148}\text{H}_{182}\text{N}_{28}\text{O}_{44}\text{Zn}_2]^{2+}$, 1591.57183). gem. C 55.81, H 5.79, N 12.34, anal. ber. für $\text{C}_{74}\text{H}_{90}\text{N}_{14}\text{O}_{22}\text{Zn}$, C 55.80, H 5.69, N 12.31. UV (DMSO) λ_{max} (log ϵ) 344 (4.63), 620 (4.40), 685 (5.05) nm. $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3): δ (ppm) = 9.45 (2H, s, *H*-Pc-(Triazol)), 9.26–9.22 (4H, m, *H*-Pc), 8.13–8.12 (2H, m, *H*-Pc), 8.04–7.91 (4H, m, *H*-Pc), 7.57 (2H, s, *H*-Triazol), 5.17–5.07 (10H, m, *H*-6a, $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 4.91 (2H, d, $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 4.84 (2H, d, $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 4.77–4.73 (2H, m, *H*-6b), 4.27 (2H, d, $J_{1,2} = 6.9$, *H*-1), 4.06–4.04 (2H, m, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$), 3.97–3.91 (8H, m, *H*-5, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$) 3.82–3.69 (17H, m, *H*-3, *H*-4, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$), 3.54–3.43 (17H, m, *H*-2, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$).

MEM, CH₂OCH₃-MEM), 3.32 (6H, s, CH₂OCH₃-MEM), 3.04 (6H, s, OCH₃). ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 155.5 (C, C-Pc)*, 155.2 (C, C-Pc)*, 153.2 (C, C-Pc)*, 151.9 (C, C-Pc)*, 145.1 (C, C-Pc)*, 140.1 (C, C-Pc)*, 139.5 (C, C-Pc)*, 139.4 (C, C-Triazol)*, 134.7 (C, C-Pc)*, 130.4 (CH, C-Triazol)**, 130.2 (CH, CH-Pc)**, 130.0 (CH, CH-Pc)**, 129.8 (CH, CH-Pc)**, 128.9 (CH, CH-Pc), 126.7 (C, C-Pc), 123.6 (CH, CH-Pc), 123.4 (CH, CH-Pc), 123.1 (CH, CH-Pc), 104.7 (CH, C-1), 98.8, 98.6, 97.2 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 82.4 (CH, C-4), 79.6 (CH, C-4)***, 79.5 (CH, C-2)***, 74.7 (CH, C-5), 73.2, 73.2, 72.9 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 69.6, 69.3, 68.8 (3xCH₂, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 59.4, 59.3, 59.1 (3xCH₃, CH₂OCH₃-MEM), 56.9 (CH₃, OCH₃), 53.3 (CH₂, C-6). *, **, ***Signale können vertauscht sein.

[1,4-Bis(1-(6-desoxy-1-*O*-*n*-pentyl-β-D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (32)

Nach **AAV 7** wurden 50 mg (0.029 mmol) von AB₃-Phthalocyanin **29** mit 200 μL (2.55 mmol) Acetylchlorid in 10 mL Methanol abs. umgesetzt. Das Produkt **32** verbleibt als blauer, amorpher Feststoff in einer Ausbeute von 94 % (32 mg, 0.027 mmol).

R_F: 0.37 (CHCl₃ / MeOH 4:1 + 1 % TEA); R_F: 0.78 (MeOH / H₂O 9:1; RP-C8). IR: (KBr) ν_{max} 3426, 2925, 2855, 1724, 1632, 1414, 1329, 1121, 1069, 1002 cm⁻¹. MALDI-MS *m/z* 1175.3 [M+H]⁺. HRESIMS *m/z* 1175.38209 (ber. für [C₁₁₆H₁₁₈N₂₈O₂₀Zn₂]²⁺, 1175.38245). UV/Vis (DMSO): λ_{max} (log ε) = 345 (4.60), 618 (4.36), 686 (5.07) nm. ¹H-NMR (in DMSO): δ (ppm) = 9.80 (2H, s, *H*-Triazol), 8.99–8.53 (8H, m, *H*-Pc), 8.11 (6H, m, *H*-Pc), 5.46 (2H, d, *J*_{6a,6b} = 14.0, H-6a), 5.08 (2H, dd, *J*_{6b,6a} = 14.1, *J*_{6b,5} = 8.3, H-6b), 4.34 (2H, d, *J*_{1,2} = 7.7, H-1), 4.19–4.08 (2H, m, H-5), 3.59–3.47 (6H, m, H-4, H-3, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 3.40–3.24 (4H, m, H-2, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 1.18 (4H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 0.83–0.77 (8H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 0.30 (6H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃). ¹³C-NMR (in DMSO): δ (ppm) = 154.8 (C, C-Pc), 143.7 (C, C-Triazol), 137.5 (C, C-Pc), 136.7 (C, C-Pc), 129.8 (CH, CH-Pc), 129.5 (CH, CH-Pc), 127.4 (CH, CH-Triazol), 122.3 (CH, CH-Pc), 122.0 (CH, CH-Pc), 121.6 (CH, CH-Pc), 102.7 (CH, C-1), 76.4 (CH, C-3), 74.1 (CH, C-5), 73.3 (CH, C-2), 71.8 (CH, C-4), 68.4 (CH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃), 52.1 (CH, C-6), 28.4, 28.9, 20.92 (3xCH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃), 12.8 (CH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃).

[1,4-Bis(1-(6-desoxy-1-*O*-cyclohexyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (33)

Nach **AAV 7** wurden 100 mg (0.058 mmol) von AB₃-Phthalocyanin **30** mit 200 μ L (2.55 mmol) Acetylchlorid in 15 mL Methanol abs. umgesetzt. Das Produkt **33** verbleibt als blauer, amorpher Feststoff in einer Ausbeute von 98 % (68 mg, 0.057 mmol).

R_F: 0.37 (CHCl₃ / MeOH 4:1 + 1 % TEA). IR: (KBr) ν_{\max} 3356, 2931, 2856, 1484, 1453, 1412, 1332, 1165, 1122, 1092, 1066, 1029 cm⁻¹. MALDI-MS m/z 1199.4 [M+H]⁺. HRESIMS m/z 1199.38074 (anal. ber. für [C₆₀H₅₉N₁₄O₁₀Zn]⁺, 1199.38245). UV/Vis (DMSO): λ_{\max} (log ϵ) = 345 (4.69), 618 (4.43), 686 (5.17) nm. ¹H-NMR (in DMF-d₇): δ (ppm) = 10.14 (2H, s, *H*-Triazol), 9.36 (4H, s, *H*-Pc)*, 8.99 (2H, s, *H*-Pc-(Triazol))* , 8.64 (2H, s, *H*-Pc), 8.64 (6H, s, *H*-Pc), 5.49 (2H, d, $J_{6a,6b}$ = 13.6, H-6a), 5.06 (2H, dd, $J_{6b,6a}$ = 14.2, $J_{6b,5}$ = 9.0, H-6b), 4.41 (2H, d, $J_{1,2}$ = 7.4, *H*-1), 4.16 (2H, m, H-5), 3.63–3.61 (4H, m, H-4, *H*-3), 3.35–3.33 (4H, m, CH-Cy, H-2), 1.46–1.20 (7H, m, CH₂-Cy), 0.99–0.92 (8H, m, CH₂-Cy), 0.73–0.43 (6H, m, CH₂-Cy). ¹³C-NMR (in DMF-d₇): δ (ppm) = 154.7 (C, C-Pc), 154.7 (C, C-Pc), 154.5 (C, C-Pc), 154.5 (C, C-Pc), 145.1 (C, C-Triazol), 139.2 (C, C-Pc), 139.2 (C, C-Pc), 138.9 (C, C-Pc), 138.9 (C, C-Pc), 129.7 (CH, CH-Pc), 129.3 (CH, CH-Pc), 129.0 (CH, CH-Pc), 128.8 (CH, CH-Pc), 128.5 (CH, CH-Triazol), 122.7 (CH, CH-Pc-(Triazol)), 122.4 (CH, CH-Pc), 122.4 (CH, CH-Pc), 102.0 (CH, C-1), 77.7 (CH, C-3), 76.8 (CH, CH-Cy), 75.1 (CH, C-5), 74.6 (CH, C-2), 73.1 (CH, C-4), 52.4 (CH, C-6), 33.1, 31.5, 25.1, 23.2, 23.2 (5xCH₂, CH₂-Cy). *Diese Signale können vertauscht sein. Nicht alle quartären Aromaten-Signale sind im ¹³C-NMR-Spektrum voneinander getrennt zu erkennen.

[1,4-Bis(1-(6-desoxy-1-*O*-methyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (34)

Nach **AAV 7** wurden 107 mg (0.067 mmol) von AB₃-Phthalocyanin **30** mit 300 μ L (4.20 mmol) Acetylchlorid in 15 mL Methanol abs. umgesetzt. Das Produkt **34** verbleibt als blauer, amorpher Feststoff in einer Ausbeute von 96 % (69 mg, 0.064 mmol).

R_F: 0.29 (CHCl₃ / MeOH 1:1 + 1 % TEA). IR: (KBr) ν_{\max} 3385, 2921 cm⁻¹. MALDI-MS m/z 1063 [M+H]⁺. HRESIMS m/z 1063.25910 (anal. ber. für [C₅₀H₄₃N₁₄O₁₀Zn]⁺, 1063.25725). UV (DMSO) λ_{\max} (log ϵ) 345 (4.68), 619 (4.46), 686 (5.13) nm. ¹H NMR (DMF-d₇, 400 MHz) δ 10.04 (2H, s, *H*-Pc-(Triazol)), 9.17–9.13 (4H, m, *H*-Pc), 8.89 (2H, m, *H*-Pc)*, 8.62 (2H, s, *H*-Triazol)*, 8.11–8.10 (6H, m, *H*-Pc), 5.54–5.52 (2H, m, H-6a), 5.13 (2H, dd, $J_{6b,6a}$ = 14.4, $J_{6b,5}$

= 8.5, H-6b), 4.32 (2H, d, $J_{1,2} = 7.6$, H-1), 4.22–4.20 (2H, m, H-5), 3.65–3.63 (4H, m, H-3, H-4), 3.37 (2H, m, H-2), 3.21 (6H, s, OCH₃). ¹³C NMR (DMF-d₇, 100 MHz) δ 155.2 (C, C-Pc), 154.5 (C, C-Pc), 145.0 (C, C-Triazol), 139.0 (C, C-Pc), 138.6 (C, C-Pc), 129.9 (CH, CH-Pc), 129.9 (CH, CH-Pc), 129.6 (CH, CH-Pc), 129.3 (CH, CH-Triazol), 128.3 (C, C-Pc), 122.6 (CH, CH-Pc), 122.5 (CH, CH-Pc), 121.9 (CH, CH-Pc), 104.7 (CH, C-1), 77.6 (CH, C-3)**, 75.3 (CH, C-2)**, 74.4 (CH, C-4)**, 72.9 (CH, C-5)**, 55.9 (CH₃, OCH₃), 52.6 (CH₂, C-6). *,** Diese Signale können vertauscht sein. ¹³C: Quart. Signale im Aromatenbereich sind nicht vollständig sichtbar.

[2,3-Bis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-*n*-pentyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phthalocyaninato]zink(II) (35)

Nach **AAV 5** wurden 500 mg (0.40 mmol) Phthalonitril **26**, 561 mg (4.38 mmol) Phthalodinitril, 597 mg (4.38 mmol) ZnCl₂ und 655 μ L (4.38 mmol) DBU umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (1. CHCl₃ + 3 % MeOH und 0.5 % TEA; 2. Toluol / Aceton 2:1 + 0.5 % TEA) liefert **35** als blauen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 40 % (275 mg, 0.16 mmol).

R_F: 0.23 (CHCl₃ + 3 % MeOH und 0.5 % TEA). IR: (KBr) ν_{\max} 2927, 2874, 2817, 1486, 1455, 1408, 1363, 1334, 1282, 1199, 1160, 1096, 1023 cm⁻¹. MALDI-MS m/z 1703 [M]⁺. HRESIMS m/z 1725.67886 (anal. ber. für [C₈₂H₁₀₆N₁₄O₂₂ZnNa]⁺, 1725.67897). gem. C 57.97, H 6.42, N 11.16, anal. ber. für C₈₂H₁₀₆N₁₄O₂₂Zn, C 57.76, H 6.27, N 11.50. UV/Vis (DMSO): λ_{\max} (log ϵ) = 353 (4.83), 612 (4.54), 681 (5.31) nm. ¹H-NMR (in DMF-d₇): δ (ppm) = (2H, s, *H*-Pc-(Triazol)), 9.41–9.35 (6H, m, *H*-Pc), 8.25–8.21 (6H, m, *H*-Pc), 7.92 (2H, s, *H*-Triazol), 5.17–5.02 (12H, m, H-6a, OCH₂O-MEM), 4.94–4.93 (2H, m, OCH₂O-MEM), 4.71 (2H, dd, $J_{6b,6a} = 14.3$, $J_{6b,5} = 8.5$ H-6b), 4.56 (2H, d, $J_{1,2} = 7.6$, H-1), 3.94–3.79 (14H, m, H-3, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.74–3.71 (4H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.68–3.58 (12H, m, H-4, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.54–3.52 (2H, m, H-2), 3.46 (6H, 1s, CH₂OCH₃-MEM), 3.41 (6H, 1s, CH₂OCH₃-MEM), 3.37 (6H, 1s, CH₂OCH₃-MEM), 1.70–1.62 (4H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 1.39–1.32 (4H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 1.28–1.19 (4H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 0.67 (6H, t, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃). ¹³C-NMR (in DMF-d₇): δ (ppm) = 155.1 (C, C-Pc), 155.0 (C, C-Pc), 154.7 (C, C-Pc), 154.0 (C, C-Pc), 147.6 (C, C-Triazol), 139.8 (C, C-Pc), 139.8 (C, C-Pc), 139.8 (C, C-Pc), 139.0 (C, C-Pc), 132.2 (C, C-Pc), 130.4 (CH, CH-Pc), 130.4 (CH, CH-Pc), 130.4 (CH, CH-Pc), 126.0 (CH, CH-Triazol), 125.1 (CH, C-Pc)**, 123.7 (CH, CH-Pc), 123.7 (CH, CH-Pc), 123.7 (CH, CH-Pc), 103.8 (CH, C-1),

98.7, 98.5, 97.3 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 81.6 (CH, C-3), 79.6 (CH, C-2), 79.5 (CH, C-4), 74.7 (CH, C-5), 73.1, 73.1, 72.9 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 70.6 (CH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃), 69.5, 69.2, 68.9 (3xCH₂, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 59.3, 59.2, 59.2 (CH₃, CH₂OCH₃-MEM), 52.8 (CH₂, C-6), 30.4, 29.2, 23.1 (3xCH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃), 14.3 (CH₃, OCH₂(CH₂)₃CH₃).

[2,3-Bis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-cyclohexyl-β-D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phthalocyaninato]zink(II) (36)

Nach **AAV 5** wurden 500 mg (0.39 mmol) Phthalonitril **27**, 551 mg (4.30 mmol) Phthalodinitril, 586 mg (4.30 mmol) ZnCl₂ und 643 μL (4.30 mmol) DBU umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (1. CHCl₃ + 1 % MeOH und 0.5 % TEA; 2. Toluol / Aceton 2:1 + 1 % TEA; 3. Ethylacetat + 4 % MeOH und 1 % TEA) liefert **36** als blauen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 28 % (189 mg, 0.11 mmol).

R_F: 0.20 (CHCl₃ + 3 % MeOH und 0.5 % TEA). IR: (KBr) ν_{max} 2932, 2889, 2819, 1486, 1452, 1408, 1363, 1282, 1199, 1115, 1094, 1025 cm⁻¹. MALDI-MS *m/z* 1727 [M]⁺. HRESIMS *m/z* 1749.67782 (anal. ber. für [C₈₄H₁₀₆N₁₄O₂₂ZnNa]⁺, 1749.67897). gem. C 58.15, H 6.37, N 10.96, anal. ber. für C₈₄H₁₀₆N₁₄O₂₂Zn, C 58.35, H 6.18, N 11.34. UV/Vis (DMSO): λ_{max} (log ε) = 353 (4.72), 613 (4.45), 681 (5.22) nm. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 9.57 (2H, s, *H*-Pc-(Triazol)), 9.39–9.37 (2H, m, *H*-Pc), 9.31–9.26 (4H, m, *H*-Pc), 8.23–8.18 (4H, m, *H*-Pc), 8.17–8.14 (2H, m, *H*-Pc), 8.08 (2H, s, *H*-Triazol), 5.12–5.02 (12H, m, H-6a, OCH₂O-MEM), 4.92–4.90 (2H, d, OCH₂O-MEM), 4.64–4.58 (4H, m, H-6b, H-1), 4.00–3.92 (4H, m, H-5, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.90–3.76 (12H, m, H-3, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.71–3.55 (16H, m, H-4, OCH-Cy, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.49 (2H, dd, H-2), 3.42–3.34 (18H, 3s, CH₂OCH₃-MEM), 1.85 (4H, m, CH₂-Cy), 1.63 (4H, m, CH₂-Cy), 1.43–1.24 (10H, m, CH₂-Cy). 1.18–1.10 (2H, m, CH₂-Cy). ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 155.4 (C, C-Pc)*, 154.2 (C, C-Pc)*, 153.9 (C, C-Pc)*, 153.3 (C, C-Pc)*, 146.7 (C, C-Triazol)*, 139.1 (C, C-Pc)*, 139.1 (C, C-Pc)*, 139.0 (C, C-Pc)*, 138.2 (C, C-Pc)*, 131.2 (C, C-Pc)*, 129.6 (CH, CH-Pc), 129.6 (CH, CH-Pc), 129.6 (CH, CH-Pc), 125.3 (CH, C-Triazol), 124.4 (CH, C-Pc), 122.8 (CH, CH-Pc), 122.8 (CH, CH-Pc), 122.8 (CH, CH-Pc), 101.7 (CH, C-1), 98.0, 97.8, 96.6 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 81.7 (CH, C-3), 79.1 (CH, C-2), 78.9 (CH, C-4)**, 77.8 (CH, C-Cy)**, 73.9 (CH, C-5), 72.3, 72.3, 72.2 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 68.7, 68.5, 68.2 (3xCH₂, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 58.6, 58.5, 58.4 (CH₃, CH₂OCH₃-MEM), 52.1 (CH₂, C-6), 33.9, 32.1, 25.9, 24.0, 23.9 (5xCH₂, CH₂-Cy).

*,** Diese Signale können vertauscht sein.

[2,3-Bis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-methyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phthalocyaninato]zink(II) (37)

Nach **AAV 5** wurden 500 mg (0.44 mmol) Phthalonitril **28**, 616 mg (4.81 mmol) Phthalodinitril, 656 mg (4.81 mmol) ZnCl₂ und 720 μ L (4.81 mmol) DBU umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (1. CHCl₃ + 3 % MeOH und 0.5 % TEA; 2. Toluol / Aceton 2:1 + 0.5 % TEA) liefert **37** als blauen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 28 % (196 mg, 0.12 mmol).

R_F: 0.18 (CHCl₃ + 3 % MeOH und 0.5 % TEA). IR: (KBr) ν_{\max} 2885, 2835 cm⁻¹. MALDI-MS m/z 1614 [M+Na]⁺. HRESIMS m/z 818.27218 (anal. ber. für [C₇₄H₉₀N₁₄O₂₂ZnNa₂]²⁺, 818.27150). gem. C 56.28, H 5.73, N 12.31, anal. ber. für C₇₄H₉₀N₁₄O₂₂Zn, C 55.80, H 5.69, N 12.31. UV (DMSO) λ_{\max} (log ϵ) 353 (4.79), 612 (4.50), 680 (5.27) nm. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 9.28–9.26 (6H, m, *H*-Pc), 9.12 (2H, s, *H*-Pc-(Triazol)), 8.20–8.15 (6H, m, *H*-Pc), 7.65 (2H, s, *H*-Triazol), 5.07–5.01 (8H, m, OCH₂O-MEM), 4.97 (2H, d, OCH₂O-MEM), 4.90–4.86 (4H, m, H-6a, OCH₂O-MEM), 4.48 (2H, dd, $J_{6b,6a} = 14.0$, $J_{6b,5} = 8.4$, H-6b), 4.31 (2H, d, $J_{1,2} = 7.5$, H-1), 3.96–3.92 (2H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.88–3.84 (6H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.81–3.79 (4H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.78–3.72 (4H, m, H-3, H-5), 3.69 (4H, dd, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.63 (4H, dd, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.59 (4H, dd, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.51 (2H, dd, $J_{4,5} = 9.1$, $J_{4,3} = 9.1$, H-4), 3.46–3.43 (14H, m, H-2, OCH₃, CH₂OCH₃-MEM), 3.41 (6H, s, CH₂OCH₃-MEM), 3.37 (6H, s, CH₂OCH₃-MEM). ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 154.1 (C, C-Pc), 153.9 (C, C-Pc), 153.5 (C, C-Pc), 152.7 (C, C-Pc), 146.0 (C, C-Triazol), 138.9 (C, C-Pc), 138.8 (C, C-Pc), 138.7 (C, C-Pc), 137.8 (C, C-Pc), 129.9 (C, C-Pc), 129.3 (CH, CH-Pc), 129.3 (CH, CH-Pc), 129.3 (CH, CH-Pc), 124.7 (CH, CH-Triazol), 123.8 (CH, CH-Pc), 122.6 (CH, C-Pc), 122.6 (C, C-Pc), 122.5 (CH, CH-Pc), 103.7 (CH, C-1), 97.6, 97.5, 96.2 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 81.2 (CH, C-3), 78.6 (CH, C-2), 78.2 (CH, C-4), 73.6 (CH, C-5), 72.1, 72.1, 72.0 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 68.5, 68.2, 67.9 (3xCH₂, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 58.3, 58.2, 58.2 (3xCH₃, CH₂OCH₃-MEM), 56.2 (CH₃, OCH₃), 51.6 (CH₂, C-6).

[2,3-Bis(1-(6-desoxy-1-*O*-*n*-pentyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phthalocyaninato]zink(II) (38)

Nach **AAV 7** wurden 50 mg (0.029 mmol) von AB₃-Phthalocyanin **35** mit 150 μ L (2.1 mmol) Acetylchlorid in 10 mL Methanol abs. umgesetzt. Das Produkt **38** verbleibt als blauer, amorpher Feststoff in einer Ausbeute von 78 % (27 mg, 0.023 mmol).

R_F: 0.48 (CHCl₃ / MeOH 4:1 + 1 % TEA). R_F: 0.33 (MeOH / H₂O 9:1. RP-C8). IR: (KBr) ν_{\max} 3429, 2927, 2865, 1724, 1630, 1487, 1458, 1410, 1360, 1335, 1284, 1162, 1116, 1094, 1073, 1060 cm⁻¹. MALDI-MS m/z 1174.3 [M+H]⁺. HRESIMS m/z 1175.38189 (anal. ber. für [C₅₈H₅₉N₁₄O₁₀Zn]⁺, 1175.38245). UV/Vis (DMSO): λ_{\max} (log ϵ) = 353 (4.66), 613 (4.37), 680 (5.15) nm. ¹H-NMR (in DMF-d₇): δ (ppm) = 9.84 (2H, s, *H*-Pc), 9.50–9.49 (6H, m, *H*-Pc), 8.22–8.21 (6H, m, *H*-Pc), 8.16 (2H, s, *H*-Triazol), 5.10 (2H, dd, $J_{6a,6b} = 14.0$, $J_{6a,5} = 2.6$, H-6a), 4.75 (2H, dd, $J_{6b,6a} = 14.0$, $J_{6b,5} = 7.8$, H-6b), 4.44 (2H, d, $J_{1,2} = 7.7$, H-1), 3.91–3.85 (4H, m, H-5, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 3.64–3.56 (4H, m, *H*-3, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 3.43 (2H, dd, $J = 9.0$, H-4), 3.35 (2H, dd, $J = 7.9$, H-2), 1.67 (4H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 1.39–1.26 (8H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 0.74 (6H, t, $J = 7.29$, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃). ¹³C-NMR (in DMF-d₇): δ (ppm) = 154.5 (C, C-Pc), 154.5 (C, C-Pc), 154.2 (C, C-Pc), 153.6 (C, C-Pc), 146.9 (C, C-Triazol), 139.4 (C, C-Pc), 139.4 (C, C-Pc), 139.4 (C, C-Pc), 138.4 (C, C-Pc), 131.2 (C, C-Pc), 129.0 (CH, CH-Pc), 128.9 (CH, CH-Pc), 128.9 (CH, CH-Pc), 124.9 (CH, CH-Triazol), 123.9 (CH, CH-Pc(Triazol)), 122.4 (CH, CH-Pc), 122.4 (CH, CH-Pc), 122.4 (CH, CH-Pc), 103.6 (CH, C-1), 76.4 (CH, C-3), 74.1 (CH, C-5), 73.3 (CH, C-2), 71.8 (CH, C-4), 68.4 (CH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃), 52.1 (CH, C-6), 28.4, 28.9, 20.9 (3xCH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃), 12.8 (CH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃).

Ausgehend von **52**: Unter Inertbedingungen werden 19.1 mg (0.009 mmol) **52** in 1 mL THF abs. gelöst. Unter Rühren werden dem Reaktionsgemisch bei 0 °C vorsichtig 0.27 mL (0.271 mmol; 1M in THF) TBAF zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird die blaugrüne Reaktionslösung für 8 h bei 20 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: CHCl₃ / MeOH 4:1) wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Biogel (Biorad: P-2 Gel Fine; H₂O + 30 % Pyridin) gereinigt. Die wässrige Lösung wird zuletzt lyophilisiert und das Produkt **38** verbleibt als blauer, amorpher Feststoff (Ausbeute: 10.2 mg, 0.0087 mmol, 96%)

[2,3-Bis(1-(6-desoxy-1-*O*-cyclohexyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (39)

Nach AAV **7** wurden 50 mg (0.029 mmol) von AB₃-Phthalocyanin **36** mit 50 μ L (0.7 mmol) Acetylchlorid in 15 mL Methanol abs. umgesetzt. Das Produkt **39** verbleibt als blauer, amorpher Feststoff in einer Ausbeute von 99 % (35 mg, 0.029 mmol).

R_F: 0.35 (CHCl₃ / MeOH 4:1 + 1 % TEA); R_F: 0.46 (MeOH / H₂O 9:1. RP-C8). IR: (KBr) ν_{\max} 3440, 2933, 2853, 2739, 2679, 2495, 1631, 1467, 1399, 1335, 1284, 1118, 1092, 1060 cm⁻¹. MALDI-MS m/z 1198.4 [M]⁺. HRESIMS m/z 1221.36398 (anal. ber. für [C₆₀H₅₈N₁₄O₁₀ZnNa]⁺, 1221.36440): UV/Vis (DMSO): λ_{\max} (log ϵ) = 354 (4.69), 613 (4.41), 681 (5.18) nm. UV/Vis (H₂O): λ_{\max} (log ϵ) = 345 (4.00), 642 (3.89), 693 (3.90) nm. ¹H-NMR (in DMF-d₇): δ (ppm) = 9.87 (2H, s, *H*-Pc(Triazol)), 9.36 (6H, m, *H*-Pc), 8.99 (8H, m, *H*-Pc, *H*-Triazol), 5.13 (2H, d, $J_{6a,6b}$ = 13.6, $J_{6a,5}$ = 2.4, H-6a), 5.72 (2H, dd, $J_{6b,6a}$ = 14.1, $J_{6b,5}$ = 8.9, H-6b), 4.41 (2H, d, $J_{1,2}$ = 7.8, H-1), 3.90 (2H, dd, $J_{6a,5}$ = 2.6, $J_{6b,5}$ = 9.2, H-5), 3.64–3.61 (2H, m, *CH*-Cy), 3.56 (2H, dd, $J_{3,4}$ = 8.9, H-3), 3.40 (2H, dd, $J_{3,4}$ = 9.2, H-4), 3.56 (2H, dd, $J_{1,2}$ = 8.1, H-2), 1.90–1.88 (4H, m, *CH*₂-Cy), 1.69–1.62 (4H, m, *CH*₂-Cy), 1.38–1.27 (9H, m, *CH*₂-Cy), 1.12–1.04 (3H, m, *CH*₂-Cy). ¹³C-NMR (in DMF-d₇): δ (ppm) = 154.6 (C, C-Pc), 154.5 (C, C-Pc), 154.2 (C, C-Pc), 153.6 (C, C-Pc), 146.8 (C, C-Triazol), 139.4 (C, C-Pc), 139.4 (C, C-Pc), 139.4 (C, C-Pc), 138.5 (C, C-Pc), 131.3 (C, C-Pc), 128.9 (CH, CH-Pc), 128.9 (CH, CH-Pc), 128.9 (CH, CH-Pc), 125.0 (CH, CH-Triazol), 124.0 (CH, CH-Pc-(Triazol)), 122.4 (CH, CH-Pc), 122.4 (CH, CH-Pc), 122.4 (CH, CH-Pc), 102.3 (CH, C-1), 77.7 (CH, C-3), 77.2 (CH, CH-Cy), 75.0 (CH, C-5), 74.6 (CH, C-2), 72.7 (CH, C-4), 52.0 (CH, C-6), 33.7, 32.0, 25.7, 23.8, 23.7 (CH₂, CH₂-Cy).

[2,3-Bis(1-(6-desoxy-1-*O*-methyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (40)

Nach **AAV 7** wurden 97 mg (0.060 mmol) von AB₃-Phthalocyanin **37** mit 250 μ L (3.50 mmol) Acetylchlorid in 12 mL Methanol abs. umgesetzt. Das Produkt **40** verbleibt als blauer, amorpher Feststoff in einer Ausbeute von 98 % (63 mg, 0.059 mmol).

R_F: 0.11 (CHCl₃ / MeOH 4:1 + 1 % TEA). IR: (KBr) ν_{\max} 3419, 2916, 2850 cm⁻¹. MALDI-MS m/z 1062 [Ma]⁺. HRESIMS m/z 1063.25767 (anal. ber. für [C₅₀H₄₃N₁₄O₁₀Zn]⁺, 1063.25723). UV (DMSO) λ_{\max} (log ϵ) 354 (4.67), 613 (4.39), 681 (5.16) nm. ¹H NMR (DMF-d₇, 400 MHz) δ 9.77 (2H, s, *H*-Pc-(Triazol)), 9.44 (6H, m, *H*-Pc), 8.21 (6H, m, *H*-Pc), 8.17 (2H, s, *H*-Triazol), 5.13–5.10 (2H, m, H-6a), 4.78 (2H, dd, $J_{6b,6a}$ = 7.3, $J_{6b,5}$ = 7.3, H-6b), 4.39 (2H, d, $J_{1,2}$ = 7.7, H-1), 3.92–3.89 (2H, m, H-5), 3.61–3.59 (8H, m, H-3, OCH₃), 3.44 (2H, dd, $J_{4,5}$ = 9.2, $J_{4,3}$ = 9.2, H-4), 3.34 (2H, dd, $J_{2,1}$ = 8.3, $J_{2,3}$ = 8.3, H-2). ¹³C NMR (DMF-d₇, 100 MHz) δ 154.5 (C, C-Pc), 154.4 (C, C-Pc), 154.1 (C, C-Pc), 153.4 (C, C-Pc), 146.9 (C, C-Triazol), 139.3 (C, C-Pc), 139.3 (C, C-Pc), 139.3 (C, C-Pc), 138.4 (C, C-Pc), 131.1 (C, C-Pc), 129.0 (CH, CH-Pc), 129.0 (CH, CH-Pc), 128.9 (CH, CH-Pc), 125.0 (CH, CH-Triazol), 124.0 (CH, CH-Pc), 122.4 (CH,

CH-Pc), 122.4 (CH, CH-Pc), 122.4 (CH, CH-Pc), 104.6 (CH, C-1), 77.5 (CH, C-3), 75.1 (CH, C-5), 74.3 (CH, C-2), 72.4 (CH, C-4), 56.1 (CH₃, OCH₃), 51.8 (CH₂, C-6).

[2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-*n*-pentyl-β-D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (41)

Nach **AAV 6** wurden 1.15 g (0.916 mmol) Phthalonitril **26**, 125 mg (0.916 mmol) ZnCl₂ und 137 μL (0.916 mmol) DBU in 6 mL *n*-Pentanol umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (1. Ethylacetat / MeOH 2-10 %; 2. Toluol / Aceton 2:1 bis 2:3 + 0.5 % TEA; 3. CHCl₃ / MeOH 30:1 + 0.5 % TEA) liefert **41** als grünen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 43 % (504 mg, 0.1 mmol).

R_F: 0.17 (Ethylacetat + 12 % MeOH und 1 % TEA). IR: (KBr) ν_{max} 3434, 2930, 2876, 2818, 1623, 1489, 1457, 1366, 1346, 1304, 1242, 1200, 1106, 1080, 1036 cm⁻¹. MALDI-MS *m/z* 5083 [M]⁺. HRESIMS *m/z* 2055.99657 (anal. ber. für [C₄₆₄H₇₅₂N₆₄O₁₆₆Zn₂Na₅]⁵⁺, 2055.99810). gem. C 54.60, H 7.40, N 9.12, anal. ber. für C₂₃₂H₃₇₆N₃₂O₈₈Zn, C 54.78, H 7.45, N 8.81. UV/Vis (DMSO): λ_{max} (log ε) = 370 (4.92), 630 (4.57), 700 (5.38) nm. ¹H-NMR (in CDCl₃ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 9.83 (s, 8H, *H*-Pc), 7.89 (s, 8H, *H*-Triazol), 5.24 (d, 8H, *J*_{6a,6b} = 13.1, H-6a), 5.08–5.06 (m, 8H, OCH₂O-MEM), 5.01–4.93 (m, 32H, OCH₂O-MEM), 4.82–4.80 (m, 8H, OCH₂O-MEM), 4.41 (8H, dd, *J*_{6a,6b} = 14.3, *J*_{6b,5} = 9.2, H-6b), 4.30 (8H, d, *J*_{1,2} = 7.7, H-1), 4.08–4.03 (8H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.81–3.66 (84H, m, H-5, H-3, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.58–3.33 (148H, m, H-4, H-2, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃, CH₂OCH₂CH₂-MEM, CH₂OCH₃-MEM), 1.45–1.41 (16H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 1.11–1.07 (16H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 1.00–0.94 (16H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 0.41–0.37 (24H, t, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃). ¹³C-NMR (in CDCl₃ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 154.2 (C, C-Pc), 147.0 (C, C-Triazole), 138.3 (C, C-Pc), 131.0 (C, C-Pc), 125.0 (CH, CH-Pc), 124.7 (CH-Triazol), 102.8 (CH, C-1), 98.0, 97.6, 96.3 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 81.1 (CH, C-3), 78.8 (CH, C-2)*, 77.9 (CH, C-4)*, 73.9 (CH, C-5), 71.9, 71.9, 71.8 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 70.5 (CH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃), 68.6, 68.3, 67.9 (3xCH₂, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 59.2, 59.1, 59.1 (3xCH₃, CH₂OCH₃-MEM), 52.0 (CH, C-6), 29.3, 28.1, 22.2 (3xCH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃), 13.7 (CH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃). *Diese Signale können vertauscht sein.

[2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-cyclohexyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (42)

Nach AAV 6 wurden 973 mg (0.76 mmol) Phthalonitril **27**, 160 mg (1.17 mmol) ZnCl₂ und 174 μ L (1.17 mmol) DBU in 4 mL *n*-Pentanol umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (1. Ethylacetat / MeOH 2-10 %; 2. CHCl₃ / MeOH 50:1 + 0.5 % TEA) liefert **42** als grünen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 40 % (391 mg, 0.08 mmol).

R_F: 0.35 (CHCl₃ + 5 % MeOH und 0.5 % TEA). IR: (KBr) ν_{\max} 2931, 2893, 2819, 1488, 1453, 1385, 1346, 1306, 1282, 1159, 1106, 1076, 1023 cm⁻¹; HRESIMS m/z 2612.25345 (anal. ber. für [C₄₈₀H₇₅₂N₆₄O₁₇₆Zn₂Na₄]⁴⁺, 2612.25033); gem. C 55.67, H 7.30, N 8.63, anal. ber. für C₂₄₀H₃₇₆N₃₂O₈₈Zn, C 55.62, H 7.31, N 8.65; UV/Vis (DMSO): λ_{\max} (log ϵ) = 370 (5.02), 630 (4.70), 669 (4.65), 700 (5.51) nm. ¹H-NMR (in CDCl₃ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 9.81 (8H, s, *H*-Pc), 7.84 (8H, s, *H*-Triazol), 5.23 (8H, d, $J_{6a,6b}$ = 13.3, H-6a), 5.06–5.05 (8H, m, OCH₂O-MEM), 5.00–4.91 (32H, m, OCH₂O-MEM), 4.79–4.77 (8H, m, OCH₂O-MEM), 4.36–4.30 (16H, m, H-1, H-6b), 4.06–4.01 (8H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.81–3.64 (74H, m, H-3, H-5, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.56–3.31 (140H, m, H-2, H-4, CH-Cy, CH₂OCH₂CH₂-MEM, CH₂OCH₃-MEM), 1.70–1.63 (16H, m, CH₂-Cy), 1.39–1.29 (16H, m, CH₂-Cy), 1.21–0.71 (54H, m, CH₂-Cy). ¹³C-NMR (in CDCl₃ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 154.1 (C, C-Pc), 146.8 (C, C-Triazol), 138.2 (C, C-Pc), 130.9 (C, C-Pc), 125.0 (CH, CH-Pc)*, 124.9 (CH-Triazol)*, 101.3 (CH, C-1), 97.9, 97.6, 96.2 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 81.1 (CH, C-3), 78.8 (CH, C-Cy)***, 78.4 (CH, C-2)***, 78.0 (CH, C-4)***, 73.7 (CH, C-5), 71.9, 71.9, 71.8 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 68.5, 68.2, 67.8 (3xCH₂, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 59.1, 59.1, 59.0 (3xCH₃, CH₂OCH₃-MEM), 52.0 (CH, C-6), 33.5, 31.8, 25.2, 23.7 (5xCH₂, CH₂-Cy). *,** Signale können vertauscht sein.

[2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-methyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (43)

Nach AAV 6 wurden 754 mg (0.66 mmol) Phthalonitril **28**, 134 mg (0.99 mmol) ZnCl₂ und 148 μ L (0.99 mmol) DBU in 2.5 mL *n*-Pentanol umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (1. Ethylacetat / MeOH 2-12 % + 1 % TEA; 2. CHCl₃ / MeOH 50:1 + 1 % TEA) liefert **43** als grünen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 39 % (301 mg, 0.065 mmol).

R_F: 0.43 (CHCl₃ + 5 % MeOH und 0.5 % TEA). IR: (KBr) ν_{\max} 3508, 2890, 2820, 1730, 1622, 1488, 1455, 1386, 1347, 1304, 1282, 1242, 1224, 1106, 1078, 1039 cm⁻¹. HRMALDI-MS m/z

4635.0157 $[M+H/M]^+$ (anal. ber. für $[C_{200}H_{313}N_{32}O_{88}Zn]^+$, 4635.0287). gem. C 51.60, H 6.94, N 9.69, anal. ber. für $C_{200}H_{312}N_{32}O_{88}Zn$, C 51.79, H 6.78, N 9.66. UV/Vis (DMSO): λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 369 (5.04), 630 (4.70), 670 (4.66), 700 (5.49) nm. 1H -NMR (in $CDCl_3$ + Pyridin- d_5): δ (ppm) = 9.79 (8H, s, *H*-Pc), 7.90 (8H, s, *H*-Triazol), 5.17 (8H, d, $J_{6a,6b}$ = 13.2, H-6a), 5.03–5.01 (8H, m, OCH_2O -MEM), 4.94–4.85 (32H, m, OCH_2O -MEM), 4.77–4.75 (8H, m, OCH_2O -MEM), 4.42 (8H, dd, $J_{6a,6b}$ = 14.4, $J_{6b,5}$ = 8.9, H-6b), 4.19 (8H, d, $J_{1,2}$ = 7.6, H-1), 4.00–3.94 (8H, m, $CH_2OCH_2CH_2$ -MEM), 3.73–3.39 (120H, m, H-5, H-3, H-4, H-2, $CH_2OCH_2CH_2$ -MEM), 3.35–3.31 (72H, m, CH_2OCH_3 -MEM, OCH_3), 3.28–3.26 (24H, m, CH_2OCH_3 -MEM). ^{13}C -NMR (in $CDCl_3$ + Pyridin- d_5): δ (ppm) = 154.1 (C, C-Pc), 146.9 (C, C-Triazol), 138.2 (C, C-Pc), 130.9 (C, C-Pc), 124.9 (CH, CH-Pc), 124.6 (CH-Triazol), 103.6 (CH, C-1), 97.8, 97.4, 96.0 (CH_2 , OCH_2O -MEM), 80.9 (CH, C-3), 78.4 (CH, C-4), 77.7 (CH, C-2), 73.6 (CH, C-5), 71.8, 71.7, 71.7 (3x CH_2 , CH_2OCH_3 -MEM), 68.4, 68.0, 67.6 (3x CH_2 , $CH_2OCH_2CH_2$ -MEM), 59.0, 58.9, 58.8 (3x CH_3 , CH_2OCH_3 -MEM), 57.1 (OCH_3), 51.7 (CH, C-6).

[2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(1-(6-desoxy-1-*O*-*n*-pentyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (44)

Nach **AAV 7** wurden 100 mg (0.02 mmol) von A_4 -Phthalocyanin **41** mit 200 μ L (2.55 mmol) Acetylchlorid in 5 mL Methanol abs. umgesetzt. Das Produkt **44** verbleibt als blauer, amorpher Feststoff in einer Ausbeute von 98 % (57 mg, 0.019 mmol).

R_F : 0.45 (MeOH / H_2O 6:1. RP-C8). IR (KBr) ν_{\max} : 3413, 2953, 1712, 1626, 1384, 1077, 914 cm^{-1} . HRMALDIMS m/z 2969.2690 (anal. ber. für $[C_{136}H_{184}N_{32}O_{44}Zn]^+$, 2969.2631). UV/Vis (DMSO): λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 369 (4.96), 630 (4.62), 669 (4.58), 700 (5.43) nm. UV/Vis (H_2O): λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 362 (4.39), 664 (5.22), 704 (4.26) nm. 1H -NMR (in DMSO): δ (ppm) = 9.71 (8H, s, *H*-Pc), 8.16 (8H, s, *H*-Triazol), 4.95 (8H, dd, $J_{6a,6b}$ = 14.2, $J_{6a,5}$ = 2.1, H-6a), 4.60 (8H, dd, $J_{6b,6a}$ = 14.2, $J_{6b,5}$ = 8.2, H-6b), 4.25 (8H, m, H-1) 3.75–3.12 (72H, m, 3xOH, H-2, H-3, H-4, H-5, $OCH_aH_b(CH_2)_3CH_3$), 1.55 (16H, m, $OCH_aH_b(CH_2)_3CH_3$), 1.29–1.12 (32H, m, $OCH_aH_b(CH_2)_3CH_3$), 0.60 (24H, t, J = 7.1, $OCH_aH_b(CH_2)_3CH_3$). ^{13}C -NMR (in DMSO): δ (ppm) = 153.3 (C, C-Pc), 145.3 (C, C-Triazol), 137.2 (C, C-Pc), 130.7 (C, C-Pc), 124.4 (CH, CH-Triazol), 123.3 (CH, CH-Pc-(Triazol)), 102.5 (CH, C-1), 76.3 (CH, C-3), 73.9 (CH, C-5), 73.1 (CH, C-2), 71.4 (CH, C-4), 68.4 (CH_2 , $OCH_2(CH_2)_3CH_3$), 51.0 (CH, C-6), 28.4, 27.1, 21.1 (3x CH_2 , $OCH_2(CH_2)_3CH_3$), 12.9 (CH_2 , $OCH_2(CH_2)_3CH_3$).

[2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(1-(6-desoxy-1-*O*-cyclohexyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (45)

Nach **AAV 7** wurden 100 mg (0.0193 mmol) von A₄-Phthalocyanin **42** mit 200 μ L (2.55 mmol) Acetylchlorid in 3 mL Methanol abs. umgesetzt. Das Produkt **45** verbleibt als blauer, amorpher Feststoff in einer Ausbeute von 95 % (56 mg, 0.0183 mmol).

R_F: 0.8 (MeOH / H₂O 6:1. RP-C8). IR: (KBr) ν_{\max} 3418, 2929, 2855, 1722, 1627, 1453, 1347, 1101, 1051, 916, 780, 748, 568 cm⁻¹. UV/Vis (DMSO): λ_{\max} (log ϵ) = 369 (5.05), 631 (4.71), 668 (4.68), 701 (5.51) nm. ¹H-NMR (in DMSO): δ (ppm) = 9.80–9.64 (8H, m, *H*-Pc), 8.15–8.06 (8H, m, *H*-Triazol), 4.95 (108H, m, 3xOH, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b, *CH*-Cy), 1.76 (8H, m, *CH*₂-Cy), 1.57 (8H, m, *CH*₂-Cy), 1.30–1.01 (76H, m, *CH*₂-Cy). ¹³C-NMR (in DMSO): δ (ppm) = 153.3 (C, C-Pc), 145.2 (C, C-Triazol), 137.3 (C, C-Pc), 130.7 (C, C-Pc), 124.2 (CH, CH-Triazol),* 123.3 (CH, CH-Pc-(Triazol)),* 101.0 (CH, C-1), 76.4 (CH, C-3), 76.1 (CH, CH-Cy), 73.9 (CH, C-5), 73.2 (CH, C-2), 71.6 (CH, C-4), 51.0 (CH, C-6), 32.6, 31.1, 24.6, 22.9, 22.8 (5xCH₂, CH₂-Cy).. *Diese Signale können vertauscht sein

[2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(1-(6-desoxy-1-*O*-methyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (46)

Nach **AAV 7** wurden 100 mg (0.022 mmol) von A₄-Phthalocyanin **43** mit 154 μ L (2.16 mmol) Acetylchlorid in 5 mL Methanol abs. umgesetzt. Das Produkt **46** verbleibt als blauer, amorpher Feststoff in einer Ausbeute von 98 % (53 mg, 0.019 mmol).

R_F: 0.05 (MeOH / H₂O 9:1. RP-C8). IR: (KBr) ν_{\max} 3386, 2924, 1723, 1627, 1451, 1351, 1199, 1102, 1080, 1045, 1004 cm⁻¹. UV/Vis (DMSO): λ_{\max} (log ϵ) = 370 (4.87), 630 (4.54), 669 (4.50), 700 (5.33) nm. UV/Vis (H₂O): λ_{\max} (log ϵ) = 361 (4.58), 659 (4.47), 668 (4.68), 711 (4.47) nm. ¹H-NMR (in DMF-d₇): δ (ppm) = 9.84 (8H, s, *H*-Pc), 8.23 (8H, s, *H*-Triazol), 5.10 (2H, dd, *J*_{6a,6b} = 14.2, *J*_{6a,5} = 2.5, H-6a), 4.76 (2H, dd, *J*_{6b,6a} = 14.2, *J*_{6b,5} = 7.7, H-6b), 4.36 (2H, d, *J*_{1,2} = 7.7, H-1) 3.91–3.71 (32H, m, 3xOH, H-5), 3.60–3.53 (32H, m, H-3 OCH₃), 3.42–3.30 (16H, m, H-2, H-4). ¹³C-NMR (in DMF-d₇): δ (ppm) = 154.4 (C, C-Pc), 146.8 (C, C-Triazol), 138.6 (C, C-Pc), 131.7 (C, C-Pc), 125.1 (CH, CH-Triazol), 124.2 (CH, CH-Pc-(Triazol)), 104.6 (CH, C-1), 77.5 (CH, C-3), 75.1 (CH, C-5), 74.3 (CH, C-2), 72.4 (CH, C-4), 56.1 (CH₃, OCH₃), 51.0 (CH, C-6).

[1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-*n*-pentyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (47)

Nach AAV 6 wurden 450 mg (0.36 mmol) Phthalonitril **23**, 24.5 mg (0.18 mmol) ZnCl₂ und 150 μ L (1.00 mmol) DBU in 3 mL *n*-Pentanol umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (1. Ethylacetat / MeOH 2-10 %; 2. Toluol / Aceton 2:1 bis 2:3 + 0.5 % TEA; 3. CHCl₃ / MeOH 50:1 + 0.5 % TEA) liefert **47** als grünen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 31 % (140 mg, 0.028 mmol).

R_F: 0.43 (Ethylacetat / MeOH 10:1). IR: (KBr) ν_{\max} 3570, 3170, 2930, 2878, 2818, 1761, 1721, 1452, 1379, 1313 cm⁻¹. MALDI-MS m/z 2541 [M]²⁺. HRESIMS m/z 2564.25488 (anal. ber. für [C₂₃₂H₃₇₆N₃₂O₈₈ZnNa₂]²⁺, 2564.25033). gef. C 54.92, H 7.53, N 8.61, anal. ber. für C₂₃₂H₃₇₆N₃₂O₈₈Zn, C 54.78, H 7.53, N 8.61. UV/Vis (DMSO): λ_{\max} (log ϵ) = 293 (5.32), 664 (4.59), 741 (5.29) nm. ¹H-NMR (in CDCl₃ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 8.95 (s, 8H, *H*-Pc), 8.43 (s, 8H, *H*-Triazol), 5.15–5.09 (16H, m, H-6a, OCH₂O-MEM), 4.95–4.90 (16H, m, OCH₂O-MEM), 4.82–4.80 (8H, m, OCH₂O-MEM), 4.70–4.68 (8H, m, OCH₂O-MEM), 4.59–4.50 (16H, m, OCH₂O-MEM, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 4.08–4.06 (8H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 4.00–3.89 (32H, m, H-1, H-6b, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.76–3.66 (24H, m, H-5, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.61–3.45 (64H, m, H-3, CH₂OCH₂CH₂-MEM, CH₂OCH₃-MEM), 3.41–3.32 (48H, m, H-4, CH₂OCH₂CH₂-MEM, CH₂OCH₃-MEM), 3.22–3.11 (32H, m, H-2, CH₂OCH₃-MEM), 2.95 (16H, t, J = 6.6. OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 0.87–0.81 (16H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 0.58–0.05 (56H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃). ¹³C-NMR (in CDCl₃ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 153.3 (C, C-Pc), 143.2 (C, C-Triazol), 134.8 (C, C-Pc), 131.6 (CH, CH-Pc), 128.2 (CH-Triazol), 127.8 (C, C-Pc), 102.7 (CH, C-1), 97.5, 97.5, 96.1 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 80.9 (CH, C-3), 77.9 (CH, C-2), 77.1 (CH, C-4), 73.5 (CH, C-5), 72.6, 71.9, 71.7 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 69.7 (CH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃), 69.1, 68.2, 67.7 (3xCH₂, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 59.2, 59.1, 58.9 (3xCH₃, CH₂OCH₃-MEM), 52.6 (CH, C-6), 28.6, 27.4, 21.6 (3xCH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃), 13.6 (CH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃).

[1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-cyclohexyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (48)

Nach AAV 6 wurden 900 mg (0.70 mmol) Phthalonitril **24**, 120 mg (0.88 mmol) ZnCl₂ und 132 μ L (0.88 mmol) DBU in 4 mL *n*-Pentanol umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (1. Ethylacetat / MeOH 2-12 %; 2. CHCl₃ + 2 % MeOH und 0.5 % TEA) liefert **48** als grünen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 39 % (301 mg, 0.065 mmol).

R_F: 0.43 (CHCl₃ + 5 % MeOH und 0.5 % TEA). IR: (KBr) ν_{\max} 2933, 2895, 2819, 1720, 1451, 1384, 1365, 1313, 1228, 1199, 1162, 1108, 1072, 1032 cm⁻¹. HRMALDI-MS m/z 5179.524 [M+H]⁺. HRESIMS m/z 1317.61895 (anal. ber. für [C₂₄₀H₃₇₆N₃₂O₈₈ZnNa]⁴⁺, 1317.61977). gef. C 55.40, H 7.36, N 8.56, anal. ber. für C₂₄₀H₃₇₆N₃₂O₈₈Zn, C 55.62, H 7.31, N 8.65. UV/Vis (DMSO): λ_{\max} (log ϵ) = 300 (4.97), 662 (4.51), 704 (4.50), 739 (5.24) nm. ¹H-NMR (in CDCl₃ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 8.91 (8H, s, *H*-Pc), 8.44 (8H, s, *H*-Triazol), 5.10–5.06 (16H, m, H-6a, OCH₂O-MEM), 4.94–4.87 (16H, m, OCH₂O-MEM), 4.80–4.78 (8H, m, OCH₂O-MEM), 4.65–4.63 (8H, m, OCH₂O-MEM), 4.53–4.52 (8H, m, OCH₂O-MEM), 4.44–4.40 (8H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 4.12–4.07 (8H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.97–3.87 (32H, m, H-1, H-6b, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.74–3.39 (88H, m, H-3, H-5, CH₂OCH₂CH₂-MEM, CH₂OCH₃-MEM), 3.36–3.24 (48H, m, H-4, CH₂OCH₂CH₂-MEM, CH₂OCH₃-MEM), 3.19–3.15 (24H, m, CH₂OCH₃-MEM), 3.97–3.02 (8H, m, H-2), 2.77–2.73 (8H, m, CH₂-Cy), 1.38–0.03 (80H, m, CH₂-Cy). ¹³C-NMR (in CDCl₃ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 153.2 (C, C-Pc), 142.7 (C, C-Triazol), 134.3 (C, C, C-Pc), 131.0 (CH, CH-Pc), 124.7 (CH-Triazol), 127.3 (C, C-Pc), 101.2 (CH, C-1), 97.4, 97.3, 95.9 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 81.0 (CH, C-3), 78.1 (CH, C-Cy), 77.8 (CH, C-2), 77.4 (CH, C-4), 73.2 (CH, C-5), 72.5, 71.9, 71.6 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 68.9, 68.2, 67.7 (3xCH₂, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 59.2, 59.1, 58.8 (3xCH₃, CH₂OCH₃-MEM), 52.4 (CH, C-6), 33.1, 31.5, 25.2, 23.7, 23.1 (5xCH₂, CH₂-Cy).

[1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-methyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (49)

Nach AAV 6 wurden 600 mg (0.53 mmol) Phthalonitril 25, 107 mg (0.79 mmol) ZnCl₂ und 118 μ L (0.79 mmol) DBU in 2 mL *n*-Pentanol umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (1. EE / MeOH 2-8 % + 1 % TEA; 2. CHCl₃ / MeOH 50:1 + 1 % TEA) liefert 49 als grünen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 25 % (150 mg, 0.032 mmol).

R_F: 0.43 (CHCl₃ + 5 % MeOH und 0.5 % TEA). IR: (KBr) ν_{\max} 3475, 2923, 2891, 2820, 1719, 1637 1452, 138, 1365, 1315, 1227, 1185, 1702, 1042 cm⁻¹. HRMALDI-MS m/z 4636.0211 [M+H/M]⁺. HRESIMS m/z 1567.66015 (ber. für [C₂₀₀H₃₁₂N₃₂O₈₈ZnNa₃]³⁺, 1567.66302). gef. C 51.84, H 6.81, N 9.71, anal. ber. für C₂₀₀H₃₁₂N₃₂O₈₈Zn, C 51.79, H 6.78, N 9.66. UV/Vis (DMSO): λ_{\max} (log ϵ) = 297 (4.96), 667 (4.35), 744 (5.01) nm. ¹H-NMR (in CDCl₃ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 8.97 (8H, s, *H*-Pc), 8.58 (8H, s, *H*-Triazol), 5.17–5.12 (16H, m, H-6a, OCH₂O-MEM), 4.95–4.94 (8H, m, OCH₂O-MEM), 4.90–4.89 (8H, m, OCH₂O-MEM), 4.82–4.81 (8H,

m, OCH₂O-MEM), 4.63–4.51 (24H, m, OCH₂O-MEM, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 4.15–3.87 (40H, m, H-1, H-6b, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.75–3.29 (136H, m, H-5, H-3, H-4, CH₂OCH₂CH₂-MEM, CH₂OCH₃-MEM), 3.24–3.11 (32H, m, H-2, CH₂OCH₃-MEM), 2.75 (24H, s, OCH₃). ¹³C-NMR (in CDCl₃ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 153.2 (C, C-Pc), 143.1 (C, C-Triazol), 134.6 (C, C-Pc), 131.1 (CH, CH-Pc), 127.8 (CH-Triazol), 127.3 (C, C-Pc), 103.5 (CH, C-1), 97.5, 97.4, 96.0 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 80.9 (CH, C-3), 77.8 (CH, C-2), 76.8 (CH, C-4), 73.8 (CH, C-5), 72.5, 71.9, 71.6 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 69.1, 68.2, 67.5 (3xCH₂, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 59.2, 59.1, 58.9 (3xCH₃, CH₂OCH₃-MEM), 57.0 (OCH₃), 52.6 (CH, C-6).

4.3.4 Synthese des TIPS-geschützten glucosubstituierten AB₃-Phthalocyanins

n-Pentyl-6-azido-6-desoxy-2,3,4-*O*-triisopropylsilyl-β-D-glucopyranosid (**50**)

Unter Inertbedingungen werden 1.0 g (3.60 mmol) *n*-Pentyl-6-azido-6-desoxy-β-D-glucopyranosid **11** und 3.67 mL (31.7 mmol) 2,6-Lutidin in 150 mL DCM abs. gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden vorsichtig 5.79 mL (21.7 mmol) Triisopropylsilyltrifluormethansulfonat zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch auf 40 °C erhitzt und für 84 h bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle PE / DCM 8:1) wird die Reaktionslösung mit 100 mL DCM verdünnt und dreimal mit 100 mL Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE / DCM 6:1) gereinigt. Das Produkt **50** verbleibt als farbloses Öl (Ausbeute: 2.4 g, 3.22 mmol, 90 %).

R_F: 0.47 (Petrolether / DCM 6:1). [α]²⁵_D (c = 1.0; CHCl₃): –32. IR (ATR) ν_{max} 2943, 2867, 2097, 1463, 1383, 1251, 1108, 1066, 1013, 919, 882 cm⁻¹. HRESIMS *m/z* 766.537105 (anal. ber. für [C₃₈H₈₁N₃O₅Si₃Na]⁺, 766.537623). gem. C 61.46, H 11.06, N 5.71, anal. ber. für C₃₈H₈₁N₃O₅Si₃, C 61.32, H 10.97, N 5.65. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 4.77 (1H, d, *J*_{1,2} = 5.5, H-1), 4.07 (1H, d, *J* = 2.8, H-4), 4.18–4.08 (1H, dd, *J*_{5,6b} = 5.1, *J*_{5,6a} = 8.5, H-5), 3.90–3.82 (2H, m, H-3, H-2, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 3.70 (1H, dd, *J*_{6a,6b} = 12.3, *J*_{6a,5} = 8.6, H-6a), 3.38–3.29 (2H, m, H-6b, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 1.62–1.60 (2H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 1.34–1.31 (4H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 1.14–1.04 (63H, m, CH-TIPS, CH₃-TIPS), 0.9–0.87 (3H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃). ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 102.3 (CH, C-1), 80.7 (CH, C-5), 77.9 (CH, C-4), 76.7 (CH, C-2), 71.8 (C-3), 69.2 (CH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃), 54.0 (CH, C-6), 29.5, 28.5, 22.6 (3xCH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃), 18.4, 18.4, 18.4, 18.3 (CH₃, CH₃-TIPS), 14.2 (CH₃, OCH₂(CH₂)₃CH₃), 12.8, 12.7, 12.4 (CH, CH-TIPS).

4,5-Bis-[1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-triisopropylsilyl-1-*O*-*n*-pentyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-phthalonitril (51)

Unter Inertbedingungen werden 1.86 g (2.50 mmol) *n*-Pentyl-6-azido-6-desoxy-2,3,4-*O*-triisopropylsilyl- β -D-glucopyranosid **51**, 200 mg (1.14 mmol) 4,5-Bis(ethinyl)phthalonitril und 238 mg Cu(I)I (1.25 mmol) in 10 mL THF abs. gelöst. Anschließend werden 332 μ L (1.59 mmol) PMDTA zugegeben und das Reaktionsgemisch für 16 h unter Lichtausschluss bei 20 °C gerührt. Unmittelbar nach der Zugabe von PMDTA verfärbt sich das Reaktionsgemisch zuerst rot und nach 16 h Rühren grün. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: PE / EE 15:1) wird die Reaktionslösung mit 40 mL DCM verdünnt und mit 20 mL Ammoniumchlorid-Lsg. (1M) gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE / EE 20:1) gereinigt. Das Produkt **51** verbleibt als farbloser, amorpher Feststoff (Ausbeute: 1.65 g, 0.993 mmol, 88%).

R_F: 0.30 (Petrolether / Ethylacetat 15:1). $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.0; CHCl₃): -29. IR: (ATR) ν_{\max} 2944, 2867, 1463, 1383, 1236, 1111, 1067, 1014, 918, 883 cm⁻¹. HRESIMS *m/z* 1686.12726 (anal. ber. für [C₈₈H₁₆₆N₈O₁₀Si₆Na]⁺, 1686.12347). gem. C 63.38, H 10.23, N 6.64, anal. ber. für C₈₈H₁₆₆N₈O₁₀Si₆, C 63.49, H 10.05, N 6.73. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 8.18 (2H, s, *H*-Aryl), 7.88 (2H, s, *H*-Triazol), 4.75–4.69 (4H, m, H-1, H-6a), 4.58 (2H, dd, $J_{6a,6b} = 13.7$, $J_{6b,5} = 9.5$, H-6b), 4.18–4.08 (4H, m, H-5, H-4), 3.99 (2H, d, $J_{3,4} = 3.0$, H-3), 3.85 (2H, d, $J = 5.9$, H-2), 3.57 (2H, dt, $J = 7.0$, $J = 9.0$, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 3.28 (2H, dt, $J = 6.7$, $J = 9.1$, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 1.53–1.51 (4H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃), 1.17–1.04 (134H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃, CH-TIPS, CH₃-TIPS), 0.83 (6H, m, OCH_aH_b(CH₂)₃CH₃). ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 143.2 (C, C-Triazol), 135.5 (CH, CH-Aryl), 134.8 (C, C-Aryl), 125.5 (CH, CH-Triazol), 116.0 (C, CN)*, 112.2 (C, C-CN)*, 102.4 (CH, C-1), 80.3 (CH, C-5), 78.1 (CH, C-4), 76.8 (CH, C-2), 71.7 (C-3), 69.4 (CH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃), 54.0 (CH, C-6), 29.4, 28.4, 22.5 (3xCH₂, OCH₂(CH₂)₃CH₃), 18.5, 18.4, 18.4, 18.3, 18.2 (CH₃, CH₃-TIPS), 14.1 (CH₃, OCH₂(CH₂)₃CH₃), 12.9, 12.7, 12.3 (CH, CH-TIPS). *Diese Signale können vertauscht sein.

[2,3-Bis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-triisopropylsilyl-1-*O*-*n*-pentyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phthalocyaninato]zink(II) (52)

Nach **AAV 5** wurden 200 mg (0.12 mmol) Phthalonitril **51**, 169 mg (1.32 mmol) Phthalodinitril, 180 mg (1.32 mmol) ZnCl₂ und 197 μ L (1.32 mmol) DBU in 5 mL *n*-Pentanol umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel und Biogel (1. Toluol + 2.5 %

Ethylacetat; 2. Tol / DCM 1:1 in Bio-Gel: S-X1 von Biorad) liefert **52** als blauen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 60 % (151 mg, 0.071 mmol).

IR: (KBr) ν_{\max} 3437, 2944, 1907, 2867, 1627, 1486, 1464, 1385, 1334, 1285, 1244, 1116, 1067, 1016, 884 cm^{-1} . MALDI-MS m/z 2112 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRESIMS m/z 2134.15871 (anal. ber. für $[\text{C}_{112}\text{H}_{178}\text{N}_{14}\text{O}_{10}\text{Si}_6\text{ZnNa}]^+$, 2134.16496). gem. C 63.69, H 8.58, N 9.22, anal. ber. für $\text{C}_{112}\text{H}_{178}\text{N}_{14}\text{O}_{10}\text{Si}_6\text{Zn}$, C 63.62, H 8.48, N 9.27. UV/Vis (THF): λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 349 (4.99), 609 (4.68), 643 (4.63), 674 (5.49) nm. $^1\text{H-NMR}$ (in C_6D_6 + Pyridin- d_5): δ (ppm) = 10.32 (2H, s, *H*-Pc-(Triazol)), 9.45-9.31 (6H, m, *H*-Pc), 8.36 (2H, s, *H*-Triazol), 7.95-7.85 (6H, m, *H*-Pc), 5.14-5.07 (4H, m, H-1, H-6a), 4.8 (2H, dd, $J_{6a,6b} = 13.4$, $J_{6b,5} = 8.6$, H-6b), 4.73 (2H, dd, $J_{6a,5} = 4.7$, $J_{6b,5} = 8.4$, H-5), 4.48 (2H, d, $J = 3.0$, H-4), 4.41 (2H, d, $J = 2.8$, H-3), 4.24 (2H, d, $J_{2,1} = 5.7$, H-2), 4.05 (2H, dt, $J = 6.9$, $J = 8.9$, $\text{OCH}_a\text{H}_b(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 3.53 (2H, dt, $J = 6.4$, $J = 9.3$, $\text{OCH}_a\text{H}_b(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.78-1.73 (4H, m, $\text{OCH}_a\text{H}_b(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.45-1.16 (134H, m, CH-TIPS, CH_3 -TIPS, $\text{OCH}_a\text{H}_b(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.83 (6H, t, $J = 7.3$, 6H, $\text{OCH}_a\text{H}_b(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (in C_6D_6 + Pyridin- d_5): δ (ppm) = 154.0 (C, C-Pc), 154.0 (C, C-Pc), 153.9 (C, C-Pc), 153.5 (C, C-Pc), 148.1 (C, C, C-Triazol), 139.1 (C, C-Pc), 139.0 (C, C-Pc), 138.9 (C, C-Pc), 138.8 (C, C-Pc), 131.9 (C, C, C-Pc), 129.3 (CH, CH-Pc), 129.3 (CH, CH-Pc), 125.7 (CH, CH-Pc-(Triazol)), 125.5 (CH, CH-Triazol), 123.1 (CH, CH-Pc), 123.0 (CH, CH-Pc), 122.9 (CH, CH-Pc), 122.8 (CH, CH-Pc), 102.9 (CH, C-1), 81.4 (CH, C-5), 78.7 (CH, C-4), 77.5 (CH, C-2), 72.1 (C-3), 69.4 (CH_2 , $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 54.0 (CH, C-6), 30.0, 28.8, 22.7 (3x CH_2 , $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 18.7, 18.7, 18.7, 18.6 (CH_3 , CH_3 -TIPS), 14.1 (CH_3 , $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 13.3, 13.0, 12.7 (CH, CH-TIPS).

4.4 Synthese der Verbindungen aus Kapitel 2.2

Methyl-6-*O*-tert-butyldiphenylsilyl-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl- β -D-glucopyranosid (**57**)

Unter Inertbedingungen werden 5 g (11.6 mmol) Methyl-6-*O*-tert-butyldiphenylsilyl- β -D-glucopyranosid **56** in 40 mL DCM abs. gelöst und mit 18.2 mL (104.0 mmol) DIPEA versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und vorsichtig 11.84 mL (104.0 mmol) 2-Methoxyethoxymethylchlorid zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird noch für weitere 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend für 16 h bei 40 °C. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: Petrolether / Ethylacetat 1:3) wird mit 80 mL DCM verdünnt,

zweimal mit jeweils 40 mL ges. NaHCO₃-Lösung und dreimal mit jeweils 80 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Toluol / Aceton 7:1) gereinigt. Das Produkt **57** verbleibt als farbloses Öl (Ausbeute: 7.8 g, 11.2 mmol, 97 %).

R_F: 0.49 (Petrolether / Ethylacetat 1:3). $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.0; CHCl₃): +2. IR: (ATR) ν_{\max} 2929, 2884, 2858, 2341, 2273, 1455, 1428, 1390, 1363, 1018, 996 cm⁻¹. HRESIMS m/z 719.34305 (anal. ber. für [C₃₅H₅₆O₁₂SiNa]⁺, 719.34332). gem. C 60.34, H 8.12, anal. ber. für C₃₅H₅₆O₁₂Si, C 60.32, H 8.10. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.72–7.69 (4H, m, H-Aryl), 7.41–7.32 (6H, m, H-Aryl), 4.96–4.76 (6H, m, OCH₂O-MEM), 4.21 (1H, d, $J_{1,2}$ = 7.7, H-1), 3.92 (1H, dd, $J_{6a,5}$ = 2.0, $J_{6a,6b}$ = 11.2, H-6a), 3.84 (1H, dd, $J_{6b,5}$ = 5.4, $J_{6b,6a}$ = 11.3, H-6b), 3.78–3.70 (4H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.64 (1H, dd, $J_{3,4}$ = $J_{3,2}$ = 9.0, H-3), 3.57–3.47 (10H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM, OCH₃, H-4), 3.43 (1H, dd, $J_{2,1}$ = 7.8, $J_{2,3}$ = 8.9, H-2), 3.39–3.37 (6H, m, CH₂OCH₃-MEM), 3.35–3.31 (1H, m, H-5), 3.28–3.26 (5H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM, CH₂OCH₃-MEM), 1.04 (9H, s, SiC(CH₃)₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 135.9 (CH, C-Aryl), 135.7 (CH, C-Aryl), 133.7 (C, C-Aryl), 133.5 (C, C-Aryl), 129.7 (CH, C-Aryl), 127.8 (CH, C-Aryl), 127.6 (CH, C-Aryl), 103.6 (CH, C-1), 97.5, 97.5, 96.3 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 81.2 (CH, C-3), 78.3 (CH, C-2), 76.4 (CH, C-4), 75.8 (CH, C-5), 72.0, 71.9, 71.7 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 68.2, 68.1, 67.8 (3xCH₂, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 63.3 (CH₂, C-6), 59.1, 59.1, 59.0 (3xCH₃, CH₂OCH₃-MEM), 56.6 (CH₃, OCH₃), 26.8 (CH₃, SiC(CH₃)₃), 19.3 (C, SiC(CH₃)₃).

Methyl-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl- β -D-glucopyranosid (**58**)

Es werden 850 mg (1.22 mmol) **57** unter Inertbedingungen in 5 mL THF abs. gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden der Reaktionslösung vorsichtig 15 mL (15 mmol, 1M in THF) TBAF zugegeben und zuerst für 30 min bei 0 °C und anschließend für 1 h bei 20 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: Toluol / Aceton 2:1) wird die gelbe Lösung am Vakuum eingengt und zuletzt säulenchromatographisch an Kieselgel (Toluol / Aceton 2:1) gereinigt. Das **58** verbleibt als farbloses Öl (Ausbeute: 508 mg, 1.11 mmol, 91 %).

R_F: 0.29 (Toluol / Aceton 2:1). $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.0; CHCl₃): +24. IR: (ATR) ν_{\max} 3432, 2935, 2888, 2826, 2341, 1391, 1366, 1218, 1107, 1076, 1018 cm⁻¹. HRESIMS m/z 481.22635 (anal. ber. für [C₁₉H₃₈O₁₂Na]⁺, 481.22555). gem. C 49.76, H 8.49, anal. ber. für C₃₅H₅₆O₁₂Si, C 49.77, H 8.35. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 4.96–4.94 (2H, dd, J = 2.6, J = 6.5, OCH₂O-MEM), 4.90–

4.87 (2H, dd, $J = 6.4, J = 8.0$, OCH₂O-MEM), 4.82–4.78 (2H, dd, $J = 6.4, J = 12.6$, OCH₂O-MEM), 4.20 (1H, d, $J_{1,2} = 7.7$, H-1), 3.88–3.57 (10H, m, H-6a, H-6b, H-5, H-3, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.55–3.51 (6H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.47 (3H, s, OCH₃), 3.44–3.39 (1H, m, H-2), 3.36–3.36 (9H, m, CH₂OCH₃-MEM), 3.29–3.24 (1H, m, H-4), 2.90 (1H, t, $J = 7.0$, OH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) $\delta = 104.0$ (CH, C-1), 97.6, 97.4, 96.3 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 81.2 (CH, C-3)*, 78.3 (CH, C-2), 76.1 (CH, C-5)*, 75.2 (CH, C-4), 71.9, 71.9, 71.7 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 68.1, 68.0, 67.8 (3xCH₂, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 61.4 (CH₂, C-6), 59.1, 59.1, 59.1 (3xCH₃, CH₂OCH₃-MEM), 56.9 (CH₃, OCH₃). *Diese Signale können vertauscht sein.

***cis*-Bis-[methyl-2,3,4-O-methoxyethoxymethyl- β -d-glucopyranosyl]mercaptomaleonitril (59)**

Es werden 1.38 g (3.0 mmol) **58** in 30 mL DCM abs. gelöst und 0.48 mL (6.0 mmol) Pyridin hinzugegeben. Anschließend wird die Reaktionslösung auf -30 °C gekühlt und es werden langsam 0.61 mL (3.6 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugetropft. Das gelbe Reaktionsgemisch wird für 2 h bei -30 °C gerührt. Nach beendet Reaktion (DC-Kontrolle: THF / Pentan 2:1 + 0.1 % Pyridin) wird das Rohprodukt am Vakuum eingengt, in einem Gemisch aus THF und Pentan gelöst (THF / Pentan 2:1) und über eine kurze Kieselgelsäule (THF / Pentan 2:1) filtriert. Das Reaktionsgemisch wird erneut am Vakuum eingengt und in 25 mL THF abs. gelöst. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt und 223 mg (1.2 mmol) Natriumdithiomaleonitril zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 18 h bei 20 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: Toluol / Aceton 2:1), wird das Lösungsmittel aus der orangenen Reaktionslösung entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Toluol / Aceton 3:2) gereinigt. Das Produkt **59** verbleibt als gelbes Öl (Ausbeute: 600 mg, 0.59 mmol, 49 %)

R_F: 0.27 (Toluol / Aceton 2:1). $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ (c = 1.0; CHCl₃): +19. IR: (ATR) ν_{max} 3358, 2981, 2889, 2820, 2341, 2273, 1578, 1395, 1365, 1338, 1169, 1100, 1070, 1015 cm⁻¹. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 4.94–4.79 (12H, m, OCH₂O-MEM), 4.18 (2H, d, $J_{1,2} = 7.7$, H-1), 3.87–3.82 (2H, m, H-4), 3.87–3.82 (10H, m, H-6a, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.63–3.58 (4H, m, H-5, H-3), 3.54–3.48 (22H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM, OCH₃), 3.41–3.36 (22H, m, H-6b, H-2, CH₂OCH₃-MEM); ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 121.9 (C, C-CN)*, 112.6 (C, CN)*, 103.7 (CH, C-1) 97.9, 97.5, 96.3 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 80.8 (CH, C-5), 79.1 (CH, C-3), 77.9 (CH, C-4), 73.4 (CH, C-2), 71.9, 71.8, 71.8 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 68.4, 68.1, 67.8 (3xCH₂, CH₂OCH₂CH₂-MEM),

59.2, 59.1, 59.1 (3xCH₃, CH₂OCH₃-MEM), 57.1 (CH₃, OCH₃), 36.7 (CH₂, C-6). *Diese Signale können vertauscht sein.

22,23-Di(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-methyl-β-D-glucopyranose-6-yl)thio-tribenzo[b,g,l]porphyrazinatzink(II) (60)

Unter Inertbedingungen werden 500 mg (0.49 mmol) cis-[Di-(methyl-2,3,4-*O*-methoxyethoxymethyl-D-glucopyranosyl)]mercaptomaleonitril **59**, 670 mg (5.38 mmol) Phthalodinitril und 733 mg (5.38 mmol) ZnCl₂ in 6 mL *n*-Pentanol suspendiert, auf 90 °C erhitzt und für 1 h gerührt. Anschließend werden 800 μL (5.38 mmol) DBU zugegeben und für 18 h bei 140 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: Toluol / Aceton 2:1 + 0.5 % TEA), wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (1. Toluol / Aceton 2:1 + 0.5 % TEA, 2. Ethylacetat + 2 % MeOH und 0.5 % TEA) gereinigt. Das Produkt **60** verbleibt als blau-grüner, amorpher Feststoff (Ausbeute: 141 mg, 0.096 mmol, 20 %).

R_F: 0.33 (Toluol / Aceton 2:1 + 0.5 % TEA). IR: (KBr) ν_{\max} 2924, 2889, 1734, 1493, 1458, 1407, 1367, 1335, 1281, 1261, 1201, 1169, 1119, 1024, 988 cm⁻¹. HRESIMS m/z 1493.44705 (anal. ber. für [C₆₆H₈₆O₂₂S₂ZnNa]⁺, 1493.44817). UV (DMSO): λ_{\max} (log ϵ) = 691 (4.91), 651 (4.76), 632 (4.60), 590 (4.21), 358 (4.68) nm. ¹H-NMR (in DMF-d₇): δ (ppm) = 9.43–9.31 (6H, m, H-Aryl), 8.27–8.19 (6H, m, H-Aryl), 5.00–4.75 (14H, m, OCH₂O-MEM), H-_{6a/b}), 4.48 (2H, dd, $J = 13.5$, $J = 8.4$, H-6b), 4.42 (2H, d, $J_{1,2} = 7.5$, H-1), 4.13 (2H, ddd, $J_{5,6b} = 8.7$, $J_{5,4} = 8.7$, $J_{5,6a} = 2.6$, H-5), 3.85–3.80 (2H, m, H-4), 3.77–3.65 (14H, m, H-3, OCH₂CH₂O-MEM), 3.58–3.41 (m, 14H, H-2, OCH₂CH₂O-MEM), 3.33–3.28 (18H, s, OCH₃-MEM), 2.88 (6H, s, CH₃ Methyl). ¹³C-NMR (in DMF-d₇): δ (ppm) = 157.3 (C, C-PcPz), 156.9 (C, C-PcPz), 153.7 (C, C-PcPz), 152.8 (C, C-PcPz), 139.7 (C, C-PcPz), 139.3 (C, C-PcPz), 138.8 (C, C-PcPz), 138.5 (C, C-PcPz), 130.4 (CH, CH-PcPz), 130.1 (CH, CH-PcPz), 129.7 (CH, CH-PcPz), 129.5 (CH, CH-PcPz), 123.1 (CH, CH-PcPz), 123.0 (CH, CH-PcPz), 104.0 (CH, C-1), 97.5, 97.4, 96.1 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 81.5 (CH, C-3), 79.6 (CH, C-4), 78.8 (CH, C-2), 75.8 (CH, C-5), 72.0, 71.9, 71.7 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 68.3, 68.2, 67.8 (3xCH₃, CH₂OCH₃-MEM), 58.3, 58.1, 57.9 (3xCH₃, CH₂OCH₃-MEM), 56.1 (CH₃, OCH₃), 38.7 (CH₂, C-6).

**22,23-Di(6-desoxy- β -D-glucopyranose-6-yl)thio)-tribenzo[b,g,l]porphyrazinatozink(II)
(61)**

Unter Inertbedingungen werden 45 mg (0.03 mmol) 22,23-Di(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-methyl- β -D-glucopyranose-6-yl)thio)-tribenzo[b,g,l]porphyrazinatozink(II) **60** in 10 mL MeOH gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 135 μ L (1.72 mmol) Acetylchlorid wurde 30 min bei 0 °C und anschließend für 48 h bei RT gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: CHCl₃ / MeOH 8:1 + 1 % TEA), wird die Reaktionslösung mit 150 mL abs. MeOH verdünnt, mit Ionentauscher Amberlite IRA-96 neutralisiert, filtriert und zuletzt das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Produkt verbleibt als blauer, amorpher Feststoff (Ausbeute: 29 mg, 0.03 mmol, 99 %).

R_F: 0.31 (CHCl₃ / MeOH 8:1 + 1 % TEA); R_F: 0.83 (MeOH / H₂O 7:1; RP-C8). IR: (ATR) ν_{\max} 3423, 2925, 2853, 1635 cm⁻¹. HRESIMS m/z 977.11553 (anal. ber. für [C₄₂H₃₈N₈O₁₀S₂ZnCl]⁻, 977.11377); UV (DMSO): λ_{\max} (log ϵ) = 692 (4.60), 652 (4.47), 631 (4.32), 591 (3.97), 354 (4.43) nm. ¹H-NMR (in DMF-d₇): 9.42–9.33 (6H, m, H-Aryl), 8.17–8.13 (6H, m, H-Aryl), 5.11–5.08 (2H, m, H-6a),* 4.48–3.17 (m, H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6b, 6xOH),* 2.68 (6H, s, CH₃ Methyl). ¹³C-NMR (in DMF-d₇): 157.1 (C, C-PcPz), 156.7 (C, C-PcPz), 153.1 (C, C-PcPz), 152.9 (C, C-PcPz), 140.1 (C, C-PcPz), 139.8 (C, C-PcPz), 139.2 (C, C-PcPz), 137.5 (C, C-PcPz), 129.5 (CH, CH-PcPz), 129.3 (CH, CH-PcPz), 128.9 (CH, CH-PcPz), 122.7 (CH, CH-PcPz), 122.6 (CH, CH-PcPz), 122.3 (CH, CH-PcPz), 104.7 (CH, C-1), 77.8 (CH, C-3),* 76.9 (CH, C-4),* 74.5 (CH, C-2),* 74.5 (CH, C-5),* 55.9 (CH₃, OCH₃), 38.5 (CH₂, C-6). *Diese Signale können vertauscht sein.

4.5 Synthese der Verbindungen aus Kapitel 2.3**4.5.1 Synthese der galactosubstituierten Phthalonitrile****3,6-Bis-[1-(6-desoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-phthalonitril (66)**

Nach AAV 4 wurden 583 mg (2.04 mmol) 6-Azido-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranose (**65**), 150 mg (0.85 mmol) 3,6-Bis(ethinyl)phthalonitril (**19**), 179 mg (0.94 mmol) Cu(I)I und 206 mg (1.19 mmol) PMDTA umgesetzt. Säulenchromatographische

Aufreinigung an Kieselgel (Toluol / Aceton 7:1) liefert **66** als blass gelben, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 98 % (620 mg, 0.83 mmol).

R_F: 0.25 (Toluol / Aceton 7:1). $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ (c = 1.0; CHCl₃): -89. IR: (KBr) ν_{max} 3156, 3086, 2990, 2937, 2230 cm⁻¹. FTICRMS m/z 769.29176 (anal. ber. für [C₃₆H₄₂N₈O₁₀Na]⁺, 769.29161). ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 8.71 (2H, s, *H*-Triazol), 8.63 (2H, s, *H*-Aryl), 5.53 (2H, d, $J_{1,2}$ = 5.0, H-1), 4.72–4.59 (6H, m, H-6a, H-6b, H-3), 4.35 (2H, dd, $J_{2,3}$ = 2.5, H-2), 4.30–4.28 (2H, m, H-5), 4.27–4.24 (2H, m, H-4), 1.53, 1.44, 1.38, 1.29 (24H, 4s, CH₃). ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 141.9 (C, C-Triazol), 135.0 (C, C-Aryl), 132.5 (CH, CH-Aryl), 124.9 (CH, CH-Triazol), 116.3 (C, CN), 112.3 (C, C-CN), 110.3, 109.3 (C, C-Isoprop.), 96.4 (CH, C-1), 71.2 (CH, C-4), 71.0 (CH, C-3), 70.5 (CH, C-2), 67.1 (CH, C-5), 51.1 (CH₂, C-6), 26.2, 25.1, 24.6 (4xCH₃, CH₃-Isoprop.).

4,5-Bis-[1-(6-desoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-phthalonitril (67**)**

Nach **AAV 4** wurden 970 mg (3.40 mmol) 6-Azido-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranose (**65**), 250 mg (1.42 mmol) 4,5-Bis(ethinyl)phthalonitril (**22**), 297 mg (1.56 mmol) Cu(I)I und 415 μ L (1.99 mmol) PMDTA umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Toluol / Aceton 6:1) liefert **67** als blass gelben, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 98 % (1.05 g, 1.41 mmol).

R_F: 0.37 (Toluol / Aceton 5:1). $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ (c = 1.0; CHCl₃): -67 (c = 1.0 CHCl₃). IR: (KBr) ν_{max} 3146, 2989, 2937, 2234 cm⁻¹. FAB-MS m/z 747 [M+H]⁺. FTICRMS m/z 769.291706 (anal. ber. für [C₃₆H₄₂N₈O₁₀Na]⁺, 769.291611). gem. C 57.67, H 5.84, N 14.77, anal. ber. für C₃₆H₄₂N₈O₁₀, C 57.90, H 5.67, N 15.01. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 8.34 (2H, s, *H*-Aryl), 7.73 (2H, s, *H*-Triazol), 5.53 (2H, d, $J_{1,2}$ = 4.8, H-1), 4.66–4.60 (4H, m, $J_{6a,6b}$ = 14.2, H-3, H-6a), 4.47 (2H, dd, H-6b), 4.30 (2H, dd, $J_{2,3}$ = 2.4, H-2), 4.25–4.23 (4H, m, $J_{5,6b}$ = 9.0, H-5, H-4), 1.47, 1.37, 1.36, 1.28 (24H, 4s, CH₃). ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 142.6 (C, C-Triazol), 135.4 (C, C-Aryl), 134.3 (CH, CH-Aryl), 124.9 (CH, CH-Triazol), 115.3 (C, CN)*, 114.9 (C, C-CN)*, 110.0, 109.3 (C, C-Isoprop.), 96.1 (CH, C-1), 71.1 (CH, C-5)*, 70.8 (CH, C-3), 70.6 (CH, C-2), 67.4 (CH, C-4)*, 51.1 (CH₂, C-6), 26.1, 26.0, 25.0, 24.3 (4xCH₃, CH₃-Isoprop.). *Signale können vertauscht sein.

4.5.2 Synthese der galactosubstituierten Phthalocyanine

[1,4-Bis(1-(6-desoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (68)

Nach **AAV 5** wurden 400 mg (0.54 mmol) Phthalonitril **66**, 755 mg (5.89 mmol) Phthalodinitril, 803 mg (5.89 mmol) ZnCl₂ und 880 μ L (5.89 mmol) DBU umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (1. CHCl₃ + 2 % MeOH und 1 % TEA; 2. Toluol + 20 % Aceton und 0.5 % TEA) liefert **68** als blauen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 31 % (202 mg, 0.17 mmol).

R_F: 0.25 (CHCl₃/MeOH: 20:1 + 1 % TEA). IR: (KBr) ν_{\max} 2988, 2935, 1729, 1486, 1454, 1256, 1212, 1166, 1068, 1006 cm⁻¹. MALDI-MS m/z 1194 [M]⁺. HRESIMS m/z 1195.35133 (anal. ber. für C₁₂₀H₁₁₀N₂₈O₂₀Zn₂ [2M+2H]²⁺, 1195.35115). gem. C 60.59, H 4.68, N 15.72, anal. ber. für C₆₀H₅₄N₁₄O₁₀Zn, C 60.23, H 4.55, N 16.39. UV/Vis (DMSO): λ_{\max} (log ϵ) = 342 (4.75), 619 (4.57), 636 (4.59), 687 (5.03) nm. ¹H-NMR (in DMF-d₇): δ (ppm) = 10.08 (2H, s, *H*-Triazol), 9.40–9.38 (2H, m, *H*-Pc), 9.16–9.14 (2H, m, *H*-Pc), 8.15–8.08 (4H, m, *H*-Pc), 8.03–8.00 (2H, m, *H*-Pc), 7.89–7.86 (2H, m, *H*-Pc), 7.75 (2H, s, *H*-Pc-(Triazol)), 5.76 (2H, d, $J_{1,2}$ = 4.7, H-1), 5.22–5.08 (4H, m, H-6_{a,b}), 4.90 (2H, dd, $J_{2,3}$ = 2.0, $J_{3,4}$ = 7.9, H-3), 4.81–4.78 (2H, m, H-5), 4.70 (2H, d, $J_{3,4}$ = 7.9, H-4), 4.55 (2H, dd, $J_{1,2}$ = 4.6, $J_{2,3}$ = 2.2, H-2), 1.81, 1.62, 1.49, 1.34 (4s, 24H, CH₃); ¹³C-NMR (in DMF-d₇): δ (ppm) = 154.6 (C, C-Pc), 154.3 (C, C-Pc), 152.4 (C, C-Pc), 151.8 (C, C-Pc), 145.4 (C, C-Triazol), 139.5 (C, C-Pc), 139.4 (C, C-Pc), 139.2 (C, C-Pc), 134.1 (C, C-Pc), 130.3 (CH, CH-Pc-(Triazol)), 129.9 (CH, CH-Pc), 129.7 (CH, CH-Pc), 129.7 (CH, CH-Triazol), 127.3 (C, C-Pc), 123.6 (CH, CH-Pc), 123.4 (CH, CH-Pc), 123.0 (CH, CH-Pc), 110.9 (C, C-Isoprop.), 109.9 (C, C-Isoprop.), 96.9 (CH, C-1), 72.8 (CH, C-4), 72.5 (CH, C-3), 72.3 (CH, C-2), 68.9 (CH, C-5), 51.5 (CH₂, C-6), 26.4, 26.0, 24.8, 24.4 (4xCH₃, CH₃-Isoprop.).

[1,4-Bis(1-(6-desoxy- α -D-galactopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (69)

Es werden 30 mg (0.0251 mmol) [1,4-Bis(1-(6-desoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) **68** in 3 mL THF gelöst und mit 1 mL Wasser versetzt. Anschließend werden bei 0 °C vorsichtig 4 mL TFA zugegeben. Nachdem die Zugabe beendet ist, wird 1 h weiter bei 0 °C gerührt und anschließend 16 h bei 40 °C geheizt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: CHCl₃ + 5% MeOH und 1%

TEA) wird das überschüssige TFA und THF im Stickstoffstrom aus dem Reaktionsgemisch entfernt und die wässrige Lösung anschließend lyophilisiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an C18-Kieselgel (THF/H₂O 5:1) gereinigt und verbleibt als blauer, amorpher Feststoff (Ausbeute: 25.5 mg, 0.0246 mmol, 98 %).

IR: (KBr) ν_{\max} 3436, 2928, 2856, 1742, 1635, 1459, 1372, 1331, 1243, 1167, 1095, 1053, 725 cm^{-1} . MALDI-MS m/z 1193 [M]⁻. HRESIMS m/z 1035.22452 (anal. ber. für C₄₈H₃₉N₁₄O₁₀Zn [M+H]²⁺, 1035.22595). UV (DMSO): λ_{\max} (log ϵ) = 343 (4.49), 619 (4.24), 686 (4.90) nm. ¹H-NMR (in DMF-d₇): 9.20 (6H, bs, *H*-Pc), 8.77–8.75 (2H, m, *H*-Pc),* 8.77–8.75 (6H, m, *H*-Pc, *H*-Triazol),* 5.43–3.43 (m, H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b, 8xOH). *Diese Signale können vertauscht sein.

[2,3-Bis(1-(6-desoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (70)

Nach **AAV 5** wurden 240 mg (0.32 mmol) Phthalonitril **67**, 453 mg (3.54 mmol) Phthalodinitril, 482 mg (3.54 mmol) ZnCl₂ und 530 μL (3.54 mmol) DBU umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (1. CHCl₃ + 2 % MeOH und 1 % TEA; 2. Toluol + 15 % Aceton und 0.5 % TEA) liefert **70** als blauen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 40 % (153 mg, 0.13 mmol).

R_F: 0.65 (CHCl₃/MeOH: 20:1 + 1 % TEA). IR: (KBr) ν_{\max} 3443, 3059, 2987, 2934, 2625, 2547, 1729, 1611, 148, 1456, 1410, 1383, 1334, 1285, 1258, 1212, 1164, 116, 1093, 1070 cm^{-1} . MALDI-MS m/z 1194 [M]⁺. HRESIMS m/z 1217.33322 (anal. ber. für C₆₀H₅₄N₁₄O₁₀ZnNa [M+Na]⁺, 1217.33310). UV/Vis (DMSO): λ_{\max} (log ϵ) = 352 (4.78), 612 (4.49), 679 (5.24). ¹H-NMR (in DMF-d₇): δ (ppm) = 9.40 (2H, s, *H*-Pc-(Triazol)), 9.24–9.19 (6H, m, *H*-Pc), 8.15–8.13 (6H, m, *H*-Pc), 8.03–8.00 (2H, m, *H*-Pc), 7.88 (2H, s, *H*-Triazol), 5.63 (2H, d, $J_{1,2} = 4.9$, H-1), 4.80–4.74 (4H, m, H-6_a, H-3), 4.63 (2H, dd, $J_{6a,6b} = 13.9$, $J_{5,6b} = 8.4$, H-6b), 4.81–4.78 (6H, m, H-2, H-4, H-5), 1.61, 1.58, 1.48, 1.42 (4s, 24H, CH₃); ¹³C-NMR (in DMF-d₇): δ (ppm) = 154.8 (C, C-Pc), 154.6 (C, C-Pc), 152.3 (C, C-Pc), 153.7 (C, C-Pc), 147.4 (C, C-Triazol), 139.7 (C, C-Pc), 139.6 (C, C-Pc), 139.6 (C, C-Pc), 138.8 (C, C-Pc), 131.6 (C, C-Pc), 130.2 (CH, CH-Pc), 130.2 (CH, CH-Pc), 125.4 (CH, CH-Triazol), 124.9 (CH, CH-Pc-(Triazol)), 123.6 (CH, CH-Pc), 123.5 (CH, CH-Pc), 123.5 (CH, CH-Pc), 110.7 (C, C-Isoprop.), 109.9 (C, C-Isoprop.), 96.7 (CH, C-1), 72.8 (CH, C-2)*, 72.5 (CH, C-3)*, 72.3 (CH, C-4)*, 68.9 (CH, C-5)*, 51.5

(CH₂, C-6), 26.9, 26.9, 25.7, 25.4 (4xCH₃, CH₃-Isoprop.). *Diese Signale können vertauscht sein.

[1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(1-(6-desoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (71)

Nach **AAV 6** wurden 693 mg (0.93 mmol) Phthalonitril **66**, 192 mg (1.41 mmol) ZnCl₂ und 210 μ L (1.41 mmol) DBU in 3 mL *n*-Pentanol umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (1. CHCl₃ + 1% MeOH und 1% TEA; 2. DCM + 10% Aceton und 0.5% TEA; 3. Ethylacetat / Toluol 3:1) liefert **71** als grünen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 22% (154 mg, 0.05 mmol).

R_F: 0.63 (Ethylacetat + 5% MeOH und 1% TEA). IR: (KBr) ν_{\max} 3448, 3169, 2985, 2935, 2910, 1729, 1634, 1456, 1380, 1311, 1256, 1214, 1166, 1105, 1070, 1006, 859 cm⁻¹. MALDI-MS m/z 3051 [M]⁺; HRESIMS m/z 1525.57668 (ber. für [C₁₄₄H₁₇₀N₃₂O₄₀Zn]²⁺, 1525.57668). gem. C 56.64, H 5.86, N 14.22, anal. ber. für C₁₄₄H₁₆₈N₃₂O₄₀Zn, C 56.66, H 5.55, N 14.68. UV (DMSO): λ_{\max} (log ϵ) = 341 (4.71), 660 (4.39), 700 (4.41), 737 (5.15) nm. ¹H-NMR (in CDCl₃ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 9.00 (8H, s, *H*-Pc), 8.73 (8H, s, *H*-Triazol), 4.95 (8H, d, $J_{1,2}$ = 4.9, H-1), 4.78 (8H, d, $J_{6a,6b}$ = 14.4, H-6a), 4.51 (8H, dd, $J_{2,3}$ = 8.0, $J_{3,4}$ = 1.8, H-3), 4.40–4.30 (16H, m, H-4, H-6b), 4.22–4.20 (8H, m, H-5), 4.06–4.04 (8H, dd, H-2), 1.30, 1.29, 1.23, 0.99 (96H, 4s, CH₃). ¹³C-NMR (in CDCl₃ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 153.3 (C, C-Pc), 143.3 (C, C-Triazol), 134.8 (C, C-Pc), 130.9 (CH, CH-Pc), 127.7 (C, C-Pc), 127.4 (CH, CH-Triazol), 109.8, 108.8 (C, C-Isoprop.), 95.8 (CH, C-1), 71.5 (CH, C-4), 70.8 (CH, C-3), 70.5 (CH, C-2), 67.8 (CH, C-5), 51.7 (CH₂, C-6), 26.0, 26.0, 24.9, 24.2 (4xCH₃-Isoprop.).

[2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(1-(6-desoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (72)

Nach **AAV 6** wurden 500 mg (0.67 mmol) Phthalonitril **67**, 45.6 mg (0.33 mmol) ZnCl₂ und 200 μ L (1.34 mmol) DBU in 2 mL *n*-Pentanol umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel und Biogel (1. EE + 5% MeOH; 2; Biobeads S-X1 in DCM) liefert **72** als grünen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 29% (150 mg, 0.05 mmol).

R_F: 0.29 (CHCl₃ + 5% MeOH). IR: (KBr) ν_{\max} 3149, 2986, 2936, 1734, 1622 cm⁻¹. MALDI-MS m/z 3051 [2M]²⁺. HRESIMS m/z 785.27349 (anal. ber. für [C₁₄₄H₁₆₈N₃₂O₄₀ZnNa₄]⁴⁺, 785.27390); gem. C 56.79, H 6.07, N 14.48, anal. ber. für C₁₄₄H₁₆₈N₃₂O₄₀Zn, C 56.66, H 5.55,

N 14.68. UV (DMSO): λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 370 (5.01), 630 (4.68), 670 (4.63), 700 (5.47) nm. $^1\text{H-NMR}$ (in $\text{CDCl}_3 + \text{Pyridin-d}_5$): δ (ppm) = 9.89 (8H, s, *H*-Pc), 7.84 (8H, s, *H*-Triazol), 5.55 (8H, d, $J_{1,2} = 4.9$, H-1), 4.73 (8H, dd, $J_{6a,6b} = 13.9$, H-6a), 4.67 (8H, dd, $J_{3,4} = 7.9$, H-3), 4.60 (8H, dd, H-6b), 4.42–4.39 (8H, m, $J_{5,6a} = 5.1$, $J_{5,6b} = 7.9$, H-5), 4.34 (8H, dd, $J_{2,3} = 2.4$, H-2), 4.25 (8H, dd, $J_{4,5} = 1.5$, H-4), 1.52, 1.50, 1.37, 1.30 (96H, 4s, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (in $\text{CDCl}_3 + \text{Pyridin-d}_5$): δ (ppm) = 154.3 (C, C-Pc), 146.8 (C, C-Triazol), 138.4 (C, C-Pc), 131.0 (C, C-Pc), 125.1 (CH, CH-Pc), 124.6 (CH, CH-Triazol), 109.9, 109.2 (C, C-Isoprop.), 96.3 (CH, C-1), 71.0 (CH, C-4), 70.8 (CH, C-3), 70.6 (CH, C-2), 67.3 (CH, C-5), 50.4 (CH_2 , C-6), 26.2, 26.1, 25.0, 24.5 (4x CH_3 -Isoprop.).

[2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(1-(6-desoxy- α -D-galactopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) (73)

Es werden 30 mg (0.0098 mmol) [2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(1-(6-desoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II) **72** in 0.5 mL THF gelöst und mit 1 mL Wasser versetzt. Anschließend werden bei 0 °C vorsichtig 5 mL TFA zugegeben. Nachdem die Zugabe beendet ist, wird 30 min weiter bei 0 °C gerührt und anschließend 8 h bei 40 °C geheizt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: RP-C18 THF/ H_2O 5:1) wird das überschüssige TFA und THF im Stickstoffstrom aus dem Reaktionsgemisch entfernt und die wässrige Lösung anschließend lyophilisiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Biogel (P-2 Gel Fine; $\text{H}_2\text{O} + 30\%$ Pyridin) gereinigt und verbleibt als grüner, amorpher Feststoff (Ausbeute: 23 mg, 0.00954 mmol, 97 %)

IR: (KBr) ν_{\max} 3444, 2926, 2855, 1635, 1349, 1102, 917, 807, 746 cm^{-1} . MALDI-MS m/z 2010 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UV (DMSO): λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 701 (5.57), 670 (4.81), 630 (4.82), 369 (5.16). $^1\text{H-NMR}$ (in DMSO-d_6): 9.80 (8H, s, *H*-Pc), 8.26–8.16 (8H, s, *H*-Triazol), 5.06–3.30 (m, H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b, 32xOH).

4.6 Synthese der Verbindungen aus Kapitel 2.4

[1,4,8,11,15,18,22,25-Oktamethoxyphthalocyaninato]zink(II) (79)

Nach **AAV 6** wurden 500 mg (2.66 mmol) 2,3-Dicyanohydrochinon **78**, 544 mg (3.99 mmol) ZnCl_2 und 596 μL (3.99 mmol) DBU in 3 mL *n*-Pentanol umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (1. $\text{CHCl}_3 + 6\%$ MeOH und 2.5 % TEA; 2. $\text{CHCl}_3 + 8\%$

Aceton und 2.5 % TEA und an basischem Alox (DCM + 3 % MeOH) liefert **79** als grünen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 62 % (335 mg, 0.41 mmol).

IR: (KBr) ν_{\max} 3462, 3253, 2925, 2831, 2662, 2544, 1599, 1502, 1464, 1437, 1378, 1317, 1271, 1207, 1157, 1094, 1071 cm^{-1} . LDI-MS m/z 853 [(M+HCl)+H]⁺. HRESIMS m/z 817.17068 (anal. ber. für [C₄₀H₃₃N₈O₈Zn]⁺, 817.17073). gem. C 58.92, H 4.06, N 13.29, anal. ber. für C₄₀H₃₂N₈O₈Zn, C 58.72, H 3.94, N 13.70. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 7.51 (8H, s, *H*-Pc), 4.56 (24H, s, CH₃). ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 153.7 (C, C-Pc), 151.4 (C, COMe), 127.7 (C, C-Pc), 111.8 (CH, CH-Pc), 57.0 (CH₃).

[1,4,8,11,15,18,22,25-Oktamethoxyphthalocyaninato]magnesium(II) (**80**)

Nach **AAV 6** wurden 700 mg (3.72 mmol) 2,3-Dicyanohydrochinon **78**, 795 mg (5.58 mmol) Mg(OAc)₂ und 833 μL (5.58 mmol) DBU in 3 mL *n*-Pentanol umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (1. EE / MeOH 2-8 % + 1 % TEA; 2. CHCl₃ / MeOH 50:1 + 1 % TEA) liefert **80** als grünen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 41 % (296 mg, 0.381 mmol).

IR: (KBr) ν_{\max} 3435, 3257, 2926, 2832, 2533, 2339, 1560, 1501, 1464, 1435, 1378, 1318, 1272, 1206, 1185, 1157, 1071 cm^{-1} . MALDI-MS m/z 777 [M+H]⁺. HRESIMS m/z 777.22692 (anal. ber. für [C₄₀H₃₃N₈O₈Mg]⁺, 777.22663). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 7.38 (8H, s, *H*-Pc), 4.44 (24H, s, CH₃). ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 152.6 (C, C-Pc), 150.7 (C, COMe), 127.5 (C, C-Pc), 110.9 (CH, CH-Pc), 56.1 (CH₃).

4.7 Synthese der Verbindungen aus Kapitel 2.5

4.7.1 Synthese über die Boronsäureester-Route

3,6-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-triisopropylsilyl-D-arabino-hex-1-enitoly]-phthalonitril (**85**)

Es werden 987 mg (1,33 mmol) Boronsäurepinakolester **84** in 8 mL DME und 2 mL entgastem Na₂CO₃-Lösung (2 M) gelöst. Es entsteht eine farblose, ölige Suspension. Anschließend werden dem Reaktionsgemisch 140 mg (0.37 mmol) 3,6-Diiodphthalonitril **17** und 15 mg (0.021 mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ zugegeben und das Reaktionsgemisch für 16 h bei 80 °C gerührt.

Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: Petrolether / DCM 1:1) wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Petrolether / DCM 2:1) gereinigt. Das Lösungsmittel wird am Vakuum entfernt und das Produkt **85** verbleibt als farbloser Schaum (Ausbeute: 427 mg, 0.32 mmol, 85 %).

R_F: 0.4 (Petrolether / DCM 2:1). $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.0; CHCl₃): -2. IR (KBr): 2942, 2866, 2360, 1650, 1385, 1340, 1247, 1086, 1064, 1013, 995, 881 cm⁻¹. HRESIMS *m/z* 1375.91215 (anal. ber. für C₇₄H₁₄₀N₂O₈Si₆Na, 1375.91175). gef. C 65.86, H 10.52, N 1.89, anal. ber. für C₇₄H₁₄₀N₂O₈Si₆, C 65.62, H 10.42, N 2.07. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 7.89 (2H, s, *H*-Aryl), 5.64 (2H, d, *J*_{2,3} = 5.3, *J*_{2,4} = 1.3, H-2), 4.45 (2H, ddd, *J* = 2.3, *J*_{5,6b} = 4.5, *J* = 6.1, H-5), 4.23–4.16 (6H, m, H-6a, H-3, H-4), 3.90 (2H, dd, *J*_{6b,6a} = 11.4, *J*_{6b,5} = 4.4, H-6b), 1.13–1.03 (126H, m, CH-TIPS, CH₃-TIPS). ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 146.5 (C, C-1), 140.7 (C, C-Aryl-C-1), 132.2 (CH, C-Aryl), 115.1 (C, C-Aryl)*, 114.6 (C, CN)*, 104.2 (CH, C-2), 82.1 (CH, C-5), 69.7 (CH, C-3)**, 66.2 (CH, C-4)**, 61.3 (CH₂, C-6), 18.3, 18.3, 18.2, 18.1, (CH₃, CH₃-TIPS), 12.6, 12.4, 12.1 (3xCH, CH-TIPS). *,**Diese Signale können vertauscht sein

4,5-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-triisopropylsilyl-D-arabino-hex-1-enitoly]-phthalonitril (**86**)

Es werden 1.0 g (1,35 mmol) (1,5-Anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-triisopropylsilyl-D-arabino-hex-1-enitoly)boronsäurepinakolester **84** in 8 mL DME und 2 mL entgastem Na₂CO₃-Lösung (2 M) gelöst. Es entsteht eine farblose, ölige Suspension. Anschließend werden dem Reaktionsgemisch 107 mg (0,375 mmol) 4,5-Dibromphthalonitril **20** und 13.2 mg (0.019 mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ zugegeben und das Reaktionsgemisch für 16 h bei 80 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: PE / DCM 1:1) wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE / DCM 2:1) gereinigt. Das Lösungsmittel wird am Vakuum entfernt und das Produkt **86** verbleibt als farbloser Schaum (Ausbeute: 325 mg, 0.24 mmol, 64 %).

R_F: 0.28 (Petrolether / DCM 2:1). $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.0; CHCl₃): +20. IR: (KBr) ν_{\max} 2944, 2892, 2867, 1653, 1463, 1387, 1367, 1341, 1304, 1248, 1214, 1083, 1062, 1013, 997, 958, 918, 882, 838, 799, 755, 681, 656 cm⁻¹. HRESIMS *m/z* 1375.91161 (anal. ber. für C₇₄H₁₄₀N₂O₈Si₆Na, 1375.91175). gef. C 65.56, H 10.63, N 1.85, anal. ber. für C₇₄H₁₄₀N₂O₈Si₆, C 65.62, H 10.42, N 2.07. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 8.00 (2H, s, *H*-Aryl), 5.15 (2H, d, *J*_{2,3} = 4.4, *J*_{2,4} = 0.8, H-2), 4.32–4.31 (2H, m, H-5), 4.19–4.09 (6H, m, H-6a, H-3, H-4), 3.80 (2H, dd, *J*_{6b,6a} = 11.5,

$J_{6b,5} = 3.3$, H-6b), 1.13–1.02 (126H, m, CH-TIPS, CH₃-TIPS). ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = δ 147.8 (C, C-1), 140.2 (C, C-Aryl-C-1), 135.3 (CH, C-Aryl), 115.2 (C, C-Aryl)*, 114.7 (C, CN)*, 104.5 (CH, C-2), 81.5 (CH, C-5), 70.3 (CH, C-4), 67.8 (CH, C-3), 61.1 (CH₂, C-6), 18.4, 18.4, 18.4, 18.3, 18.1, 18.1 (CH₃, CH₃-TIPS), 13.0, 12.8, 12.1 (CH, CH-TIPS). *Diese Signale können vertauscht sein.

[2,3-Bis-(1,5-anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-triisopropylsilyl-D-arabino-hex-1-enitoyl)phthalocyaninato]zink(II) (87)

Nach **AAV 5** wurden 228 mg (0.168 mmol) Phthalonitril **86**, 237 mg (1.85 mmol) Phthalodinitril, 252 mg (1.85 mmol) ZnCl₂ und 277 μ L (1.85 mmol) DBU umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (1. CHCl₃ + 1 % Toluol und 0.5 % TEA; 2. Toluol / Ethylacetat 50:1) liefert **87** als blauen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 41 % (123 mg, 0.068 mmol).

R_F: 0.25 (Toluol / Ethylacetat 50:1). IR: (KBr) ν_{\max} 2944, 4891, 2867, 1486, 1464, 1386, 1367, 1334, 1283, 115, 1094, 1163, 1014, 884 cm⁻¹. HRESIMS m/z 1823.95646 (anal. ber. für C₉₈H₁₅₂N₈O₈Si₆ZnNa, 1823.95324). gem. C 65.16, H 8.58, N 6.07, anal. ber. für C₉₈H₁₅₂N₈O₈Si₆Zn, C 65.24, H 8.49, N 6.21. UV (DMSO): λ_{\max} (log ϵ) = 346 (4.81), 611 (4.52), 648 (4.49), 678 (5.30) nm. ¹H-NMR (in CDCl₃ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 9.53 (2H, s, *H*-Pc-(Glucal)), 9.27 (2H, d, $J = 7.4$, *H*-Pc), 9.00 (2H, d, $J = 7.4$, *H*-Pc), 8.60 (2H, dd, $J = 3.0$, $J = 5.4$, *H*-Pc), 8.11–8.01 (4H, m, *H*-Pc), 7.72 (2H, dd, $J = 2.8$, $J = 5.6$, *H*-Pc), 5.58–5.57 (2H, m, H-2), 4.67–4.65 (4H, m, H-4, H-3), 4.5 (2H, bs, H-5), 4.41 (2H, dd, $J_{6b,6a} = 10.6$, $J_{6b,5} = 5.5$, H-6a), 4.28 (2H, dd, $J_{6b,6a} = 10.6$, $J_{6b,5} = 3.2$, H-6b), 1.45–1.05 (126H, m, CH-TIPS, CH₃-TIPS). ¹³C-NMR (in CDCl₃ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 153.7 (C, C-Pc), 153.2 (C, C-Pc)*, 153.2 (C, C-Pc)*, 153.1 (C, C-Pc)*, 152.9 (C, C-1)*, 138.6 (C, C, C-Pc), 138.4 (C, C-Pc), 138.1 (C_q, C-Pc), 137.5 (C_q, C-Pc), 136.4 (C_q, C-Pc), 128.9 (CH, CH-Pc), 128.9 (CH, CH-Pc), 128.7 (CH, CH-Pc), 123.7 (CH, CH-Pc-(Glucal)) 122.7 (CH, CH-Pc), 122.4 (CH, CH-Pc), 121.9 (CH, CH-Pc), 101.3 (CH, C-2), 80.7 (CH, C-5), 71.1 (CH, C-4), 70.4 (CH, C-3), 61.9 (CH, C-6), 18.8, 18.8, 18.7, 18.6, 18.2, 18.1 (CH₃-TIPS), 13.9, 13.3, 12.3 (CH, CH-TIPS). *Diese Signale können vertauscht sein.

3,6-Bis-[2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-triisopropylsilyl- β -D-glucopyransyl]phthalonitril (90)

Hydrierungsversuch mit Pd/C, H₂ (1bar) in DMF und Toluol: Es werden 13 mg (0.0096 mmol) des Phthalonitrils **85** in 1 mL DMF und 1 mL Toluol gelöst. Der Reaktionslösung wird eine

katalytische Menge Palladium auf Aktivkohle zugefügt und das Reaktionsgemisch für 48 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 bar) gerührt. Nachdem kein Reaktionsfortschritt mehr beobachtet wird (DC-Kontrolle: DCM / Petrolether 1:2), wird das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Durch $^1\text{H-NMR}$ -Integration konnte ein Umsatz von 80 % ermittelt werden.

HRESIMS m/z 1379.94328 (anal. ber. für $\text{C}_{74}\text{H}_{144}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}_6\text{Na}$, 1379.94305). $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3): δ (ppm) = 7.94 (2H, s, *H*-Aryl), 5.00 (2H, dd, $J_{1,2a} = 3.1$, $J_{1,2b} = 10.9$, H-1), 4.17–4.14 (2H, m, H-3), 4.04–3.88 (4H, m, H-6a, H-6b), 3.92–3.88 (2H, m, H-4), 3.67–3.63 (2H, m, H-5), 2.48 (2H, ddd, $J_{2a,2b} = 13.1$, $J_{1,2a} = 3.1$, $J_{3,2b} = 5.3$, H-2a), 1.58–1.50 (2H, m, H-2b), 1.21–1.03 (126H, m, CH-TIPS, CH_3 -TIPS). $^{13}\text{C-NMR}$ (in CDCl_3): δ (ppm) = 147.6 (C, C-Aryl), 131.0 (CH, CH-Aryl), 132.2 (CH, C-Aryl), 112.9 (C, CN), 83.0 (CH, C-5), 73.6 (CH, C-3), 72.6 (CH, C-1), 71.9 (CH, C-4), 64.1 (CH_2 , C-6), 41.1 (CH_2 , C-2), 18.6, 18.5, 18.4, 18.4, (CH_3 , CH_3 -TIPS), 13.5, 12.2, 12.2 (3xCH, CH-TIPS).

3,4,6-Tri-*O*-methoxyethoxymethyl-D-glucal (91)

Unter Interbedingungen werden 500 mg (3.4 mmol) D-Glucal **82** in 10 mL DCM abs. suspendiert und mit 7.8 mL (45.9 mmol) DIPEA versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0 °C gekühlt und vorsichtig 4.66 mL (40.8 mmol) MEM-Cl zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 40 °C erwärmt und für 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: Petrolether / Ethylacetat 1:3), wird die Reaktionslösung mit 50 mL DCM verdünnt, einmal mit 20 mL HCl_{aq} (1 M) und dreimal mit 20 mL ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Zuletzt wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und säulenchromatographisch an Kieselgel (Petrolether / Ethylacetat 1:6) gereinigt. Das Produkt verbleibt als farbloses Öl in einer Ausbeute von 29 % (408 mg, 0.99 mmol).

R_F : 0.20 (Petrolether / Ethylacetat 1:3). IR: (ATR) ν_{max} 2928, 2885, 2819, 2363, 2356, 1650, 1460, 1250, 1098, 1024 cm^{-1} . ESI-MS m/z 433.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRESIMS m/z 433.20453 (anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_{10}\text{Na}$, 433.20442). gem. C 52.71, H 8.37, anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_{10}$, C 52.67, H 8.35. $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3): δ (ppm) = 6.37 (1H, dd, $J_{1,2} = 6.2$, $J = 1.1$, H-1), 4.90 (1H, ddd, $J_{2,1} = 6.2$, $J = 3.5$, $J = 0.5$, H-2), 4.87–4.76 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 4.71–4.67 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 4.16–4.11 (2H, m, H-5, H-3), 3.88 (1H, $J = 6.2$, $J = 4.9$, dd, H-4), 3.80–3.79 (2H, m, H-6a, H-6b), 3.72–3.64 (6H, m, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$), 3.53–3.49 (6H, m, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$), 3.30–3.29 (9H, m, $\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{-MEM}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (in CDCl_3): δ (ppm) = 144.8 (CH, C-

1), 101.0 (CH, C-2), 96.3, 96.0, 95.0 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 77.1 (CH, C-5), 73.4 (CH, C-4), 72.5, 72.5, 72.5 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 72.4 (CH, C-3), 68.2, 67.8, 67.6 (3xCH₂OCH₂CH₂-MEM), 66.6 (CH, C-6), 58.8, 58.8, 58.8 (3xCH₃, CH₂OCH₃-MEM). *,**Diese Signale können vertauscht sein

4.7.2 Synthese über die Stannylglucal-Route

4,5-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-triisopropylsilyl-D-arabino-hex-1-enitoly]-phthalonitril (**86**)

Unter Inertbedingungen und unter Lichtausschluss werden 17.5 mg (0.046 mmol) 4,5-Diidophthalonitril **94**, 2.7 mg (0.0023 mmol) Pd(PPh₃)₄ und 39 mg (0.184 mmol) CuTC in 3 mL Toluol abs. suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird auf 100 °C erhitzt und über einen Zeitraum von 1 h eine Lösung aus 100 mg (0.11 mmol) 1,5-Anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-triisopropylsilyl-1-C-tributyl-stannyl-D-arabino-hex-1-enitol in 10 mL Toluol abs. zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird das Reaktionsgemisch für eine weitere Stunde bei 100 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: Petrolether / DCM 3:2) wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM / Petrolether 3:1 + 0.5 % TEA). Das Produkt **86** verbleibt in einer Ausbeute von 78 % als farbloser Schaum (50 mg, 0.036 mmol).

Analytik: Siehe **86** – Kapitel 4.7.1

Phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-methoxyethoxymethyl-1-thio-β-D-glucopyranosid (**98**)

Unter Inertbedingungen werden 2 g (7.34 mmol) Phenyl-1-thio-β-D-glucopyranosid **97** und 16 mL (94.1 mmol) DIPEA in 60 mL DCM abs. suspendiert. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und vorsichtig über 60 min 10.06 mL (88.14 mmol) 2-Methoxyethoxymethylchlorid zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird noch weitere 30 min bei 0 °C und anschließend 16 h bei 40 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle DCM / MeOH 40:1) wird die Reaktionslösung mit 100 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und dreimal mit jeweils 50 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zuletzt mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Toluol / Aceton 1:1) gereinigt. Das Produkt **98** verbleibt als farbloses Öl (Ausbeute: 4.38 g, 7.01 mmol, 95 %).

R_F: 0.31 (DCM / MeOH 40:1). $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ (c = 1.0; CHCl₃): – 27. IR: (KBr) ν_{max} 2924, 2883, 2819, 2361, 2337 cm⁻¹. HRESIMS m/z 647.27141 (anal. ber. für C₂₈H₄₈O₁₃SNa, 647.27078). gem. C 53.75, H 7.80, S 5.08, anal. ber. für C₂₈H₄₈O₁₃S, C 53.83, H 7.74, S 5.13. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 7.45–7.42 (2H, m, H-Aryl), 7.23–7.17 (3H, m, H-Aryl), 4.96–4.77 (8H, m, OCH₂O-MEM), 4.53 (1H, d, $J_{1,2}$ = 9.6, H-1), 3.92–3.87 (1H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.81 (1H, dd, $J_{6a,6b}$ = 11.2, $J_{6a,5}$ = 2.0, H-6a), 3.74–3.43 (19H, m, H-2, H-3, H-4, H-6b, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.40–3.37 (1H, m, H-5), 3.32–3.29 (12H, m, CH₂OCH₃-MEM). ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 134.0 (C, C-Aryl-S), 131.7 (CH, C-Aryl), 128.9 (CH, C-Aryl), 127.5 (CH, C-Aryl), 97.7, 97.5, 97.2 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 87.2 (CH, C-1), 83.5 (CH, C-3), 78.6 (CH, C-5), 77.9 (CH, C-2)*, 76.5 (CH, C-4)*, 72.0, 71.9, 71.8 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 68.5, 68.3, 66.9 (3xCH₂, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 66.9 (CH₂, C-6), 59.2, 59.2, 59.0 (3xCH₃, CH₂OCH₃-MEM). *Diese Signale können vertauscht sein.

Phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-methoxyethoxymethyl-1-sulfinyl- β -D-glucopyranosid (**99**)

Es werden 3.54 g (5.53 mmol) Phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-methoxyethoxymethyl-1-thio- β -D-glucopyranosid **98** in 120 mL DCM abs. gelöst und mit 6.27 g (74.62 mmol) NaHCO₃ versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf –78 °C gekühlt und vorsichtig über eine Stunde eine Lösung aus 1.29 g (7.46 mmol) *m*CPBA in 20 mL DCM abs. zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird das Reaktionsgemisch für weitere 5 h bei –78 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: DCM / MeOH 35:1) wird das Reaktionsgemisch auf 20 °C aufgewärmt und mit 100 mL Na₂SO₃-Lösung (10%) versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 50 mL DCM extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen noch einmal mit 50 mL Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM / MeOH 35:1) gereinigt. Das Produkt verbleibt als farbloses Öl und liegt als Diastereomerengemisch **99-D-1/99-D-2** vor (Ausbeute: 3.04 g, 4.74 mmol, 86 %).

R_F: 0.41 (Toluol / Aceton 1:1). IR: (KBr) ν_{max} 2924, 2883, 2820, 2361, 2336, 1451, 1366, 1283, 1243, 1198, 1168, 1083, 1015 cm⁻¹; HRESIMS m/z 663.26589 (anal. ber. für C₂₈H₄₈O₁₄SNa, 663.26570). gem. C 52.39, H 7.74, S 4.49, anal. ber. für C₂₈H₄₈O₁₄S, C 52.49, H 7.55, N 5.00.

Diastereomerengemisch: Verhältnis 2 (D-1) zu 1.15 (D-2) – basierend auf der ¹H-NMR-Integration. Die signifikanten NMR-Signale sind:

D-1: $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3): δ (ppm) = 7.60–7.58 (2H, m, *H*-Aryl), 3.81 (1H, dd, $J_{2,1} = 9.3$, $J_{2,3} = 9.3$, H-2), 3.23 (1H, ddd, $J_{5,6a} = 2.1$, $J_{5,6b} = 5.7$, $J_{5,4} = 9.5$, H-5). $^{13}\text{C-NMR}$ (in CDCl_3): δ (ppm) = 139.8 (C, C-Aryl-S), 131.0 (CH, C-Aryl), 128.8 (CH, C-Aryl), 125.3 (CH, C-Aryl), 93.1 (CH, C-1), 83.0 (CH, C-3), 79.6 (CH, C-5), 76.2 (CH, C-4), 73.7 (CH, C-2).

D-2: $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3): δ (ppm) = 7.78–7.76 (2H, m, *H*-Aryl), 4.38 (1H, d, $J_{1,2} = 7.2$, H-1). $^{13}\text{C-NMR}$ (in CDCl_3): δ (ppm) = 140.0 (C, C-Aryl-S), 131.4 (CH, C-Aryl), 128.7 (CH, C-Aryl), 126.2 (CH, C-Aryl), 94.5 (CH, C-1), 81.9 (CH, C-3), 78.0 (CH, C-5), 75.4 (CH, C-2), 74.9 (CH, C-4).

1,5-Anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-phenylsulfinyl-D-arabino-hex-1-enitol (100)

Unter Inertbedingungen werden 3.91 mL LDA (2 M in Hexan, 7.81 mmol) in 50 mL THF abs. gelöst und auf -78°C gekühlt. Vorsichtig wird eine Lösung aus 2 g (3.12 mmol) Phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-methoxyethoxymethyl-1-sulfinyl- β -D-glucopyranosid **99** in 25 mL THF abs. über 45 min zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird für weitere 4 h bei -78°C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: Toluol / Aceton 3:2) wird das Reaktionsgemisch vorsichtig aufgetaut, mit 25 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt und viermal mit jeweils 30 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM / MeOH 60:1 + 0.5 % TEA) gereinigt. Das Produkt wird als farbloses Öl isoliert und liegt als Diastereomerengemisch **100-D-1/100-D-2** vor (Ausbeute: 1.56 g, 2.93 mmol, 94 %).

R_F : 0.36 (Toluol / Aceton 3:2). IR: (KBr) ν_{max} 2926, 2884, 2818, 2383, 2341, 1652, 1446, 1366, 1281, 1242, 1191, 1172, 1086, 1019 cm^{-1} . ESI-MS m/z 557 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRESIMS m/z 557.20318 (anal. ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_{11}\text{SNa}$, 557.20270). gem. C 53.62, H 7.22, S 5.88, anal. ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_{11}\text{S}$, C 53.92, H 7.16, S 6.00.

Diastereomerengemisch: Verhältnis 2 (D-1) zu 1 (D-2) – basierend auf der $^1\text{H-NMR}$ -Integration. Die signifikanten NMR-Signale sind:

D-1: $^1\text{H-NMR}$ (in Aceton- d_6): δ (ppm) = 5.85 (1H, d, $J = 1.0$, $J = 4.4$, H-2); $^{13}\text{C-NMR}$ (in Aceton- d_6): δ (ppm) = 158.6 (C, C-1), 143.9 (C, C-Aryl-S), 130.0 (CH, C-Aryl), 125.9 (CH, C-

Aryl), 99.7 (CH, C-2), 96.2, 95.7, 95.3 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 80.3 (CH, C-5), 72.9 (CH, C-3), 70.7 (CH, C-4).

D-2: ¹H-NMR (in Aceton-d₆): δ (ppm) = 5.89 (1H, d, *J* = 0.7, *J* = 3.9, H-2); ¹³C-NMR (in Aceton-d₆): δ (ppm) = 158.0 (C, C-1), 143.7 (C, C-Aryl-S), 132.2 (CH, C-Aryl), 126.1 (CH, C-Aryl), 101.7 (CH, C-2), 96.1, 96.0, 95.4 (3xCH₂, OCH₂O-MEM), 80.2 (CH, C-5), 73.3 (CH, C-3), 72.1 (CH, C-4).

1,5-Anhydro-2-desoxy-2-hydroxymethyl-3,4,6-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-phenyl-sulfinyl-D-arabino-hex-1-enitol (101)

Unter einer Inertatmosphäre, wird eine Lösung aus 50 mg (0.094 mmol) Phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-methoxyethoxymethyl-1-sulfinyl-β-D-glucopyranosid **99** in 500 μL THF abs. auf –78 °C gekühlt. Zur Reaktionslösung wird eine Lösung aus 120 μL LDA in THF (2 M in Hexan, 0.234 mmol) hinzugefügt und für eine Stunde gerührt. Anschließend wird Formaldehyd durch das Reaktionsgemisch geleitet und für 20 h bei –10 und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Hiernach wird die Reaktion mit 1 mL ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet und die wässrige Phase viermal mit jeweils 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM / Methanol 60:1) gereinigt. Das Produkt verbleibt als die Diastereomere **101-D-1** (14 mg, 0.025 mmol, 27 %) und **101-D-2** (4 mg, 0.007 mmol, 8 %) in Form von farblosen Ölen.

D-1: [α]_D²⁵ (c = 1.0; CHCl₃): +11. ESI-MS *m/z* 587 [M+Na]⁺; HRESIMS *m/z* 587.21338 (anal. ber. für C₂₅H₄₀O₁₂SNa, 587.21327). ¹H-NMR (in Aceton-d₆): δ (ppm) = 7.77–7.73 (2H, m, *H*-Aryl), 7.56–7.49 (3H, m, *H*-Aryl), 4.91–4.77 (3H, m, CH_a-OH, OCH₂O-MEM), 4.71–4.62 (4H, m, OCH₂O-MEM), 4.49–4.45 (1H, m, H-5), 4.37–4.32 (2H, m, CH_b-OH, H-3), 4.17 (1H, t, *J* = 5.3, OH), 4.13 (1H, t, *J* = 2.3, H-4), 3.78–3.71 (4H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM, H-6a), 3.67–3.62 (4H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM, H-6b), 3.57–3.39 (6H, m, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 3.33 (3H, s, CH₂OCH₃-MEM), 3.29–3.27 (6H, 2s, CH₂OCH₃-MEM). ¹³C-NMR (in Aceton-d₆): δ (ppm) = 153.8 (C, C-1), 143.3 (C, C-Aryl), 131.3 (CH, CH-Aryl), 129.6 (CH, CH-Aryl), 125.7 (CH, CH-Aryl), 118.1 (C, C-2), 96.3, 96.2, 95.6 (CH₂, OCH₂O-MEM), 79.3 (CH, C-5), 73.3 (CH, C-4), 72.6, 72.6, 72.6 (3xCH₂, CH₂OCH₃-MEM), 70.5 (CH, C-3), 68.3, 67.7, 67.5 (3xCH₂, CH₂OCH₂CH₂-MEM), 65.2 (CH₂, C-6), 58.9, 58.8, 58.7 (3xCH₃, CH₂OCH₃-MEM), 56.9 (CH₂, CH₂-OH).

D-2: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c=1.0$; CHCl_3): -67 . ESI-MS m/z 587 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRESIMS m/z 587.21318 (anal. ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_{12}\text{SNa}$, 587.21327). $^1\text{H-NMR}$ (in Aceton- d_6): δ (ppm) = 7.71–7.69 (2H, m, *H*-Aryl), 7.56–7.51 (3H, m, *H*-Aryl), 4.89–4.87 (1H, m, $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 4.82–4.78 (4H, m, $\text{CH}_a\text{-OH}$, $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 4.42–4.31 (4H, m, H-5, H-3, $\text{CH}_b\text{-OH}$, $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 4.15 (1H, dd, $J=4.2$, $J=7.9$, OH), 4.13 (2H, m, H-4, $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 3.79–3.67 (4H, m, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$), 3.56–3.48 (6H, m, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$, H-6a), 3.44–3.40 (3H, m, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$), 3.32–3.27 (9H, m, $\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{-MEM}$), 3.08 (1H, dd, $J_{6b,6a}=11.3$, $J_{6b,5}=7.4$, H-6b). $^{13}\text{C-NMR}$ (in Aceton- d_6): δ (ppm) = 153.2 (C, C-1), 143.8 (C, C-Aryl), 131.5 (CH, CH-Aryl), 129.8 (CH, CH-Aryl), 125.6 (CH, CH-Aryl), 118.1 (C, C-2), 96.3, 96.2, 95.4 ($3\times\text{CH}_2$, $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 78.5 (CH, C-5)*, 72.6 (CH, C-4)*, 72.5, 72.5, 72.4 ($3\times\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{-MEM}$), 71.2 (CH, C-3)*, 68.3, 68.1, 67.4 ($3\times\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$), 65.5 (CH_2 , C-6), 58.9, 58.8, 58.8 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{-MEM}$), 57.3 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-OH}$). *Signale können vertauscht sein.

1,5-Anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*C*-tributylstannyl-*D*-arabino-hex-1-enitol (**102**)

102 (mit *t*-BuLi): Unter Inertbedingungen werden 200 mg (0.37 mmol) 1,5-Anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-phenylsulfinyl-*D*-arabino-hex-1-enitol **100** in 2 ml THF abs. gelöst und auf -78°C gekühlt. Im Anschluss werden 790 μL *t*-Buli (1.9 M in Pentan, 1.5 mmol) vorsichtig zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird die gelbe Reaktionslösung 1 h bei 0°C gerührt, wobei sie sich orange verfärbt. Danach wird das Reaktionsgemisch wieder auf -78°C gekühlt und vorsichtig 488 μL (1.5 mmol) Tributylzinnchlorid zugegeben. Nach vollständiger Zugabe, wird für weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: Petrolether / Ethylacetat 1:3 + 1 % TEA), wird das Reaktionsgemisch mit 2 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt und vorsichtig auf RT aufgewärmt. Das Reaktionsgemisch wird viermal mit jeweils 20 mL DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird zuletzt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Toluol / Aceton 10:1 + 1 % TEA). Das Produkt **102** verbleibt als farbloses Öl (Ausbeute: 94 mg, 0.134 mmol, 36 %).

102 (mit Phenyllithium): Unter Inertbedingungen werden 100 mg (0.187 mmol) 1,5-Anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-phenylsulfinyl-*D*-arabino-hex-1-enitol **100** in 2 mL THF abs. gelöst. Anschließend wird die Reaktionslösung auf -78°C gekühlt und vorsichtig 0.12 mL Phenyllithium (1.9 M in Bu_2O , 0.224 mmol) zugegeben. Nach vollständiger Zugabe

wird die Reaktionslösung für weitere 5 min gerührt und anschließend 66 μL (0.243 mmol) Tributylzinn-chlorid vorsichtig zugegeben. Die Reaktionslösung wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 2 h gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: Petrolether / Ethylacetat 1:3 + 1 % TEA), wird das Reaktionsgemisch mit 1 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt und langsam auf RT aufgewärmt. Das Reaktionsgemisch wird viermal mit jeweils 15 mL DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE / EE 3:2 + 1% TEA). Das Produkt **102** verbleibt als farbloses Öl (Ausbeute: 17 mg, 0.025 mmol, 14 %).

R_F : 0.55 (Petrolether / Ethylacetat 1:3 + 1 % TEA). $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.0; CHCl_3): -14 . IR: (KBr) ν_{max} 2956, 2925, 2877, 2818, 2361, 2339, 1606, 1485, 1370, 1248, 1109, 1030 cm^{-1} . HRESIMS m/z 723.31073 (anal. ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{60}\text{O}_{10}\text{SnNa}$, 723.31076); gem. C 51.61, H 8.66, anal. ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{60}\text{O}_{10}\text{Sn}$, C 51.51, H 8.65. $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3): δ (ppm) = 4.97 (1H, dd, $J_{2,3} = 3.0$, $J_{2,\text{Sn}} = 27.2$, H-2), 4.88–4.69 (6H, m, $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 4.12 (1H, dd, $J_{3,2} = 2.9$, $J_{3,4} = 5.6$, H-3), 3.97 (1H, ddd, $J = 2.7$, $J = 5.5$, $J = 7.9$, H-5), 3.87–3.81 (2H, m, H-6a, H-4), 3.78–3.61 (7H, m, H-6b, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$), 3.53–3.50 (6H, m, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$), 3.31–3.30 (9H, m, $\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{-MEM}$), 1.60–1.54 (4H, m, $\text{Sn}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.38–1.32 (4H, m, $\text{Sn}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.01–0.97 (4H, m, $\text{Sn}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.90 (9H, t, $J = 7.3$, $\text{Sn}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (in CDCl_3): δ (ppm) = 164.3 (C, C-1), 112.7 (CH, C-2), 96.3, 96.3, 95.4 (3x CH_2 , $\text{OCH}_2\text{O-MEM}$), 77.8 (CH, C-5), 74.9 (CH, C-3), 73.9 (CH, C-4), 72.6, 72.6, 72.6 (3x CH_2 , $\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{-MEM}$), 68.2, 67.8, 67.5 (3x CH_2 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-MEM}$), 67.0 (CH_2 , C-6), 58.9, 58.8, 58.8 (3x CH_3 , $\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{-MEM}$), 29.6, 27.9 (2x CH_2 , $\text{Sn}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 14.0 (CH_3 , $\text{Sn}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 10.2 (CH_2 , $\text{Sn}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$).

Phenyl-4,6-*O*-isopropyliden-2,3-di-*O*-*tert*-butyl-dimethylsilyl-1-thio- β -D-glucopyranosid (104)

Unter Inertbedingungen werden 5.9 g (18.9 mmol) Phenyl-4,6-*O*-isopropyliden-1-thio- β -D-glucopyranosid **103** in 75 mL DCM abs. gelöst und 6.6 mL (56.6 mmol) 2,6-Lutidin zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, vorsichtig 13 mL (56.6 mmol) *tert*-Butyl-dimethylsilyl-trifluormethansulfonat zugetropft und nach vollständiger Zugabe 16 h bei $20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: PE / EE 20:1) werden 60 mL Wasser zugegeben und für weitere 10 min bei $20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit jeweils 20 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zuletzt mit 20 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Petrolether

/ Ethylacetat 20:1) gereinigt. Das Produkt **104** verbleibt als farbloses Öl (Ausbeute: 10.2 g, 18.8 mmol, 99.8 %).

R_F: 0.18 (Petrolether / Ethylacetat 20:1). $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ (c=1.0; CHCl₃): -64. HRESIMS m/z 563.26532 (anal. ber. für C₂₇H₄₈O₅SSi₂Na, 63.26556). gem. C 59.97, H 9.18, S 5.47, anal. ber. für C₂₇H₄₈O₅SSi₂, C 59.95, H 8.94, S 5.93. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 7.46–7.43 (2H, m, *H*-Aryl), 7.31–7.24 (3H, m, *H*-Aryl), 4.76–4.74 (1H, m, H-1), 3.89 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 10.8$, $J_{6a,5} = 5.4$, H-6a), 3.74 (1H, dd, $J_{6b,6a} = J_{6b,5} = 5.4$, H-6b), 3.67–3.65 (3H, m, H-2, H-3, H-4), 3.40–3.34 (1H, m, H-5), 1.47 (3H, s, C(CH₃)₂), 1.40 (3H, s, C(CH₃)₂), 0.94 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.92 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.23 (3H, s, CH₃Si), 0.14 (3H, s, CH₃Si), 0.11 (3H, s, CH₃Si), 0.10 (3H, s, CH₃Si); ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 135.4 (C, C-Aryl), 131.1 (CH, C-Aryl), 129.0 (CH, C-Aryl), 127.3 (CH, C-Aryl), 99.5 (C, C(CH₃)₂), 90.2 (CH, C-1), 77.7 (CH, C-2), * 75.8 (CH, C-3), * 73.8 (CH, C-4), * 70.4 (CH, C-5), 62.5 (CH₂, C-6), 29.1 (CH₃, C(CH₃)₂), 26.6, 26.5 (CH₃, SiC(CH₃)₃), 18.9 (CH₃, C(CH₃)₂), 18.7, 18.4 (CH, SiC(CH₃)₃), -2.1, -2.4, -2.9, -3.0 (4xCH₃, SiCH₃). *Diese Signale können vertauscht sein.

Phenyl-4,6-*O*-isopropyliden-2,3-di-*O*-*tert*-butyl-dimethylsilyl-1-[(S_R)-sulfinyl]-β-D-glucopyranosid (105)

Unter Inertbedingungen werden 10.2 g (18,8 mmol) Phenyl-4,6-Di-*O*-isopropyliden-2,3-di-*O*-*tert*-butyl-dimethylsilyl-1-thio-β-D-glucopyranosid **104** in 250 mL DCM abs. gelöst und 19 g (226 mmol) NaHCO₃ zugegeben. Die Suspension wird auf -78 °C gekühlt und vorsichtig eine Lösung aus 4.55 g (26.4 mmol) *m*CPBA in 80 mL DCM abs. über einen Zeitraum von 4 h zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird für weitere 16 h bei -78 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: PE / EE 4:1) wird auf 20 °C aufgewärmt und das Reaktionsgemisch mit 100 mL gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung versetzt. Die Wässrige Phase wird hiernach dreimal mit jeweils 50 mL DCM gewaschen, die vereinigten org. Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Produkt verbleibt als farbloser, amorpher Feststoff (Ausbeute: 10.3 g, 18.5 mmol, 98 %).

R_F: 0.13 (Petrolether / Ethylacetat 4:1). $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ (c=1.0; CHCl₃): -121. HRESIMS m/z 579.26014 (anal. ber. für C₂₇H₄₈O₆SSi₂Na, 579.26023); gem. C 58.09, H 8.78, S 5.56, anal. ber. für C₂₇H₄₈O₆SSi₂, C 58.23, H 8.69, S 5.76. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 7.64–7.62 (2H, m, *H*-Aryl), 7.50–7.48 (3, m, *H*-Aryl), 3.94–3.93 (2H, m, H-1, H-6a), 3.77 (1H, dd, $J_{6b,6a} = J_{6b,5} = 10.5$, H-6b), 3.72–3.67 (3H, m, H-2, H-3, H-4), 3.32 (1H, ddd, $J_{5,4} = J_{5,6b} = 9.9$, $J_{5,6a} = 5.5$, H-5),

1.45 (3H, s, C(CH₃)₂), 1.36 (3H, s, C(CH₃)₂), 0.93 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.92 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.17 (3H, s, SiCH₃), 0.12 (3H, s, SiCH₃), 0.11 (3H, s, SiCH₃), 0.08 (3H, s, SiCH₃); ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 141.2 (C, C-Aryl), 131.3 (CH, C-Aryl), 129.0 (CH, C-Aryl), 125.4 (C, CH, C-Aryl), 99.6 (C, C(CH₃)₂), 97.1 (CH, C-1), 77.6 (CH, C-4), 73.7 (CH, C-3), 72.0 (CH, C-2), 70.1 (CH, C-5), 62.0 (CH, C-6), 29.0 (CH₃, C(CH₃)₂), 26.5, 26.2 (CH₃, SiC(CH₃)₃), 19.0 (CH₃, C(CH₃)₂), 18.6, 18.3 (CH, SiC(CH₃)₃), -2.5, -2.8, -3.1, -4.2 (4xCH₃, SiCH₃).

1,5-Anhydro-2-desoxy-4,6-O-isopropyliden-3-tert-butyl-dimethylsilyl-1-C-tributylstannyl-D-arabino-hex-1-enitol (106)

Es werden unter Interbedingungen 5.0 g (8.98 mmol) Glucopyranosid **105** in 40 mL THF abs. gelöst und die Reaktionslösung auf -78 °C gekühlt. Hierzu werden vorsichtig 23.6 mL (1.9 M in Pentan, 44.9 mmol) *tert*-Butyllithium über einen Zeitraum von 2 h zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird die gelbfarbene Reaktionslösung auf 20 °C erwärmt und bei dieser Temperatur für 2 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung wieder auf -78 °C gekühlt, 7.3 mL (26.9 mmol) SnBu₃Cl innerhalb von 45 min vorsichtig zugegeben und nach vollständiger Zugabe für weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, (DC-Kontrolle: PE / DCM 2:1), wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht und mit 40 mL ges. NH₄Cl-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 50 mL DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE / Et₂O 50:1) gereinigt. Das Produkt verbleibt als farbloses Öl in einer Ausbeute von 76 % (4.0 g, 6.79 mmol).

Ausgehend von **110**: Unter Inertbedingungen werden 900 mg (2.12 mmol) **110** in 9 mL THF abs. gelöst und die Reaktionslösung auf -78 °C gekühlt. Anschließend werden vorsichtig 4.42 mL (1.9 M in Pentan, 8.48 mmol) *tert*-Butyllithium über einen Zeitraum von 45 min zugegeben. Nachdem die Zugabe vollständig ist, wird die gelbfarbene Reaktionslösung auf 0 °C aufgewärmt und bei dieser Temperatur für 60 min gerührt. Anschließend wird die orangefarbene Reaktionslösung wieder auf -78 °C gekühlt und vorsichtig 1.73 mL (6.36 mmol) SnBu₃Cl über einen Zeitraum von 15 min zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionslösung für weitere 30 min bei -78 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: PE / DCM 2:1) wird langsam auf 20 °C erwärmt und die Reaktionslösung mit 8 mL einer gesättigten NH₄Cl-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dreimal mit jeweils 20 mL DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und

das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird zuletzt säulenchromatographisch an Kieselgel (Gradient: PE bis PE / Et₂O 40 :1) gereinigt. Das Produkt **106** verbleibt als farbloses Öl in einer Ausbeute von 68 % (850 mg, 1.44 mmol).

R_F: 0.25 (Petrolether / DCM 2:1). $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.0; CHCl₃): -17. HRESIMS *m/z* 613.27117 (anal. ber. für C₂₇H₅₄O₄SiSnNa, 613.27055). gem. C 55.23, H 9.36 anal. ber. für C₂₇H₅₄O₄SiSn, C 55.01, H 9.23. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 4.60 (1H, ddd, *J* = 13.3, *J* = 13.3, *J*_{2,3} = 1.8, H-2), 4.28 (1H, dd, 1H, *J*_{3,4} = 7.5, *J*_{3,2} = 1.9, H-3), 3.88 (1H, dd, *J*_{6a,b} = 10.8, *J*_{6a,5} = 5.8, H-6a), 3.79–3.71 (2H, m, H-4, H-6b), 3.60 (1H, ddd, *J* = 10.4, *J*_{5,6a} = 5.7, H-5), 1.56–1.47 (9H, m, SnBu, C(CH₃)₂), 1.39 (3H, s, C(CH₃)₂), 1.35–1.28 (6H, m, SnBu), 0.94–0.87 (24 H, m, SnBu, SiC(CH₃)₃), 0.09 (3H, s, SiCH₃), 0.07 (3H, s, SiCH₃). ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 163.1 (CH, C-1), 116.3 (CH, C-2), 99.4 (C, C(CH₃)₂), 73.5 (CH, C-4), 70.1 (CH, C-5), 68.9 (CH, C-3), 62.3 (CH₂, C-6), 29.2 (CH₃, C(CH₃)₂), 29.0 (CH₂, SnBu), 27.3 (CH₂, SnBu), 26.0 (CH₃, SiC(CH₃)₃), 19.3 (CH₃, C(CH₃)₂), 18.5 (CH, SiC(CH₃)₃), 17.7 (CH₂, SnBu), 13.8 (CH₃, SnBu), 9.8 (CH₂, SnBu), -4.2 (CH₃, SiCH₃), -4.6 (CH₃, SiCH₃).

1,5-Anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-*tert*-butyl-dimethylsilyl-1-[(S_R)-phenylsulfinyl]-D-arabino-hex-1-enitol (110)

Unter Inertbedingungen werden 1 g (3.22 mmol) 1,5-Anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-1-[(S_R)-phenylsulfinyl]-D-arabino-hex-1-enitol **109** in 25 mL DCM abs. gelöst und 1.12 mL (9.66 mmol) 2,6-Lutidin zugegeben. Die schwach gelbe Reaktionslösung wird auf -10 °C gekühlt und vorsichtig über 15 min 1.1 mL (4.83 mmol) *tert*-Butyldimethylsilyl-trifluormethansulfonat zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionslösung für weitere 30 min bei -10 °C, anschließend für 15 min bei 0 °C und zuletzt für 4 h bei 20 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: Petrolether / Ethylacetat 6:1), werden zur Reaktionslösung 10 mL Wasser zugegeben, 10 min bei 20 °C gerührt und die wässrige Phase viermal mit jeweils 25 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CHCl₃ / ACN 35:1 + 1 % TEA; Flashsäule mit 100 g Kieselgel). Das Produkt verbleibt als farbloses Öl in einer Ausbeute von 84 % (1.14 g, 2.69 mmol).

R_F: 0.40 (Petrolether / Ethylacetat 6:1). $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.0; CHCl₃): -127. HRESIMS *m/z* 447.16373 (anal. ber. für C₂₁H₃₂O₅SSiNa, 447.16319). ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 7.70–7.67 (2H, m,

H-Aryl), 7.53–7.50 (3H, m, *H*-Aryl), 5.58 (1H, d, $J_{2,3} = 2.2$, H-2), 4.43 (1H, dd, $J_{2,3} = 2.3$, $J_{3,4} = 7.2$, H-3), 3.89–3.71 (4H, m, H-4, H-5, H-6a, H-6b), 1.43 (3H, s, CH_3), 1.38 (3H, s, CH_3), 0.90 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.11 (3H, s, CH_3Si), 0.09 (3H, s, CH_3Si); ^{13}C -NMR (in CDCl_3): δ (ppm) = 155.5 (CH, C-1), 141.4 (C, C-Aryl), 131.5 (CH, C-Aryl), 129.1 (CH, C-Aryl), 125.3 (CH, C-Aryl), 107.3 (CH, C-2), 99.7 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 72.8 (CH, C-5), 72.6 (CH, C-4), 68.2 (CH, C-3), 61.2 (CH_2 , C-6), 28.7 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.7 (CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.9 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.2 (CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.5 (CH_3 , SiCH_3), -4.8 (CH_3 , SiCH_3).

3,6-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-*tert*-butyl-dimethylsilyl-D-arabino-hex-1-enitoly]-phthalonitril (**112**)

Unter Inertbedingungen und Lichtausschluss werden 240 mg (0.64 mmol) 3,6-Diiodphthalonitril **17**, 74 mg (0.074 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 290 mg (1.53 mmol) CuTC in 20 mL Toluol abs. suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird auf 100 °C geheizt und bei dieser Temperatur langsam eine Lösung aus 900 mg (1.53 mmol) 1,5-Anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-*tert*-butyl-dimethylsilyl-1-C-tributyl-stannyl-D-arabino-hex-1-enitol **106** in 35 mL Toluol abs. vorsichtig über einen Zeitraum von 2 h zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird das braunrote Reaktionsgemisch für weitere 3 h bei 100 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: DCM / Petrolether 4:1) wird das Reaktionsgemisch bis zur Trockenheit eingengt und säulenchromatographisch an Kieselgel (PE / EE 20:1 + 0.5 % TEA) gereinigt. Das Produkt **112** verbleibt als blass gelber amorpher Schaum in einer Ausbeute von 63 % (291 mg, 0.40 mmol).

R_F : 0.23 (DCM / Petrolether 4:1). $[\alpha]_D^{25}$ ($c = 1.0$; CHCl_3): -6. IR: (KBr) ν_{max} 2992, 2929, 2888, 2857, 2360, 1645, 1472, 1371, 1259, 1201, 1168, 1100 cm^{-1} . HRESIMS m/z 747.34688 (anal. ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}_2\text{Na}$, 747.34674). gem. C 62.53, H 7.83, N 3.79, anal. ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}_2$, C 62.95, H 7.79, N 3.86. ^1H -NMR (in CDCl_3): δ (ppm) = 7.71 (2H, s, *H*-Aryl), 5.27 (2H, d, $J_{2,3} = 2.4$, H-2), 4.49 (2H, dd, $J_{3,4} = 7.1$, $J_{3,2} = 2.3$, H-3), 4.08 (2H, dd, $J_{6a,6b} = 10.2$, $J_{6a,5} = 4.8$, H-6a), 4.03–3.89 (6H, m, H-5, H-4, H-6b), 1.53 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.44 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.92 (18H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.13–0.12 (12H, 2s, SiCH_3). ^{13}C -NMR (in CDCl_3): δ (ppm) = 148.3 (C, C-1), 139.5 (C, C-Aryl-C-1), 131.6 (CH, C-Aryl), 115.3 (C, C-CN), 114.7 (C, CN), 108.8 (CH, C-2), 99.9 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 72.5 (CH, C-4), 71.0 (CH, C-5), 68.4 (CH, C-3), 61.5 (CH_2 , C-6), 29.1 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.9 (CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.4 (C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.3, -4.7 (2x CH_3 , SiCH_3).

4,5-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-*tert*-butyl-dimethylsilyl-D-arabino-hex-1-enitoly]-phthalonitril (113)

Unter Inertbedingungen und Lichtausschluss werden 269 mg (0.71 mmol) 4,5-Diidophthalonitril **94**, 82 mg (0.071 mmol) Pd(PPh₃)₄ und 324 mg (1.7 mmol) CuTC in 20 mL Toluol abs. suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird auf 100 °C geheizt und bei dieser Temperatur langsam eine Lösung aus 1 g (1.70 mmol) 1,5-Anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-*tert*-butyl-dimethylsilyl-1-*C*-tributyl-stannyl-D-arabino-hex-1-enitol **106** in 40 mL Toluol abs. vorsichtig über 2 h zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird das braunrote Reaktionsgemisch für weitere 14 h bei 100 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: DCM / Petrolether 2:1 + 1 % TEA), wird das Reaktionsgemisch bis zur Trockenheit eingengt und säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM / Petrolether 3:1–4:1) gereinigt. Das Produkt **113** verbleibt als blass gelber amorpher Feststoff in einer Ausbeute von 85 % (435 mg, 0.60 mmol).

R_F: 0.18 (DCM / Petrolether 2:1 + 1 % TEA). $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.0; CHCl₃): +6. IR: (KBr) ν_{\max} 2955, 2929, 2856, 1679, 1643, 1527, 1526, 1465, 1421, 1371, 1338, 1299, 1257, 1201, 1170, 1102, 1028, 942, 894, 863, 837, 807, 779 cm⁻¹. HRESIMS m/z 747.34655 (anal. ber. für C₃₈H₅₆N₂O₈Si₂Na, 747.34674); gem. C 62.81, H 7.86, N 3.82, anal. ber. für C₃₈H₅₆N₂O₈Si₂, C 62.95, H 7.79, N 3.86. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 7.81 (2H, s, *H*-Aryl), 4.99 (2H, d, $J_{2,3}$ = 2.2, H-2), 4.39 (2H, dd, $J_{3,2}$ = 2.2, $J_{3,4}$ = 7.4, H-3), 4.03–3.96 (4H, m, H-6a, H-5), 3.89–3.79 (4H, m, H-6b, H-4), 1.51 (6H, s, C(CH₃)₂), 1.43 (6H, s, C(CH₃)₂), 0.93 (18H, s, SiC(CH₃)₃), 0.12–0.11 (12H, 2s, SiCH₃). ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = δ 149.4 (C, C-1), 138.7 (C, C-Aryl-(C-1)), 134.5 (CH, C-Aryl), 115.6 (C, C-Aryl)*, 115.0 (C, CN)*, 107.8 (CH, C-2), 99.8 (C, C(CH₃)₂), 81.5 (CH, C-5), 72.7 (CH, C-4), 71.0 (CH, C-5), 68.3 (CH, C-3), 28.9 (CH₃, C(CH₃)₂), 26.1 (CH₃, SiC(CH₃)₃), 19.1 (C(CH₃)₂), 18.4 (C, SiC(CH₃)₃), –4.2, –4.7 (2xCH₃, SiCH₃). *Diese Signale können vertauscht sein.

4,5-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-triisopropylsilyl-D-arabino-hex-1-enitoly]-phthalonitril (114)

Unter Inertbedingungen und Lichtausschluss werden 250 mg (0.66 mmol) 4,5-Diidophthalonitril **94**, 114 mg (0.1 mmol) Pd(PPh₃)₄ und 278 mg (1.46 mmol) CuTC in 10 mL Toluol abs. suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird auf 95 °C geheizt und bei dieser Temperatur langsam eine Lösung aus 860 mg (1.46 mmol) 1,5-Anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-triisopropylsilyl-1-*C*-tributyl-stannyl-D-arabino-hex-1-enitol **111** in 40 mL

Toluol abs. vorsichtig über 2 h zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird das braunrote Reaktionsgemisch für weitere 14 h bei 100 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: Petrolether / Ethylacetat 25:1 + 0.5 % TEA) wird das Reaktionsgemisch bis zur Trockenheit eingengt und säulenchromatographisch an Kieselgel (Petrolether / Ethylacetat 25:1 + 0.5 % TEA) gereinigt. Das Produkt verbleibt als farbloser, amorpher Schaum (Ausbeute: 355 mg, 0.44 mmol, 66 %).

R_F: 0.38 (Petrolether / Ethylacetat 25:1 + 0.5 % TEA). $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.0; CHCl₃): -9. IR: (KBr) ν_{\max} 2961, 2867, 2361, 2340, 1717, 1684, 1558, 1521, 1457, 1102, 891, 812, 778 cm⁻¹. HRESIMS m/z 831.44064 (anal. ber. für C₄₄H₆₈N₂O₈Si₂Na, 831.44038). gem. C 65.08, H 8.52, N 3.42, anal. ber. für C₄₄H₆₈N₂O₈Si₂, C 65.31, H 8.47, N 3.46. ¹H-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = 8.06 (2H, s, *H*-Aryl), 5.18 (2H, d, $J_{2,3} = 2.2$, H-2), 4.60 (2H, dd, $J_{3,2} = 2.2$, $J_{3,4} = 7.2$, H-3), 4.13–4.07 (2H, m, H-5), 4.02–3.91 (6H, m, H-6a, H-6b, H-4), 1.56 (6H, s, C(CH₃)₂), 1.39 (6H, s, C(CH₃)₂), 1.19–1.12 (42H, m, CH-TIPS, CH₃-TIPS). ¹³C-NMR (in CDCl₃): δ (ppm) = δ 149.7 (C, C-1), 138.5 (C, C-Aryl-(C-1)), 134.5 (CH, C-Aryl), 115.2 (C, C-Aryl)*, 115.0 (C, CN)*, 107.0 (CH, C-2), 99.3 (C, C(CH₃)₂), 72.8 (CH, C-4), 70.8 (CH, C-5), 68.4 (CH, C-3), 61.1 (CH, C-6), 28.3 (CH₃, C(CH₃)₂), 18.3 (CH₃, C(CH₃)₂), 17.6 (CH₃, CH₃-TIPS), 17.5 (CH₃, CH₃-TIPS), 12.1 (CH, CH-TIPS). *Diese Signale können vertauscht sein.

3,6-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-D-arabino-hex-1-enitoly]-phthalonitril (115)

Es werden 270 mg (0.372 mmol) 3,6-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-*tert*-butyl-dimethylsilyl-D-arabino-hex-1-enitoly]-phthalonitril **112** in 5 mL THF abs. gelöst und bei 0 °C vorsichtig mit 1.49 mL TBAF (1M in THF, 1.49 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 30 min bei 20 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: CHCl₃ / ACN 5:1 + 1 % TEA) wird die Reaktionslösung mit 5 mL H₂O versetzt und viermal mit jeweils 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CHCl₃ / ACN 3:1 + 1 % TEA), wobei das Produkt **115** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten wird (Ausbeute: 159 mg, 0.32 mmol, 86 %).

R_F: 0.18 (CHCl₃ / ACN 5:1 + 1 % TEA). $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1.0; CHCl₃): +10. IR: (KBr) ν_{\max} 2929, 2360, 1734, 1389, 1118, 1105 cm⁻¹. HRESIMS m/z 519.17406 (anal. ber. für C₂₆H₂₈N₂O₈Na, 519.17379). gem. C 62.90, H 6.12, N 5.34, anal. ber. für C₂₆H₂₈N₂O₈, C 62.90, H 5.68, N 5.64.

$^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3): δ (ppm) = 8.05 (2H, s, *H*-Aryl), 5.65 (2H, d, $J_{\text{OH},3} = 6.0$, OH), 5.60 (2H, d, $J_{2,3} = 2.4$, H-2), 4.49 (2H, m, H-3), 4.05–3.97 (8H, m, H-5, H-4, H-6b, H-6a), 1.57 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (in CDCl_3): δ (ppm) = 147.9 (C, C-1), 139.5 (C, C-Aryl-C-1), 132.7 (CH, C-Aryl), 115.5 (C, CN), 114.5 (C, C-CN), 109.8 (CH, C-2), 99.8 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 72.9 (CH, C-4), 71.3 (CH, C-5), 67.1 (CH, C-3), 61.3 (CH_2 , C-6), 28.9, 18.9 (2x CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

3,6-Bis-[2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden- β -D-glucoopyransyl]phthalonitril (116)

Es werden 150 mg (0.302 mmol) 3,6-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-D-arabino-hex-1-enitoly]l]-phthalonitril **115** in 5 mL MeOH abs. und 5 mL DMF abs. gelöst. Der Reaktionslösung werden 150 mg (1.41 mmol) Palladium auf Aktivkohle hinzugefügt und das Reaktionsgemisch unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 bar) bei 20 °C für 24 h gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: CHCl_3 / ACN 3:1 + 1 % TEA), wird das Reaktionsgemisch zentrifugiert, der Überstand über Celite filtriert und das Filtrat am Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird zuletzt säulenchromatographisch an Kieselgel (CHCl_3 / ACN 3:1 + 1% TEA) gereinigt. Das Produkt wird als farbloser amorpher Feststoff isoliert (Ausbeute: 100 mg, 0.20 mmol, 66 %).

R_F : 0.38 (CHCl_3 / ACN 3:1 + 1 % TEA). $[\alpha]^{25}_D$ ($c = 1.0$; CHCl_3): +10. IR: (KBr) ν_{max} 2965, 2923, 2854, 2360, 1737, 1653, 1458, 1378, 1261, 1202, 1097, 1060 cm^{-1} . HRESIMS m/z 523.20569 (anal. ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$, 523.20509). $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3): δ (ppm) = 8.05 (2H, s, *H*-Phenyl), 5.39 (2H, d, $J_{\text{OH},3} = 4.9$, OH), 5.03 (2H, d, $J_{1,2a} = 2.3$, $J_{1,2b} = 11.8$, H-1), 3.93–3.81 (6H, m, H-3, H-6a, H-6b), 3.66 (2H, dd, $J_{4,3} = 9.2$, $J_{4,5} = 9.2$, H-4), 3.55–3.48 (2H, m, H-5), 2.37 (2H, ddd, $J_{2a,1} = 2.4$, $J_{2a,3} = 4.9$, $J_{2a,2b} = 13.2$, H-2a), 1.73 (2H, ddd, $J_{2b,1} = 11.9$, $J_{2b,3} = 11.9$, $J_{2b,2a} = 12.8$, H-2a), 1.53 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.36 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (in CDCl_3): δ (ppm) = 146.2 (C, C-Aryl-C-1), 132.0 (CH, C-Aryl), 114.9 (C, CN), 114.2 (C, C-CN), 99.6 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 76.2 (CH, C-4), 75.8 (C, C-1), 72.6 (CH, C-5), 69.0 (CH, C-3), 62.1 (CH_2 , C-6), 41.2 (CH_2 , C-2), 29.1, 19.0 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

4,5-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-D-arabino-hex-1-enitoly]l]-phthalonitril (117)

Ausgehend von **113**: Es werden 127 mg (0.175 mmol) 4,5-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-*tert*-butyl-dimethylsilyl-D-arabino-hex-1-enitoly]l]-phthalonitril **113** in 10 mL

THF abs. gelöst und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorsichtig mit 0.70 mL TBAF (1M in THF, 0.70 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 60 min bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ und für weitere 60 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird für 60 min bei $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: $\text{CHCl}_3 / \text{ACN}$ 4:1 + 1 % TEA) wird die Reaktionslösung mit 10 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. versetzt und viermal mit jeweils 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt ($\text{CHCl}_3 / \text{ACN}$ 25:1 + 1% TEA), wobei das Produkt **117** als farbloser, amorpher Schaum erhalten wird (Ausbeute: 85 mg, 0.171 mmol, 98 %).

Ausgehend von **114**: Es werden 532 mg (0.657 mmol) 4,5-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-triisopropylsilyl-D-arabino-hex-1-enitoyl]-phthalonitril **114** in 30 mL THF abs. gelöst und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorsichtig mit 2.63 mL TBAF (1M in THF, 2.63 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 60 min bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ und für weitere 60 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird für 60 min bei $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: $\text{CHCl}_3 / \text{ACN}$ 4:1 + 1% TEA) wird die Reaktionslösung mit 10 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. versetzt und viermal mit jeweils 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt ($\text{CHCl}_3 / \text{ACN}$ 30:1 + 1% TEA), wobei das Produkt **117** als farbloser, amorpher Schaum erhalten wird (Ausbeute: 326 mg, 0.656 mmol, 99 %).

R_F : 0.28 ($\text{CHCl}_3 / \text{ACN}$ 4:1 + 1 % TEA). $[\alpha]_D^{25}$ ($c = 1.0$; Aceton): +33. IR: (KBr) ν_{max} 3405, 3246, 2999, 2924, 2360, 2341, 2237, 1702, 1648, 1421, 1366, 1262, 1232, 1200, 1167, 1113 cm^{-1} . HRESIMS m/z 519.17440 (anal. ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$, 519.17379). $^1\text{H-NMR}$ (in Aceton- d_6): δ (ppm) = 8.06–8.05 (2H, m, *H*-Aryl), 5.23 (2H, d, $J_{2,3} = 2.3$, H-2), 4.64–4.63 (2H, m, OH), 4.36 (2H, m, H-3), 4.03–3.90 (8H, m, H-5, H-4, H-6b, H-6a), 1.53 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.36 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (in Aceton- d_6): δ (ppm) = 150.2 (C, C-1), 139.4 (C, C-Aryl-C-1), 135.5 (CH, C-Aryl), 116.0 (C, CN), 116.0 (C, C-CN), 108.6 (CH, C-2), 100.2 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 73.8 (CH, C-4), 71.8 (CH, C-5), 67.9 (CH, C-3), 62.0 (CH_2 , C-6), 29.4, 19.4 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

4,5-Bis-[2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden- β -D-glucoopyranosyl]phthalonitril (118)

Es werden 37 mg (0.075) 4,5-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-D-arabino-hex-1-enitoly]-phthalonitril **117** in 2 mL MeOH abs. und 2 mL DMF abs. gelöst. Der Reaktionslösung werden 35 mg (0.033 mmol) Palladium auf Aktivkohle hinzugefügt und das Reaktionsgemisch unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 bar) bei 20 °C für 24 h gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: CHCl₃ / ACN 4:1 + 1% TEA), wird das Reaktionsgemisch zentrifugiert, der Überstand über Celite filtriert und das Filtrat am Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird zuletzt säulenchromatographisch an Kieselgel (CHCl₃ / ACN 4:1 + 1% TEA) gereinigt. Das Produkt wird als farbloser amorpher Feststoff isoliert (Ausbeute: 32 mg, 0.064 mmol, 86 %).

R_F: 0.33 (CHCl₃ / ACN 4:1 + 1% TEA). $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ (c = 1.0; Aceton): +26. IR: (KBr) ν_{max} 3395, 2998, 2925, 2360, 2341, 2238, 1700, 1645, 1371, 1306, 1263, 1233, 1202, 1170, 1096, 1059 cm⁻¹. HRESIMS m/z 523.20584 (anal. ber. für C₂₆H₃₂N₂O₈Na, 523.20509); gem. C 62.30, H 6.61, N 5.32, anal. ber. für C₂₆H₃₂N₂O₈, C 62.39, H 6.44, N 5.60. ¹H-NMR (in Aceton-d₆): δ (ppm) = 8.15 (2H, s, *H*-Aryl), 5.09 (2H, dd, $J_{1,2a} = 2.1$, $J_{1,2b} = 11.6$, H-1), 4.27 (2H, d, $J_{\text{OH},3} = 4.2$, OH), 3.95–3.79 (6H, m, H-3, H-6a, H-6b), 3.67 (2H, dd, $J_{4,3} = 9.2$, $J_{4,5} = 9.2$, H-4), 3.52 (2H, ddd, $J_{5,4} = 9.7$, $J_{5,6} = 9.7$, $J_{5,6} = 5.5$, H-5), 2.35 (2H, ddd, $J_{2a,1} = 2.2$, $J_{2a,3} = 4.9$, $J_{2a,2b} = 13.1$, H-2a), 1.70 (2H, ddd, $J_{2b,1} = 11.3$, $J_{2b,3} = 11.3$, $J_{2b,2a} = 13.0$, H-2b), 1.52 (6H, s, C(CH₃)₂), 1.33 (6H, s, C(CH₃)₂). ¹³C-NMR (in Aceton-d₆): δ (ppm) = 145.5 (C, C-Aryl-C-1), 132.7 (CH, C-Aryl), 116.4 (C, CN)*, 115.4 (C, C-CN)*, 100.2 (C, C(CH₃)₂), 77.0 (CH, C-4), 74.0 (C, C-1), 73.0 (CH, C-5), 69.8 (CH, C-3), 62.8 (CH₂, C-6), 41.8 (CH₂, C-2), 29.6, 19.5 (2xCH₃, C(CH₃)₂).

4,5-Bis-[2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-*O*-triisopropylsilyl- β -D-glucoopyranosyl]phthalonitril (120)

Unter Inertbedingungen werden 62 mg (0.124 mmol) 4,5-Bis-[2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden- β -D-glucoopyransyl]phthalonitril **118** und 86 μ L 2,6-Lutidin (0.744 mmol) in 5 mL DCM abs. gelöst und auf –5 °C gekühlt. Anschließend werden 133 μ L (0.50 mmol) Triisopropylsilyltrifluormethansulfonat über einen Zeitraum von 30 min vorsichtig zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird noch weitere 30 min bei –5 °C und anschließend 4 h bei 20 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: Petrolether / Ethylacetat 7:1 + 0.5% TEA) werden der Reaktionslösung 5 mL Wasser zugefügt, das Reaktionsgemisch zweimal mit jeweils 10 mL ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und viermal mit Toluol koevaporiert. Das Rohprodukt

wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Petrolether / Ethylacetat 7:1 + 0.5 % TEA). Das Produkt verbleibt als amorpher farbloser Schaum (Ausbeute: 98 mg, 0.121 mmol, 97 %).

R_F: 0.43 (Petrolether / Ethylacetat 7:1 + 0.5 % TEA). [α]²⁵_D (c = 1.0; CHCl₃): -14. IR: (KBr) ν_{\max} 3367, 3238, 2944, 2866, 2360, 2341, 1636, 1463, 1382, 1258, 1202, 1172, 1098, 1050, 997 cm⁻¹. HRESIMS m/z 835.47114 (anal. ber. für C₄₄H₇₂N₂O₈Si₂Na, 835.47194). ¹H-NMR (in Aceton-d₆): δ (ppm) = 8.21 (2H, s, *H*-Aryl), 5.19 (2H, dd, $J_{1,2a} = 2.1$, $J_{1,2b} = 11.7$, H-1), 4.12 (2H, ddd, $J_{3,2a} = 5.0$, $J_{3,2b} = 10.4$, $J_{3,4} = 8.5$, H-3), 3.86 (2H, dd, $J_{6a,6b} = 10.3$, $J_{6a,5} = 10.3$, H-6a), 3.80 (2H, dd, $J_{6b,6a} = 10.5$, $J_{6b,5} = 5.3$, H-6b), 3.71 (2H, dd, $J_{4,3} = 8.6$, $J_{4,5} = 9.4$, H-4), 3.53 (2H, ddd, $J_{5,4} = 9.8$, $J_{5,6a} = 9.8$, $J_{5,6b} = 5.3$, H-5), 2.33 (2H, ddd, $J_{2a,1} = 2.2$, $J_{2a,3} = 5.1$, $J_{2a,2b} = 13.3$, H-2a), 1.70 (2H, ddd, $J_{2b,1} = 11.7$, $J_{2b,3} = 10.6$, $J_{2b,2a} = 13.3$, H-2b), 1.52 (6H, s, C(CH₃)₂), 1.33 (6H, s, C(CH₃)₂), 1.12–1.04 (42H, m, CH-TIPS, CH₃-TIPS). ¹³C-NMR (in Aceton-d₆): δ (ppm) = 145.2 (C, C-Aryl-C-1), 133.2 (CH, C-Aryl), 116.4 (C, CN)*, 115.6 (C, C-CN)*, 100.2 (C, C(CH₃)₂), 77.0 (CH, C-4), 73.8 (C, C-1), 73.1 (CH, C-5), 71.4 (CH, C-3), 62.8 (CH₂, C-6), 42.9 (CH₂, C-2), 29.6, 19.4 (CH₃, C(CH₃)₂), 18.5, 18.4 (2xCH₃, CH₃-TIPS), 13.1 (CH, CH-TIPS). *Signale können vertauscht sein.

[2,3-Bis-(2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-*O*-triisopropylsilyl- β -D-glucopyranosyl)-phthalocyaninato]zink(II) (**121**)

Nach **AAV 5** wurden 85 mg (0.105 mmol) Phthalonitril **120**, 127 mg (1.15 mmol) Phthalodinitril, 157 mg (1.15 mmol) ZnCl₂ und 172 μ L (1.15 mmol) DBU in 1.5 mL *n*-Pentanol umgesetzt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (1. Toluol / Aceton 15:1; 2. Toluol / Ethylacetat 10:1) liefert **121** als blauen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 52 % (61 mg, 0.055 mmol).

R_F: 0.43 (Toluol / Ethylacetat 7:1). MALDI-MS m/z 1262 [M+H]⁺. IR: (KBr) ν_{\max} 3448, 2940, 2865, 1633, 1485, 1463, 1405, 1377, 1333, 1258, 1202, 1167, 1094, 881 cm⁻¹. HRESIMS m/z 1261.52925 (anal. ber. für C₆₈H₈₅N₈O₈Si₂Zn, 1261.53148). gem. C 64.73, H 6.81, N 8.79, anal. ber. für C₆₈H₈₄N₈O₈Si₂Zn, C 64.67, H 6.70, N 8.87. ¹H-NMR (in Tetrachlorethan-d₂): δ (ppm) = 9.66–9.45 (8H, m, *H*-Pc), 8.19 (6H, bs, *H*-Pc), 5.37 (2H, d, $J_{1,2b} = 10.3$, H-1), 4.35 (2H, ddd, $J_{3,2a} = 4.9$, $J_{3,4} = 8.4$, $J_{3,2b} = 10.2$, H-3), 4.21–4.13 (4H, m, H-6a, H-6b), 4.01 (2H, dd, $J_{4,3} = 8.9$, $J_{4,5} = 8.9$, H-4), 3.76 (2H, ddd, $J_{5,6a} = 6.3$, $J_{5,4} = 9.3$, $J_{5,6b} = 9.3$, H-5), 2.76 (2H, ddd, $J_{2a,1} = 1.8$, $J_{2a,3} = 4.7$, $J_{2a,2b} = 13.6$, H-2a), 2.56 (2H, ddd, $J_{2b,1} = 11.2$, $J_{2b,3} = 11.2$, $J_{2b,2a} = 13.2$, H-2b), 1.77 (6H, s, C(CH₃)₂), 1.60 (6H, s, C(CH₃)₂), 1.34–1.26 (42H, m, CH-TIPS, CH₃-TIPS). ¹³C-NMR

(in Tetrachlorethan-d₂): δ (ppm) = 139.4 (C, C-Pc), 129.0 (CH, CH-Pc), 129.0 (CH, CH-Pc), 129.0 (CH, CH-Pc), 123.1 (CH, CH-Pc), 122.8 (CH, CH-Pc), 122.6 (CH, CH-Pc), 120.7 (CH, CH-Pc), 99.6 (C, C(CH₃)₂), 76.6 (CH, C-4), 75.6 (CH, C-1), 73.4 (CH, C-5), 71.5 (CH, C-3), 62.7 (CH₂, C-6), 43.0 (CH₂, C-2), 29.1, 19.4 (CH₃, C(CH₃)₂), 18.0 (CH₃, CH₃-TIPS), 12.5 (CH, CH-TIPS), 12.4 (CH, CH-TIPS). *Nicht alle aromatischen quartären C-Signale sind sichtbar im ¹³C-Spektrum.

[2,3-Bis-(2-desoxy-4,6-O-isopropyliden- β -D-glucopyranosyl)phthalocyaninato]zink(II)
(119)

Es werden 52 mg (0.0412 mmol) [2,3-Bis-(2-desoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-triisopropylsilyl- β -D-glucopyranosyl)-phthalocyaninato]zink(II) **121** in 4 mL THF abs. gelöst und bei -20 °C vorsichtig mit 164 μ L TBAF (1M in THF, 0.164 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 60 min bei -20 °C und für weitere 60 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wird für 60 min bei 20 °C gerührt und nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: CHCl₃ / MeOH 20:1 + 1 % TEA) wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Toluol / Aceton 2:1), wobei das Produkt **119** als blauer, amorpher Feststoff erhalten wird.

Ausbeute: 36 mg (0.0379 mmol, 92%)

R_F: 0.43 (CHCl₃ / MeOH 20:1 + 1 % TEA). IR: (KBr) ν_{\max} 3454, 3350, 2990, 2924, 2879, 1633, 1483, 1378, 1332, 1260, 1201, 1167, 1091, 1057, 865, 732 cm⁻¹. MALDI-MS m/z 948 [M]⁺; HRESIMS m/z 949.26413 (anal. ber. für C₅₀H₄₅N₈O₈Zn, 949.26463). UV/Vis (DMSO): λ_{\max} (log ϵ) = 675 (5.23), 645 (4.36) 609 (4.43), 344 (4.82) nm. ¹H-NMR (in Aceton-d₆ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 9.21 (2H, s, H-Pc(Gluc)), 9.08–9.01 (6H, m, H-Pc), 8.11–8.06 (6H, m, H-Pc), 5.48 (2H, d, $J_{1,2b}$ = 11.2, H-1), 4.85 (2H, bs, OH), 4.32 (2H, ddd, $J_{3,2a}$ = 4.7, $J_{3,4}$ = 8.6, $J_{3,2b}$ = 10.6, H-3), 4.19–4.19 (4H, m, H-6a, H-6b), 4.04 (2H, dd, $J_{4,3}$ = 9.0, $J_{4,5}$ = 9.0, H-4), 3.92–3.86 (2H, m, H-5), 3.00 (2H, ddd, $J_{2a,1}$ = 2.0, $J_{2a,3}$ = 4.8, $J_{2a,2b}$ = 13.2, H-2a), 2.48 (2H, ddd, $J_{2b,1}$ = 11.2, $J_{2b,3}$ = 11.2, $J_{2b,2a}$ = 12.9, H-2b), 1.77 (6H, s, C(CH₃)₂), 1.60 (6H, s, C(CH₃)₂). ¹³C-NMR (in Aceton-d₆ + Pyridin-d₅): δ (ppm) = 153.6 (C, C-Pc), 153.5 (C, C-Pc), 153.4 (C, C-Pc), 140.8 (C, C-Pc-(C-1)), 139.1 (C, C-Pc), 139.0 (C, C-Pc), 139.0 (C, C-Pc), 138.3 (C, C-Pc), 129.8 (CH, CH-Pc), 129.7 (CH, CH-Pc), 129.7 (CH, CH-Pc), 123.2 (CH, CH-Pc), 123.2 (CH, CH-Pc), 120.8 (CH, CH-Pc(Gluc)), 100.3 (C, C(CH₃)₂), 77.9 (CH, C-4), 76.2 (CH, C-1), 73.6 (CH, C-5), 70.7 (CH, C-3), 63.4 (CH₂, C-6), 43.0 (CH₂, C-2), 29.9, 19.8 (2xCH₃, C(CH₃)₂).

[2,3-Bis-(2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)phthalocyaninato]zink(II) (122)

Es werden 5 mg (0.0053 mmol) [2,3-Bis-(2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden- β -D-glucopyranosyl)-phthalocyaninato]zink(II) (**119**) in 1 mL THF und 1 mL Wasser gelöst. Anschließend wird die Reaktionslösung auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und vorsichtig 1 mL Trifluoressigsäure zugetropft. Nachdem die Zugabe beendet ist, wird zuerst für 30 min bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend 90 min bei $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle: CHCl_3 / MeOH 10:1 + 1% TEA; RP-C8: MeOH / H_2O 4:1) wird die Reaktionslösung mit Ionentauscher (Dowex-MWA-1; Freie Base) neutralisiert, filtriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Biogel (Biorad: P-2 Gel Fine; H_2O + 30 % Pyridin) gereinigt und lyophilisiert. Das Produkt verbleibt als blauer, amorpher Feststoff in einer Ausbeute von 98 % (4.5 mg, 0.0052 mmol).

R_F : 0.50 (MeOH / H_2O 4:1; RP-C8). IR: (KBr) ν_{max} 3430, 3212, 3128, 2918, 2855, 1677, 1487, 1402, 1332, 1205, 1132, 1082, 1060, 723 cm^{-1} . HRESIMS m/z 869.20357 (anal. ber. für $\text{C}_{44}\text{H}_{37}\text{N}_8\text{O}_8\text{Zn}$, 869.20203). UV/Vis (DMSO): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 675 (5.08), 645 (4.22), 609 (4.27), 348 (4.51) nm. $^1\text{H-NMR}$ (in DMF-d_7): δ (ppm) = 9.63 (2H, s, *H*-Pc(Gluc)), 9.49–9.47 (6H, m, *H*-Pc), 8.23–8.21 (6H, m, *H*-Pc), 5.42 (2H, d, $J_{1,2b} = 11.4$, H-1), 4.15–4.06 (4H, m, H-3, H-6a), 4.19–4.19 (2H, dd, $J_{6b,5} = 5.3$, $J_{6b,6a} = 11.7$, H-6b), 4.04 (2H, ddd, $J_{5,6b} = 5.2$, $J_{5,6a} = 2.8$, $J_{5,4} = 9.3$, H-5), 4.04 (2H, dd, $J_{4,3} = 8.6$, $J_{4,5} = 8.7$, H-4), 2.81–2.80 (2H, m, H-2a), 2.31 (2H, ddd, $J_{2b,1} = 11.5$, $J_{2a,2b} = 12.0$, $J_{2b,3} = 11.5$, H-2b). $^{13}\text{C-NMR}$ (in DMF-d_7): δ (ppm) = 154.1 (C, C-Pc), 154.1 (C, C-Pc), 154.1 (C, C-Pc), 139.2 (C, C-Pc), 139.2 (C, C-Pc), 139.2 (C, C-Pc), 129.4 (CH, CH-Pc), 129.4 (CH, CH-Pc), 129.4 (CH, CH-Pc), 122.6 (CH, CH-Pc), 122.6 (CH, CH-Pc), 120.2 (CH, CH-Pc), 82.6 (CH, C-5), 74.4 (CH, C-1), 73.6 (CH, C-3), 73.1 (CH, C-4), 62.7 (CH_2 , C-6), 41.8 (CH_2 , C-2).

5 Anhang

5.1 Abkürzungsverzeichnis

5-ALA	5-Aminolevulinsäure
Abb.	Abbildung
abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
ATP	Adenosintriphosphat
BC	Bacteriochlorin
BPD-MA	Benzoporphyrin derivative monoacid ring A
C	Chlorin
CuTC	Kupfer(I)thiophen-2-carboxylat
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DBN	1,5-Diazabicyclo-[4.3.0]non-5-en
DCM	Dichlormethan
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DLI	Drug-Light-Intervall
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMAE	Dimethylaminoethanol
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfat
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDG	Electron donating group (Elektronenschiebende Gruppe)
EE	Essigsäureethylester
FADH ₂	Flavin-Adenin-Dinukleotid
Gal	D-Galactose
GDP	Guanosindiphosphat
GTP	Guanosintriphosphat
Glc	D-Glucose
GLUT	Glucosetransporter
<i>H</i> -Aggregat	Hypsochromes Aggregat
HOMO	Highest occupied molecular Orbital
HpD	Hämatoporphyrin

iBC	Isobacteriochlorin
ISC	Intersystem Crossing
iPrOB(pin)	2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan
<i>J</i> -Aggregat	“Jelly”-Aggregat
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LDL	Low density lipoprotein
LH	Light-harvesting complex (Lichtsammelkomplex)
LM	Lösungsmittel
LCAO	Linear combination of atomic orbitals
LUMO	Lowest unoccupied molecular Orbital
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MEM	2-Methoxyethoxymethyl
MPc	Metallhaltiges Phthalocyanin
NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
P	Porphyrin
Pc	Phthalocyanin
PDT	Photodynamische Therapie
PMDTA	<i>N,N,N',N'',N''</i> -Pentamethyldiethylentriamin
PS	Photosensibilisator
Pz	Porphyrazin
SGLT	Sodium dependent glucose cotransporters
t	Zeit
T	Temperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBP	Tetrabenzoporphyrin
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
<i>m</i> -THPC	<i>meta</i> -Tetra(hydroxyphenyl)chlorin
TPP	Tetraphenylporphyrin
TsCl	<i>para</i> -Toluolsulfonsäurechlorid (Tosylchlorid)
Tz	Triazol

5.2 Substanzverzeichnis

- 1 D-Glucose
- 2 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid
- 3 *n*-Pentyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosid
- 4 Cyclohexyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosid
- 5 *n*-Pentyl- β -D-glucopyranosid
- 6 Cyclohexyl- β -D-glucopyranosid
- 7 Methyl- β -D-glucopyranosid
- 8 *n*-Pentyl-6-*p*-toluolsulfonyl- β -D-glucopyranosid
- 9 Cyclohexyl-6-*p*-toluolsulfonyl- β -D-glucopyranosid
- 10 Methyl-6-*p*-toluolsulfonyl- β -D-glucopyranosid
- 11 *n*-Pentyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranosid
- 12 Cyclohexyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranosid
- 13 Methyl-6-azido-6-desoxy- β -D-glucopyranosid
- 14 *n*-Pentyl-6-azido-6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl- β -D-glucopyranosid
- 15 Cyclohexyl-6-azido-6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl- β -D-glucopyranosid
- 16 Methyl-6-Azido-6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl- β -D-glucopyranosid
- 17 3,6-Diiodphthalonitril
- 18 3,6-Bis(trimethylsilylethynyl)phthalonitril
- 19 3,6-Bis(ethynyl)phthalonitril
- 20 4,5-Dibromphthalonitril
- 21 4,5-Bis(trimethylsilylethynyl)phthalonitril
- 22 4,5-Bis(ethynyl)phthalonitril
- 23 3,6-Bis-[1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-*n*-pentyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phthalonitril
- 24 3,6-Bis-[1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-cyclohexyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phthalonitril
- 25 3,6-Bis-[1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-methyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phthalonitril
- 26 4,5-Bis-[1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-*n*-pentyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phthalonitril
- 27 4,5-Bis-[1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-cyclohexyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phthalonitril
- 28 4,5-Bis-[1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-methyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phthalonitril

- 29 [1,4-Bis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-*n*-pentyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phthalocyaninato]zink(II)
- 30 [1,4-Bis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-cyclohexyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phthalocyaninato]zink(II)
- 31 [1,4-Bis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-methyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phthalocyaninato]zink(II)
- 32 [1,4-Bis(1-(6-desoxy-1-*O*-*n*-pentyl - β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 33 [1,4-Bis(1-(6-desoxy-1-*O*- cyclohexyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 34 [1,4-Bis(1-(6-desoxy-1-*O*-methyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 35 [2,3-Bis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-*n*-pentyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phthalocyaninato]zink(II)
- 36 [2,3-Bis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-cyclohexyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phthalocyaninato]zink(II)
- 37 [2,3-Bis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-methyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phthalocyaninato]zink(II)
- 38 [2,3-Bis(1-(6-desoxy-1-*O*-*n*-pentyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 39 [2,3-Bis(1-(6-desoxy-1-*O*-cyclohexyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 40 [2,3-Bis(1-(6-desoxy-1-*O*-methyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 41 [2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-*n*-pentyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 42 [2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-cyclohexyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 43 [2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-methyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 44 2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(1-(6-desoxy-1-*O*-*n*-pentyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 45 2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(1-(6-desoxy-1-*O*-cyclohexyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 46 2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(1-(6-desoxy-1-*O*-methyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)

- 47 [1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-*n*-pentyl-β-D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 48 [1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-cyclohexyl-β-D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 49 [1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-methyl-β-D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 50 *n*-Pentyl-6-azido-6-desoxy-2,3,4-*O*-triisopropylsilyl-β-D-glucopyranosid
- 51 4,5-Bis-[1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-triisopropylsilyl-1-*O*-*n*-pentyl-β-D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-phthalonitril
- 52 [2,3-Bis(1-(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-triisopropylsilyl-1-*O*-*n*-pentyl-β-D-glucopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phthalocyaninato]zink(II)
- 53 Natriumcyanid
- 54 Natriumcyanodithioformiat · 3 DMF
- 55 Natriumdimercaptomaleonitril
- 56 Methyl-6-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl-β-D-glucopyranosid
- 57 Methyl-6-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-β-D-glucopyranosid
- 58 Methyl-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-β-D-glucopyranosid
- 59 *cis*-Bis-[methyl-2,3,4-*O*-methoxyethoxymethyl-β-D-glucopyranosyl]mercapto-maleonitril
- 60 22,23-Di(6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*O*-methyl-β-D-glucopyranose-6-yl)thio)-tribenzo[b,g,l]porphyrazinatozink(II)
- 61 22,23-Di(6-desoxy-β-D-glucopyranose-6-yl)thio)-tribenzo[b,g,l]porphyrazinato-zink(II)
- 62 D-Galactose
- 63 1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-α-D-galactopyranose
- 64 1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-*O*-*p*-toluolsulfonyl-α-D-galactopyranose
- 65 6-Azido-6-desoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden-α-D-galactopyranose
- 66 3,6-Bis-[1-(6-desoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden-α-D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phthalonitril
- 67 4,5-Bis-[1-(6-desoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden-α-D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-phthalonitril
- 68 [1,4-Bis(1-(6-desoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden-α-D-galactopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 69 [1,4-Bis(1-(6-desoxy-α-D-galactopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 70 [2,3-Bis(1-(6-desoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden-α-D-galactopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 71 [1,4,8,11,15,18,22,25-Oktakis(1-(6-desoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden-α-D-galactopyranose-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)

- 72 [2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(1-(6-desoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 73 [2,3,9,10,16,17,23,24-Oktakis(1-(6-desoxy- α -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 74 1,3-Diimino-4,7-(1-(6-desoxy- α -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)isoindol
- 75 4,7-(1-(6-desoxy- α -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phthalimid
- 76 3,3'-Iminobis-(4,7-(1-(6-desoxy- α -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-1*H*-Isoindol-1-on)
- 77 2,3-Dicyanohydrochinon
- 78 3,6-Dimethoxyphthalonitril
- 79 [1,4,8,11,15,18,22,25-Oktamethoxyphthalocyaninato]zink(II)
- 80 [1,4,8,11,15,18,22,25-Oktamethoxyphthalocyaninato]magnesium(II)
- 81 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-D-glucal
- 82 D-Glucal
- 83 3,4,6-Tri-*O*-triisopropylsilyl-D-glucal
- 84 (1,5-Anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-triisopropylsilyl-D-arabino-hex-1-enitoly)boronsäurepinakolester
- 85 3,6-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-triisopropylsilyl-D-arabino-hex-1-enitoly]-phthalonitril
- 86 4,5-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-triisopropylsilyl-D-arabino-hex-1-enitoly]-phthalonitril
- 87 [2,3-Bis-(1,5-anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-triisopropylsilyl-D-arabino-hex-1-enitoly)phthalocyaninato]zink(II)
- 88 4,5-Bis-[2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-triisopropylsilyl-D-glucopyransyl]phthalonitril
- 89 4,5-Bis-[3,4,6-tri-*O*-triisopropylsilyl-D-glucopyransyl]phthalonitril
- 90 3,6-Bis-[2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-triisopropylsilyl- β -D-glucopyransyl]phthalonitril
- 91 3,4,6-Tri-*O*-methoxyethoxymethyl-D-glucal
- 92 1,5-Anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-D-arabino-hex-1-enitoly)-boronsäurepinakolester
- 93 1,5-Anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-triisopropylsilyl-1-C-tributylstannyl-D-arabino-hex-1-enitol
- 94 4,5-Diodphthalonitril
- 95 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl-D-glucopyranose
- 96 Phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranosid
- 97 Phenyl-1-thio- β -D-glucopyranosid
- 98 Phenyl-2,3,4,6-Tetra-*O*-methoxyethoxymethyl-1-thio- β -D-glucopyranosid
- 99 Phenyl-2,3,4,6-Tetra-*O*-methoxyethoxymethyl-1-sulfinyl- β -D-glucopyranosid

- 100 1,5-Anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-phenylsulfinyl-D-arabino-hex-1-enitol
- 101 1,5-Anhydro-2-desoxy-2-hydroxymethyl-3,4,6-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-phenylsulfinyl-D-arabino-hex-1-enitol
- 102 1,5-Anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-methoxyethoxymethyl-1-*C*-tributylstannyl-D-arabino-hex-1-enitol
- 103 Phenyl-4,6-*O*-isopropyliden-1-thio- β -D-glucopyranosid
- 104 Phenyl-4,6-*O*-isopropyliden-2,3-di-*O*-*tert*-butyl-dimethylsilyl-1-thio- β -D-glucopyranosid
- 105 Phenyl-4,6-*O*-isopropyliden-2,3-di-*O*-*tert*-butyl-dimethylsilyl-1-[(S_R)-sulfinyl]- β -D-glucopyranosid
- 106 1,5-Anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-*tert*-butyl-dimethylsilyl-1-*C*-tributylstannyl-D-arabino-hex-1-enitol
- 107 Phenyl-2,3:4,6-di-*O*-isopropyliden-1-thio- α -D-mannopyranosid
- 108 Phenyl-2,3:4,6-di-*O*-isopropyliden-1-[(S_R)-sulfinyl]- α -D-mannopyranosid
- 109 1,5-Anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-1-[(S_R)-phenylsulfinyl]-D-arabino-hex-1-enitol
- 110 1,5-Anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-*tert*-butyl-dimethylsilyl-1-[(S_R)-phenylsulfinyl]-D-arabino-hex-1-enitol
- 111 1,5-Anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-triisopropylsilyl-1-*C*-tributylstannyl-D-arabino-hex-1-enitol
- 112 3,6-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-*tert*-butyl-dimethylsilyl-D-arabino-hex-1-enitoyl]-phthalonitril
- 113 4,5-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-*tert*-butyl-dimethylsilyl-D-arabino-hex-1-enitoyl]-phthalonitril
- 114 4,5-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-triisopropylsilyl-D-arabino-hex-1-enitoyl]-phthalonitril
- 115 3,6-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-D-arabino-hex-1-enitoyl]-phthalonitril
- 116 3,6-Bis-[2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden- β -D-glucopyransyl]phthalonitril
- 117 4,5-Bis-[1,5-anhydro-2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-D-arabino-hex-1-enitoyl]-phthalonitril
- 118 4,5-Bis-[2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden- β -D-glucopyransyl]phthalonitril
- 119 [2,3-Bis-(2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden- β -D-glucopyranosyl)phthalocyaninato]-zink(II)
- 120 4,5-Bis-[2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-*O*-triisopropylsilyl- β -D-glucopyranosyl]-phthalonitril
- 121 [2,3-Bis-(2-desoxy-4,6-*O*-isopropyliden-3-*O*-triisopropylsilyl- β -D-glucopyranosyl)-phthalocyaninato]zink(II)
- 122 [2,3-Bis-(2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)phthalocyaninato]zink(II)

5.3 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	S.4	Phthalocyaninstrukturvorschläge von Linstead
Abb. 2	S.5	Strukturen von typischen Tetrapyrrol- und Isoindolmakrozyklen
Abb. 3	S.6	Strukturen von MPc-Komplexen in unterschiedlichen Oxidationsstufen
Abb. 4	S.7	Synthesemethoden von metallhaltigen Phthalocyaninen
Abb. 5	S.9	Mechanismus der Tetramerisierung zum Phthalocyanin
Abb. 6	S.10	Pc-Regioisomere durch monosubstituierte Phthalonitrile
Abb. 7	S.12	Pc-Produktgemisch einer statistischen Phthalonitrilkondensation
Abb. 8	S.13	Synthese eines Tribenzoporphyrzins
Abb. 9	S.17	UV/Vis: Typische Spektren von Ps, Pcs, Cs und BCs
Abb. 10	S.18	UV/Vis: Typische Spektren von Mono-, Di- und TriPcPz
Abb. 11	S.20	UV/Vis: Veränderung der Pc-Banden durch Säurezugabe
Abb. 12	S.22	UV/Vis: Unterschiede der Pc-Banden bei α/β -(O, S)-Substitution
Abb. 13	S.28	Physikalische Darstellung der <i>H</i> - und <i>J</i> -Aggregationsformen
Abb. 15	S.31	UV/Vis: <i>H</i> - und <i>J</i> -Aggregate – Konz.- und Temperaturabhängigkeit
Abb. 16	S.34	Strukturformeln natürlicher (Bacterio)Chlorophylle
Abb. 17	S.36	UV/Vis: Veränderung der Banden eines ZnCs mit steig. Temperatur
Abb. 18	S.40	CD-Spektrum eines H ₂ Pcs und Abbildung von drei Helixvarianten
Abb. 19	S.41	CD-Spektren und Helices von chiral substituierten MgPcs
Abb. 20	S.43	CD-Spektren von Zuckersubstituierten TPPs
Abb. 21	S.48	Jablonski-Termschema bezogen auf einen Photosensibilisator
Abb. 22	S.50	Oxidationsreaktionen ausgehend von einem angeregten Ps
Abb. 23	S.59	Strukturformel von Photofrin [®]
Abb. 24	S.59	Strukturformel von Verteporfrin [®]
Abb. 25	S.60	Strukturformel von Foscan [®]
Abb. 26	S.61	Strukturformel von 5-Ala und die Bildung von Protoporphyrin IX
Abb. 27	S.76	Strukturformel von Photosens [®] (AlPcS4)
Abb. 28	S.79	Strukturbeispiele von glykokonjugierten Phthalocyaninen
Abb. 29	S.80	Vergleich: 1,2,3-Triazol- und <i>trans</i> -Peptid-Bindung
Abb. 30	S.83	Strukturformel eines Vineomycinonderivates und von Mangiferin
Abb. 31	S.86	Schematische Übersicht über die Struktur der Pcs dieser Arbeit
Abb. 32	S.96	¹ H-NMR-Spektren von Verbindung 29
Abb. 33	S.97	UV/Vis-Spektren von Verbindung 29
Abb. 34	S.99	MALDI-TOF Spektrum von Verbindung 34
Abb. 35	S.101	UV/Vis-Spektren von Verbindung 35
Abb. 36	S.102	¹³ C-NMR-Spektren der Verbindungen 37 und 40

Abb. 37	S.103	MALDI-TOF Spektrum von Verbindung 40
Abb. 38	S.104	UV/Vis- und τ_F -Spektren der Verbindungen 34 und 40
Abb. 39	S.107	$^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Verbindung 43 und 49
Abb. 40	S.108	UV/Vis-Spektrenvergleich der Pcs 30, 36, 42, 48, 33, 39 und 45
Abb. 41	S.109	Farbvergleich der Lösungen von 30, 36, 42 und 48 in versch. LM
Abb. 42	S.113	UV/Vis-Spektrum von Verbindung 52
Abb. 43	S.117	UV/Vis-Spektren der Verbindungen 60 und 61
Abb. 44	S.122	Mikroskopiebilder der kristallierten MEM-geschützten Pcs
Abb. 45	S.127	$^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Verbindung 68
Abb. 46	S.128	Darstellung einer intramolekularen H-Brücke in Verbindung 68
Abb. 47	S.129	UV/Vis-Spektren von Verbindung 68
Abb. 48	S.130	UV/Vis-Spektren von Verbindung 70
Abb. 49	S.131	MALDI-TOF Spektren der Verbindungen 68 und 70
Abb. 50	S.135	UV/Vis-Spektren der Verbindungen 72 und 73
Abb. 51	S.138	Bilder der Einkristalle von Pc 79 und 80
Abb. 52	S.138	Kristallstrukturen der Verbindungen 79 und 80
Abb. 53	S.140	Kristallstruktur von Verbindung 70
Abb. 54	S.142	Kristallstruktur von Verbindung 37
Abb. 55	S.143	CD-Spektren der Verbindungen 68 und 70
Abb. 55	S.144	3D-Modelle der Verbindungen 68 und 70
Abb. 57	S.145	Grafische Darstellung der Helix, hervorgerufen durch Tz-Koordination
Abb. 58	S.146	CD-Spektren der Verbindungen 71 und 72
Abb. 59	S.147	CD-Spektren der Verbindungen 29, 35, 41 und 47
Abb. 60	S.155	UV/Vis-Spektren von Verbindung 87
Abb. 61	S.156	CD-Spektren von Verbindungen 87
Abb. 62	S.158	$^5\text{H}_4$ -Konfiguration eines TIPS-geschützten Glucals
Abb. 63	S.164	Reaktionsmechanismus zur Bildung von 101 aus 99
Abb. 64	S.169	$^4\text{H}_5$ -Konfiguration eines Isopropyliden-geschützten Glucals
Abb. 65	S.170	Kristallstruktur von Verbindung 114
Abb. 66	S.171	UV/Vis- und CD-Spektren von Verbindung 119
Abb. 67	S.173	UV/Vis-Spektren von Verbindung 122
Abb. 68	S.175	Dunkelcytotoxizitätstests der wasserlöslichen Pcs
Abb. 69	S.176	Photodynamische Tests an Keratinozyten
Abb. 70	S.261	ORTEP-Plot der molekularen Struktur des dimeren Phthalocyanins 70
Abb. 71	S.262	ORTEP-Plot der molekularen Struktur des methoxysubstituierten ZnPcs 79
Abb. 72	S.264	ORTEP-Plot der molekularen Struktur des Mg(II)Pcs 80
Abb. 73	S.265	ORTEP-Plot der molekularen Struktur von Phthalonitril 114

5.4 Kristallographischer Anhang

Die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen wurden von Cäcilia Maichle-Mössmer und Eva Jürgens durchgeführt.

Aufgrund der niedrigen Auflösung der Kristallstruktur von Phthalocyanin **37** werden in diesem Fall keine Kristallstrukturdaten angegeben.

5.4.1 Kristallstrukturdaten für Verbindung **70**

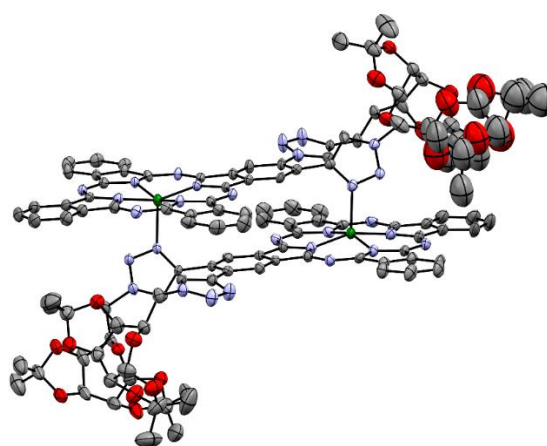


Abbildung 70 ORTEP-Plot der molekularen Struktur des dimeren Phthalocyanins **70**. Aus Übersichtlichkeitsgründen sind alle Wasserstoffatome ausgeblendet. Die Ellipsoide wurden mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50 % dargestellt. Farbgebung: Grau: Kohlenstoff; Rot: Sauerstoff; Grün: Zink; Lila: Stickstoff.

Tabelle 25 Kristalldaten und Strukturverfeinerungsparameter für die Verbindung **70**. Die geschätzte Standardabweichung ist in Klammern angegeben.

Summenformel	$C_{120}H_{108}N_{28}O_{20}Zn_2$
Molekulargewicht (g/mol)	2393.08
Temperatur (K)	180(2)
Wellenlänge (Å)	0.71073
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppe	P1
a (Å)	11.2605(5)
b (Å)	13.8599(7)
c (Å)	21.5301(11)
α (°)	100.2230(10)
β (°)	98.1400(10)

γ (°)	90.4340(10)
Zellvolumen (Å ³)	3271.7(3)
Formeleinheit pro Zelle	1
Dichte (berechnet, Mg/m ³)	1.215
Absorptionskoeffizient (mm ⁻¹)	0.439 mm ⁻¹
$F(000)$	1244
Kristallgröße (mm ³)	0.275 x 0.205 x 0.162
θ Messbereich (°)	1.494 bis 29.177
Bereich der Indizes	-15 ≤ h ≤ 15, -18 ≤ k ≤ 19, -29 ≤ l ≤ 29
Gemessene Reflexe	134857
Unabhängige Reflexe (R_{int})	35288 (0.0365)
Vollständigkeit zu $\theta = 25.242^\circ$ (%)	100.0
Absorptionskorrektur	Numerical
Methode zur Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2
Daten / Restraints / Parameter	35288 / 1724 / 1548
Goodness-of-fit on F^2	1.044
Finale R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0664$, $\omega R_2 = 0.1929$
R-Werte (all Daten)	$R_1 = 0.0819$, $\omega R_2 = 0.2087$
Absolute Strukturparameter	0.043(11)
Größe und kleinste Rasterelektronendichte (e.Å ⁻³)	1.627 und -0.765

Die ausführlichen kristallographischen Daten und Parameter der Röntgenstruktur von Verbindung **70** wurde beim Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) unter der Identifikationsnummer CCDC-1920655 hinterlegt.

5.4.2 Kristallstrukturdaten für Verbindung **79**

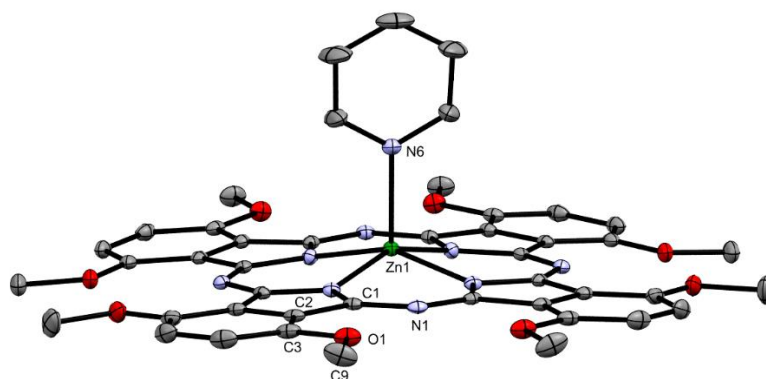


Abbildung 71 ORTEP-Plot der molekularen Struktur des methoxysubstituierten ZnPcs **79**. Aus Übersichtlichkeitsgründen sind alle Wasserstoffatome und die in der Elementarzelle vorliegenden Chloroformmoleküle ausgeblendet. Die Ellipsoide wurden mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50 % dargestellt. Farbgebung: Grau: Kohlenstoff; Rot: Sauerstoff; Grün: Zink; Lila: Stickstoff.

Tabelle 26 Kristalldaten und Strukturverfeinerungsparameter für die Verbindung **79**. Die geschätzte Standardabweichung ist in Klammern angegeben.

Summenformel	C ₅₃ H ₄₅ Cl ₂₄ N ₉ O ₈ Zn
Molekulargewicht (g/mol)	1852.15
Temperatur (K)	100(2)
Wellenlänge (Å)	0.71073
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /m
a (Å)	10.2572(9)
b (Å)	21.7207(19)
c (Å)	17.1506(15)
α (°)	90
β (°)	93.294(3)
γ (°)	90
Zellvolumen (Å ³)	3814.7(6)
Formeleinheit pro Zelle	2
Dichte (berechnet, Mg/m ³)	1.612
Absorptionskoeffizient (mm ⁻¹)	1.217
F(000)	1856
Kristallgröße (mm ³)	0.358 x 0.242 x 0.136
θ Messbereich (°)	1.189 bis 27.204
Bereich der Indizes	-13<=h<=13, -27<=k<=27, -22<=l<=21
Gemessene Reflexe	146058
Unabhängige Reflexe (R _{int})	8686 (0.0798)
Vollständigkeit zu θ = 25.242° (%)	100.0
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max. und min. Transmission	0.7455 und 0.5912
Methode zur Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	8686 / 24 / 474
Goodness-of-fit on F ²	1.074
Finale R-Werte [I>2σ(I)]	R ₁ = 0.0470, ωR ₂ = 0.1069
R-Werte (all Daten)	R ₁ = 0.0657, ωR ₂ = 0.1174
Größe und kleinste Rasterelektronendichte (e.Å ⁻³)	1.433 und -1.008

Die ausführlichen kristallographischen Daten und Parameter der Röntgenstruktur von Verbindung **79** wurde beim Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) unter der Identifikationsnummer CCDC-1920654 hinterlegt.

5.4.3 Kristallstrukturdaten für Verbindung 80

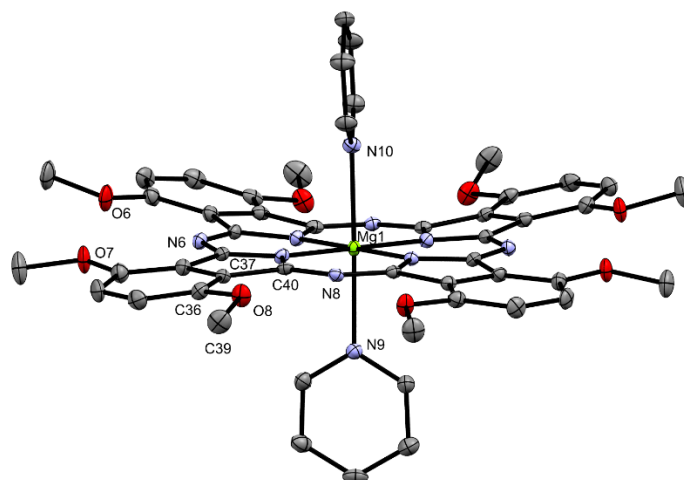


Abbildung 72 ORTEP-Plot der molekularen Struktur des methoxysubstituierten Mg(II)Pcs **80**. Aus Übersichtlichkeitsgründen sind alle Wasserstoffatome und die in der Elementarzelle vorliegenden Chloroformmoleküle ausgeblendet. Die Ellipsoide wurden mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50 % dargestellt. Farbgebung: Grau: Kohlenstoff; Rot: Sauerstoff; Hellgrün: Magnesium; Blau: Stickstoff.

Tabelle 27 Kristalldaten und Strukturverfeinerungsparameter für die Verbindung **80**. Die geschätzte Standardabweichung ist in Klammern angegeben.

Summenformel	$C_{56}H_{48}Cl_{18}MgN_{10}O_8$
Molekulargewicht (g/mol)	1651.45
Temperatur (K)	101(2)
Wellenlänge (Å)	0.71073
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppe	P -1
a (Å)	9.2436(4)
b (Å)	14.7529(5)
c (Å)	27.7053(11)
α (°)	101.4670(10)
β (°)	92.4460(10)
γ (°)	107.3430(10)
Zellvolumen (Å ³)	3513.4(2)
Formeleinheit pro Zelle	2
Dichte (berechnet, Mg/m ³)	1.561
Absorptionskoeffizient (mm ⁻¹)	0.768
$F(000)$	1672
Kristallgröße (mm ³)	0.222 x 0.109 x 0.047

θ Messbereich (°)	1.483 bis 27.108
Bereich der Indizes	$-11 \leq h \leq 11$, $-18 \leq k \leq 18$, $-35 \leq l \leq 35$
Gemessene Reflexe	124122
Unabhängige Reflexe (R_{int})	15376 (0.0813)
Vollständigkeit zu $\theta = 25.242^\circ$ (%)	99.2
Absorptionskorrektur	Numerical
Max. und min. Transmission	0.7455 und 0.6734
Methode zur Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2
Daten / Restraints / Parameter	15376 / 0 / 846
Goodness-of-fit on F^2	1.037
Finale R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0449$, $\omega R_2 = 0.0869$
R-Werte (all Daten)	$R_1 = 0.0732$, $\omega R_2 = 0.0973$
Größe und kleinste Rasterelektronendichte ($e \cdot \text{\AA}^{-3}$)	1.078 und -0.972

Die ausführlichen kristallographischen Daten und Parameter der Röntgenstruktur von Verbindung **80** wurde beim Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) unter der Identifikationsnummer CCDC-1920653 hinterlegt.

5.4.4 Kristallstrukturdaten für Verbindung 114

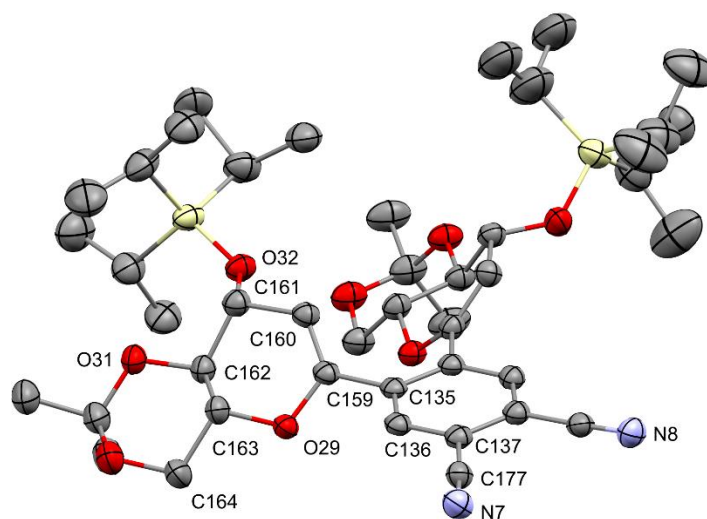


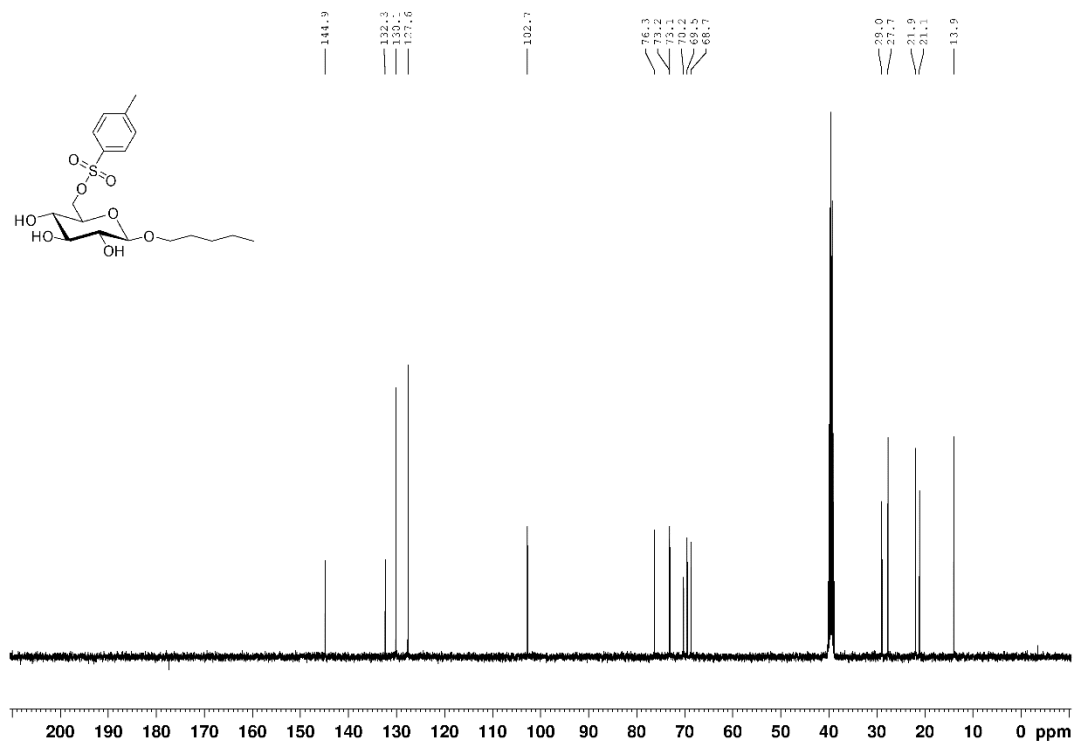
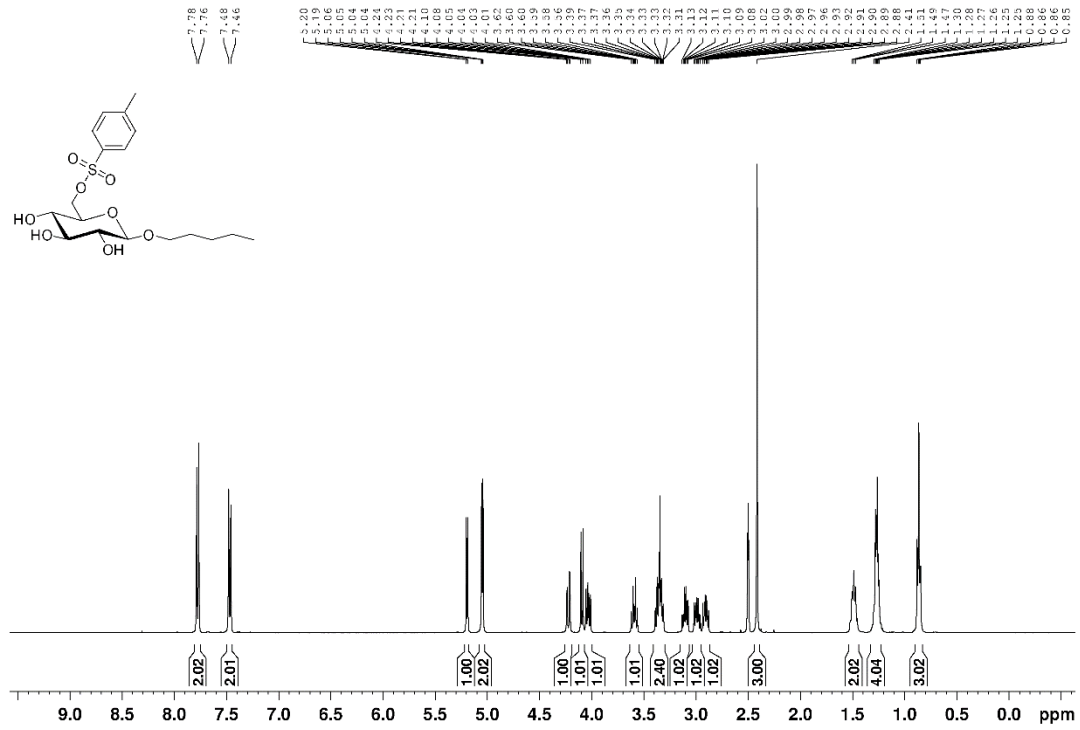
Abbildung 73 ORTEP-Plot der molekularen Struktur von Phthalonitril **114**. Aus Übersichtlichkeitsgründen sind alle Wasserstoffatome ausgeblendet. Die Ellipsoide wurden mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50 % dargestellt. Farbgebung: Grau: Kohlenstoff, Rot: Sauerstoff, Gelb: Silizium, Blau: Stickstoff.

Tabelle 28 Kristalldaten und Strukturverfeinerungsparameter für die Verbindung **114**. Die geschätzte Standardabweichung ist in Klammern angegeben.

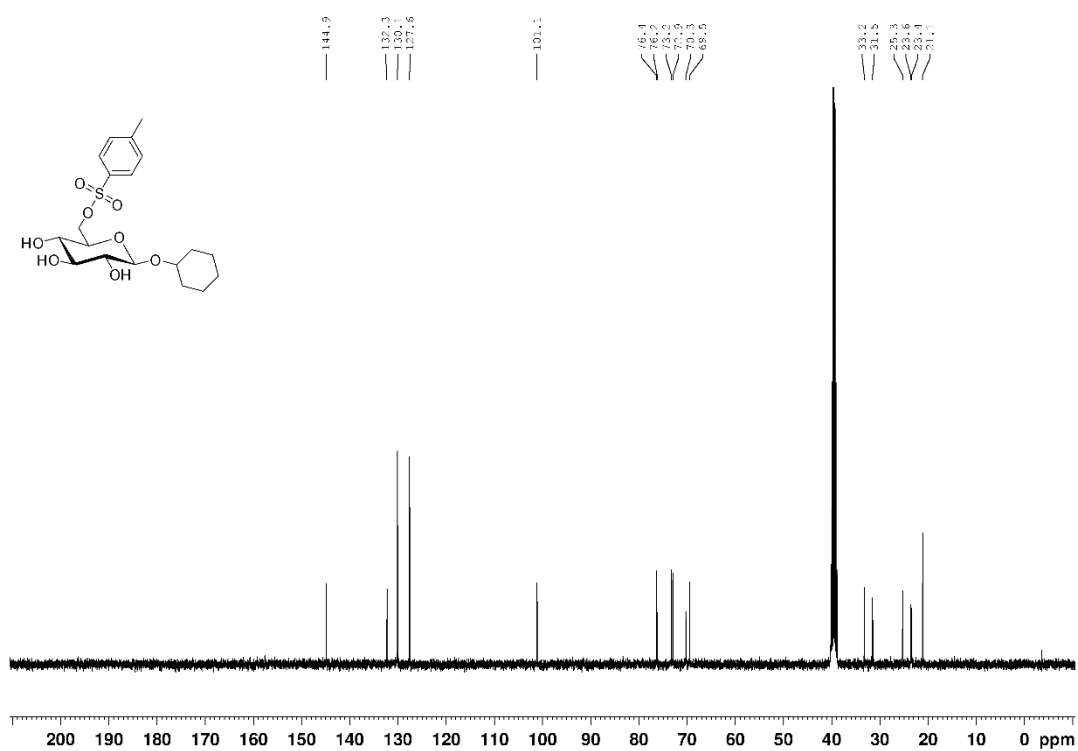
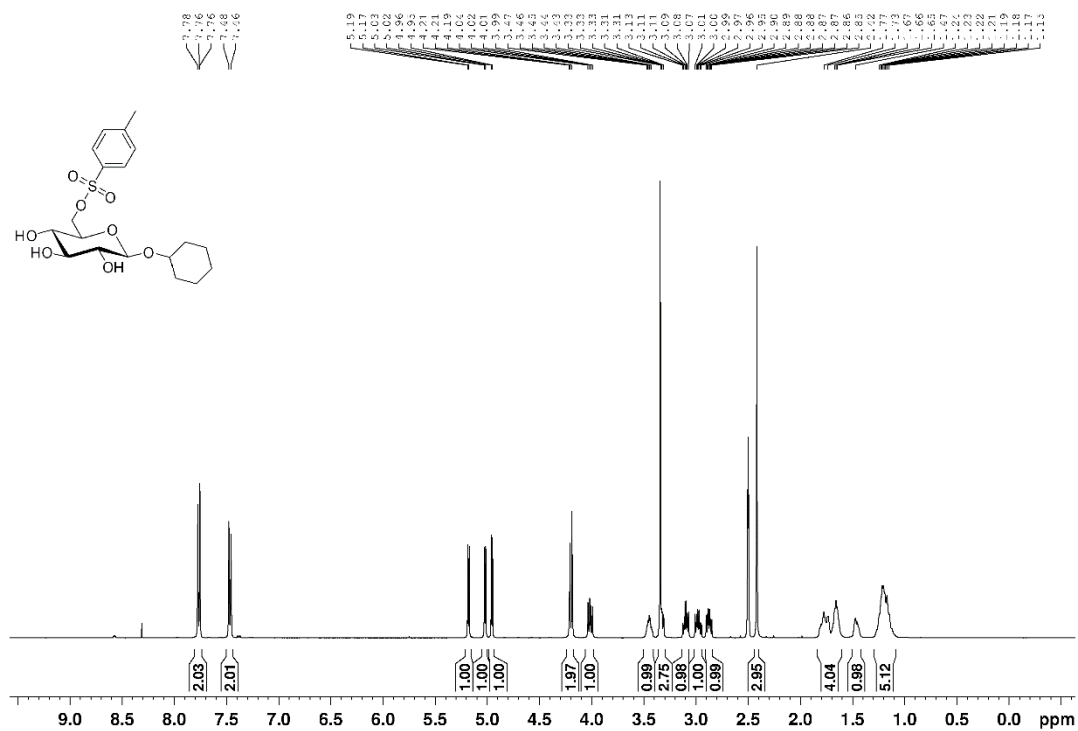
Summenformel	C47 H74 N2 O9 Si2
Molekulargewicht (g/mol)	867.26
Temperatur (K)	173(2)
Wellenlänge (Å)	0.71073
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppe	P1
a (Å)	15.47(4)
b (Å)	16.26(4)
c (Å)	21.18(5)
α (°)	71.09(4)
β (°)	87.43(3)
γ (°)	78.60(2)
Zellvolumen (Å ³)	4941(21)
Formeleinheit pro Zelle	4
Dichte (berechnet, Mg/m ³)	1.166
Absorptionskoeffizient (mm ⁻¹)	0.125
$F(000)$	1880
Kristallgröße (mm ³)	0.263 x 0.168 x 0.134
θ Messbereich (°)	1.709 bis 27.306
Bereich der Indizes	-19 \leq h \leq 19, -20 \leq k \leq 20, -27 \leq l \leq 27
Gemessene Reflexe	137142
Unabhängige Reflexe (R_{int})	43380 (0.0539)
Vollständigkeit zu $\theta = 25.242^\circ$ (%)	99.9
Methode zur Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F^2
Daten / Restraints / Parameter	43380 / 4073 / 2442
Goodness-of-fit on F^2	1.028
Finale R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0780$, $\omega R_2 = 0.2054$
R-Werte (all Daten)	$R_1 = 0.1104$, $\omega R_2 = 0.2346$
Größte und kleinste Rasterelektronendichte (e.Å ⁻³)	1.386 und -0.671

5.5 NMR-Spektrenanhang

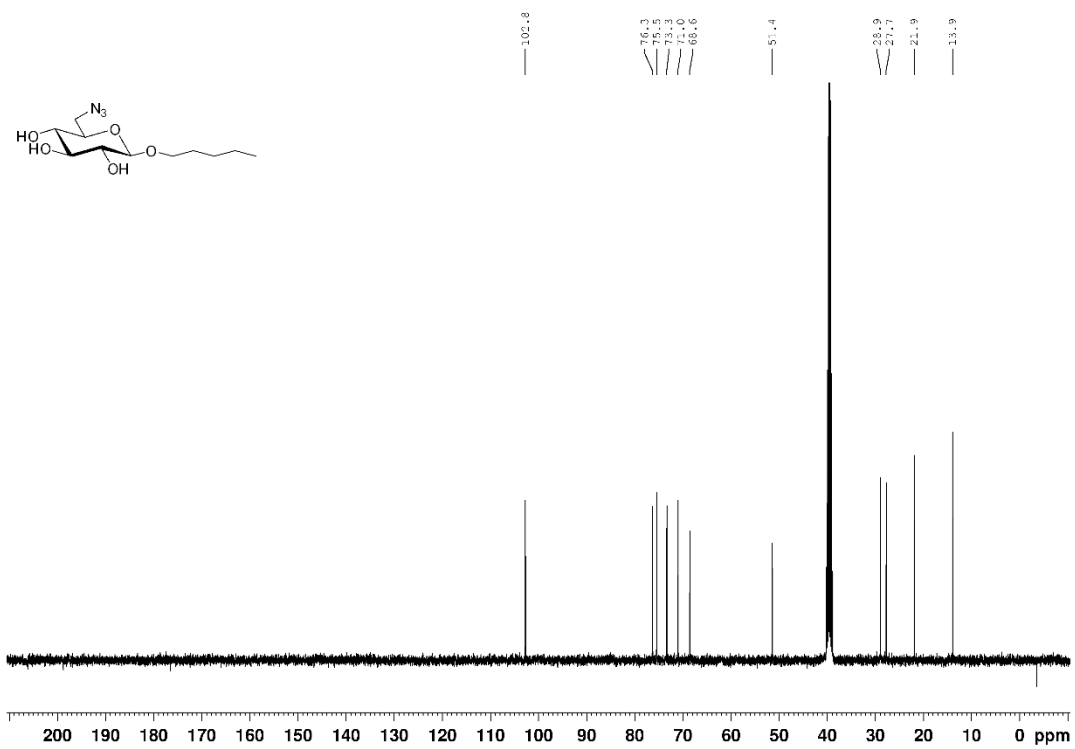
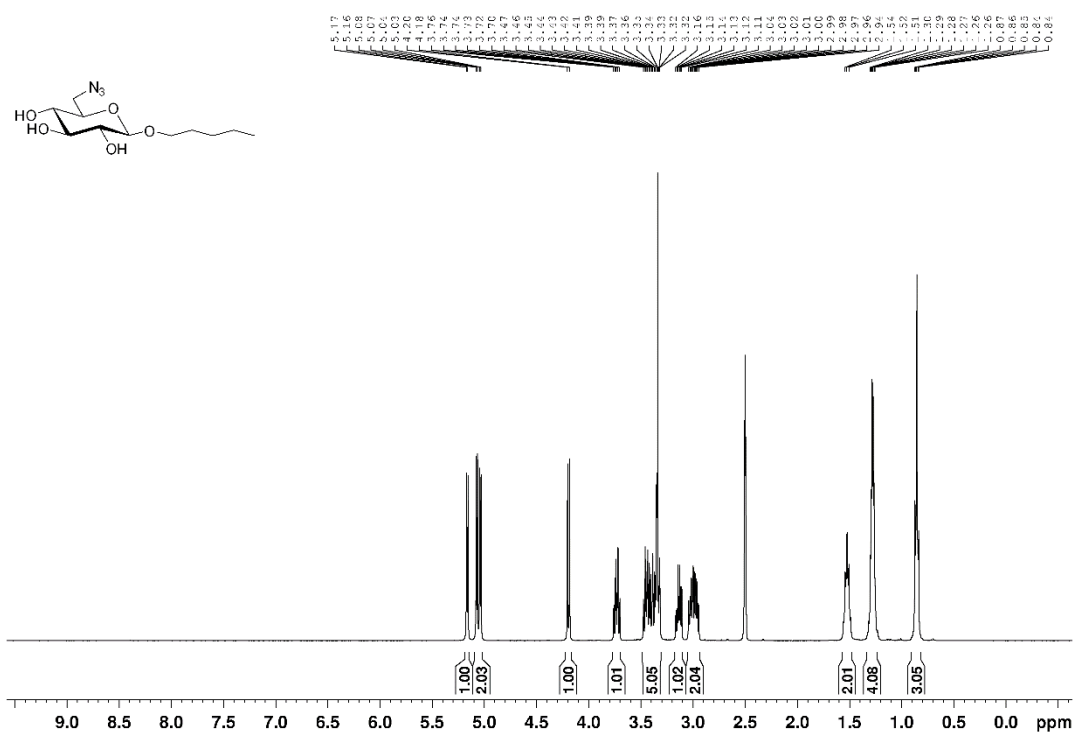
Verbindung 8



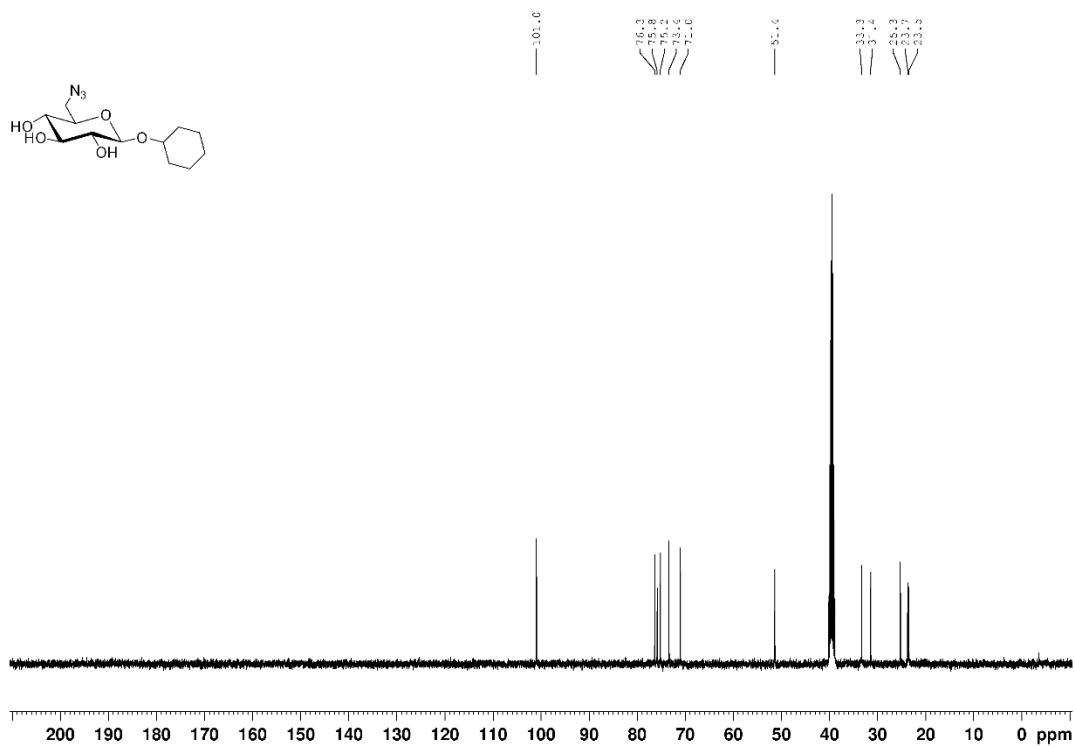
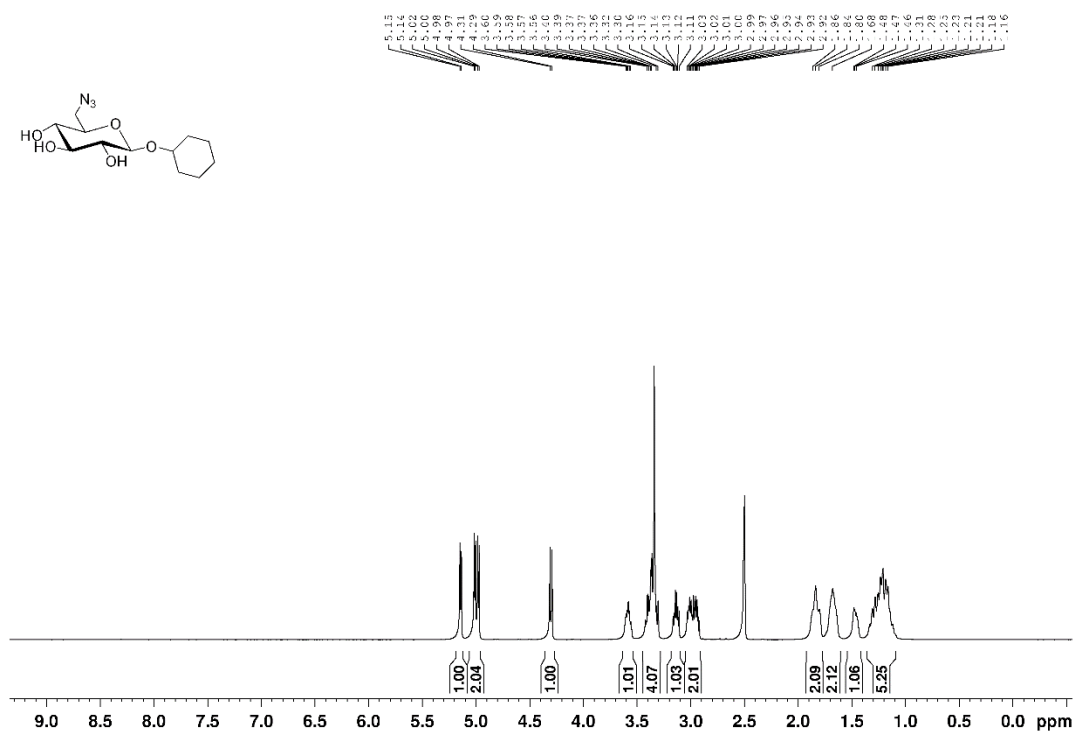
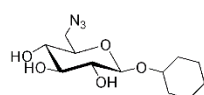
Verbindung 9



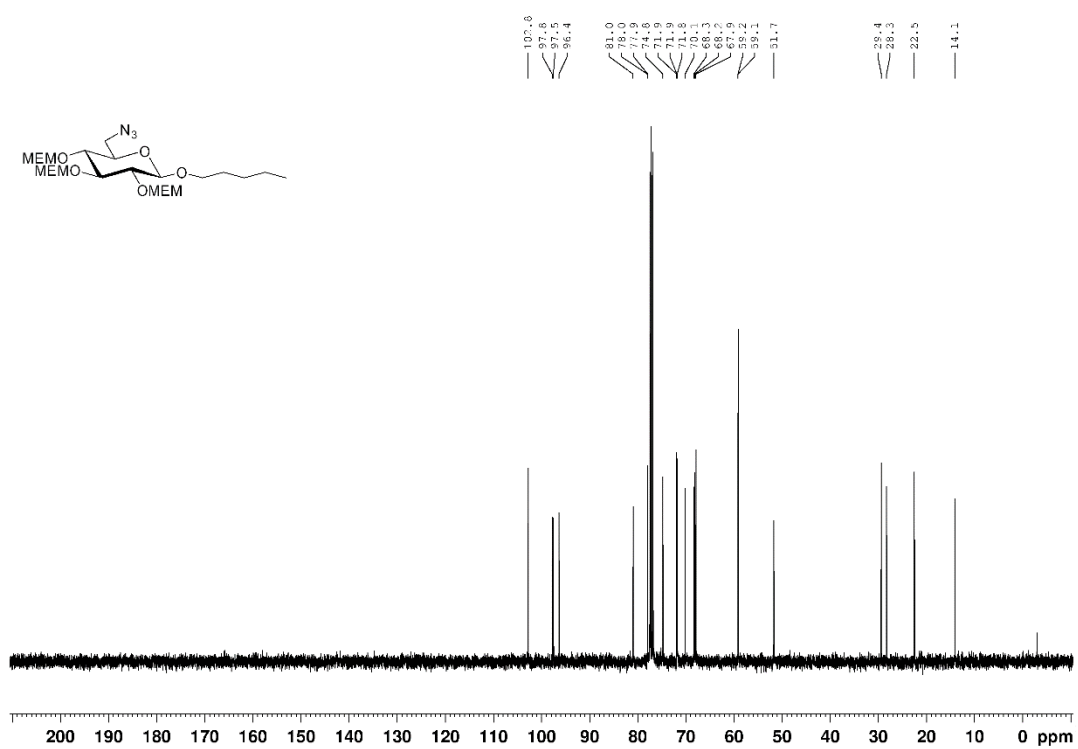
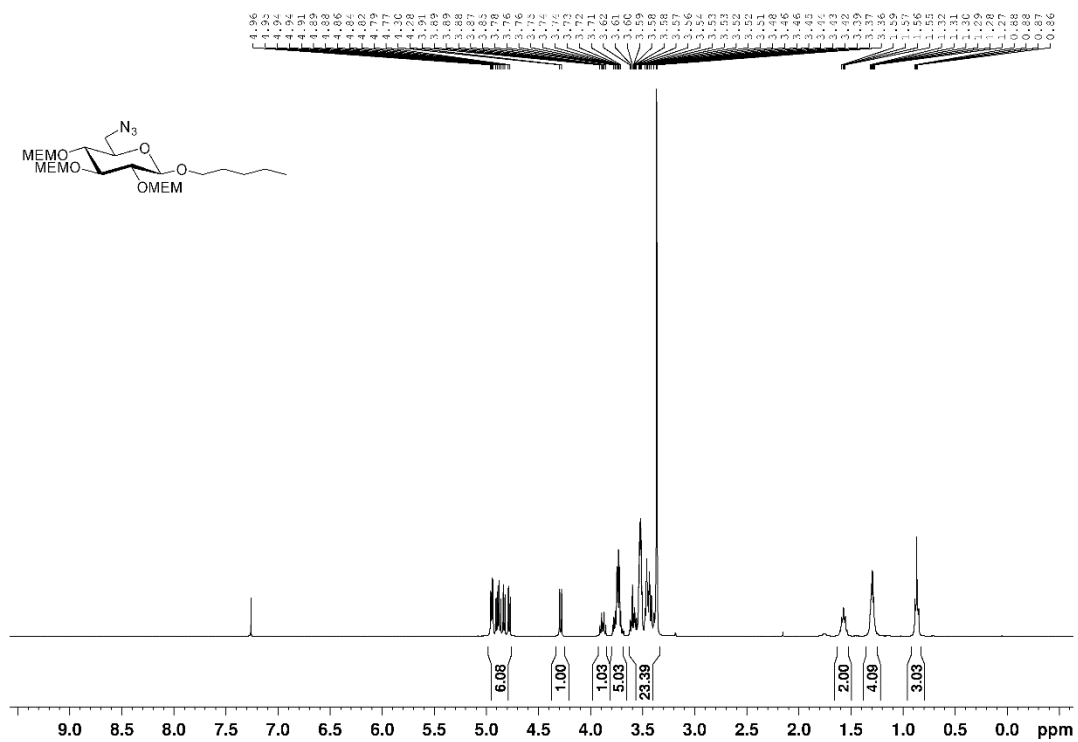
Verbindung 11



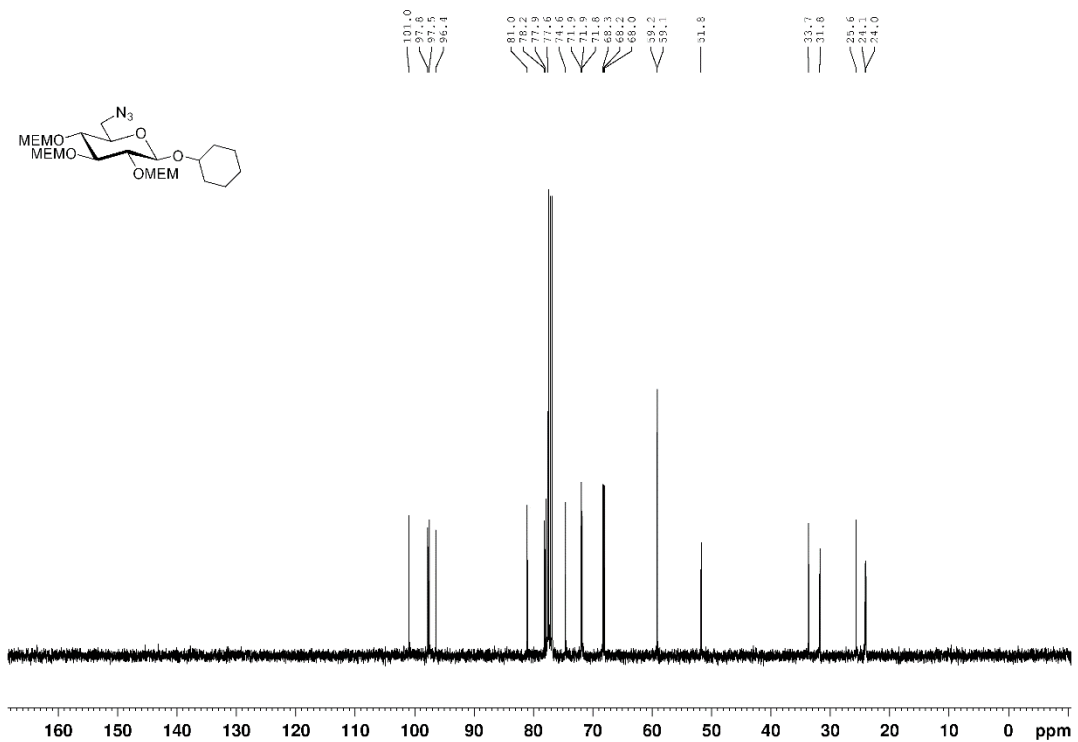
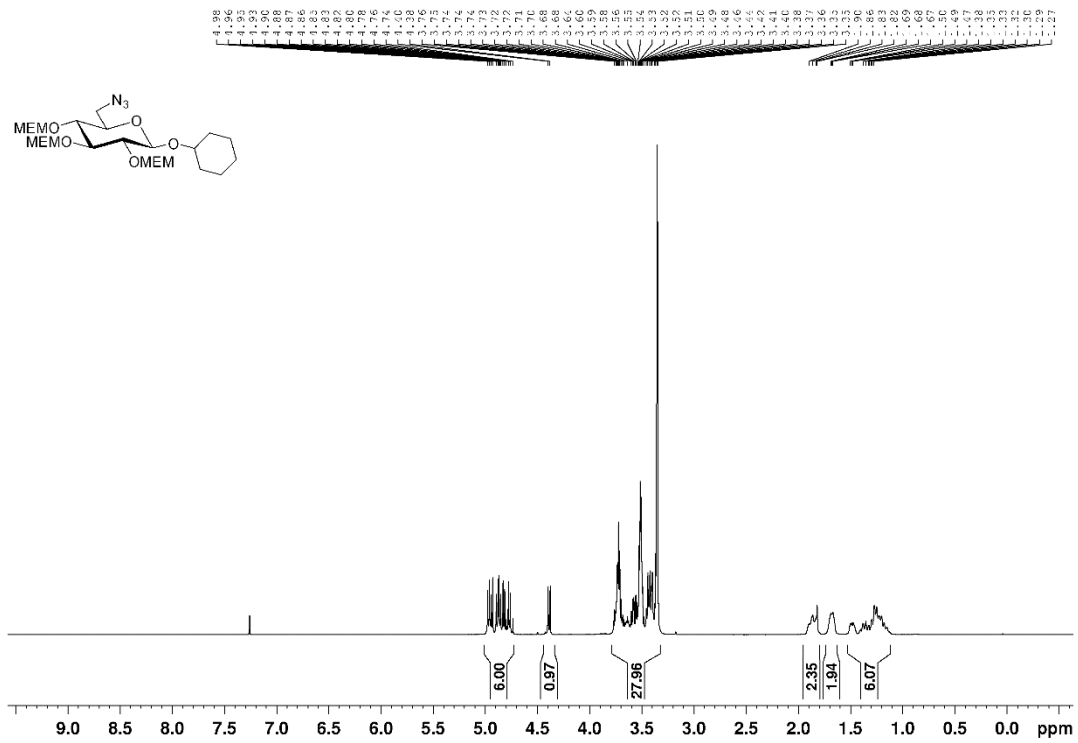
Verbindung 12



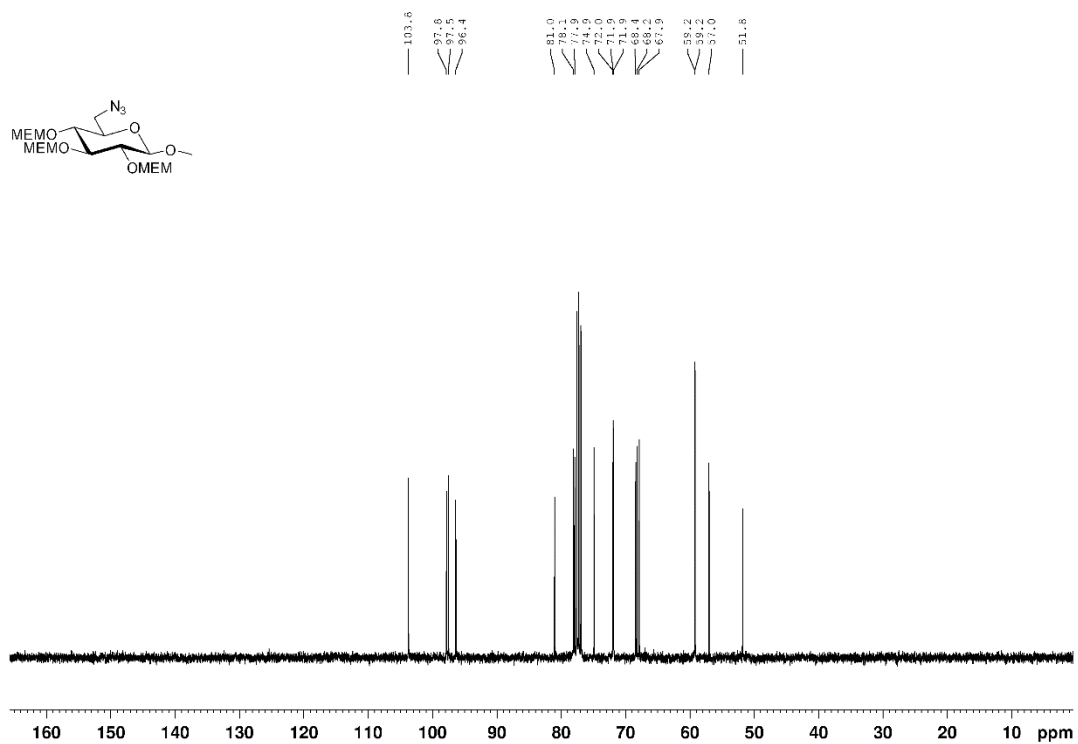
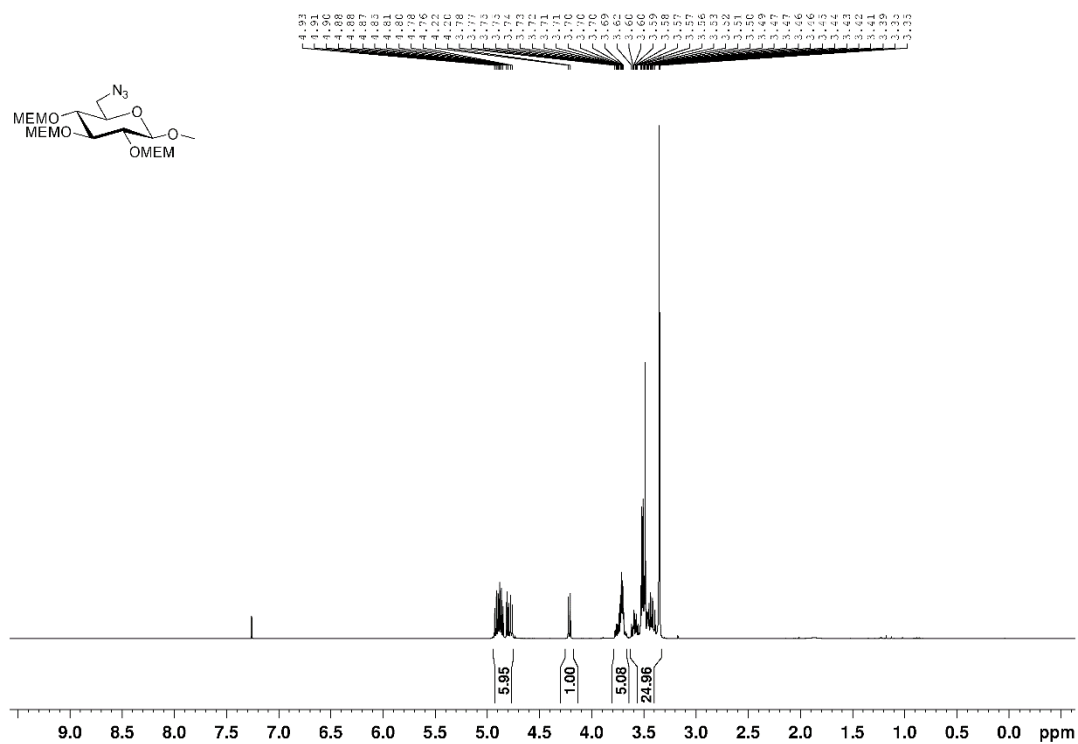
Verbindung 14



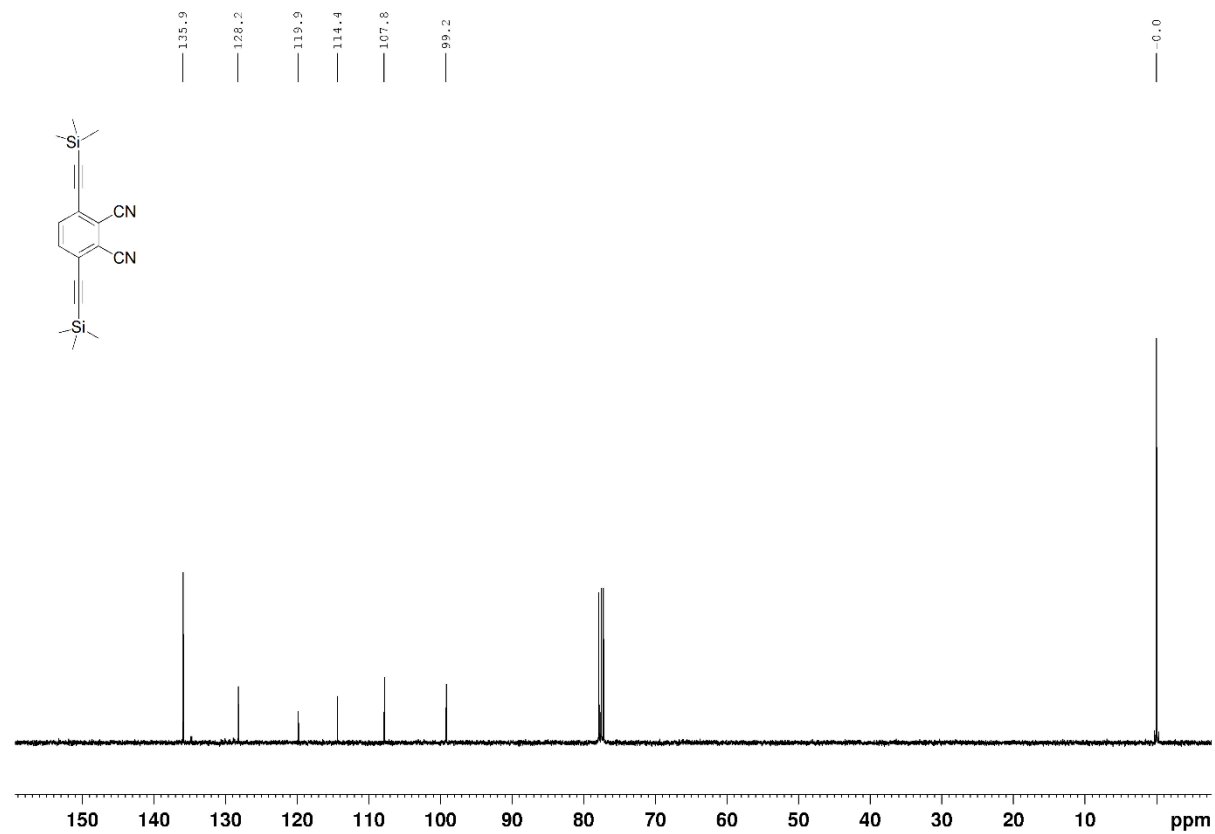
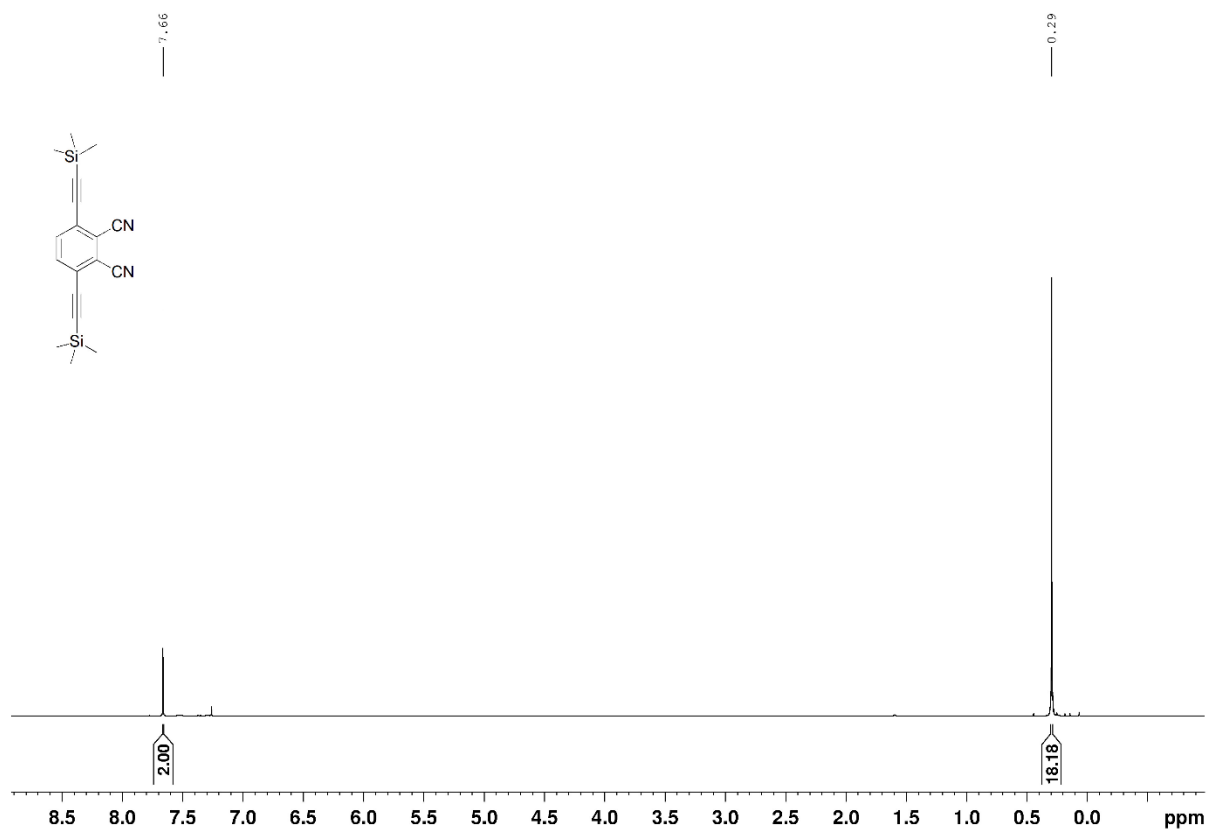
Verbindung 15



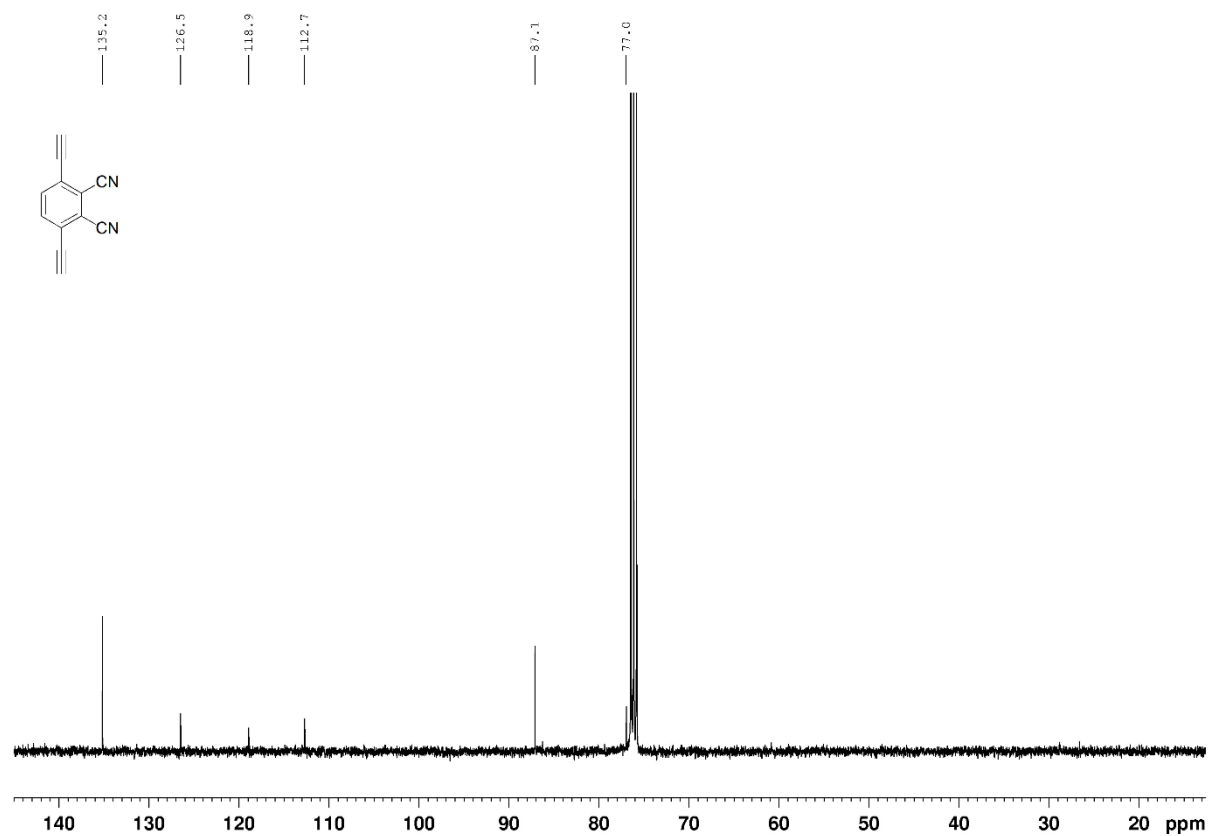
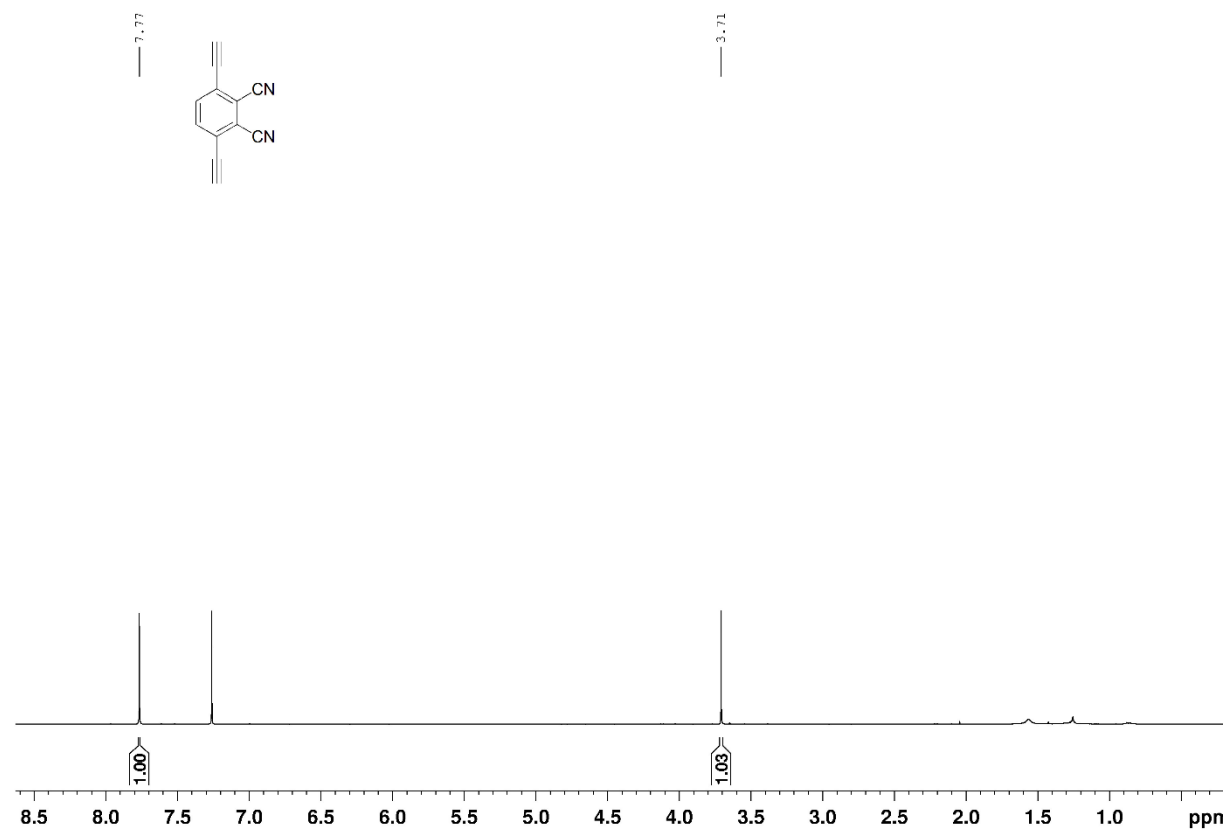
Verbindung 16



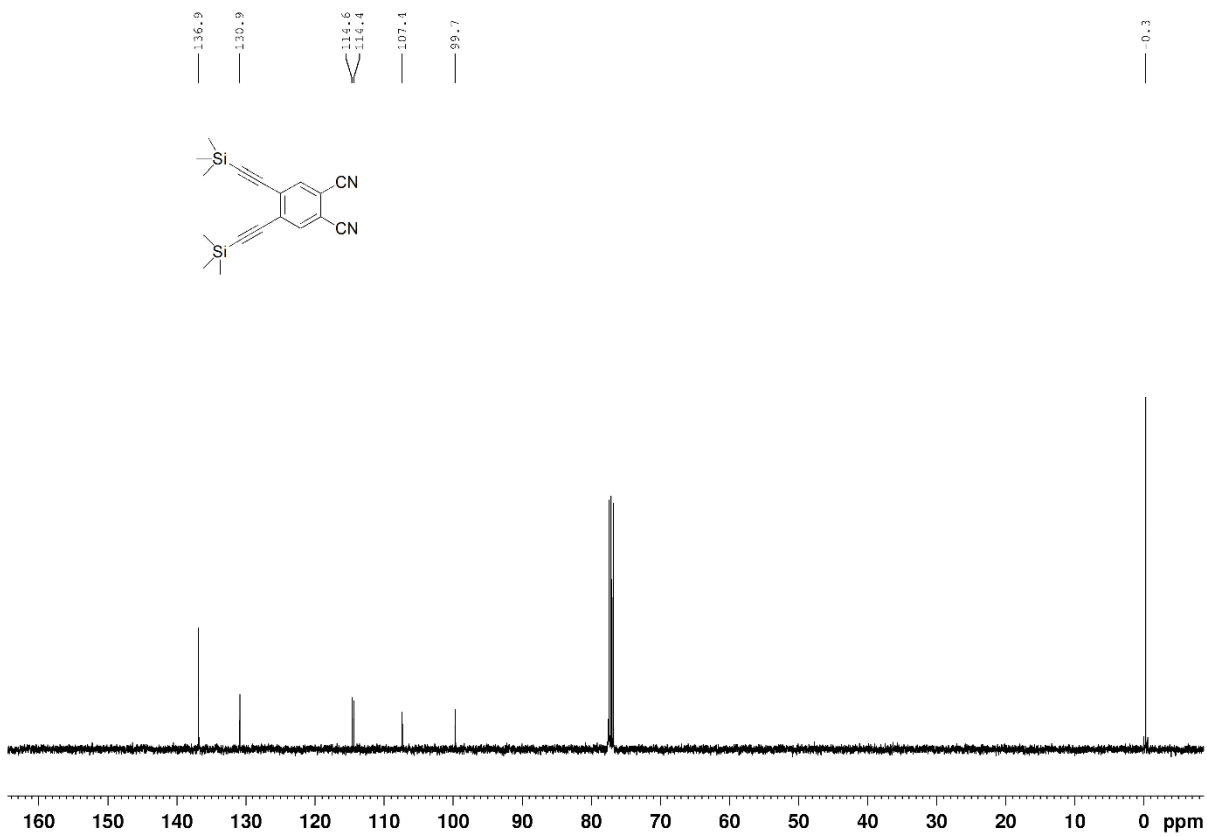
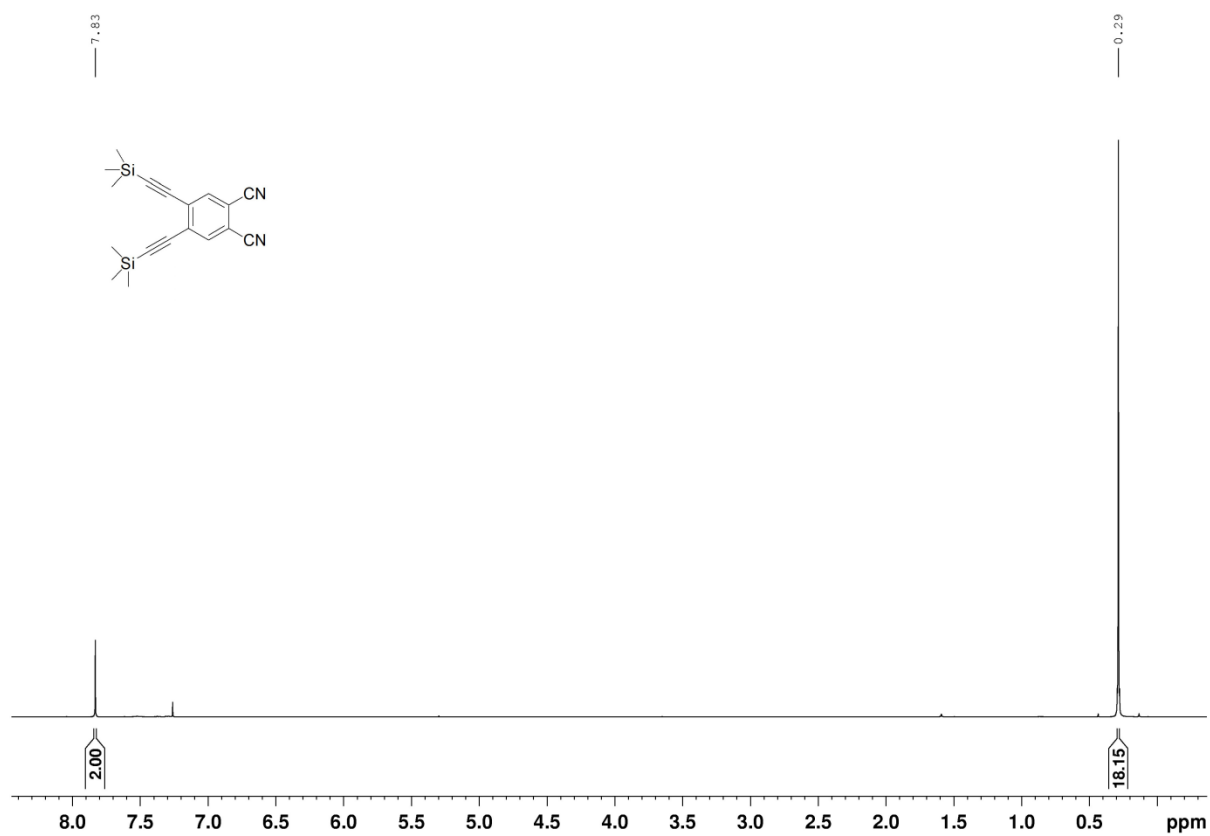
Verbindung 18



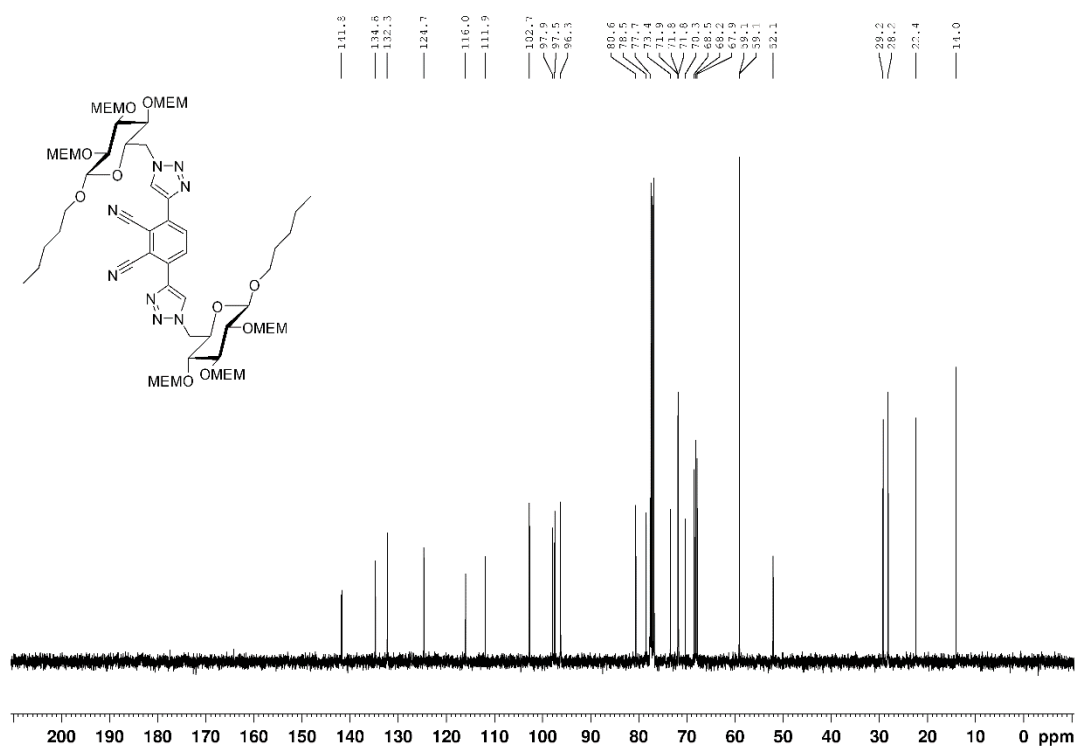
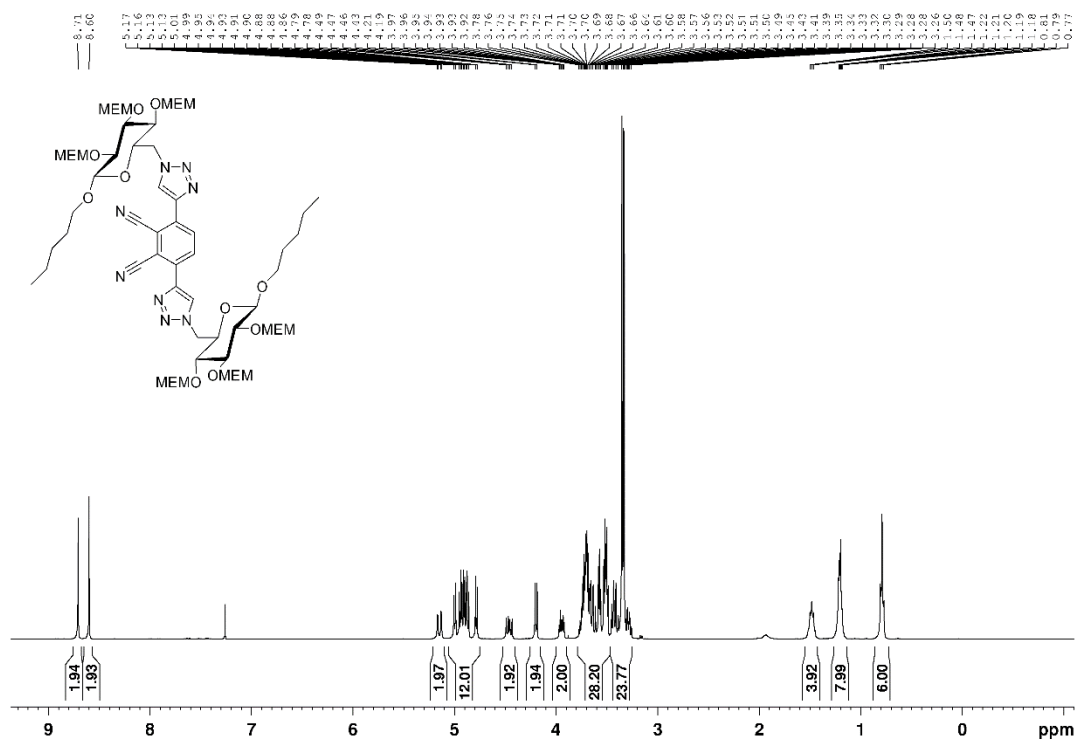
Verbindung 19



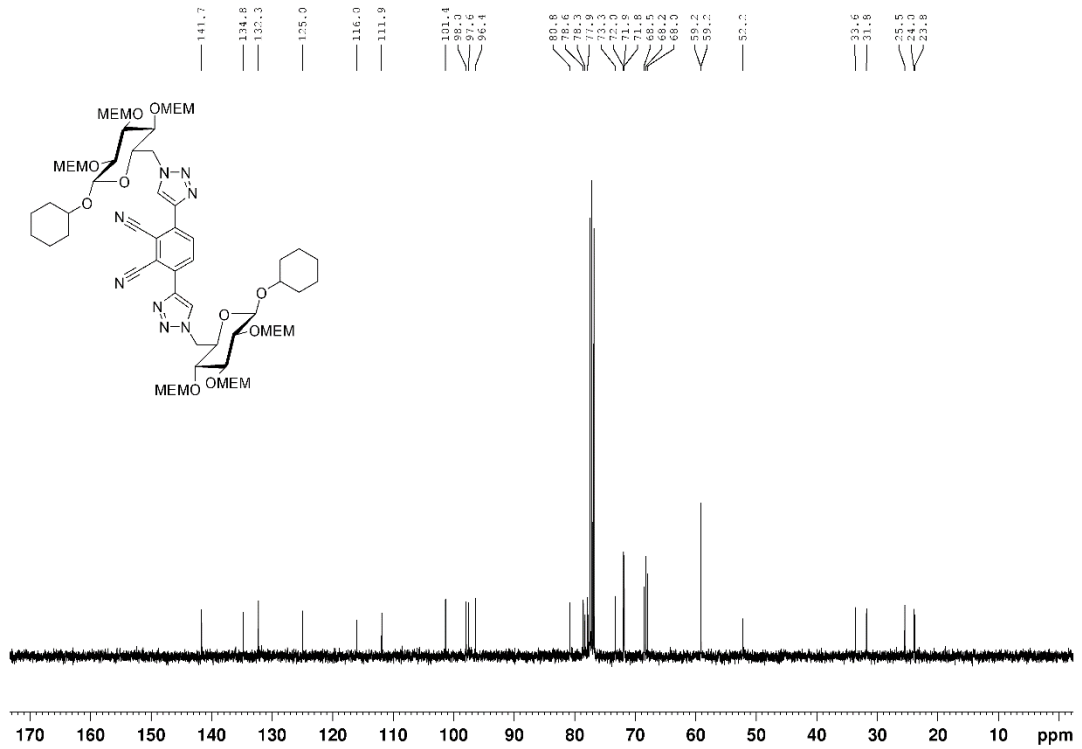
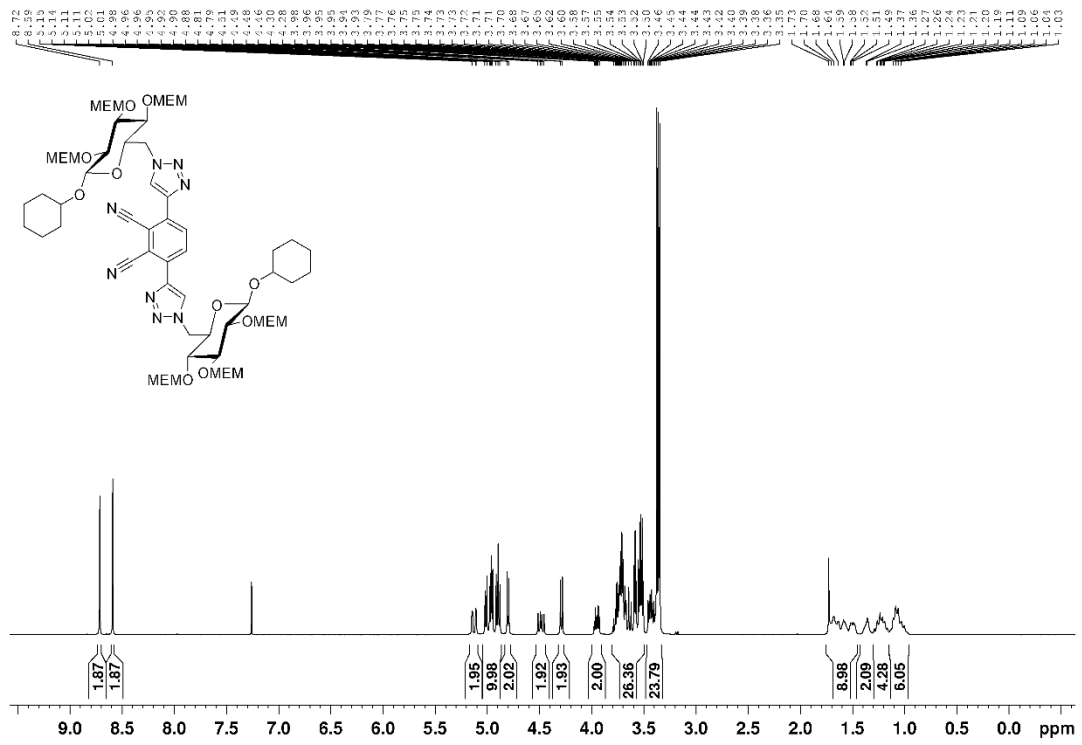
Verbindung 21



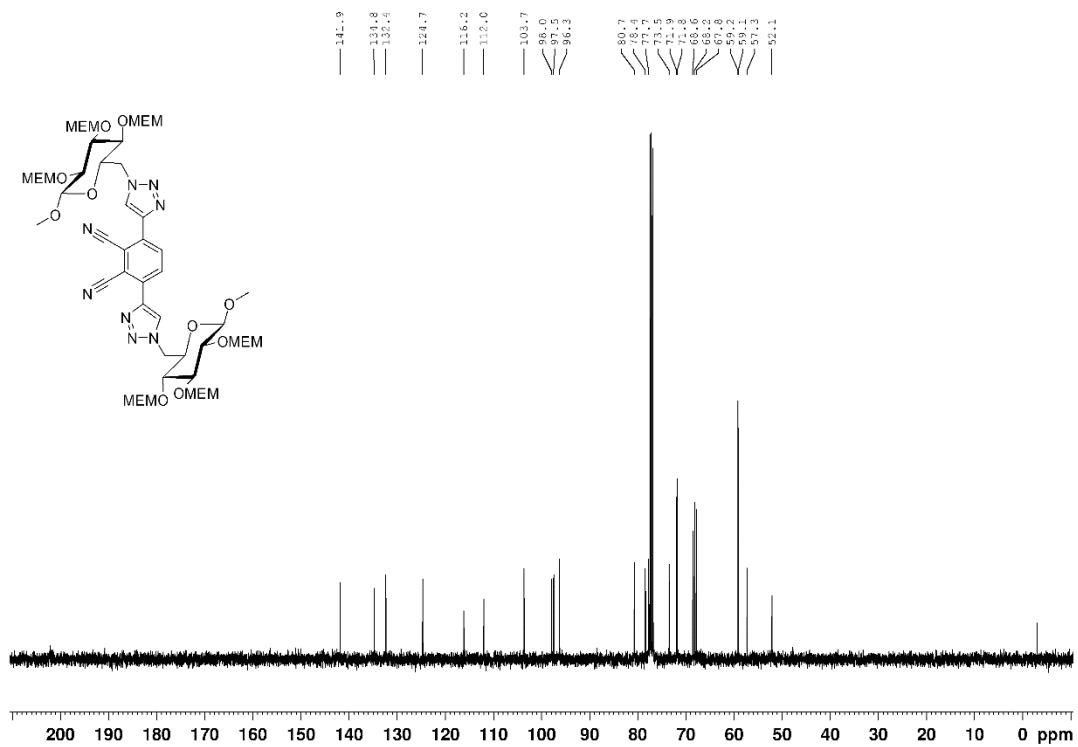
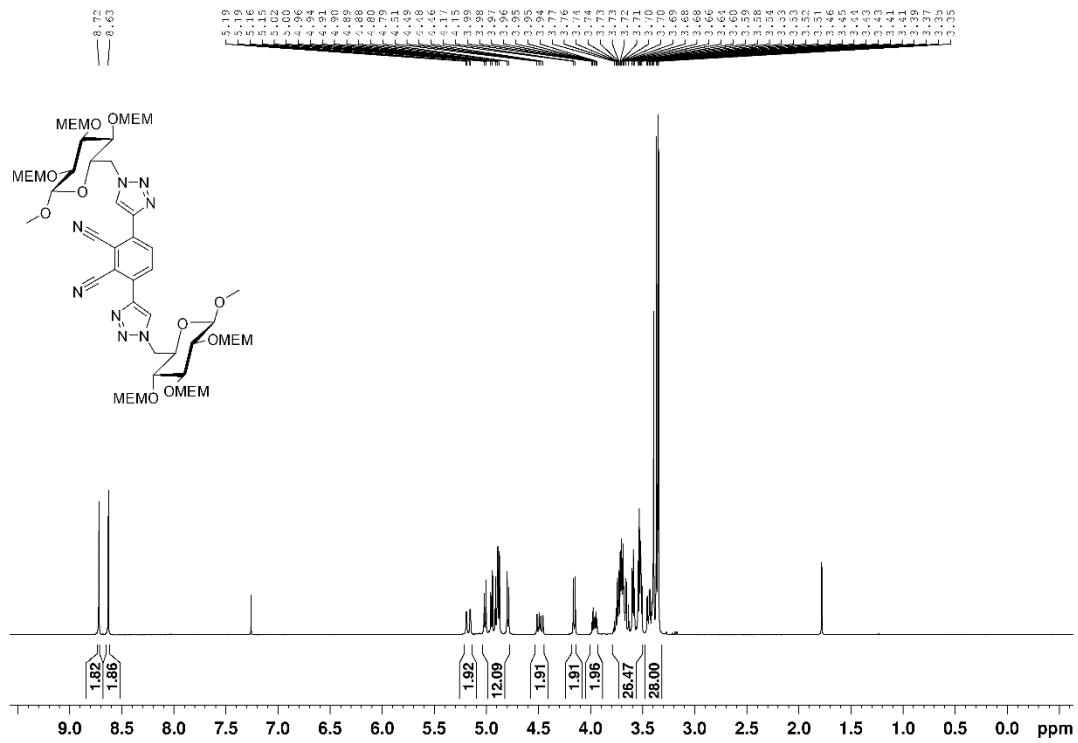
Verbindung 23



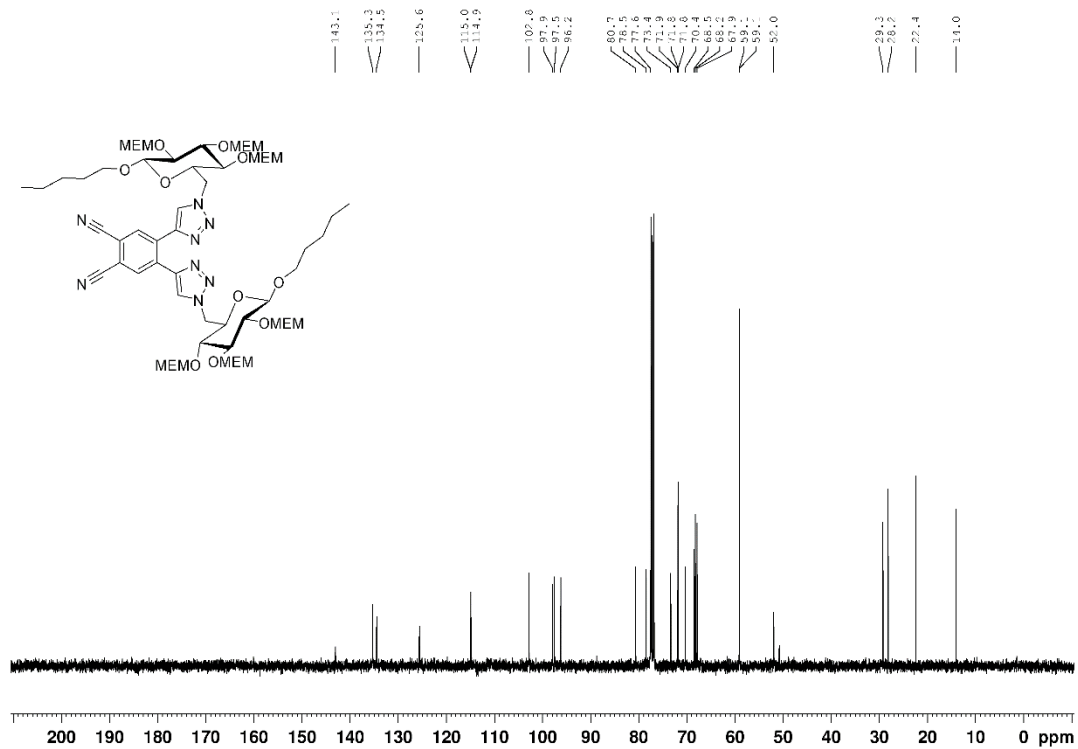
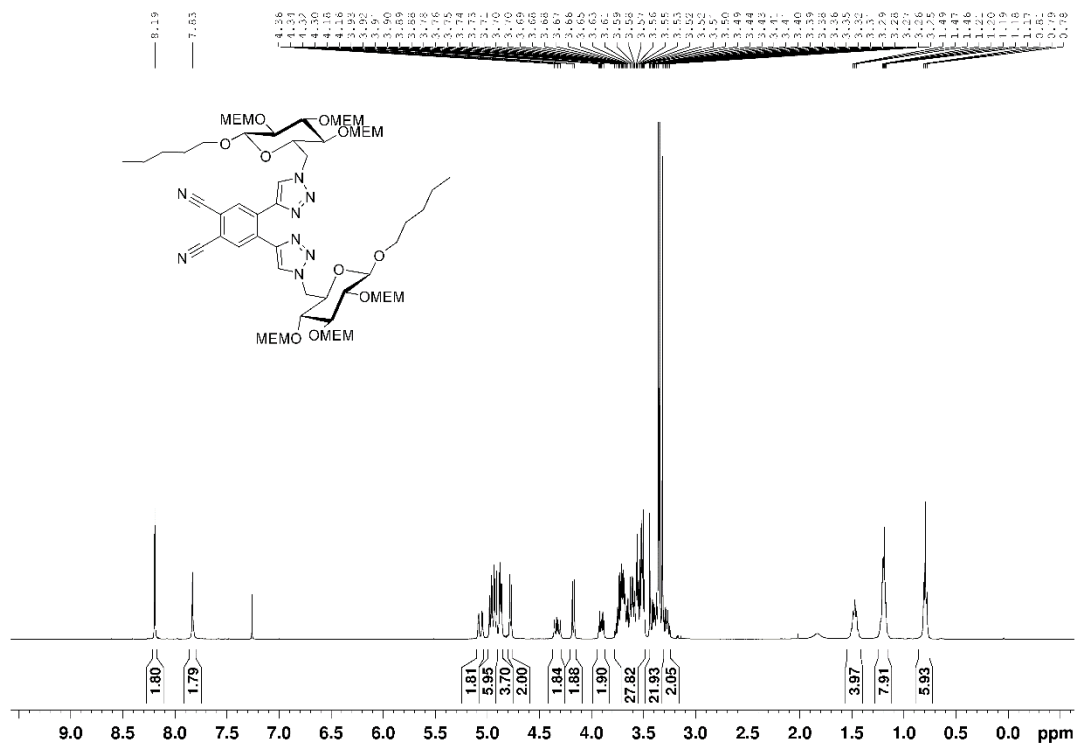
Verbindung 24



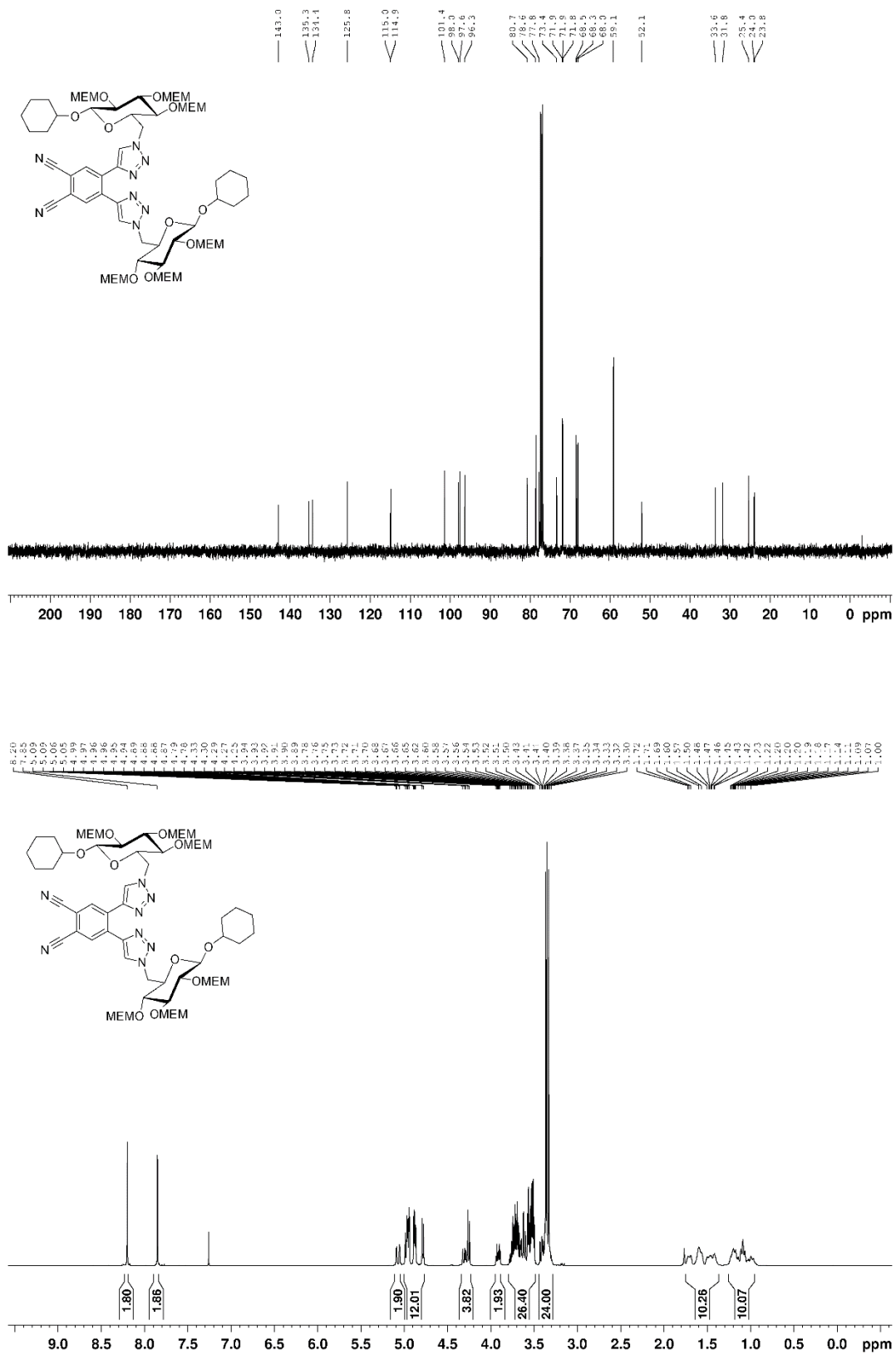
Verbindung 25



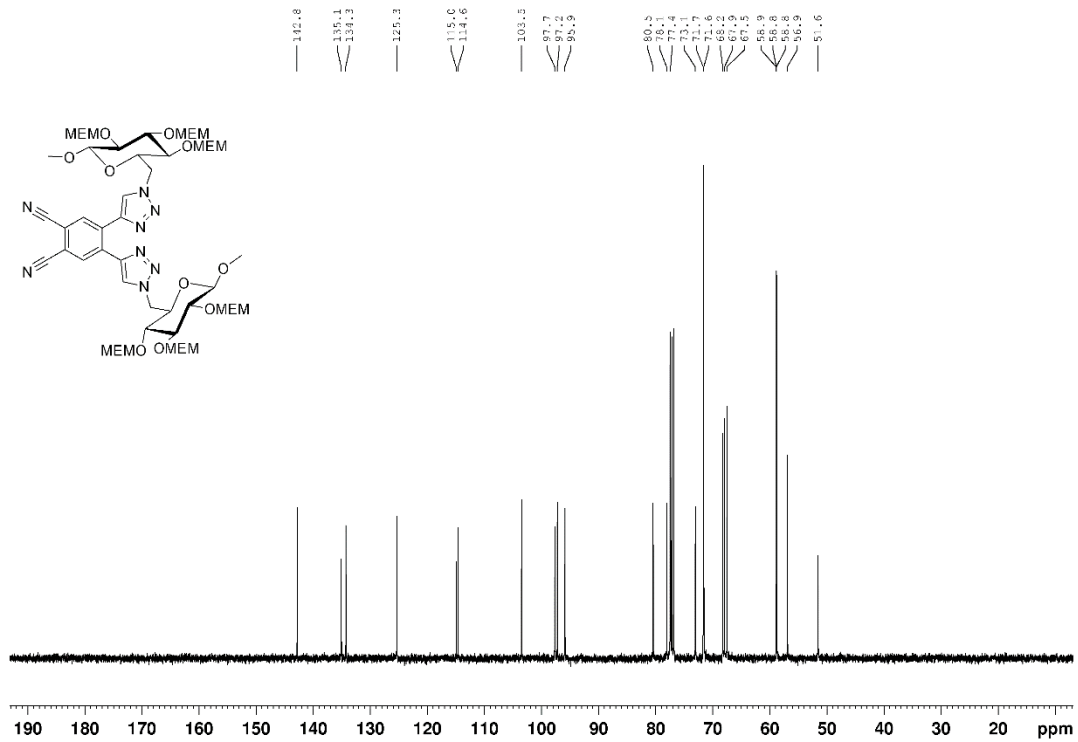
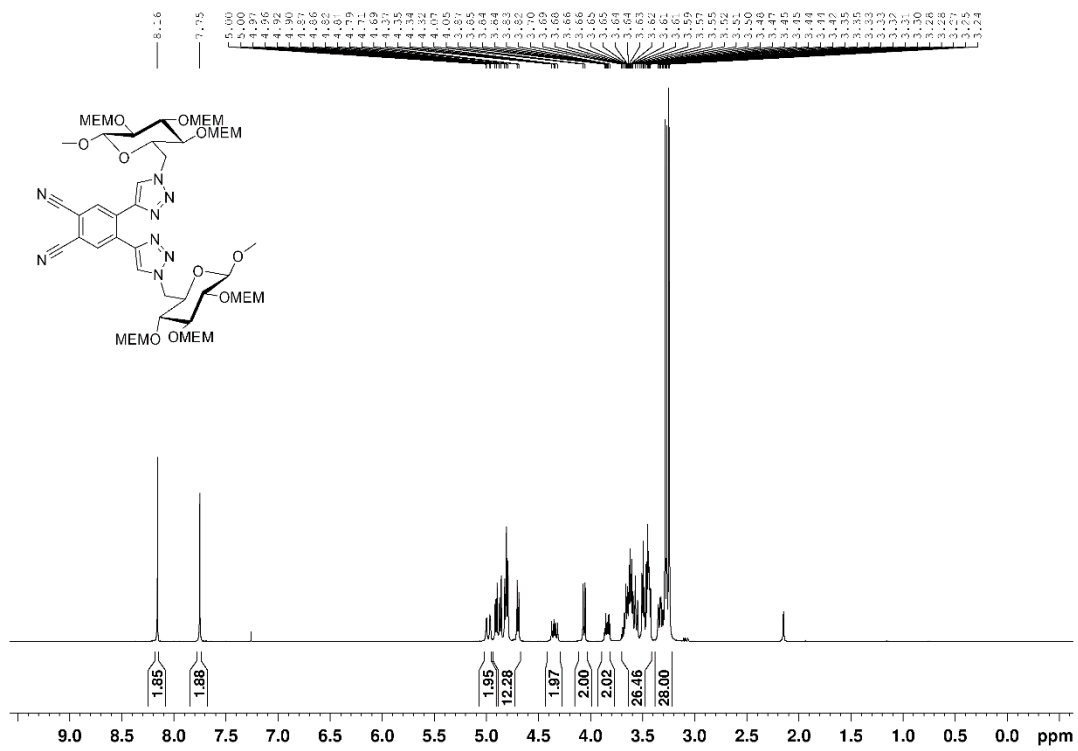
Verbindung 26



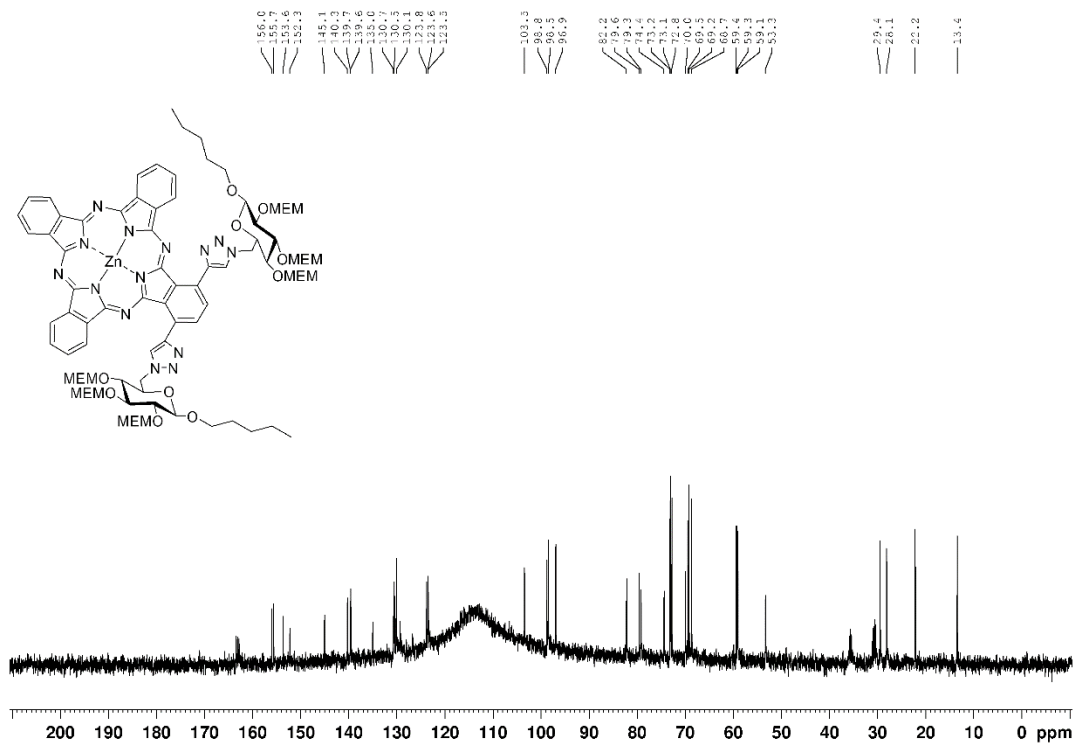
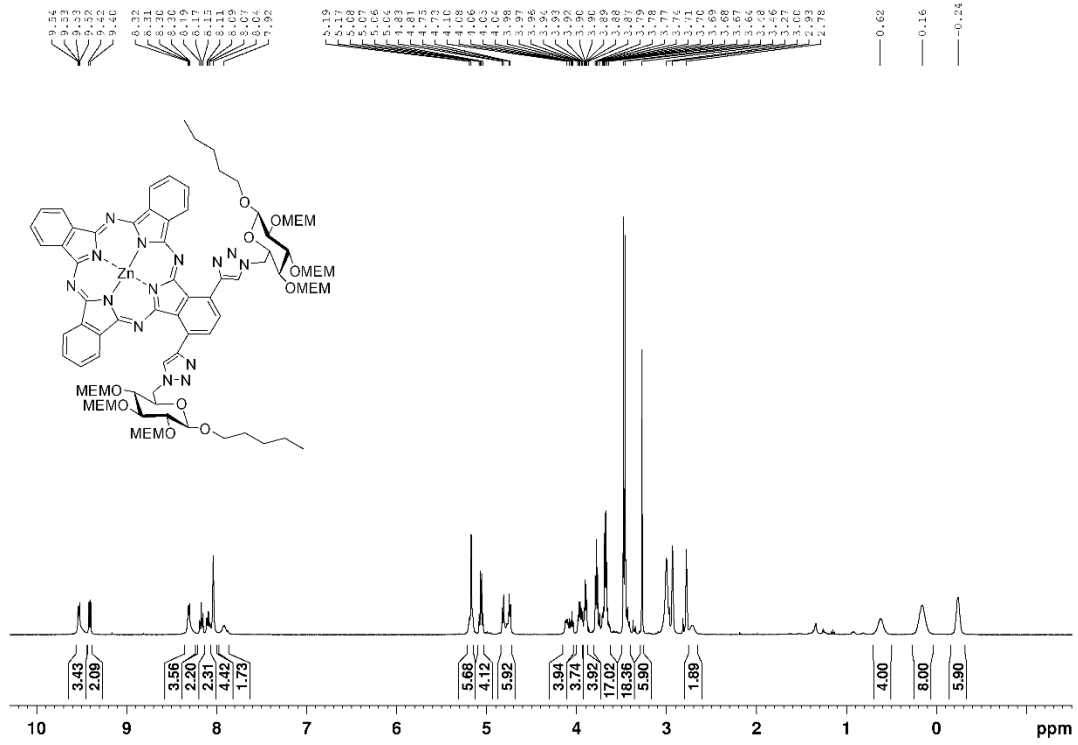
Verbindung 27



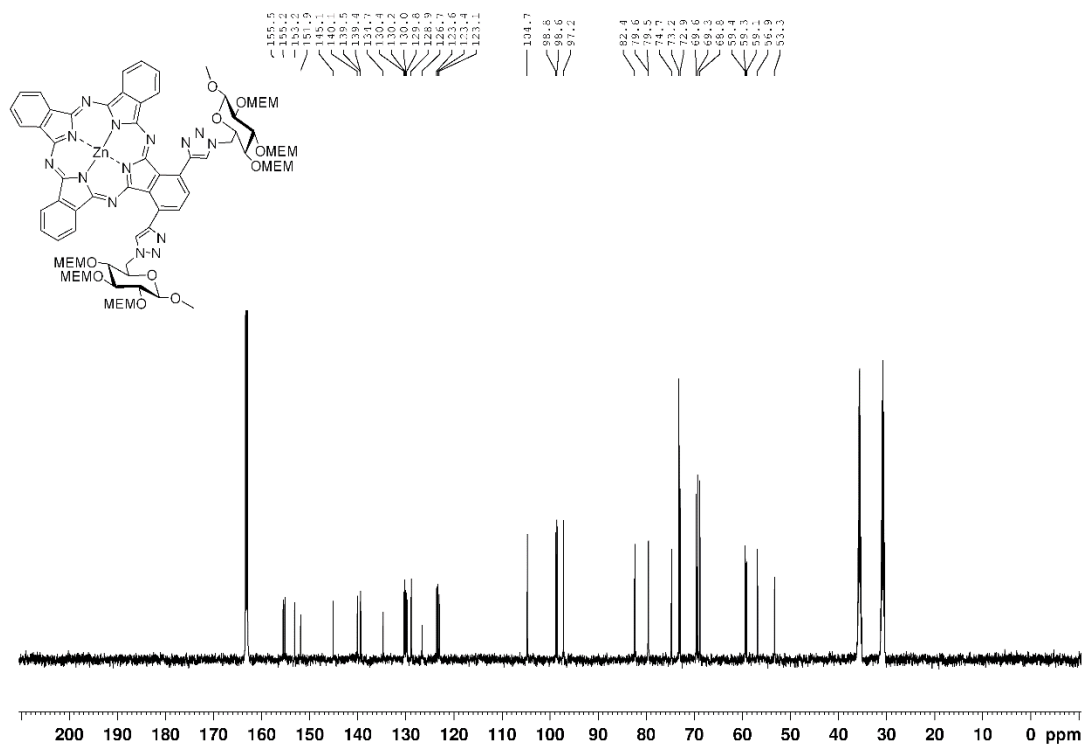
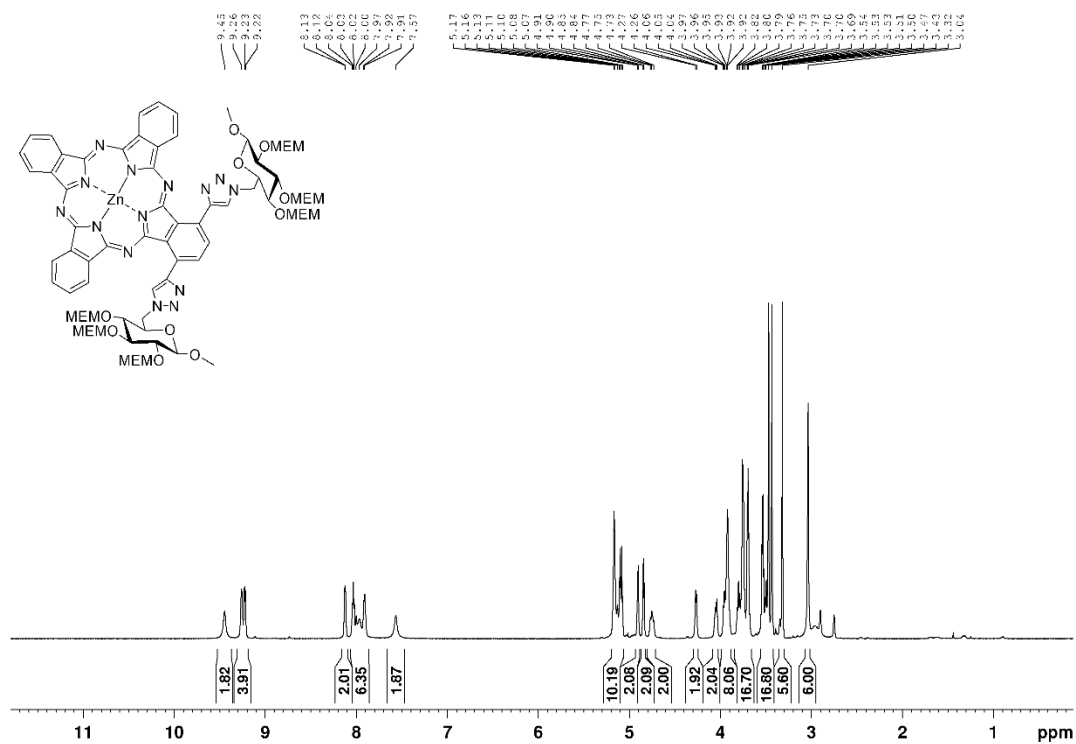
Verbindung 28



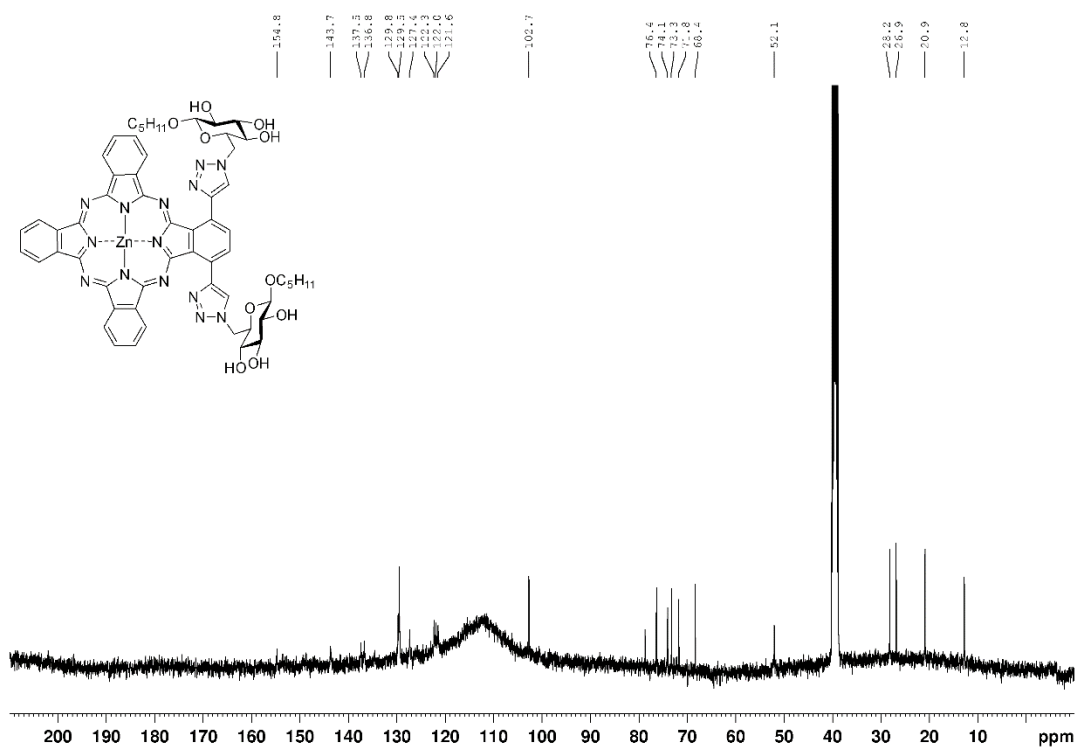
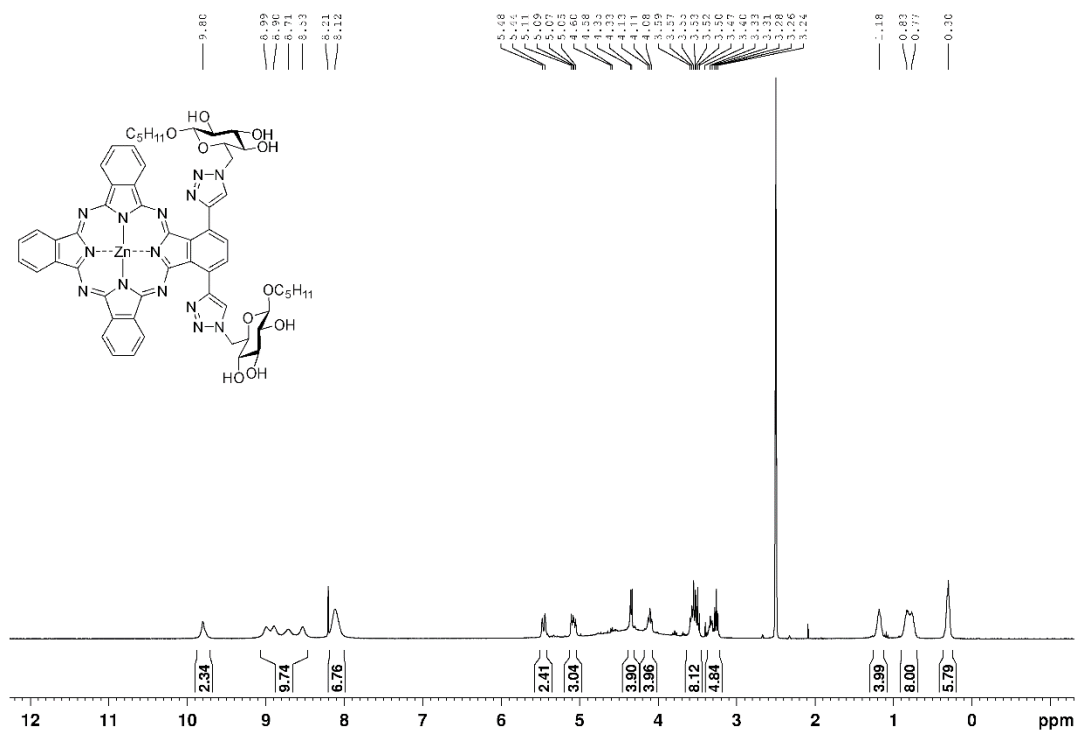
Verbindung 29



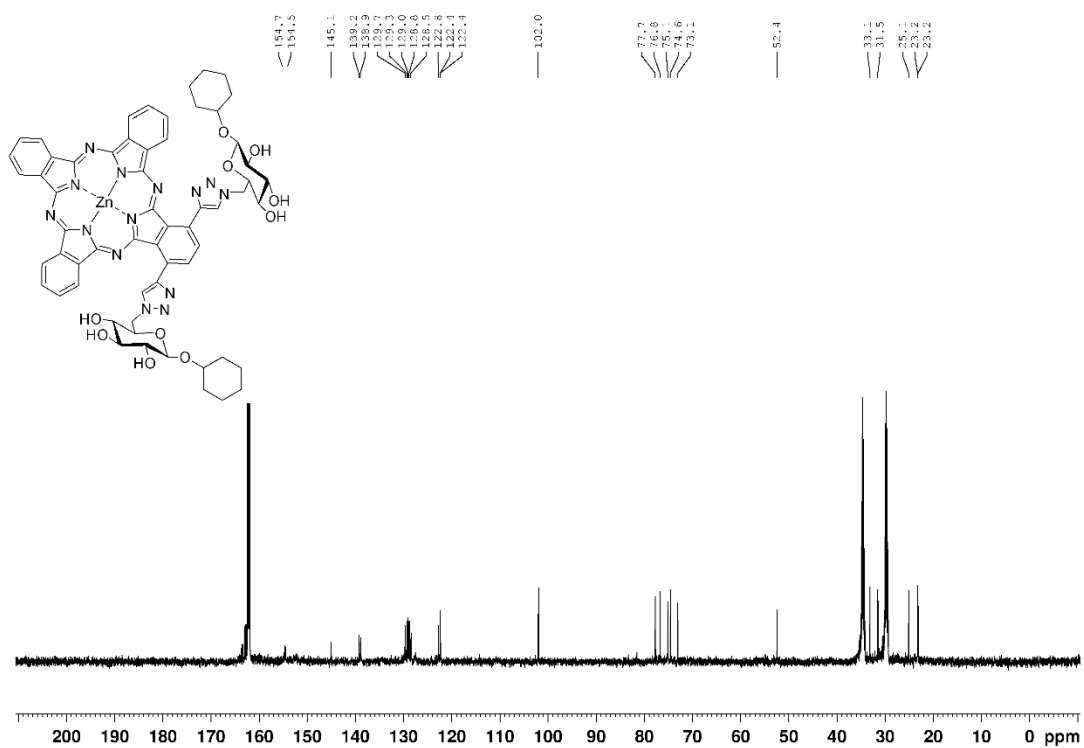
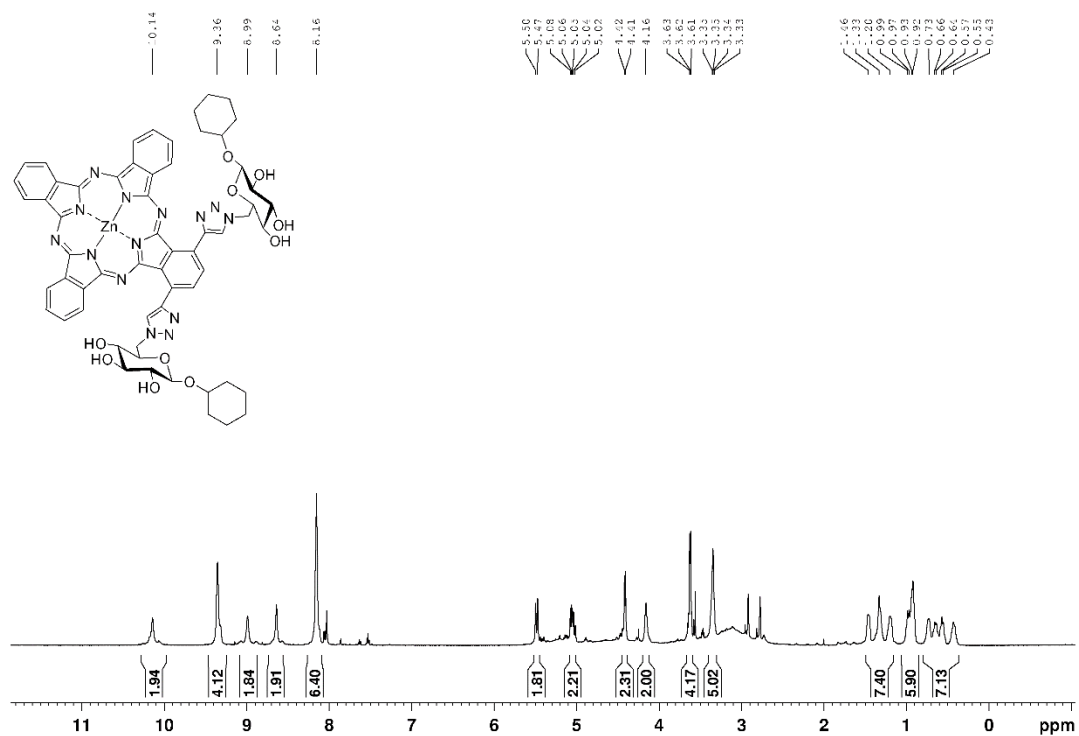
Verbindung 31



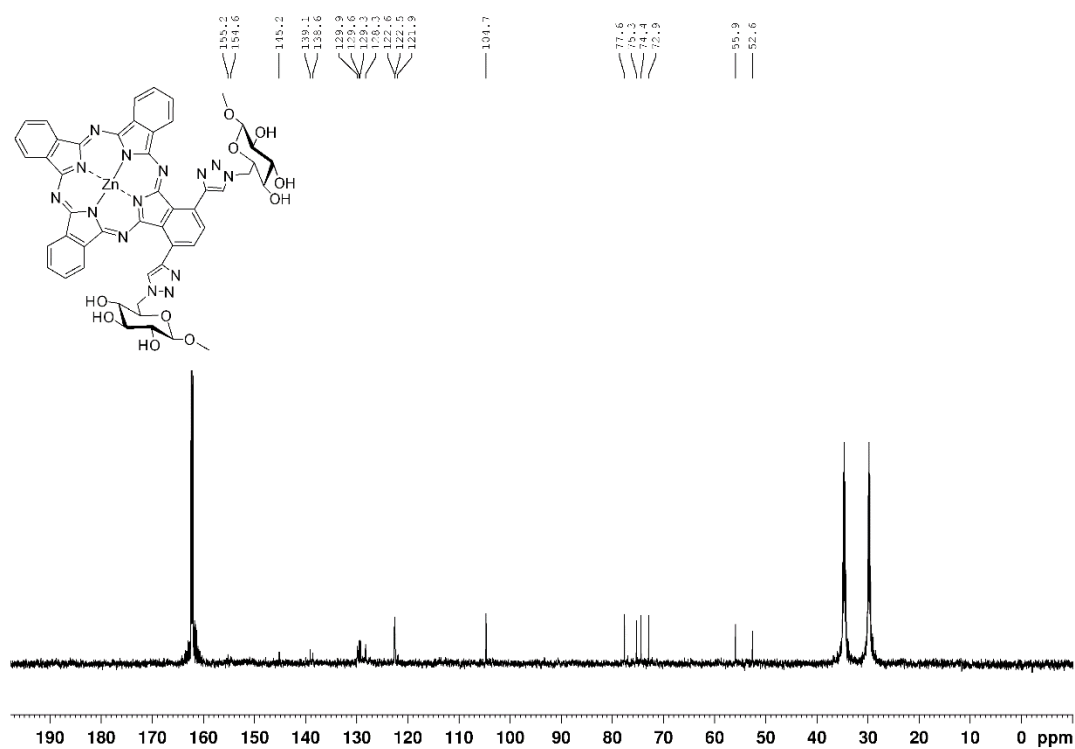
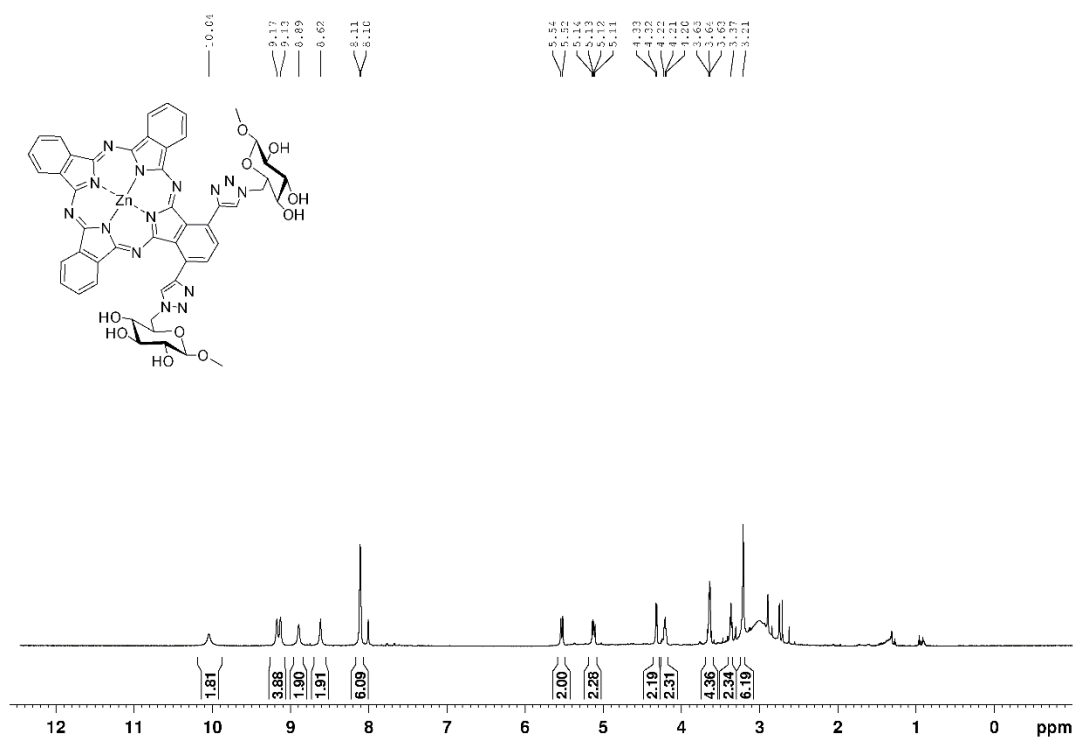
Verbindung 32



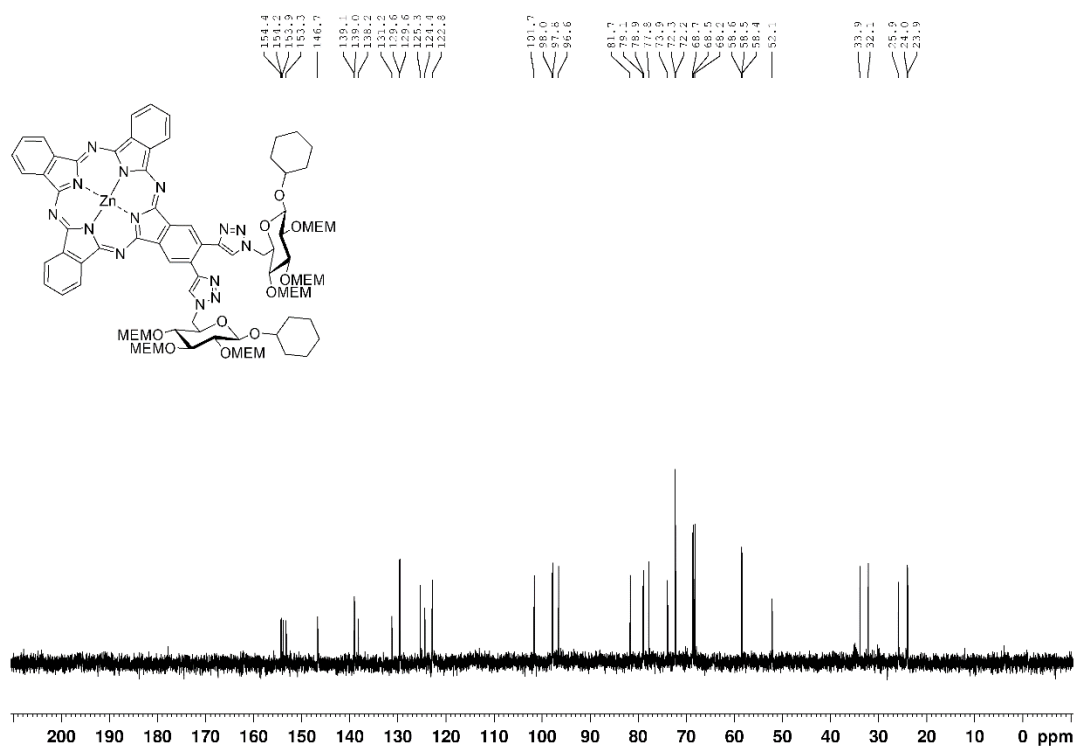
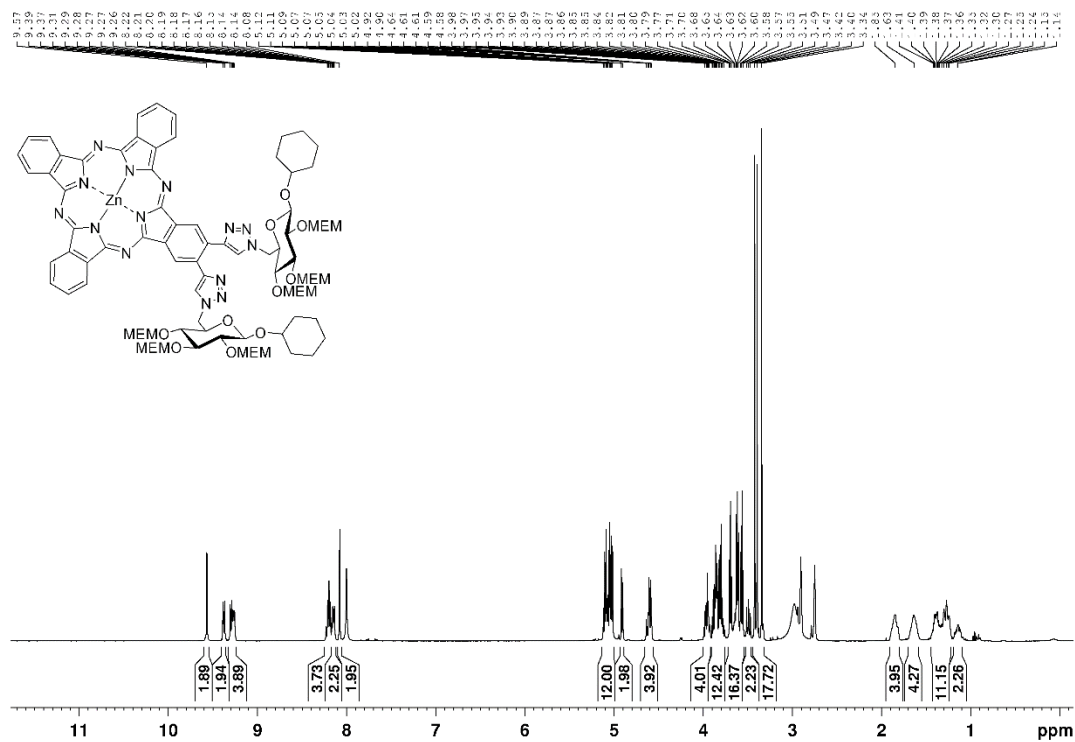
Verbindung 33



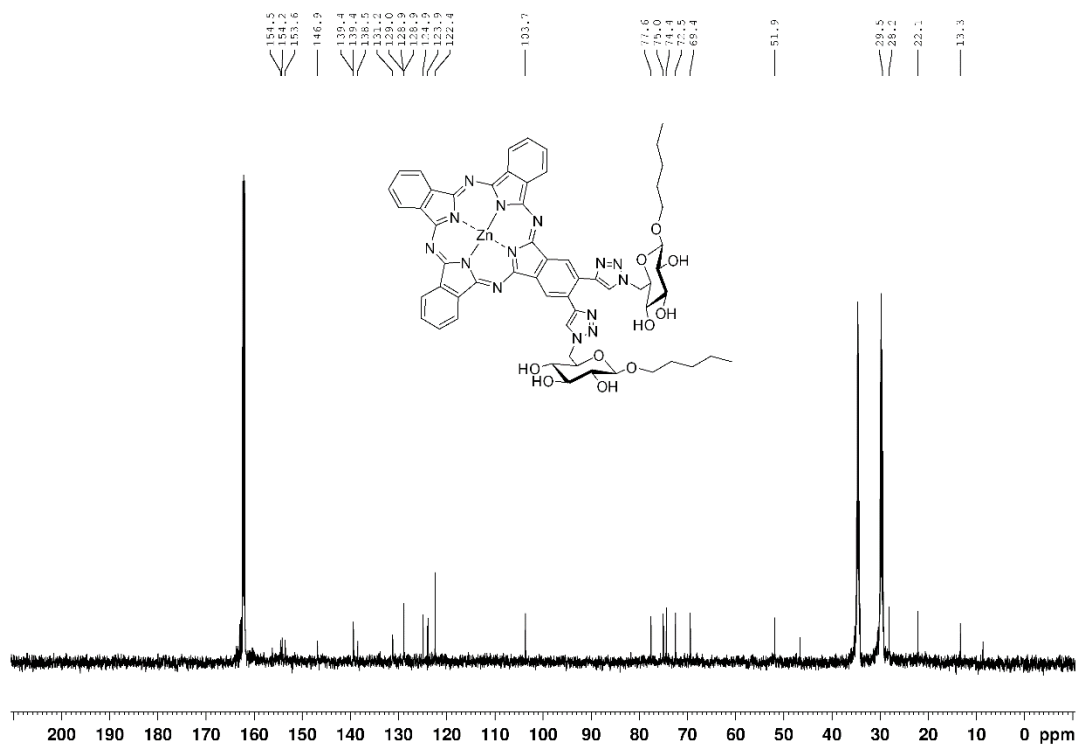
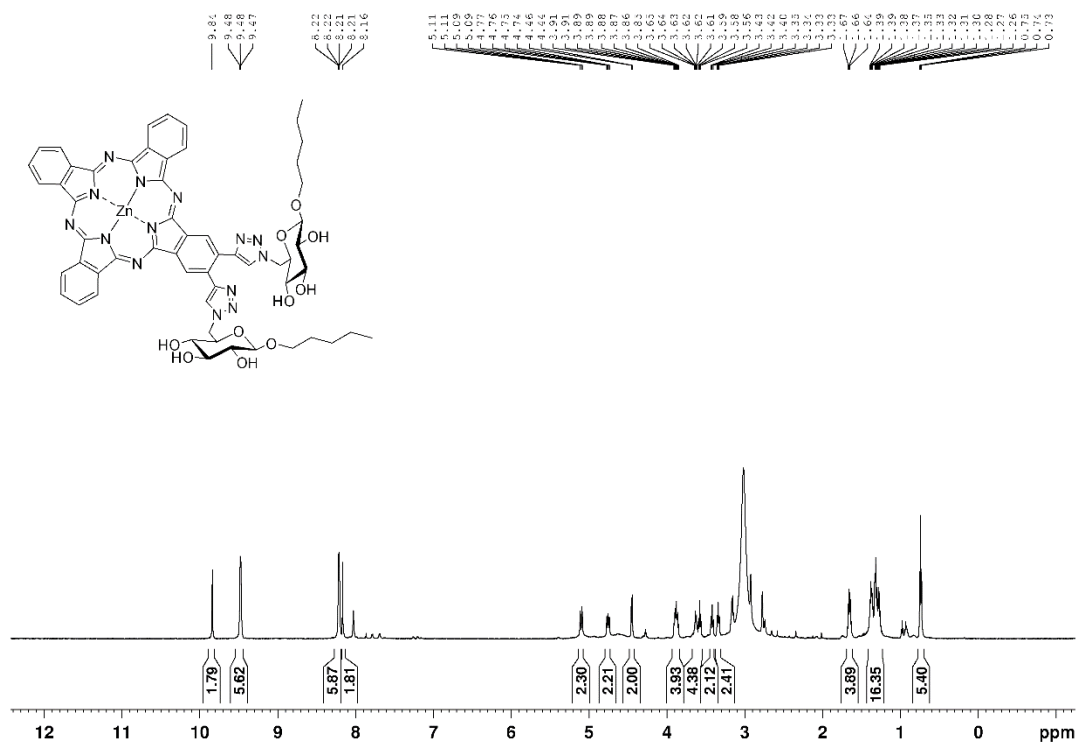
Verbindung 34



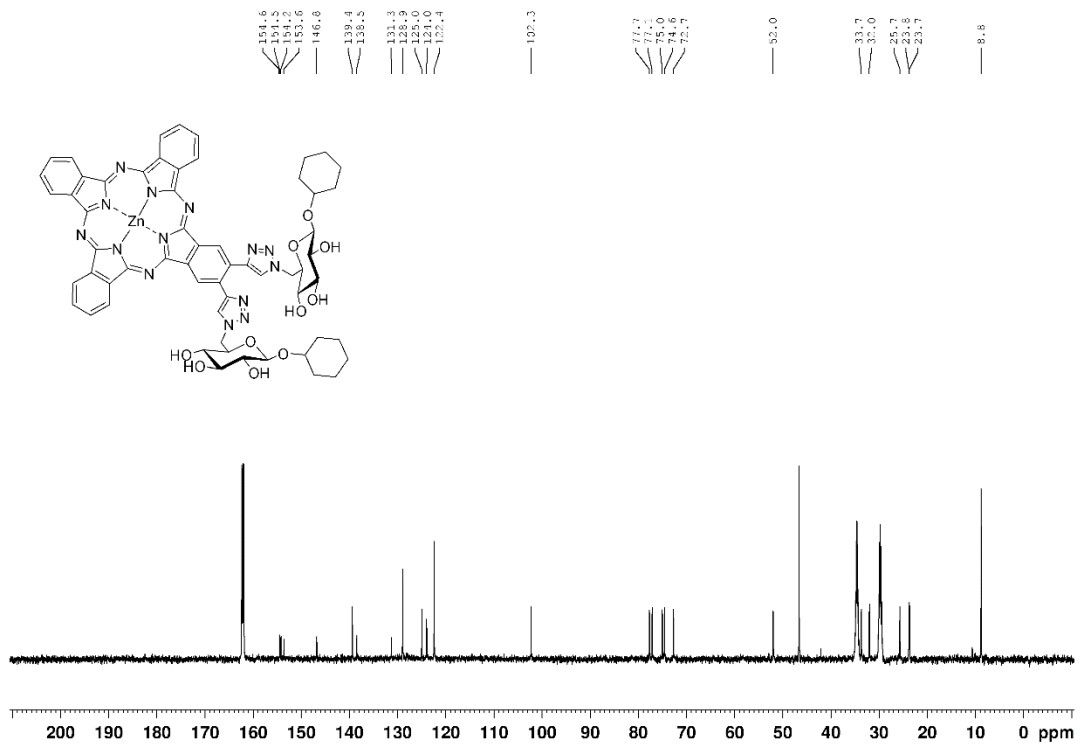
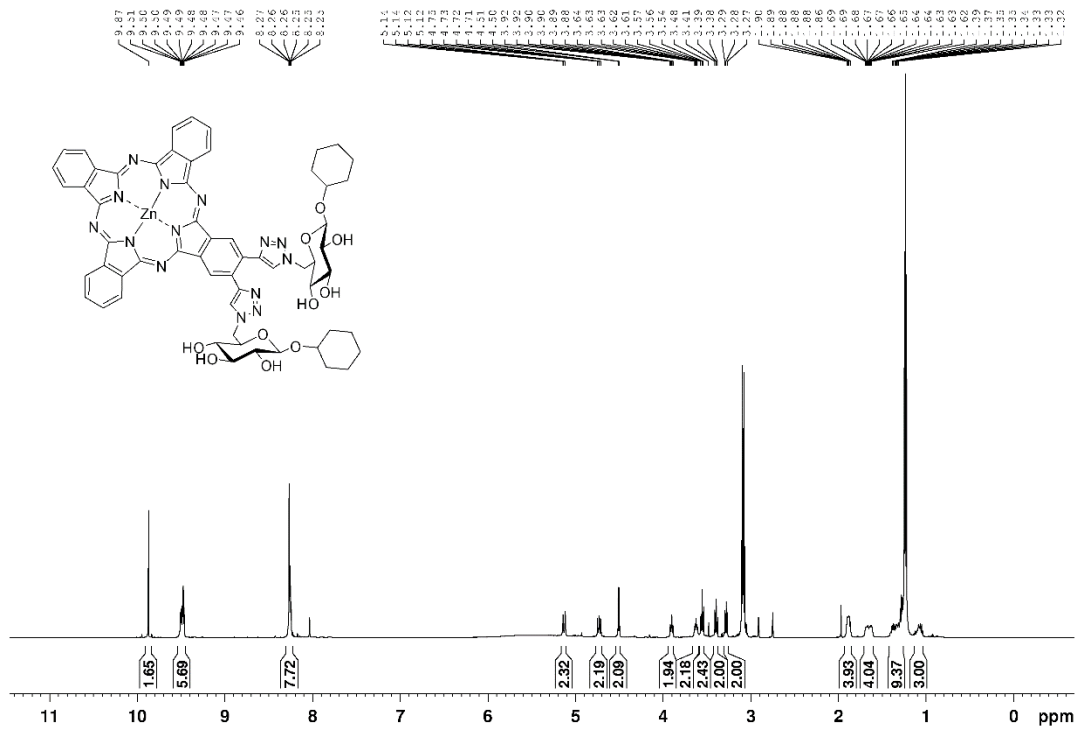
Verbindung 36



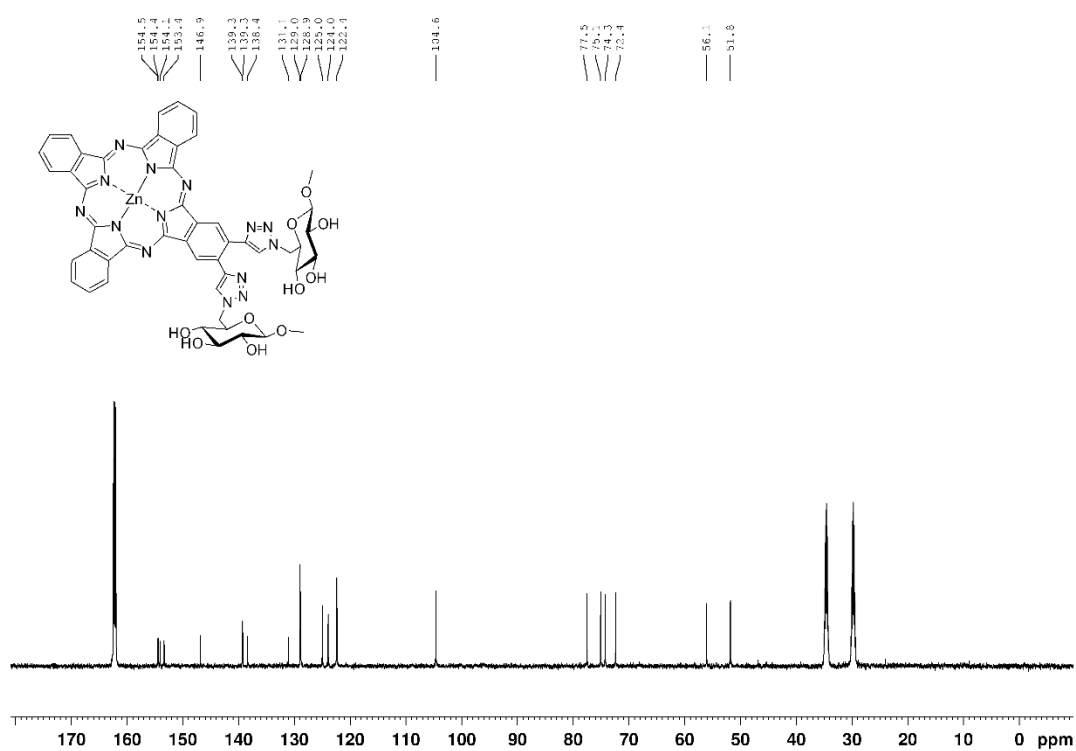
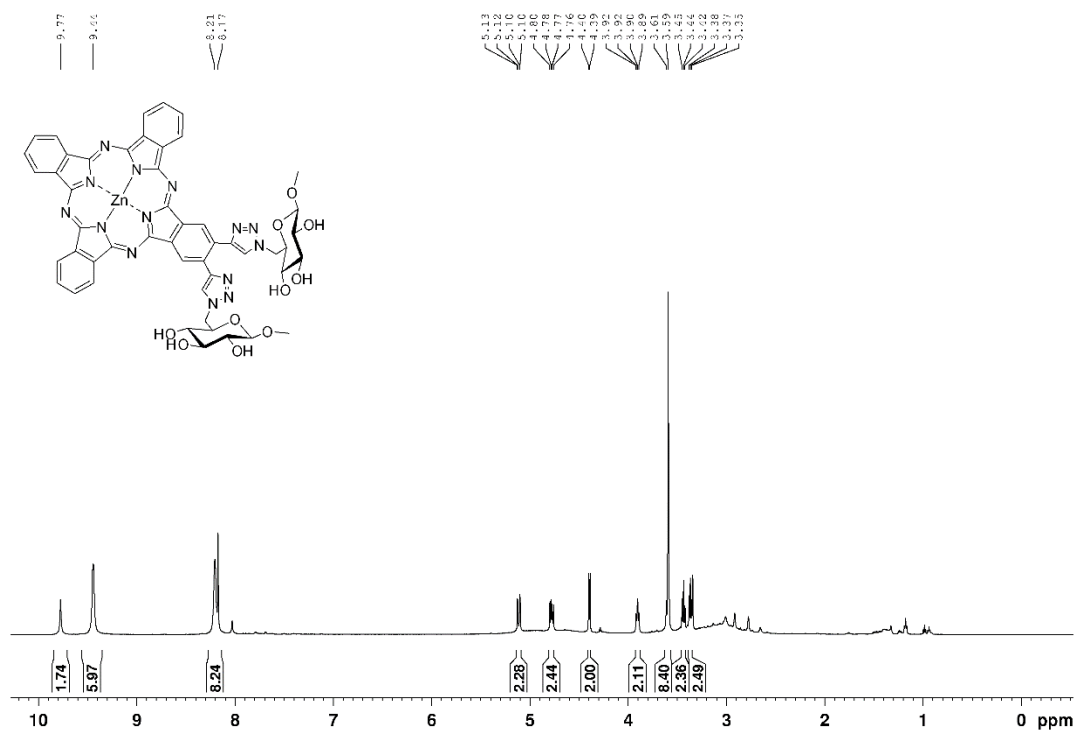
Verbindung 38



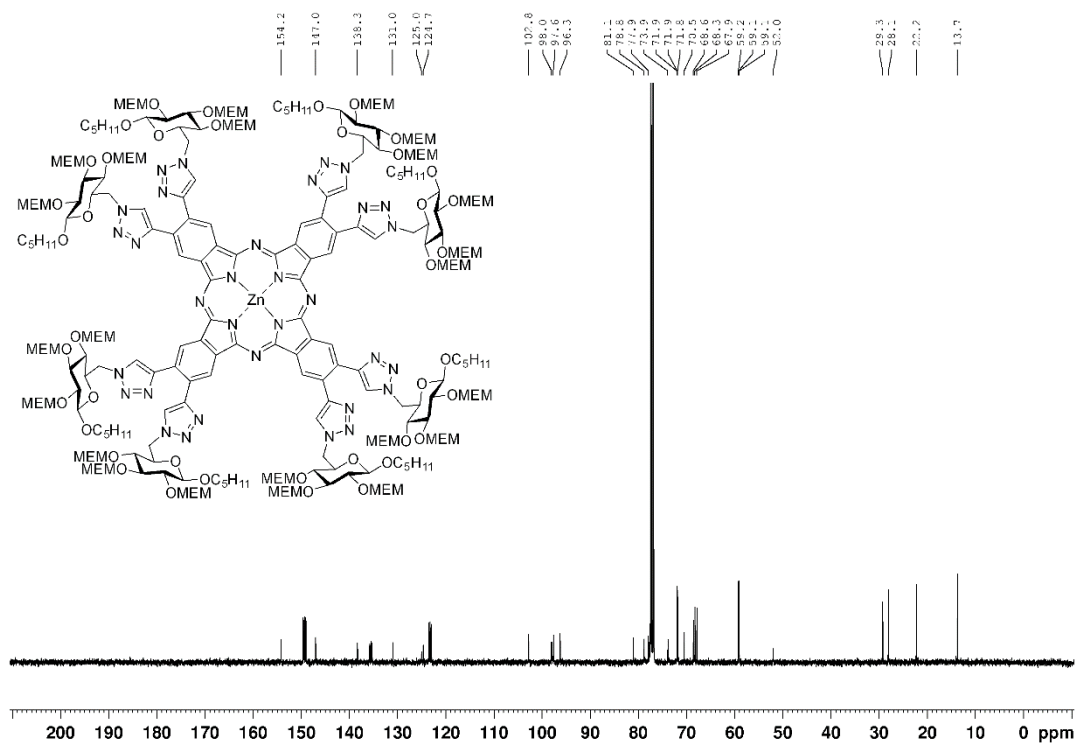
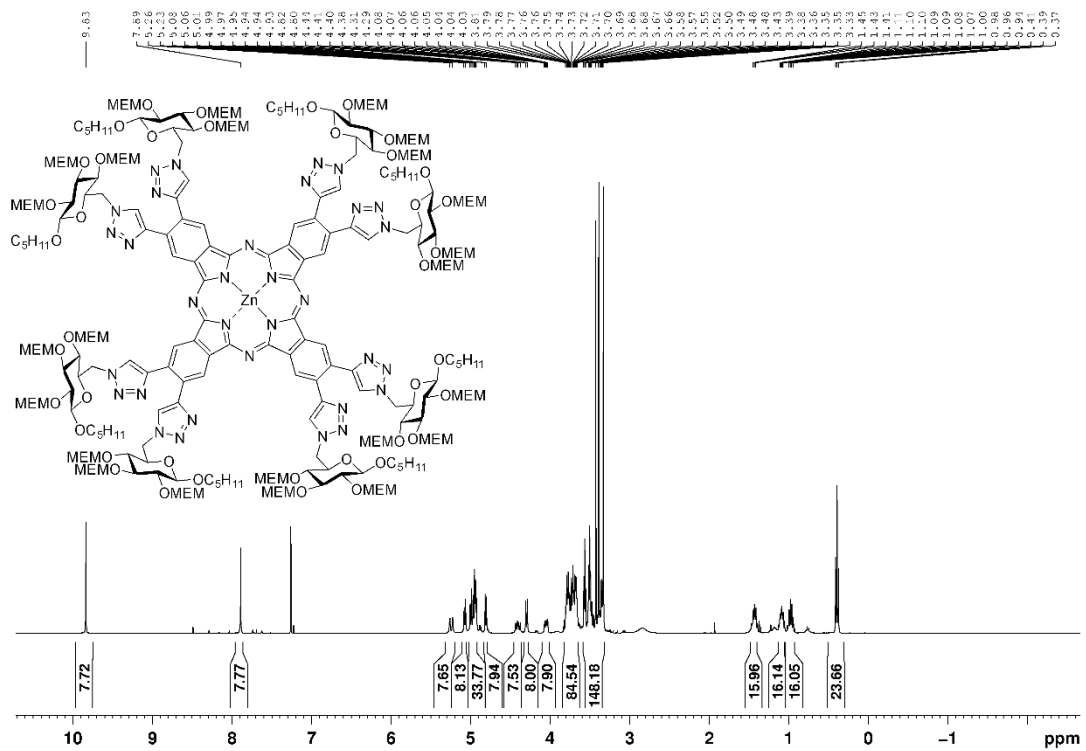
Verbindung 39



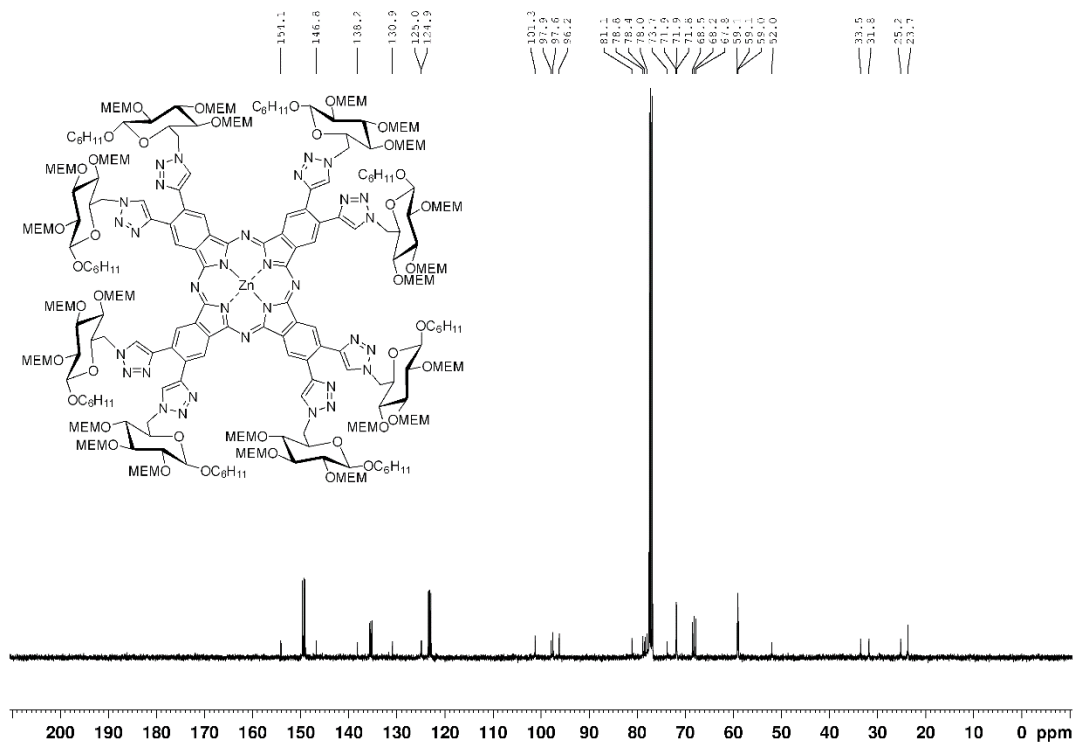
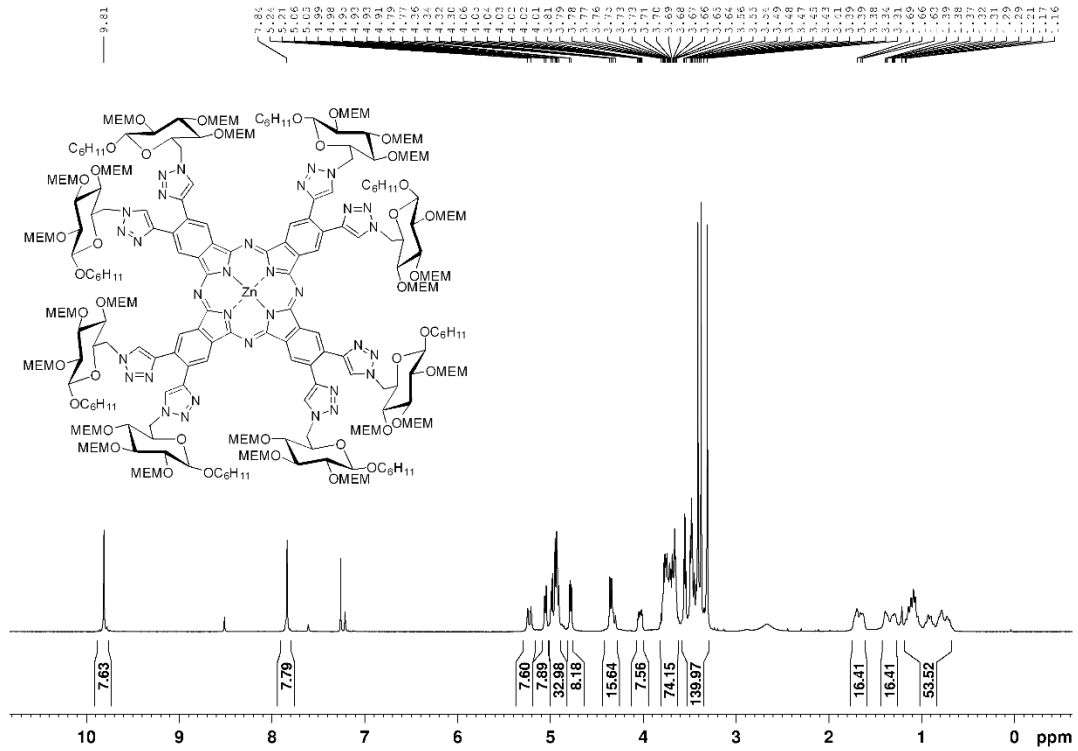
Verbindung 40



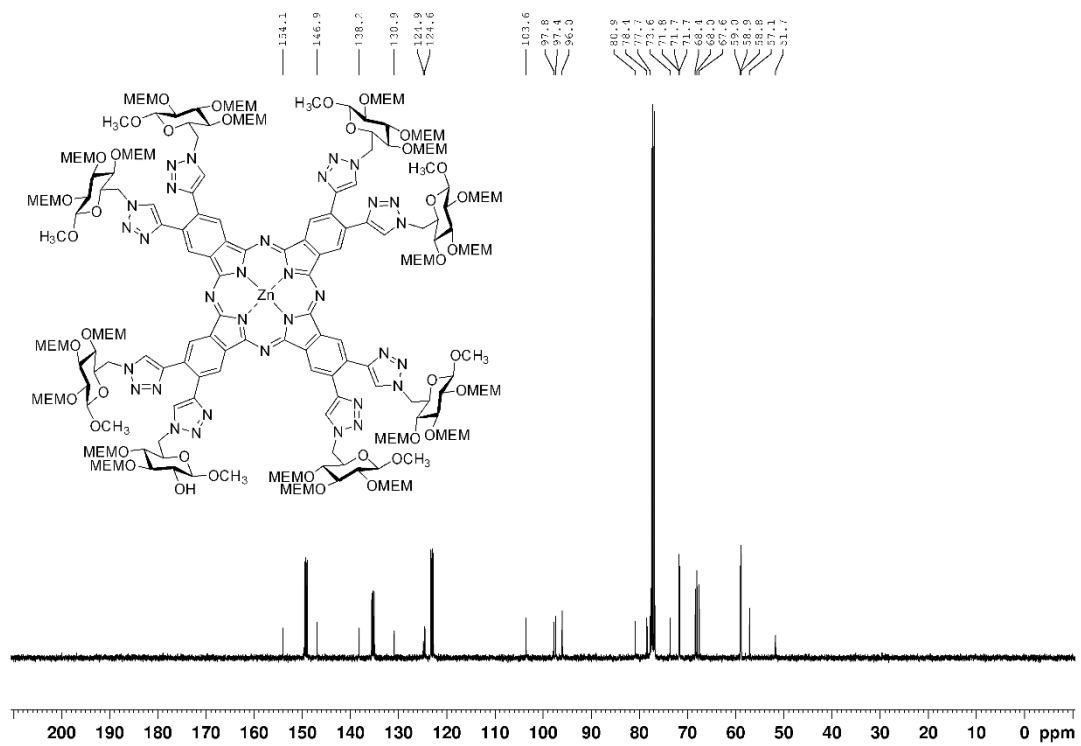
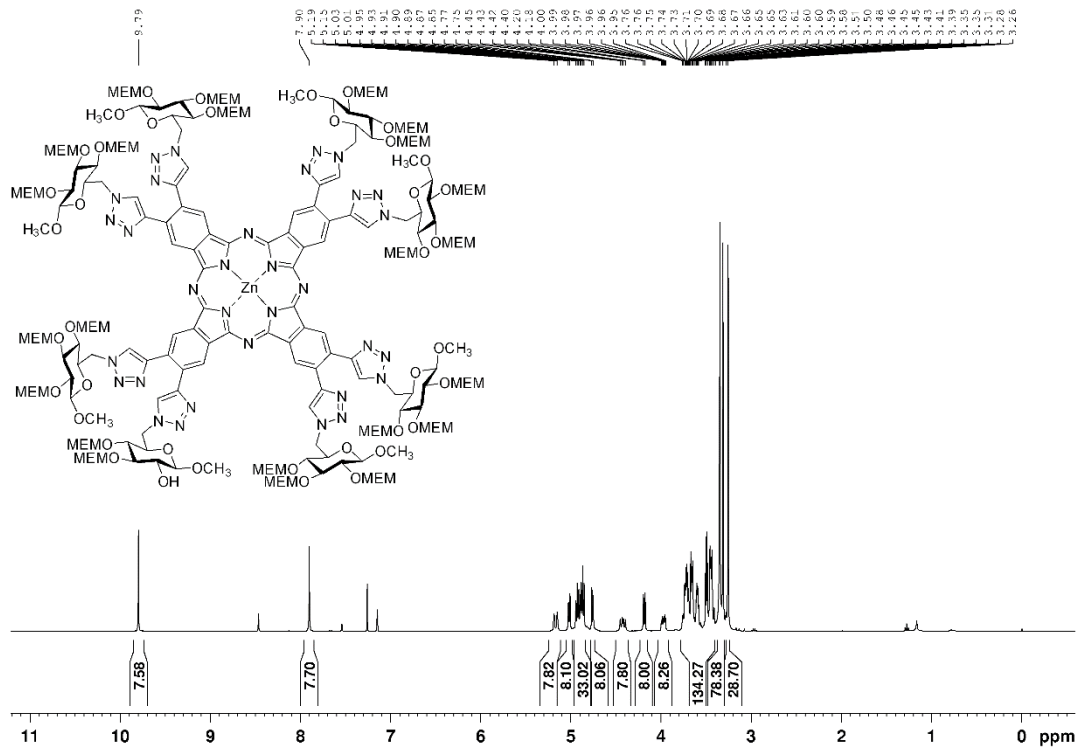
Verbindung 41



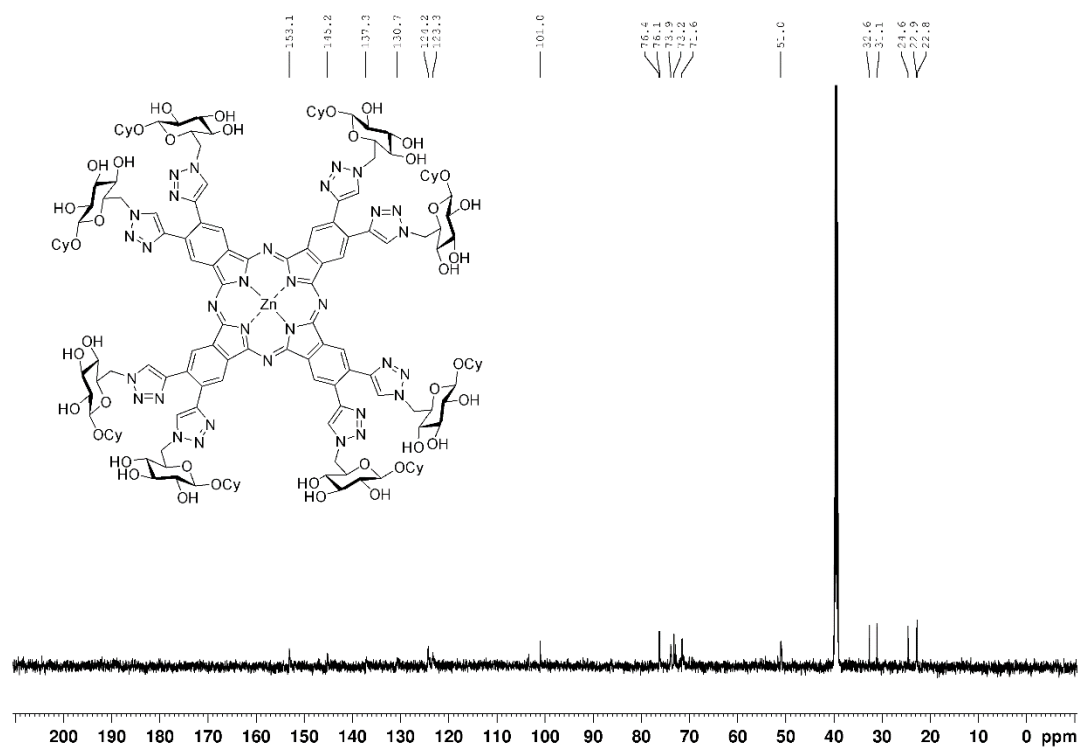
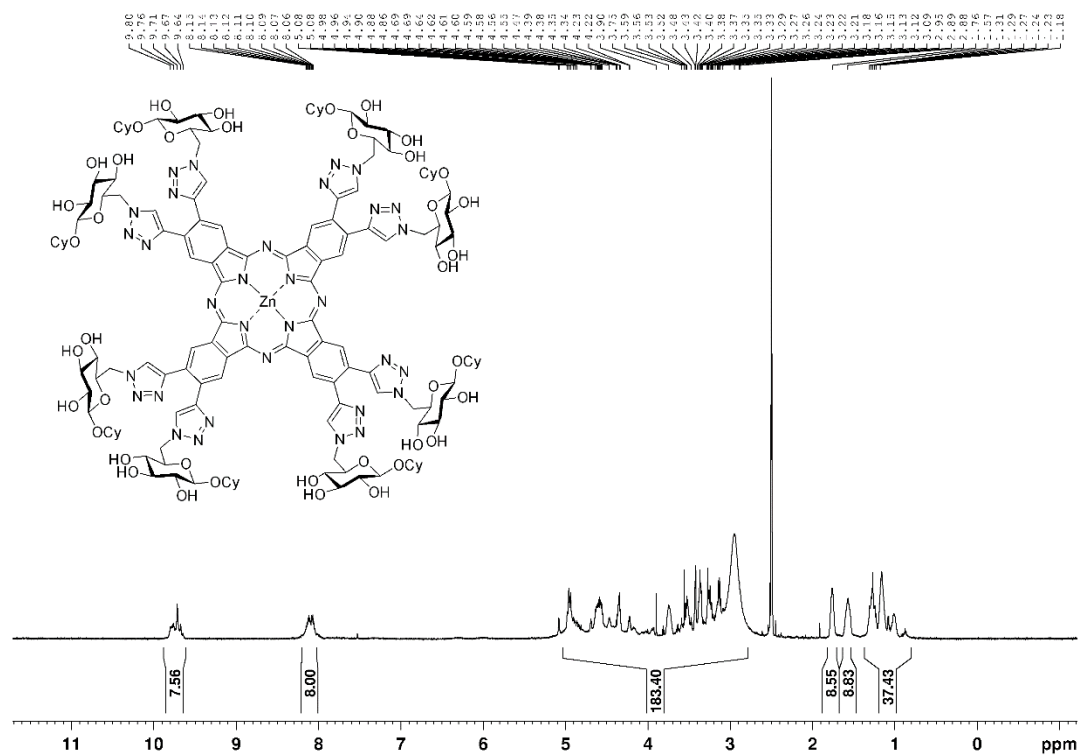
Verbindung 42



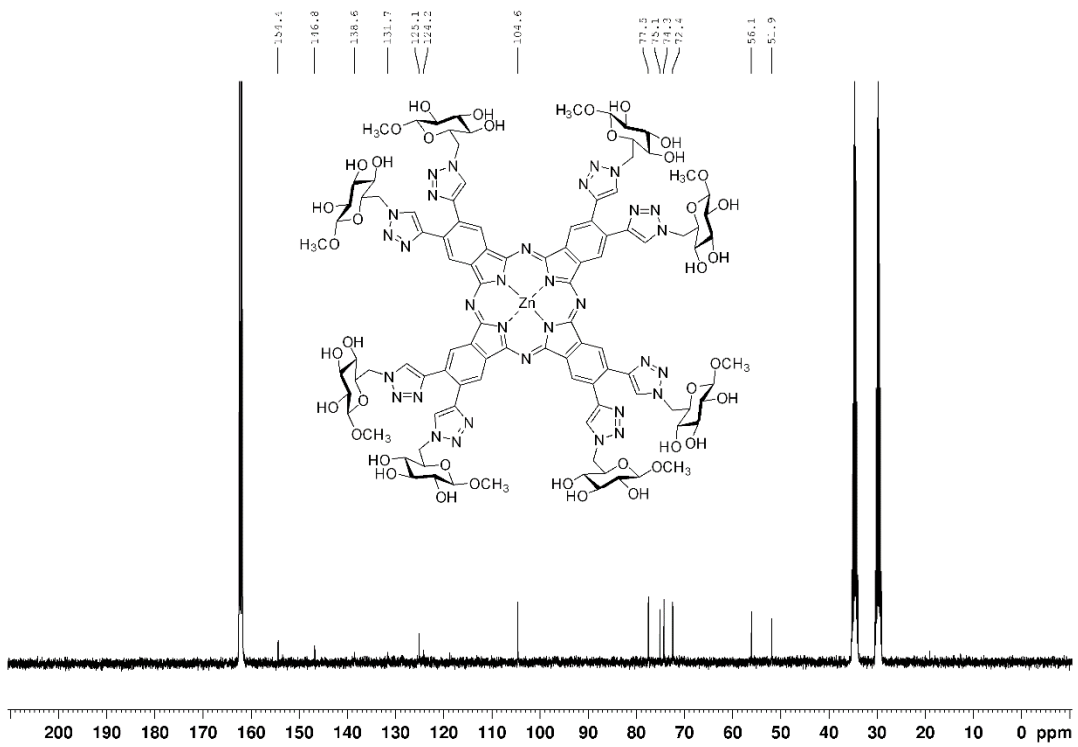
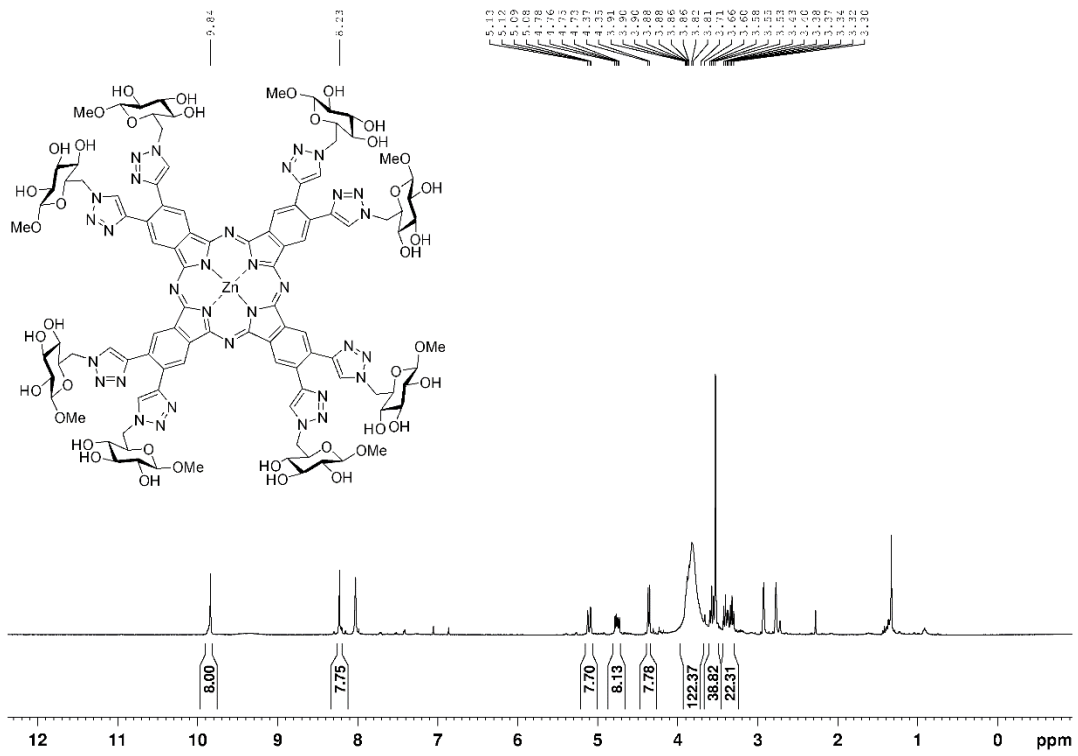
Verbindung 43



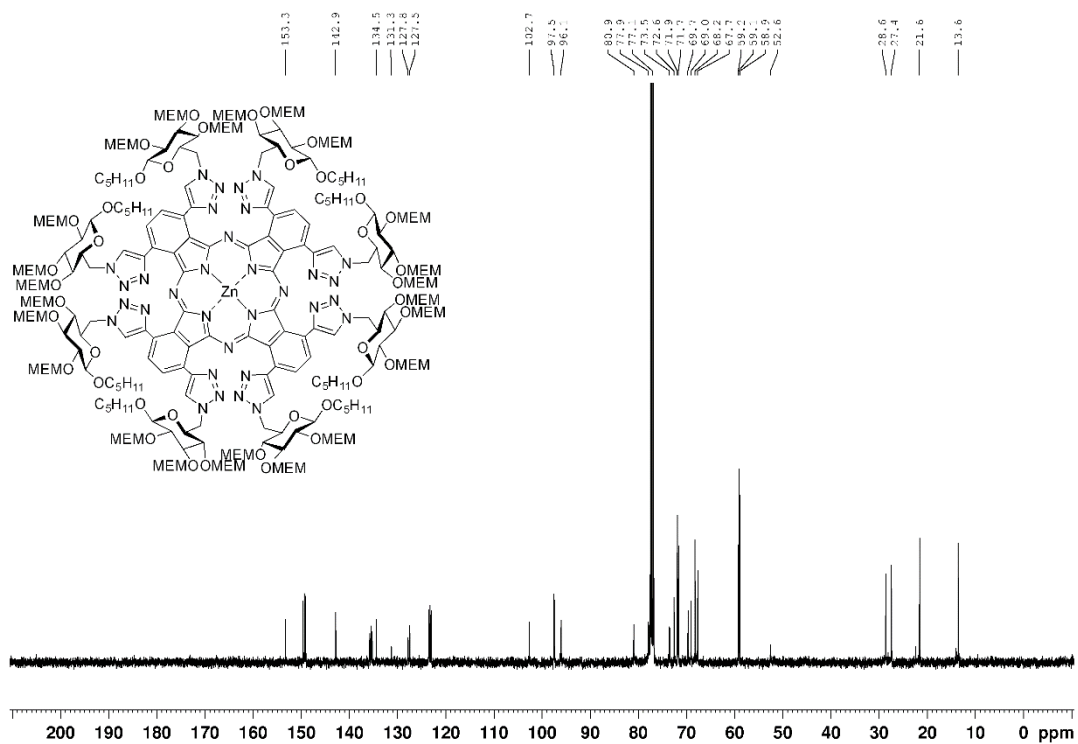
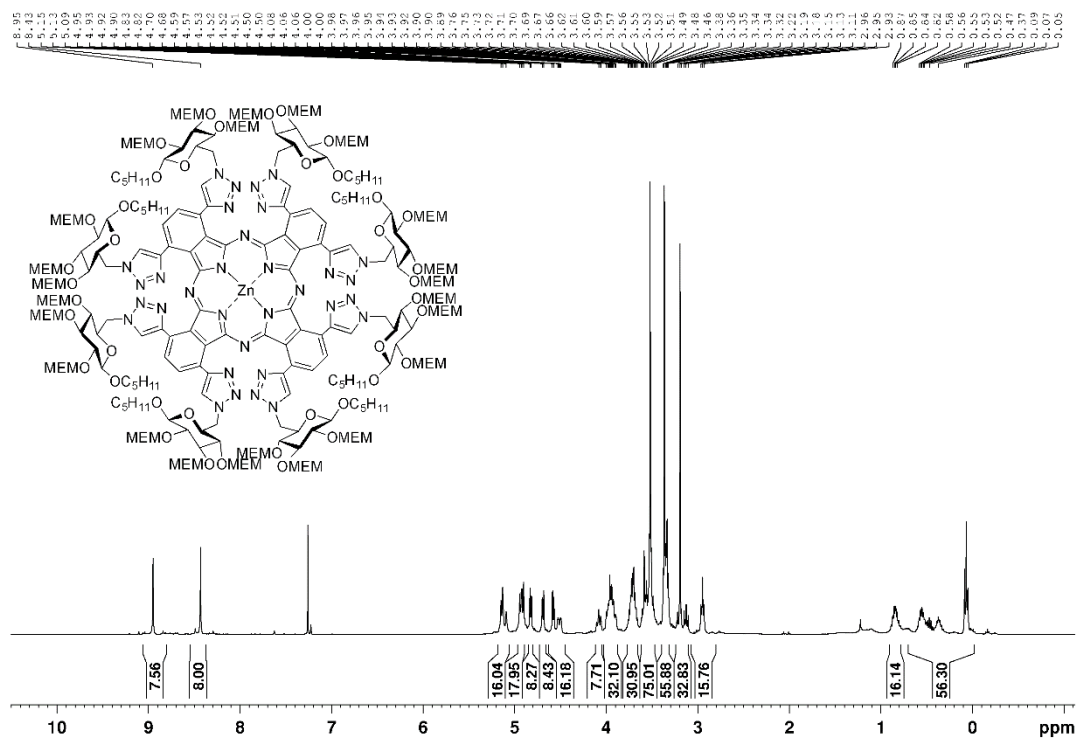
Verbindung 45



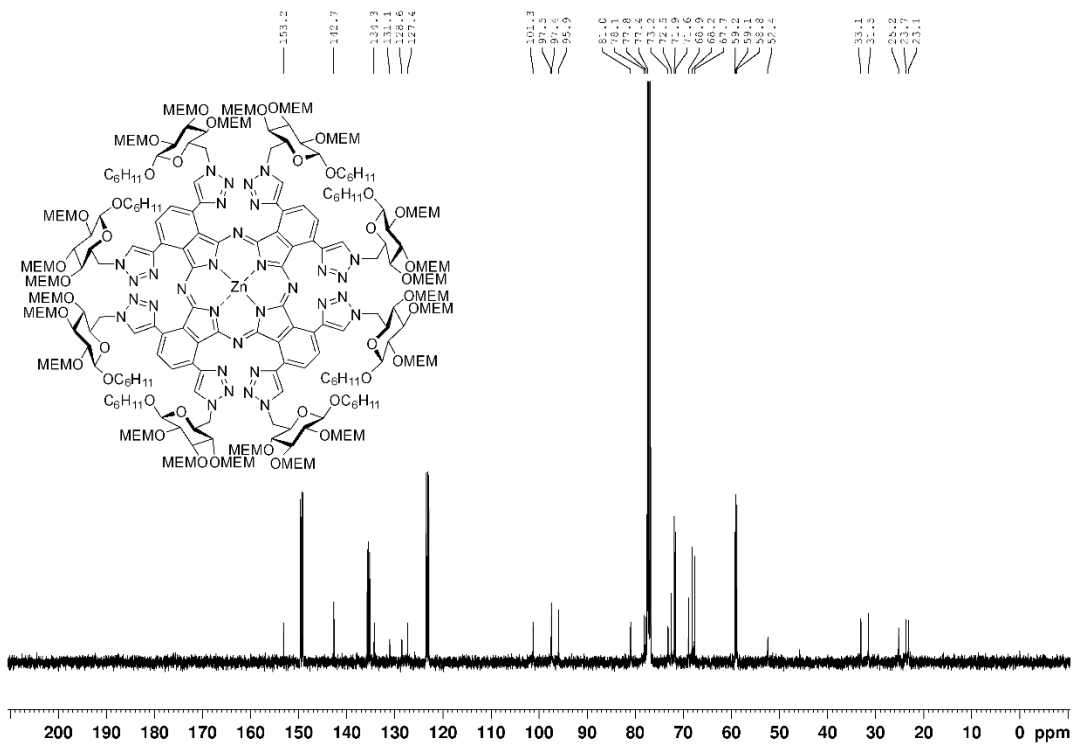
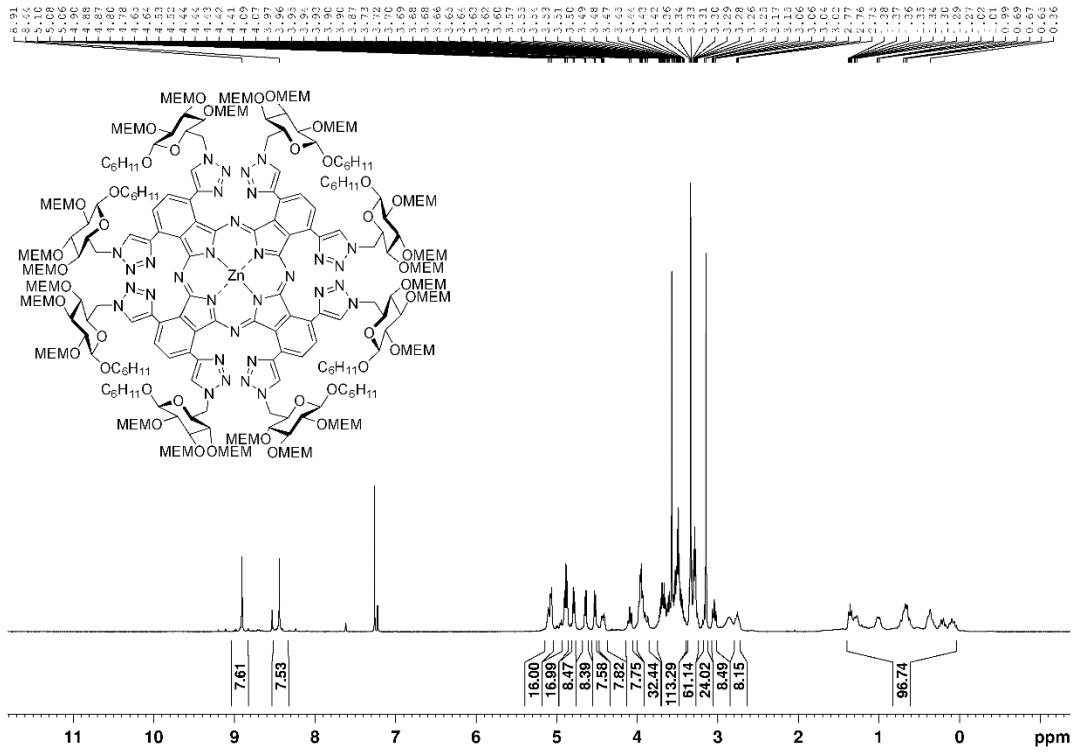
Verbindung 46



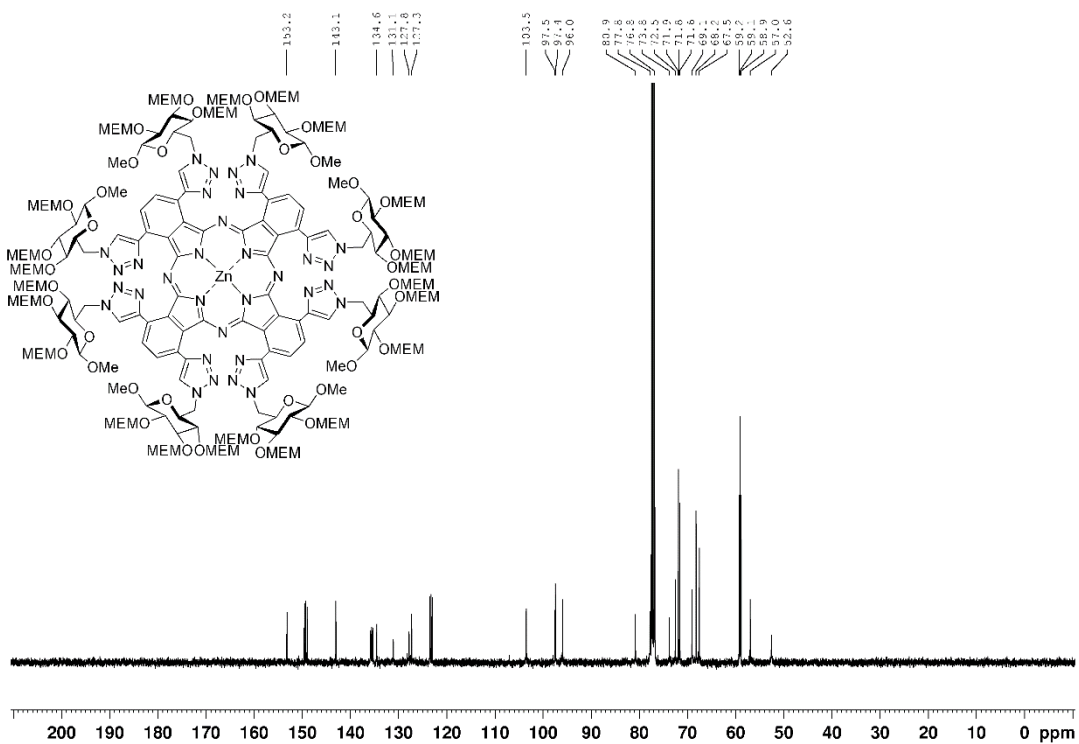
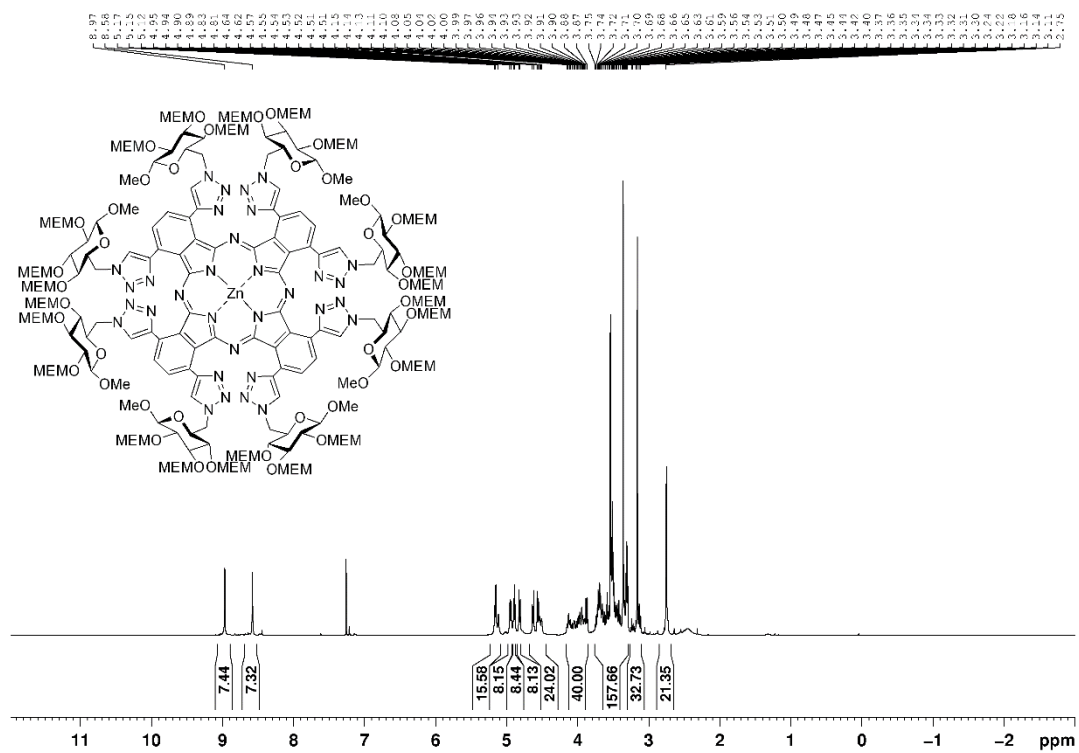
Verbindung 47



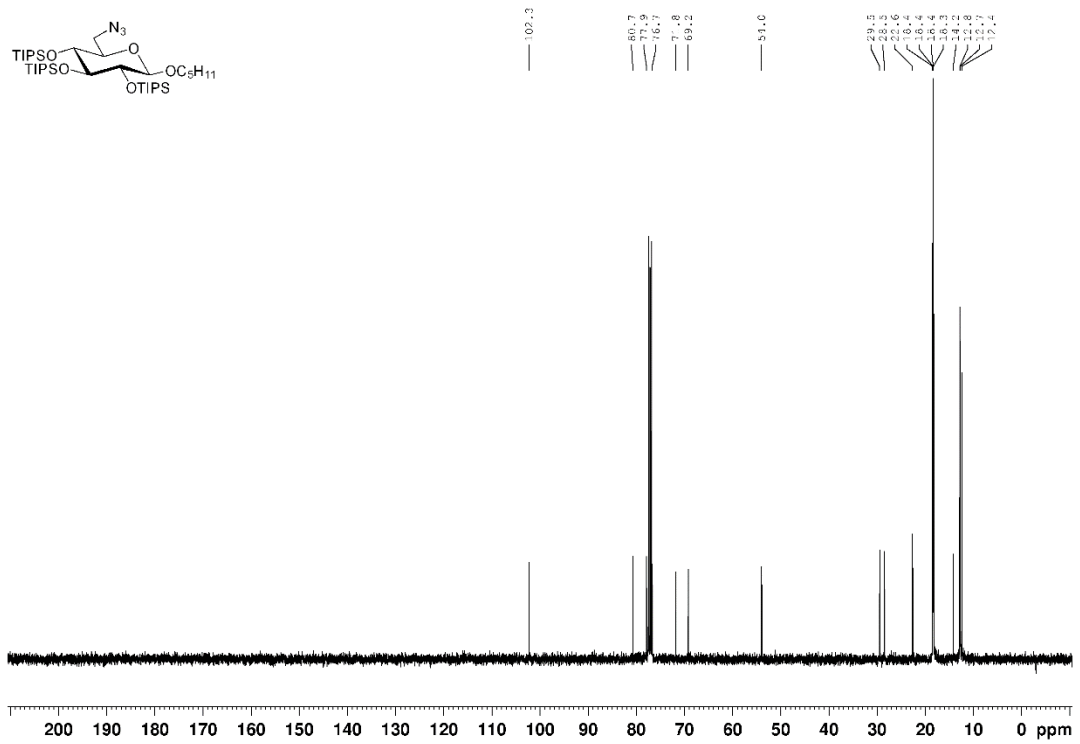
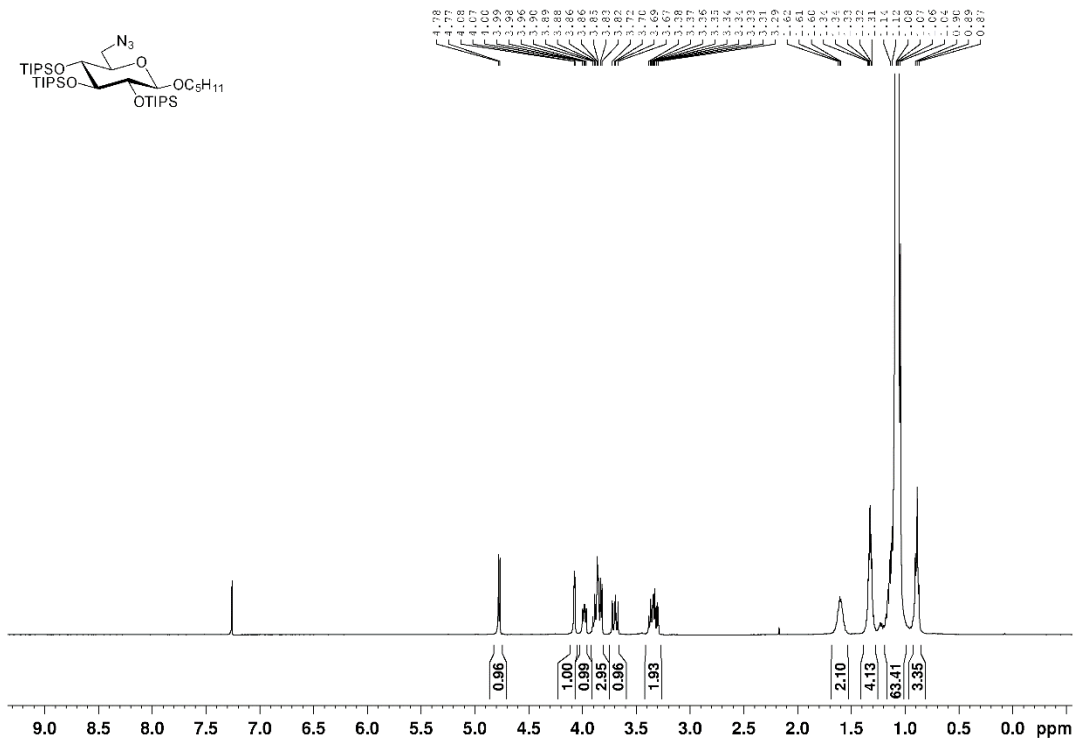
Verbindung 48



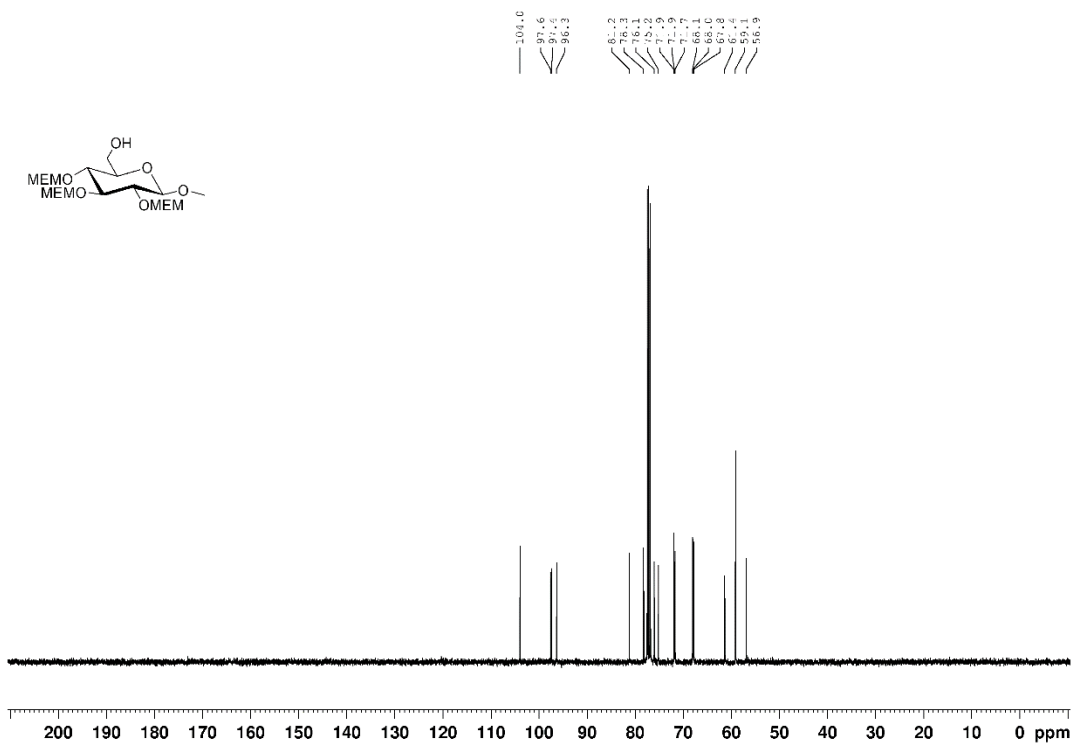
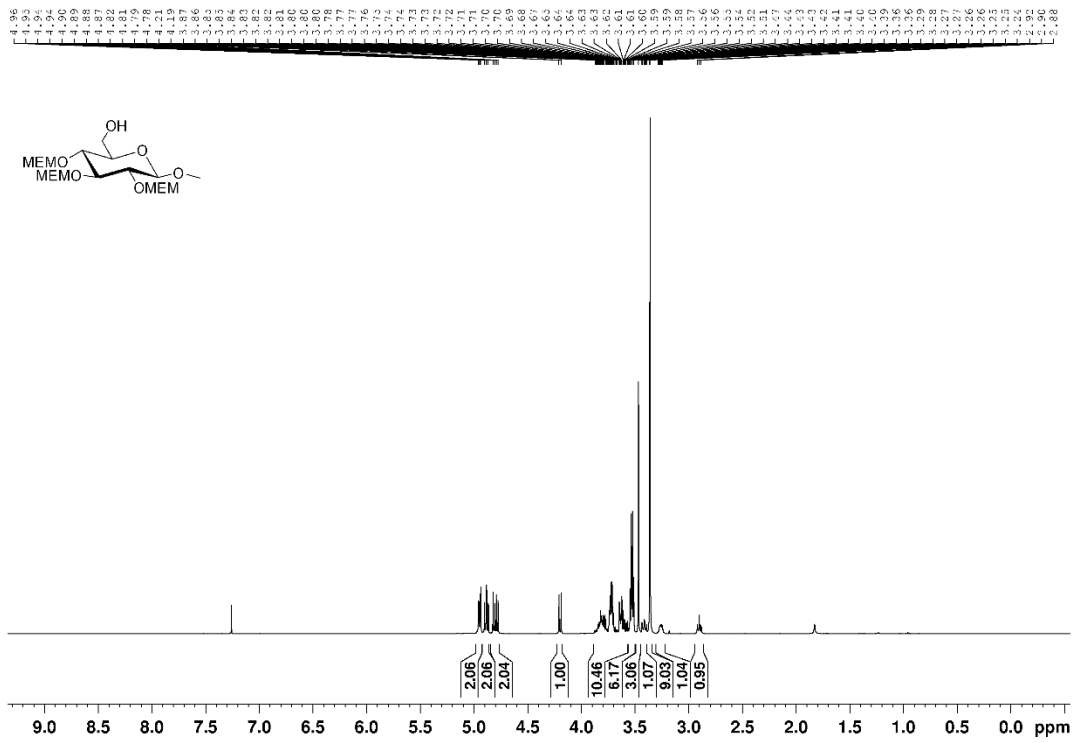
Verbindung 49



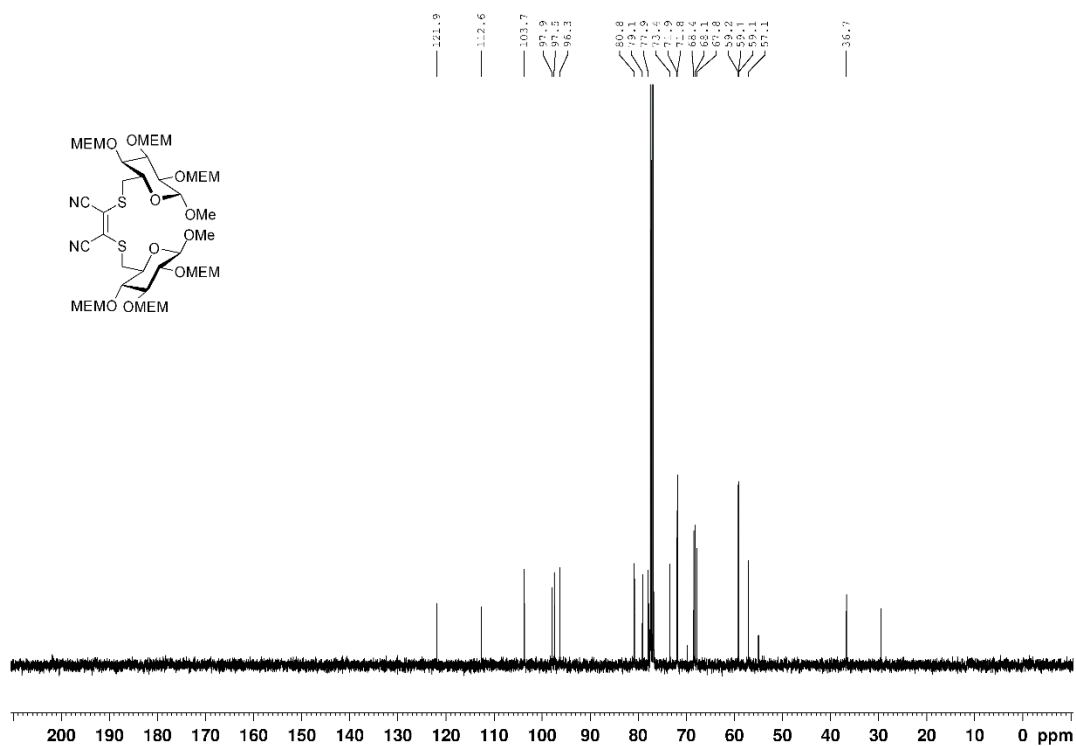
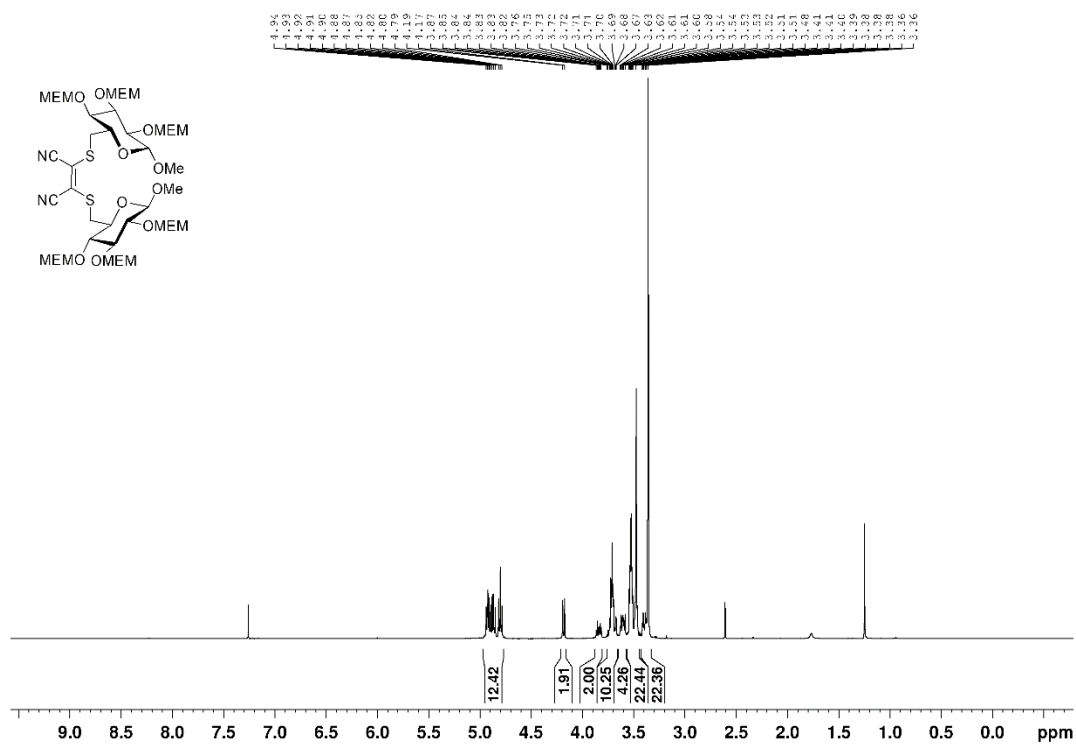
Verbindung 50



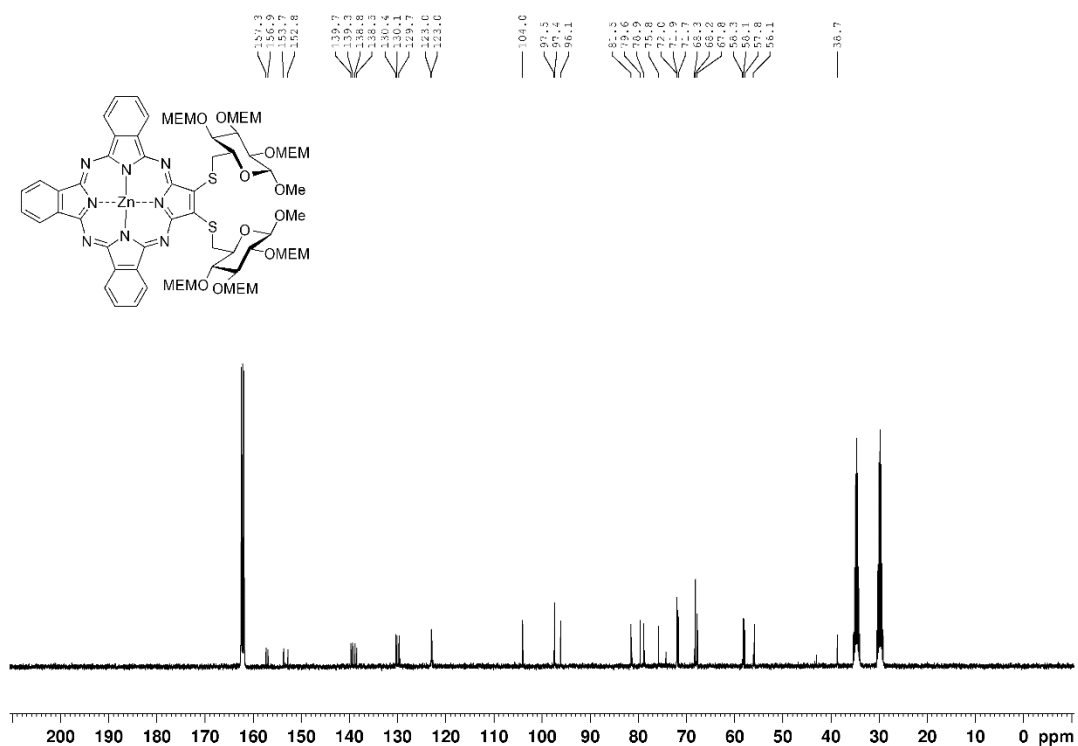
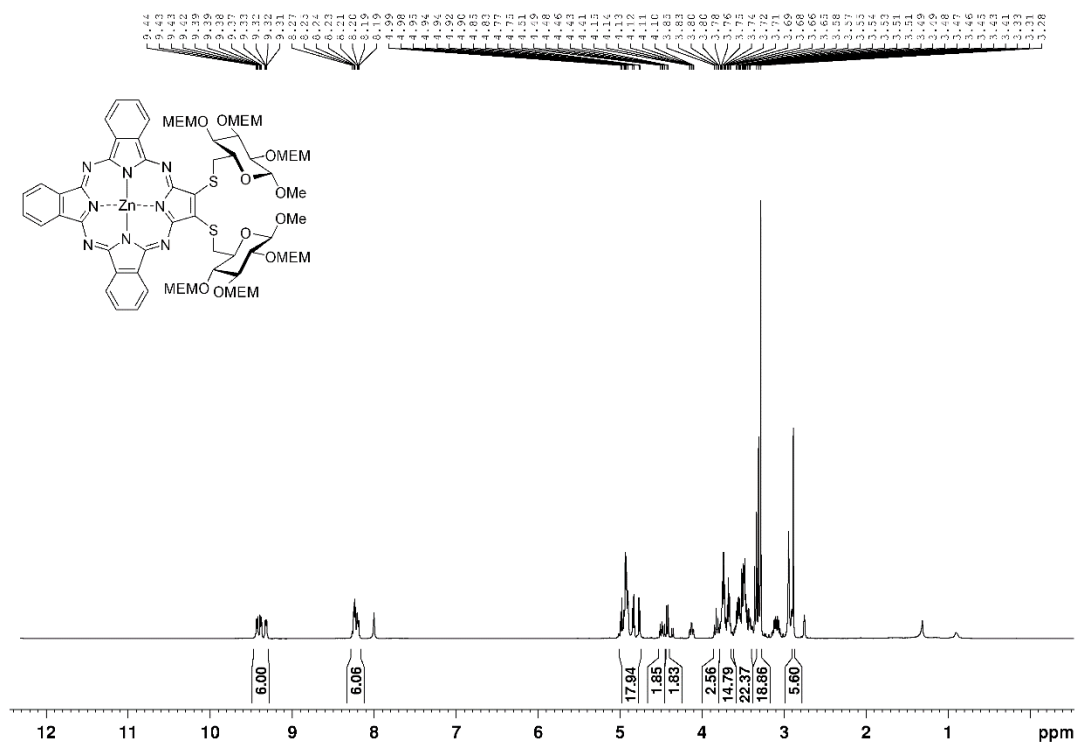
Verbindung 58



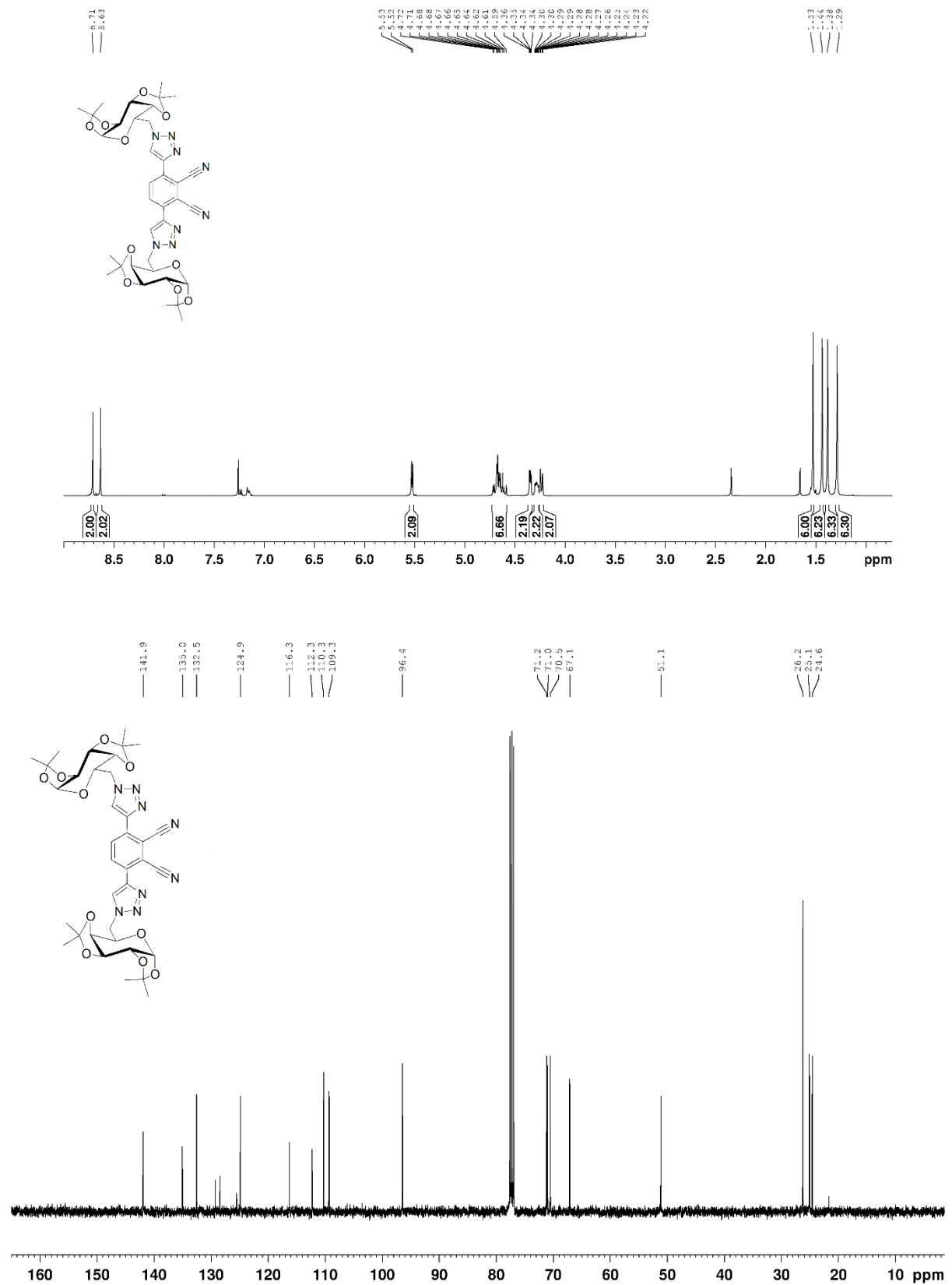
Verbindung 59



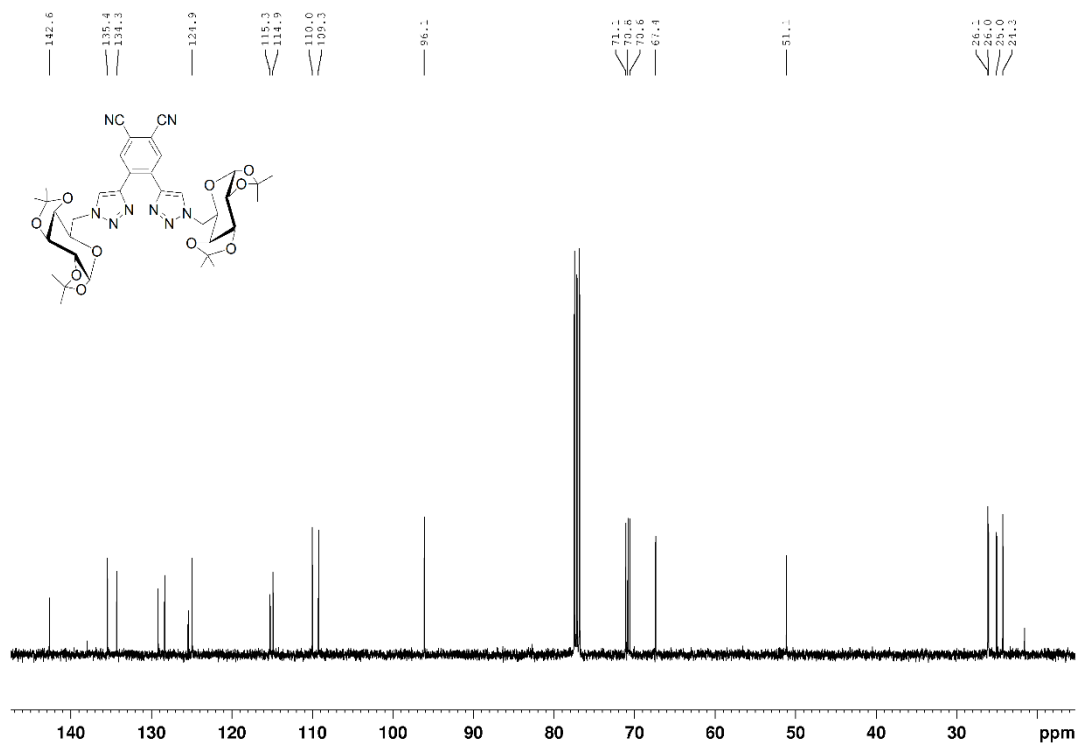
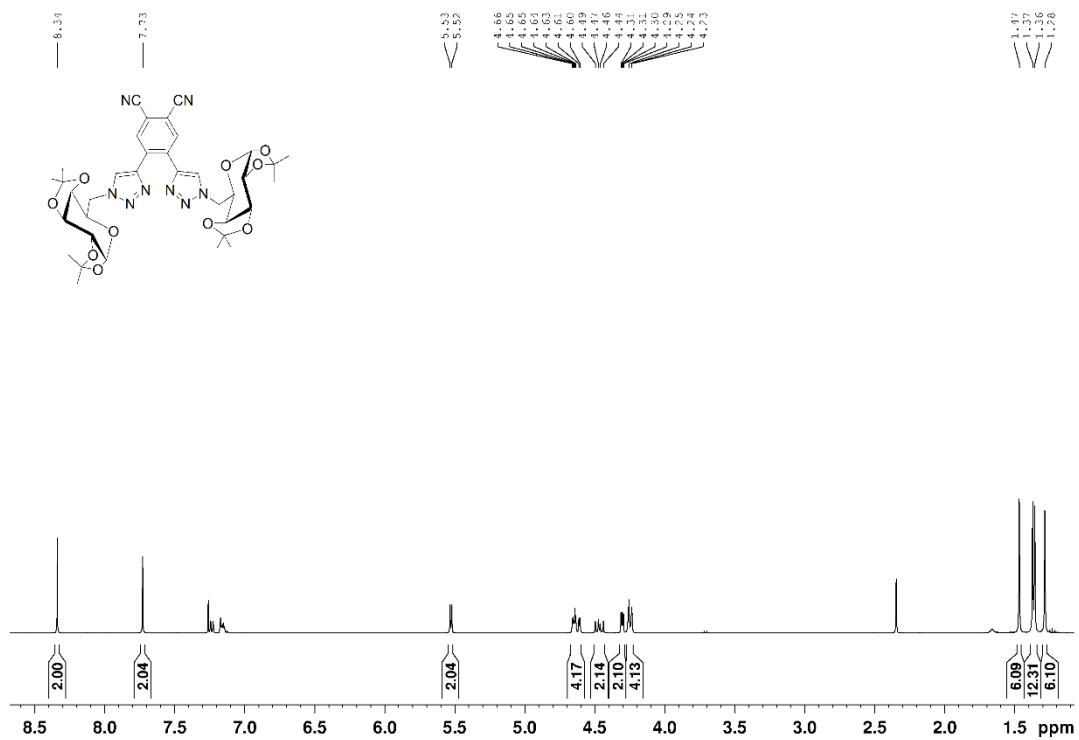
Verbindung 60



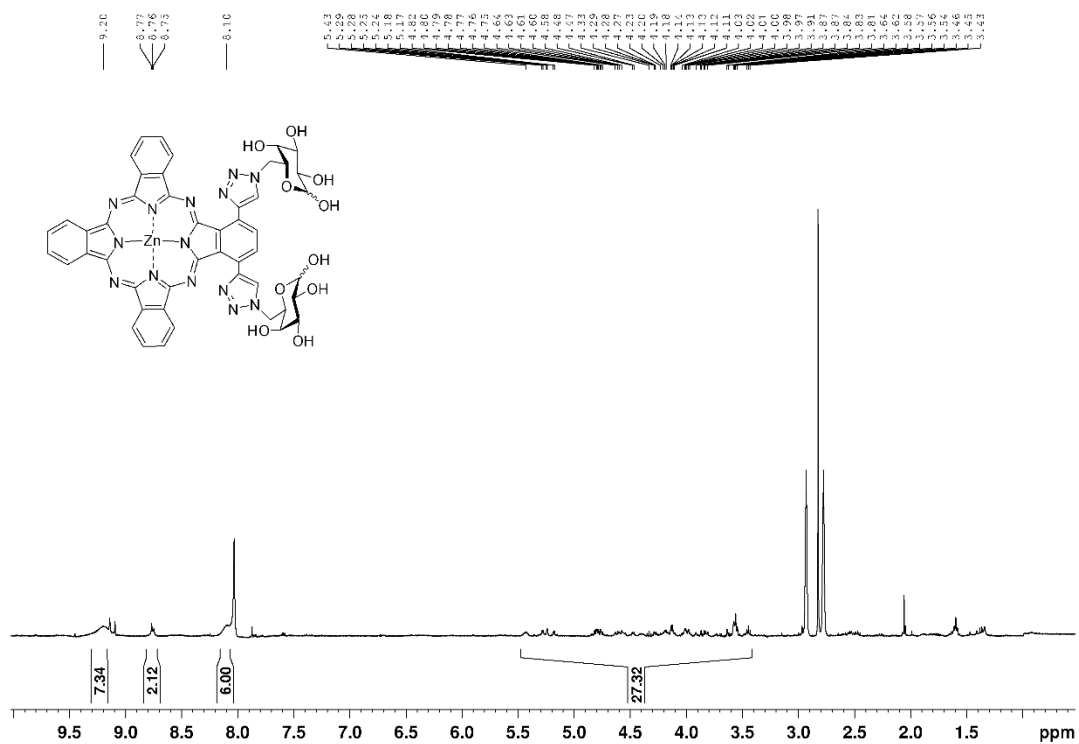
Verbindung 66



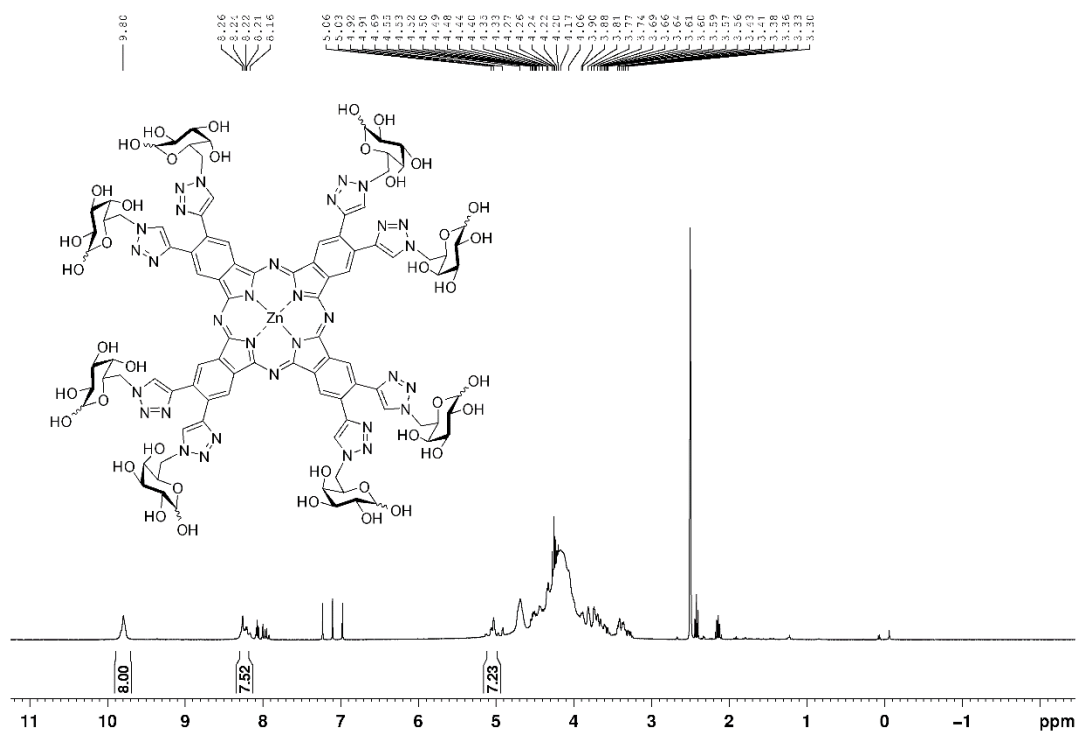
Verbindung 67



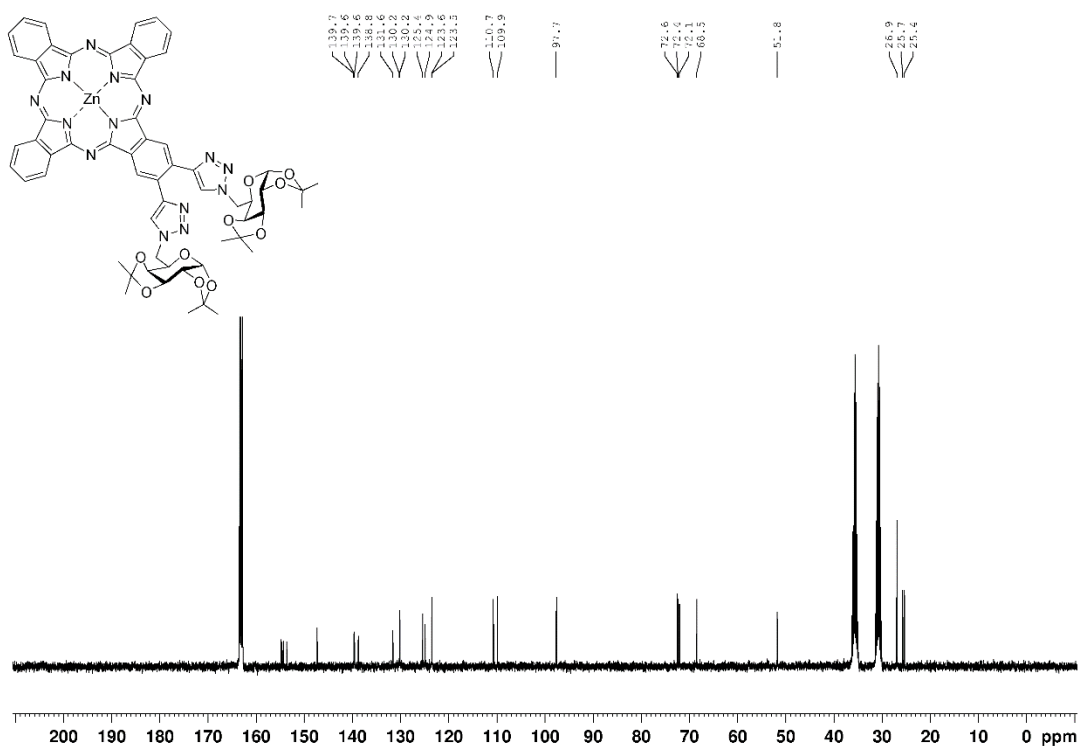
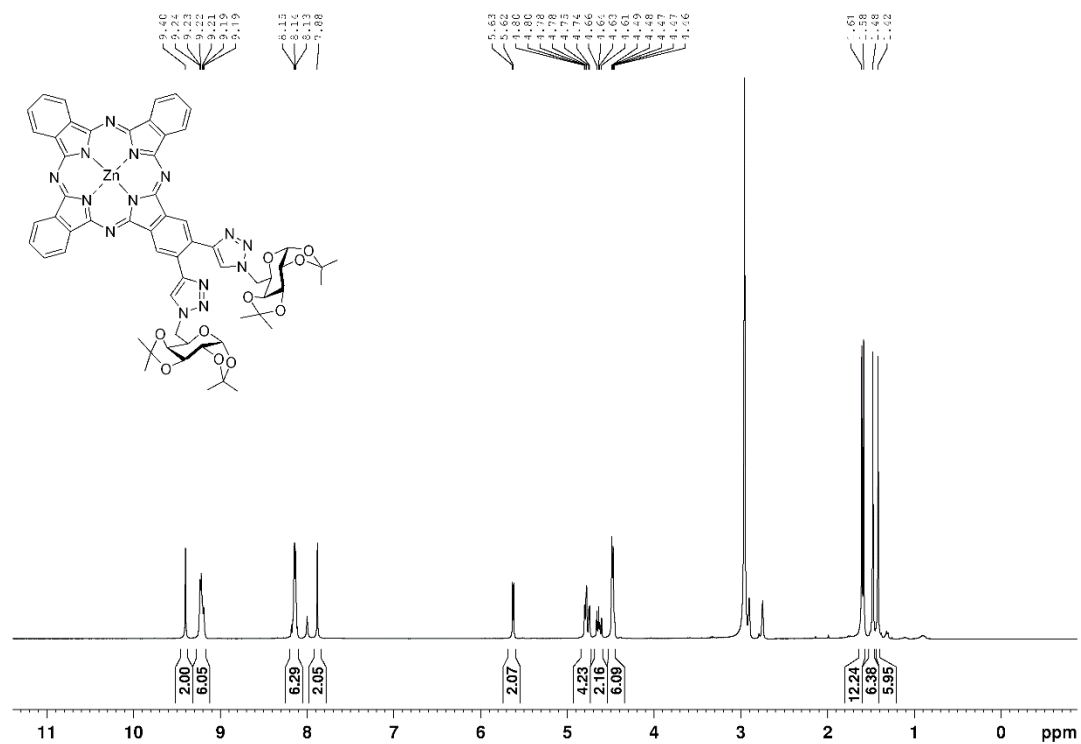
Verbindung 69



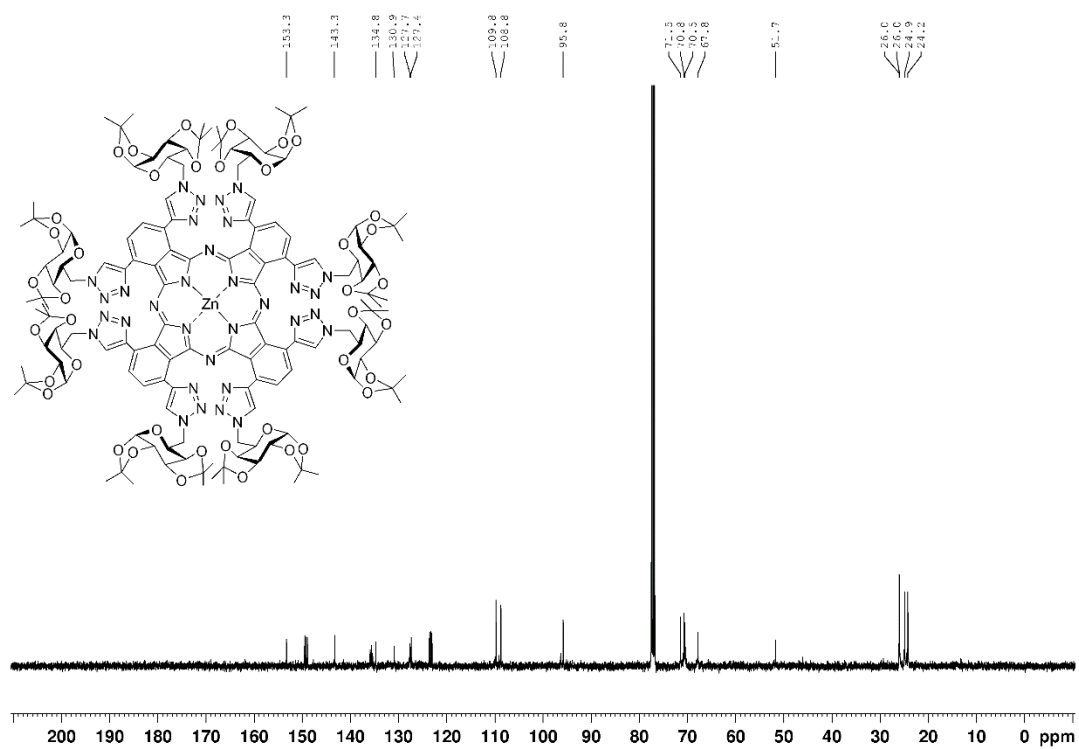
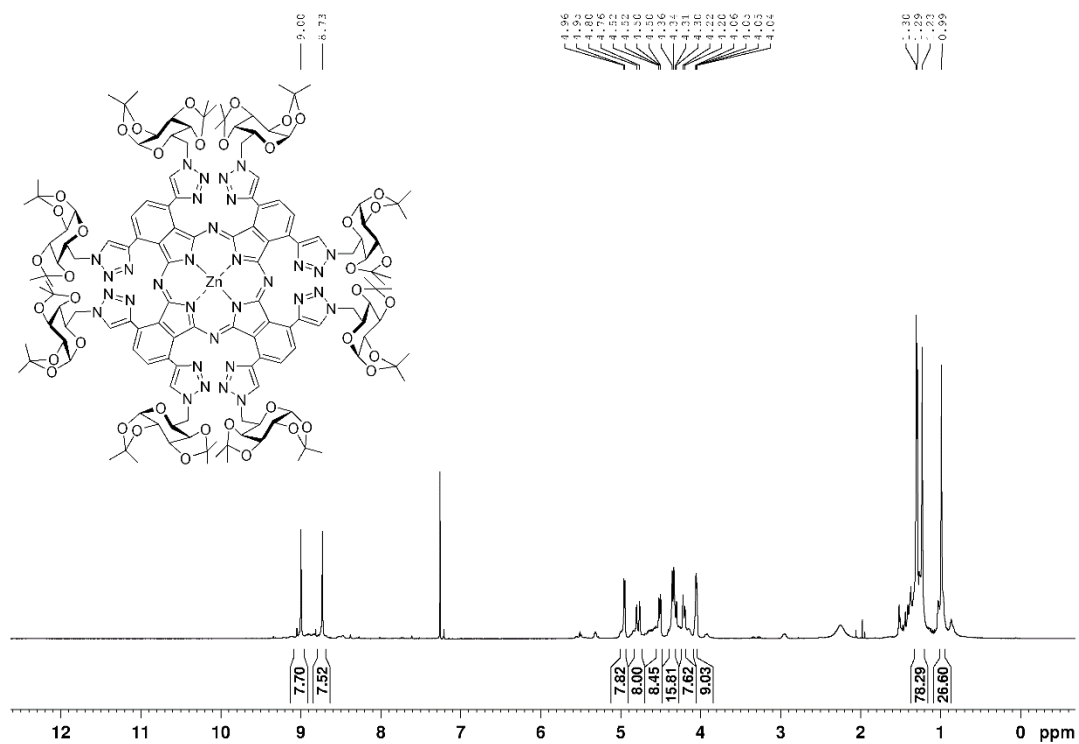
Verbindung 73



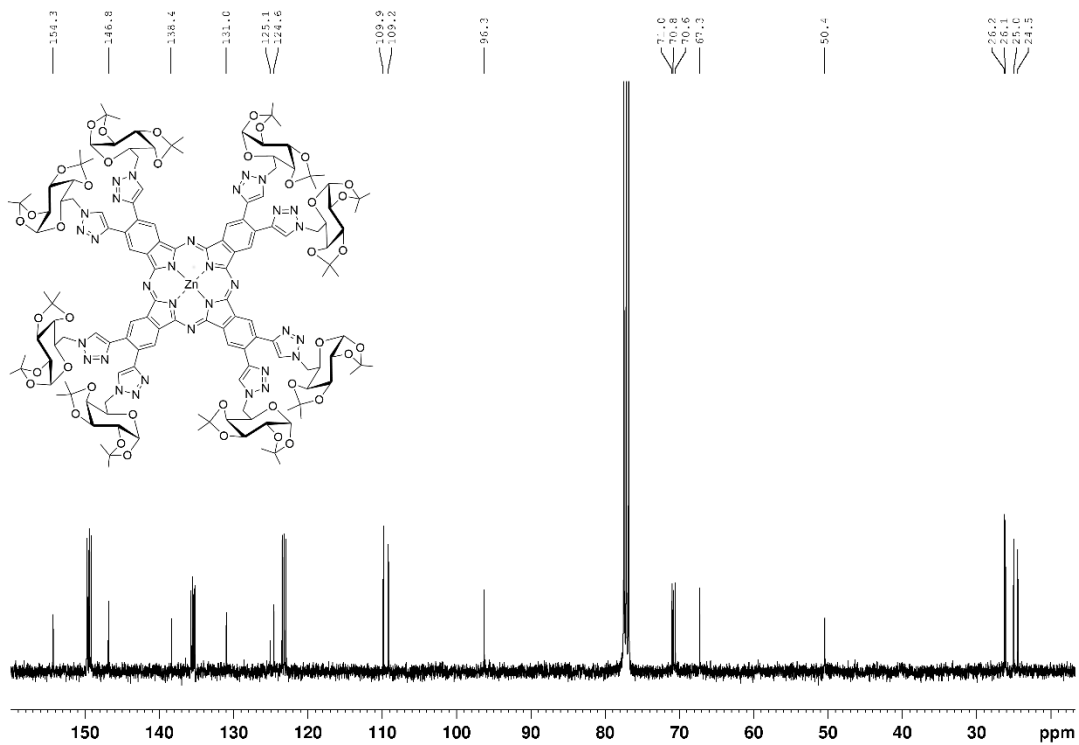
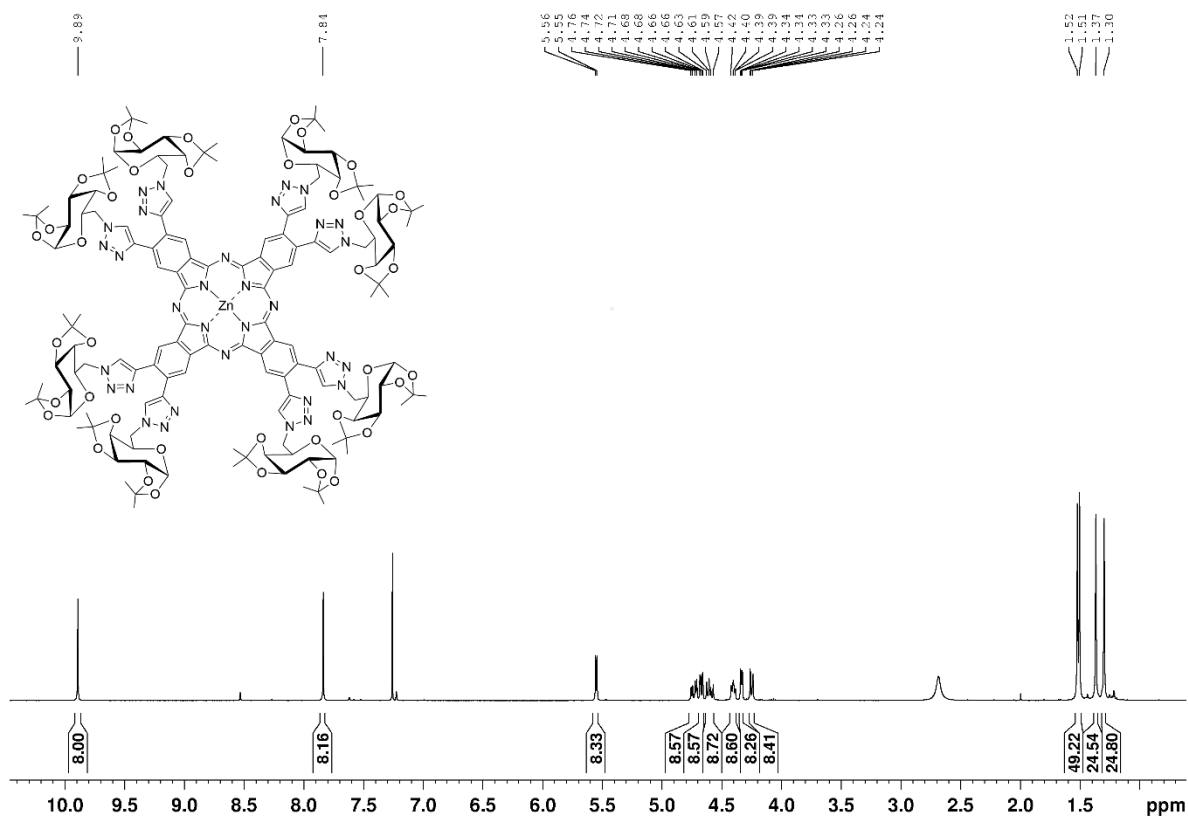
Verbindung 70



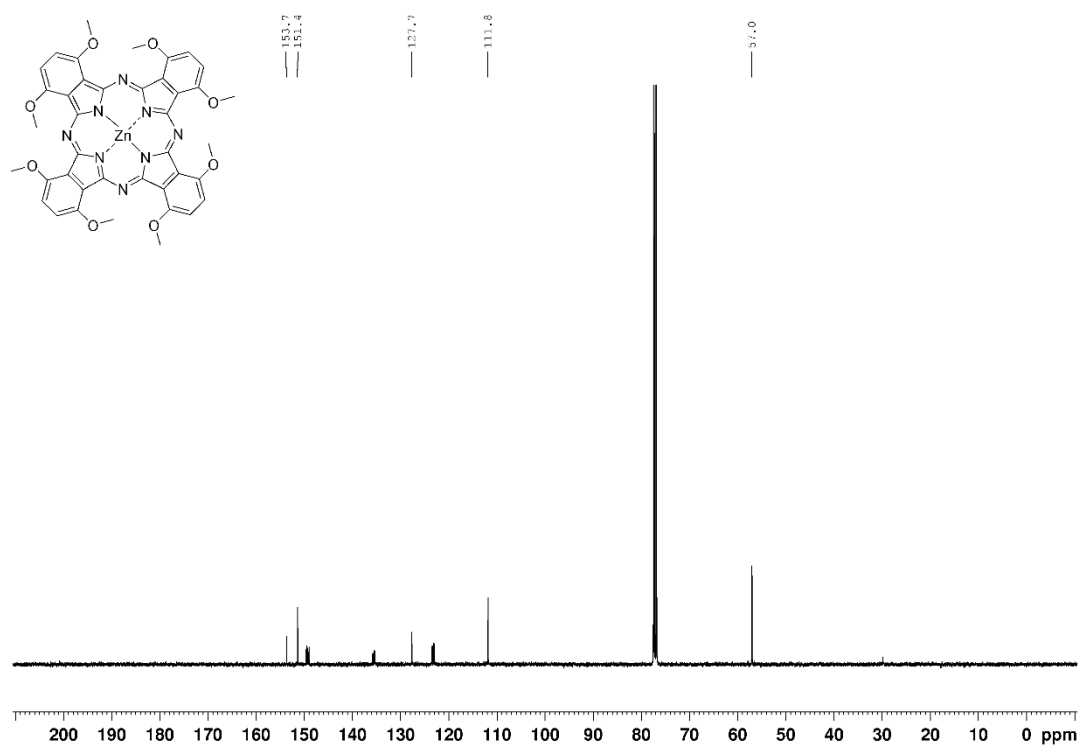
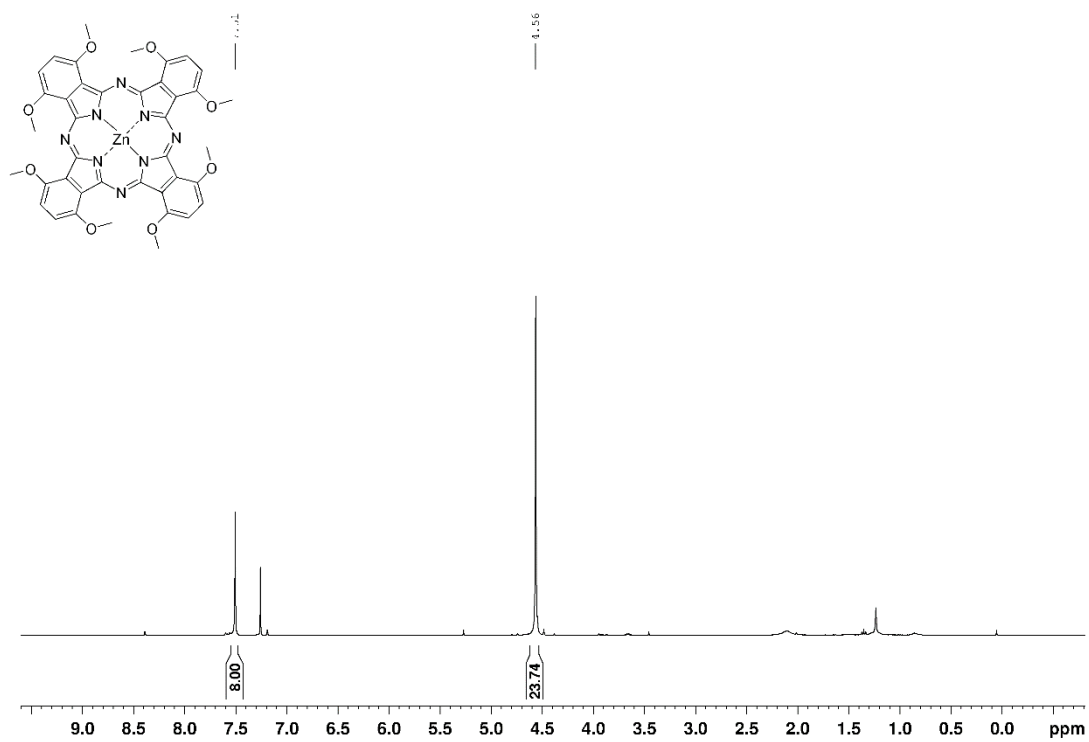
Verbindung 71



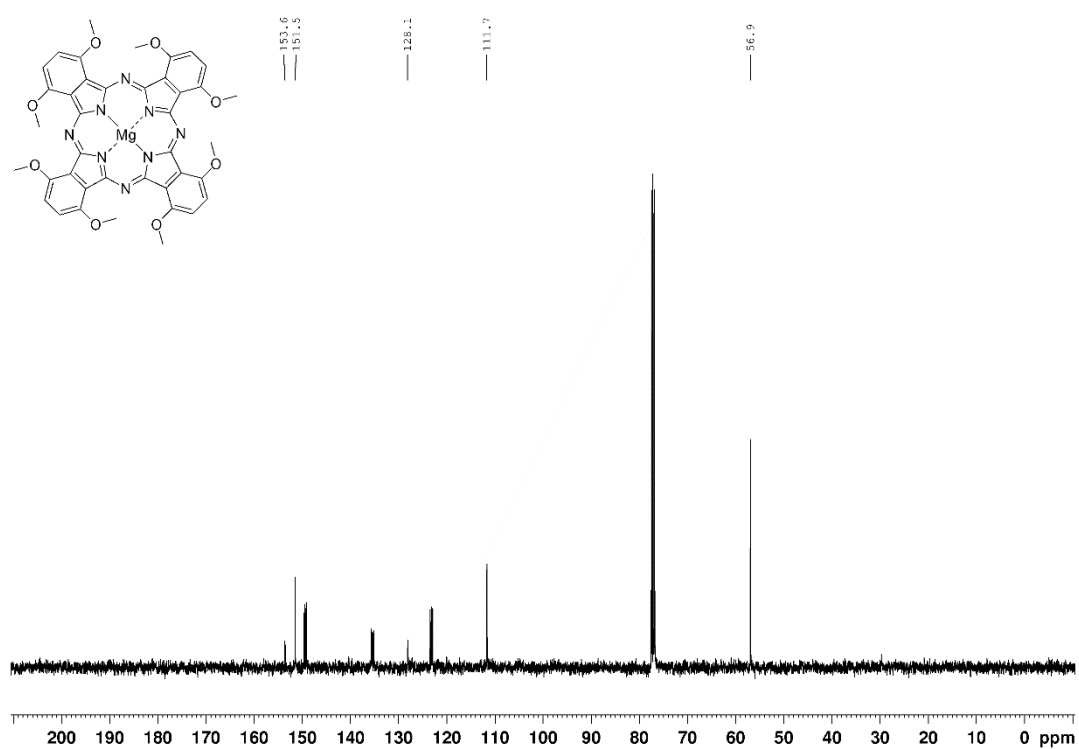
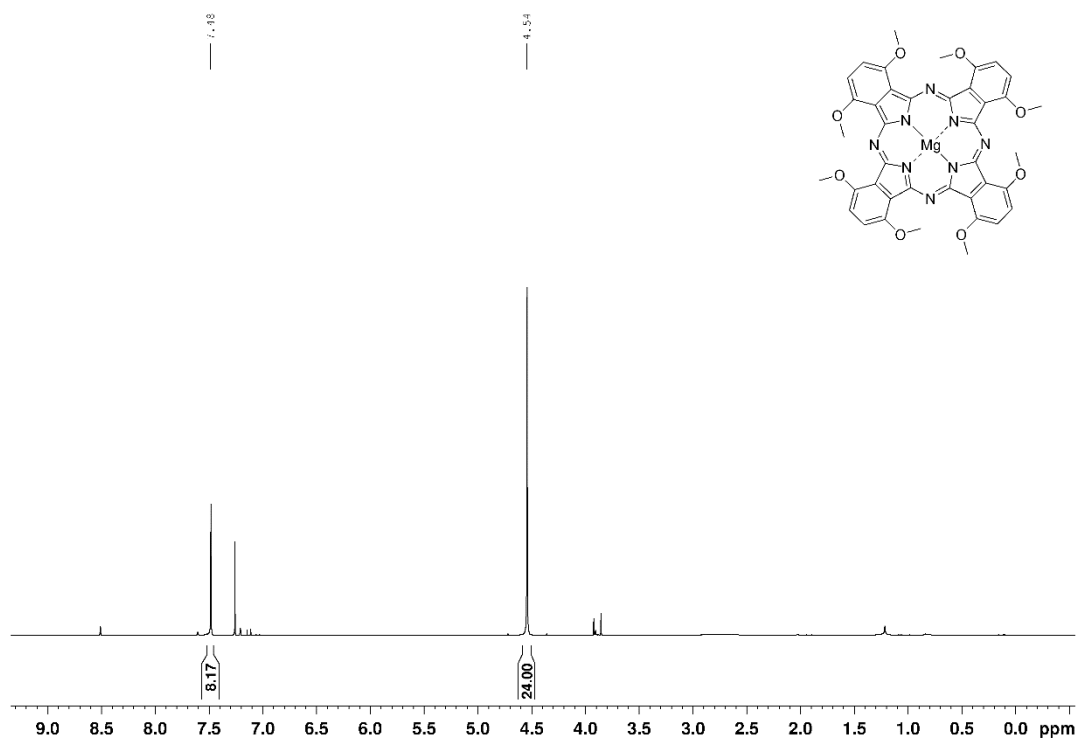
Verbindung 73



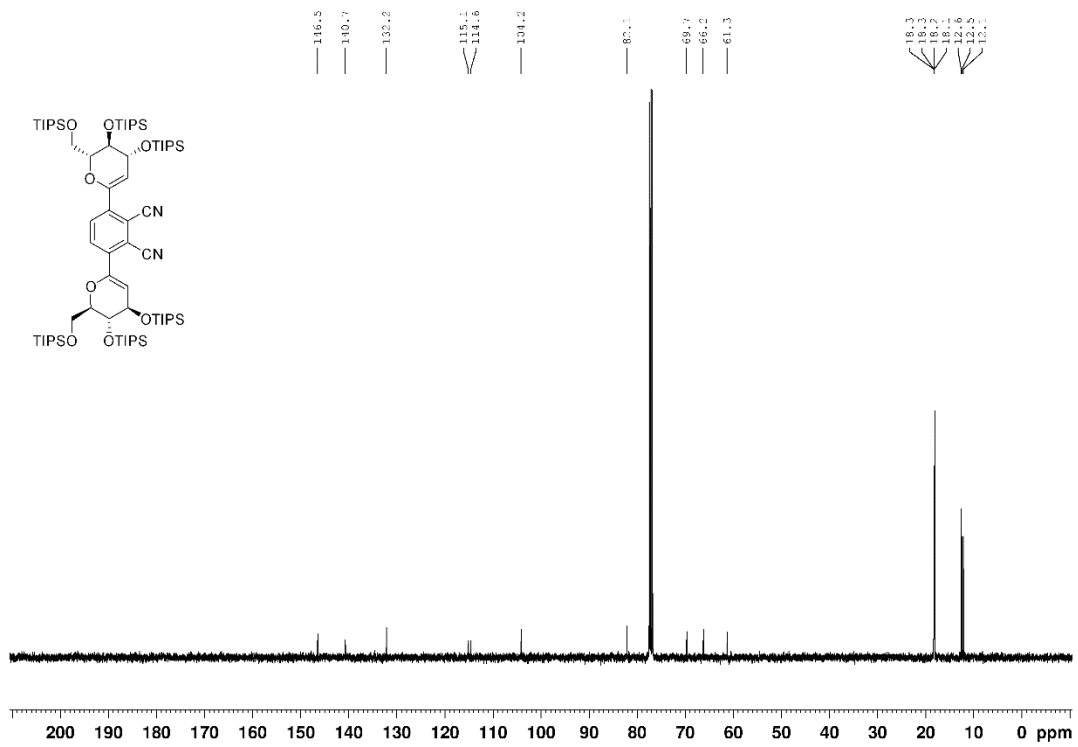
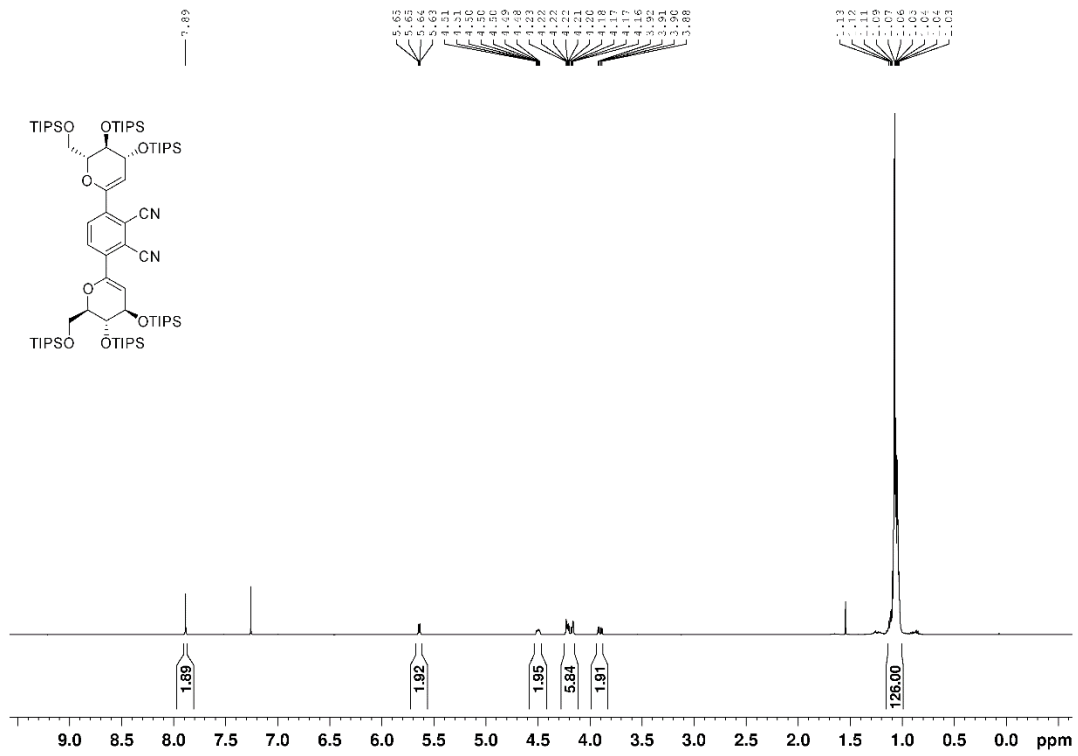
Verbindung 79



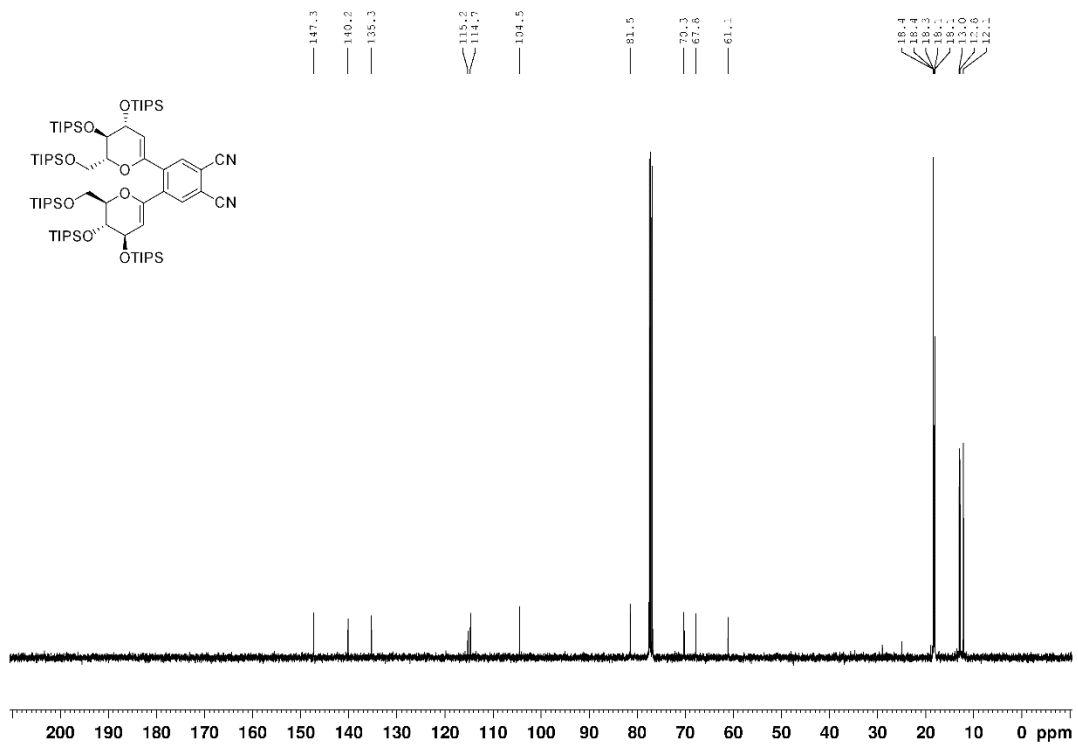
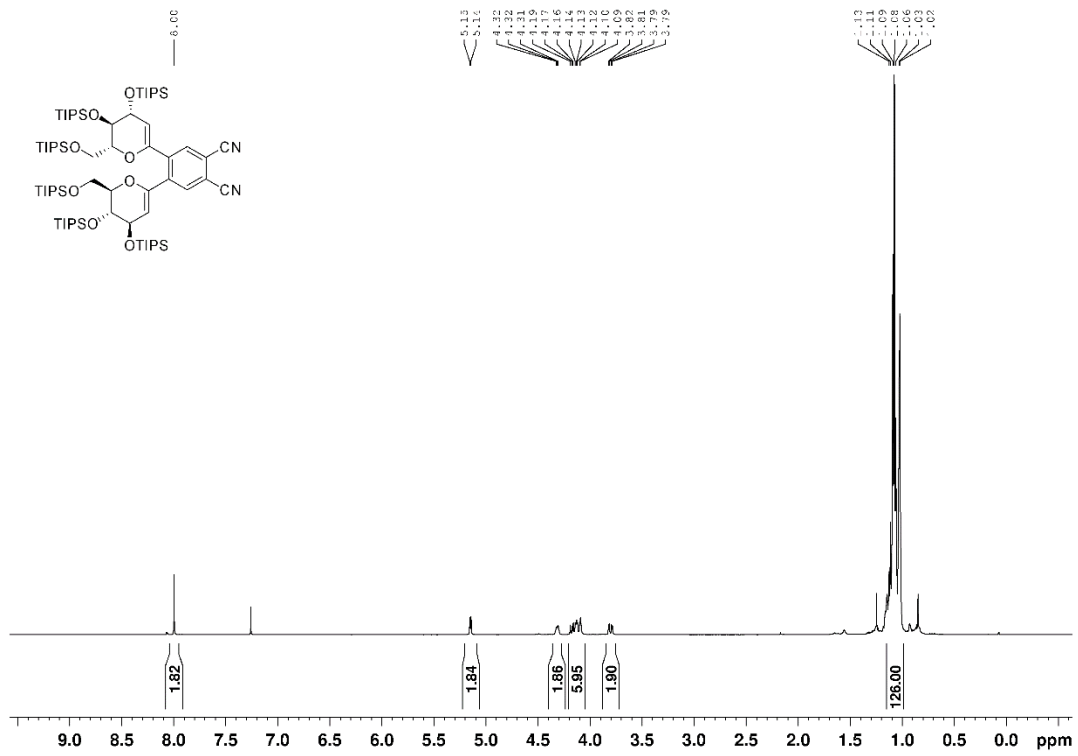
Verbindung 80



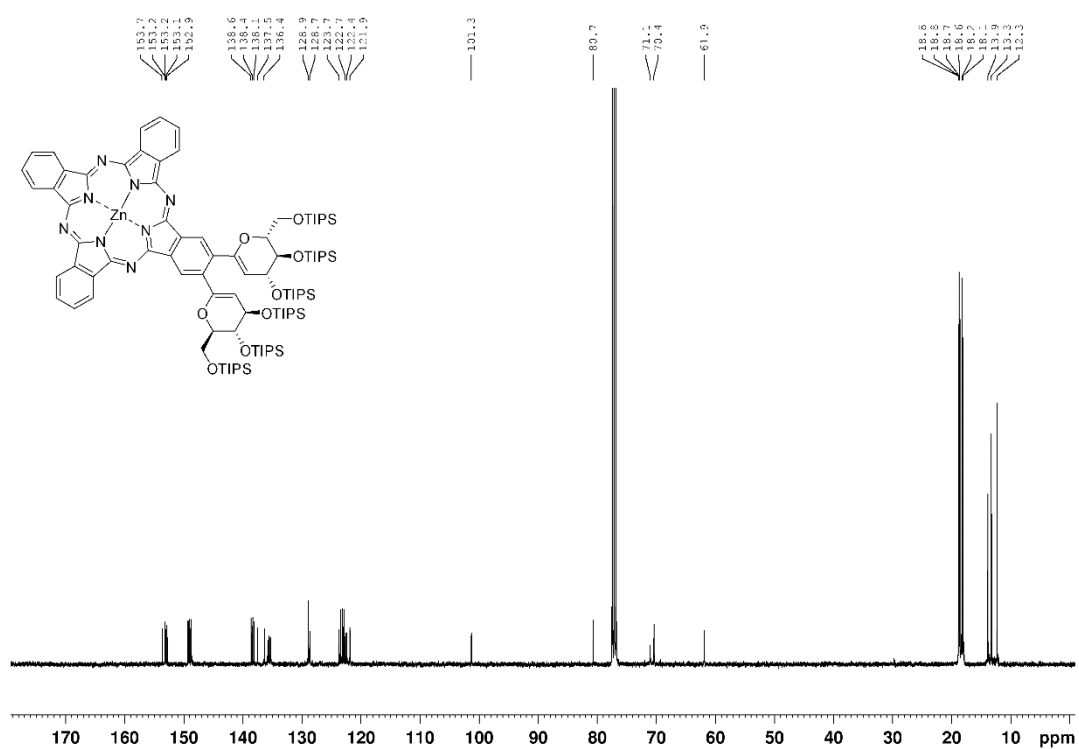
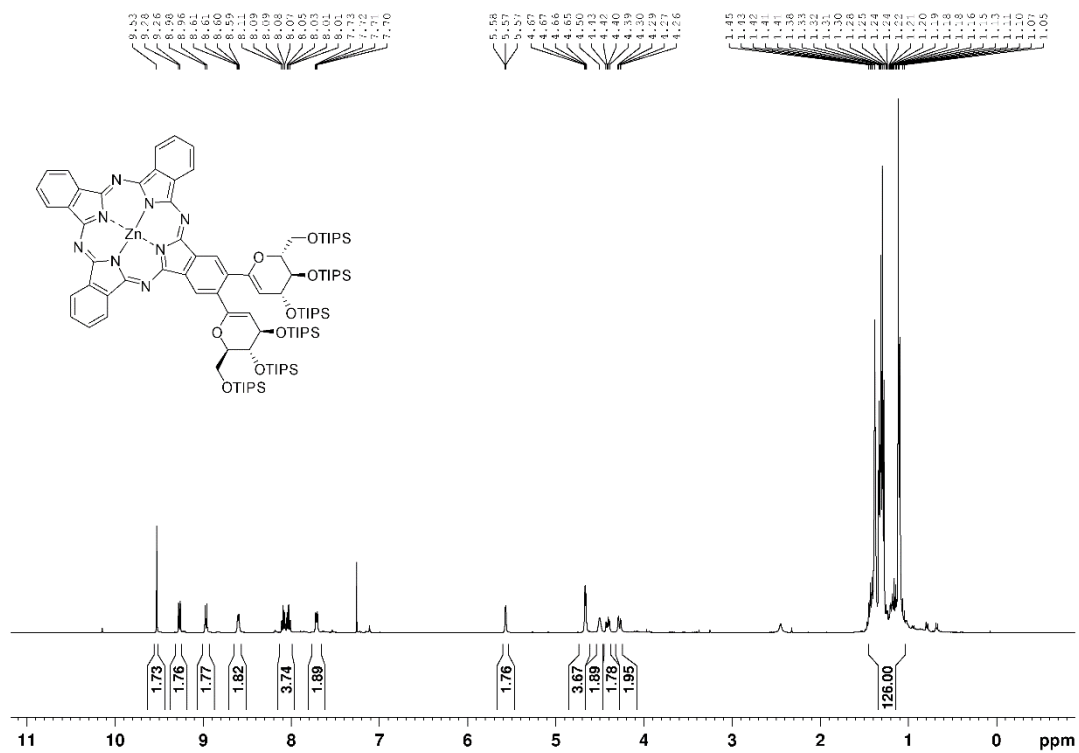
Verbindung 85



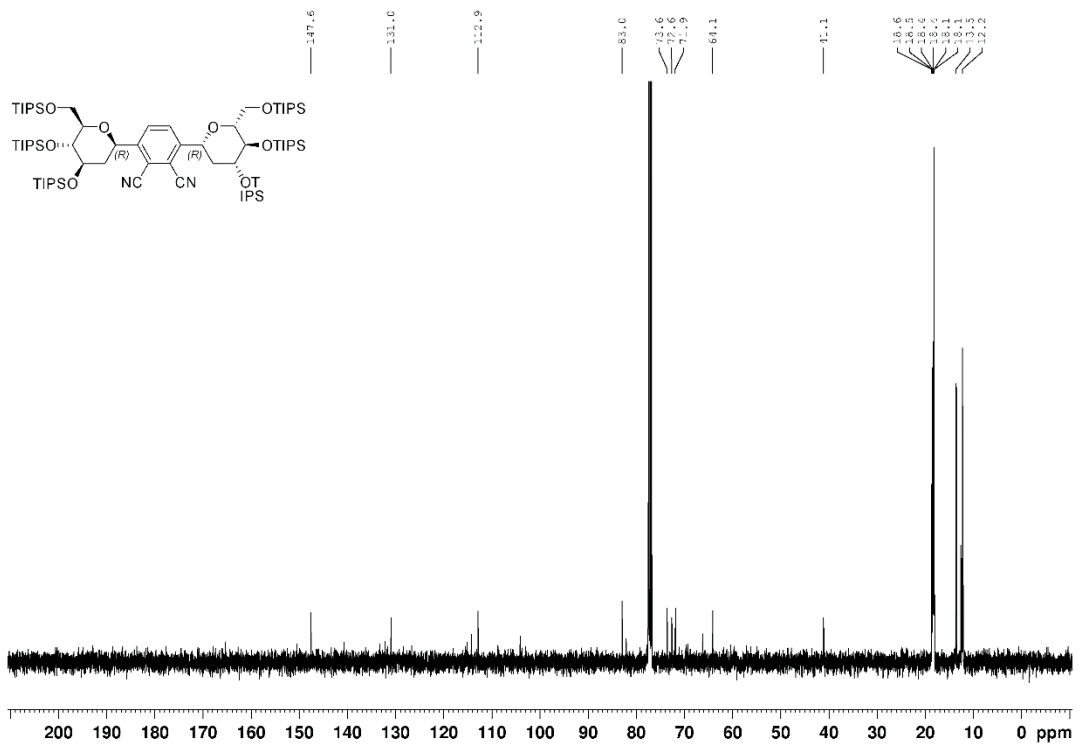
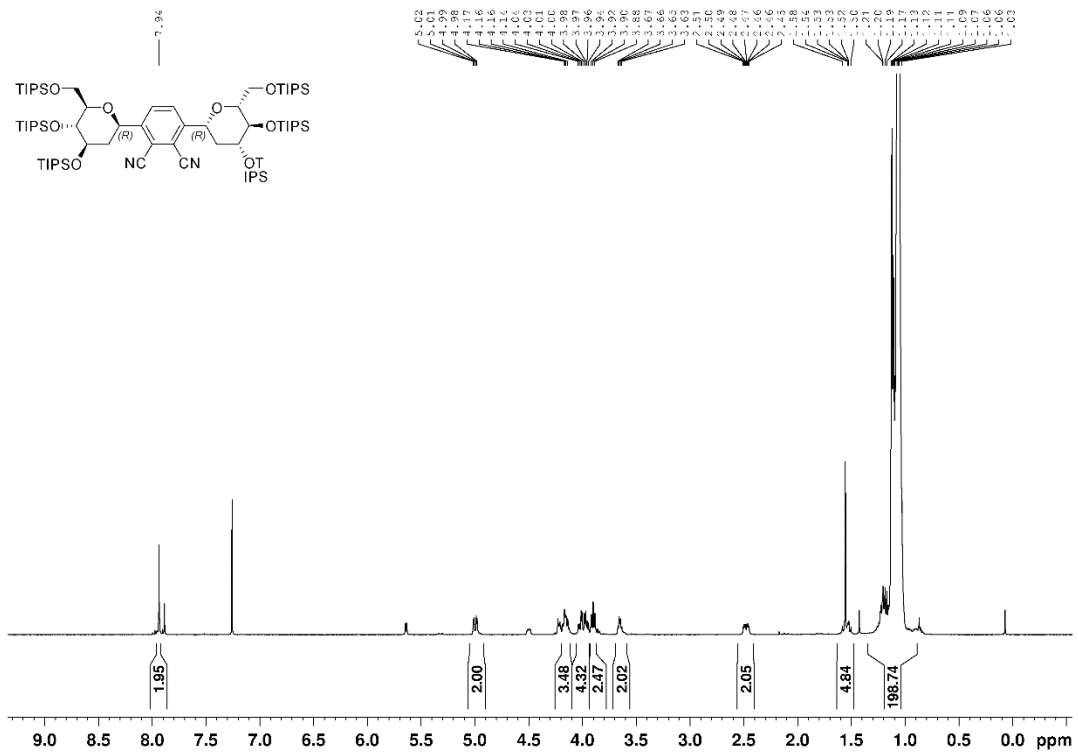
Verbindung 86



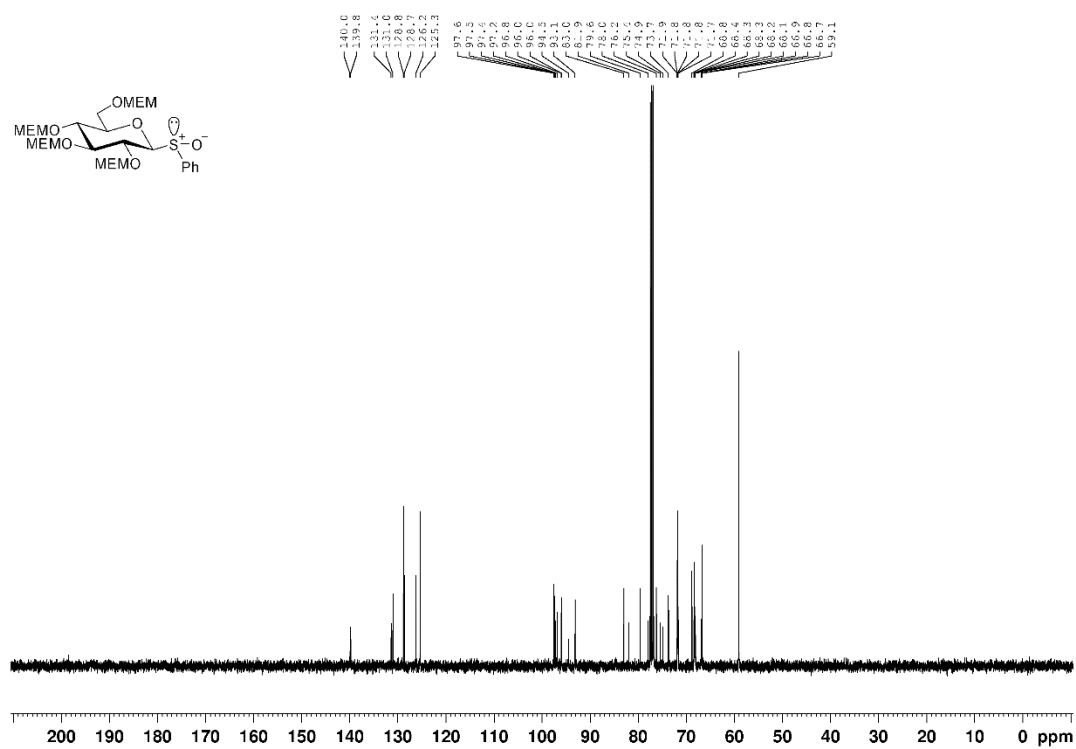
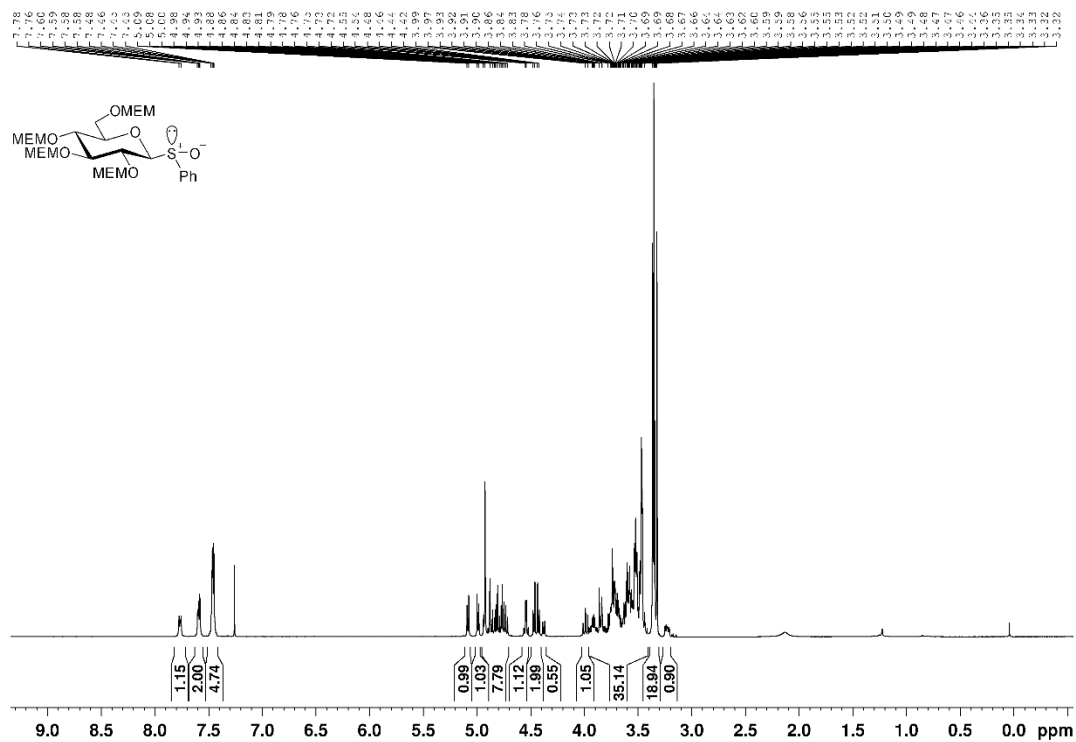
Verbindung 87



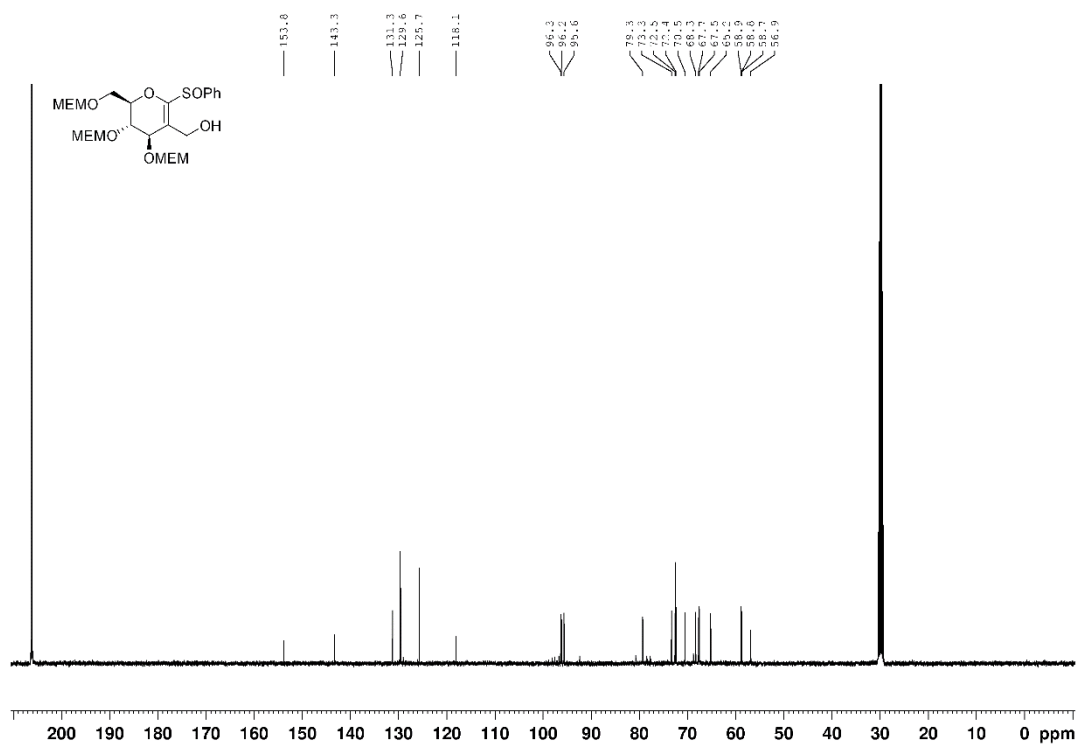
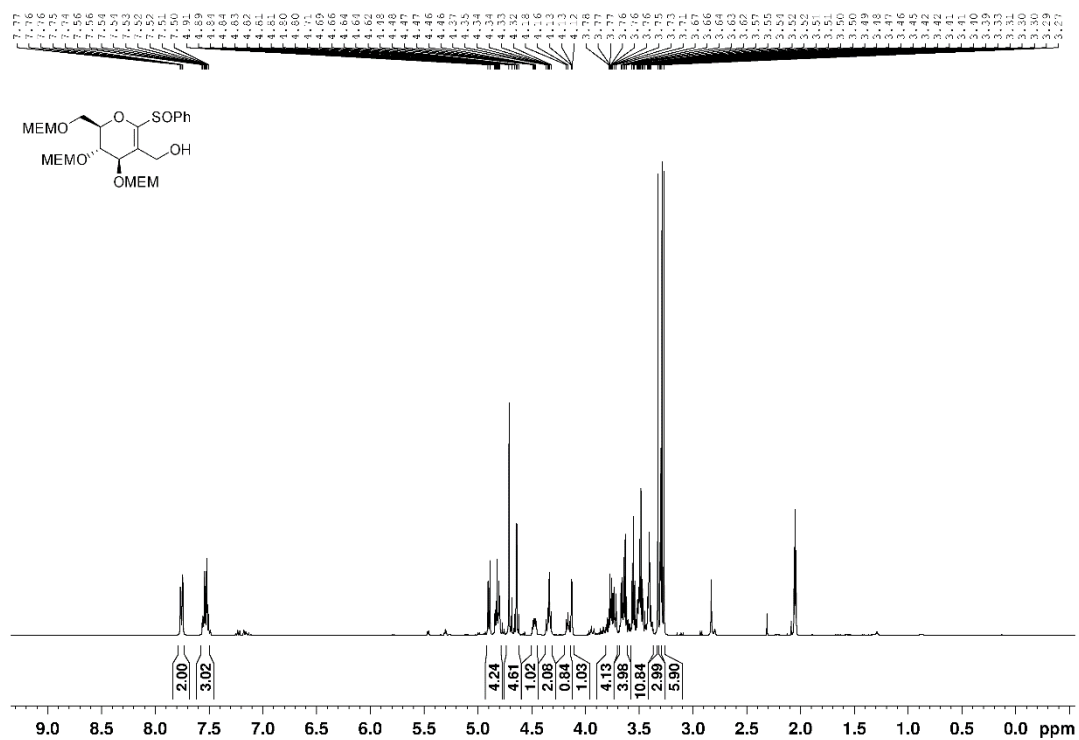
Verbindung 90



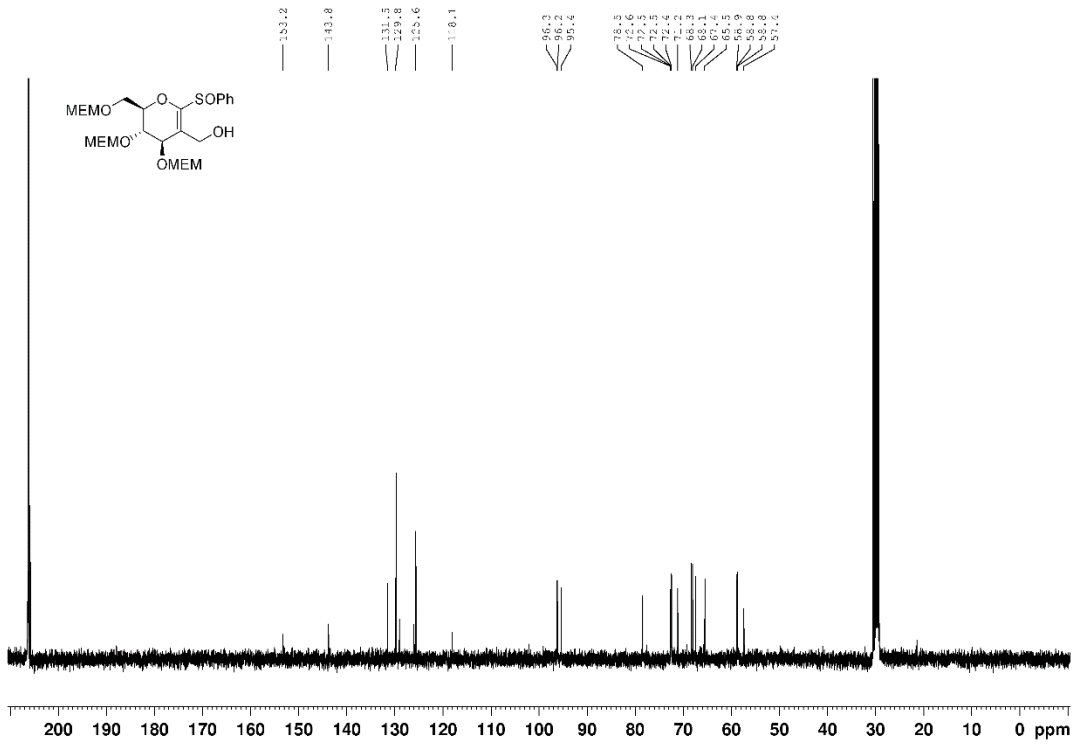
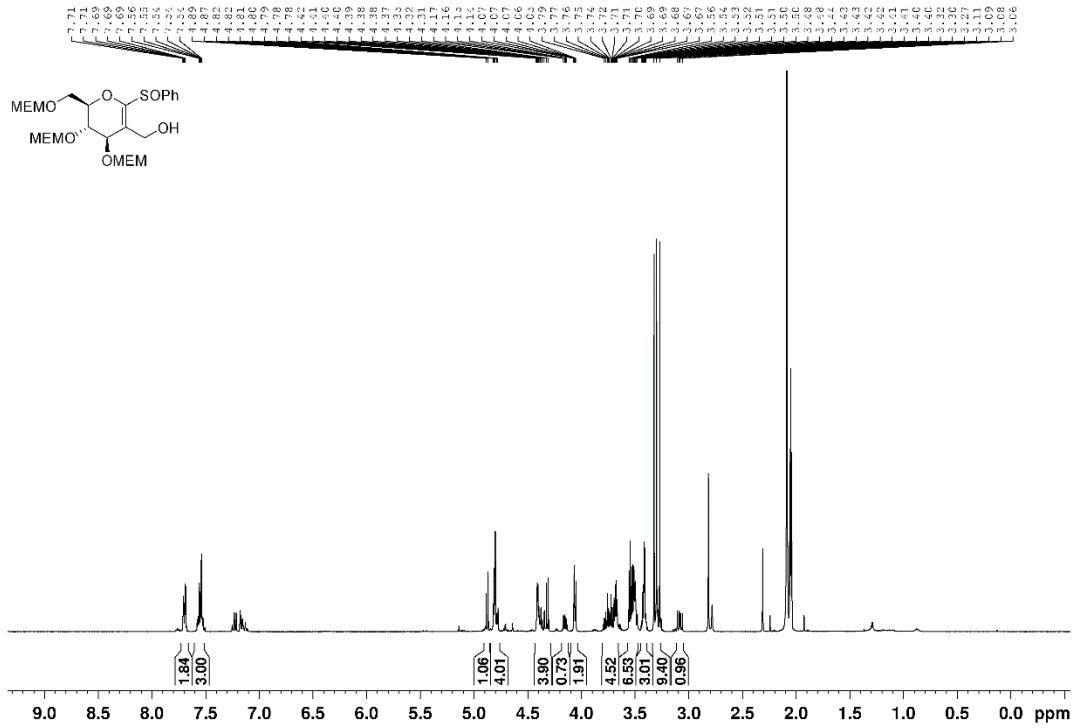
Verbindung 99



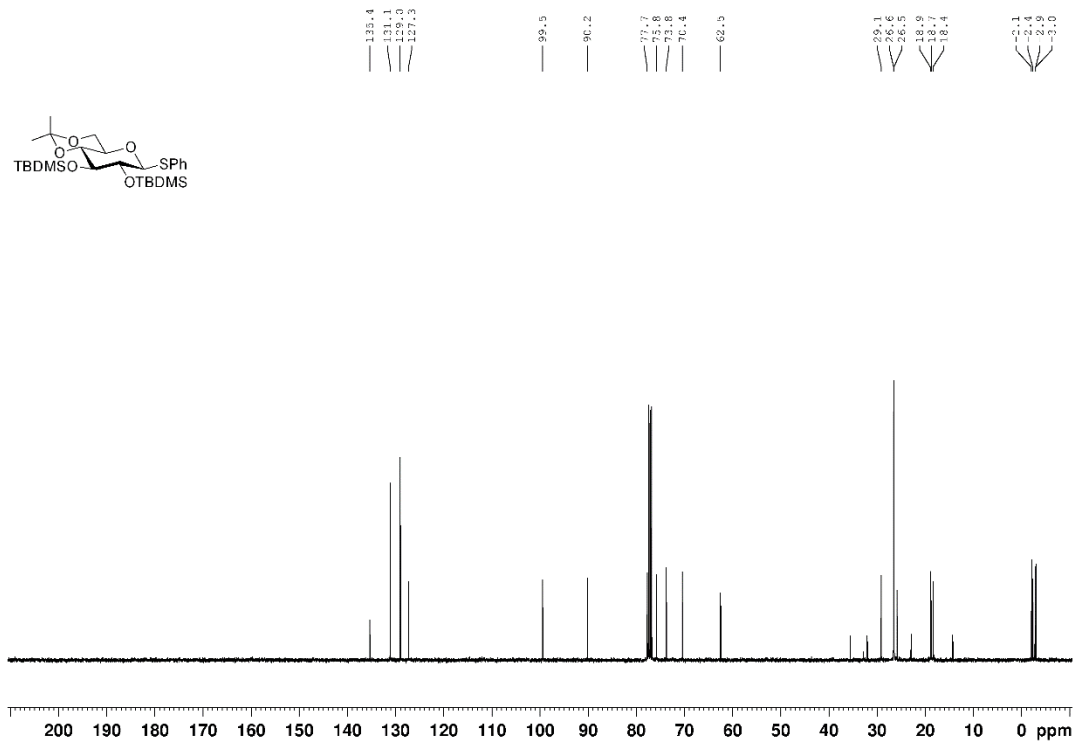
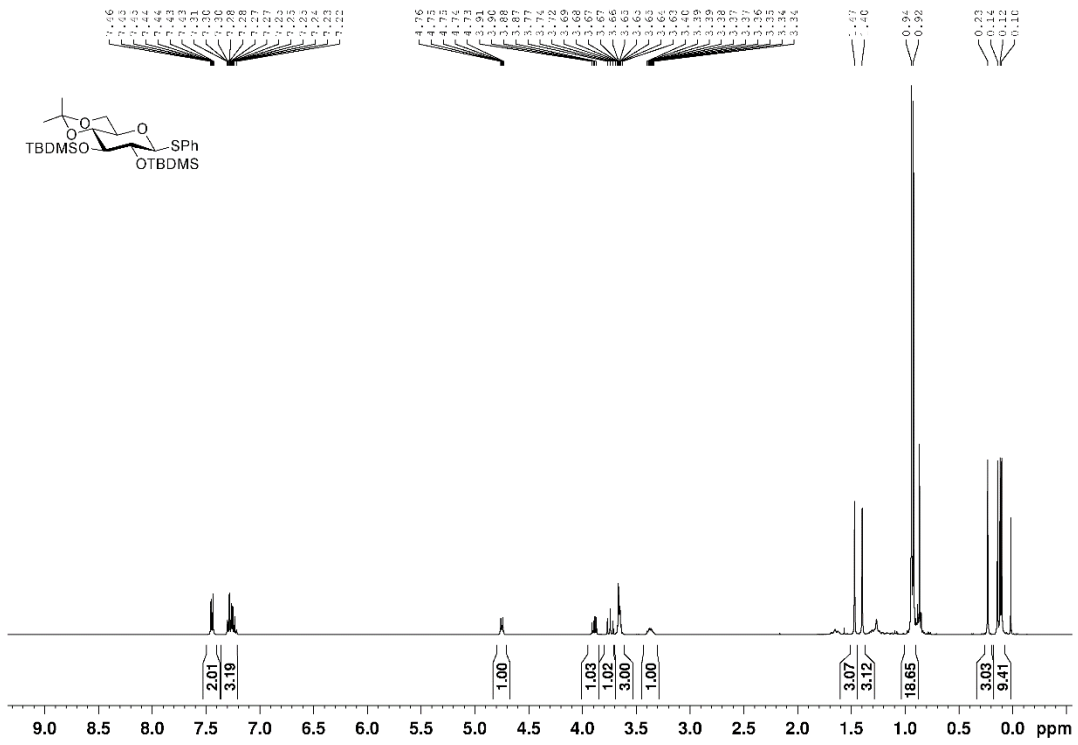
Verbindung 101 D-1



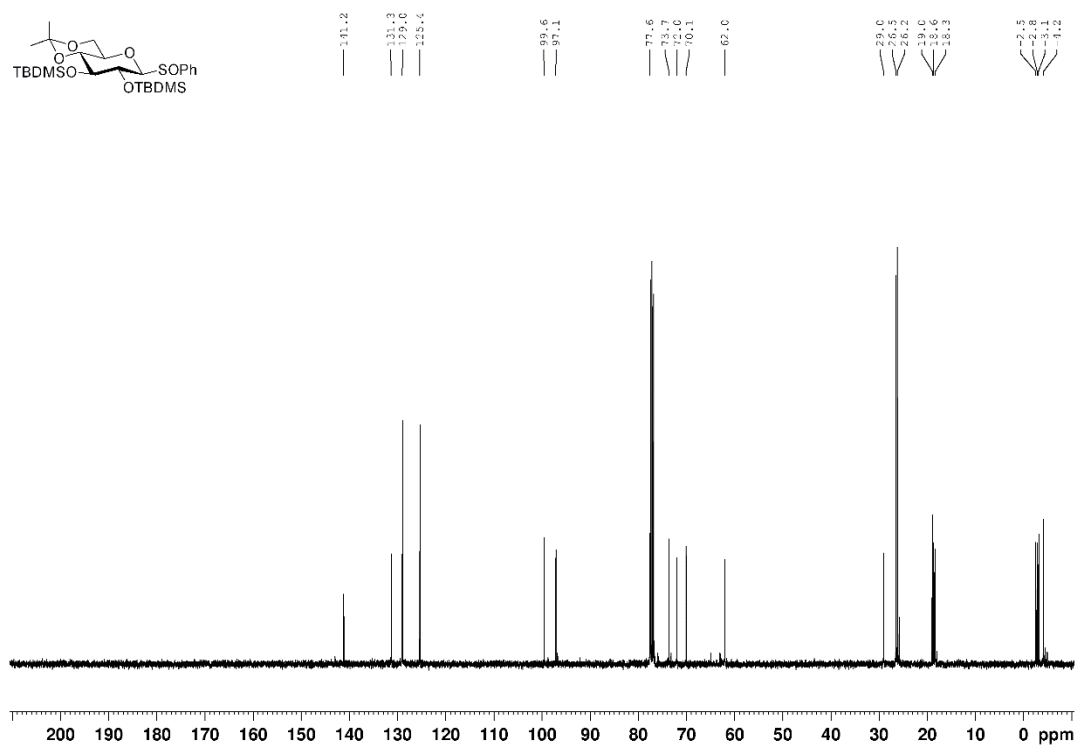
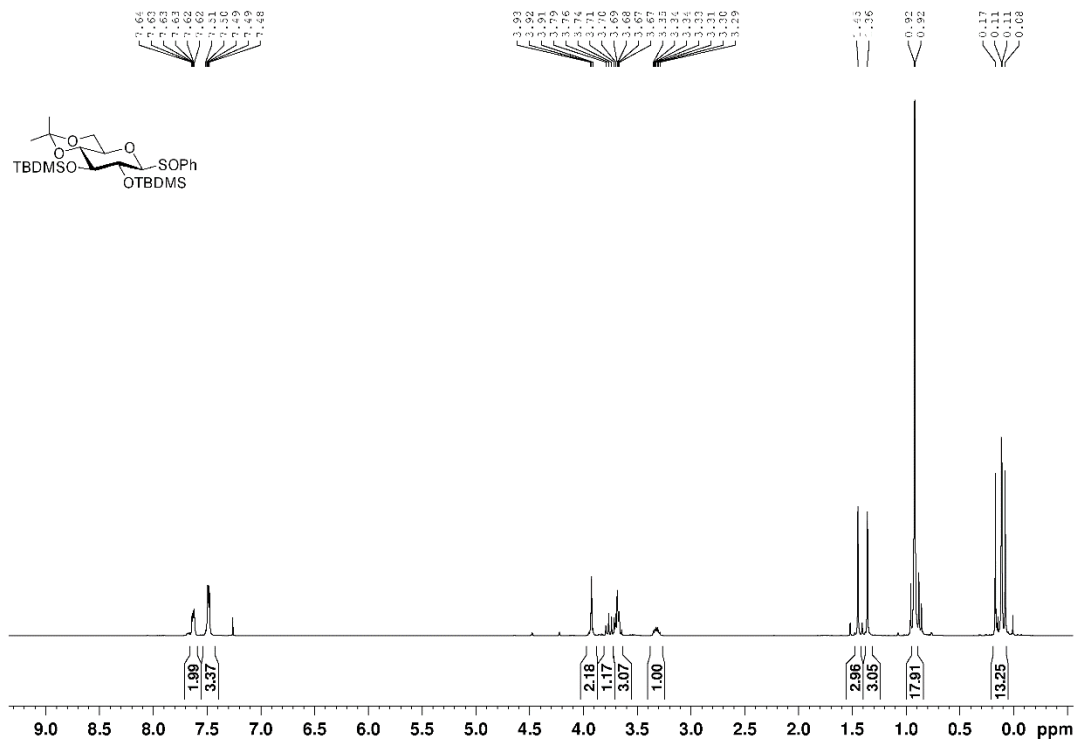
Verbindung 101 D-2



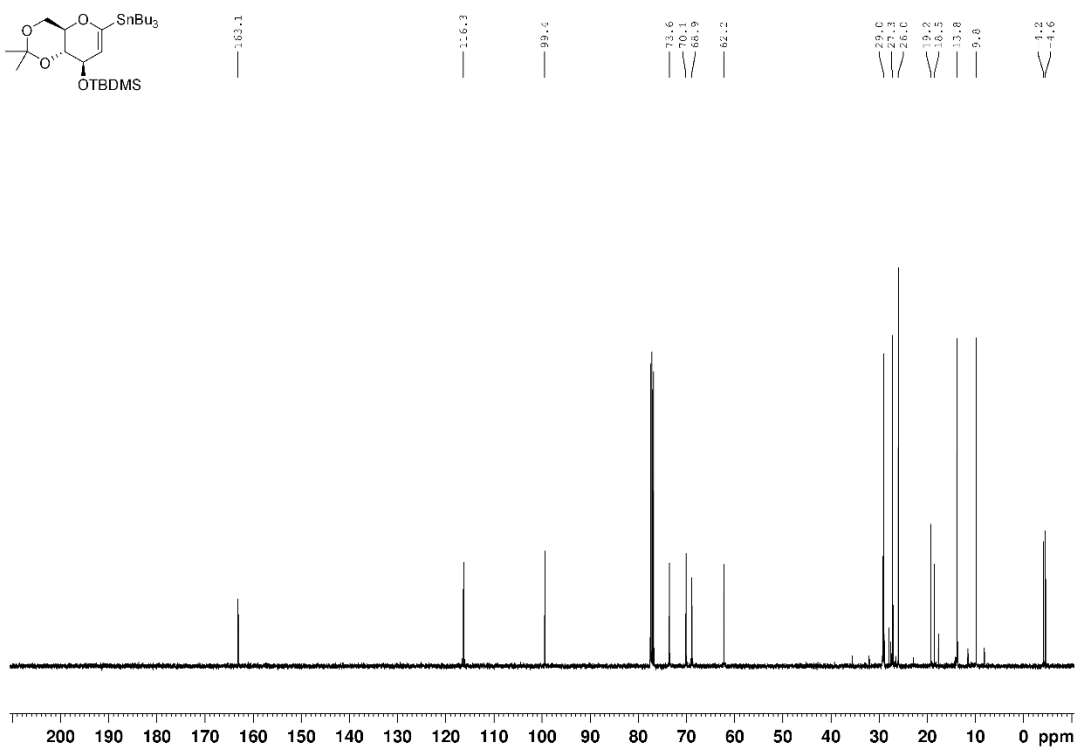
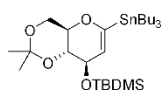
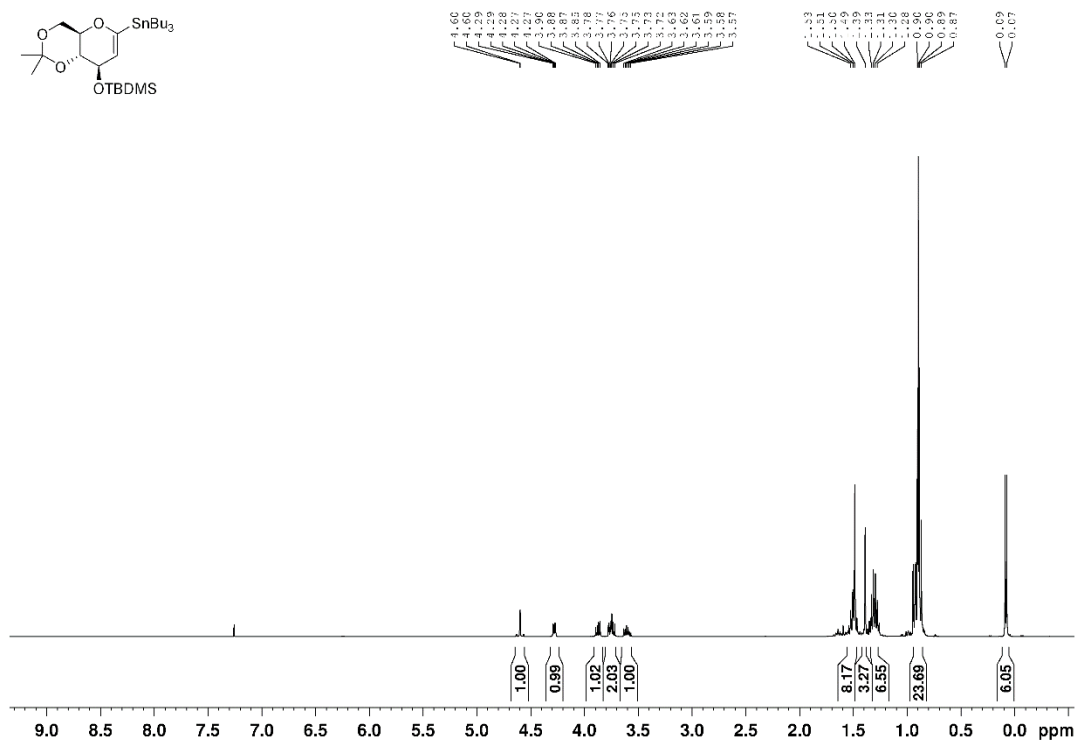
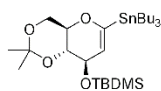
Verbindung 104



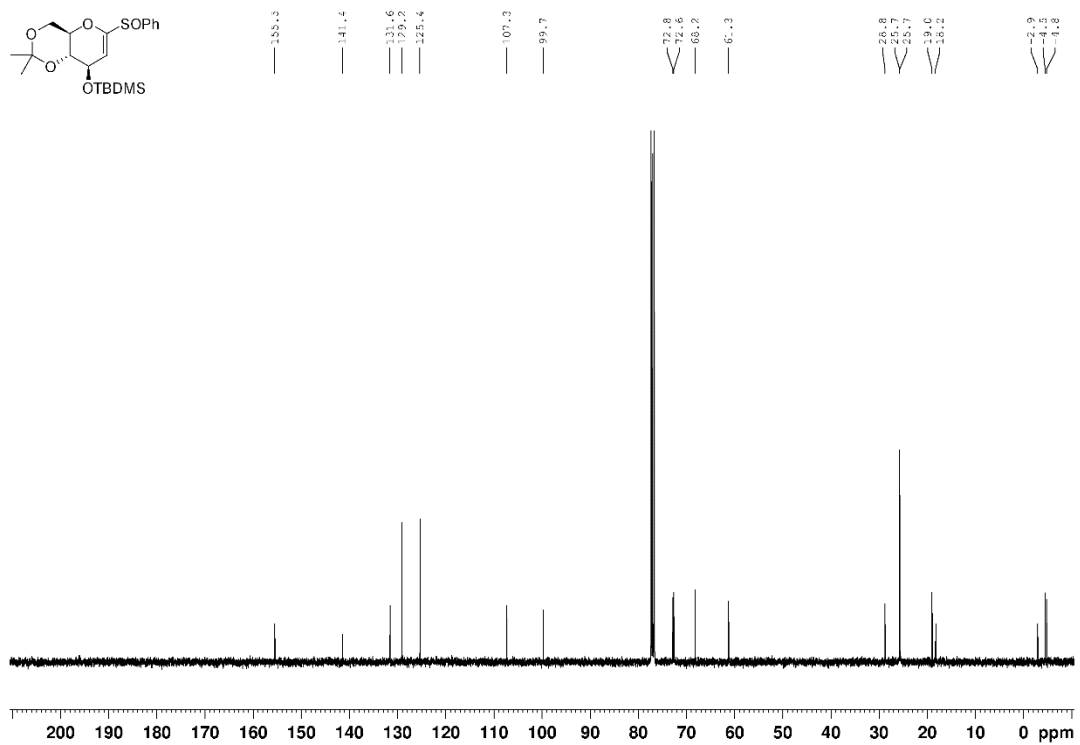
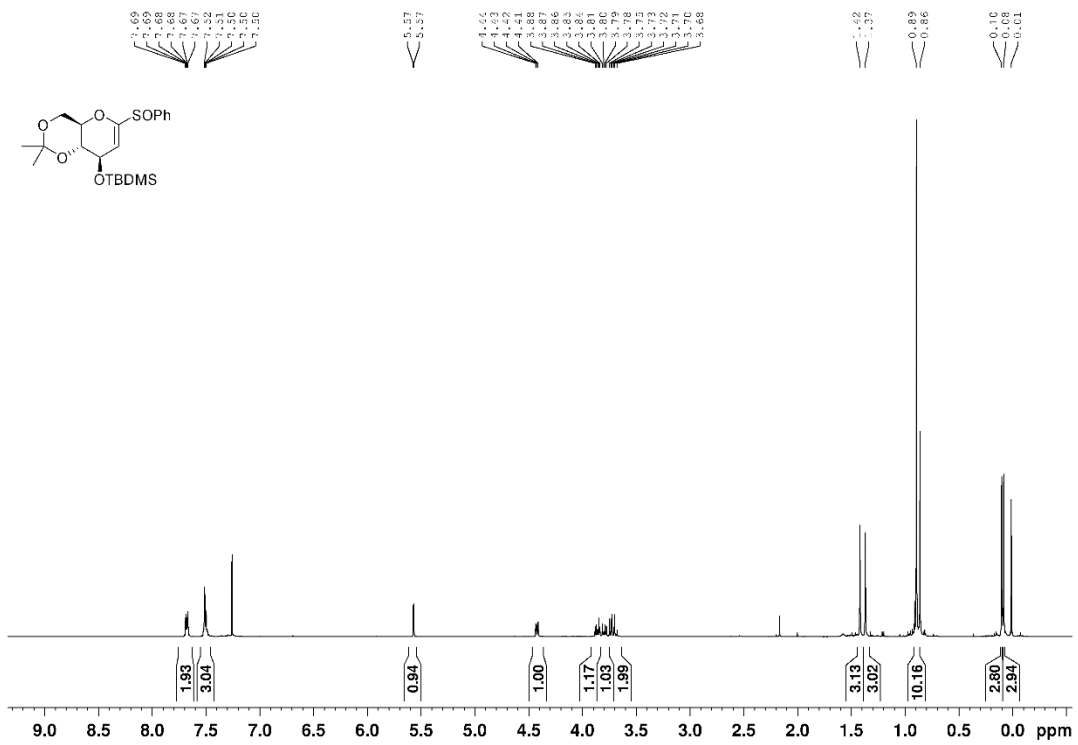
Verbindung 105



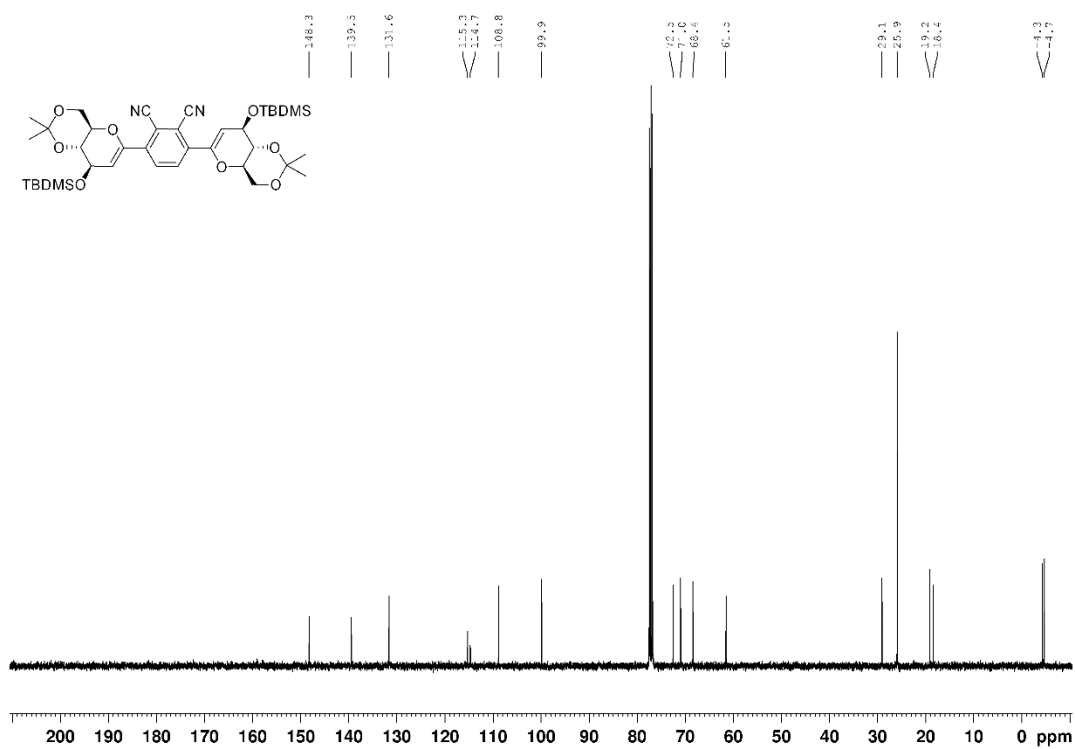
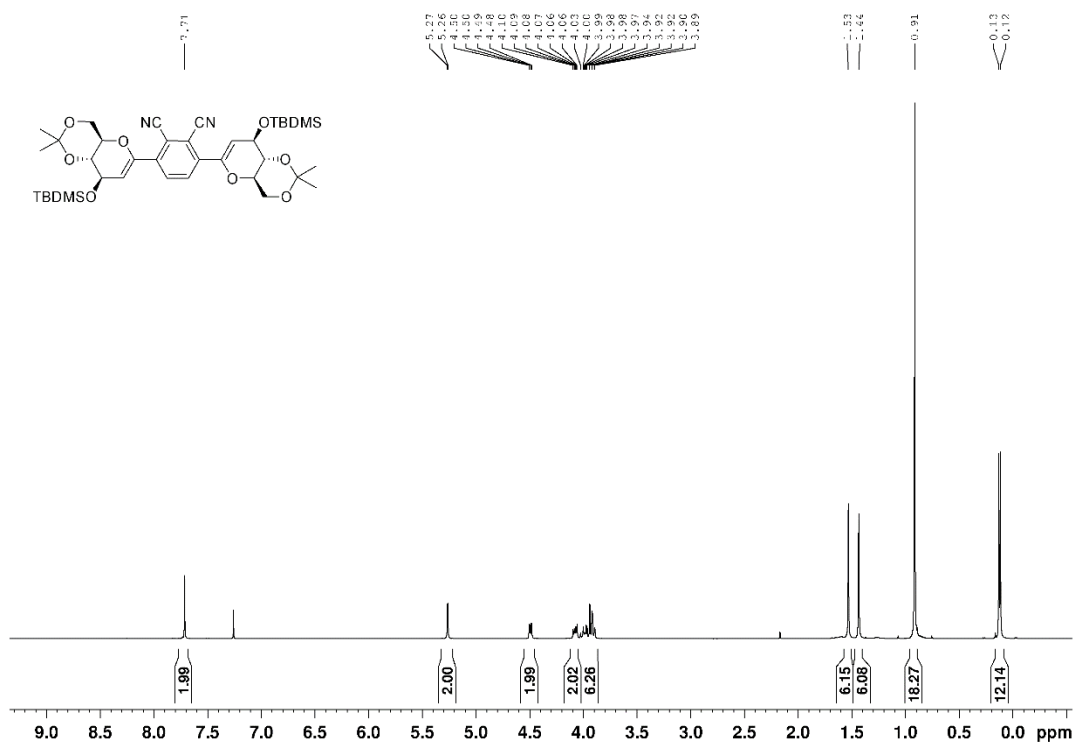
Verbindung 106



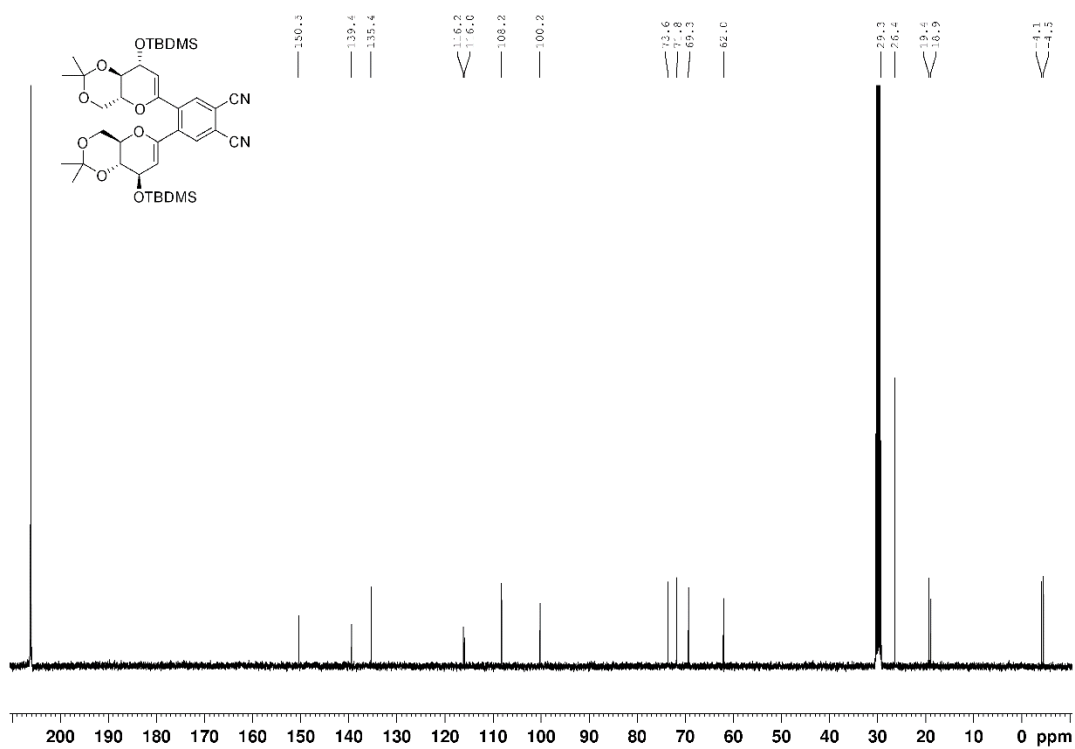
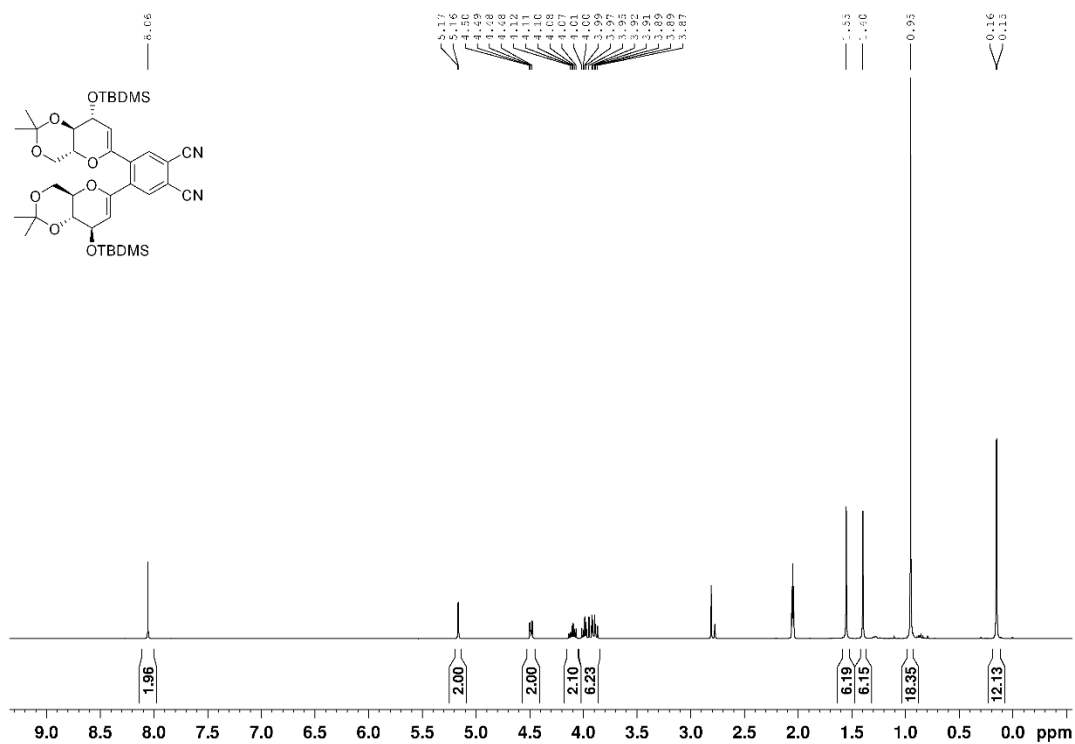
Verbindung 110



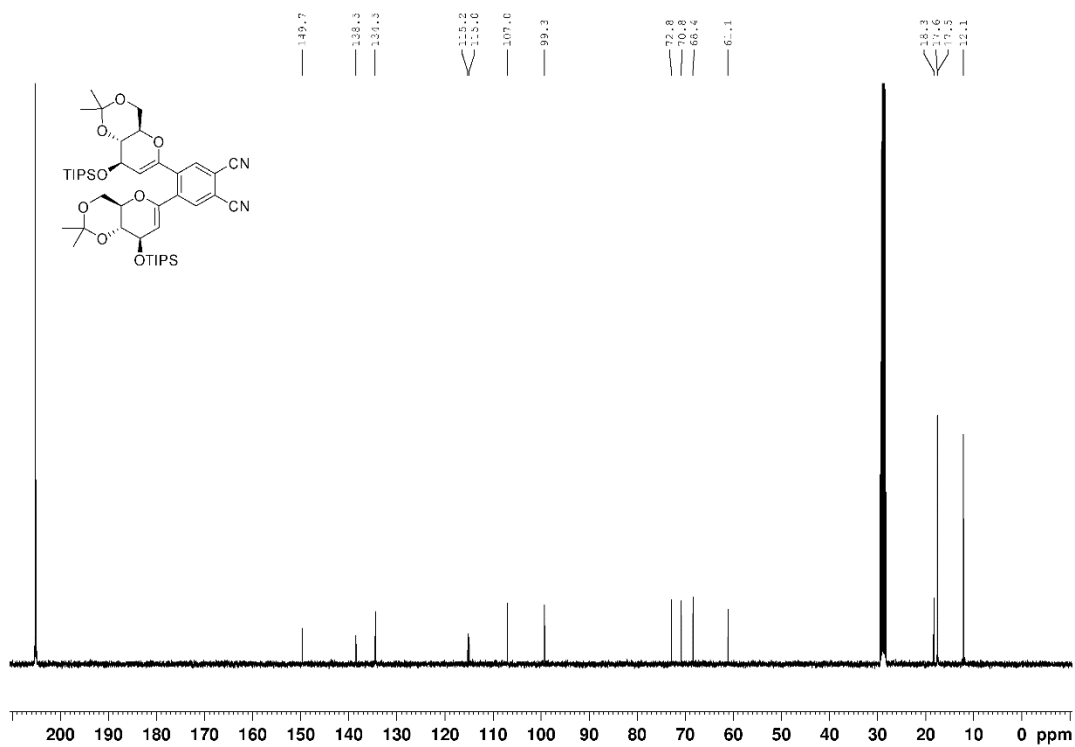
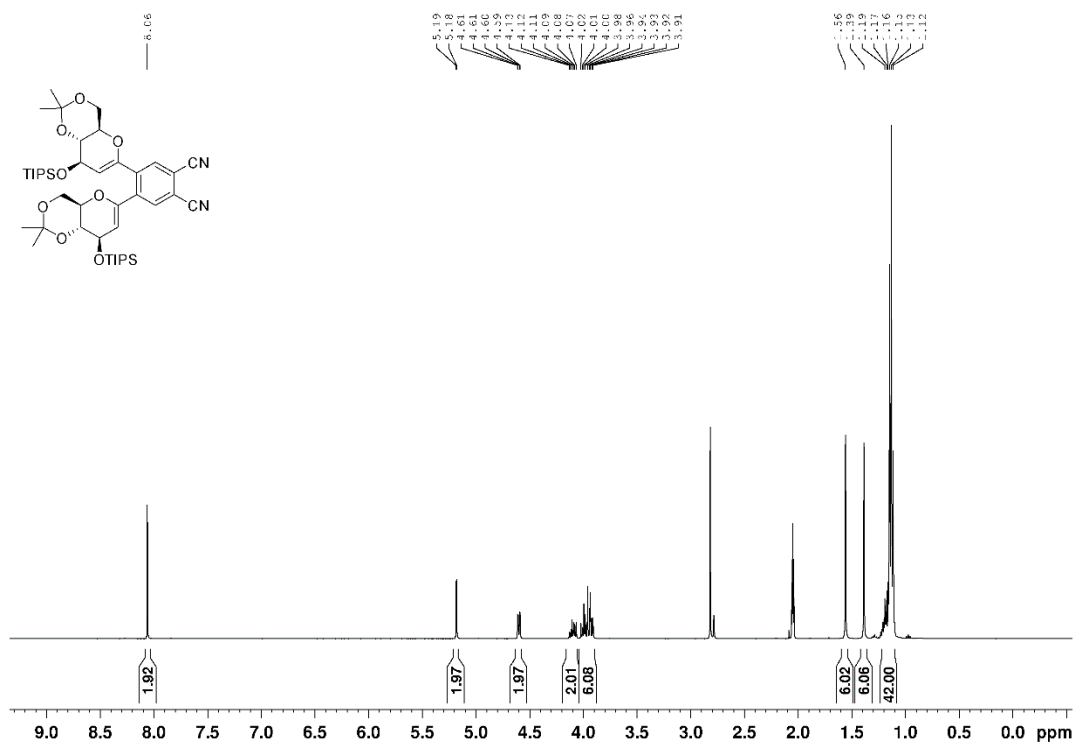
Verbindung 112



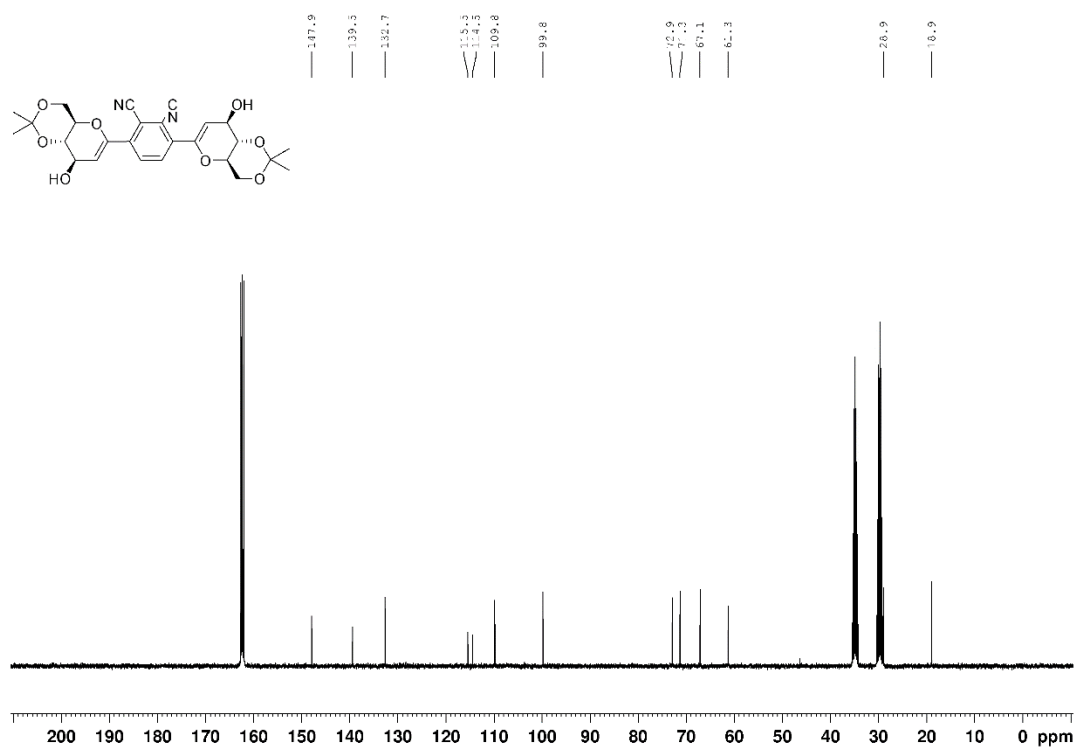
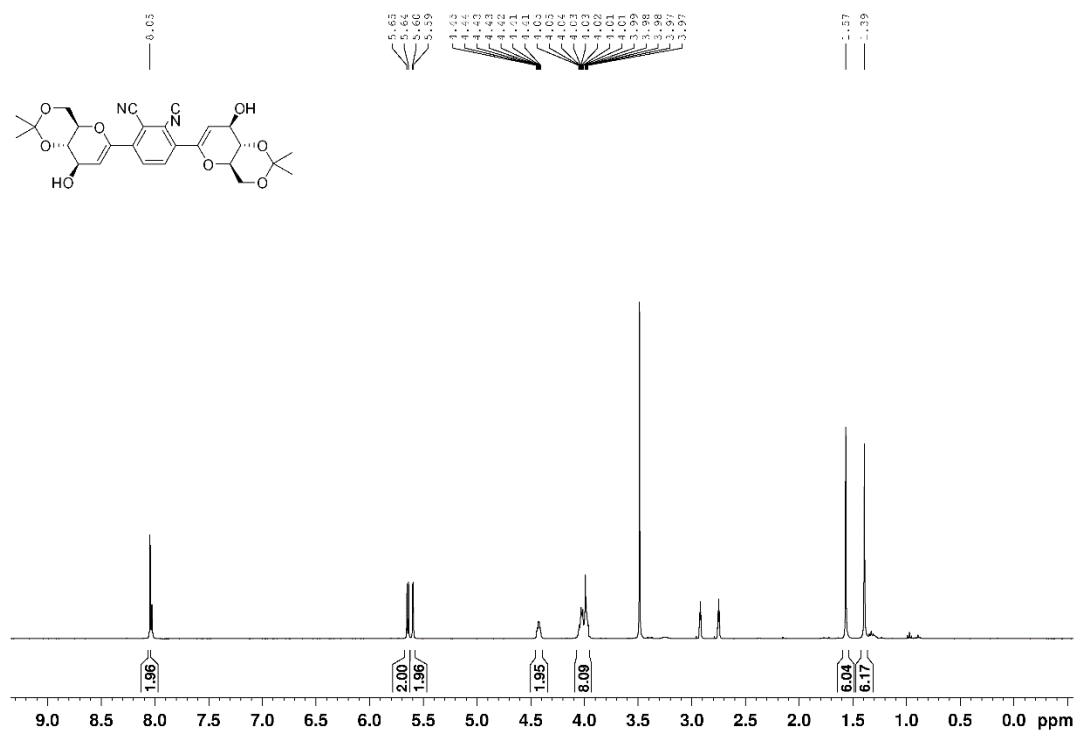
Verbindung 113



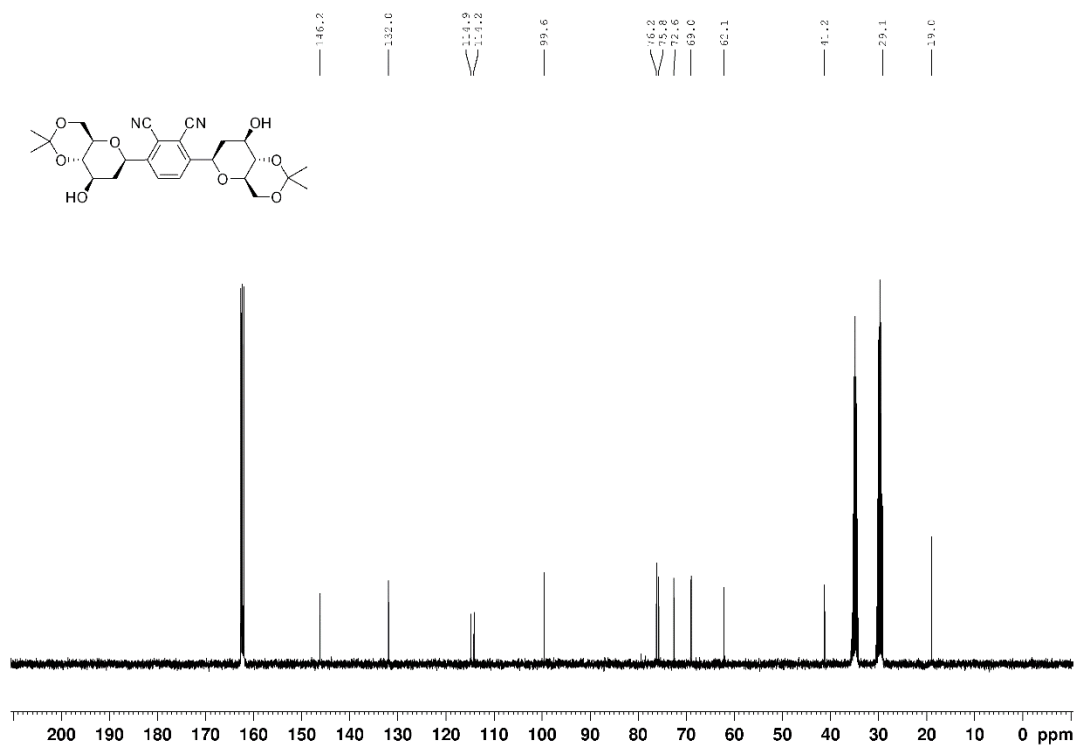
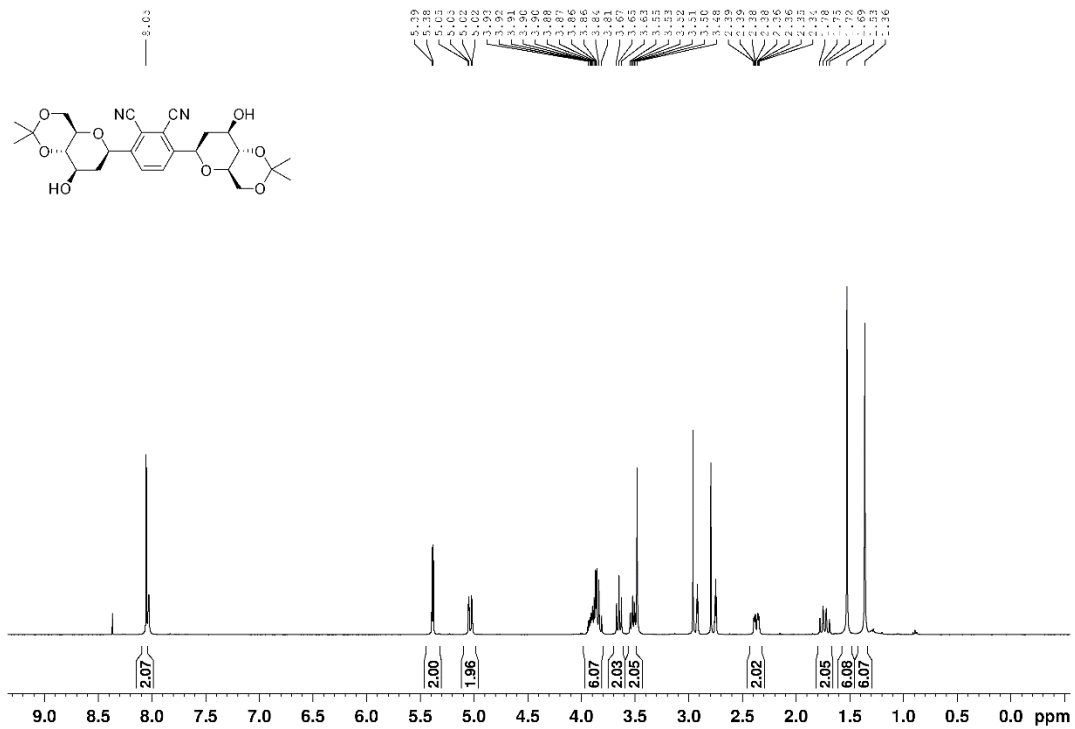
Verbindung 114



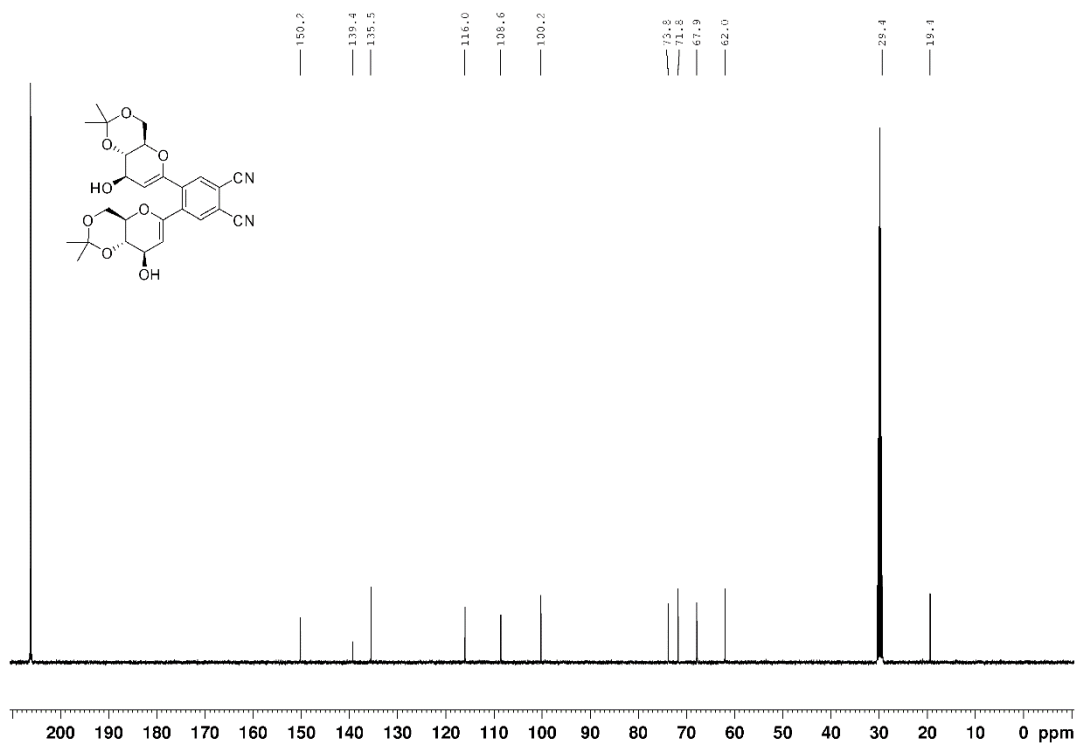
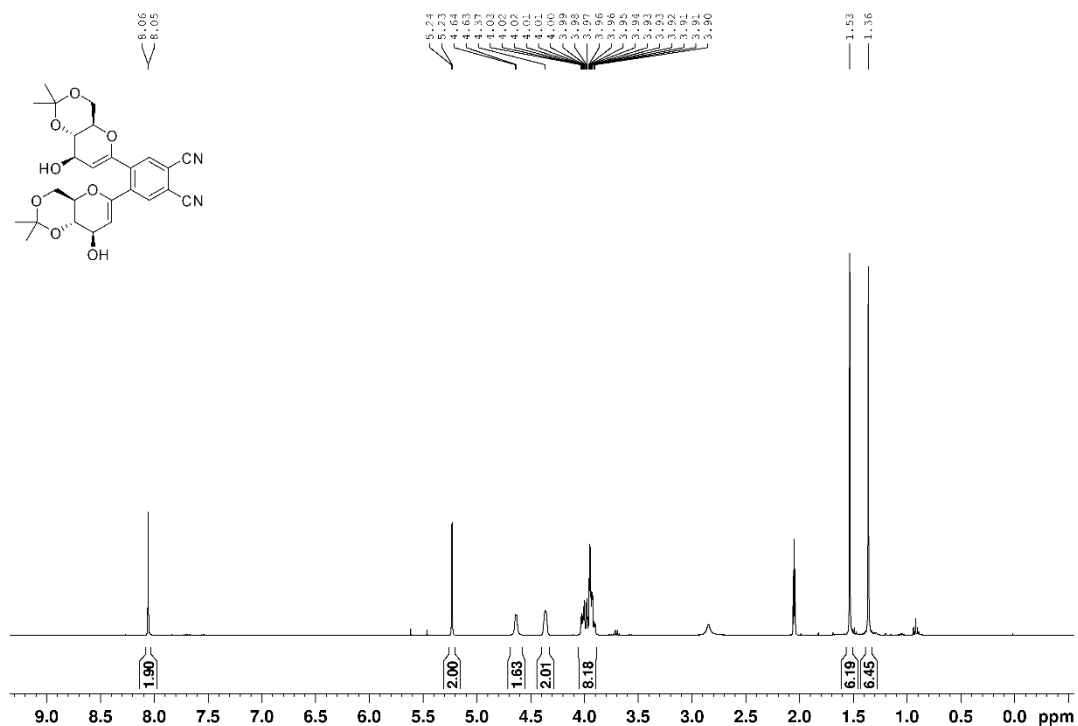
Verbindung 115



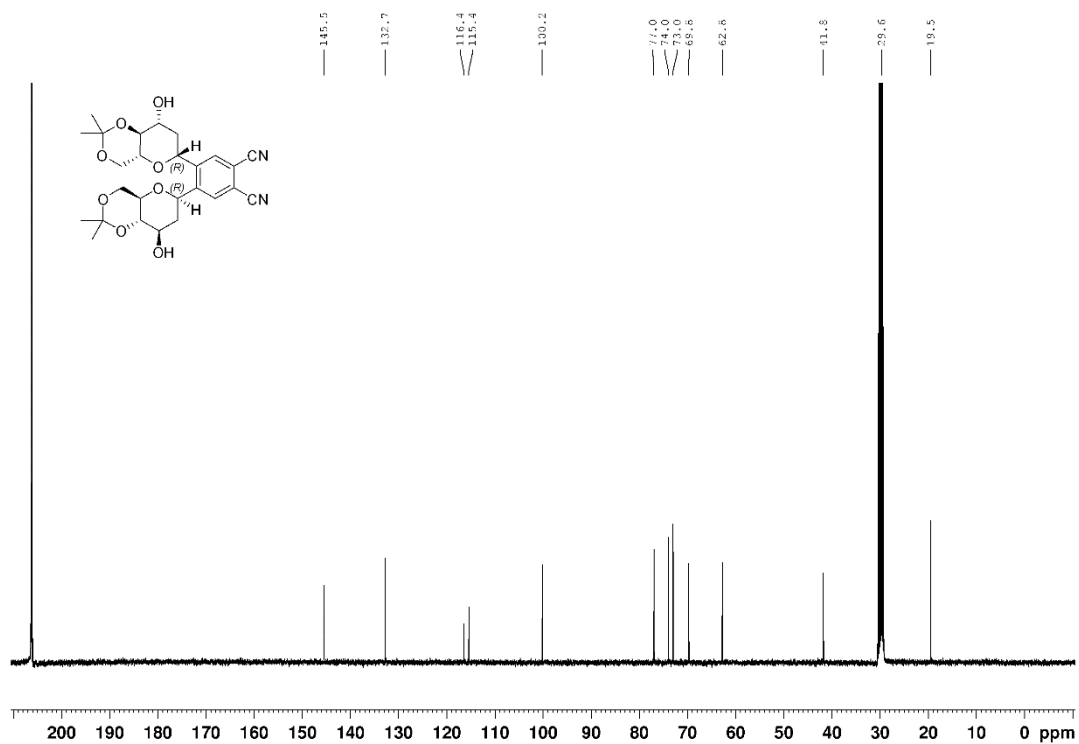
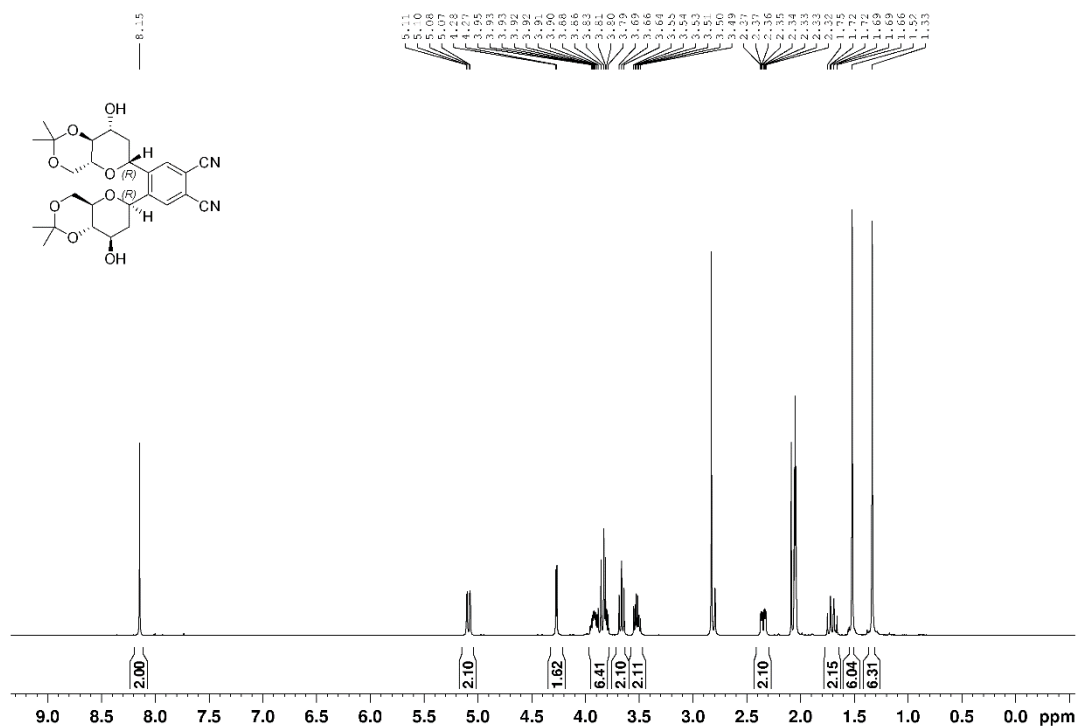
Verbindung 116



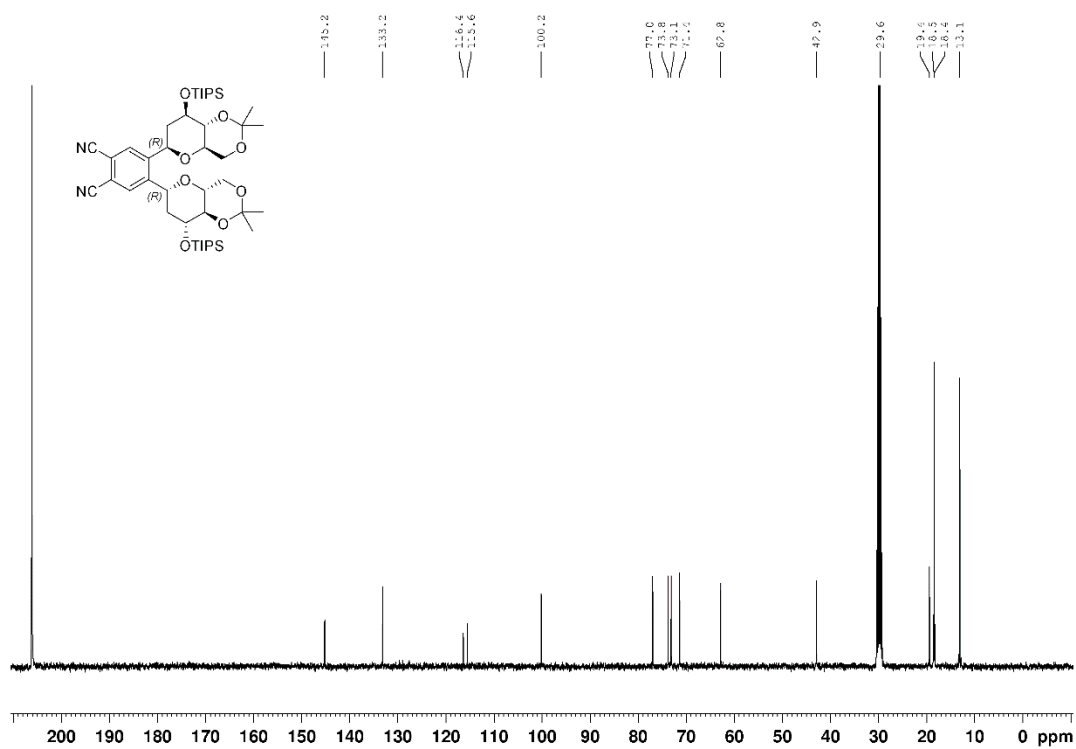
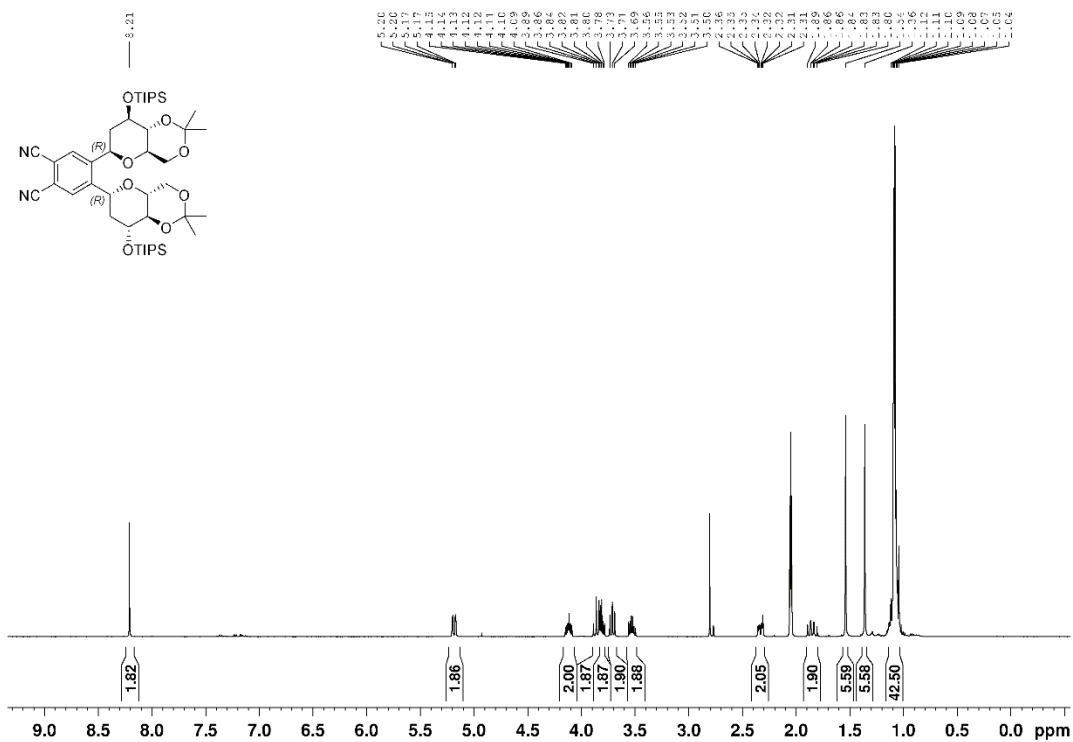
Verbindung 117



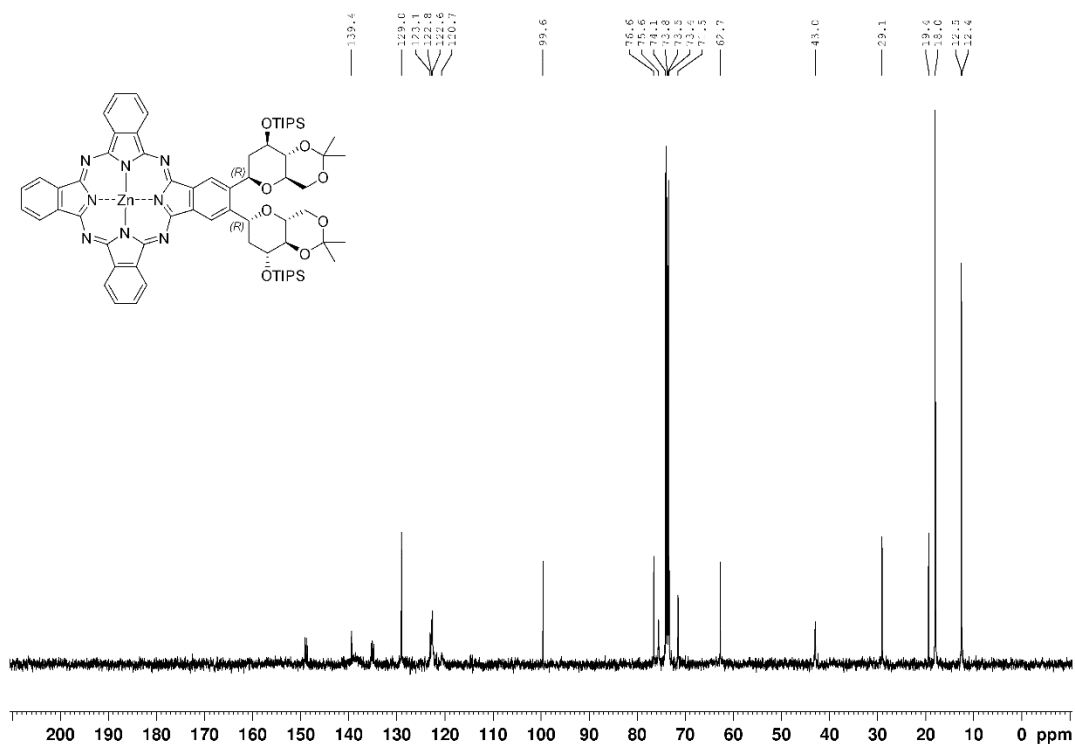
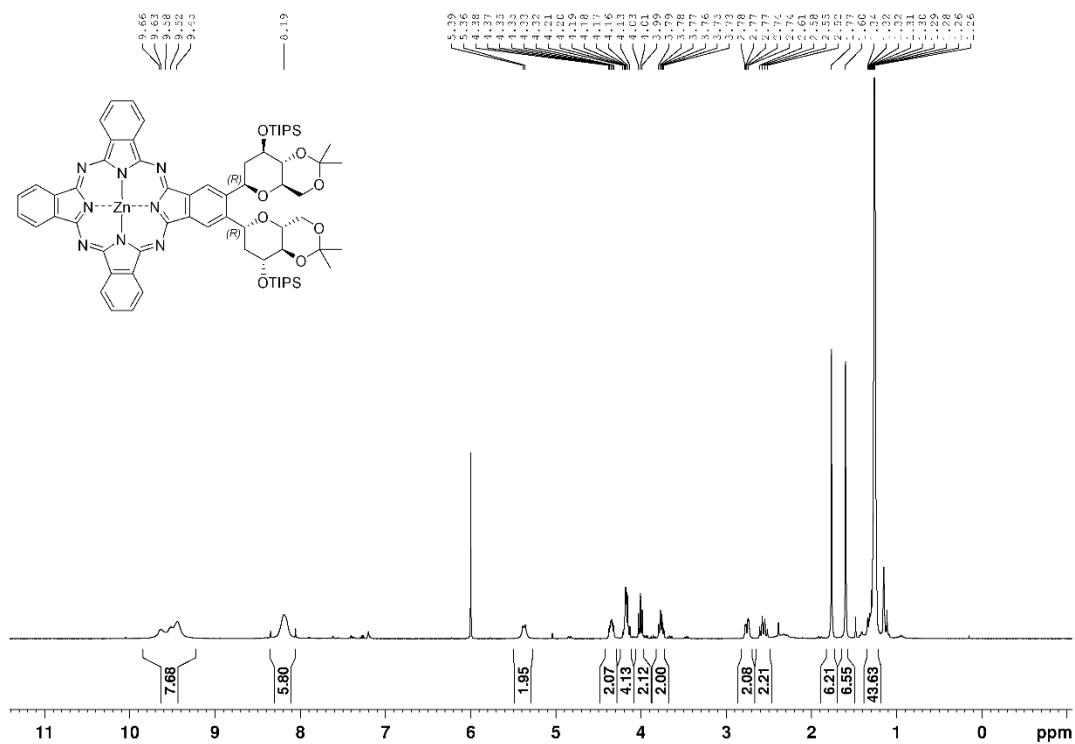
Verbindung 118



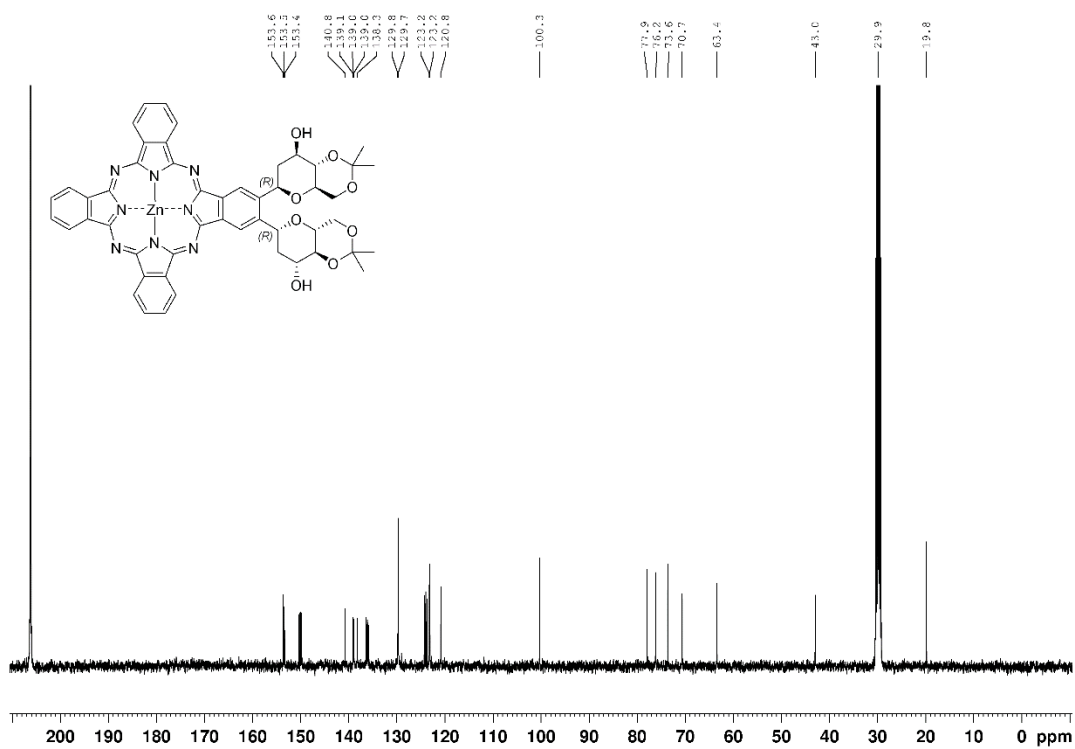
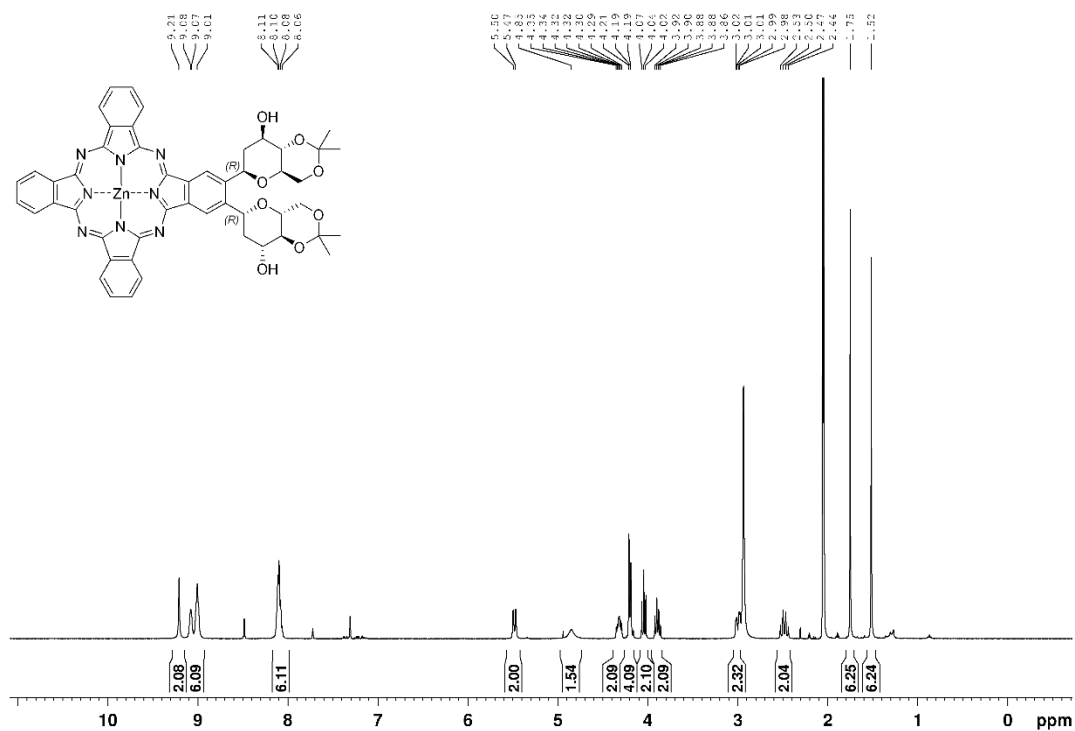
Verbindung 120



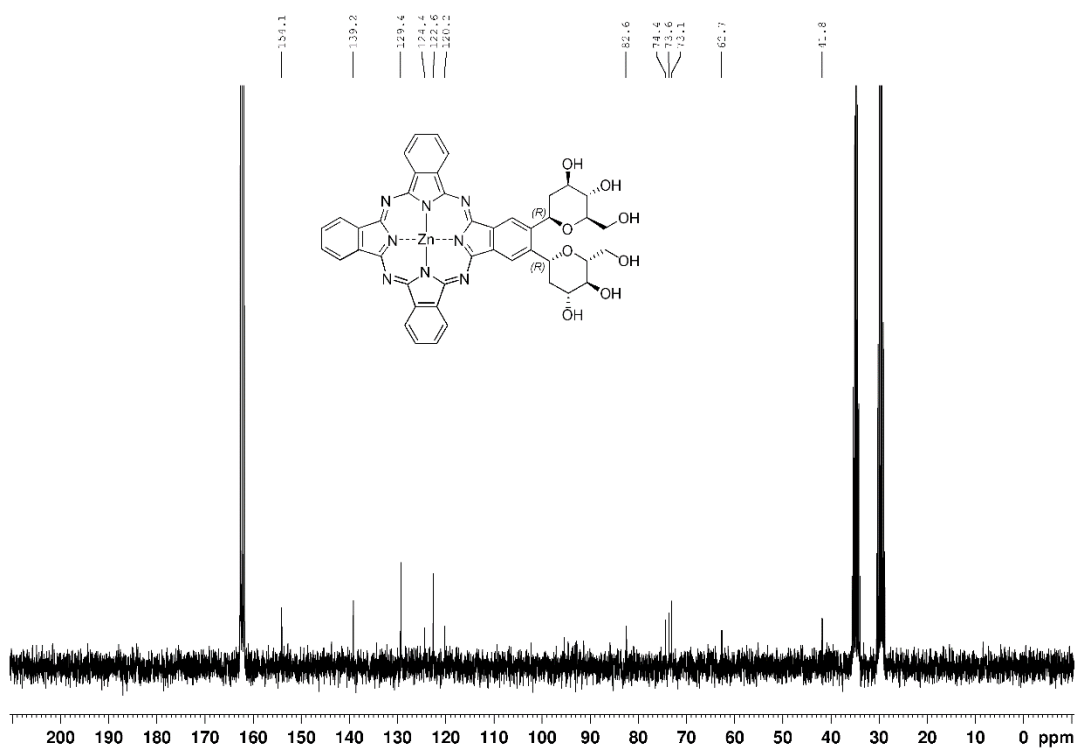
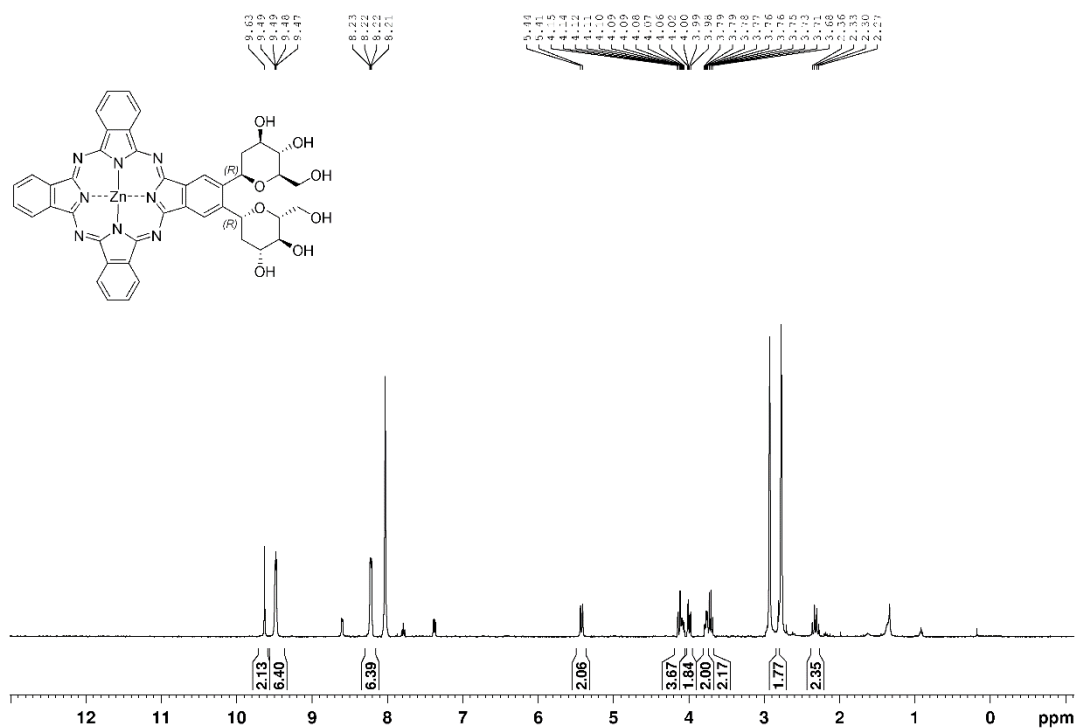
Verbindung 121



Verbindung 119



Verbindung 122



6 Literatur

- [1] P. Gregory, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2000**, *4*, 432-437.
- [2] E. D. Sternberg, D. Dolphin, C. Brückner, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4151-4202.
- [3] N. R. Finsen, *Phototherapy*, Edward Arnold, London, **1901**.
- [4] R. Bonnett, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 19-33.
- [5] R. Bonnett, G. Martinez, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9513-9547.
- [6] L. B. Josefsen, R. W. Boyle, *Met. Based Drugs* **2008**, *2008*, 1-24.
- [7] A. Juzeniene, K. P. Nielsen, J. Moan, *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* **2006**, *25*, 7-28.
- [8] A. Braun, J. Tcherniac, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 2709-2714.
- [9] H. de Diesbach, E. von der Weid, *Helv. Chim. Acta* **1927**, *10*, 886-888.
- [10] N. B. McKeown, *Phthalocyanine Materials : Synthesis, Structure and Function*, Cambridge University Press, **1998**.
- [11] R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1016-1017.
- [12] G. T. Byrne, R. P. Linstead, A. R. Lowe, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1017-1022.
- [13] R. P. Linstead, A. R. Lowe, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1022-1027.
- [14] C. E. Dent, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1027-1031.
- [15] R. P. Linstead, A. R. Lowe, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1031-1033.
- [16] C. E. Dent, R. P. Linstead, A. R. Lowe, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1033-1039.
- [17] H. R. Schweizer, *Künstliche Organische Farbstoffe und Ihre Zwischenprodukte*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **1964**.
- [18] J. M. Robertson, *J. Chem. Soc.* **1935**, 615-621.
- [19] J. M. Robertson, *J. Chem. Soc.* **1936**, 1195-1209.
- [20] J. M. Robertson, I. Woodward, *J. Chem. Soc.* **1937**, 219-230.
- [21] D. Wöhrle, G. Schnurpfeil, S. Makarov, O. Suvora, *Chem. Unserer Zeit* **2012**, *46*, 12-24.
- [22] B. Grimm, R. J. Porra, W. Rüdiger, H. Scheer, *Chlorophylls and bacteriochlorophylls : biochemistry, biophysics, functions and applications*, Springer, Dordrecht, **2006**.
- [23] G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 779-832.
- [24] D. Dini, M. Hanack, *Physical Properties of Phthalocyanine-based Materials - 107* in *The Porphyrin Handbook, Vol. 17* (Eds.: K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Academic Press, Amsterdam, **2003**, S. 1-36.
- [25] P. E. Fielding, N. C. Stephens, *Austr. J. Chem.* **1965**, *18*, 1691-1693.
- [26] C. J. Brown, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 2494-2498.
- [27] N. Brasseur, R. Ouellet, C. La Madeleine, J. E. van Lier, *Brit. J. Cancer* **1999**, *80*, 1533-1541.
- [28] C. H. Griffiths, M. S. Walker, P. Goldstein, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1976**, *33*, 149-170.
- [29] Y. Kojima, Y. T. Osano, T. Ohashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2469-2475.
- [30] J. L. Brioso, P. Regull, L. Victori, *Afinidad* **1984**, *41*, 442-446.
- [31] J. E. Bloor, J. Schlabitz, C. C. Walden, A. Demerdache, *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 2201-2208.
- [32] V. W. Day, T. J. Marks, W. A. Wachter, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4519-4527.
- [33] K. Fischer, M. Hanack, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 1860-1865.
- [34] J. Metz, G. Pawlowski, M. Hanack, *Z. Naturforsch.* **1983**, *38*, 378-382.
- [35] K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, *The Porphyrin Handbook: Volume 15*, London Academic Press, **2003**.
- [36] K. W. Rosenmund, E. Struck, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *52*, 1749-1756.
- [37] A. Pongratz, *Monatsh. Chem. Verw. Teile Anderer Wiss.* **1927**, *48*, 585-591.
- [38] J. Von Braun, G. Manz, *Liebigs Ann.* **1931**, *488*, 111-126.
- [39] J. Von Braun, E. Anton, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1934**, *67*, 1051-1056.
- [40] G. P. Ellis, T. M. Romney-Alexander, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 779-794.
- [41] G. Löbber, *Phthalocyanines in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag, **2012**, S. 181-213.
- [42] H. Tomoda, S. Saito, S. Ogawa, S. Shiraishi, *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 1277-1280.
- [43] K. W. Poon, Y. Yan, X. Y. Li, D. K. P. Ng, *Organometallics* **1999**, *18*, 3528-3533.
- [44] M. Hanack, P. Vermehren, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1733-1738.
- [45] A. Kempa, J. Dobrowolski, *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 2553-2555.

- [46] A. Shaabani, *J. Chem. Res. S* **1998**, 672-673.
- [47] N. Kobayashi, R. Higashi, T. Tomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 2693-2698.
- [48] J. A. Duro, G. delaTorre, J. Barbera, J. L. Serrano, T. Torres, *Chem. Mat.* **1996**, 8, 1061-1066.
- [49] T. J. Hurley, A. Robinson, S. I. Trotz, *Inorg. Chem.* **1967**, 6, 389-392.
- [50] R. M. Christie, D. D. Deans, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 193-198.
- [51] F. Baumann, B. Bienert, G. Rösch, H. Vollmann, W. Wolf, *Angew. Chem.* **1956**, 68, 133-150.
- [52] S. W. Oliver, T. D. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, 1579-1582.
- [53] I. Chambrier, M. J. Cook, *J. Chem. Res. S* **1990**, 322-323.
- [54] E. N. Carrion, A. T. Dang, S. M. Gorun, *Tetrahedron* **2018**, 74, 3697-3700.
- [55] Y. Yamada, K. Nawate, T. Maeno, K. Tanaka, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 8226-8228.
- [56] H. Tomoda, E. Hibiya, T. Nakamura, H. Ito, S. Saito, *Chem. Lett.* **1976**, 1003-1006.
- [57] C. H. Yang, S. F. Lin, H. L. Chen, C. T. Chang, *Inorg. Chem.* **1980**, 19, 3541-3543.
- [58] B. I. Kharisov, L. M. Blanco, L. M. Torres-Martinez, A. Garcia-Luna, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, 38, 2880-2887.
- [59] M. Hanack, G. Schmid, M. Sommerauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 1422-1424.
- [60] N. Kobayashi, J. Mack, K. Ishii, M. J. Stillman, *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 5350-5363.
- [61] J. Mack, N. Kobayashi, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 281-321.
- [62] M. P. Donzello, C. Ercolani, A. A. Gaberkorn, E. V. Kudrik, M. Meneghetti, G. Marcolongo, C. Rizzoli, P. A. Stuzhin, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4009-4024.
- [63] G. de la Torre, C. G. Claessens, T. Torres, *Eur J Org Chem* **2000**, 2821-2830.
- [64] A. J. Wang, L. L. Long, C. Zhang, *Tetrahedron* **2012**, 68, 2433-2451.
- [65] S. Rodriguez-Morgade, M. Hanack, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1042-1051.
- [66] N. Kobayashi, T. Ashida, T. Osa, *Chem. Lett.* **1992**, 2031-2034.
- [67] N. Kobayashi, T. Ashida, K. Hiroya, T. Osa, *Chem. Lett.* **1992**, 1567-1570.
- [68] R. Polley, T. G. Linssen, P. Stihler, M. Hanack, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **1997**, 1, 169-179.
- [69] L. Vachova, V. Novakova, K. Kopecky, M. Miletina, P. Zimcik, *Dalton Trans.* **2012**, 41, 11651-11656.
- [70] Y. Q. Liu, Y. Xu, D. B. Zhu, T. Wada, H. Sasabe, L. Y. Liu, W. C. Wang, *Thin Solid Films* **1994**, 244, 943-946.
- [71] S. V. Kudrevich, H. Ali, J. E. Vanlier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2767-2774.
- [72] E. M. Maya, C. Garcia, E. M. Garcia-Frutos, P. Vazquez, T. Torres, *J. Org. Chem* **2000**, 65, 2733-2739.
- [73] M. J. Cook, M. F. Daniel, K. J. Harrison, N. B. Mckeown, A. J. Thomson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1148-1150.
- [74] N. B. McKeown, I. Chambrier, M. J. Cook, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1169-1177.
- [75] G. C. Bryant, M. J. Cook, S. D. Haslam, R. M. Richardson, T. G. Ryan, A. J. Thorne, *J. Mater. Chem.* **1994**, 4, 209-216.
- [76] E. A. Makarova, T. Fukuda, E. A. Luk'yanets, N. Kobayashi, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 1235-1250.
- [77] S. Lee, R. Stackow, C. S. Foote, A. G. M. Barrett, B. M. Hoffman, *Photochem. Photobiol.* **2003**, 77, 18-21.
- [78] A. Kalkan, Z. A. Bayir, *Monatsh. Chem.* **2003**, 134, 1555-1560.
- [79] V. N. Kopranev, E. A. Luk'yanets, *Russ. Chem. Bull.* **1995**, 44, 2216-2232.
- [80] M. Chandrasekharam, C. S. Rao, S. P. Singha, M. L. Kantam, M. R. Reddy, P. Y. Reddy, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2627-2630.
- [81] A. N. Vzorov, L. G. Marzilli, R. W. Compans, D. W. Dixon, *Antiviral Res.* **2003**, 59, 99-109.
- [82] H. Miwa, K. Ishii, N. Kobayashi, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4422-4435.
- [83] T. F. Baumann, J. W. Sibert, M. M. Olmstead, A. G. M. Barrett, B. M. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2639-2640.
- [84] T. F. Baumann, M. S. Nasir, J. W. Sibert, A. J. P. White, M. M. Olmstead, D. J. Williams, A. G. M. Barrett, B. M. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10479-10486.
- [85] A. G. Montalban, W. Jarrell, E. Riguet, Q. J. McCubbin, M. E. Anderson, A. J. P. White, D. J. Williams, A. G. M. Barrett, B. M. Hoffman, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2472-2478.
- [86] N. Kobayashi, M. Togashi, T. Osa, K. Ishii, S. Yamauchi, H. Hino, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1073-1085.

- [87] J. A. Elvidge, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1955**, 3536-3544.
- [88] J. A. Elvidge, J. H. Golden, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1957**, 2466-2472.
- [89] M. Cornia, C. Valenti, S. Capacchi, P. Cozzini, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8091-8106.
- [90] C. Pavani, A. F. Uchoa, C. S. Oliveira, Y. Iamamoto, M. S. Baptista, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, *8*, 233-240.
- [91] A. Haddow, E. S. Horning, *J. Natl. Cancer Inst.* **1960**, *24*, 109-147.
- [92] N. M. Bigelow, M. A. Perkins, *The Chemistry of Synthetic Dyes and Pigments*, H. A. Lubs. Reinhold, Ed., Reinhold, New York, **1955**.
- [93] K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, *The Porphyrin Handbook: Volume 3*, London Academic Press, **2003**.
- [94] F. Ghani, J. Kristen, H. Riegler, *J. Chem. Eng. Data* **2012**, *57*, 439-449.
- [95] N. B. McKeown, *Phthalocyanines in Comprehensive Coordination Chemistry II* (Eds.: J. A. McCleverty, T. J. Meyer), Pergamon, Oxford, **2003**, S. 507-514.
- [96] K. Lonsdale, *Proc. R. Soc. London, Ser. A* **1937**, *159*, 149-161.
- [97] D. Dolphin, B. R. James, A. J. Murray, J. R. Thornback, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 1125-1132.
- [98] H. Isago, Y. Kagaya, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 8447-8454.
- [99] H. Isago, *Chem. Commun.* **2003**, 1864-1865.
- [100] C. C. Leznoff, A. B. P. Lever, *Phthalocyanines: Properties and applications: Volume 1*, Wiley-VCH, **1989**.
- [101] S. Shimizu, N. Kobayashi, *Recent Advances in the Chemistry of Phthalocyanines as Functional Chromophores in Chemical Science of π -Electron Systems* (Eds.: T. Akasaka, A. Osuka, S. Fukuzumi, H. Kandori, Y. Aso), Springer Japan, Tokyo, **2015**, S. 273-291.
- [102] R. J. Cogdell, A. Gall, J. Kohler, *Q. Rev. Biophys.* **2006**, *39*, 227-324.
- [103] A. Amunts, O. Drory, N. Nelson, *Nature* **2007**, *447*, 58-63.
- [104] J. S. Lindsey, O. Mass, C. Y. Chen, *New J. Chem.* **2011**, *35*, 511-516.
- [105] J. Ellis, A. H. Jackson, G. W. Kenner, J. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1960**, *1*, 23-27.
- [106] J. B. Liu, Y. Zhao, F. Q. Zhao, F. S. Zhang, Y. W. Tang, X. Q. Song, F. T. Zhou, *Acta Phys. Chim. Sin.* **1996**, *12*, 202-207.
- [107] A. Wang, X. Chen, L. Zhang, G. Zhang, L. Zhou, S. Lu, J. Zhou, S. Wei, *J. Photochem. Photobiol. A* **2014**, *288*, 1-12.
- [108] A. Stone, E. B. Fleischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2735-2748.
- [109] D. L. Ledson, M. V. Twigg, *Inorganica Chimica Acta* **1975**, *13*, 43-46.
- [110] K. P. Srivastava, A. Kumar, *Asian J. Chem.* **2001**, *13*, 1539-1543.
- [111] G. Bottari, A. Kahnt, D. M. Guldi, T. Torres, *ECS J. Solid State Sci. Technol.* **2013**, *2*, M3145-M3150.
- [112] A. O. Ogunsiipe, M. A. Idowu, T. B. Ogunbayo, I. A. Akinbulu, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2012**, *16*, 885-894.
- [113] G. Ferraudi, G. A. Arguello, H. Ali, J. E. Vanlier, *Photochem. Photobiol.* **1988**, *47*, 657-660.
- [114] A. Cidlina, J. Svec, L. Ludvova, J. Kunes, P. Zimcik, V. Novakova, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2016**, *20*, 1122-1133.
- [115] C. C. Zhang, L. Jing, S. Lin, Z. J. Hao, J. Tian, X. M. Zhang, P. H. Zhu, *ChemPhysChem* **2013**, *14*, 3827-3833.
- [116] C. C. Leznoff, S. M. Marcuccio, S. Greenberg, A. B. P. Lever, K. B. Tomer, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 623-631.
- [117] M. Durmus, S. Yesilot, V. Ahsen, *New. J. Chem.* **2006**, *30*, 675-678.
- [118] D. Phillips, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 733-748.
- [119] K. Palewska, J. Sworakowski, J. Lipiński, *Opt. Mater.* **2012**, *34*, 1717-1724.
- [120] N. Kobayashi, N. Sasaki, Y. Higashi, T. Osa, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 1636-1637.
- [121] N. Kobayashi, H. Ogata, N. Nonaka, E. A. Luk'yanets, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5123-5134.
- [122] Y. Zorlu, F. Dumoulin, M. Durmuş, V. Ahsen, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3248-3258.
- [123] J. O. Morley, M. H. Charlton, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 1928-1934.
- [124] H. Isago, *Optical Spectra of Phthalocyanines and Related Compounds: A Guide for Beginners - Chapter 3 in Optical Spectra of Phthalocyanines and Related Compounds: A Guide for Beginners*, Springer Japan, Tokyo, **2015**, S. 41-106.
- [125] İ. Acar, Z. Bıyıklıoğlu, M. Durmuş, H. Kantekin, *J. Organomet. Chem.* **2012**, *708-709*, 65-74.
- [126] T. Sugimori, S. Okamoto, N. Kotoh, M. Handa, K. Kasuga, *Chem. Lett.* **2000**, 1200-1201.

- [127] J. Mack, M. J. Stillman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1292-1304.
- [128] H. Konami, M. Hatano, A. Tajiri, *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *166*, 605-608.
- [129] O. I. Koifman, M. Hanack, S. A. Syrbu, A. V. Lyubimtsev, *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 896-917.
- [130] A. Lyubimtsev, Z. Iqbal, G. Crucius, S. Syrbu, E. S. Taraymovich, T. Ziegler, M. Hanack, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2011**, *15*, 39-46.
- [131] G. Bock, S. Harnett, *Photosensitizing compounds: their chemistry, biology, and clinical use*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK, **1989**.
- [132] H. Ali, J. E. van Lier, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2379-2450.
- [133] N. Serpone, H. Ledon, T. L. Netzel, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 454-457.
- [134] S. G. Kruglik, P. A. Apanasevich, V. S. Chirvony, V. V. Kvach, V. A. Orlovich, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 2978-2995.
- [135] D. Kim, *Bull. Kor. Chem. Soc.* **1986**, *7*, 416-421.
- [136] H. van Willigen, M. H. Ebersole, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2299-2302.
- [137] J. R. Darwent, P. Douglas, A. Harriman, G. Porter, M. C. Richoux, *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *44*, 83-126.
- [138] G. Valduga, S. Nonell, E. Reddi, G. Jori, S. E. Braslavsky, *Photochem. Photobiol.* **1988**, *48*, 1-5.
- [139] A. R. Monahan, J. A. Brado, A. F. DeLuca, *J. Phys. Chem.* **1972**, *76*, 1994-1996.
- [140] K. N. Solovyov, E. A. Borisevich, *Physics Uspekhi* **2005**, *48*, 231-253.
- [141] J. Choi, W. Lee, J. W. Namgoong, T. M. Kim, J. P. Kim, *Dyes and Pigments* **2013**, *99*, 357-365.
- [142] F. Yilmaz, M. Ozer, I. Kani, O. Bekaroglu, *Catal. Lett.* **2009**, *130*, 642-647.
- [143] J. R. Clark, K. Feng, A. Sookezian, M. C. White, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 583-591.
- [144] K. Sanusi, T. Nyokong, *J. Coord. Chem.* **2014**, *67*, 2911-2924.
- [145] V. Parra, M. Bouvet, J. Brunet, M. L. Rodriguez-Mendez, J. A. de Saja, *Thin Solid Films* **2008**, *516*, 9012-9019.
- [146] M. Bouvet, *Anal. Bioanal. Chem.* **2006**, *384*, 366-373.
- [147] B. Bursa, D. Wrobel, A. Biadasz, K. Kedzierski, K. Lewandowska, A. Graja, M. Szybowicz, M. Durmus, *Spectrochim. Acta Part A* **2014**, *128*, 489-496.
- [148] A. V. Lobanov, G. A. Gromova, Y. G. Gorbunova, A. Y. Tsivadze, *Prot. Met. Phys. Chem. Surf.* **2014**, *50*, 570-577.
- [149] C. A. Gutierrez, J. F. Silva, F. J. Recio, S. Griveau, F. Bedioui, C. A. Caro, J. H. Zagal, *Electrocatalysis* **2014**, *5*, 426-437.
- [150] F. Yang, S. R. Forrest, *Acs Nano* **2008**, *2*, 1022-1032.
- [151] M. K. R. Fischer, I. Lopez-Duarte, M. M. Wienk, M. V. Martinez-Diaz, R. A. J. Janssen, P. Bauerle, T. Torres, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8669-8676.
- [152] T. V. Basova, R. G. Parkhomenko, I. K. Igumenov, A. Hassan, M. Durmus, A. G. Gurek, V. Ahsen, *Dyes and Pigments* **2014**, *111*, 58-63.
- [153] T. V. Basova, M. Durmus, A. G. Gurek, V. Ahsen, A. Hassan, *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 19251-19257.
- [154] W. J. Schutte, M. Sluytersrehabach, J. H. Sluyters, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 6069-6073.
- [155] M. K. Engel, P. Bassoul, L. Bosio, H. Lehmann, M. Hanack, J. Simon, *Liq. Cryst.* **1993**, *15*, 709-722.
- [156] C. F. Van Nostrum, A. W. Bosman, G. H. Gelinck, P. G. Schouten, J. M. Warman, A. P. M. Kentgens, M. A. C. Devillers, A. Meijerink, S. J. Picken, U. Sohling, A. J. Schouten, R. J. M. Nolte, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 171-182.
- [157] P. Zimcik, V. Novakova, K. Kopecky, M. Miletin, R. Z. U. Kobak, E. Svandrlíkova, L. Vachova, K. Lang, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 4215-4223.
- [158] E. A. Lukyanets, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **1999**, *3*, 424-432.
- [159] P. Johansen, K. Berg, P. K. Selbo, G. F. L. Hofbauer, *Praxis* **2010**, *99*, 1423-1428.
- [160] K. Berg, A. Weyergang, L. Prasmickaite, A. Bonsted, A. Høgset, M.-T. Strand, E. Wagner, P. Selbo, *Photochemical Internalization (PCI): A Technology for Drug Delivery in Photodynamic Therapy*, Vol. 635 (Ed.: C. J. Gomer), Humana Press, **2010**, S. 133-145.
- [161] A. Segalla, C. D. Borsarelli, S. E. Braslavsky, J. D. Spikes, G. Roncucci, D. Dei, G. Chiti, G. Jori, E. Reddi, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 641-648.

- [162] R. Bayrak, H. T. Akçay, F. Ş. Beriş, E. Şahin, H. Bayrak, Ü. Demirbaş, *Spectrochim. Acta, Part A* **2014**, *133*, 272-280.
- [163] S. E. Sheppard, W. Ramsay, *Proc. R. Soc. London, Ser. A* **1909**, *82*, 256-270.
- [164] E. E. Jelley, *Nature* **1937**, *139*, 631.
- [165] E. E. Jelley, *Nature* **1936**, *138*, 1009.
- [166] G. Scheibe, L. Kandler, H. Ecker, *Naturwissenschaften* **1937**, *25*, 75-75.
- [167] G. Scheibe, *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 212-219.
- [168] R. Z. U. Kobak, M. U. Arı, A. Tekin, A. Gül, *Chem. Phys.* **2015**, *448*, 91-97.
- [169] F. Würthner, T. E. Kaiser, C. R. Saha-Moller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3376-3410.
- [170] A. Y. Tolbin, A. V. Dzuban, V. I. Shestov, Y. I. Gudkova, V. K. Brel, L. G. Tomilova, N. S. Zefirov, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 8239-8247.
- [171] A. Y. Tolbin, V. E. Pushkarev, I. O. Balashova, L. G. Tomilova, *Mendeleev Commun.* **2013**, *23*, 137-139.
- [172] A. Y. Tolbin, A. V. Dzuban, E. V. Shulishov, L. G. Tomilova, N. S. Zefirov, *New J. Chem.* **2016**, *40*, 8262-8270.
- [173] K. Kameyama, M. Morisue, A. Satake, Y. Kobuke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4763-4766.
- [174] Y. S. Korostei, A. Y. Tolbin, A. V. Dzuban, V. E. Pushkarev, M. V. Sedova, S. S. Maklakov, L. G. Tomilova, *Dyes and Pigments* **2018**, *149*, 201-211.
- [175] A. Y. Tolbin, V. E. Pushkarev, I. O. Balashova, V. K. Brel, Y. I. Gudkova, V. I. Shestov, L. G. Tomilova, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2013**, *17*, 343-350.
- [176] Y. Kobuke, H. Miyaji, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4111-4112.
- [177] V. Novakova, P. Zimcik, K. Kopecky, M. Miletin, J. Kunes, K. Lang, *Eur J Org Chem* **2008**, 3260-3263.
- [178] Z. Chen, C. Zhong, Z. Zhang, Z. Li, L. Niu, Y. Bin, F. Zhang, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 7387-7394.
- [179] A. Gonsel, M. N. Yarasir, M. Kandaz, A. Koca, *Polyhedron* **2010**, *29*, 3394-3404.
- [180] L. Z. Wu, Q. B. Wang, J. T. Lu, Y. Z. Bian, J. Z. Jiang, X. M. Zhang, *Langmuir* **2010**, *26*, 7489-7497.
- [181] A. Y. Tolbin, V. E. Pushkarev, I. O. Balashova, A. V. Dzuban, P. A. Tarakanov, S. A. Trashin, L. G. Tomilova, N. S. Zefirov, *New J. Chem.* **2014**, *38*, 5825-5831.
- [182] X. Huang, F. Q. Zhao, Z. Y. Li, L. Huang, Y. W. Tang, F. S. Zhang, C. H. Tung, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 108-109.
- [183] E. S. Dodsworth, A. B. P. Lever, P. Seymour, C. C. Leznoff, *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 5698-5705.
- [184] E. T. Saka, C. Göl, M. Durmuş, H. Kantekin, Z. Biyıklıoğlu, *J. Photochem. Photobiol. A* **2012**, *241*, 67-78.
- [185] V. Cakir, D. Cakir, Z. Biyiklioglu, H. Kantekin, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2014**, *78*, 61-70.
- [186] S. Lin, L. S. Ji, L. Jing, J. T. Lu, H. L. Wang, S. Z. Sun, B. Y. Kong, X. M. Zhang, *Inorg. Chim. Acta* **2015**, *434*, 24-30.
- [187] N. Kobayashi, A. B. P. Lever, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7433-7441.
- [188] N. E. Kagan, D. Mauzerall, R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5484-5486.
- [189] C. K. Chang, M. S. Kuo, C. B. Wang, *J. Heterocyclic Chem.* **1977**, *14*, 943-945.
- [190] C. K. Chang, *J. Heterocyclic Chem.* **1977**, *14*, 1285-1288.
- [191] F. Guckel, D. Schweitzer, J. P. Collman, S. Bencosme, E. Evitt, J. Sessler, *Chem. Phys.* **1984**, *86*, 161-172.
- [192] J. C. Mialocq, C. Giannotti, P. Maillard, M. Momenteau, *Chem. Phys. Lett.* **1984**, *112*, 87-93.
- [193] I. Lopez-Duarte, M. V. Martinez-Diaz, E. Schwartz, M. Koepf, P. H. J. Kouwer, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, T. Torres, *ChemPlusChem* **2012**, *77*, 700-706.
- [194] R. R. Sun, L. Wang, J. Tian, X. M. Zhang, J. Z. Jiang, *Nanoscale* **2012**, *4*, 6990-6996.
- [195] J. Tian, L. Jing, C. C. Zhang, L. S. Ji, P. H. Zhu, X. M. Zhang, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, *2013*, 5281-5287.
- [196] L. S. Ji, L. Jing, S. Lin, X. Deng, P. H. Zhu, X. M. Zhang, *Dyes and Pigments* **2014**, *106*, 176-181.
- [197] R. Liyanage, J. O. L. Jr., *An Introduction to MALDI-TOF MS in Chem Anal Series Mon* (Eds.: C. L. Wilkins, J. O. L. Jr.), **2006**.

- [198] F. D. Cong, J. X. Li, C. Y. Ma, J. S. Gao, W. J. Duan, X. G. Du, *Spectrochim. Acta Part A* **2008**, *71*, 1397-1401.
- [199] X. Huang, F. Q. Zhao, Z. Y. Li, Y. W. Tang, F. S. Zhang, C. H. Tung, *Langmuir* **2007**, *23*, 5167-5172.
- [200] A. K. Pal, S. Varghese, D. B. Cordes, A. M. Z. Slawin, I. D. W. Samuel, E. Zysman-Colman, *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 12282.
- [201] I. Chambrier, M. J. Cook, M. Helliwell, A. K. Powell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 444-445.
- [202] A. Y. Tolbin, V. B. Sheinin, O. I. Koifman, L. G. Tomilova, *Macroheterocycles* **2015**, *8*, 150-155.
- [203] A. Y. Tolbin, V. E. Pushkarev, V. B. Sheinin, S. A. Shabunin, L. G. Tomilova, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2014**, *18*, 155-161.
- [204] A. Y. Tolbin, V. E. Pushkarev, L. G. Tomilova, N. S. Zefirov, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2017**, *21*, 128-134.
- [205] İ. Özçeşmeci, A. Tekin, A. Gül, *Synth. Met.* **2014**, *189*, 100-110.
- [206] C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525-5534.
- [207] A. Satake, Y. Kobuke, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1679-1691.
- [208] X.-F. Zhang, Q. Xi, J. Zhao, *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 6726-6733.
- [209] K. Cai, J. J. Xie, D. Zhang, W. J. Shi, Q. F. Yan, D. H. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5764-5773.
- [210] N. T. Fofang, T. H. Park, O. Neumann, N. A. Mirin, P. Nordlander, N. J. Halas, *Nano Lett.* **2008**, *8*, 3481-3487.
- [211] T. H. James, C. E. K. Mees, *The theory of the photographic process*, 4th ed., New York (Macmillan), **1977**.
- [212] K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, *Physicochemical Characterization in Handbook of Porphyrin Science with Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine, Vol. 7* (Eds.: K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), **2010**, S. 1-510.
- [213] A. Osuka, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4454-4456.
- [214] Y. Kobuke, K. Ogawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 689-708.
- [215] U. Rosch, S. Yao, R. Wortmann, F. Wurthner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7026-7030.
- [216] Y. Kobuke, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 2333-2351.
- [217] W. West, S. Pearce, *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 1894-&.
- [218] E. G. McRae, M. Kasha, *J. Chem. Phys.* **1958**, *28*, 721-722.
- [219] J. Sung, P. Kim, B. Fimmel, F. Wurthner, D. Kim, *Nat. Commun.* **2015**, *6*.
- [220] T. He, M. Stolte, C. Burschka, N. H. Hansen, T. Musiol, D. Kalblein, J. Pflaum, X. T. Tao, J. Brill, F. Wurthner, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 1-9.
- [221] P. Jordan, P. Fromme, H. T. Witt, O. Klukas, W. Saenger, N. Krauss, *Nature* **2001**, *411*, 909-917.
- [222] A. Ben-Shem, F. Frolov, N. Nelson, *Nature* **2003**, *426*, 630-635.
- [223] X. C. Qin, M. Suga, T. Y. Kuang, J. R. Shen, *Science* **2015**, *348*, 989-995.
- [224] D. M. Jonas, M. J. Lang, Y. Nagasawa, T. Joo, G. R. Fleming, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12660-12673.
- [225] T. Renger, E. Schlodder, *ChemPhysChem* **2010**, *11*, 1141-1153.
- [226] K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, *Catalysis and Bio-Inspired Systems Part II in Handbook of Porphyrin Science with Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine, Vol. 11*, **2011**, S. 5-179.
- [227] K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, *Catalysis and Bio-Inspired Systems Part I in Handbook of Porphyrin Science with Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine, Vol. 10*, **2010**, S. 183-243.
- [228] A. Y. Tolbin, V. E. Pushkarev, E. V. Shulishov, L. G. Tomilova, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2012**, *16*, 341-350.
- [229] H. Yoshiyama, N. Shibata, T. Sato, S. Nakamura, T. Toru, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4498-4501.
- [230] E. J. Osburn, L. K. Chau, S. Y. Chen, N. Collins, D. F. O'Brien, N. R. Armstrong, *Langmuir* **1996**, *12*, 4784-4796.

- [231] M. V. Martinez-Diaz, M. S. Rodriguez-Morgade, M. C. Feiters, P. J. M. van Kan, R. J. M. Nolte, J. F. Stoddart, T. Torres, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1057-1060.
- [232] A. Lutzen, S. D. Starnes, D. M. Rudkevich, J. Rebek, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3777-3780.
- [233] J. A. Duro, G. Delatorre, T. Torres, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8079-8082.
- [234] A. de la Escosura, M. V. Martínez-Díaz, P. Thordarson, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, T. Torres, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12300-12308.
- [235] N. Kobayashi, A. Muranaka, V. N. Nemykin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 913-915.
- [236] M. Hanack, A. Hirsch, H. Lehmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1467-1468.
- [237] Z. Y. Yang, L. H. Gan, S. B. Lei, L. J. Wan, C. Wang, J. Z. Jiang, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 19859-19865.
- [238] P. J. Goncalves, N. M. B. Neto, G. G. Parra, L. de Boni, L. P. F. Aggarwal, J. P. Siqueira, L. Misoguti, I. E. Borissevitch, S. C. Zilio, *Opt. Mater.* **2012**, *34*, 741-747.
- [239] A. Y. Tolbin, L. G. Tomilova, *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28*, 89-91.
- [240] Y. C. Yang, J. R. Ward, R. P. Seiders, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 1765-1769.
- [241] H. Engelkamp, R. J. M. Nolte, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2000**, *4*, 454-459.
- [242] O. E. Sielcken, M. M. Vantilborg, M. F. M. Roks, R. Hendriks, W. Drenth, R. J. M. Nolte, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4261-4265.
- [243] C. F. Van Nostrum, S. J. Picken, R. J. M. Nolte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2173-2175.
- [244] C. F. Van Nostrum, S. J. Picken, A. J. Schouten, R. J. M. Nolte, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9957-9965.
- [245] L. T. Ueno, A. E. H. Machado, F. B. C. Machado, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2009**, *899*, 71-78.
- [246] F. Bächle, Diplomarbeit, Universität Tübingen **2013**.
- [247] L. Ye, Y. Fang, Z. Ou, L. Wang, S. Xue, Y. Lu, K. M. Kadish, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2019**, *23*, 1-10.
- [248] A. O. Ribeiro, J. P. C. Tomé, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tomé, J. A. S. Cavaleiro, Y. Yamamoto, T. Torres, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9177-9180.
- [249] D. D. Dominguez, A. W. Snow, J. S. Shirk, R. G. S. Pong, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, *5*, 582-592.
- [250] V. Huber, M. Katterle, M. Lysetska, F. Wurthner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3147-3151.
- [251] J. A. A. W. Elemans, R. Van Hameren, R. J. M. Nolte, A. E. Rowan, *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 1251-1266.
- [252] G. Mcdermott, S. M. Prince, A. A. Freer, A. M. Hawthornthwaitelawless, M. Z. Papiz, R. J. Cogdell, N. W. Isaacs, *Nature* **1995**, *374*, 517-521.
- [253] S. Bahatyrova, R. N. Frese, C. A. Siebert, J. D. Olsen, K. O. van der Werf, R. van Grondelle, R. A. Niederman, P. A. Bullough, C. Otto, C. N. Hunter, *Nature* **2004**, *430*, 1058-1062.
- [254] K. M. Smith, *Photosynth. Res.* **1994**, *41*, 23-26.
- [255] T. Pullerits, V. Sundstrom, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 381-389.
- [256] J. M. Linnanto, J. E. I. Korppi-Tommola, *Photosynth. Res.* **2008**, *96*, 227-245.
- [257] S. Bahatyrova, R. N. Frese, K. O. van der Werf, C. Otto, C. N. Hunter, J. D. Olsen, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 21327-21333.
- [258] J. Koepke, X. C. Hu, C. Muenke, K. Schulten, H. Michel, *Structure* **1996**, *4*, 581-597.
- [259] X. C. Hu, K. Schulten, *Phys. Today* **1997**, *50*, 28-34.
- [260] X. C. Hu, A. Damjanovic, T. Ritz, K. Schulten, *P. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 5935-5941.
- [261] S. Scheuring, J. N. Sturgis, V. Prima, A. Bernadac, D. Levy, J. L. Rigaud, *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11293-11297.
- [262] M. I. Bystrova, I. N. Malgosheva, A. A. Krasnovskii, *Mol. Biol.* **1979**, *13*, 440-451.
- [263] J. R. Golecki, J. Oelze, *Arch. Microbiol.* **1987**, *148*, 236-241.
- [264] K. Griebenow, A. R. Holzwarth, *Biochim. Biophys. Acta* **1989**, *973*, 235-240.
- [265] A. R. Holzwarth, K. Griebenow, K. Schaffner, *Z. Naturforsch., C: J. Biosci.* **1990**, *45*, 203-206.
- [266] A. Martinez-Planells, J. B. Arellano, C. A. Borrego, C. Lopez-Iglesias, F. Gich, J. S. Garcia-Gil, *Photosynth. Res.* **2002**, *71*, 83-90.
- [267] G. A. Montano, B. P. Bowen, J. T. LaBelle, N. W. Woodbury, V. B. Pizziconi, R. E. Blankenship, *Biophys J* **2003**, *85*, 2560-2565.
- [268] H. Tamiaki, A. R. Holzwarth, K. Schaffner, *J. Photochem. Photobiol. B* **1992**, *15*, 355-360.

- [269] P. Hildebrandt, H. Tamiaki, A. R. Holzwarth, K. Schaffner, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 2192-2197.
- [270] H. Tamiaki, M. Amakawa, Y. Shimono, R. Tanikaga, A. R. Holzwarth, K. Schaffner, *Photochem. Photobiol.* **1996**, *63*, 92-99.
- [271] R. G. Feick, R. C. Fuller, *Biochemistry* **1984**, *23*, 3693-3700.
- [272] T. Nozawa, K. Ohtomo, M. Suzuki, H. Nakagawa, Y. Shikama, H. Konami, Z. Y. Wang, *Photosynth. Res.* **1994**, *41*, 211-223.
- [273] S. Ganapathy, S. Sengupta, P. K. Wawrzyniak, V. Huber, F. Buda, U. Baumeister, F. Wurthner, H. J. M. de Groot, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, *106*, 11472-11477.
- [274] A. R. Holzwarth, K. Schaffner, *Photosynth. Res.* **1994**, *41*, 225-233.
- [275] V. I. Prokhorenko, D. B. Steensgaard, A. F. Holzwarth, *Biophys J* **2000**, *79*, 2105-2120.
- [276] S. Savikhin, Y. W. Zhu, R. E. Blankenship, W. S. Struve, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 3320-3322.
- [277] T. Miyatake, H. Tamiaki, *J. Photochem. Photobiol. C* **2005**, *6*, 89-107.
- [278] V. Huber, M. Lysetska, F. Wurthner, *Small* **2007**, *3*, 1007-1014.
- [279] E. B. Fleischer, J. M. Palmer, T. S. Srivastava, A. Chatterjee, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3162-+.
- [280] A. W. Snow, *Phthalocyanine Aggregation - 109* in *The Porphyrin Handbook, Vol. 17* (Eds.: K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Academic Press, Amsterdam, **2003**, S. 129-176.
- [281] K. M. Kadish, L. R. Shiue, R. K. Rhodes, L. A. Bottomley, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 1274-1277.
- [282] G. A. McDermott, F. A. Walker, *Inorg Chim Acta* **1984**, *91*, 95-102.
- [283] P. Hambright, *Coord. Chem. Rev.* **1971**, *6*, 247-268.
- [284] G. Lu, X. Jiang, Z. Ou, S. Yan, K. M. Kadish, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2017**, *21*, 465-475.
- [285] C. H. Kirksey, P. Hambright, C. B. Storm, *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 2141-2144.
- [286] F. A. Walker, M. Benson, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5530-5538.
- [287] G. C. Vogel, B. A. Beckmann, *Inorg. Chem.* **1976**, *15*, 483-484.
- [288] G. C. Vogel, L. A. Searby, *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 936-939.
- [289] M. Nappa, J. S. Valentine, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5075-5080.
- [290] W. Zielenkiewicz, N. S. Lebedeva, E. V. Antina, A. I. Vyugin, M. Kaminski, *J. Solution Chem.* **1998**, *27*, 879-886.
- [291] S. J. Cole, G. C. Curthoys, E. A. Magnusson, J. N. Phillips, *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 1024-1028.
- [292] J. R. Miller, G. D. Dorough, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3977-3981.
- [293] M. A. Bobrik, F. A. Walker, *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 3383-3390.
- [294] T. Kojima, T. Nakanishi, T. Honda, R. Harada, M. Shiro, S. Fukuzumi, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, *2009*, 727-734.
- [295] P. Bhyrappa, V. Krishnan, M. Nethaji, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 1901-1906.
- [296] H. Engelkamp, S. Middelbeek, R. J. M. Nolte, *Science* **1999**, *284*, 785-788.
- [297] K. Bernauer, S. Fallab, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 1287-1292.
- [298] H. Sigel, P. Waldmeier, B. Prijs, *J. Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1971**, *7*, 161-169.
- [299] J. L. Sessler, J. Jayawickramarajah, A. Gouloumis, G. Dan Pantos, T. Torres, D. M. Guldi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2123-2131.
- [300] F. D. Cong, B. Ning, H. F. Yu, X. J. Cui, B. Chen, S. G. Cao, C. Y. Ma, *Spectrochim. Acta Part A* **2005**, *62*, 394-397.
- [301] F. D. Cong, B. Ning, X. G. Du, C. Y. Ma, H. F. Yu, B. Chen, *Dyes and Pigments* **2005**, *66*, 149-154.
- [302] N. Kobayashi, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *219*, 99-123.
- [303] H. W. Liu, Y. H. Liu, M. H. Liu, C. F. Chen, F. Xi, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7083-7086.
- [304] H. W. Liu, C. F. Chen, M. Ai, A. J. Gong, J. Jiang, F. Xi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4915-4922.
- [305] N. Kobayashi, Y. Kobayashi, T. Osa, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10994-10995.
- [306] R. Rai, A. Saxena, A. Ohira, M. Fujiki, *Langmuir* **2005**, *21*, 3957-3962.
- [307] N. Kobayashi, *Chem. Commun.* **1998**, 487-488.
- [308] N. Harada, K. Nakanishi, *Circular Dichroic Spectroscopy: Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*, University Science Books, **1983**.
- [309] H. Lu, N. Kobayashi, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 6184-6261.

- [310] N. Berova, P. L. Polavarapu, K. Nakanishi, R. W. Woody, *Comprehensive chiroptical spectroscopy*, Wiley, Hoboken, NJ, **2012**.
- [311] M. Balaz, A. E. Holmes, M. Benedetti, P. C. Rodriguez, N. Berova, K. Nakanishi, G. Proni, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4172-4173.
- [312] A. L. Hofacker, J. R. Parquette, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1053-1057.
- [313] V. V. Borovkov, J. M. Lintuluoto, M. Fujiki, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4403-4407.
- [314] W. Lv, X. Wu, Y. Bian, J. Jiang, X. Zhang, *ChemPhysChem* **2009**, *10*, 2725-2732.
- [315] J. T. Lu, S. Q. Wang, J. Tian, *Inorg. Chem. Commun.* **2015**, *57*, 36-39.
- [316] K. Adachi, K. Chayama, H. Watarai, *Langmuir* **2006**, *22*, 1630-1639.
- [317] K. Adachi, K. Chayama, H. Watarai, *Chirality* **2006**, *18*, 599-608.
- [318] M. Kimura, T. Kuroda, K. Ohta, K. Hanabusa, H. Shirai, N. Kobayashi, *Langmuir* **2003**, *19*, 4825-4830.
- [319] M. Kimura, H. Ueki, K. Ohta, H. Shirai, N. Kobayashi, *Langmuir* **2006**, *22*, 5051-5056.
- [320] S. Kawano, S. Tamaru, N. Fujita, S. Shinkai, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 343-351.
- [321] S. Tamaru, M. Nakamura, M. Takeuchi, S. Shinkai, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3631-3634.
- [322] A. Marcacci, *Arch. Ital. Biol.* **1888**, *9*, 2-4.
- [323] O. Raab, *Z. Biol.* **1900**, *39*, 524.
- [324] H. von Tappeiner, O. Raab, *Münch. Med. Wochenschr.* **1900**, *1*, 5-7.
- [325] H. von Tappeiner, A. Jodlbauer, *Dtsch. Arch. Klin. Med.* **1904**, *80*, 427-487.
- [326] J. D. Spikes, *J. Photochem. Photobiol. B* **1991**, *9*, 369-371.
- [327] H. von Tappeiner, A. Jodlbauer, *Die Sensibilisierende Wirkung Fluoreszierender Substanzen. Gesammelte Untersuchungen über die Photodynamische Erscheinung*, Leipzig, **1907**.
- [328] H. von Tappeiner, A. Jesionek, *Münch. Med. Wochenschr.* **1903**, *50*, 2042-2044.
- [329] T. J. Dougherty, C. J. Gomer, B. W. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, Q. Peng, *J. Natl. Cancer Inst.* **1998**, *90*, 889-905.
- [330] T. Patrice, *Photodynamic Therapy, Vol. 2*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **2003**.
- [331] X. H. Ge, J. P. Liu, Z. Y. Shi, L. Jing, N. Yu, X. J. Zhang, Y. N. Jiao, Y. L. Wang, P. A. Li, *Eur. J. Dermatol.* **2016**, *26*, 164-172.
- [332] W. Jerjes, Z. Hamdoon, C. Hopper, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2017**, *19*, 22-27.
- [333] W. Jerjes, Z. Hamdoon, A. A. Abdulkareem, C. Hopper, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2017**, *17*, 200-204.
- [334] L. Eibenschutz, V. Silipo, P. De Simone, P. L. Buccini, A. Ferrari, A. Carbone, C. Catricala, *Br. J. Dermatol.* **2016**, *175*, 1391-1393.
- [335] A. Almeida, A. Cunha, N. C. M. Gomes, E. Alves, L. Costa, M. A. F. Faustino, *Mar. Drugs* **2009**, *7*, 268-313.
- [336] M. Magaraggia, F. Faccenda, A. Gandolfi, G. Jori, *J. Environ. Monit.* **2006**, *8*, 923-931.
- [337] I. J. MacDonald, T. J. Dougherty, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, *5*, 105-129.
- [338] M. C. DeRosa, R. J. Crutchley, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *233-234*, 351-371.
- [339] D.-P. Häder, G. Jori, H. Kostron, C. J. Gomer, T. G. Sutedja, N. Bresseur, T. Hasan, C. Fritsch, K. K. Wang, N. Rousset, R. Pottier, B. C. Wilson, J. Moan, Q. Peng, B. Ortel, *Photodynamic Therapy*, The Royal Society of Chemistry, **2003**.
- [340] C. J. Gomer, *Photodynamic Therapy: Methods and Protocols, Vol. 635*, Humana Press, Keck School of Medicine, Children's Hospital Los Angeles, University of Southern California, **2010**.
- [341] J. F. Lovell, T. W. B. Liu, J. Chen, G. Zheng, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2839-2857.
- [342] A. B. Ormond, H. S. Freeman, *Materials* **2013**, *6*, 817-840.
- [343] J. Seherer, *Liebigs Ann.* **1841**, *40*, 1-64.
- [344] W. Hausmann, *Biochem. Z.* **1911**, *30*, 276-316.
- [345] W. Hausmann, *Wien. Klin. Wochenschr.* **1908**, *21*, 1527-1528.
- [346] F. Meyer-Betz, *Dtsch. Arch. Klin. Med.* **1913**, *112*, 476-503.
- [347] F. Moret, E. Reddi, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2017**, *21*, 239-256.
- [348] D. M. Shapiro, A. Gellhorn, *Cancer Res.* **1951**, *11*, 35-41.
- [349] M. A. Shenoy, B. B. Singh, *Cancer Investig.* **1992**, *10*, 533-551.
- [350] L. H. Hartwell, M. B. Kastan, *Science* **1994**, *266*, 1821-1828.
- [351] P. Carmeliet, R. K. Jain, *Nature* **2000**, *407*, 249-257.

- [352] H. Davies, G. R. Bignell, C. Cox, P. Stephens, S. Edkins, S. Clegg, J. Teague, H. Woffendin, M. J. Garnett, W. Bottomley, N. Davis, N. Dicks, R. Ewing, Y. Floyd, K. Gray, S. Hall, R. Hawes, J. Hughes, V. Kosmidou, A. Menzies, C. Mould, A. Parker, C. Stevens, S. Watt, S. Hooper, R. Wilson, H. Jayatilake, B. A. Gusterson, C. Cooper, J. Shipley, D. Hargrave, K. Pritchard-Jones, N. Maitland, G. Chenevix-Trench, G. J. Riggins, D. D. Bigner, G. Palmieri, A. Cossu, A. Flanagan, A. Nicholson, J. W. C. Ho, S. Y. Leung, S. T. Yuen, B. L. Weber, H. F. Siegler, T. L. Darrow, H. Paterson, R. Marais, C. J. Marshall, R. Wooster, M. R. Stratton, P. A. Futreal, *Nature* **2002**, *417*, 949-954.
- [353] K. S. Kerian, A. K. Jarmusch, V. Pirro, M. O. Koch, T. A. Masterson, L. Cheng, R. G. Cooks, *Analyst* **2015**, *140*, 1090-1098.
- [354] S. Ibsen, E. Zahavy, W. Wrasdilo, M. Berns, M. Chan, S. Esener, *Pharm Res* **2010**, *27*, 1848-1860.
- [355] H. He, J. Chen, W. P. Xie, S. Cao, H. Y. Hu, L. Q. Yang, B. Gong, *Genet. Mol. Res.* **2013**, *12*, 1907-1915.
- [356] E. Buytaert, M. Dewaele, P. Agostinis, *Biochim. Biophys. Acta, Rev. Cancer* **2007**, *1776*, 86-107.
- [357] M. Andrzejak, M. Price, D. H. Kessel, *Autophagy* **2011**, *7*, 979-984.
- [358] J. Kim, W. Lim, S. Kim, S. Jeon, Z. Hui, K. Ni, C. Kim, Y. Im, H. Choi, O. Kim, *J. Oral Pathol. Med.* **2014**, *43*, 675-684.
- [359] J. Piette, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2015**, *14*, 1510-1517.
- [360] K. R. Weishaupt, C. J. Gomer, T. J. Dougherty, *Cancer Res.* **1976**, *36*, 2326-2329.
- [361] W. M. Sharman, C. M. Allen, J. E. van Lier, [35] *Role of activated oxygen species in photodynamic therapy in Methods in Enzymology, Vol. 319*, Academic Press, **2000**, S. 376-400.
- [362] R. Steiner, *Fundamentals of Photophysics, Photochemistry, and Photobiology in Photodynamic Therapy - From Theory to Application*, 1 ed. (Ed.: M. H. Abdel-Kader), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2014**, S. 37.
- [363] G. Jori, *Photosensitization: Basic Principles in CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, 3rd Edition* (Eds.: A. Griesbeck, M. Oelgemöller, F. Ghetti), CRC Press, Boca Raton, **2012**, S. 1105-1115.
- [364] K. Plaetzer, B. Krammer, J. Berlanda, F. Berr, T. Kiesslich, *Laser Med. Sci.* **2009**, *24*, 259-268.
- [365] S. Hatz, L. Poulsen, P. R. Ogilby, *Photochem. Photobiol.* **2008**, *84*, 1284-1290.
- [366] R. R. Allison, C. H. Sibata, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2010**, *7*, 61-75.
- [367] Y. Chen, W. Zheng, Y. Li, J. Zhong, J. Ji, P. Shen, *Cancer Sci.* **2008**, *99*, 2019-2027.
- [368] Y. Lu, R. Jiao, X. Chen, J. Zhong, J. Ji, P. Shen, *J. Cell. Biochem.* **2008**, *105*, 1451-1460.
- [369] L. X. Zang, H. M. Zhao, Q. C. Fang, M. Fan, T. Chen, Y. Tian, J. T. Yao, Y. D. Zheng, Z. G. Zhang, W. W. Cao, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2017**, *21*, 59-66.
- [370] Q. C. Fang, *Chin. J. New Drugs* **2014**, *13*, 1540-1545.
- [371] Y. Li, Q. Yu, P. Gao, H. Yang, T. Huang, S. Liu, Q. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2704-2707.
- [372] T. Yogo, Y. Urano, Y. Ishitsuka, F. Maniwa, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12162-12163.
- [373] S. H. Lim, C. Thivierge, P. Nowak-Sliwinska, J. Y. Han, H. van den Bergh, G. Wagnieres, K. Burgess, H. B. Lee, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2865-2874.
- [374] J. Z. Zhao, W. H. Wu, J. F. Sun, S. Guo, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5323-5351.
- [375] K. J. Mellish, R. D. Cox, D. I. Vernon, J. Griffiths, S. B. Brown, *Photochem. Photobiol.* **2002**, *75*, 392-397.
- [376] I. Walker, S. A. Gorman, R. D. Cox, D. I. Vernon, J. Griffiths, S. B. Brown, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2004**, *3*, 653-659.
- [377] R. Baskaran, J. Lee, S. G. Yang, *Biomater. Res.* **2018**, *22*, 25.
- [378] D. E. Dolmans, D. Fukumura, R. K. Jain, *Nat. Rev. Cancer* **2003**, *3*, 380-387.
- [379] J. Zhang, C. Jiang, J. P. Figueiró Longo, R. B. Azevedo, H. Zhang, L. A. Muehlmann, *Acta Pharm. Sin. B* **2018**, *8*, 137-146.
- [380] T. J. Beck, W. Beyer, T. Pongratz, W. Stummer, R. Waidelich, H. Stepp, S. Wagner, R. E. D. B. D. Baumgartner, in *Photon Migration and Diffuse-Light Imaging, Vol. 5138*, Optical Society of America, Munich, **2003**, p. 5138_5196.

- [381] S. Keereweer, P. B. A. A. Van Driel, D. J. Robinson, C. W. G. M. Lowik, *Mol. Imaging Biol.* **2014**, *16*, 1-9.
- [382] D. Dolphin, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1005-1013.
- [383] R. K. Pandey, *Synthetic Strategies in Designing Porphyrin-Based Photosensitizers for Photodynamic Therapy in CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, 2nd Edition* (Eds.: W. M. Horspool, F. Lenci), CRC Press, Boca Raton, **2003**, S. 3.
- [384] J. M. Fernandez, M. D. Bilgin, L. I. Grossweiner, *J. Photochem. Photobiol. B* **1997**, *37*, 131-140.
- [385] C. Conway, S. B. Brown, *Photodynamic Therapy in CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, 3rd Edition* (Eds.: A. Griesbeck, M. Oelgemöller, F. Ghetti), CRC Press, Boca Raton, **2012**, S. 1510-1528.
- [386] S. X. Song, D. Liu, J. L. Peng, H. W. Deng, Y. Guo, L. X. Xu, A. D. Miller, Y. H. Xu, *FASEB J.* **2009**, *23*, 1396-1404.
- [387] Z. H. Li, R. J. Zhao, X. H. Wu, Y. Sun, M. Yao, J. J. Li, Y. H. Xu, J. R. Gu, *FASEB J.* **2005**, *19*, 1978-1985.
- [388] B. G. Ongarora, K. R. Fontenot, X. K. Hu, I. Sehgal, S. D. Satyanarayana-Jois, M. G. H. Vicente, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5648-5648.
- [389] R. L. Schneider, F. Schmitt, C. Frochot, Y. Fort, N. Lourette, F. Guillemain, J. F. Muller, M. Barberi-Heyob, *Bioorgan Med Chem* **2005**, *13*, 2799-2808.
- [390] H. J. Berthold, S. Franke, J. Thiem, T. Schotten, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3859-3862.
- [391] P. J. Donald, R. D. Cardiff, D. E. He, K. Kendall, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* **1991**, *105*, 781-787.
- [392] A. W. Hemming, N. L. Davis, B. Dubois, N. F. Quenville, R. J. Finley, *Surg. Oncol.* **1993**, *2*, 187-196.
- [393] M. B. Vrouenraets, G. W. M. Visser, F. A. Stewart, M. Stigter, H. Oppelaar, P. E. Postmus, G. B. Snow, G. A. M. S. van Dongen, *Cancer Res.* **1999**, *59*, 1505-1513.
- [394] H. J. Hah, G. Kim, Y. E. K. Lee, D. A. Orringer, O. Sagher, M. A. Philbert, R. Kopelman, *Macromol. Biosci.* **2011**, *11*, 90-99.
- [395] M. Camerin, M. Moreno, M. J. Marin, C. L. Schofield, I. Chambrier, M. J. Cook, O. Coppellotti, G. Jori, D. A. Russell, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2016**, *15*, 618-625.
- [396] A. M. Richter, E. Waterfield, A. K. Jain, A. J. Canaan, B. A. Allison, J. G. Levy, *Photochem. Photobiol.* **1993**, *57*, 1000-1006.
- [397] B. A. Allison, P. H. Pritchard, J. G. Levy, *Brit. J. Cancer* **1994**, *69*, 833-839.
- [398] N. Swamy, D. A. James, S. C. Mohr, R. N. Hanson, R. Ray, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3237-3243.
- [399] N. Sekkat, H. van den Bergh, T. Nyokong, N. Lange, *Molecules* **2012**, *17*, 98-144.
- [400] L. B. Josefsen, R. W. Boyle, *Brit. J. Pharmacol.* **2008**, *154*, 1-3.
- [401] P. C. Lo, W. P. Fong, D. K. P. Ng, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1110-1117.
- [402] J.-Y. Liu, P.-C. Lo, W.-P. Fong, D. K. P. Ng, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1583-1591.
- [403] S. K. Sharma, T. H. Dai, G. B. Kharkwal, Y. Y. Huang, L. Y. Huang, V. J. B. De Arce, G. P. Tegos, M. R. Hamblin, *Curr. Pharm. Design.* **2011**, *17*, 1303-1319.
- [404] A. R. M. Soares, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tomé, M. C. Iglesias-de la Cruz, A. Zamarrón, E. Carrasco, S. González, J. A. S. Cavaleiro, T. Torres, D. M. Guldi, A. Juarranz, *Chem. Res. Toxicol.* **2012**, *25*, 940-951.
- [405] J. Moan, Q. Peng, J. F. Evensen, K. Berg, A. Western, C. Rimington, *Photochem. Photobiol.* **1987**, *46*, 713-721.
- [406] R. W. Boyle, D. Dolphin, *Photochem. Photobiol.* **1996**, *64*, 469-485.
- [407] W. S. Chan, J. F. Marshall, R. Svensen, J. Bedwell, I. R. Hart, *Cancer Res.* **1990**, *50*, 4533-4538.
- [408] L. Polo, G. Valduga, G. Jori, E. Reddi, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2002**, *34*, 10-23.
- [409] M. Kongshaug, J. Moan, S. B. Brown, *Br. J. Cancer* **1989**, *59*, 184-188.
- [410] N. Gueddari, G. Favre, H. Hachem, E. Marek, F. Legailard, G. Soula, *Biochimie* **1993**, *75*, 811-819.
- [411] F. Yuan, M. Leunig, D. A. Berk, R. K. Jain, *Microvasc. Res.* **1993**, *45*, 269-289.
- [412] A. Rück, T. Kollner, A. Dietrich, W. Strauss, H. Schneckenburger, *J. Photochem. Photobiol. B* **1992**, *12*, 403-412.

- [413] B. B. Noodt, J. Moan, E. Kvam, H. B. Steen, *Mutat. Res.* **1994**, *323*, 75-79.
- [414] Y. Zorlu, F. Dumoulin, D. Bouchu, V. Ahsen, D. Lafont, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6615-6618.
- [415] W. M. Star, H. P. A. Marijnissen, A. E. Vandenbergblok, J. A. C. Versteeg, K. A. P. Franken, H. S. Reinhold, *Cancer Res.* **1986**, *46*, 2532-2540.
- [416] J. Usuda, H. Kato, T. Okunaka, K. Furukawa, H. Tsutsui, K. Yamada, Y. Suga, H. Honda, Y. Nagatsuka, T. Ohira, M. Tsuboi, T. Hirano, *J. Thorac. Oncol.* **2006**, *1*, 489-493.
- [417] T. Reynolds, *J. Natl. Cancer Inst.* **1997**, *89*, 112-114.
- [418] J. D. Breskey, S. E. Lacey, B. J. Vesper, W. A. Paradise, J. A. Radosevich, M. D. Colvard, *Photomed. Laser Surg.* **2013**, *31*, 398-407.
- [419] V. G. Schweitzer, *Lasers Surg. Med.* **2001**, *29*, 305-313.
- [420] M. J. Garland, C. M. Cassidy, D. Woolfson, R. F. Donnelly, *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 667-691.
- [421] C. H. Sibata, V. C. Colussi, N. L. Oleinick, T. J. Kinsella, *Expert Opin. Pharmacother.* **2001**, *2*, 917-927.
- [422] A. Orenstein, G. Kostenich, L. Roitman, Y. Shechtman, Y. Kopolovic, B. Ehrenberg, Z. Malik, *Br. J. Cancer* **1996**, *73*, 937-944.
- [423] C. J. Byrne, L. V. Marshallsay, A. D. Ward, *J. Photochem. Photobiol. B* **1990**, *6*, 13-27.
- [424] D. S. Fong, A. A. Ophthalmology, *Ophthalmology* **2000**, *107*, 2314-2317.
- [425] R. A. Mitra, L. J. Singerman, *Optom. Vis. Sci.* **2002**, *79*, 218-224.
- [426] H. B. Ris, H. J. Altermatt, R. Inderbitzi, R. Hess, B. Nachbur, J. C. M. Stewart, Q. Wang, C. K. Lim, R. Bonnett, M. C. Berenbaum, U. Althaus, *Br. J. Cancer* **1991**, *64*, 1116-1120.
- [427] W. Story, A. A. Sultan, G. Bottini, F. Vaz, G. Lee, C. Hopper, *Lasers Surg. Med.* **2013**, *45*, 370-376.
- [428] P. J. Lou, H. R. Jager, L. Jones, T. Theodossy, S. G. Bown, C. Hopper, *Br. J. Cancer* **2004**, *91*, 441-446.
- [429] C. M. Moore, T. R. Nathan, W. R. Lees, C. A. Mosse, A. Freeman, M. Emberton, S. G. Bown, *Lasers Surg. Med.* **2006**, *38*, 356-363.
- [430] S. G. Bown, A. Z. Rogowska, D. E. Whitelaw, W. R. Lees, L. B. Lovat, P. Ripley, L. Jones, P. Wyld, A. Gillams, A. W. Hatfield, *Gut* **2002**, *50*, 549-557.
- [431] P. Wyss, V. Schwarz, D. Dobler-Girdziunaite, R. Hornung, H. Walt, A. Degen, M. Fehr, *Int. J. Cancer* **2001**, *93*, 720-724.
- [432] T. R. Nathan, D. E. Whitelaw, S. C. Chang, W. R. Lees, P. M. Ripley, H. Payne, L. Jones, M. C. Parkinson, M. Emberton, A. R. Gillams, A. R. Mundy, S. G. Bown, *J. Urol.* **2002**, *168*, 1427-1432.
- [433] S. P. Pereira, L. Ayaru, A. Rogowska, A. Mosse, A. R. Hatfield, S. G. Bown, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2007**, *19*, 479-485.
- [434] P. Grosjean, J. F. Savary, G. Wagnieres, J. Mizeret, A. Woodtli, J. F. Theumann, C. Fontollet, H. vandenBergh, P. Monnier, *Lasers Surg. Med.* **1996**, *11*, 227-235.
- [435] Z. Huang, Q. Chen, K. C. Dole, A. B. Barqawi, Y. K. Chen, D. Q. Blanc, B. C. Wilson, F. W. Hetzel, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2007**, *6*, 1318-1324.
- [436] Y. Y. Huang, P. Mroz, T. Zhiyentayev, S. K. Sharma, T. Balasubramanian, C. Ruzie, M. Krayner, D. Z. Fan, K. E. Borbas, E. Y. Yang, H. L. Kee, C. Kirmaier, J. R. Diers, D. F. Bocian, D. Holten, J. S. Lindsey, M. R. Hamblin, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4018-4027.
- [437] Q. Peng, T. Warloe, K. Berg, J. Moan, M. Kongshaug, K. E. Giercksky, J. M. Nesland, *Cancer* **1997**, *79*, 2282-2308.
- [438] C. A. Morton, C. Whitehurst, J. H. McColl, J. V. Moore, R. M. MacKie, *Arch. Dermatol.* **2001**, *137*, 319-324.
- [439] P. R. Rich, *Biochem. Soc. Trans.* **2003**, *31*, 1095-1105.
- [440] R. K. Porter, M. D. Brand, *Biochem. J.* **1995**, *310*, 379-382.
- [441] L. Pasteur, *Mol. Med.* **1995**, *1*, 599-601.
- [442] E. Racker, *Mol. Cell. Biochem.* **1974**, *5*, 17-23.
- [443] D. Nelson, M. Cox, *Lehninger Biochemie*, 4th ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2009**.
- [444] R. H. Garrett, C. M. Grisham, *Biochemistry*, 4th ed., Brooks/Cole, Boston, MA, **2010**.
- [445] D. Voet, J. G. Voet, *Biochemistry*, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., **2011**.
- [446] J. L. Counihan, E. A. Grossman, D. K. Nomura, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 6893-6923.

- [447] O. Warburg, K. Posener, E. Negelein, *Biochem. Z.* **1924**, *152*, 319-344.
- [448] A. Hille-Rehfeld, *Chem. Unserer Zeit* **2016**, *50*, 305-309.
- [449] M. G. V. Heiden, L. C. Cantley, C. B. Thompson, *Science* **2009**, *324*, 1029-1033.
- [450] A. M. Otto, *Cancer Metab.* **2016**, *4*, 5.
- [451] R. Thierbach, T. J. Schulz, F. Isken, A. Voigt, B. Mietzner, G. Drewes, J. C. von Kleist-Retzow, R. J. Wiesner, M. A. Magnuson, H. Puccio, A. F. H. Pfeiffer, P. Steinberg, M. Ristow, *Hum. Mol. Genet.* **2005**, *14*, 3857-3864.
- [452] T. J. Schulz, R. Thierbach, A. Voigt, G. Drewes, B. Mietzner, P. Steinberg, A. F. H. Pfeiffer, M. Ristow, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 977-981.
- [453] P. L. Pedersen, *J. Bioenerg. Biomembr.* **2007**, *39*, 211.
- [454] H. R. Christofk, M. G. Vander Heiden, M. H. Harris, A. Ramanathan, R. E. Gerszten, R. Wei, M. D. Fleming, S. L. Schreiber, L. C. Cantley, *Nature* **2008**, *452*, 230.
- [455] M. A. Kiebish, X. L. Han, H. Cheng, J. H. Chuang, T. N. Seyfried, *J. Lipid Res.* **2008**, *49*, 2545-2556.
- [456] O. Warburg, *Science* **1956**, *123*, 309-314.
- [457] S. Weinhouse, *Z. Krebsforsch. Klin. Onkol.* **1976**, *87*, 115-126.
- [458] V. R. Fantin, J. St-Pierre, P. Leder, *Cancer Cell* **2006**, *9*, 425-434.
- [459] R. Moreno-Sanchez, S. Rodriguez-Enriquez, A. Marin-Hernandez, E. Saavedra, *FEBS J.* **2007**, *274*, 1393-1418.
- [460] K. Kreutzberg, *Dtsch. Arztebl. International* **1999**, *96*, A-1290.
- [461] S. Gottschalk, N. Anderson, C. Hainz, S. G. Eckhardt, N. J. Serkova, *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 6661-6668.
- [462] R. L. Elstrom, D. E. Bauer, M. Buzzai, R. Karnauskas, M. H. Harris, D. R. Plas, H. M. Zhuang, R. M. Cinalli, A. Alavi, C. M. Rudin, C. B. Thompson, *Cancer Res.* **2004**, *64*, 3892-3899.
- [463] K. B. Nolop, C. G. Rhodes, L. H. Brudin, R. P. Beaney, T. Krausz, T. Jones, J. M. B. Hughes, *Cancer* **1987**, *60*, 2682-2689.
- [464] R. J. DeBerardinis, A. Mancuso, E. Daikhin, I. Nissim, M. Yudkoff, S. Wehrli, C. B. Thompson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104*, 19345-19350.
- [465] R. Luc, S. M. Tortorella, K. Ververis, T. C. Karagiannis, *Mol. Biol. Rep.* **2015**, *42*, 835-840.
- [466] C. S. Palmer, M. Ostrowski, B. Balderson, N. Christian, S. M. Crowe, *Front. Immunol.* **2015**, *6*.
- [467] N. J. MacIver, R. D. Michalek, J. C. Rathmell, *Metabolic Regulation of T Lymphocytes in Annual Review of Immunology, Vol. 31* (Eds.: D. R. Littman, W. M. Yokoyama), **2013**, S. 259-283.
- [468] P. C. Ho, J. D. Bihuniak, A. N. Macintyre, M. Staron, X. J. Liu, R. Amezcuita, Y. C. Tsui, G. L. Cui, G. Micevic, J. C. Perales, S. H. Kleinstein, E. D. Abel, K. L. Insogna, S. Feske, J. W. Locasale, M. W. Bosenberg, J. C. Rathmell, S. M. Kaech, *Cell* **2015**, *162*, 1217-1228.
- [469] P. P. Hsu, D. M. Sabatini, *Cell* **2008**, *134*, 703-707.
- [470] R. J. DeBerardinis, J. J. Lum, G. Hatzivassiliou, C. B. Thompson, *Cell Metab.* **2008**, *7*, 11-20.
- [471] T. Volk, E. Jahde, H. P. Fortmeyer, K. H. Glusenkamp, M. F. Rajewsky, *Br. J. Cancer* **1993**, *68*, 492-500.
- [472] I. F. Tannock, D. Rotin, *Cancer Res.* **1989**, *49*, 4373-4384.
- [473] R. K. Jain, *Cancer Res.* **1987**, *47*, 3039-3051.
- [474] P. Vaupel, F. Kallinowski, P. Okunieff, *Cancer Res.* **1989**, *49*, 6449-6465.
- [475] M. Korbelik, G. Krosl, P. L. Olive, D. J. Chaplin, *Br. J. Cancer* **1991**, *64*, 508-512.
- [476] H. F. Dvorak, *Leaky Tumor Vessels - Consequences for Tumor Stroma Generation and for Solid Tumor-Therapy in Progress in Clinical and Biological Research, Vol. 354* (Eds.: J. Ragaz, L. Simpsonherren, M. E. Lippman, B. Fisher), **1990**, S. 317-330.
- [477] D. A. Bellnier, W. R. Greco, G. M. Loewen, H. Nava, A. R. Oseroff, T. J. Dougherty, *Lasers Surg. Med.* **2006**, *38*, 439-444.
- [478] S. I. Moriwaki, J. Misawa, Y. Yoshinari, I. Yamada, M. Takigawa, Y. Tokura, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **2001**, *17*, 241-243.
- [479] U. Schmidt-Erfurth, H. Diddens, R. Birngruber, T. Hasan, *Br. J. Cancer* **1997**, *75*, 54-61.
- [480] S. P. Li, C. T. Lau, M. W. Louie, Y. W. Lam, S. H. Cheng, K. K. Lo, *Biomaterials* **2013**, *34*, 7519-7532.

- [481] K. Han, Q. Lei, S. B. Wang, J. J. Hu, W. X. Qiu, J. Y. Zhu, W. N. Yin, X. Luo, X. Z. Zhang, *Adv. Funct. Mater.* **2015**, *25*, 2961-2971.
- [482] C. J. Zhang, Q. L. Hu, G. X. Feng, R. Y. Zhang, Y. Y. Yuan, X. M. Lu, B. Liu, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4580-4586.
- [483] S. Fulda, L. Galluzzi, G. Kroemer, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 447-464.
- [484] W. Lv, Z. Zhang, K. Y. Zhang, H. R. Yang, S. J. Liu, A. Q. Xu, S. Guo, Q. Zhao, W. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9947-9951.
- [485] T. F. Slater, P. A. Riley, *Nature* **1966**, *209*, 151-154.
- [486] C. Abels, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2004**, *3*, 765-771.
- [487] V. H. Fingar, P. K. Kik, P. S. Haydon, P. B. Cerrito, M. Tseng, E. Abang, T. J. Wieman, *Br. J. Cancer* **1999**, *79*, 1702-1708.
- [488] D. E. J. G. J. Dolmans, A. Kadambi, J. S. Hill, C. A. Waters, B. C. Robinson, J. P. Walker, D. Fukumura, R. K. Jain, *Cancer Res.* **2002**, *62*, 2151-2156.
- [489] W. L. Yeh, C. J. Lin, W. M. Fu, *Mol. Pharmacol.* **2008**, *73*, 170-177.
- [490] C. L. Conway, I. Walker, A. Bell, D. J. H. Roberts, S. B. Brown, D. I. Vernon, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2008**, *7*, 290-298.
- [491] P. B. Ancey, C. Contat, E. Meylan, *FEBS J.* **2018**, 2926-2943.
- [492] Y. J. Hsieh, C. C. Wu, C. J. Chang, J. S. Yu, *J. Cell. Physiol.* **2003**, *194*, 363-375.
- [493] A. S. Belzacq, E. Jacotot, H. L. A. Vieira, D. Mistro, D. J. Granville, Z. H. Xie, J. C. Reed, G. Kroemer, C. Brenner, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 1260-1264.
- [494] D. J. Granville, D. O. Ruehlmann, J. C. Choy, B. A. Cassidy, D. W. C. Hunt, C. van Breemen, B. M. McManus, *Cell Calcium* **2001**, *30*, 343-350.
- [495] I. E. Furre, S. Shahzidi, Z. Luksiene, A. T. N. Moller, E. Borgen, J. Morgan, K. Tkacz-Stachowska, J. M. Nesland, Q. Peng, *Cancer Res.* **2005**, *65*, 11051-11060.
- [496] Z. Y. Ji, G. R. Yang, V. Vasovic, B. Cunderlikova, Z. H. Suo, J. M. Nesland, Q. Peng, *J. Photochem. Photobiol. B* **2006**, *84*, 213-220.
- [497] T. Kriska, W. Korytowski, A. W. Girotti, *Free Radic. Biol. Med.* **2002**, *33*, 1389-1402.
- [498] T. Kriska, W. Korytowski, A. W. Girotti, *Arch. Biochem. Biophys.* **2005**, *433*, 435-446.
- [499] J. Zawacka-Pankau, N. Issaeva, S. Hossain, A. Pramanik, G. Selivanova, A. J. Podhajska, *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 2466-2472.
- [500] S. Marchal, A. Francois, D. Dumas, F. Guillemin, L. Bezdetsnaya, *Br. J. Cancer* **2007**, *96*, 944-951.
- [501] D. Kessel, M. Castelli, *Photochem. Photobiol.* **2001**, *74*, 318-322.
- [502] H. R. C. Kim, Y. Luo, G. Y. Li, D. Kessel, *Cancer Res.* **1999**, *59*, 3429-3432.
- [503] M. Lam, N. L. Oleinick, A. L. Nieminen, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 47379-47386.
- [504] J. Usuda, K. Azizuddin, S. M. Chiu, N. L. Oleinick, *Photochem. Photobiol.* **2003**, *78*, 1-8.
- [505] L. Y. Xue, S. M. Chiu, A. Fiebig, D. W. Andrews, N. L. Oleinick, *Oncogene* **2003**, *22*, 9197-9204.
- [506] C. Fabris, G. Valduga, G. Miotto, L. Borsetto, G. Jori, S. Garbisa, E. Reddi, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 7495-7500.
- [507] M. Sibrian-Vazquez, T. J. Jensen, R. P. Hammer, M. G. H. Vicente, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1364-1372.
- [508] R. E. Airley, A. Mobasheri, *Chemotherapy* **2007**, 233-256.
- [509] P. Sears, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2300-2324.
- [510] E. M. Wright, B. A. Hirayama, D. F. Loo, *J. Intern. Med.* **2007**, *261*, 32-43.
- [511] E. M. Wright, D. D. F. Loo, B. A. Hirayama, *Physiol. Rev.* **2011**, *91*, 733-794.
- [512] B. Thorens, M. Mueckler, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2010**, *298*, E141-145.
- [513] P. R. Shepherd, B. B. Kahn, *N. Engl. J. Med.* **1999**, *341*, 248-257.
- [514] M. Monsigny, A. C. Roche, C. Kieda, P. Midoux, A. Obrenovitch, *Biochimie* **1988**, *70*, 1633-1649.
- [515] G. Fulling, D. Schroder, B. Franck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1519-1521.
- [516] P. Maillard, S. Gaspard, J. L. Guerquin-Kern, M. Momenteau, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9125-9127.
- [517] X. Chen, L. Hui, D. A. Foster, C. M. Drain, *Biochemistry* **2004**, *43*, 10918-10929.
- [518] K. Fujimoto, T. Miyata, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3558-3559.

- [519] I. Laville, S. Pigaglio, J.-C. Blais, F. o. Doz, B. Loock, P. Maillard, D. S. Grierson, J. Blais, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2558-2567.
- [520] P. Pasetto, X. Chen, C. M. Drain, R. W. Franck, *Chem. Commun.* **2001**, 81-82.
- [521] I. S. Wood, P. Trayhurn, *Br. J. Nutr.* **2003**, *89*, 3-9.
- [522] M. B. Calvo, A. Figueroa, E. G. Pulido, R. G. Campelo, L. A. Aparicio, *Int. J. Endocrinol.* **2010**.
- [523] K. O. Alfarouk, D. Verduzco, C. Rauch, A. K. Muddathir, H. H. Adil, G. O. Elhassan, M. E. Ibrahim, J. David Polo Orozco, R. A. Cardone, S. J. Reshkin, S. Harguindey, *Oncoscience* **2014**, *1*, 777-802.
- [524] R. L. Leino, D. Z. Gerhart, A. M. van Bueren, A. L. McCall, L. R. Drewes, *J. Neurosci. Res.* **1997**, *49*, 617-626.
- [525] P. R. Shepherd, G. W. Gould, C. A. Colville, S. C. Mccoid, E. M. Gibbs, B. B. Kahn, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1992**, *188*, 149-154.
- [526] R. S. Haber, S. P. Weinstein, E. Oboyle, S. Morgello, *Endocrinology* **1993**, *132*, 2538-2543.
- [527] C. F. Burant, N. O. Davidson, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **1994**, *267*, R1488-R1495.
- [528] W. A. Flavahan, Q. L. Wu, M. Hitomi, N. Rahim, Y. Kim, A. E. Sloan, R. J. Weil, I. Nakano, J. N. Sarkaria, B. W. Stringer, B. W. Day, M. Z. Li, J. D. Lathia, J. N. Rich, A. B. Hjelmeland, *Nat. Neurosci.* **2013**, *16*, 1373-1382.
- [529] Z. Li, S. Bao, Q. Wu, H. Wang, C. Eyler, S. Sathornsumetee, Q. Shi, Y. Cao, J. Lathia, R. E. McLendon, A. B. Hjelmeland, J. N. Rich, *Cancer Cell* **2009**, *15*, 501-513.
- [530] A. L. Han, B. A. Veeneman, L. El-Sawy, K. C. Day, M. L. Day, S. A. Tomlins, E. T. Keller, *Oncogene* **2017**, *36*, 5243-5251.
- [531] Y. Watanabe, H. Suefuji, Y. Hirose, H. Kaida, G. Suzuki, J. Uozumi, E. Ogo, M. Miura, K. Takasu, K. Miyazaki, K. Nakahara, M. Ishibashi, T. Okamura, K. Ohshima, N. Hayabuchi, *Int. J. Hematol.* **2013**, *97*, 43-49.
- [532] Y. J. Chai, J. W. Yi, S. W. Oh, Y. A. Kim, K. H. Yi, J. H. Kim, K. E. Lee, *Surgery* **2017**, *161*, 188-193.
- [533] T. C. Yen, L. C. See, C. H. Lai, C. W. Yah-Huei, K. K. Ng, S. Y. Ma, W. J. Lin, J. T. Chen, W. J. Chen, C. R. Lai, S. Hsueh, *J. Nucl. Med.* **2004**, *45*, 22-29.
- [534] M. Grover-McKay, S. A. Walsh, E. A. Seftor, P. A. Thomas, M. J. Hendrix, *Pathol. Oncol. Res.* **1998**, *4*, 115-120.
- [535] R. S. Brown, R. L. Wahl, *Cancer* **1993**, *72*, 2979-2985.
- [536] P. Ravazoula, A. Batistatou, C. Aletra, J. Ladopoulos, G. Kourounis, B. Tzigounis, *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* **2003**, *24*, 544-546.
- [537] U. Tateishi, U. Yamaguchi, K. Seki, T. Terauchi, Y. Arai, T. Hasegawa, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2006**, *33*, 683-691.
- [538] T. Yamamoto, Y. Seino, H. Fukumoto, G. Koh, H. Yano, N. Inagaki, Y. Yamada, K. Inoue, T. Manabe, H. Imura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1990**, *170*, 223-230.
- [539] P. Mellanen, H. Minn, R. Grenman, P. Harkonen, *Int. J. Cancer* **1994**, *56*, 622-629.
- [540] K. Kaira, T. Okumura, Y. Ohde, T. Takahashi, H. Murakami, N. Oriuchi, M. Endo, H. Kondo, T. Nakajima, N. Yamamoto, *J. Nucl. Med.* **2011**, *52*, 705-711.
- [541] R. J. Oliver, R. T. M. Woodward, P. Sloan, N. S. Thakker, I. J. Stratford, R. E. Airley, *Eur. J. Cancer* **2004**, *40*, 503-507.
- [542] K. Kaira, M. Endo, M. Abe, K. Nakagawa, Y. Ohde, T. Okumura, T. Takahashi, H. Murakami, A. Tsuya, Y. Nakamura, T. Naito, I. Hayashi, M. Serizawa, Y. Koh, H. Hanaoka, H. Tominaga, N. Oriuchi, H. Kondo, T. Nakajima, N. Yamamoto, *J. Clin. Oncol.* **2010**, *28*, 3746-3753.
- [543] G. Cantuaria, A. Fagotti, G. Ferrandina, A. Magalhaes, M. Nadji, R. Angioli, M. Penalver, S. Mancuso, G. Scambia, *Cancer-Am Cancer Soc* **2001**, *92*, 1144-1150.
- [544] Y. Miki, J. Akimoto, K. Moritake, C. Hironaka, Y. Fujiwara, *Lasers Surg. Med.* **2015**, *30*, 1739-1745.
- [545] I. Coupienne, G. Fettweis, N. Rubio, P. Agostinis, J. Piette, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2011**, *10*, 1868-1878.
- [546] A. P. Castano, P. Mroz, M. R. Hamblin, *Nat. Rev. Cancer* **2006**, *6*, 535-545.
- [547] P. Mroz, J. T. Hashmi, Y. Y. Huang, N. Lang, M. R. Hamblin, *Expert Rev. Clin. Immunol.* **2011**, *7*, 75-91.

- [548] H. Vakifahmetoglu-Norberg, A. T. Ouchida, E. Norberg, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2017**, *482*, 426-431.
- [549] H. Maes, N. Rubio, A. D. Garg, P. Agostinis, *Trends Mol Med.* **2013**, *19*, 428-446.
- [550] A. Vantieghem, Z. Assefa, P. Vandenabeele, W. Declercq, S. Courtois, J. R. Vandenheede, W. Merlevede, P. de Witte, P. Agostinis, *FEBS Lett.* **1998**, *440*, 19-24.
- [551] J. Moan, J. V. Johannessen, T. Christensen, T. Espevik, J. B. Mcghe, *Am. J. Pathol.* **1982**, *109*, 184-192.
- [552] R. D. Almeida, B. J. Manadas, A. P. Carvalho, C. B. Duarte, *Biochim. Biophys. Acta, Rev. Cancer* **2004**, *1704*, 59-86.
- [553] P. Agostinis, E. Buytaert, H. Breyskens, N. Hendrickx, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2004**, *3*, 721-729.
- [554] F. J. Murphy, L. T. Seery, I. Hayes, *Essays Biochem.* **2003**, *39*, 131-153.
- [555] J. Piette, C. Volanti, A. Vantieghem, J. Y. Matroule, Y. Habraken, P. Agostinis, *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *66*, 1651-1659.
- [556] N. L. Oleinick, R. L. Morris, T. Belichenko, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 1-21.
- [557] A. D. Garg, H. Maes, E. Romano, P. Agostinis, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2015**, *14*, 1410-1424.
- [558] E. Maugain, S. Sasnouski, V. Zorin, J. L. Merlin, F. Guillemin, L. Bezdetsnaya, *Oncol. Rep.* **2004**, *12*, 639-645.
- [559] M. Korbelik, G. Kros, *Br. J. Cancer* **1994**, *70*, 604-610.
- [560] G. Jori, *Ciba F. Symp.* **1989**, *146*, 78-94.
- [561] L. M. Sanabria, M. E. Rodriguez, I. S. Cogno, N. B. R. Vittar, M. F. Pansa, M. J. Lamberti, V. A. Rivarola, *Biochim. Biophys. Acta, Rev. Cancer* **2013**, *1835*, 36-45.
- [562] B. W. Henderson, V. H. Fingar, *Cancer Res.* **1987**, *47*, 3110-3114.
- [563] B. W. Henderson, V. H. Fingar, *Photochem. Photobiol.* **1989**, *49*, 299-304.
- [564] B. Chen, B. W. Pogue, I. A. Goodwin, J. A. O'Hara, C. M. Wilmot, J. E. Hutchins, P. J. Hoopes, T. Hasan, *Radiat. Res.* **2003**, *160*, 452-459.
- [565] V. H. Fingar, T. J. Wieman, P. S. Karavolos, K. W. Doak, R. Ouellet, J. E. Vanlier, *Photochem. Photobiol.* **1993**, *58*, 251-258.
- [566] S. Singh, A. Aggarwal, N. V. S. D. K. Bhupathiraju, G. Arianna, K. Tiwari, C. M. Drain, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 10261-10306.
- [567] Z. Iqbal, N. Masilela, T. Nyokong, A. Lyubimtsev, M. Hanack, T. Ziegler, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, *11*, 679-686.
- [568] I. Rosenthal, E. Ben-Hur, S. Greenberg, A. Concepcion-Lam, D. M. Drew, C. C. Leznoff, *Photochem. Photobiol.* **1987**, *46*, 959-963.
- [569] E. Benhur, I. Rosenthal, *Int. J. Radiat. Biol.* **1985**, *47*, 145-147.
- [570] C. M. Allen, W. M. Sharman, J. E. Van Lier, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, *5*, 161-169.
- [571] H. L. L. M. Vanleengoed, N. Vanderveen, A. A. C. Versteeg, A. E. Vanderbergblok, J. P. A. Marijnissen, W. M. Star, *Int. J. Radiat. Biol.* **1991**, *60*, 121-124.
- [572] J. D. Spikes, J. E. Vanlier, J. C. Bommer, *J. Photochem. Photobiol. A* **1995**, *91*, 193-198.
- [573] M. Ochsner, *J. Photochem. Photobiol. B* **1996**, *32*, 3-9.
- [574] B. Roeder, D. Naether, T. Lewald, M. Braune, C. Nowak, W. Freyer, *Biophys. Chem.* **1990**, *35*, 303-312.
- [575] L. M. O. Lourenco, M. G. P. M. S. Neves, J. A. S. Cavaleiro, J. P. C. Tome, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2681-2698.
- [576] H. Weitman, S. Schatz, H. E. Gottlieb, N. Kobayashi, B. Ehrenberg, *Photochem. Photobiol.* **2001**, *73*, 473-481.
- [577] N. N. Zharkova, D. N. Kozlov, V. V. Smirnov, V. V. Sokolov, V. I. Chissov, E. V. Filonenko, D. G. Sukhin, M. G. Galpern, G. N. Vorozhtsov, in *International Symposium on Biomedical Optics - Photodynamic Therapy of Cancer II Vol. 2325*, **1995**, pp. 400-403.
- [578] E. V. Filonenko, V. V. Sokolov, V. I. Chissov, E. A. Lukyanets, G. N. Vorozhtsov, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2008**, *5*, 187-190.
- [579] M. Hu, N. Brasseur, S. Z. Yildiz, J. E. van Lier, C. C. Leznoff, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1789-1802.
- [580] L. A. Muehlmann, B. C. Ma, J. P. F. Longo, M. D. Menezes, A. Santos, R. B. Azevedo, *Int. J. Nanomed.* **2014**, *9*, 1199-1213.

- [581] M. Wierzchowski, L. Sobotta, P. Skupin-Mrugalska, J. Kruk, W. Jusiak, M. Yee, K. Konopka, N. Duzgunes, E. Tykarska, M. Gdaniec, J. Mielcarek, T. Goslinski, *J. Inorg. Biochem.* **2013**, *127*, 62-72.
- [582] E. Ranyuk, N. Cauchon, K. Klarskov, B. Guerin, J. E. van Lier, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1520-1534.
- [583] M. Durmus, H. Yaman, C. Gol, V. Ahsen, T. Nyokong, *Dyes and Pigments* **2011**, *91*, 153-163.
- [584] W. S. Chan, N. Brasseur, C. LaMadeleine, R. Ouellet, J. E. vanLier, *Eur. J. Cancer* **1997**, *33*, 1855-1859.
- [585] X. M. Shen, B. Y. Zheng, X. R. Huang, L. Wang, J. D. Huang, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 10398-10403.
- [586] Y. Arslanoglu, T. Nyokong, *Polyhedron* **2011**, *30*, 2733-2739.
- [587] Z. Biyiklioglu, H. Kantekin, *Synth. Met.* **2011**, *161*, 943-948.
- [588] K. T. de Oliveira, F. F. de Assis, A. O. Ribeiro, C. R. Neri, A. U. Fernandes, M. S. Baptista, N. P. Lopes, O. A. Serra, Y. Iamamoto, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7962-7965.
- [589] X. Q. Zhou, L. B. Meng, Q. Huang, J. Li, K. Zheng, F. L. Zhang, J. Y. Liu, J. P. Xue, *ChemMedChem* **2015**, *10*, 304-311.
- [590] X. Jia, F. F. Yang, J. Li, J. Y. Liu, J. P. Xue, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5797-5805.
- [591] F. Dumoulin, M. Durmus, V. Ahsen, T. Nyokong, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 2792-2847.
- [592] P. P. S. Lee, P.-C. Lo, E. Y. M. Chan, W.-P. Fong, W.-H. Ko, D. K. P. Ng, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1551-1554.
- [593] C.-F. Choi, J.-D. Huang, P.-C. Lo, W.-P. Fong, D. K. P. Ng, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2173-2181.
- [594] S. G. Kimani, T. A. Shmigol, S. Hammond, J. B. Phillips, J. I. Bruce, A. J. MacRobert, M. V. Malakhov, J. P. Golding, *Photochem. Photobiol.* **2013**, *89*, 139-149.
- [595] A. O. Ribeiro, J. P. C. Tome, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tome, J. A. S. Cavaleiro, O. A. Serra, T. Torres, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6129-6132.
- [596] X. Alvarez-Micó, M. J. F. Calvete, M. Hanack, T. Ziegler, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3283-3286.
- [597] A. R. M. Soares, J. P. C. Tomé, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tomé, J. A. S. Cavaleiro, T. Torres, *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 507-510.
- [598] X. Alvarez-Micó, M. J. F. Calvete, M. Hanack, T. Ziegler, *Synthesis* **2007**, *14*, 2186-2192.
- [599] X. Alvarez-Micó, M. J. F. Calvete, M. Hanack, T. Ziegler, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 440-447.
- [600] Y. Zorlu, M. A. Ermeydan, F. Dumoulin, V. Ahsen, H. Savoie, R. W. Boyle, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, *8*, 312-318.
- [601] F. Lv, X. J. He, L. Wu, T. J. Liu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1878-1882.
- [602] Z. Iqbal, A. Lyubimtsev, M. Hanack, T. Ziegler, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2010**, *14*, 494-498.
- [603] Z. Iqbal, A. Lyubimtsev, T. Herrmann, M. Hanack, T. Ziegler, *Synthesis* **2010**, *2010*, 3097-3104.
- [604] Z. Iqbal, M. Hanack, T. Ziegler, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 873 - 875.
- [605] A. Aggarwal, S. Singh, Y. Zhang, M. Anthes, D. Samaroo, R. Gao, C. M. Drain, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5456 - 5459.
- [606] P. C. Lo, S. C. H. Leung, E. Y. M. Chan, W. P. Fong, W. H. Ko, D. K. P. Ng, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2007**, *4*, 117-123.
- [607] P. C. Lo, C. M. H. Chan, J. Y. Liu, W. P. Fong, D. K. P. Ng, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2100-2107.
- [608] M. A. Ermeydan, F. Dumoulin, T. V. Basova, D. Bouchu, A. G. Gurek, V. Ahsen, D. Lafont, *New J. Chem.* **2010**, *34*, 1153-1162.
- [609] D. Lafont, Y. Zorlu, H. Savoie, F. Albrieux, V. Ahsen, R. W. Boyle, F. Dumoulin, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2013**, *10*, 252-259.
- [610] J. Levi, Z. Cheng, O. Gheysens, M. Patel, C. T. Chan, Y. B. Wang, M. Namavari, S. S. Gambhir, *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 628-634.
- [611] H. K. Hombrecher, C. Schell, J. Thiem, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1199-1202.
- [612] V. Sol, J. C. Blais, V. Carre, R. Granet, M. Guilloton, M. Spiro, P. Krausz, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4431-4444.

- [613] Y. Mikata, Y. Onchi, K. Tabata, S. Ogura, I. Okura, H. Ono, S. Yano, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4505-4508.
- [614] P. Maillard, J. L. Guerquin-Kern, C. Huel, M. Momenteau, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2774-2780.
- [615] N. Ono, M. Bougauchi, K. Maruyama, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1629-1632.
- [616] P. Maillard, C. Hery, M. Momenteau, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3731-3734.
- [617] K. R. Adams, M. C. Berenbaum, R. Bonnett, A. N. Nizhnik, A. Salgado, M. A. Valles, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 1465-1470.
- [618] F. P. Montforts, B. Gerlach, G. Haake, F. Hoper, D. Kusch, A. Meier, G. Scheurich, H. D. Brauer, G. Schermann, *Biologic Effects of Light 1993* **1994**, 322-326.
- [619] M. O. Senge, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2012**, 9, 170-179.
- [620] F. Lv, X. He, I. Lu, L. Wu, T. Liu, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2012**, 16, 77-84.
- [621] V. D. Bock, D. Speijer, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 971-975.
- [622] J. Bachl, J. Mayr, F. J. Sayago, C. Cativiela, D. Diaz Diaz, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 5294-5297.
- [623] S. B. L. Vollrath, D. Fürniss, U. Schepers, S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 8197-8201.
- [624] P. V. Murphy, J. L. O'Brien, L. J. Gorey-Feret, A. B. Smith III, *Tetrahedron* **2003**, 59, 2259-2271.
- [625] E. Nagaradja, G. Bentabed-Ababsa, M. Scalabrini, F. Chevallier, S. Philippot, S. Fontanay, R. E. Duval, Y. S. Halauko, O. A. Ivashkevich, V. E. Matulis, T. Roisnel, F. Mongin, *Bioorgan Med Chem* **2015**, 23, 6355-6363.
- [626] M. Whiting, J. Muldoon, Y. C. Lin, S. M. Silverman, W. Lindstrom, A. J. Olson, H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, J. H. Elder, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1435-1439.
- [627] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5188-5240.
- [628] H.-F. Chow, K.-N. Lau, Z. Ke, Y. Liang, C.-M. Lo, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3437-3453.
- [629] Y. Hua, A. H. Flood, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1262-1271.
- [630] D. J. Anderson, C. R. Muchmore, *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 1189-1196.
- [631] A. Mandal, B. K. Patel, *Polyhedron* **2017**, 132, 112-122.
- [632] L.-Y. You, S.-G. Chen, X. Zhao, Y. Liu, W.-X. Lan, Y. Zhang, H.-J. Lu, C.-Y. Cao, Z.-T. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1657-1661.
- [633] R. L. Harlow, C. Li, M. P. Sammes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 547-551.
- [634] Z. Ciunik, *J. Mol. Struct.* **1997**, 436-437, 173-179.
- [635] R. L. Harlow, C. Li, M. P. Sammes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 818-819.
- [636] M. Mascal, *Chem. Commun.* **1998**, 303-304.
- [637] Z. Ciunik, K. Drabent, L. Szterenberga, *J. Mol. Struct.* **2002**, 641, 175-182.
- [638] J. Mazurek, T. Lis, R. JaszoldHoworko, *Pol. J. Chem.* **1995**, 69, 1679-1686.
- [639] R. Houssin, J. P. Henichart, *Org. Magn. Resonance* **1981**, 16, 202-204.
- [640] G. R. Desiraju, T. Steiner, *The weak hydrogen bond : in structural chemistry and biology*, Oxford University Press, Oxford ; New York, **1999**.
- [641] M. Shimi, V. Sankar, M. K. A. Rahim, P. R. Nitha, S. Das, K. V. Radhakrishnan, K. G. Raghu, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 5433-5436.
- [642] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596-2599.
- [643] C. W. Tornae, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem* **2002**, 67, 3057-3064.
- [644] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004-2021.
- [645] M. Juricek, P. H. J. Kouwer, J. Rehak, J. Sly, A. E. Rowan, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 21-25.
- [646] A. G. Perkin, *J. Chem. Soc., Trans.* **1898**, 73, 1019-1031.
- [647] A. G. Perkin, *J. Chem. Soc., Trans.* **1900**, 77, 416-423.
- [648] K. Kitamura, Y. Ando, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Chem. Rev.* **2018**, 118, 1495-1598.
- [649] B. H. Koeppen, J. B. Smit, D. G. Roux, *Biochem. J.* **1962**, 83, 507-511.
- [650] B. H. Koeppen, *Z. Naturforsch. B.* **1964**, 19, 173.
- [651] M. A. Tius, X. Q. Gu, J. Gomezgaleno, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8188-8189.
- [652] C. Jäkel, K. H. Dötz, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2167-2173.
- [653] J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 508-524.
- [654] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.

- [655] P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734.
- [656] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.
- [657] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412-443.
- [658] H. Z. Liao, J. M. Ma, H. Yao, X. W. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1791-1806.
- [659] R. W. Friesen, C. F. Sturino, A. K. Daljeet, A. Kolaczewska, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1944-1947.
- [660] E. Dubois, J. M. Beau, *Carbohydr. Res.* **1992**, *228*, 103-120.
- [661] M. A. Tius, J. Gomezgaleno, X. Q. Gu, J. H. Zaidi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5775-5783.
- [662] H. C. Zhang, M. Brakta, G. D. Daves, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1571-1574.
- [663] B. Koo, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3621-3624.
- [664] P. Steunenberg, V. Jeanneret, Y.-H. Zhu, P. Vogel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 337-346.
- [665] S. Reddy Dubbaka, P. Steunenberg, P. Vogel, *Synlett* **2004**, *2004*, 1235-1238.
- [666] K. Jarowicki, C. Kilner, P. J. Kocienski, Z. Komsta, J. E. Milne, A. Wojtasiewicz, V. Coombs, *Synthesis* **2008**, 2747-2763.
- [667] R. W. Friesen, C. F. Sturino, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2572-2574.
- [668] R. W. Friesen, R. W. Loo, C. F. Sturino, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1262-1272.
- [669] P. Lesimple, J. M. Beau, P. Sinay, *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 289-300.
- [670] K. Parkan, R. Pohl, M. Kotora, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4414-4419.
- [671] S. Sakamaki, E. Kawanishi, S. Nomura, T. Ishikawa, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5744-5753.
- [672] U. Hacksell, G. D. Daves, Jr., *Prog. Med. Chem.* **1985**, *22*, 1-65.
- [673] C. Jaramillo, S. Knapp, *Synthesis* **1994**, 1-20.
- [674] C. Jäkel, K. H. Dötz, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 172-185.
- [675] É. Bokor, S. Kun, D. Goyard, M. Tóth, J.-P. Praly, S. Vidal, L. Somsák, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 1687-1764.
- [676] F. Zhu, M. J. Rourke, T. Y. Yang, J. Rodriguez, M. A. Walczak, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12049-12052.
- [677] F. Zhu, J. Rodriguez, T. Y. Yang, I. Kevlishvili, E. Miller, D. Yi, S. O'Neill, M. J. Rourke, P. Liu, M. A. Walczak, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17908-17922.
- [678] F. Zhu, T. Y. Yang, M. A. Walczak, *Synlett* **2017**, *28*, 1510-1516.
- [679] F. Zhu, J. Rodriguez, S. O'Neill, M. A. Walczak, *ACS Cent. Sci.* **2018**, *4*, 1652-1662.
- [680] F. Zhu, S. O'Neill, J. Rodriguez, M. A. Walczak, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 3147-3155.
- [681] V. Novakova, R. Z. U. Kobak, R. Kucera, K. Kopecky, M. Miletin, V. Krepsova, J. Ivincova, P. Zimcik, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 10596-10604.
- [682] E. J. Corey, J.-L. Gras, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 809-812.
- [683] G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1275-1276.
- [684] L. A. Paquette, J. A. Oplinger, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 107-124.
- [685] D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506-2526.
- [686] G. Stork, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6260-6261.
- [687] W. A. Nevin, W. Liu, S. Greenberg, M. R. Hempstead, S. M. Marcuccio, M. Melnik, C. C. Leznoff, A. B. P. Lever, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 891-899.
- [688] T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-Diols. In Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, **2006**.
- [689] A. Vakalopoulos, H. M. R. Hoffmann, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2185-2188.
- [690] P. Cironi, O. Varela, *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 667 - 672.
- [691] D. Vadolas, H. P. Germann, S. Thakur, W. Keller, E. Heidemann, *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1985**, *25*, 554-559.
- [692] E. J. Corey, B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2549-&.
- [693] T. Hanamoto, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6191-6194.
- [694] C. Ruecker, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1009-1064.
- [695] R. F. Cunico, L. Bedell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4797-4798.
- [696] H. Abe, S. Shuto, A. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11870-11882.
- [697] M. Lautens, J. T. Colucci, S. Hiebert, N. D. Smith, G. Bouchain, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1879-1882.
- [698] P. Wipf, H. Kim, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5592-5594.
- [699] D. A. Evans, A. S. Kim, R. Metternich, V. J. Novack, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5921-5942.

- [700] R. U. Lemieux, *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Academic Press, New York, London, **1963**.
- [701] W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 957-981.
- [702] T. Buskas, E. Söderberg, P. Konradsson, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem* **2000**, *65*, 958-963.
- [703] C. Zandanel, L. Dehuysen, A. Wagner, R. Baati, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3365-3369.
- [704] G. Zemplén, E. Pacsu, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 1613-1614.
- [705] K. Kurashima, M. Fujii, Y. Ida, H. Akita, *Chem. and Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 270-275.
- [706] G. Machell, G. N. Richards, *J. Chem. Soc.* **1961**, 3308-3312.
- [707] P. J. Card, G. S. Reddy, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4734-4743.
- [708] A. A. Pletnev, Q. Tian, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9276-9287.
- [709] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
- [710] D. S. Terekhov, K. J. M. Nolan, C. R. McArthur, C. C. Leznoff, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3034-3040.
- [711] C. C. Leznoff, Z. Li, H. Isago, A. M. D'Ascanio, D. S. Terekhov, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **1999**, *3*, 406-416.
- [712] G. P. Sagitullina, M. A. Vorontsova, A. K. Garkushenko, N. V. Poendaev, R. S. Sagitullin, *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1830-1834.
- [713] I. Gurol, M. Durmus, V. Ahsena, T. Nyokong, *Dalton Trans.* **2007**, 3782-3791.
- [714] S. Amano, N. Takemura, M. Ohtsuka, S. Ogawa, N. Chida, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3855-3870.
- [715] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210-3213.
- [716] A. Shih-Yuan Lee, Y.-J. Hu, S.-F. Chu, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2121-2126.
- [717] H. Fujioka, Y. Minamitsuji, O. Kubo, K. Senami, T. Maegawa, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2949-2960.
- [718] I. Chambrier, M. J. Cook, D. A. Mayes, C. MacDonald, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2003**, *7*, 426-438.
- [719] M. Mikova, Synthese und Charakterisierung eines amphiphilen glycosylierten Zink(II)phthalocyanins, Bachelorarbeit, Universität Tübingen **2018**.
- [720] P. R. Maloney, F. G. Fang, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2823-2826.
- [721] M. Ohwa, E. L. Eliel, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 41-44.
- [722] S. Nishino, Y. Nagato, H. Yamamoto, Y. Ishido, *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, *5*, 199-213.
- [723] D. K. Heinz, F. Otto, M. Nieger, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 77-88.
- [724] G. Bähr, G. Schleitzer, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1771-1777.
- [725] G. Bähr, G. Schleitzer, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 438-443.
- [726] T. Halmos, R. Montserret, J. Filippi, K. Antonakis, *Carbohydr. Res.* **1987**, *170*, 57-69.
- [727] M. Durmus, T. Nyokong, *Polyhedron* **2007**, *26*, 2767-2776.
- [728] W. A. Szarek, J. K. N. Jones, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2345-2356.
- [729] S. B. Ferreira, A. C. R. Sodero, M. F. C. Cardoso, E. S. Lima, C. R. Kaiser, F. P. Silva, V. F. Ferreira, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2364-2375.
- [730] K. P. R. Kartha, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3415-3416.
- [731] Y. L. Li, A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12111-12122.
- [732] D. L. Ledson, M. V. Twigg, *Inorg. Chim. Acta.* **1975**, *13*, 43-46.
- [733] D. L. Ledson, M. V. Twigg, *Chem. Ind.* **1975**, 129-130.
- [734] A. P. Krapcho, M. E. Petry, M. P. Hacker, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2651-2655.
- [735] D. Wöhrle, G. Schnurpfeil, *Porphyrins and Phthalocyanines in Macromolecules - 110 in The Porphyrin Handbook* (Eds.: K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Academic Press, Amsterdam, **2003**, S. 177-246.
- [736] S. Glasstone, *Trans. Faraday Soc.* **1937**, *33*, 200-206.
- [737] I. C. Pintre, S. Pierrefixe, A. Hamilton, V. Valderrey, C. Bo, P. Ballester, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 4620-4635.
- [738] H. Yoon, C. H. Lee, W. D. Jang, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12479-12486.
- [739] N. N. Sergeeva, M. O. Senge, *Photochemical Transformations Involving Porphyrins and Phthalocyanines in CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, 3rd Edition* (Eds.: A. Griesbeck, M. Oelgemöller, F. Ghetti), CRC Press, Boca Raton, **2012**, S. 831-879.
- [740] H. S. Chen, T. Xian, W. Zhang, W. S. Si, X. S. Luo, B. Zhang, M. Y. Zhang, Z. F. Wang, J. B. Zhang, *Carbohydr. Res.* **2016**, *431*, 42-46.

- [741] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, *47*, 196-210.
- [742] V. Di Bussolo, M. Caselli, M. Pineschi, P. Crotti, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2173-2176.
- [743] K. H. Dötz, F. Otto, M. Nieger, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 77-88.
- [744] J. Hartung, B. J. D. Wright, S. J. Danishefsky, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8731-8736.
- [745] L. Rochepeau-Jobron, J. C. Jacquinet, *Carbohydr. Res.* **1997**, *303*, 395-406.
- [746] H. C. Brown, J. V. N. V. Prasad, S. H. Zee, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1582-1589.
- [747] T. Rybak, D. G. Hall, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4156-4159.
- [748] E. Brown, G. Dujardin, M. Maudet, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9679-9694.
- [749] C. Rameshkumar, R. P. Hsung, *Synlett* **2003**, 1241-1246.
- [750] D. R. Li, D. H. Zhang, C. Y. Sun, J. W. Zhang, L. Yang, J. Chen, B. Liu, C. Su, W. S. Zhou, G. Q. Lin, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1185-1204.
- [751] R. A. W. Johnstone, A. H. Wilby, I. D. Entwistle, *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 129-170.
- [752] F. Otto, K. H. Dotz, *Synthesis-Stuttgart* **2008**, 2183-2190.
- [753] J. E. Perea-Buceta, I. Fernandez, S. Heikkinen, K. Axenov, A. W. T. King, T. Niemi, M. Nieger, M. Leskela, T. Repo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14321-14325.
- [754] A. Jourdan, E. Gonzalez-Zamora, J. P. Zhu, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3163-3164.
- [755] R. P. Linstead, F. A. Braude, P. W. D. Mitchell, K. R. H. Wooldridge, L. M. Jackman, *Nature* **1952**, *169*, 100-103.
- [756] E. A. Braude, R. P. Linstead, P. W. D. Mitchell, K. R. H. Wooldridge, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3595-3598.
- [757] G. Brieger, T. J. Nestrick, *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 567-580.
- [758] M. Braun, H. Mahler, *Liebigs Ann.* **1995**, 29-40.
- [759] L. Somsák, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 81-136.
- [760] R. R. Schmidt, J. Kast, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4007-4010.
- [761] D. Crich, J. Mataka, S. X. Sun, K. C. Lam, A. L. Rheingold, D. J. Wink, *Chem. Commun.* **1998**, 2763-2764.
- [762] A. M. Gomez, M. Casillas, A. Barrio, A. Gawel, J. C. Lopez, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3933-3942.
- [763] B. Giese, M. Hoch, C. Lamberth, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1375-1378.
- [764] J. E. Milne, K. Jarowicki, P. J. Kocienski, J. Alonso, *Chem. Commun.* **2002**, 426-427.
- [765] P. P. Graczyk, M. Mikołajczyk, *Anomeric Effect: Origin and Consequences in Topics in Stereochemistry* (Eds.: E. L. Eliel, S. H. Wilen), **1994**.
- [766] T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, 3rd ed., **2007**.
- [767] A. J. Janczuk, W. Zhang, P. R. Andreana, J. Warrick, P. G. Wang, *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1247-1259.
- [768] M. S. Cheng, Q. L. Wang, Q. Tian, H. Y. Song, Y. X. Liu, Q. Li, X. Xu, H. D. Miao, X. S. Yao, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3658-3662.
- [769] R. R. Schmidt, A. Enhsen, R. Betz, *Synthesis* **1985**, 160-163.
- [770] R. R. Schmidt, R. Betz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 430-431.
- [771] J. Kast, M. Hoch, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1991**, *1991*, 481-485.
- [772] E. Mensah, N. Camasso, W. Kaplan, P. Nagorny, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12932-12936.
- [773] M. Bayer, Doktorarbeit, Universität Tübingen, voraussichtlich **2020**.
- [774] C. Würth, M. Grabolle, J. Pauli, M. Spieles, U. Resch-Genger, *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 3431-3439.
- [775] C. Würth, M. Grabolle, J. Pauli, M. Spieles, U. Resch-Genger, *Nat. Protocols* **2013**, *8*, 1535-1550.
- [776] A. Ogunsipe, D. Maree, T. Nyokong, *J. Mol. Struct.* **2003**, *650*, 131-140.
- [777] A. Alessi, M. Salvalaggio, G. Ruzzon, *J. Lumin.* **2013**, *134*, 385-389.

7 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Felix Bächle, Dipl. Chem.
Geburtsdatum: 02.02.1988
Geburtsort: Göppingen
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Promotion

Seit 11/2013 Promotion am Institut für Organische Chemie der Eberhard Karls Universität Tübingen

Hochschulbildung

09/2007 – 09/2013 Studium der Chemie, Eberhard Karls Universität Tübingen,
Abschluss: Diplom

Schulbildung

1998-2007 Remstal-Gymnasium Weinstadt