





# **Titankomplexe: Synthese und Evaluation der Antitumoraktivität**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
**Doktor der Naturwissenschaften**  
an der  
Universität Konstanz, Fachbereich Chemie

vorgelegt von

**Timo Immel**

Tag der mündlichen Prüfung:	09.05.2011
1. Referent:	Prof. Dr. U. Groth
2. Referent:	Prof. Dr. A. Bürkle
3. Referent:	Prof. Dr. V. Wittmann



## Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand im Zeitraum von Oktober 2007 bis September 2010 im Fachbereich Chemie der Universität Konstanz in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. U. Groth.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. U. Groth für sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit, die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die Erstellung des Erstgutachtens. Ihm, wie auch den weiteren Mitgliedern meines „*Thesis Committee*“, Herrn Prof. Dr. A. Bürkle und Herrn Prof. Dr. A. Marx, danke ich für anregende Diskussionen und Hilfestellungen zur Bearbeitung meines Themas. Herrn Prof. Dr. A. Bürkle danke ich außerdem für die Übernahme des Zweitgutachtens. Herrn Prof. Dr. V. Wittmann danke ich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Herrn Dr. Thomas Huhn danke ich ganz herzlich für die interessante Themenstellung, die freundliche und gute Betreuung, die Hilfe bei den Röntgenstrukturanalysen sowie für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Bei Dipl.-Chem. Malin Bein bedanke ich mich für die Durchführung der Zytotoxizitätsmessungen, bei Frau Dr. Malgorzata Debiak für die Hilfe bei biologischen Fragestellungen und bei der Durchführung der Durchflusszytometrie. Besonders bedanke ich mich auch bei Prof. Dr. P. Öhlschläger und Gerardo Alvarez für die Durchführung der Mausexperimente. Bei Anke Friemel bedanke ich mich für die Unterstützung bei den zeitaufgelösten NMR-spektroskopischen Untersuchungen.

Meinen Mitarbeitern Christoph Dürr, Dominik Fröhlich, Fabian Geist und Martin Luka sowie meinen Bachelorstudenten Josefine Martin, Martin Grützke, Ellen Batroff, Dalia Shash, Anne-Katrin Späte, Verena Schart und Judith Unterlass danke ich herzlich für ihre Ausdauer, ihr Interesse und die gute Laboratmosphäre.

Der *Konstanz Research School Chemical Biology* (KoRS-CB) möchte ich für die im Rahmen eines dreijährigen Stipendiums gewährte wissenschaftliche und finanzielle Unterstützung danken.

Meiner Familie und meiner Freundin, ohne deren Unterstützung und Verständnis ich nicht so weit gekommen wäre, gilt mein größter Dank.

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis und Nomenklatur .....	III
1 Einleitung und Kenntnisstand .....	7
1.1 Krebs: Epidemiologie, Entstehung, Behandlung.....	7
1.2 Zytostatika .....	9
1.3 Metallozytostatika in der aktuellen Forschung .....	15
1.4 Bioaktive Titankomplexe.....	19
1.4.1 Titanocendichlorid und seine Derivate.....	20
1.4.2 Budotitan und seine Derivate .....	27
1.4.3 Titansalankomplexe.....	28
2 Aufgabenstellung .....	31
3 Ergebnisse und Diskussion.....	35
3.1 Titanocenderivate .....	35
3.1.1 Synthese der Komplexe .....	35
3.1.2 Bestimmung der Zytotoxizität .....	40
3.2 Titansalankomplexe.....	45
3.2.1 Synthese der Liganden.....	45
3.2.2 Synthese der Komplexe .....	51
3.2.3 Untersuchungen an Komplexen mit einfachen Alkoxiden als labile Liganden.....	76
3.2.4 Struktur-Aktivitätsbeziehung und Hydrolyse von Titansalankomplexen mit chelatisierenden Liganden .....	105
3.2.5 Weiterführende Untersuchungen in vitro und in vivo .....	107

4	Zusammenfassung und Ausblick.....	119
5	Experimenteller Teil.....	127
5.1	<i>Biologische Versuche</i> .....	127
5.1.1	<i>Zelllinien</i> .....	127
5.1.2	<i>Zellkultur und Zellzahlbestimmung</i> .....	127
5.1.3	<i>AlamarBlue Assay</i> .....	128
5.1.4	<i>PI/Annexin V-FITC Färbung und Durchfluss-Zytometrie</i> .....	129
5.1.5	<i>In vivo-Versuche</i> .....	130
5.2	<i>Chemische Versuche</i> .....	131
5.2.1	<i>Allgemeiner Teil Chemie</i> .....	131
5.2.2	<i>Synthese der Titanocenderivate</i> .....	133
5.2.3	<i>Synthese der Salanliganden</i> .....	140
5.2.4	<i>Synthese der Salankomplexe</i> .....	167
5.2.5	<i>Hydrolysestudien</i> .....	253
5.2.6	<i>Röntgenstrukturanalyse</i> .....	253
6	Literaturverzeichnis .....	261
7	Publikationsliste.....	270
8	Spektrenanhang .....	272



## Abkürzungsverzeichnis und Nomenklatur

### Abkürzungsverzeichnis:

°C	Grad Celsius
Å	Ångström
AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
acpy	4-acyl-5-pyrazolonato
äq.	Äquivalent
Ar	Aromat
ATP	Adenosintriphosphat
ATR	<i>attenuated total reflection</i>
br.	breites Signal
c-Bu	Cyclobutan-1,1-dicarboxylat
c-Pr	Cyclopropan-1,1-dicarboxylat
Cp	cyclopentadienyl
d	Dublett
δ	chemische Verschiebung
Da	Dalton
damp	dimethylaminomethylphenyl
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dppe	Bis(diphenylphosphino)ethan
DQF-	<i>double quantum filtered correlation spectroscopy</i>
COSY	
EE	Essigsäureethylester
EELS	<i>electron energy loss spectroscopy</i>
FACS	<i>fluorescence activated cell sorting</i>
FCS	<i>fetal calf serum</i>

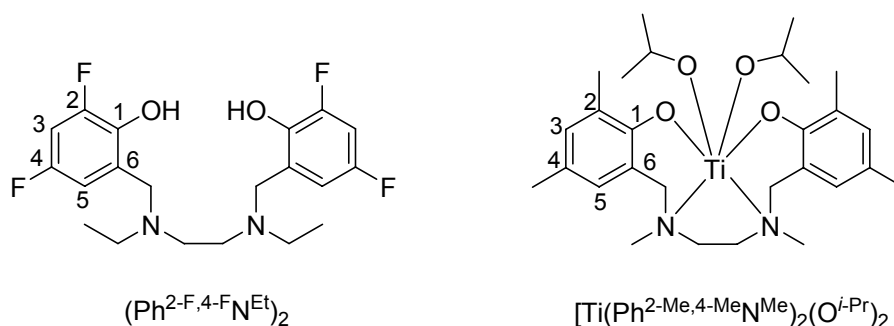
FITC	Fluoresceinisothiocyanat
FT	Fourier-Transformation
h	Stunde(n)
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond coherence</i>
HPV	humaner Papillomavirus
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
hTF	humanes Transferrin
Hz	Herz
i.p.	intraperitoneal
IC <sub>50</sub>	Wirkstoffkonzentration, bei der die beobachtete Aktivität zu 50 % inhibiert wird
ITC	<i>isothermal titration calorimetry</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante(n)
l	Liter
LM	Lösungsmittel
M	Molar (mol/l)
m	Multipllett (NMR), <i>middle</i> (IR)
Mal	Malonat
min	Minute(n)
mol	Mol
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program</i>
PBS	<i>phosphate buffered saline</i>
PE	Petrolether
PI	Propidiumiodid
ppm	<i>parts per million</i>
PS	Phosphatidylserin
2,6-Dipic	2,6-Dipicolinat
q	Quartett
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)

S.E.M.	<i>standard error of the mean</i>
t	Triplett
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
TDC	Titanocendichlorid
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett

## Nomenklatur:

Aufgrund der großen Anzahl sehr ähnlicher Komplexe wird in Kapitel 3.2 auf eine durchgehende Nummerierung der Titansalankomplexe zugunsten einer systematischen Nomenklatur verzichtet. Hierbei werden Salanliganden mit Substituenten  $R^1$  an den aromatischen Ringen und Substituenten  $R^2$  an den verbrückenden Stickstoffen in der Form  $(\text{Ph}^{R^1\text{N}^{R^2}})_2$  dargestellt. Den Resten  $R^1$  wird dabei die Position am Aromaten vorangestellt, das die beiden Ringe verbrückende Atom bekommt dabei willkürlich die Position 6 zugewiesen.

Bei den Komplexen  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{R^1\text{N}^{R^2}})_2(\text{O}^{R^3})_2]$  werden dem Titan als Zentralatom zuerst der Salanligand  $(\text{Ph}^{R^1\text{N}^{R^2}})_2$  und dann die labilen Liganden nachgestellt. Ein Beispiel für diese Nomenklatur zeigt Abbildung 4.3.1



**Abbildung zur Nomenklatur:** Beispiele zur systematischen Benennung der Salanliganden und Titansalankomplexe.

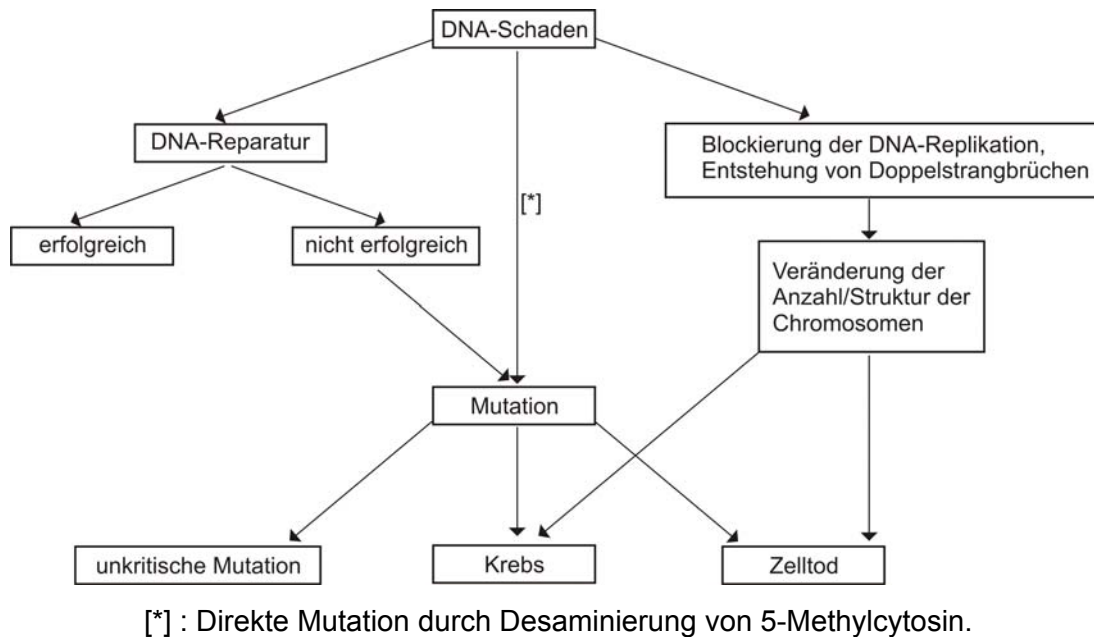
Für die in Kapitel 3.2 verwendeten chelatisierenden Liganden Malonsäure, Cyclopropan-1,1-dicarbonsäure, Cyclobutan-1,1-dicarbonsäure und 2,6-Dipicolinsäure werden dabei die im Abkürzungsverzeichnis aufgeführten Kurzschreibweisen verwendet.

# **1 Einleitung und Kenntnisstand**

## *1.1 Krebs: Epidemiologie, Entstehung, Behandlung*

In den Industrieländern ist Krebs nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache, allein für Deutschland weist das Robert Koch-Institut ca. 426800 Neuerkrankungen für das Jahr 2006 aus. Die Wahrscheinlichkeit, mindestens einmal im Leben an Krebs zu erkranken, liegt für männliche Deutsche bei 47%, für Frauen bei 38%.<sup>[1]</sup> Unter Krebs werden hierbei alle bösartigen Neubildungen einschließlich der Lymphome und Leukämien verstanden.

Krebszellen entwickeln sich durch eine Abfolge von Mutationen, die die Abstimmung von Wachstum, Teilung und Zelltod im Zellverband stören. Ursächlich für solche Mutationen ist meist eine vorausgehende Schädigung der DNA. So kann die DNA spontan durch hydrolytische Prozesse, aber auch durch exogene Faktoren wie ionisierende Strahlung oder karzinogene Noxen chemisch verändert werden. Veränderte DNA-Bausteine können vom Körper erkannt und je nach Art des DNA-Schadens durch verschiedene Reparaturmechanismen ausgebaut und ersetzt werden. Greifen diese Reparaturmechanismen nicht, kann es im Rahmen der nächsten Replikation zur Mutation kommen. Hierbei wird gegenüber der chemisch veränderten Base ein falsches Nukleotid eingebaut. Bei der hydrolytischen Desaminierung von 5-Methylcytosin kann eine solche Mutation auch ohne Replikation direkt entstehen. Je nach Art der Mutation und Identität des betroffenen Proteins sind die möglichen Auswirkungen auf die betroffene Zelle vielfältig (Abbildung 1.1.1).



**Abbildung 1.1.1:** Zusammenhang zwischen DNA-Schaden, Mutation und Krebs

Betrifft die Mutation bestimmte Kontrollgene für die Regulation des Zellzyklus oder der Zellteilung (Initiation), kann sich die Zelle in der Folge unreguliert teilen (Promotion) und ein benigner Tumor entsteht. Weitere Mutationen führen schließlich zur Entstehung bösartiger Krebszellen (Progression). Merkmale solcher Zellen sind ihre Autonomie von externen Wachstumssignalen, ihre Unempfindlichkeit gegen wachstumshemmende Signale, Ausschalten der Apoptose, das Potential zur unbegrenzten Replikation, die ständige Ausbildung neuer Blutgefäße (Angiogenese) sowie das Einwandern in fremdes Gewebe und Metastasierung.<sup>[2]</sup>

Die Therapie solcher Tumore kann durch operative Tumorentfernung, Bestrahlung mit ionisierenden Strahlen, mittels Zytostatika oder über eine Kombination dieser Behandlungen erfolgen.

## *1.2 Zytostatika*

Unter Zytostatika versteht man klassischerweise chemische Substanzen, die das Zellwachstum hemmen und den Tod einer Zelle induzieren können. Zytostatika können dabei sowohl auf der Ebene der Nukleinsäuren, beispielsweise durch die Hemmung der DNA- und RNA-Synthese oder durch die Induktion von DNA-Strangbrüchen, als auch auf Ebene der Proteine wirken. Hier können sie die Proteinbiosynthese hemmen oder bestimmte Protein- bzw. Enzymfunktionen beeinträchtigen.

Klassische Zytostatika greifen bevorzugt schnell teilende Zellen mit hoher Proliferationsrate an und sind damit nur bedingt selektiv für maligne Zellen. Auch gesunde Körperzellen mit hoher Teilungsrate wie Haarzellen, Schleimhautzellen, Knochenmarkszellen und Keimdrüsenzellen werden geschädigt und es kommt zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Haarausfall, Erbrechen, Immunsuppression und Übelkeit.

Die Einteilung der Chemotherapeutika kann prinzipiell in verschiedene Kategorien wie Herkunft, Wirkmechanismus oder klinische Verwendung erfolgen. Die hier verwendete Einteilung gliedert die Zytostika v.a. in verschiedene Substanzklassen. Eine solche Gliederung ist heute auch in der klinischen Medizin weit verbreitet, da Wirkstoffe einer Substanzklasse sich häufig hinsichtlich ihrer Wirkprofile und Nebenwirkungen ähneln. Die im Folgenden vorgestellten Substanzen sind alle klinisch relevant; aufgrund der Fragestellung dieser Arbeit wird die Klasse der Platinverbindungen ausführlicher behandelt. Neuere Entwicklungen aus dem Bereich der metallbasierten Zytostatika werden im folgenden Kapitel behandelt.

### *Alkylanzien*

Wie aus dem Namen ersichtlich ist, sind in dieser chemisch sehr heterogenen Substanzklasse Wirkstoffe zusammengefasst, die Alkylgruppen auf Proteine sowie Basen der DNA und RNA übertragen können. Die hieraus resultierenden Funktionsstörungen führen zu Fehlern in der Replikation oder Transkription und schlussendlich zum Zelltod. Klassische Vertreter sind

Cyclophosphamid<sup>[3]</sup>, Ifosfamid<sup>[4]</sup>, Melphalan<sup>[5]</sup> und Busulfan<sup>[6]</sup>. Alkylanzien werden oftmals als Teil einer Polychemotherapie eingesetzt.

### Antibiotika mit Antitumor-Aktivität

Die wichtigste Untergruppe dieser Substanzklasse stellen die Anthrazykline dar. <sup>[7,8]</sup> Diese entfalten ihre zytotoxische Wirkung durch Interkalation in die DNA und die Induktion von Strangbrüchen, die Inhibition der Topoisomerase und das Generieren von freien Radikalen. Typische Vertreter sind Doxorubicin, Daunorubicin, Idarubicin und Epirubicin. Sie werden häufig gegen akute Leukämien und Lymphome, aber auch bei soliden Tumoren wie dem Mammakarzinom eingesetzt.

Neben den erwähnten Anthrazyklinen zeigen noch eine Reihe weiterer Antibiotika eine hohe Wirksamkeit gegen Krebs. Hierzu gehören unter anderem Substanzen wie Bleomycin, Mitomycin C oder Actinomycin D.

### Antimetabolite

Antimetabolite verhindern die Verwendung eines natürlichen Metaboliten, dem sie meist strukturell ähneln und inhibieren so wichtige enzymatische Funktionen. Zudem können sie auch direkt in die DNA eingebaut werden. Einen der Hauptangriffspunkte stellt der für die Synthese von Purinen und Pyrimidinen wichtige Folatmetabolismus dar. Klassische Vertreter dieser Substanzklasse sind Methotrexat <sup>[9]</sup> und 5-Fluorouracil <sup>[10]</sup>; Methotrexat führt über eine Inhibition der Dihydrofolatreduktase zu einer geringeren intrazellulären Tetrahydrofolat-Konzentration, während 5-Fluorouracil die Thymidylatsynthase hemmt und zudem in RNA inkorporiert wird. Weitere verfügbare Antimetabolite sind die zu den Purinanaloga gehörenden 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Cladribin und Fludarabin <sup>[11]</sup> sowie die den Pyrimidinanaloga zugerechneten Wirkstoffe Gemcitabin und Cytarabin.



### Taxane

Taxane sind natürlich vorkommende Zytostatika die chemisch gesehen zu den Diterpenoiden gehören. Sie hemmen die Depolymerisation der Mikrotubuli. Mikrotubuli bilden normalerweise den Spindelapparat aus und sind so essentiell für die Verteilung des verdoppelten Erbmateri als auf die beiden Tochterzellen im Verlauf der Zellteilung. Diese Hemmung führt zur Beeinträchtigung der Mitose und zum Zellzyklusarrest. Bedeutende Vertreter sind Paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>) und Docetaxel.

### Vincaalkaloide

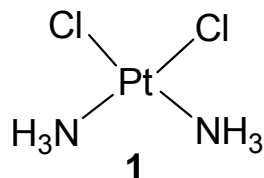
Vincaalkaloide werden aus dem sog. Madagaskar-Immergrün (*Catharanthus roseus/Vinca rosea*) extrahiert und isoliert. Klinisch werden sie z. T. semisynthetisch verändert eingesetzt. Sie können an Tubulin binden und hemmen so die Ausbildung von Mikrotubuli, wodurch sie ähnlich wie die Taxane die Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen bei der Zellteilung verhindern. Mikrotubuli spielen auch für den Neurotransmittertransport in Neuronen eine wichtige Rolle. Daraus erklärt sich die häufigste Nebenwirkung dieser Substanzklasse, die Neurotoxizität. Klassische Vertreter sind Vincristin und Vinblastin.<sup>[12,13]</sup> Bei der jüngsten Substanz dieser Klasse, Vinorelbin, handelt es sich um einen partialsynthetisch hergestellten Vertreter.<sup>[14]</sup> Seine Neurotoxizität ist deutlich geringer als die der anderen Vincaalkaloide, da es sich vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli anlagert, d.h. axonale Mikrotubuli erst in höheren Wirkstoffkonzentrationen beeinflusst.

### Topoisomeraseinhibitoren<sup>[15,16]</sup>

Diese Substanzklasse stellt eine heterogene Gruppe von Zytostatika dar, die alle über eine Hemmung von Topoisomerasen wirken. Die Topoisomerasen kontrollieren während des Zellzyklus die DNA-Struktur, indem sie das Öffnen und Schließen des Phosphodiester-Rückgrats der DNA katalysieren. Inhibitoren der Topoisomerase I sind Irinotecan und Topotecan, Beispiele für Topoisomerase II-Inhibitoren sind Etoposid<sup>[17]</sup> und Teniposid.

## Platinverbindungen

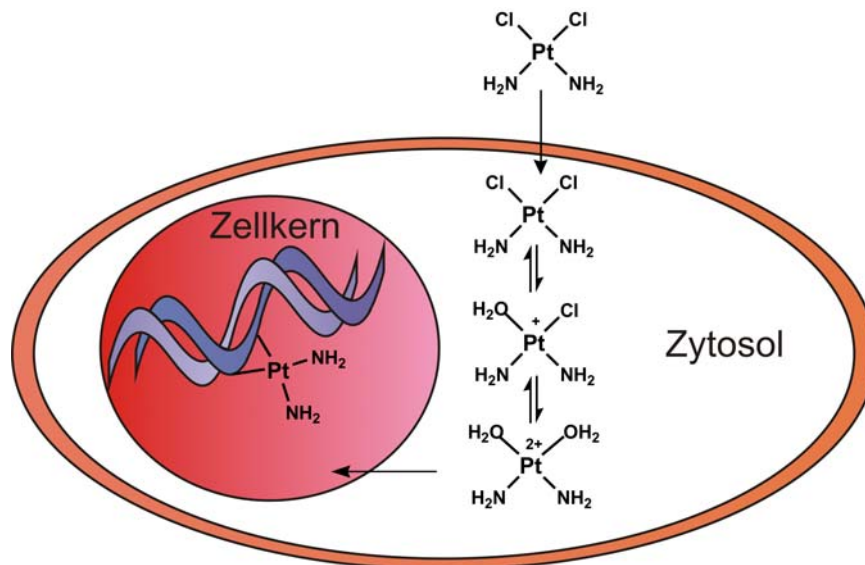
Die zytostatische Wirkung von Platinkomplexen am Beispiel von Cisplatin (**1**) wurde 1965 von Rosenberg und Mitarbeitern entdeckt. <sup>[18,19]</sup>



**Abbildung 1.2.1:** Struktur von Cisplatin (**1**)

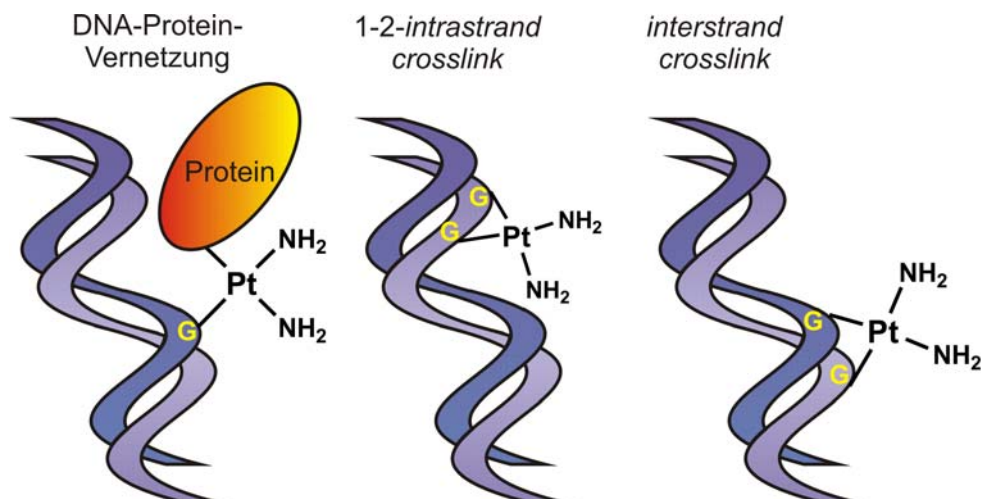
Cisplatin, ein quadratisch planarer Komplex des zweiwertigen Platins, ist bis heute eines der wirksamsten und am häufigsten eingesetzten Chemotherapeutika weltweit. Trotzdem ist der Wirkmechanismus nicht vollständig verstanden, was vor allem in der hohen Reaktivität und den damit verbundenen vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten von Cisplatin begründet liegt. Die wichtigsten bisherigen Erkenntnisse sind im Folgenden kurz zusammengefasst.

Nach intravenöser Verabreichung von Cisplatin verhindert die verhältnismäßig hohe Chloridionenkonzentration (ca. 100 mM) im Blut weitestgehend einen Ligandenaustausch. Für die Aufnahme in Tumorzellen werden heute drei mögliche Mechanismen postuliert. So kann Cisplatin durch passive Diffusion, über Kupfertransporter wie CTR1<sup>[20]</sup> oder Transportproteine für organische Kationen<sup>[21]</sup> ins Cytoplasma gelangen. Hier kann Cisplatin aufgrund der verringerten Konzentration an Chloridionen (ca. 4-20 mM) hydrolysiert werden, es entsteht ein positiv geladener Aquokomplex. Diesem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt schließt sich die Reaktion mit verschiedenen Nukleophilen wie Säure-, Amin- und Thiolgruppen von Proteinen sowie Stickstoffatomen der DNA- und RNA-Basen an.



**Abbildung 1.2.2:** Schematische Darstellung der Aufnahme und hydrolytischen Aktivierung von Cisplatin

Während Reaktionen mit Proteinen meist mit den Nebenwirkungen der Therapie sowie mit Resistenzmechanismen in Zusammenhang gebracht werden, scheint die Wirkung vor allem über die Platinierung der DNA vermittelt zu werden.<sup>[22]</sup> Hierbei werden mit DNA-Protein-Vernetzungen, Intra- und Interstrang-Verknüpfungen verschiedene Bindungsmöglichkeiten diskutiert.<sup>[22-26]</sup>

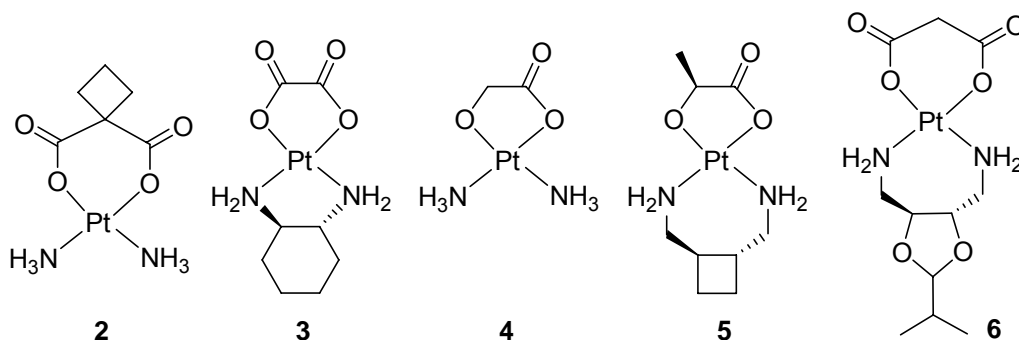


**Abbildung 1.2.3:** schematische Darstellung möglicher Bindungsmotive von Cisplatin an die DNA

In allen Fällen erfolgt die Koordination in zwei Schritten wobei der erste Schritt zur Bildung eines monofunktionellen Addukts führt, das anschließend an eine weitere Base koordiniert. Die höchste Platin-Bindungsaffinität hat hierbei das N7 von Guanin. Hieraus resultiert die häufige Vernetzung zweier benachbarter Guanosin-Nukleotide desselben DNA-Strangs ("1,2-*intrastrand* d(GpG) *cross-linking*").<sup>[23,25]</sup> Diese werden für den größten Teil der biologischen Wirkung von Cisplatin verantwortlich gemacht.

Die Bindung von Pt(II) an die DNA führt zu einer Verzerrung der DNA-Doppelhelix, was je nach Art des Adduktes zur Hemmung der Transkription, zur Fragmentierung der DNA oder zur Hemmung der Telomeraseaktivität führen kann. Besonders schnell teilende Zellen könne solche Schäden nicht mehr reparieren und sterben über apoptotische Prozesse.<sup>[22,26]</sup>

Zum Teil schwere Nebenwirkungen<sup>[27]</sup> bei der Behandlung mit Cisplatin sowie die Ausbildung von Resistenzen<sup>[22,28-30]</sup> haben zur Entwicklung einer ganzen Reihe weiterer zytostatischer Platinkomplexe geführt. Diese können sich von Cisplatin prinzipiell durch andersartige labile Liganden, durch eine Veränderung der stabilen Liganden, durch die Variation der Oxidationsstufe des Platins oder durch eine veränderte räumliche Anordnung der Liganden (Transplatin) unterscheiden.<sup>[31-34]</sup> In den letzten 30 Jahren wurden mehr als 25 solcher Platinkomplexe in klinischen Studien untersucht.<sup>[35]</sup> Mit Carboplatin (**2**) und Oxaliplatin (**3**) erhielten nur zwei dieser Substanzen eine internationale Zulassung, weitere drei (Nedaplatin (**4**), Lobaplatin (**5**), Heptaplatin (**6**)) wurden in einigen Ländern zugelassen.



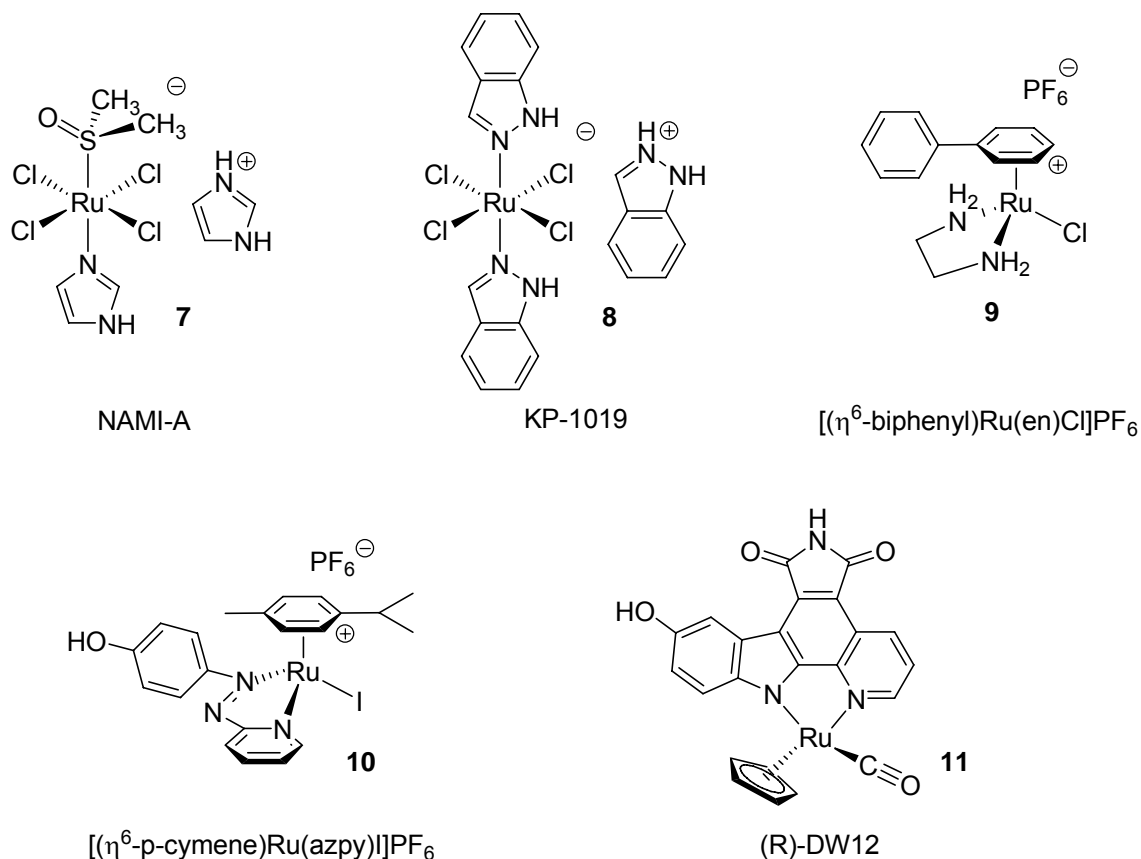
**Abbildung 1.2.4:** Neben Cisplatin zugelassene Platinkomplexe zur Krebsmedikamentation, von links: Carboplatin (**2**), Oxaliplatin (**3**), Nedaplatin (**4**), Lobaplatin (**5**), Heptaplatin (**6**).

### 1.3 Metallozytostatika in der aktuellen Forschung

Neben den oben genannten Platinkomplexen konnten auch für eine ganze Reihe anderer Metalle Komplexe mit zytostatischen Eigenschaften dargestellt und untersucht werden. Hier spielen vor allem Komplexe des Titans, Rutheniums, Galliums und Golds eine wichtige Rolle.<sup>[36]</sup> Auf einige dieser Substanzen soll im Folgenden kurz eingegangen werden, ein ausführlicher Überblick über bioaktive Titankomplexe schließt sich im nächsten Kapitel an. Seltener finden sich Eisen, Kobalt, Kupfer, Germanium und Zinn als Zentralatom zytostatischer Komplexe, diese seien an dieser Stelle nur erwähnt.

#### Rutheniumkomplexe als Zytostatika:

Sowohl aufgrund ihrer unterschiedlichen Strukturen als auch wegen ihrer verschiedenen Wirkmechanismen stellen die zytostatischen Rutheniumkomplexe eine sehr heterogene Gruppe dar.<sup>[37-39]</sup> Während einige direkt die Krebszellen abtöten, können andere das Lösen von Zellen aus dem Krebsverband und damit die Metastasierung verhindern. Die Komplexe können dabei wie  $[(\eta^6\text{-biphenyl})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**9**) klassisch unter Verlust ihrer labilen Liganden mit biologischen Molekülen reagieren<sup>[40]</sup> oder auch wie  $[(\eta^6\text{-p-cymene})\text{Ru}(\text{azpy})\text{I}]\text{PF}_6$  (**10**) die Krebszellen hauptsächlich über die Generierung reaktiver Sauerstoffspezies schädigen.<sup>[41]</sup> Des Weiteren sind auch Rutheniumkomplexe wie (R)-DW12 (**11**) bekannt, welche aufgrund ihrer 3D-Struktur als Enzyminhibitoren fungieren können.<sup>[42,43]</sup> Eine Auswahl zytotoxischer Rutheniumkomplexe ist in Abbildung 1.3.1 gezeigt.



**Abbildung 1.3.1:** Beispiele für Rutheniumkomplexe mit zytostatischer Wirkung

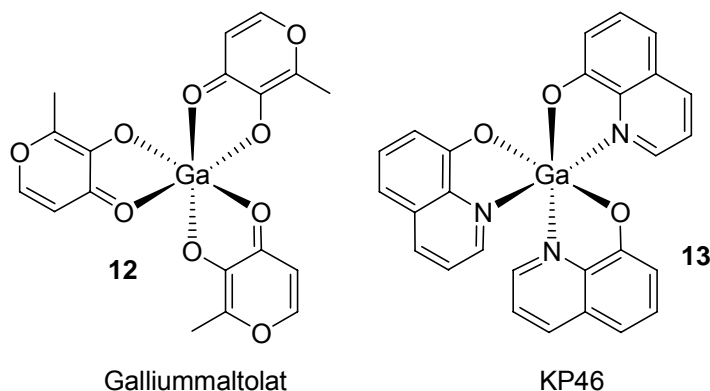
Eine der interessantesten Strukturen stellt dabei NAMI-A (New Anti-tumour Metastasis Inhibitor-A, Imidazolium-trans-tetrachloro(dimethylsulfoxid)-imidazolruthenat(III)) (7) dar. Im Gegensatz zu gängigen platinbasierten Zytostatika ist NAMI-A nur mindertoxisch, seine Wirkung beruht vielmehr auf einer Inhibierung der Metastasierung, wobei der zugrunde liegende Mechanismus noch weitgehend unverstanden ist. [44,45]

#### Galliumkomplexe als Zytostatika:

Schon vor beinahe 80 Jahren konnte der therapeutische Nutzen von Galliumsalzen in der Heilung von Syphiliserkrankungen gezeigt werden. Mit der Behandlung von Autoimmun-, Infektions- und Krebserkrankungen hat sich das mögliche Einsatzgebiet seitdem stark vergrößert. [46]

Hinsichtlich der Behandlung von Krebspatienten ist die Evaluation des sich in klinischer Phase II befindenden Galliummaltolats (12) am weitesten

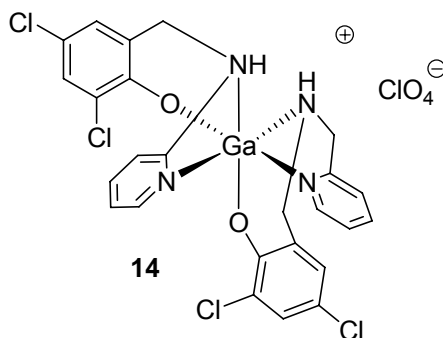
fortgeschritten.<sup>[47,48]</sup> Wie auch der zweite derzeit in klinischen Studien untersuchte Galliumkomplex KP46 (**13**)<sup>[49]</sup> kann er oral verabreicht werden.



**Abbildung 1.3.2:** Beispiele für Galliumkomplexe mit zytostatischer Wirkung

Über die Wirkweise ist nur wenig bekannt. Chitambar und Mitarbeiter postulierten, dass Galliummaltolat (**12**) die Zellproliferation inhibiert und über den mitochondrialen Weg die Apoptose induziert, wobei die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies eine wichtige Rolle zu spielen scheint.<sup>[50,51]</sup>

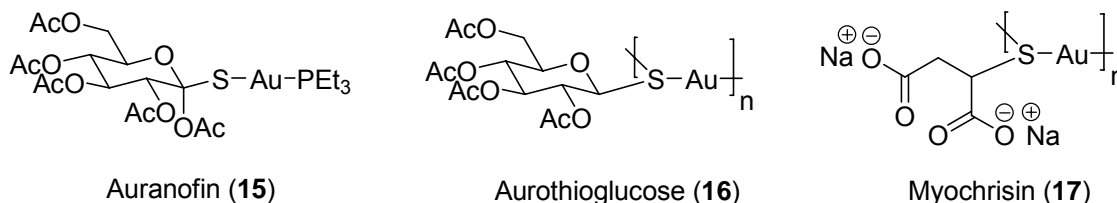
Eine weitere interessante Verbindung stellt der von Verani und Mitarbeitern untersuchte Galliumkomplex **14** mit NNO-Tridentaten dar. In Studien zum Wirkmechanismus konnten sie zeigen, dass dieser ähnlich dem Krebsmedikament Bortezomib das Proteasom inhibiert.<sup>[52]</sup>



**Abbildung 1.3.3:** Zytostatischer Galliumkomplex mit proteasominhibierender Wirkung

Goldkomplexe als Zytostatika:

Die Wirkung von Goldkomplexen gegen eine Vielzahl von Krankheiten wie AIDS<sup>[53]</sup>, Malaria<sup>[54]</sup>, Arthritis<sup>[55,56]</sup> und Krebs<sup>[57-59]</sup> ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Eine Vorreiterrolle spielen dabei zur Behandlung rheumatoider Arthritis<sup>[55,56]</sup> zugelassene Substanzen wie Auranofin (**15**), Aurothioglucose (**16**) oder Myochrisin (**17**).



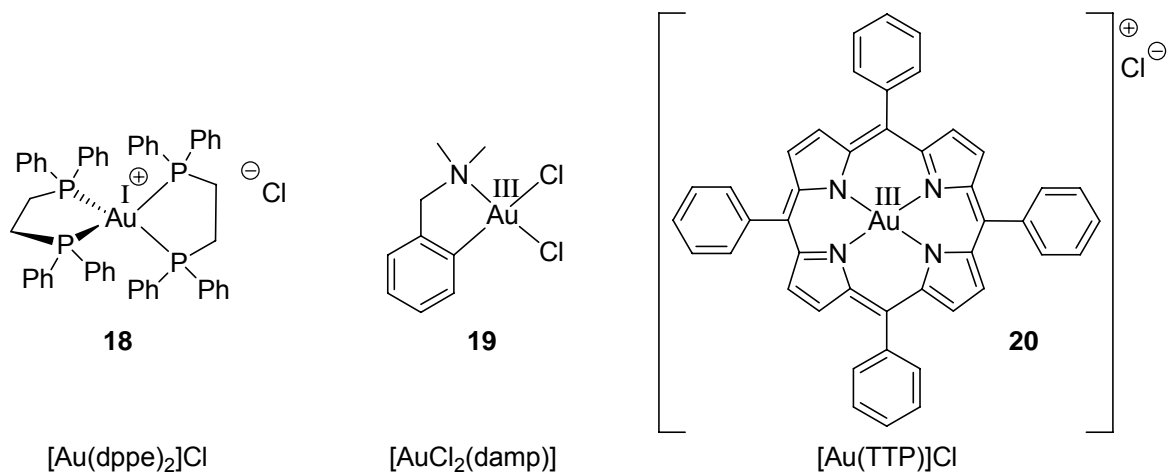
**Abbildung 1.3.4:** Goldkomplexe zur Behandlung rheumatoider Arthritis

Nachdem einerseits für einige Krebsmedikamente wie Cyclophosphamid oder 6-Mecaptopurin eine immunosuppressive und entzündungshemmende Wirkung nachgewiesen wurde, andererseits mit Goldkomplexen behandelte Arthritispatienten statistisch seltener an Krebs erkrankten, wurde das zytostatische Potential solcher Goldkomplexe untersucht.

In ersten Untersuchungen an Derivaten von Auranofin konnte eine hohe Aktivität gegen B16-Melanoma und P388-Leukämiezellen gezeigt werden.<sup>[60,61]</sup> Ein breiteres Wirkspektrum, welches auch im Mausmodell bestätigt werden konnte, zeigt der tetraedrische Komplex  $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$  (**18**).<sup>[62]</sup> Dieser Befund führte zur Synthese und biologischen Evaluation einer ganzen Reihe weiterer Gold-Phosphin-Analoga mit teilweise vielversprechenden zytotoxischen Eigenschaften. Neben solchen Gold(I)-Komplexen rückten wegen ihrer isostrukturellen und isoelektronischen Eigenschaften gegenüber Pt(II) schnell auch Gold(III)-Komplexe ins Zentrum der Forschung. Hier spielten anfangs vor allem Komplexe mit Dimethylaminomethylphenyl-Liganden wie  $[\text{AuCl}_2(\text{damp})]$  (**19**) eine Rolle.<sup>[63,64]</sup> Die in diesen Komplexen vorhandene  $\sigma$ -Bindung zwischen Kohlenstoff und Gold erhöht die Elektronendichte am Metall und erschwert so die Reduktion von  $\text{Au}^{+3}$ . Noch weit stabiler gegenüber reduktiven



Prozessen im biologischen Milieu ist der von Che und Mitarbeitern vorgestellte Gold(III)-Porphyrin-Komplex [Au(TTP)]Cl (Abbildung 1.3.5, **20**). Er zeigt mit IC<sub>50</sub>-Werten im sub-mikromolaren Bereich eine hohe biologische Aktivität auch gegen cisplatinresistente Zelllinien.<sup>[65,66]</sup>



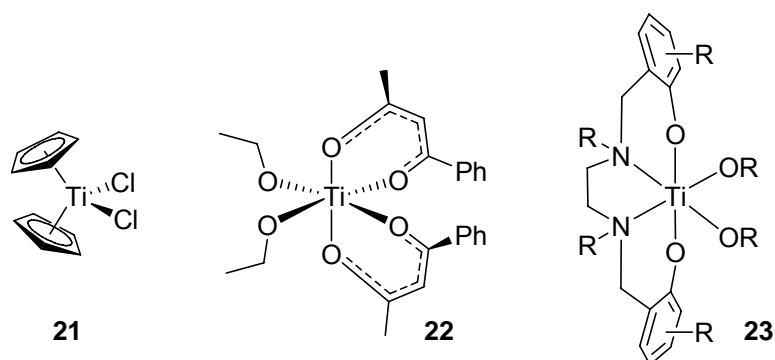
**Abbildung 1.3.5:** Beispiele für Goldkomplexe mit zytostatischer Wirkung

#### 1.4 Bioaktive Titankomplexe

Die bis heute bekannten bioaktiven Titankomplexe lassen sich in drei Gruppen einteilen (Abbildung 1.4.1). 1979 berichteten Köpf und Köpf-Maier über die zytotoxischen Eigenschaften von Titanocendichlorid (TiCp<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TDC, **21**) als den ersten bioaktiven Titankomplex.<sup>[67]</sup> TDC und seine Derivate repräsentieren heute die wohl größte und am besten erforschte Gruppe der zytotoxischen Titankomplexe.<sup>[68]</sup>

Ähnlich gut erforscht sind die von Keppler und Mitarbeitern entdeckten Diacidobis(β-diketonato)titan(IV)-Komplexe, deren bekanntesten Vertreter Budotitan (**22**) darstellt.<sup>[69-71]</sup>

Eine dritte, noch weitgehend unerforschte Gruppe stellen die Titansalankomplexe der allgemeinen Form **23** dar. Erste Vertreter dieser jüngsten Gruppe der bioaktiven Titankomplexe wurden 2007 von der Arbeitsgruppe Tshuva publiziert.<sup>[72]</sup>



**Abbildung 1.4.1:** Einteilung der zytostatischen Titankomplexe in Derivate von TDC (21) und Budotitan (22) sowie Titansalankomplexe (23).

### 1.4.1 Titanocendichlorid und seine Derivate

#### Chemische Eigenschaften von TDC

Titanocendichlorid (21) besitzt eine verzerrt-tetraedrische Struktur, wobei zwei Cyclopentadienyl(Cp)-Liganden in einer *bent sandwich*-Konfiguration an das zentrale Titan(IV)-Atom koordinieren. Die Koordinationssphäre wird durch zwei Chloro-Liganden vervollständigt. TDC wurde erstmals von Wilkinson und Birmingham im Jahre 1954 synthetisiert.<sup>[73]</sup>

Da es sich bei Ti(IV) im Gegensatz zu Pt(II) um eine harte Säure handelt, läuft eine Reaktion mit harten Nukleophilen bevorzugt ab. Hierin liegt auch die geringe Hydrolysestabilität von TDC begründet; während Cisplatin in Kochsalzlösungen über lange Zeiträume stabil ist, bildet sich bei wässrigen Lösungen von TDC innerhalb von Sekunden der Monoaquo-Komplex. Mit einer Halbwertszeit von ~50 min wird auch der zweite Chloroligand relativ schnell gegen Wasser ausgetauscht. Im Gegensatz zu den Aminoliganden im Falle von Cisplatin können bei TDC auch die stabileren Cp-Liganden mit einer Halbwertszeit von 108 h in biologisch relevanten Zeiträumen hydrolysieren.<sup>[74,75]</sup> Die schnelle Hydrolyse von TDC stellt neben der geringen Löslichkeit in wässrigen Medien eines der Hauptprobleme hinsichtlich klinischer Studien dieser Substanzklasse dar.

In biologischen Medien kann TDC aufgrund seiner hohen Elektrophilie potentiell von einer großen Zahl möglicher Nukleophile gebunden werden. Neben der oben diskutierten Hydrolyse kommen unter anderem Reaktionen mit Phosphaten in freier oder an Biomolekülen gebundener Form, mit nukleophilen Seitenketten von Peptiden und Proteinen und mit den Basen oder dem Phosphatrückgrat der DNA in Frage. Solche Interaktionen können entweder zu einer Inaktivierung des Komplexes führen, dessen Transport zur zellulären Zielstruktur vermitteln oder für die Wirkung selbst verantwortlich sein.

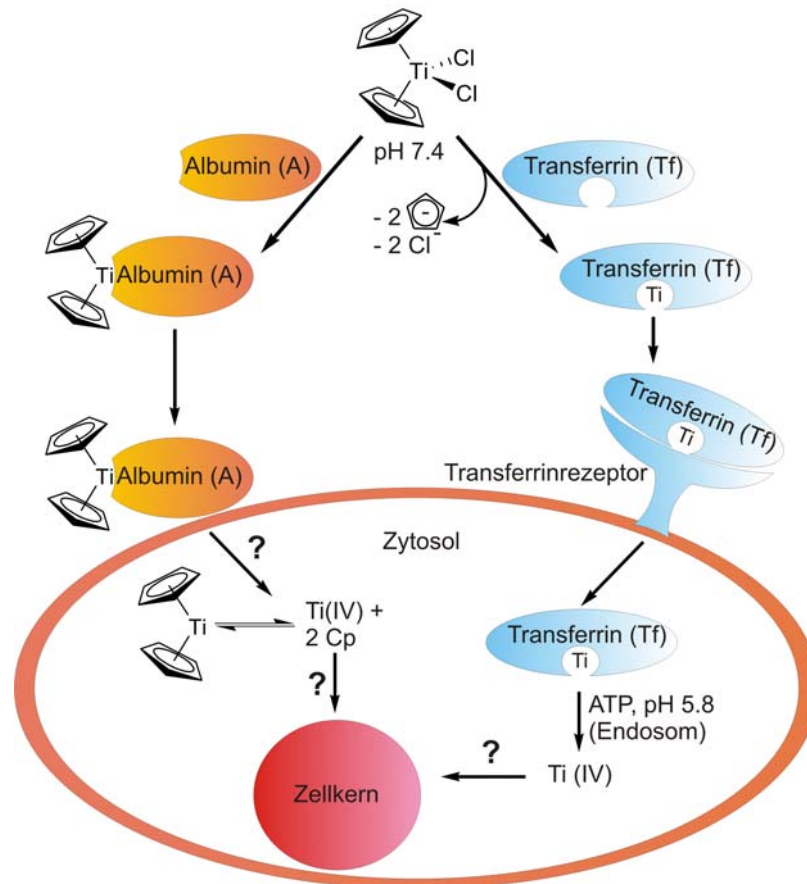
### Biologische Eigenschaften von TDC

Bezüglich des Transports von TDC wird bisher die Bindung an humanes Transferrin (hTF)<sup>[76-81]</sup> und an Albumin<sup>[81]</sup> diskutiert. Transferrin ist ein 180 kDa schweres, homodimeres Glycoprotein, das im menschlichen Blut mit einer Konzentration von etwa 35  $\mu\text{M}$  zirkuliert und für den Eisentransport zuständig ist. In zwei Fe(III)-Bindungstaschen wird Fe(III) jeweils oktaedrisch an zwei Tyrosin-, einen Histidin-, einen Aspartat- und einen Carbonat-Rest koordinativ gebunden.<sup>[77]</sup> Die Sättigung von hTF mit Eisen im menschlichen Blut liegt jedoch nur bei 39%.<sup>[82]</sup> Aufgrund der nachgewiesenermaßen hohen Affinität zu Ti(IV) scheint eine Beladung des Apoenzyms mit Titan wahrscheinlich.<sup>[78]</sup> Auch konnten Guo et al. zeigen, dass mit Ti(IV) beladenes hTF (Ti-hTF) von Transferrin-Rezeptoren erkannt und durch Endozytose in die Zelle aufgenommen wird.<sup>[77]</sup> Bei *in vitro*-Studien in physiologischer Lösung konnten Tinoco, Incarvito und Valentine demonstrieren, dass bei einer Konzentration von 1 mM ATP Ti(IV) aus Ti-hTF freigesetzt wird, falls der pH auf einen endosomalen Wert von 4.5 erniedrigt wird.<sup>[80]</sup> Zwei Konsequenzen aus diesem Modell sind besonders erwähnenswert. Zum einen würde ein Transport über hTF eine gewisse Selektivität bereits bei der Aufnahme der zytotoxischen Ti(IV)-Spezies bedeuten, da als Folge des erhöhten Eisenbedarfs von Krebszellen auf deren Oberfläche vermehrt Transferrin-Rezeptoren exprimiert werden. Zum anderen würde dem Komplex als solchem nur eine Rolle als *prodrug* zukommen, da die komplette

Ligandensphäre bei der Bindung an hTF verloren geht. Die beobachteten Unterschiede in der Wirksamkeit verschieden substituierter Titanocenderivate könnten sich laut Guo aus den unterschiedlichen Hydrolyseeigenschaften ergeben: die Liganden sollten einerseits eine zu schnelle Hydrolyse verhindern, die zur Ausbildung inaktiver Polymere führen könnte, andererseits aber von hTF verdrängbar sein.

Eine deutlich andere Schlussfolgerung ergibt sich aus Albumin als Transportmolekül.

Tinoco et al. konnten zeigen, dass nach der Bindung von TDC an Albumin die Cp-Ringe weiterhin an das Titan koordiniert sind.<sup>[81]</sup> Ob TDC nun durch Wechselwirkungen der Cp-Ringe mit hydrophoben Bereichen des Proteins oder durch Austausch der Chloroliganden gegen nukleophile Seitengruppen des Proteins an Albumin gebunden wird, konnte nicht abschließend geklärt werden. Beim folgenden Transport in die Zelle wäre der Komplex noch ganz oder zumindest teilweise intakt. Somit würde dem Ligandensystem im Gegensatz zum oben beschriebenen *prodrug*-Konzept eine deutlich aktivere Rolle zukommen. Albumin wäre dabei nicht nur für den Transport, sondern auch für eine Stabilisierung der hochlabilen Komplexe in wässrigen Medien wichtig.



**Abbildung 1.4.2:** Postulierte Aufnahmemechanismen von TDC in Zellen (nach Tinoco et al.<sup>[81]</sup>)

Auch hinsichtlich des Wirkortes sowie der aktiven Spezies von TDC gibt es keine abschließend gesicherten Ergebnisse. Bereits frühe Arbeiten von Köpf und Köpf-Maier weisen jedoch auf DNA als mögliche Zielstruktur hin. Sie konnten mittels EELS an fixierten Zellen zeigen, dass sich Titan im Bereich des Chromatins anreichert.<sup>[83]</sup> In weiteren Studien mit Tritium-markiertem TDC konnte eine Bindung von TDC an DNA direkt nachgewiesen werden. Der Bindungsmodus scheint hierbei pH-abhängig zu sein, konnte jedoch nicht abschließend aufgeklärt werden. Aufgrund des harten Charakters von  $Ti(IV)$  wurde jedoch davon ausgegangen, dass eine Bindung über die Sauerstoffatome des Phosphatrückgrats der DNA gegenüber einer Koordination an die Basen bevorzugt ist. Diese Hypothese wird durch Bindungsstudien an Nukleotiden gestärkt.<sup>[84,85]</sup>

Allerdings gibt es auch Hinweise, dass neben der Bindung an DNA auch die Bindung an Proteine für die Wirkung von TDC verantwortlich sein könnte. So wurde gezeigt, dass TDC sowohl die Topoisomerase II als auch die Proteinkinase C inhibieren kann.<sup>[86]</sup>

Obwohl der Wirkmechanismus von TDC kontrovers diskutiert wird, ist wurde TDC als nur einer von zwei Titankomplexen in klinischen Studien getestet. Erfolgversprechend schien eine Behandlung mit TDC vor allem aufgrund zahlreicher vielversprechender Versuche in verschiedenen Tiermodellen.

So konnten eine signifikante Reduktion des Tumorwachstums bei Mäusen unter anderem bei Darm- (colon 38 carcinoma)<sup>[87]</sup>, Haut- (B16 melanoma)<sup>[88]</sup> und Lungenkrebs (Lewis lung carcinoma) sowie bei cisplatin- und doxorubicinresistentem Gebärmutterhalskrebs<sup>[89]</sup> festgestellt werden. Bei Mausstudien mit EAT (Ehrlich Ascites Tumor) konnte sogar eine Heilungsrate von 100% erzielt werden.<sup>[90,91]</sup>

In den folgenden klinischen Studien<sup>[92-94]</sup> konnte jedoch weder eine Wirkung gegen fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom<sup>[93]</sup> noch gegen metastasierenden Brustkrebs<sup>[94]</sup> gezeigt werden. Neben der Tatsache, dass diese Studien nur an austherapierten Patienten mit hochresistenten Krebsarten durchgeführt wurden, werden vor allem zwei weitere mögliche Gründe für das Scheitern diskutiert: die im Vergleich zu Cisplatin um ein Vielfaches geringere Aktivität von TDC sowie dessen schnelle Hydrolyse. Für die galenische Formulierung war außerdem die geringe Wasserlöslichkeit problematisch. In den folgenden Jahren war das Ziel deshalb die Synthese von hochaktiven, wasserlöslichen und gleichzeitig deutlich stabileren Derivaten von TDC.

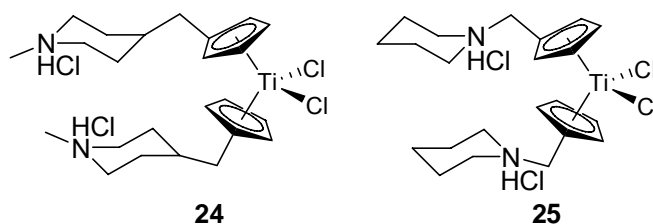
### Derivate von TDC

Der Austausch der Chloroliganden an TDC gegen Bromoliganden, NCS oder Maleat hatte nur einen geringen Einfluss auf die Aktivität der entstehenden Komplexe.<sup>[95]</sup> Dies wurde vor allem damit erklärt, dass diese labilen Liganden noch vor Erreichen der zellulären Zielstruktur gegen Biomoleküle ausgetauscht oder hydrolysiert werden. Allerdings konnten unter

Verwendung von Aminosäuren als labilen Liganden erste wasserlösliche Komplexe erhalten werden.<sup>[96,97]</sup>

Substitutionen der Cp-Ringe zeigten einen deutlichen Effekt auf die biologische Aktivität der resultierenden Komplexe. Wurde einer der Cp-Ringe Ethyl- oder Trimethylsilyl-substituiert, sank die Heilungsrate in Mausstudien mit EAT von 100% auf 60-80%; wurden beide Cp-Ringe derivatisiert, so lag selbige bei nur noch 10-30%. Pentamethylsubstituierte Komplexe waren nicht mehr biologisch aktiv.<sup>[98]</sup>

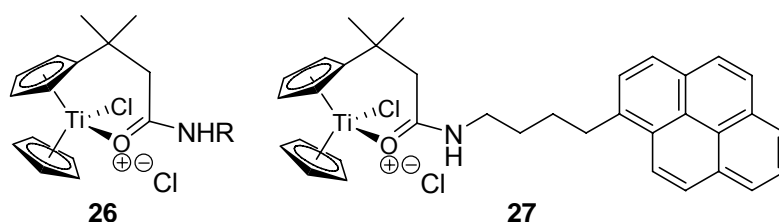
Allerdings lässt sich hieraus keine allgemeine Struktur-Aktivitäts-Beziehung ableiten. So waren die in Abbildung 1.4.3 aufgeführten Substanzen **24** und **25** trotz ihrer sperrigen Substituenten an den Cp-Ringen hochaktiv in A2780 und cisplatinresistenten A2780/CP Zellen.<sup>[99,100]</sup> Diese Substanzen zeichnen sich darüber hinaus durch eine hohe Wasserlöslichkeit aufgrund ihrer polaren Seitengruppen aus.



**Abbildung 1.4.3:** Wasserlösliche hochaktive Derivate von TDC

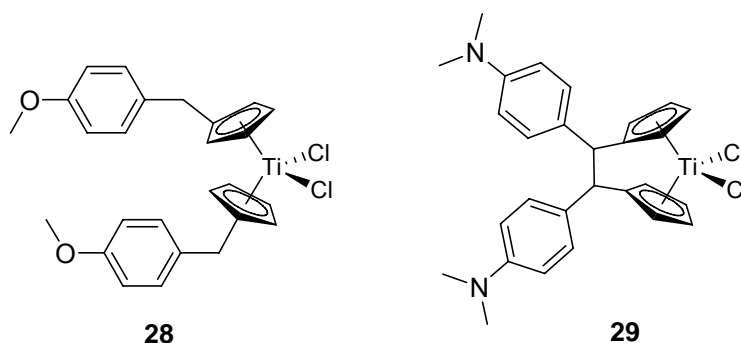
Eine andere Klasse von wasserlöslichen bioaktiven TDC-Derivaten stellen die von Gansäuer und Mitarbeitern vorgestellten kationischen Komplexe des in Abbildung 1.4.4 gezeigten Typs **26** dar.<sup>[101]</sup> Neben der hohen Aktivität gegen Leukämie-(BJAB) Zellen zeichnen sich diese Komplexe vor allem durch zwei Eigenschaften aus. Zum einen können hier, wie am Beispiel von Komplex **27** gezeigt, problemlos große Substituenten wie Fluoreszenzfarbstoffe eingeführt werden. Dies könnte künftige Studien hinsichtlich des Wirkmechanismus erleichtern. Zum anderen induzieren diese Komplexe hochselektiv Apoptose und kaum Nekrose. Hinsichtlich ihrer

pharmakologischen Verwendung wäre dies von Vorteil, da die mit nekrotischen Prozessen einhergehenden Entzündungen unerwünscht sind.



**Abbildung 1.4.4:** Apoptose auslösende kationische Amidderivate von TDC

In eine weitere Untergruppe der TDC-Derivate können Komplexe mit benzylichen Substituenten an den Cp-Ringen zusammengefasst werden. Grob kann hierbei in unverbrückte Komplexe und *ansa*-Titanocene unterschieden werden.<sup>[68]</sup> Die *ansa*-Titanocene sind durch reduktive Dimerisierung der entsprechenden Fulvene mit *in situ* erzeugtem Titandichlorid zugänglich.<sup>[102]</sup> Ein wichtiger Vertreter dieser Substanzklasse ist das im Jahre 2004 synthetisierte Titanocen X (**29**).<sup>[103]</sup> Unverbrückte Komplexe können durch Hydrido-Lithiierung der entsprechenden Fulvene synthetisiert werden.<sup>[104,105]</sup> So konnten von Tacke et al. Substanzen mit höherer Aktivität gegen Krebszellen und besserer Wasserlöslichkeit erhalten werden. Eine der aktivsten so dargestellten Substanzen ist das in Abbildung 1.4.5 gezeigte methoxysubstituierte Titanocen Y (**28**).<sup>[104]</sup>



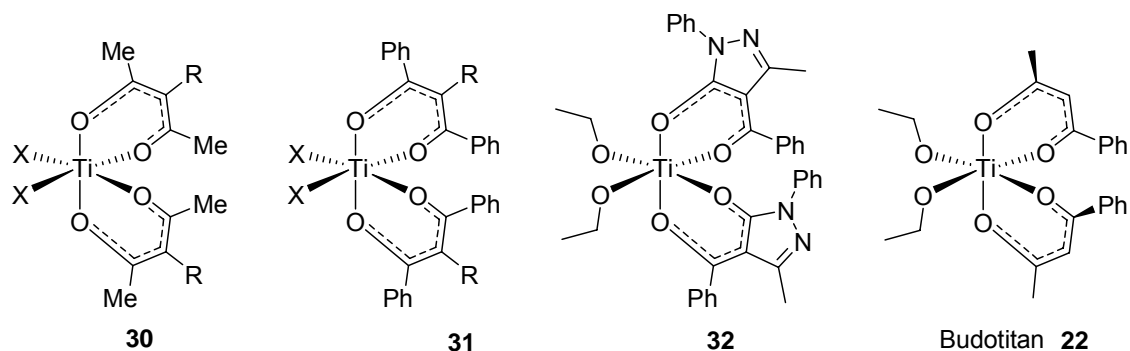
**Abbildung 1.4.5:** Beispiele für zytostatische unverbrückte (Titanocen Y, **28**) und *ansa*-Titanocene (Titanocen X, **29**)



Dieses zeichnet sich einerseits durch eine hohe Zytotoxizität sowohl *in vitro* als auch im Mausmodell mit xenotransplantierten humanen Tumoren aus.<sup>[106-108]</sup> Andererseits inhibiert Titanocen Y effektiv die Angiogenese,<sup>[109]</sup> eine Strategie in der Tumorthherapie, welche auch von zugelassenen Pharmaka wie dem von Roche entwickelten monoklonalen Antikörper Bevacizumab verfolgt wird. Trotz dieser erfolgversprechenden Kombination aus Angiogenesehemmer und Zytostatikum bleibt bei Titanocen Y allerdings das Problem der sehr schnellen und unspezifischen Hydrolyse bestehen. Lösungsansätze hierzu wurden im Zeitraum dieser Arbeit sowohl in unserer als auch in anderen Arbeitsgruppen erarbeitet.<sup>[110,111]</sup> Diese werden mit den in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnissen<sup>[112,113]</sup> im Diskussionsteil vorgestellt und verglichen.

#### 1.4.2 Budotitan und seine Derivate

In eine zweite Gruppe bioaktiver Titankomplexe können alle Derivate von Budotitan der Form  $D_2TiX_2$  mit D als beliebiger 1,3-Dicarbonylverbindung und X als labilen Liganden zusammengefasst werden (Abbildung 1.4.6). Hinsichtlich der Struktur-Aktivitäts-Beziehung scheinen sich bei dieser Substanzklasse vor allem drei Trends zu ergeben.<sup>[70]</sup> Erstens ist die Aktivität der Komplexe weitgehend unabhängig vom gewählten Liganden X, zweitens sind aromatische Gruppen am Liganden D für eine hohe Zytotoxizität unerlässlich. So sind acetylacetonato-Komplexe der allgemeinen Form **30** im Gegensatz zu benzoylacetonato-Komplexen (**31**) kaum aktiv. Zum Dritten scheinen sowohl elektronenziehende wie elektronenschiebende Substituenten am Aromaten einen negativen Einfluss auf die biologische Aktivität zu haben.

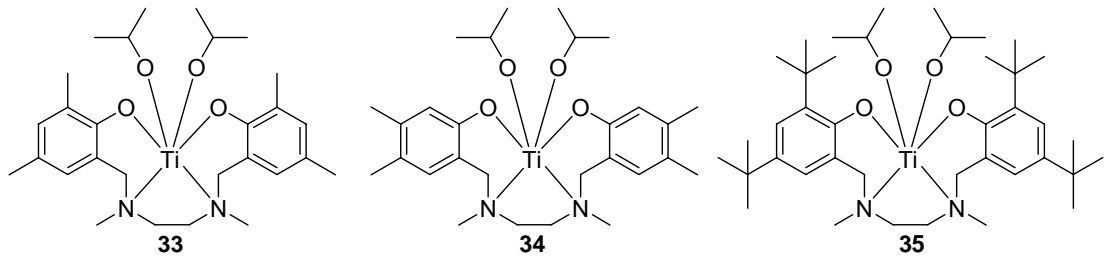


**Abbildung 1.4.6:** Drei Gruppen von Diketonatokomplexe des Titans sowie ihr wichtigster Vertreter Budotitan (**22**)

Caruso et al. untersuchten mono- und polynuklearen Komplexe mit heterozyklisch substituierten 1,3-Dicarbonylverbindungen (Abbildung 1.4.6, **32**). Nach Zugabe von Wasser bilden diese über Sauerstoffatome verbrückte, relativ stabile, aber immer noch zytostatische Cluster aus. Aufgrund ihrer geringen Wasserlöslichkeit mussten diese vor den Tests an Ta-3 und Hep-2 Zellen in Liposomen verkapselt werden.<sup>[114]</sup>

### 1.4.3 Titansalankomplexe

Die neueste und zugleich am wenigsten erforschte Gruppe der bioaktiven Titankomplexe stellen die Titansalankomplexe dar. Diese Substanzklasse wurde erstmals von Walsh und Mitarbeitern im Jahre 2001 synthetisiert<sup>[115]</sup> und hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Polymerisation von Kol und Mitarbeitern untersucht.<sup>[116]</sup> Erst 2007 wurden diese Komplexe von Tshuva und Mitarbeitern auf ihre biologische Aktivität hin untersucht.<sup>[72]</sup> Sie konnten zeigen, dass die zwei in Abbildung 1.4.7 dargestellten Komplexe mit methylsubstituierten Aromaten **33** und **34** eine hohe Aktivität gegen OVCAR-1 und HT-29 Zellen aufwiesen, während der entsprechende Komplex **35** mit *tert*-Butylresten nicht toxisch war.



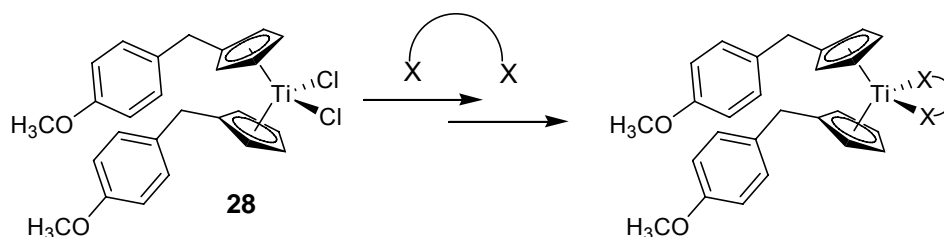
**Abbildung 1.4.7:** Alle zu Beginn dieser Arbeit hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität untersuchten Titansalankomplexe

Des Weiteren konnten Tshuva und Mitarbeiter zeigen, dass eine Zugabe von Transferrin zum Zellmedium die Aktivität der Komplexe nicht erhöht. Diese Beobachtung widerspricht Untersuchungen an TDC-Derivaten und deutet laut Tshuva auf einen von Transferrin unabhängigen Transportmechanismus hin. Da die Komplexe nach entsprechender Vorinkubation in wässrigem Milieu keine Aktivität mehr zeigten, konnte eine allein auf den Liganden beruhende, von Titan unabhängige Aktivität ausgeschlossen werden. Weitere Publikationen zu dieser Substanzklasse waren zu Beginn dieser Arbeit nicht bekannt. Veröffentlichungen, die im Zeitraum der Dissertation erschienen<sup>[117-119]</sup>, werden im Diskussionsteil in die im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse<sup>[120,121]</sup> eingeordnet.



## 2 Aufgabenstellung

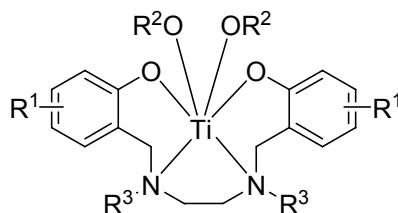
Ziel dieser Arbeit war die Synthese neuer Titankomplexe und die Untersuchung ihrer zytostatischen Wirkung. Zuerst sollten dabei möglichst hydrolysestabile Titanocenderivate dargestellt werden. Ausgehend von dem in Schema 2.1 gezeigten Titanocen **Y** (**28**) sollten verschiedene Derivate mit unterschiedlichen chelatisierenden labilen Liganden synthetisiert und auf ihre biologische Aktivität hin untersucht werden.



**Schema 2.1:** Hydrolysestabile Derivate von Titanocen Y mit chelatisierenden Liganden

Eine Synthesestrategie ausgehend von einem gemeinsamen Edukt sollte dabei die schnelle Synthese einer kleineren Substanzbibliothek erlauben, um Struktur-Aktivitäts-Beziehungen feststellen zu können. Eine weitere Anforderung an die Synthese war, dass sie ohne weitere potentiell selbst zytotoxische Metalle auskommen sollte.

Im zweiten Teil der Arbeit sollte die Gruppe der Titansalankomplexe näher untersucht werden. Zu dieser Substanzklasse waren zu Beginn der Arbeit nur zwei aktive Vertreter bekannt. Um eine Struktur-Wirkungsbeziehung aufstellen zu können sollten sowohl die labilen Alkoxyliganden als auch die Salanliganden systematisch verändert werden (Abbildung 2.2).



**Abbildung 2.1:** Allgemeine Struktur der Titansalankomplexe, die Liganden  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  sollten systematisch variiert werden.

Hinsichtlich der labilen Liganden  $OR^2$  waren vor allem die Größe sowie der Verzweigungsgrad der Alkoxide von Interesse. Des Weiteren sollten chelatisierende Liganden zur Synthese hydrolysestabilerer Titansalankomplexe verwendet werden.

Bei den Salanliganden sollte zunächst der elektronische und sterische Einfluss der Substituenten  $R^1$  an den aromatischen Ringen auf die biologische Aktivität der Titansalankomplexe untersucht werden. Als Substituenten sollten deshalb verschiedene aliphatische Reste, Halogene und Methoxygruppen verwendet werden. Außerdem sollte untersucht werden, wie sich die Position der Reste an den Aromaten auswirkt. Anschließend sollte die Größe der Reste  $R^3$  an den verbrückenden Stickstoffatomen verändert werden. Um festzustellen, inwieweit sich die Effekte gegenseitig beeinflussen, sollte eine Reihe von Komplexen mit verschiedenen Kombinationen der obigen Substituenten dargestellt werden.

Um die Struktur-Wirkungsbeziehung dieser Substanzklasse zu untersuchen, sollten die dargestellten Komplexe zunächst in einem zellbasierten Assay auf ihre Zytotoxizität hin untersucht werden.

Anschließend sollten diese Daten mit charakteristischen strukturellen Eigenheiten der Komplexe aus den Röntgenstrukturen wie Symmetrie, Winkeln und Bindungslängen korreliert werden.

Die Beziehung zwischen biologischer Aktivität und Hydrolysestabilität bei Titankomplexen ist nur unzureichend erforscht. Deshalb sollten ausgewählte Komplexe mittels zeitaufgelösten NMR-Studien hinsichtlich ihres Hydrolyseverhaltens untersucht werden und eine mögliche Korrelation

zwischen Halbwertszeit in wässrigen Medien und Zytotoxizität gefunden werden. Die Isolierung und Identifizierung von Zwischenprodukten der Hydrolyse sollten Hinweise auf eine mögliche hydrolytische Aktivierung oder Desaktivierung und damit Rückschlüsse auf die aktive Spezies dieser Substanzklasse ermöglichen.

Um das pharmakologische Potential der Titansalankomplexe zu evaluieren, waren weiterführende biologische Studien geplant. So sollte mittels selektiver Anfärbetechnik und anschließender Durchfluss-Zytometrie das Verhältnis zwischen apoptotischem und nekrotischem Zelltod für ausgesuchte Komplexe ermittelt werden. Dies ist von besonderem Interesse, da die mit nekrotischen Prozessen einhergehenden Entzündungsreaktionen zu schweren Nebenwirkungen führen können.

Die aussichtsreichsten Substanzen sollten schließlich im Mausmodell hinsichtlich ihrer Wirksamkeit *in vivo* untersucht werden.





## 3 Ergebnisse und Diskussion

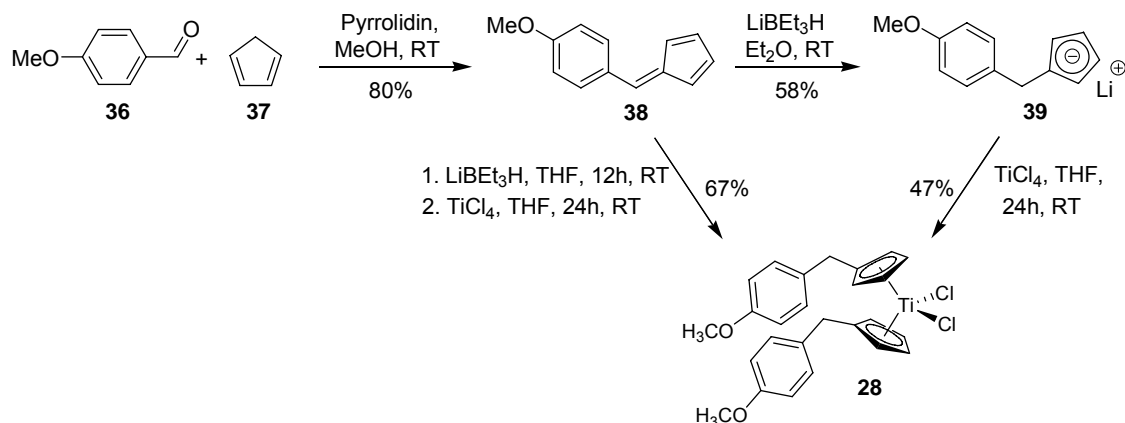
### 3.1 Titanocenderivate

#### 3.1.1 Synthese der Komplexe <sup>[139]</sup>

Titanocen Y (**28**) wurde zuerst nach einer Variante von Tacke et al. in drei Stufen dargestellt.<sup>[104]</sup> Ausgehend von *p*-Anisaldehyd (**36**) und frisch gecracktem Cyclopentadien (**37**) wurde 6-(4-Methoxyphenyl)fulven (**38**) in einer Ausbeute von 80% erhalten und mit Superhydrid (Lithiumtriethylborhydrid, LiBEt<sub>3</sub>H) zum entsprechenden Lithiumcyclopentadienyl-Intermediat (**39**) hydridolithiiert. Die Ausbeute lag dabei mit 58% etwas über der Literatursausbeute (43%). Die Transmetallierung mit Titantetrachlorid in THF lieferte Titanocen Y (**28**) in einer Gesamtausbeute von 27% (Schema 3.1.1, rechts) ausgehend vom Fulven.

Aufgrund der zeitaufwändigen Schutzgasfiltration und Aufreinigung des empfindlichen Lithiumcyclopentadien-Intermediats war dieses Verfahren jedoch für Synthesen im Multigramm-Maßstab nicht geeignet. Deshalb wurde das Intermediat im Folgenden *in situ* hergestellt und im Eintopfverfahren (Schema 3.1.1, Mitte) weiter zu Titanocen Y umgesetzt.

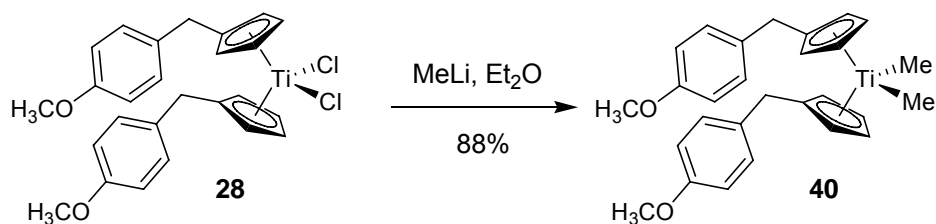
Dazu wurde 6-(4-Methoxyphenyl)fulven **38** in trockenem THF gelöst und die resultierende rote Lösung zu einer Lösung von Superhydrid in THF über einen Zeitraum von 60 min unter Stickstoffatmosphäre zugetropft. Hierbei wurde das Superhydrid in geringem Unterschuss (0.95 äq) eingesetzt, um eine unerwünschte Reduktion von Ti(IV) zu Ti(III) zu verhindern. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde anschließend 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Titantetrachlorid und 24 h Rühren bei Raumtemperatur konnte kristallines Titanocen Y **28** in einer Gesamtausbeute von 54 % und in Mengen von mehr als 10 g erhalten werden (Schema 3.1.1).<sup>[139]</sup>



**Schema 3.1.1:** Zwei mögliche Zugänge zu Titanocen Y, der literaturbekannte Weg mit Isolierung des Lithiumcyclopentadien-Intermediats **39** wurde zugunsten einer effizienteren Eintopfvariante verworfen.

Ausgehend von Titanocen Y (**28**) sollten nun Derivate mit chelatisierenden labilen Liganden synthetisiert werden. Eine von einem gemeinsamen Startmaterial ausgehende Synthesestrategie sollte dabei die schnelle Synthese einer kleineren Substanzbibliothek erlauben. Eine weitere Anforderung an die Synthese war, dass sie ohne weitere potentiell selbst zytotoxische Metalle auskommen sollte.

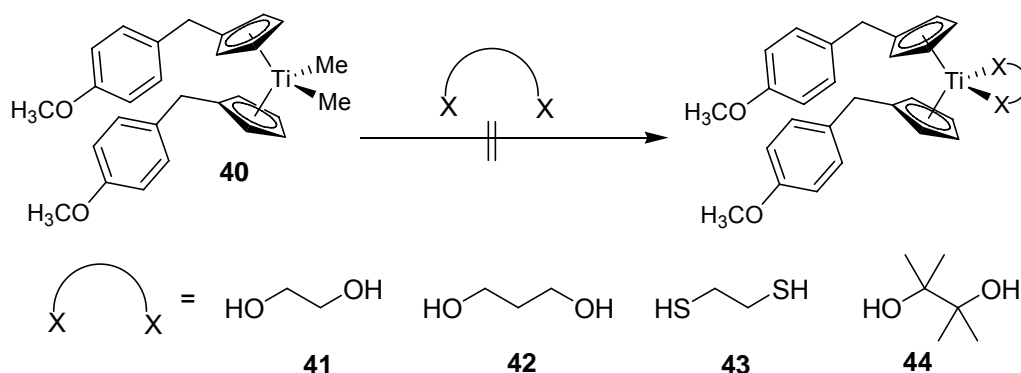
In Analogie zu einer Arbeit von Brintzinger und Mitarbeitern<sup>[122]</sup> wurde hierzu Titanocen Y (**28**) mit Methyllithium bei  $-10^{\circ}\text{C}$  zu Dimethyl-Titanocen Y (**40**) umgesetzt (Schema 3.1.2). Interessanterweise erwies sich diese Verbindung als erstaunlich hydrolysestabil, die etherische Reaktionslösung konnte zur Aufarbeitung mit Wasser salzfrei gewaschen werden. Ohne weitere Aufreinigung wurde so **40** als gelber kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 88% analysenrein erhalten.



**Schema 3.1.2:** Synthese von Dimethyl-Titanocen Y (**40**) aus Titanocen Y (**28**)<sup>[139]</sup>

Die vollständige Methylierung am Titanzentrum konnte mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bewiesen werden. Beide Methylgruppen ergaben ein Singulett bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta = -0.14$  ppm. Auch diese Reaktion war problemlos im 10 g Maßstab durchführbar. Das so erhaltene mikrokristalline Dimethyl-Titanocen Y war an Luft und bei Raumtemperatur über mehrere Monate stabil und diente als Edukt für alle weiteren Derivatisierungen.

Im Folgenden wurde zuerst die Reaktion von Dimethyl-Titanocen Y mit verschiedenen Dialkoholen und Ethan-1,2-diol untersucht. Ein nukleophiler Angriff des Alkohols oder Thiols am Metallzentrum sollte dabei zur Bildung zyklischer Titanalkoxide unter Freisetzung von Methan führen. Dimethyl-Titanocen Y wurde hierzu in THF gelöst und mit jeweils einem halben Äquivalent Ethan-1,2-diol (**41**), Propan-1,3-diol (**42**) oder Pinakol (**44**) versetzt (Schema 3.1.3).



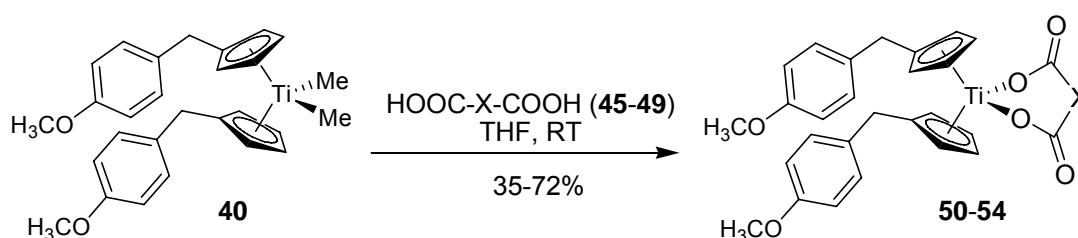
**Schema 3.1.3:** Dimethyl-Titanocen Y reagiert weder mit Dialkoholen noch mit Ethandithiol. <sup>[139]</sup>

Interessanterweise konnte sowohl bei einer Reaktionsführung bei Raumtemperatur als auch in refluxierendem THF keine Freisetzung von Methan beobachtet werden. NMR-spektroskopische Untersuchungen der Rohprodukte zeigten, dass unter diesen Bedingungen keine Umsetzung oder Zersetzung der Edukte stattfindet. Aufgrund der hohen Oxophilie des Titans ist diese geringe Reaktivität gegenüber Sauerstoffnukleophilen erstaunlich.

Auch die Reaktion mit Ethan-1,2-Dithiol (**43**) gelang nicht, auch hier konnte nur das nicht umgesetzte Startmaterial im NMR nachgewiesen werden.

Als Voraussetzung eines nukleophilen Austausches am Metallzentrum muss das am Titan gebundene Methid entweder durch das eingesetzte Nukleophil oder eine andere Protonenquelle protoniert werden. Der eigentliche Austausch könnte dann dissoziativ über einen  $S_N1$ -artigen Reaktionsweg verlaufen. Mit einem  $pK_a$  von 14.22 <sup>[123]</sup> für die Dissoziation des ersten Protons ist Ethan-1,2-diol (**41**) nur schwach azid. Diese geringe Azidität und im Falle von Pinakol zusätzlich der hohe sterische Anspruch scheinen einen Ligandenaustausch unter diesen Bedingungen effektiv zu verhindern.

Als logische Konsequenz hieraus wurden im Folgenden weit azidere chelatisierende Liganden eingesetzt. Aussichtsreich erschienen hier vor allem Dicarbonsäuren wie Oxalsäure, verschieden substituierte Malonsäuren sowie Pyridin-2,6-dicarbonsäure. Die  $pK_a$  Werte dieser Disäuren liegen für die Dissoziation des ersten Protons zwischen 1.23 für Oxalsäure und 2.83 für Malonsäure. <sup>[123]</sup> Die Austauschreaktionen wurden in trockenem THF unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

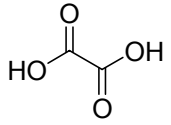
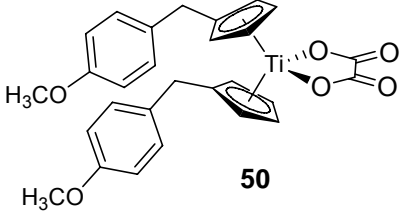
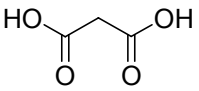
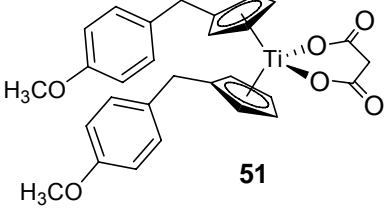
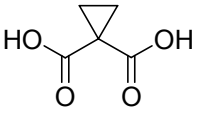
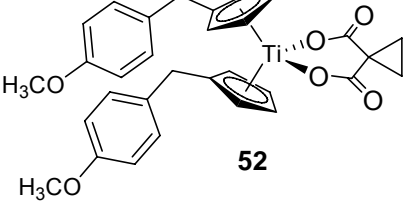
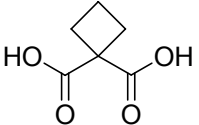
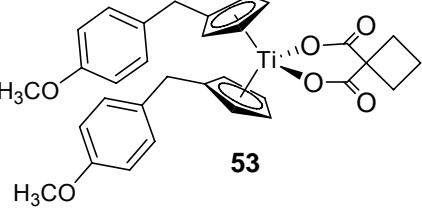
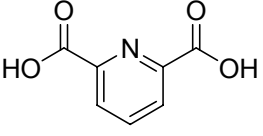
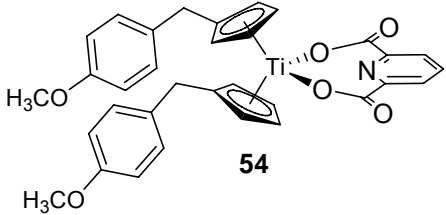


**Schema 3.1.4:** Umsetzung von Dimethyl-Titanocen Y (**40**) mit verschiedenen Dicarbonsäuren (**45-49**)

Die entsprechende Dicarbonsäure wurde als Suspension in THF vorgelegt und eine Lösung von Dimethyl-Titanocen Y (**40**) in THF wurde langsam zutropft (Schema 3.1.4). Das Reaktionsgemisch wurde nach Abklingen der Methanentwicklung weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Rekrystallisation der Rohprodukte aus den im experimentellen Teil

angegebenen Lösungsmitteln ergab die entsprechenden Dicarboxylate **50-54** von Titanocen Y (Tabelle 3.1.1) in analytisch reiner Form.

**Tabelle 3.1.1:** Ausbeuten der Reaktion von Dimethyl-Titanocen Y (**40**) mit verschiedenen Dicarbonsäuren (**45-49**)<sup>[139]</sup>

Dicarbonsäure	Produkt	Ausbeute
 <p><b>45</b></p>	 <p><b>50</b></p>	72 %
 <p><b>46</b></p>	 <p><b>51</b></p>	35 %
 <p><b>47</b></p>	 <p><b>52</b></p>	41 %
 <p><b>48</b></p>	 <p><b>53</b></p>	45 %
 <p><b>49</b></p>	 <p><b>54</b></p>	42 %

Die Synthese von Oxali-Titanocen (**50**) gelang dabei in einer Ausbeute von über 70%, bei den anderen Derivaten verhinderten Löslichkeitsprobleme bei

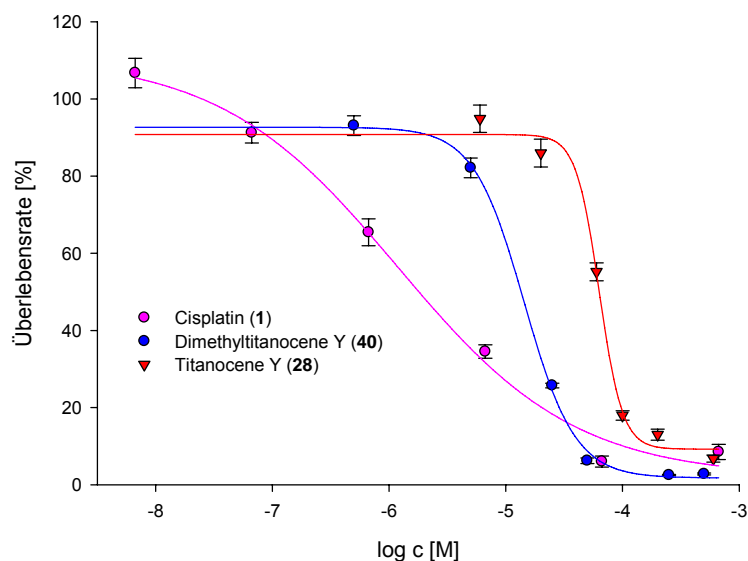
der Rekristallisation bessere Ausbeuten. Obwohl die Produkte meist in mikrokristalliner Form erhalten wurden, konnten keine ausreichend großen Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse erhalten werden.

Im Zeitraum der vorliegenden Arbeit wurde von Tacke und Mitarbeitern noch ein weiterer Zugang zu Oxali-Titanocen Y (**50**) publiziert.<sup>[110]</sup> Hier wurde Silberoxalat zur Substitution der Chloroliganden von Titanocen Y verwendet und das ausfallende Silberchlorid abfiltriert. Im Vergleich zu der in dieser Arbeit vorgestellten Synthese hat die Variante von Tacke et al. mehrere Nachteile. Einerseits muss für jeden Liganden das entsprechende Silbersalz dargestellt werden, andererseits ist das häufig kolloidal anfallende Silberchlorid nur schwer vollständig abtrennbar. Durch die potentiell zytotoxischen Eigenschaften von Silberverbindungen können solche Verunreinigungen außerdem die folgenden biologischen Tests verfälschen.

### 3.1.2 Bestimmung der Zytotoxizität <sup>[139]</sup>

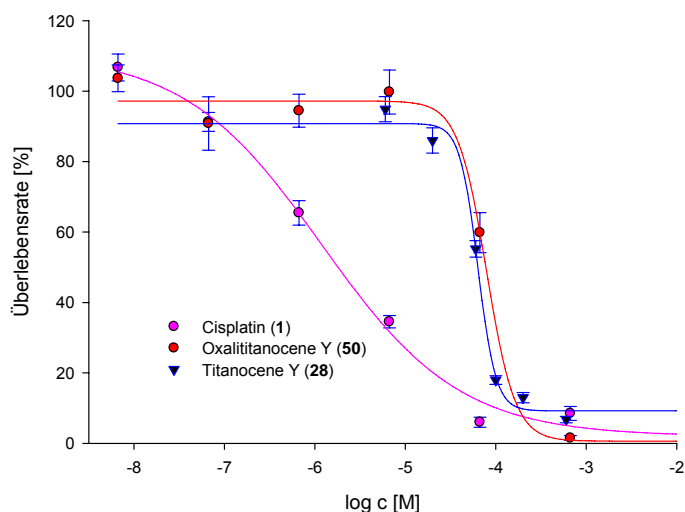
Um die im Rahmen der vorliegenden Arbeit erhaltenen Substanzen auf ihre Zytotoxizität hin zu untersuchen, wurde ein AlamarBlue Assay durchgeführt. Dieser Test zeichnet sich durch seine hohe Reproduzierbarkeit und eine höhere Sensitivität als beispielsweise der MTT-Test aus.<sup>[124]</sup> Als interner Standard und zum Vergleich wurde zusätzlich die Aktivität von Cisplatin bestimmt. Es ergab sich ein  $IC_{50}$ -Wert von  $1.2 \pm 0.4 \mu\text{M}$  in der humanen Cervixkarzinoma-Zelllinie HeLa S3.

Zunächst wurden das gemeinsame Edukt Dimethyl-Titanocen Y (**40**) sowie Titanocen Y (**28**) selbst auf ihre biologische Aktivität untersucht. Besonders Dimethyl-Titanocen Y, dessen Hydrolysestabilität sich schon während der Synthese zeigte, war hierbei von Interesse. Die Zytotoxizität von Titanocen Y selbst wurde von Tacke und Mitarbeitern bereits in LLC-PK Zellen bestimmt, zu Vergleichszwecken wurden die entsprechenden Versuche an HeLa S3 Zellen wiederholt (Abbildung 3.1.1).



**Abbildung 3.1.1:** Überlebensrate von HeLa S3 Zellen nach 48 h Inkubation mit Cisplatin (1, magenta), Titanocen Y (28, rot) und Dimethyl-Titanocen Y (40, blau)

Wie aus Tabelle 3.1.2 ersichtlich, war Dimethyl-Titanocen Y (40) mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $14.4 \mu\text{M}$  mehr als viermal zytotoxischer als Titanocen Y (28,  $63.1 \mu\text{M}$ ). Berücksichtigt man die erstaunlich hohe Hydrolysestabilität von Dimethyl-Titanocen Y, so könnte Dimethyl-Titanocen Y nicht nur weit aktiver als Titanocen Y sein, sondern auch ein besseres pharmakologisches Profil aufweisen. Interessant ist in diesem Zusammenhang besonders die geringe Reaktivität gegenüber Thiolen. So ist bekannt, dass viele Metallkomplexe durch die Bindung an Thioliganden inaktiviert werden. Das gilt insbesondere für Glutathion, ein Pseudotripeptid aus Glutaminsäure, Cystein und Glycin. Eine solche Inaktivierung ist für Dimethyl-Titanocen Y unwahrscheinlich. Eine Derivatisierung mit Oxalsäure (45) führte mit einem  $IC_{50}$  von  $80.4 \mu\text{M}$  für Oxali-Titanocen Y (50) zu einer verringerten Toxizität im Vergleich zu Titanocen Y (Abbildung 3.1.2, Tabelle 3.1.2).



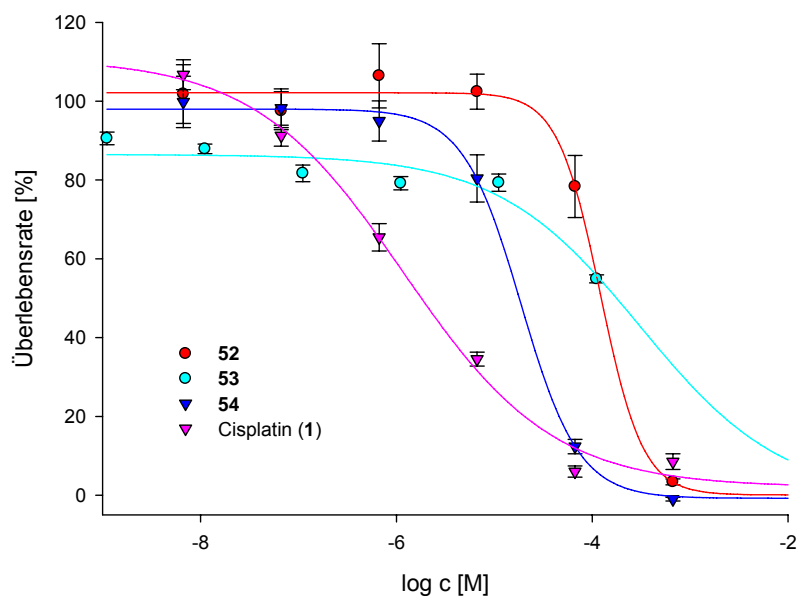
**Abbildung 3.1.2:** Überlebensrate von HeLa S3 Zellen nach 48 h Inkubation mit Cisplatin (1, magenta), Titanocen Y (28, blau) und Oxali-Titanocen Y (50, rot)

Dieses Ergebnis war erstaunlich, da Tacke und Mitarbeiter in ihrer oben erwähnten Veröffentlichung <sup>[110]</sup> eine deutlich höhere Aktivität für Oxali-Titanocen Y (50) in der von ihnen verwendeten LLC-PK-Zelllinie fanden. Laut dieser Publikation ist Oxali-Titanocen Y um mehr als eine Zehnerpotenz aktiver als Titanocen Y. Eine Erklärung für die von ihnen festgestellte hohe Zytotoxizität könnte der unterschiedliche synthetische Zugang liefern. Tacke und Mitarbeiter verwendeten Silbersalze, auf welche in unserer Synthese verzichtet werden konnte. Spuren solcher potentiell toxischen Silbersalze im Produkt können die biologischen Tests verfälschen. Auch die verschiedenen verwendeten Zelllinien könnten den Unterschied erklären. So verwendete die Gruppe von Professor Tacke eine Zelllinie vom Schweinenierenkarzinom (LLC-PK), während im Rahmen dieser Arbeit humane Cervixcarcinomazellen (HeLa S3) verwendet wurden. Unterschiedliche Selektivitäten von Titanocen Y und Oxali-Titanocen Y für die jeweiligen Zelllinien könnten zu den unterschiedlichen Ergebnissen führen.

Die Untersuchung der Komplexe mit den Malonsäurederivaten **46-48** als Liganden zeigte eine verminderte biologische Aktivität dieser Substanzen im Vergleich zu Titanocen Y (Abbildung 3.1.3). Mit  $IC_{50}$ -Werten von über



100  $\mu\text{M}$  (Tabelle 3.1.2) ist diese Substanzklasse für weitere Studien uninteressant. Demgegenüber zeigte der Komplex mit Pyridin-2,6-dicarbonsäure (**54**) in der Reihe der Titanocendicarboxylate (**50-54**) die höchste Aktivität (Abbildung 3.1.3, Tabelle 3.1.2). Mit einem  $\text{IC}_{50}$  von 19.3  $\mu\text{M}$  in HeLa S3 Zellen war **54** annähernd dreimal aktiver als Titanocen Y.



**Abbildung 3.1.3:** Überlebensrate von HeLa S3 Zellen nach 48 h Inkubation mit Cisplatin (**1**, magenta) sowie den Komplexen **52** (rot), **53** (hellblau) und **54** (dunkelblau)

**Tabelle 3.1.2:**  $\text{IC}_{50}$ -Werte [ $\mu\text{M}$ ] der dargestellten Titanocenderivate in HeLa S3 Zellen. Die Zellen wurden 48 h mit den Komplexen inkubiert, die Ermittlung der Überlebensrate erfolgte mittels des AlamarBlue Tests.<sup>[139]</sup>

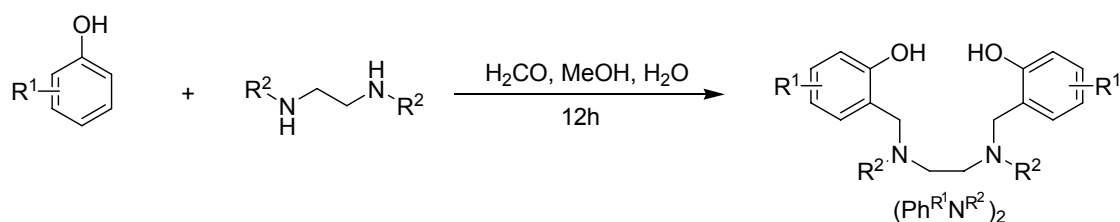
Komplex	<b>28</b>	<b>40</b>	<b>50</b>
$\text{IC}_{50}$ in HeLa S3	63.1 $\pm$ 1.8	14.4 $\pm$ 1.3	80.4 $\pm$ 46.8
Komplex	<b>52</b>	<b>53</b>	<b>54</b>
$\text{IC}_{50}$ in HeLa S3	125.5 $\pm$ 44.5	310.6 $\pm$ 102.2	19.3 $\pm$ 2.8

Komplex **54** unterscheidet sich von allen anderen Titanocendicarboxylaten durch die weitere Koordinationsstelle der Pyridin-2,6-dicarbonsäure (**49**). Pyridin-2,6-dicarbonsäure, die alleine auch in Konzentrationen von bis zu 500  $\mu\text{M}$  keinerlei toxische Wirkung im Zelltest hatte, fungiert bekanntermaßen als Tridentat für Dicyclopentadienyltitan(IV)-Komplexe.<sup>[122]</sup> Die Koordination über beide Carboxylgruppen sowie den Pyridinstickstoff führt zu sehr hydrolysestabilen Komplexen. Anscheinend führt diese erhöhte Stabilität zu einer verbesserten Wirksamkeit, während sich die Größe des Liganden nicht negativ auswirkt. Dieser Komplex ist aufgrund seiner Stabilität, hohen Aktivität sowie der Möglichkeit einer weiteren Derivatisierung am Pyridinring auch eine erfolgversprechende Struktur für weitere Studien. So könnten hier löslichkeitsvermittelnde Gruppen eingeführt werden, um die Wasserlöslichkeit des Komplexes zu verbessern. Auch der sterische und elektronische Einfluss weiterer Substituenten kann mit dem Ziel untersucht werden, zu noch aktiveren Komplexen zu gelangen.

## 3.2 Titansalankomplexe

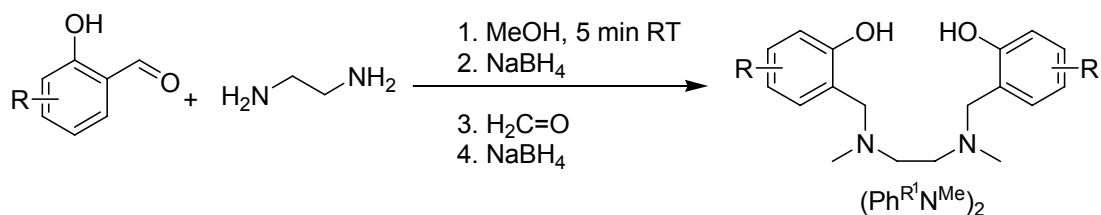
### 3.2.1 Synthese der Liganden

Zur Darstellung von Salanliganden sind in der Literatur zwei Synthesewege bekannt. Zum einen kann ausgehend von Phenolen über eine Mannichreaktion mit Formaldehyd und dem entsprechenden *N,N'*-disubstituierten Ethylendiamin der Ligand aufgebaut werden.<sup>[125]</sup> In dieser eleganten einstufigen Synthese können jedoch nur Phenole ohne stark aktivierende Reste in guten Ausbeuten umgesetzt werden. Auch muss eine *ortho*- sowie die *para*-Position des Phenols entweder durch einen Rest besetzt oder zumindest durch einen großen Substituenten in *meta*-Position stark abgeschirmt sein (Schema 3.2.1). Ist eine der obigen Voraussetzungen nicht erfüllt, so führt die Konkurrenzreaktion über weitere reaktive Positionen am Aromaten zur Polymerisation und stark verminderten Ausbeuten.



**Schema 3.2.1:** Synthese der Salanliganden über eine Mannichkondensation

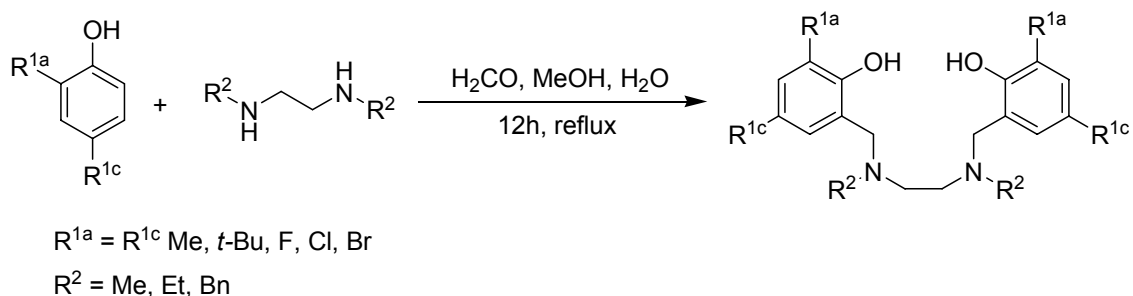
Liganden, die deshalb nicht über eine Mannichkondensation darstellbar sind, können über eine Sequenz reduktiver Aminierungen synthetisiert werden.<sup>[115]</sup> Ausgehend vom gewünschten Salicylaldehyd folgt die Iminbildung mit Ethylendiamin. Die anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid ergibt den Liganden  $(\text{Ph}^{\text{R}1}\text{N}^{\text{H}})_2$ . Dieser kann in der Folge durch eine reduktive Methylierung mit Formaldehyd und Natriumborhydrid zum *N*-methylierten Salanliganden  $(\text{Ph}^{\text{R}1}\text{N}^{\text{Me}})_2$  umgesetzt werden (Schema 3.2.2).



**Schema 3.2.2:** Synthese von Salanliganden über eine Sequenz reduktiver Aminierungen

### 3.2.1.1 Synthesen von Salanliganden über eine Mannichreaktion

Als Phenole wurden zunächst 2,4-substituierte Derivate mit identischen Resten R<sup>1a</sup> und R<sup>1c</sup> in *ortho*- und *para*-Position verwendet (Schema 3.2.3 und Tabelle 3.2.1). Diese wurden mit Formaldehyd und *N,N'*-disubstituierten Ethylendiaminen (*N,N'*-Dimethylethylendiamin, *N,N'*-Diethylethylendiamin oder *N,N'*-Dibenzylethylendiamin) umgesetzt.



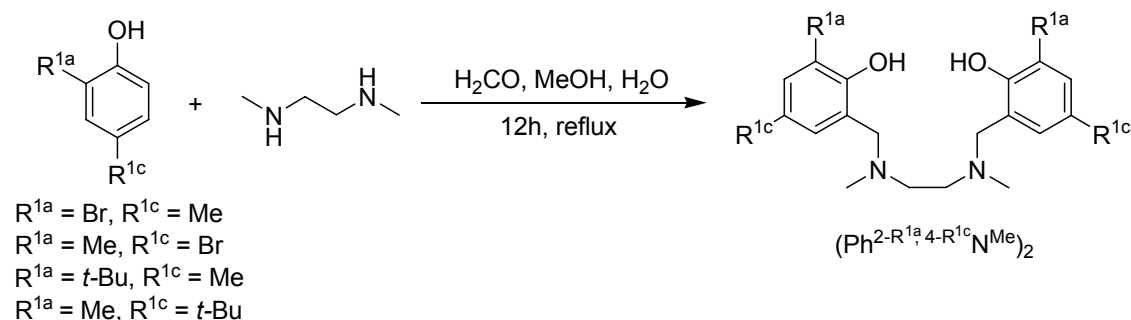
**Schema 3.2.3:** Mannichkondensation zu Salanliganden mit R<sup>1a</sup> = R<sup>1c</sup> und variablen Substituenten R<sup>2</sup>

Eine Lösung des umzusetzenden 2,4-substituierten Phenols in Methanol, *N,N'*-disubstituiertes Ethylendiamin und Formalinlösung wurden hierzu über Nacht zum Rückfluss erhitzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt oder umkristallisiert. Die Ausbeuten waren mit 47 – 92% zufriedenstellend bis gut. Die besten Ausbeuten wurden mit aktivierenden Resten R<sup>1</sup> erhalten.

**Tabelle 3.2.1:** Ausbeuten der Mannichkondensation für Liganden mit  $R^{1a} = R^{1c}$

Substituent $R^2$	Substituent $R^{1a,c}$	Ausbeute
Me	Me	92 %
	<i>t</i> -Bu	97 %
	F	48 %
	Cl	69 %
	Br	53 %
Et	Me	68 %
	F	55%
	Cl	61%
Bn	Me	79 %
	F	47 %
	Cl	59 %

Des Weiteren wurden Phenole mit unterschiedlichen Resten in *ortho*- und *para*-Position ( $R^{1a} \neq R^{1c}$ ) mit *N,N'*-Dimethylethylendiamin kondensiert (Schema 3.2.4, Tabelle 3.2.2).<sup>[141]</sup>



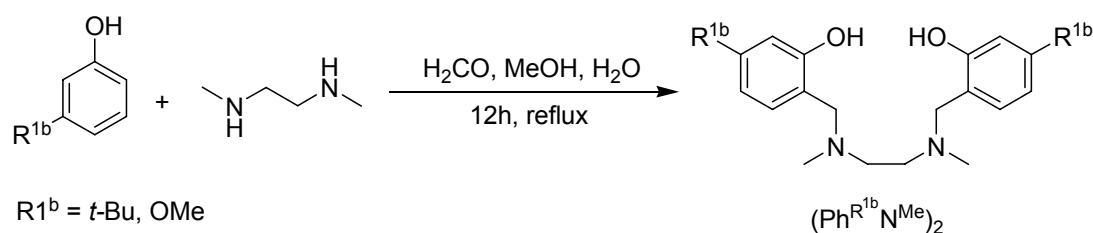
**Schema 3.2.4:** Mannichkondensation zu Salanliganden mit  $R^{1a} \neq R^{1c}$ .

Die Ausbeuten lagen dabei mit 48 – 87 % in einem ähnlichen Bereich wie bei den vorherigen Reaktionen (Vgl. Tabelle 3.2.1).

**Tabelle 3.2.2:** Ausbeuten der Mannichkondensation für Liganden mit  $R^{1a} \neq R^{1c}$  [141]

Substituent $R^{1a}$	Substituent $R^{1c}$	Ausbeute
Br	Me	48 %
Me	Br	85 %
<i>t</i> -Bu	Me	73 %
Me	<i>t</i> -Bu	87 %

Auch Liganden des Typs  $(\text{Ph}^{R^{1b}}\text{N}^{\text{Me}})_2$  mit Resten in *meta*-Position zum Phenol wurden über eine Mannichreaktion dargestellt. Diese Reste schirmen sowohl eine der beiden *ortho*- als auch die *para*-Position sterisch ab und führen so zu einem ausreichend selektiven Reaktionsverlauf (Schema 3.2.5).

**Schema 3.2.5:** Mannichreaktion zu *meta*-substituierten Salanliganden**Tabelle 3.2.3:** Ausbeuten der Mannichreaktion zu *meta*-substituierten Salanliganden

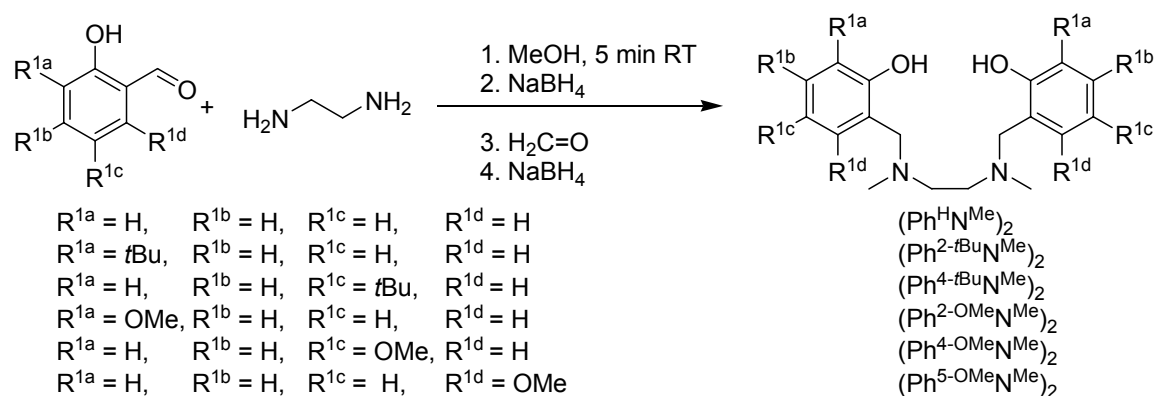
Substituent $R^{1b}$	Ausbeute
<i>t</i> -Bu	70 % [141]
OMe	10 % [140]

Mit 70% war die Ausbeute der Umsetzung von *meta-tert*-Butylphenol mit *N,N'*-Dimethylethylenediamin befriedigend (Tabelle 3.2.3). Die Synthese des *meta*-Methoxy-substituierten Liganden  $(\text{Ph}^{3\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2$  bereitete allerdings erhebliche Schwierigkeiten. Wie im nächsten Abschnitt diskutiert, erwies sich der Zugang über den entsprechenden Salicylaldehyd als nicht durchführbar.

Aufgrund der drei aktivierten Zentren am Aromaten war auch die Synthese über die Mannichreaktion problematisch. Es bildete sich eine erhebliche Menge eines roten, polymeren Nebenproduktes. Dieses konnte säulen-chromatographisch vom Produkt getrennt werden. Nach Rekrystallisation des Liganden wurde dieser in einer Ausbeute von 10 % isoliert (Tabelle 3.2.3).

### 3.2.1.2 Synthesen von Salanliganden ausgehend von Salicylaldehyden

Die Synthese ausgehend von Salicylaldehyden hat im Vergleich zur Mannichreaktion den Vorteil, dass Art und Position der Substituenten am Aromaten relativ frei wählbar sind. Einzig Ligandensysteme mit reduktionsempfindlichen Substituenten sind aufgrund der Reduktionen mit Natriumborhydrid so nicht zugänglich. Die Reaktionssequenz ist in Schema 3.2.6 dargestellt.



**Schema 3.2.6:** Synthese von Salanliganden über eine Sequenz reduktiver Aminierungen ausgehend von verschiedenen Salicylaldehyden.

5-*tert*-Butyl-2-hydroxy-benzaldehyd wurde ausgehend von *para-tert*-Butylphenol nach einer Vorschrift von Levi et al. in 78% Ausbeute dargestellt, alle anderen Aldehyde sind kommerziell erhältlich. Die ersten so synthetisierten Liganden, ausgehend von unsubstituiertem Salicylaldehyd, 3-*tert*-Butyl-2-hydroxy-benzaldehyd und 5-*tert*-Butyl-2-hydroxy-benzaldehyd, wurden ohne Aufreinigung und Charakterisierung der Intermediate

dargestellt. Aufgrund der mäßigen Ausbeuten von 18 - 55% (Tabelle 3.2.4) wurden bei den folgenden Synthesen die Zwischenprodukte aufgereinigt. Die Umsetzung von 3-Methoxy-2-hydroxy-benzaldehyd und 5-Methoxy-2-hydroxy-benzaldehyd mit Ethylendiamin und anschließende reduktive Aminierung lieferte so die Liganden  $(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2$  und  $(\text{Ph}^{4\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2$  in befriedigenden Ausbeuten von 73% bzw. 61% über drei Stufen. Bei der Synthese ausgehend von 6-Methoxy-2-hydroxy-benzaldehyd führte die Entstehung eines roten polymeren Nebenproduktes bei der abschließenden reduktiven Methylierung zu einer deutlich geringeren Gesamtausbeute von 19% (Tabelle 3.2.4). Analog der Darstellung von Phenolharzen scheint hier ein nukleophiler Angriff der beiden doppelt aktivierten *ortho*- und *para*-Positionen des Aromaten an Formaldehyd oder an die entstehenden Iminiumsalzen zu einer Reihe von Nebenprodukten zu führen. Aus demselben Grund führte diese Reaktionssequenz ausgehend von 4-Methoxy-2-hydroxy-benzaldehyd nicht zum gewünschten Produkt. Hier musste, wie oben geschildert (Abbildung 3.2.5, Tabelle 3.2.3), auf eine Mannichreaktion des 3-Methoxyphenols zurückgegriffen werden.

**Tabelle 3.2.4:** Ausbeuten an Salanliganden durch reduktive Aminierung über vier Stufen ausgehend von Salicylaldehyden

R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>1c</sup>	R <sup>1d</sup>	Ausbeute
H	H	H	H	55 % <sup>[a]</sup>
<i>t</i> -Bu	H	H	H	18 % <sup>[a]</sup>
H	H	<i>t</i> -Bu	H	33 % <sup>[a]</sup>
OMe	H	H	H	73 % <sup>[b]</sup>
H	OMe	H	H	--- <sup>[c]</sup>
H	H	OMe	H	61 % <sup>[b]</sup>
H	H	H	OMe	19 % <sup>[b]</sup>

<sup>[a]</sup> Synthese ohne Aufreinigung der Zwischenprodukte <sup>[141]</sup>

<sup>[b]</sup> Synthese mit Aufreinigung der Zwischenprodukte <sup>[140]</sup>

<sup>[c]</sup> Vgl. Tabelle 3.2.3.

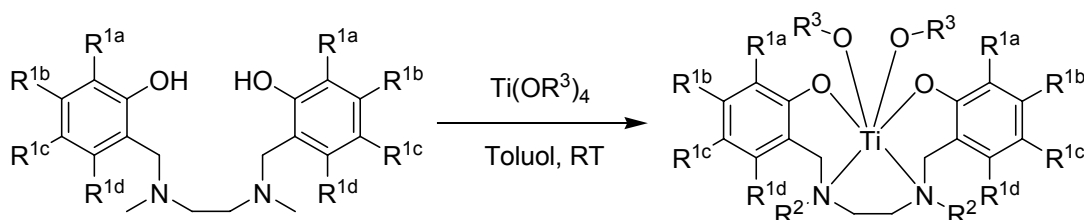


### 3.2.2 Synthese der Komplexe

Zur Synthese unterschiedlich substituierter Titansalankomplexe werden in der Literatur die Salanliganden mit den entsprechenden Titanalkoxiden umgesetzt.<sup>[72,126-128]</sup> Eine weitere Möglichkeit der Funktionalisierung wurde im Rahmen dieser Arbeit entwickelt. Sie geht vom fertigen Titansalankomplex mit labilen Alkoxiden aus. Verdrängungsreaktionen mit anderen Nukleophilen führen hier zur Substitution der Alkoxide.

#### 3.2.2.1 Synthese der Komplexe aus Salanliganden und Titanalkoxiden

Die Umsetzung der entsprechenden Salanliganden  $(\text{Ph}^{\text{R}^1\text{R}^2})_2$  in trockenem Toluol mit einer äquimolaren Menge des jeweiligen Titanalkoxides  $\text{Ti}(\text{OR}^3)_4$  ergab die Titansalankomplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{\text{R}^1\text{R}^2})_2(\text{OR}^3)_2]$ . Verwendet wurden Titan(IV)ethoxid, Titan(IV)*i*-propoxid, Titan(IV)*n*-butoxid sowie Titan(IV)*t*-butoxid (Schema 3.2.7).



**Schema 3.2.7:** Synthese der Titansalankomplexe durch Reaktion der Salanliganden mit unterschiedlichen Titanalkoxiden

Die Reaktionen selbst verliefen, wie NMR-spektroskopische Untersuchungen der Rohprodukte zeigten, in sehr guten Ausbeuten. Einmalige oder mehrmalige Umkristallisation lieferte analysenreine Substanzen, die in den biologischen Tests eingesetzt werden konnten. Hierbei ergaben sich wie aus Tabellen 3.2.5 bis 3.2.7 ersichtlich zum Teil erhebliche reduzierte Ausbeuten.

**Tabelle 3.2.5:** Titansalankomplexe mit Alkylresten in Positionen  $R^{1a}$  und  $R^{1c}$ :  
Isolierte Ausbeuten nach Rekristallisation

$R^{1a}$	$R^{1b}$	$R^{1c}$	$R^{1d}$	$R^2$	$R^3$	Ausbeute
				Me	OEt	77 %
					O <i>i</i> -Pr	72 %
					O <i>n</i> -Bu	80 %
					O <i>t</i> -Bu	49 %
Me	H	Me	H	Et	OEt	56 %
					O <i>i</i> -Pr	76 %
					O <i>n</i> -Bu	43 %
					O <i>t</i> -Bu	25 %
				Bn	OEt	70 %
					O <i>i</i> -Pr	70 %
					O <i>n</i> -Bu	37 %
<i>t</i> -Bu	H	<i>t</i> -Bu	H	Me	OEt	65 %
					O <i>i</i> -Pr	77 %
					O <i>n</i> -Bu	37 %
<i>t</i> -Bu	H	Me	H	Me	OEt	59 % <sup>[141]</sup>
					O <i>i</i> -Pr	73 % <sup>[141]</sup>
					O <i>n</i> -Bu	30 % <sup>[141]</sup>
Me	H	<i>t</i> -Bu	H	Me	OEt	18 % <sup>[141]</sup>
					O <i>i</i> -Pr	54 % <sup>[141]</sup>

**Tabelle 3.2.6:** *Titansalankomplexe mit Halogenen in Positionen R<sup>1a</sup> und R<sup>1c</sup>: Isolierte Ausbeuten nach Rekristallisation*

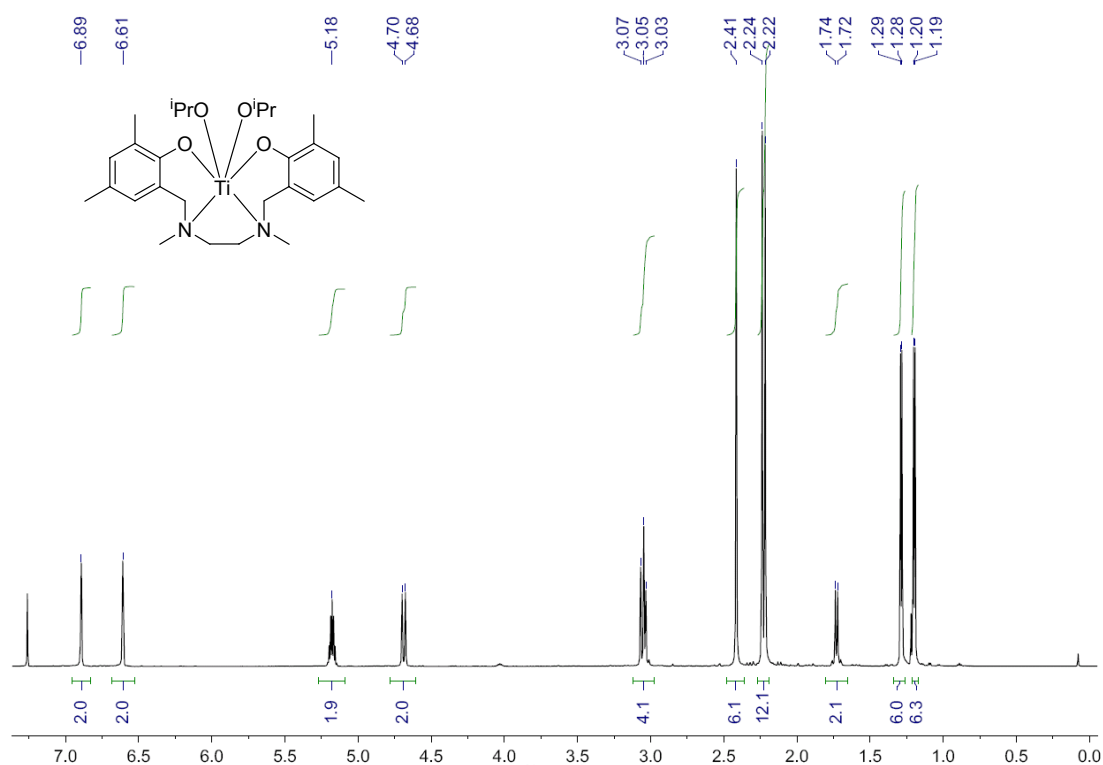
R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>1c</sup>	R <sup>1d</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ausbeute
				Me	OEt	56 %
					O <i>i</i> -Pr	62 %
					O <i>n</i> -Bu	27 %
F	H	F	H	Et	OEt	72 %
					O <i>i</i> -Pr	66 %
					O <i>n</i> -Bu	34 %
				Bn	OEt	41 %
					O <i>i</i> -Pr	79 %
				Me	OEt	69 %
					O <i>i</i> -Pr	71 %
					O <i>n</i> -Bu	40 %
					O <i>t</i> -Bu	21 %
Cl	H	Cl	H	Et	OEt	56 %
					O <i>i</i> -Pr	60 %
					O <i>n</i> -Bu	55 %
					O <i>t</i> -Bu	24 %
				Bn	OEt	67 %
					O <i>i</i> -Pr	72 %
					O <i>n</i> -Bu	59 %
					O <i>t</i> -Bu	22 %
Br	H	Br	H	Me	OEt	80 %
					O <i>i</i> -Pr	73 %
					O <i>n</i> -Bu	50 %
					O <i>t</i> -Bu	50 %

**Tabelle 3.2.7:** Ausbeuten an Titansalankomplexen mit unterschiedlichen Substitutionsmustern

R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>1c</sup>	R <sup>1d</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ausbeute
H	H	H	H	Me	OEt	45 %
					<i>Oi</i> -Pr	59 %
					<i>On</i> -Bu	33 %
OMe	H	H	H	Me	OEt	68 % <sup>[140]</sup>
					<i>Oi</i> -Pr	68 % <sup>[140]</sup>
					<i>On</i> -Bu	73 % <sup>[140]</sup>
H	OMe	H	H	Me	OEt	70 % <sup>[140]</sup>
					<i>Oi</i> -Pr	86 % <sup>[140]</sup>
					<i>On</i> -Bu	86 % <sup>[140]</sup>
H	H	OMe	H	Me	OEt	51 % <sup>[140]</sup>
					<i>Oi</i> -Pr	75 % <sup>[140]</sup>
					<i>On</i> -Bu	59 % <sup>[140]</sup>
H	H	H	OMe	Me	OEt	22 % <sup>[140]</sup>
					<i>Oi</i> -Pr	45 % <sup>[140]</sup>
					<i>On</i> -Bu	70 % <sup>[140]</sup>
<i>t</i> -Bu	H	H	H	Me	OEt	24 % <sup>[141]</sup>
					<i>Oi</i> -Pr	68 % <sup>[141]</sup>
					<i>On</i> -Bu	30 % <sup>[141]</sup>
H	<i>t</i> -Bu	H	H	Me	OEt	12 % <sup>[141]</sup>
					<i>Oi</i> -Pr	65 % <sup>[140]</sup>
Br	H	Me	H	Me	OEt	46 % <sup>[141]</sup>
					<i>Oi</i> -Pr	69 % <sup>[141]</sup>
Me	H	Br	H	Me	OEt	89 % <sup>[141]</sup>
					<i>Oi</i> -Pr	45 % <sup>[141]</sup>

Meist ohne größere Probleme konnten Komplexe mit Ethoxy- und *i*-Propoxyliganden aus trockenem Ethanol bzw. Isopropanol kristallisiert werden. Weit schwieriger war die Wahl der Lösungsmittel bei Komplexen mit Butoxyliganden. Diese waren häufig in gängigen, nicht nukleophilen Solventien sehr gut löslich. Folglich musste hier aus hochkonzentrierten Lösungen kristallisiert werden. Trotz mehrmaligen Einengens der Mutterlaugen resultierten hieraus größere Ausbeuteverluste. Als Lösungsmittel kamen Toluol, Pentan, Hexan, THF oder Mischungen dieser Solventien zum Einsatz.

Ein Vergleich der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der dargestellten Titansalankomplexe zeigte deren strukturelle Ähnlichkeit. Kopplungskonstanten und chemische Verschiebung analoger Protonen verschiedener Komplexe waren nahezu identisch. Als Beispiel soll hier das Protonenspektrum des Komplexes  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  näher diskutiert werden (Abbildung 3.2.1).



**Abbildung 3.2.1:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) des Komplexes  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$

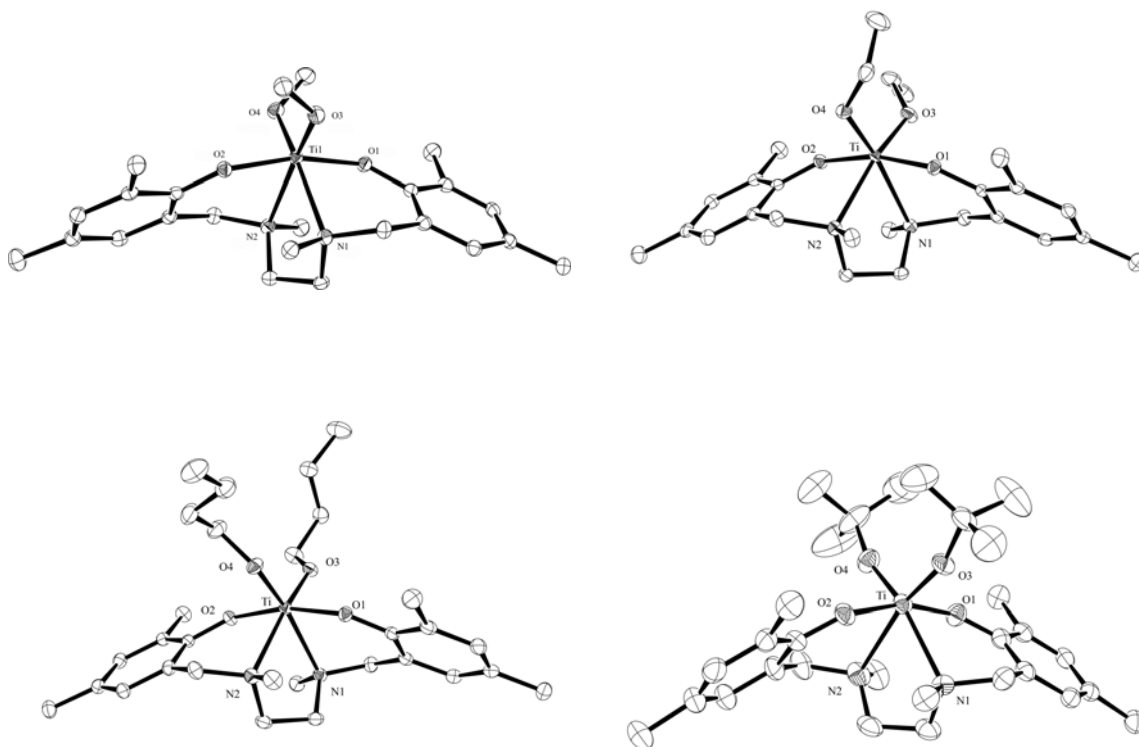
Die literaturbekannte  $C_2$ -Symmetrie<sup>[72]</sup> solcher Komplexe führt zu einer magnetischen Äquivalenz beider Ligandenhälften des Komplexes. So sind beispielsweise für die vier aromatischen Protonen nur zwei Dubletts ( $J = 1.7$  Hz) bei 6.89 bzw. 6.61 ppm mit einem jeweils zwei Protonen entsprechenden Signal beobachtbar. Des Weiteren führt eine starke Fixierung des Liganden durch das Titanzentrum bei Raumtemperatur zur Inäquivalenz der geminalen benzyllischen Protonen, gleiches gilt für geminale Protonen der Methylenbrücke. So erhält man für die benzyllischen Protonen aufgrund der geminalen Kopplung zwei Dubletts bei 4.69 und 3.06 ppm mit einer Kopplungskonstanten von jeweils 13.2 Hz. Ähnliches gilt für die Signale der methylenischen Protonen bei 3.03 und 1.73 ppm. Die Kopplungskonstante beträgt hier 9.3 Hz. Analog ergeben beide Isopropanolate nur ein gemeinsames Signal. Im Unterschied zu freiem Isopropanol sind jedoch die beiden Methylgruppen durch die Fixierung im Komplex nicht mehr identisch. Es ergeben sich somit zwei Dubletts bei 1.29 und 1.20 ppm mit einer Kopplungskonstante von 6.2 Hz. Das Septett des Methinprotons des *i*-Propoxyliganden ist im Vergleich zu freiem Isopropanol (4.03 ppm) zu deutlich tieferem Feld verschoben (5.18 ppm).

Die Struktur der erhaltenen Komplexe konnte mittels Röntgenstrukturanalyse einiger ausgewählter Vertreter zusätzlich abgesichert werden.

In einer ersten Versuchsreihe wurde der Einfluss verschiedener Alkoxide auf die Geometrie der Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2]$  mit  $\text{R}^3 = \text{Me}, \text{Et}, n\text{-Bu}$  und *t*-Bu ermittelt. Hierzu wurden Einkristalle durch langsames Eindampfen gesättigter Hexanlösungen bei Raumtemperatur ( $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{t-Bu}})_2]$ ), durch Diffusion von Hexan in eine gesättigte toluolische Lösung ( $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$ ) oder durch langsames Abkühlen einer heiß gesättigten methanolischen Lösung ( $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Me}})_2]$ ) erhalten. Die Röntgenstrukturen (Abbildung 3.2.2) der Komplexe zeigen den für diese Substanzklasse typischen,  $C_2$ -symmetrischen Bindungsmodus. Dabei binden die verbrückenden Amine N(1) und N(2) des Salanliganden cisoid, die Phenolate trans-diaxial an das oktaedrisch koordinierte Titanzentrum. Die Sauerstoffatome O(3) und O(4) der Alkoxide

besetzen die noch freien cis-ständigen Positionen der äquatorialen Ebene. Im Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  sind die Methylgruppen fehlgeordnet, sie wurden auf zwei Positionen mit je 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit verfeinert (AFIX 123).

Bei Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{t-Bu}})_2]$  war eine der *tert*-Butylgruppen mit einer Verteilung von 0.675 zu 0.325 über zwei Positionen fehlgeordnet. Die Methylgruppen der zweiten *tert*-Butylgruppe wies eine Rotationsfehlordnung auf und wurde mit einer Besetzungswahrscheinlichkeit von 50 % auf zwei Positionen gesplittet. Der etwas erhöhte R-Wert von 6.97 ist dieser Fehlordnung zu zurechnen.



**Abbildung 3.2.2:** Ein Vergleich der ORTEP-Darstellung der Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{Me},4\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2]$  mit vier unterschiedlichen Alkoxiden ( $\text{R}^3 = \text{Me}, \text{Et}, \text{n-Bu}, \text{t-Bu}$ ) zeigt den geringen Einfluss der labilen Liganden auf die Komplexgeometrie (thermische Ellipsoide zeigen 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

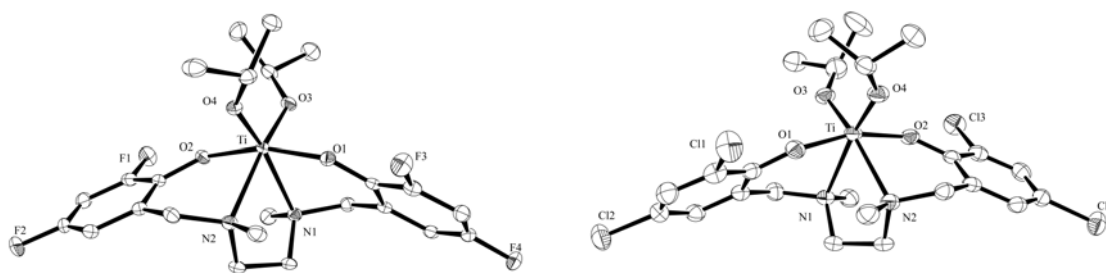
Mit einer geringfügig kürzeren Ti-Alkoxid-Bindung (1.78 Å) im Vergleich zu den Komplexen mit unverzweigten Alkoxiden (1.82–1.83 Å) fällt nur das *tert*-Butylat  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{t-Bu}})_2]$  etwas aus der Reihe. Der geringere Ti-Alkoxid-Abstand wird hier durch eine längere Ti-N-Bindung von 2.37 Å im Vergleich zu den beiden anderen Komplexen (2.32–2.34 Å) kompensiert. Hieraus resultiert auch der kleinere O(1)-Ti-O(2)-Winkel dieser Verbindung von 164.16° (s. Tabelle 3.2.8).

**Tabelle 3.2.8:** Ausgesuchte Bindungslängen (in Å) und Bindungswinkel (in °) der Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{Me},4\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2]$  mit vier unterschiedlichen Alkoxiden ( $\text{R}^3 = \text{Me}, \text{Et}, n\text{-Bu}, t\text{-Bu}$ ) im Vergleich

	$\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Me}})_2$	$\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2$	$\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{n-Bu}})_2$	$\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{t-Bu}})_2$
O(1)-Ti(1)	1.8936(11)	1.8964(18)	1.8937(13)	1.923(3)
O(2)-Ti(1)	1.9051(11)	1.8977(18)	1.9086(13)	1.903(3)
O(3)-Ti(1)	1.8282(11)	1.8300(19)	1.8209(13)	1.780(2)
O(4)-Ti(1)	1.8341(12)	1.8328(19)	1.8226(13)	1.779(3)
N(1)-Ti(1)	2.3373(14)	2.342(2)	2.3392(16)	2.371(3)
N(2)-Ti(1)	2.3239(13)	2.336(2)	2.3214(14)	2.365(3)
O(3)-Ti(1)-O(4)	105.07(6)	104.60(9)	105.95(6)	108.78(12)
O(3)-Ti(1)-O(1)	96.73(5)	94.96(9)	97.03(6)	95.90(11)
O(4)-Ti(1)-O(1)	92.35(5)	92.50(8)	93.58(6)	92.34(12)
O(3)-Ti(1)-O(2)	91.30(5)	92.71(8)	89.45(5)	93.18(11)
O(4)-Ti(1)-O(2)	96.44(5)	95.97(8)	96.06(6)	96.99(12)
O(1)-Ti(1)-O(2)	166.16(5)	166.78(8)	166.46(6)	164.16(11)
O(3)-Ti(1)-N(2)	163.95(5)	164.54(8)	164.25(6)	162.30(13)
O(4)-Ti(1)-N(2)	89.57(5)	90.29(8)	88.13(6)	88.50(12)
O(1)-Ti(1)-N(2)	89.05(5)	88.41(8)	88.92(5)	86.94(11)
O(2)-Ti(1)-N(2)	80.36(5)	81.43(8)	81.93(5)	80.57(11)
O(3)-Ti(1)-N(1)	89.53(5)	90.20(8)	90.36(6)	89.31(11)
O(4)-Ti(1)-N(1)	164.63(5)	164.27(9)	163.21(6)	161.01(12)
O(1)-Ti(1)-N(1)	80.98(5)	80.72(8)	80.21(5)	79.70(11)
O(2)-Ti(1)-N(1)	87.85(5)	88.51(8)	87.90(5)	87.48(11)
N(2)-Ti(1)-N(1)	76.56(5)	75.43(8)	76.24(5)	73.98(11)



Variationen der Substituenten an den aromatischen Ringen haben einen ähnlich geringen Einfluss auf die Komplexgeometrie. So zeigen zwar die Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  wie in Kapitel 3.2.3.3 diskutiert sehr unterschiedliche Stabilitäten in wässrigen Systemen, dieser Unterschied spiegelt sich jedoch in den Röntgenstrukturen beider Substanzen kaum wider (Abbildung 3.2.3).



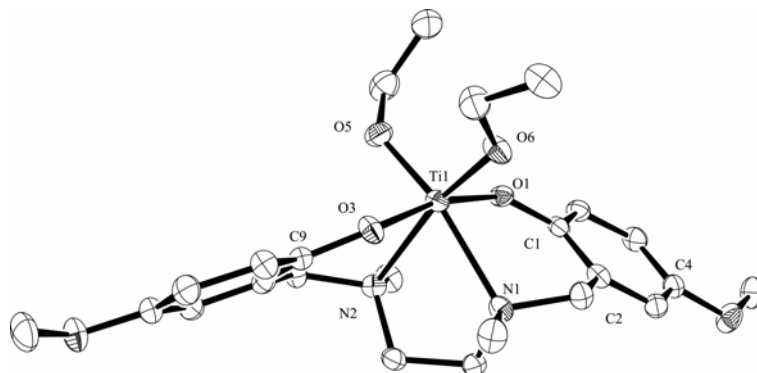
**Abbildung 3.2.3:** Strukturelle Ähnlichkeit des Fluoro-Komplexes  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  (links) und des Chloro-Komplexes  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  (rechts). Gezeigt sind die ORTEP-Darstellungen, thermische Ellipsoide stehen für 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Lediglich ein geringfügig kürzerer Abstand der Alkoxide vom Titanzentrum im Falle von Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  (Tabelle 3.2.9) deutet hier die um ein Vielfaches höhere Stabilität in wässrigem Medium an.

**Tabelle 3.2.9:** Ausgesuchte Bindungslängen (in Å) und Bindungswinkel (in °) der Fluoro- und des Chlorokomplexe im Vergleich

	Ti(Ph <sup>2-F,4-F</sup> N <sup>Me</sup> ) <sub>2</sub> (O <sup>i-Pr</sup> ) <sub>2</sub>	Ti(Ph <sup>2-Cl,4-Cl</sup> N <sup>Me</sup> ) <sub>2</sub> (O <sup>i-Pr</sup> ) <sub>2</sub>
Ti(1)-O(1)	1.9081(13)	1.904(2)
Ti(1)-O(2)	1.9315(13)	1.930(2)
Ti(1)-O(3)	1.8204(12)	1.8031(19)
Ti(1)-O(4)	1.7989(12)	1.7945(18)
Ti(1)-N(1)	2.3336(14)	2.339(2)
Ti(1)-N(2)	2.3425(14)	2.336(2)
O(4)-Ti(1)-O(3)	106.04(6)	106.76(9)
O(4)-Ti(1)-O(1)	97.17(5)	97.49(9)
O(3)-Ti(1)-O(1)	92.82(5)	93.19(9)
O(4)-Ti(1)-O(2)	92.45(5)	91.80(9)
O(3)-Ti(1)-O(2)	95.72(5)	96.36(9)
O(1)-Ti(1)-O(2)	164.87(5)	164.19(8)
O(4)-Ti(1)-N(1)	163.06(5)	162.89(8)
O(3)-Ti(1)-N(1)	90.36(5)	89.58(8)
O(1)-Ti(1)-N(1)	86.01(5)	86.40(8)
O(2)-Ti(1)-N(1)	81.47(5)	81.11(8)
O(4)-Ti(1)-N(2)	87.87(5)	88.15(8)
O(3)-Ti(1)-N(2)	165.49(5)	164.46(8)
O(1)-Ti(1)-N(2)	81.13(5)	80.23(8)
O(2)-Ti(1)-N(2)	87.61(5)	87.34(8)
N(1)-Ti(1)-N(2)	76.14(5)	76.04(8)

Diese Tendenz setzt sich auch bei elektronenreicheren Titansalankomplexen fort. So unterscheidet sich auch die Struktur von [Ti(Ph<sup>4-OMe</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>Et</sup>)<sub>2</sub>] nur geringfügig von den oben besprochenen (Abbildung 3.2.4).



**Abbildung 3.2.4:** ORTEP-Darstellung von Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{4\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$ , thermische Ellipsoide stehen für 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit <sup>[140]</sup>

Vergleicht man die Bindungslängen dieses äußerst hydrolyseempfindlichen Komplexes erneut mit dem relativ stabilen Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$ , so fallen die noch einmal etwas verlängerten Bindungen der Sauerstoffatome O(5) und O(6) der Alkoxide zum Titanzentrum auf. Diese werden durch etwas kürzere Ti-N-Bindungen von  $\sim 2.3 \text{ \AA}$  kompensiert (Tabelle 3.2.10).

**Tabelle 3.2.10:** Ausgewählte Bindungslängen (in  $\text{\AA}$ ) und Bindungswinkel (in  $^\circ$ ) von Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{4\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  <sup>[140]</sup>

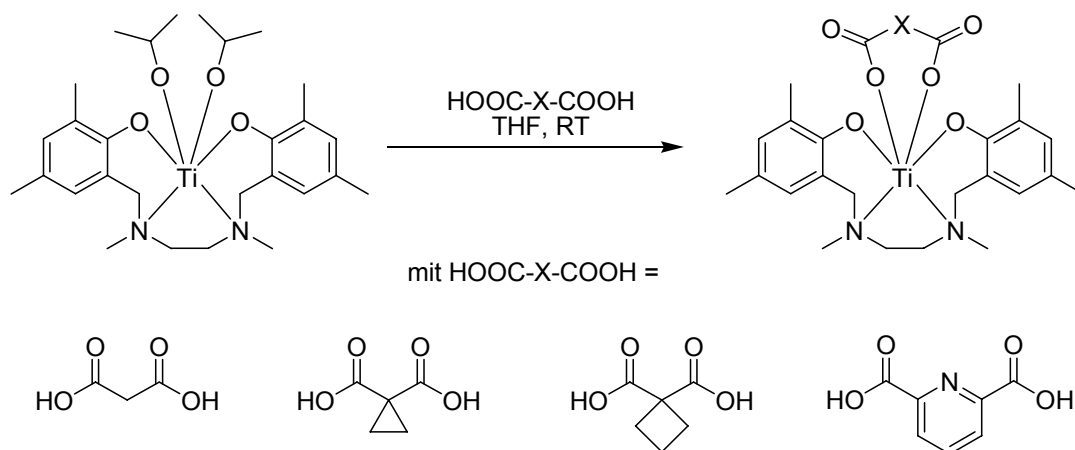
$[\text{Ti}(\text{Ph}^{4\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$			
Ti(1)-O(5)	1.817(2)	O(6)-Ti(1)-O(3)	91.42(8)
Ti(1)-O(6)	1.834(2)	O(1)-Ti(1)-O(3)	167.06(9)
Ti(1)-O(1)	1.8988(18)	O(5)-Ti(1)-N(2)	88.03(9)
Ti(1)-O(3)	1.9014(19)	O(6)-Ti(1)-N(2)	165.43(9)
Ti(1)-N(2)	2.314(2)	O(1)-Ti(1)-N(2)	89.39(8)
Ti(1)-N(1)	2.322(2)	O(3)-Ti(1)-N(2)	81.39(8)
		O(5)-Ti(1)-N(1)	163.28(9)
O(5)-Ti(1)-O(6)	105.40(10)	O(6)-Ti(1)-N(1)	90.97(9)
O(5)-Ti(1)-O(1)	92.75(9)	O(1)-Ti(1)-N(1)	82.13(8)
O(6)-Ti(1)-O(1)	95.47(9)	O(3)-Ti(1)-N(1)	86.83(8)
O(5)-Ti(1)-O(3)	95.97(9)	N(2)-Ti(1)-N(1)	76.07(8)

### 3.2.2.2 Synthese der Komplexe durch Austausch der labilen Liganden

Die Synthese von Titansalankomplexen durch Austausch labiler Liganden an einem Vorläuferkomplex war zu Beginn dieser Arbeit nicht literaturbekannt. Im Zeitraum dieser Arbeit wurde ein Beispiel von der Arbeitsgruppe Tshuva publiziert.<sup>[117]</sup>

Solche Austauschreaktionen eignen sich besonders, um die Alkoxide gegen komplexere Liganden auszutauschen und so gezielt Löslichkeit, Hydrolyseverhalten oder andere pharmakologisch wichtige Parameter der Komplexe zu verändern.

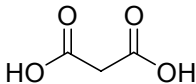
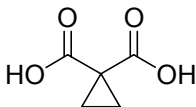
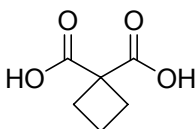
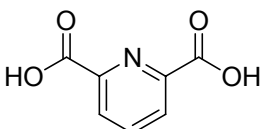
Um die Machbarkeit eines solchen Ligandenaustausches an einem einfachen System zu zeigen, wurde zunächst der Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  in trockenem Methanol gelöst und die Lösung 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Der gewünschte methoxysubstituierte Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Me}})_2]$  konnte so nach Rekristallisation aus Methanol in einer Ausbeute von 40 % erhalten werden. In Analogie zu Kapitel 3.1.1 wurden nun verschiedene Dicarbonsäuren mit  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  umgesetzt (Schema 3.2.8).



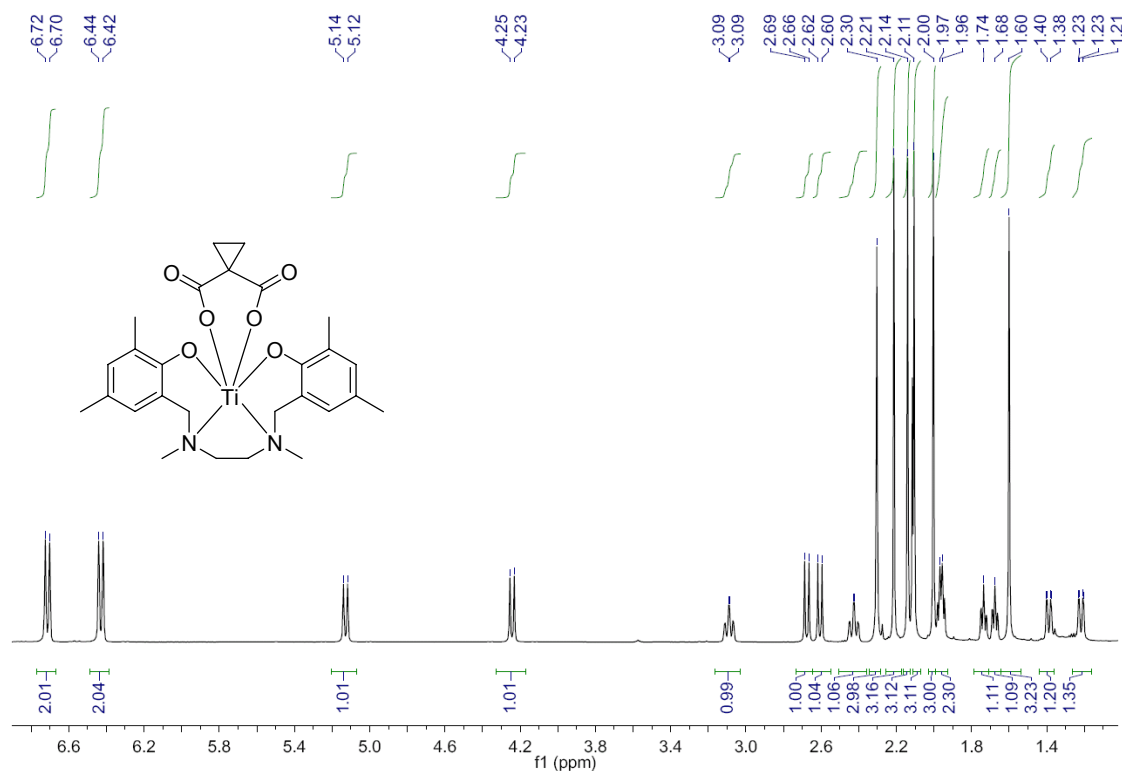
**Schema 3.2.8:** Ligandenaustausch zur Synthese verschiedener Titansalankomplexe mit Dicarbonsäuren als Liganden

<sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Untersuchungen der Rohprodukte zeigten, dass der Ligandenaustausch im Falle der 2,6-Dipicolinsäure glatt verlief, während die Rohprodukte im Falle der verschiedenen substituierten Malonsäuren einen deutlich größeren Anteil nicht weiter charakterisierter Nebenprodukte aufwiesen. In allen Fällen war die Rekristallisation der Rohprodukte aufgrund der geringen Löslichkeit der Komplexe schwierig und zeitaufwändig. Nach Kristallisation aus Benzol, Toluol oder THF bei -20°C konnten Komplexe mit Malonat ( $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Mal}}\text{O})]$ ), Cyclopropan-1,1-Dicarboxylat ( $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{C-Pr}}\text{O})]$ ) und Cyclobutan-1,1-Dicarboxylat ( $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{C-Bu}}\text{O})]$ ) sowie 2,6-Dipicolinat ( $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{2,6\text{-Dipic}}\text{O})]$ ) als Liganden erhalten werden (Tabelle 3.2.11).

**Tabelle 3.2.11:** Ausbeuten an Dicarbonsäure-tragenden Titansalankomplexen durch eine Ligandenaustauschreaktion nach Rekristallisation <sup>[142]</sup>

Dicarbonsäure	Produkt	Ausbeute
	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Mal}}\text{O})]$	45 %
	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{C-Pr}}\text{O})]$	30 %
	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{C-Bu}}\text{O})]$	36 %
	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{2,6\text{-Dipic}}\text{O})]$	19 %

Im Gegensatz zu den Alkoxid-tragenden Titansalankomplexen zeigten die Komplexe mit Malonat, Cyclopropan- und Cyclobutan-1,1-dicarboxylat deutlich komplexere  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. Das lässt auf eine geringere Symmetrie der Komplexe schließen. Dies soll im Folgenden am Beispiel des Komplexes  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{C-Pr}}\text{O})]$  erläutert werden (Abbildung 3.2.5).

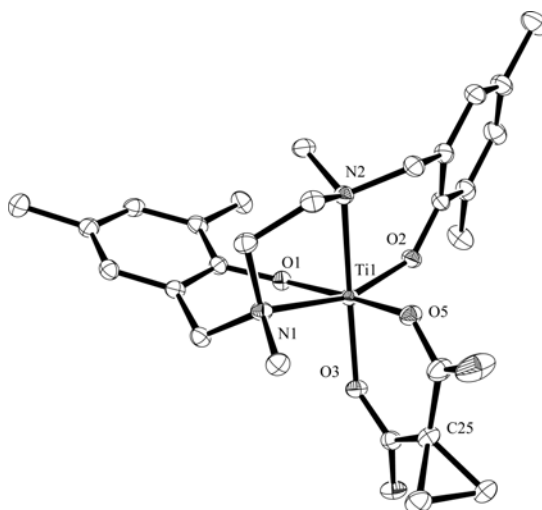


**Abbildung 3.2.5:** Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) des Cyclopropan-1,1-dicarboxylats  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{C-Pr}}\text{O})]$  zeigt dessen im Vergleich zum Eduktkomplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{i-Pr}})_2]$  (Abbildung 3.2.1) geringere Symmetrie <sup>[142]</sup>.

Im Gegensatz zu dem oben besprochenen NMR-Spektrum von  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{i-Pr}})_2]$  werden hier für jede Methylgruppe am Aromaten (2.21, 2.14, 2.11 und 2.00 ppm) sowie für beide Methylgruppen der verbrückenden Stickstoffe (2.30 und 1.60 ppm) gesonderte Signale erhalten. Die Protonen beider Molekülhälften werden aufgrund der geringeren Symmetrie des Moleküls magnetisch inäquivalent. Das gleiche Phänomen lässt sich anhand der Signale der benzylichen Protonen zeigen. Analog dem Isopropoxy-

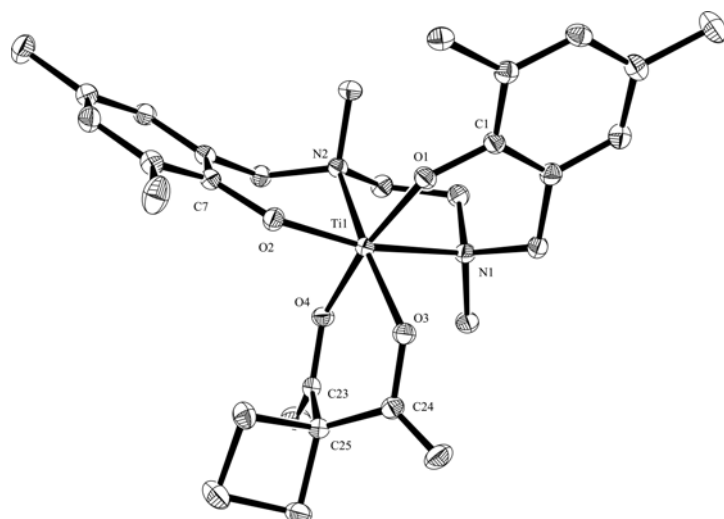
Komplex sind die geminalen Protonen einer Benzylgruppe aufgrund der Fixierung im Komplex nicht identisch und ergeben somit zwei Dubletts. Da sich nun auch die Signale beider Molekülhälften unterscheiden, ergibt sich so für jedes ein eigenes Dublett mit einer Kopplungskonstante von ca. 14 Hz. Diese vier Signale befinden sich bei 5.13, 4.24, 2.67 und 2.61 ppm. Ebenso ergeben die vier Protonen der Ethylenbrücke nun vier verschiedene Signalsätze bei 3.09, 2.42, 1.39 und 1.22 ppm. Die vier Protonen des Cyclopropylrestes ergeben jeweils ein nicht in allen Fällen ganz auflösbares Dublett vom Dublett vom Dublett bei 1.98, 1.96, 1.74 und 1.68 ppm.

Die niedrigere Symmetrie zeigt sich auch in der Röntgenstruktur des Komplexes. Kristalle hierfür wurden durch langsames Abkühlen einer heiß gesättigten toluolischen Lösung auf Raumtemperatur erhalten. Im Gegensatz zum  $C_2$ -symmetrischen Eduktkomplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$ , bei welchem die Phenolate trans angeordnet sind, nehmen die beiden Sauerstoffatome O(1) und O(2) hier eine cisoide Konfiguration ein (Abbildung 3.2.6).



**Abbildung 3.2.6:** Die ORTEP-Darstellung des Cyclopropan-1,1-dicarboxylats  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{c\text{-Pr}}\text{O})]$  zeigt die cisoide Anordnung der Phenolate, die thermischen Ellipsoide stehen für 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit <sup>[142]</sup>.

Für Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{C-Bu}}\text{O})]$  konnten durch langsames Abkühlen einer heiß gesättigten toluolischen Lösung Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse erhalten werden. Auch hier zeigt sich die niedrigere Symmetrie des Komplexes (Abbildung 3.2.7).



**Abbildung 3.2.7:** ORTEP-Darstellung des Cyclobutan-1,1-dicarboxylates  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{C-Bu}}\text{O})]$ , thermische Ellipsoide stehen für 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit

Eine ähnliche Konfiguration um das Titanzentrum wurde von der Arbeitsgruppe Tshuva für die Umsetzung von  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},3\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{i-Pr}})_2]$  mit Katechol beschrieben.<sup>[117]</sup> Diese Strukturen könnten für einen assoziativen Mechanismus für den Austausch der Liganden sprechen, bei welchem nach dem nukleophilen Angriff der ersten Carbonsäure ein Intermediat mit siebenfach koordiniertem Titanzentrum entsteht. Nach einer Reorganisation der Liganden könnte ein relativ schneller Angriff der zweiten Carbonsäurefunktionalität zur Entstehung des Produktes führen.

Im Vergleich zu den  $C_2$ -symmetrischen Komplexen mit Alkoxidresten, sind die Abstände zu den Nicht-Salan-Liganden bei den Dicarbonsäurederivaten deutlich größer. Lagen die Ti-O-Bindungslängen für die Alkoxyliganden bei 1.78 – 1.83 Å, so liegen sie beim Cyclopropan-1,1-dicarboxylat  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{C-Bu}}\text{O})]$  bei 1.88 – 1.92 Å.

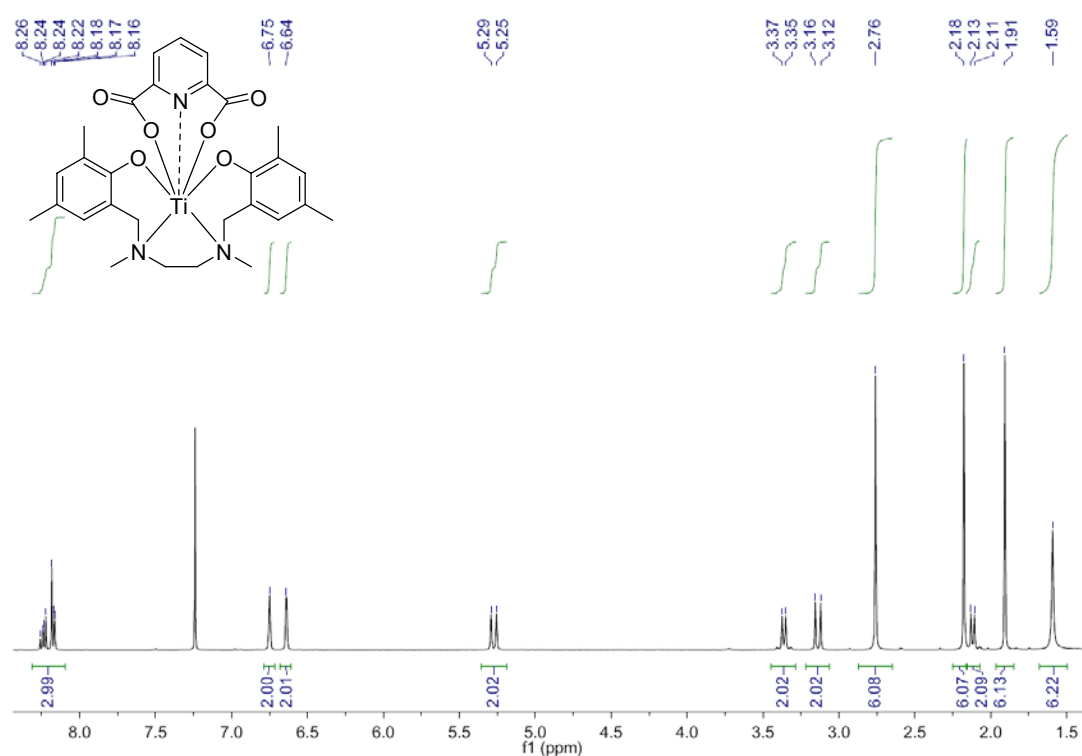


$\text{Me}_2\text{N}^{\text{Me}}_2(\text{O}^{\text{c-Pr}}\text{O})$ ] bei 1.91 Å (O(3)-Ti(1)) und 1.96 Å (O(5)-Ti(1)), beim Cyclobutan-1,1-dicarboxylat  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}}_2)(\text{O}^{\text{c-Bu}}\text{O})]$  bei 1.92 Å (O(3)-Ti(1)) und 1.95 Å (O(4)-Ti(1)) (Tabelle 3.2.12). Auch ein deutlich kleinerer Winkel zwischen den Carboxy-Titan-Bindungen von ca. 86° im Vergleich zu den Alkoxy-Titan-Bindungen (104°-109°) fällt auf.

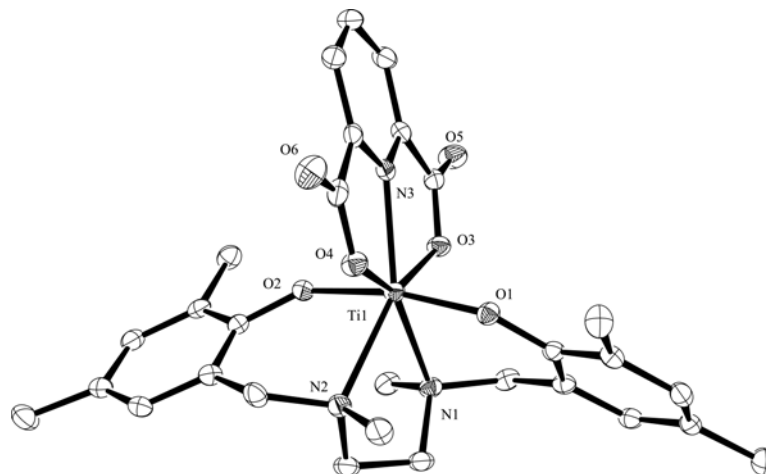
**Tabelle 3.2.12:** Ausgesuchte Bindungslängen (in Å) und Bindungswinkel (in °) der Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}}_2)(\text{O}^{\text{c-Pr}}\text{O})]$  <sup>[142]</sup> und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}}_2)(\text{O}^{\text{c-Bu}}\text{O})]$ .

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}}_2)(\text{O}^{\text{c-Pr}}\text{O})]$		$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}}_2)(\text{O}^{\text{c-Bu}}\text{O})]$	
N(1)-Ti(1)	2.336(2)	N(1)-Ti(1)	2.3077(12)
N(2)-Ti(1)	2.256(2)	N(2)-Ti(1)	2.2388(12)
O(1)-Ti(1)	1.8342(16)	O(1)-Ti(1)	1.8430(10)
O(2)-Ti(1)	1.8242(15)	O(2)-Ti(1)	1.8132(10)
O(3)-Ti(1)	1.9113(17)	O(3)-Ti(1)	1.9227(10)
O(5)-Ti(1)	1.9599(18)	O(4)-Ti(1)	1.9537(10)
O(2)-Ti(1)-O(1)	96.64(8)	O(2)-Ti(1)-O(1)	97.40(5)
O(2)-Ti(1)-O(3)	105.79(8)	O(2)-Ti(1)-O(3)	108.85(5)
O(1)-Ti(1)-O(3)	97.22(7)	O(1)-Ti(1)-O(3)	93.46(4)
O(2)-Ti(1)-O(5)	94.88(8)	O(2)-Ti(1)-O(4)	94.52(4)
O(1)-Ti(1)-O(5)	166.89(5)	O(1)-Ti(1)-O(4)	167.43(5)
O(3)-Ti(1)-O(5)	85.62(7)	O(3)-Ti(1)-O(4)	86.46(4)
O(2)-Ti(1)-N(2)	83.73(8)	O(2)-Ti(1)-N(2)	84.63(4)
O(1)-Ti(1)-N(2)	93.64(7)	O(1)-Ti(1)-N(2)	93.18(4)
O(3)-Ti(1)-N(2)	164.54(5)	O(3)-Ti(1)-N(2)	164.04(5)
O(5)-Ti(1)-N(2)	81.40(6)	O(4)-Ti(1)-N(2)	83.92(4)
O(2)-Ti(1)-N(1)	160.38(5)	O(2)-Ti(1)-N(1)	162.31(4)
O(1)-Ti(1)-N(1)	82.58(8)	O(1)-Ti(1)-N(1)	83.05(4)
O(3)-Ti(1)-N(1)	93.73(7)	O(3)-Ti(1)-N(1)	88.74(4)
O(5)-Ti(1)-N(1)	84.47(7)	O(4)-Ti(1)-N(1)	84.37(4)
N(2)-Ti(1)-N(1)	76.77(7)	N(2)-Ti(1)-N(1)	77.69(4)

Interessanterweise ergab sich bei der Verwendung von 2,6-Dipicolinsäure als Ligand eine dem Eduktkomplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  ähnliche Geometrie des Produktes  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{2,6\text{-Dipic}}\text{O})]$ . Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte nur einen gemeinsamen Signalsatz für beide Molekülhälften. Wie aus Abbildung 3.2.8 ersichtlich ist, entsprechen sowohl die Kopplungskonstanten als auch die Abfolge der Signale des Produktkomplexes der des Eduktes. Einzig eine deutliche Verschiebung aller Signale zu höherem Feld war auffällig.



**Abbildung 3.2.8:** Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) des Dipicolinates  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{2,6\text{-Dipic}}\text{O})]$  zeigt dessen  $\text{C}_2$ -symmetrische Geometrie <sup>[142]</sup>.



**Abbildung 3.2.9:** Als einziger Titansalankomplex mit chelatisierendem Liganden weist das Dipicolinat  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{2,6\text{-Dipic}}\text{O})]$  eine  $C_2$ -symmetrische Geometrie auf (ORTEP-Darstellung, thermische Ellipsoide stehen für 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit) <sup>[142]</sup>.

In Übereinstimmung mit den NMR-spektroskopischen Daten zeigte auch die Analyse der Röntgenstruktur die  $C_2$ -symmetrische Geometrie des Komplexes (Abbildung 3.2.9). Dabei liegen das Titanzentrum und der Pyridinstickstoff N(3) auf der  $C_2$ -Achse. Das Dipicolinat ist dabei ähnlich einem Titanocenkomplex von Leik et al.<sup>[122]</sup> sowohl über den Pyridylstickstoff als auch über die Sauerstoffatome O(3) und O(4) der Carboxylgruppen an das Titan gebunden. Der Winkel O(3)-Ti-O(4), den die Sauerstoffatome und das Titanzentrum dabei aufspannen, liegt mit  $141^\circ$  deutlich über dem entsprechenden Winkel aller anderen röntgenkristallographisch untersuchten Komplexe. Auch sind die Bindungen der Carboxylsauerstoffe zum Titanzentrum mit mehr als 2 Å deutlich länger (Tabelle 3.2.13).

**Tabelle 3.2.13:** Ausgewählte Bindungslängen (in Å) und Bindungswinkel (in °) von Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{2,6\text{-Dipic}}\text{O})]$  <sup>[142]</sup>.

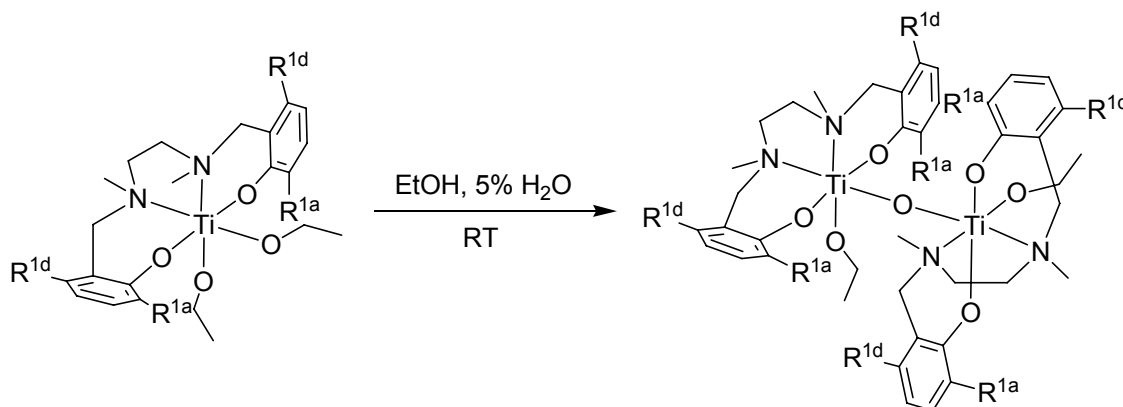
[Ti(Ph <sup>2-Me,4-Me</sup> N <sup>Me</sup> ) <sub>2</sub> (O <sup>2,6-Dipic</sup> O)]			
N(1)-Ti(1)	2.3504(15)	O(2)-Ti(1)-N(3)	87.28(5)
N(2)-Ti(1)	2.3842(15)	O(4)-Ti(1)-N(3)	71.23(5)
N(3)-Ti(1)	2.1850(14)	O(3)-Ti(1)-N(3)	70.92(5)
O(1)-Ti(1)	1.8443(12)	O(1)-Ti(1)-N(1)	80.29(5)
O(2)-Ti(1)	1.8497(13)	O(2)-Ti(1)-N(1)	90.29(5)
O(3)-Ti(1)	2.0459(12)	O(4)-Ti(1)-N(1)	144.54(5)
O(4)-Ti(1)	2.0428(13)	O(3)-Ti(1)-N(1)	73.26(5)
O(1)-Ti(1)-O(2)	168.92(5)	N(3)-Ti(1)-N(1)	144.10(5)
O(1)-Ti(1)-O(4)	88.53(5)	O(1)-Ti(1)-N(2)	91.84(5)
O(2)-Ti(1)-O(4)	95.94(5)	O(2)-Ti(1)-N(2)	79.81(5)
O(1)-Ti(1)-O(3)	93.10(5)	O(4)-Ti(1)-N(2)	73.36(5)
O(2)-Ti(1)-O(3)	89.73(5)	O(3)-Ti(1)-N(2)	145.00(5)
O(4)-Ti(1)-O(3)	141.37(5)	N(3)-Ti(1)-N(2)	140.66(6)
O(1)-Ti(1)-N(3)	103.77(5)	N(1)-Ti(1)-N(2)	73.48(5)

Dieser Komplex stellt das einzige Beispiel eines Titansalankomplexes mit mehrfach koordinierendem Liganden und C<sub>2</sub>-symmetrischer Geometrie dar. Er war somit ein wichtiges Bindeglied in den folgenden Untersuchungen zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung.

### 3.2.2.3 Synthese zweikerniger Titansalankomplexe durch partielle Hydrolyse

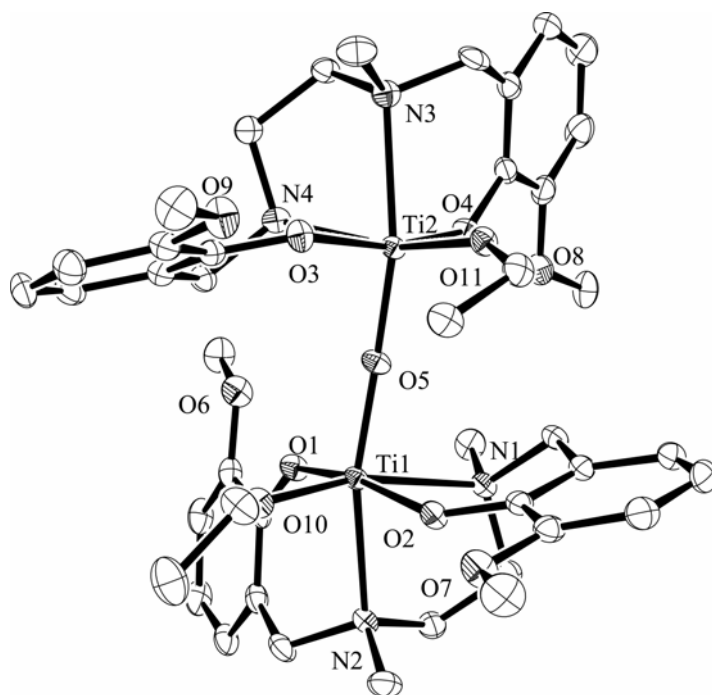
Die Hydrolyse von Titansalankomplexen führt meist zu nicht näher charakterisierbaren, wahrscheinlich  $\mu$ -oxo-verbrückten Clustern. Um die Rolle der Hydrolyse für die biologische Aktivität der Komplexe zu verstehen, ist die Synthese definierter Strukturen aus hydrolytischen Prozessen interessant. Eine erste solche Struktur publizierten Tshuva und Mitarbeiter im Jahr 2009.<sup>[117]</sup> Es handelt sich um einen dreikernigen Komplex mit cyclisch  $\mu$ -oxo-verbrückten Kernen. Als Liganden ordnen sich die Aminophenolate an

der Peripherie des Moleküls an. Die labilen Alkoxyliganden des Eduktkomplexes fehlen vollständig und der Komplex zeigte keinerlei biologische Aktivität. Bei unseren Untersuchungen zur Hydrolysestabilität der Titankomplexe fanden wir eine Möglichkeit, zweikernige Komplexe darzustellen, die noch labile Alkoxide tragen. Hierzu wurden die Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  jeweils in einer Mischung aus Ethanol und Wasser (95:5) suspendiert und das Gemisch auf  $60^\circ\text{C}$  erhitzt. Es wurde solange tropfenweise weiteres Lösungsmittelgemisch zugegeben, bis die Komplexe vollständig gelöst waren. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch zwei Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen (Schema 3.2.9).



**Schema 3.2.9:** Synthese der zweikernigen Titansalankomplexe  $[(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$  ( $\text{R}^{1a} = \text{OMe}$ ) und  $[(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$  ( $\text{R}^{1d} = \text{OMe}$ ) durch partielle Hydrolyse

Der daraufhin abgeschiedene kristalline Feststoff wurde abfiltriert, mit kaltem Methanol gewaschen und getrocknet. Bei dem Produkt handelte es sich um ein  $\mu_2$ -oxo-verbrücktes Dimer mit jeweils noch einem labilen Ethoxid an jedem der beiden Titanzentren. Der zweikernige Komplex  $[(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$  konnte so in einer Ausbeute von 80% und Komplex  $[(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$  in einer Ausbeute von 85% in Form analysereiner Mikrokristalle erhalten werden. Von  $[(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$  konnten außerdem zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle durch langsames Eindampfen einer gesättigten ethanolischen Lösung erhalten werden. Die Struktur zeigte eine fast perfekte  $C_2$ -Symmetrie mit dem die beiden Molekülhälften verbrückende Sauerstoffatom als Zentrum (Abbildung 3.2.10). Lediglich die Ausrichtung der Ethoxide stört im Kristall die Symmetrie.



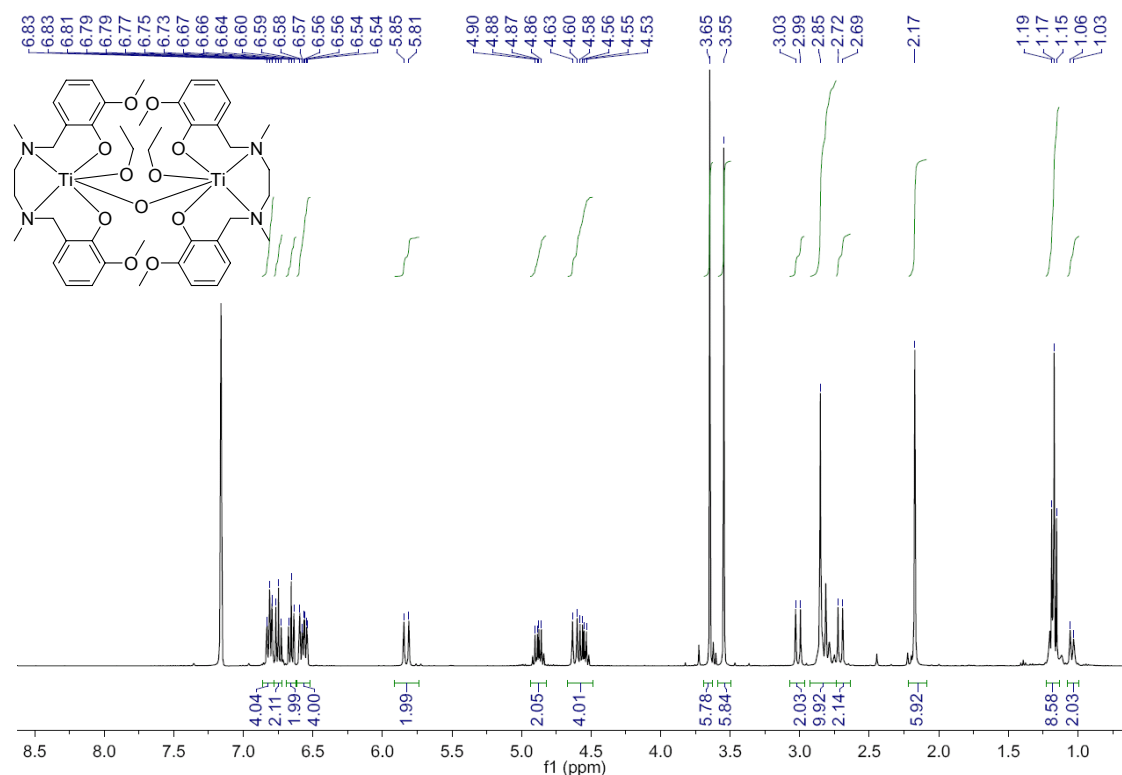
**Abbildung 3.2.10:** ORTEP-Darstellung des partiell hydrolysierten, zweikernigen Komplexes  $[(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$ , thermische Ellipsoide stehen für 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit <sup>[140]</sup>.

Beide Hälften des zweikernigen Komplexes  $[(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$  gleichen in ihrer Geometrie ihren mononuklearen Vorläufern, die Phenolate sind weiterhin trans-diaxial, die Amino- und Oxo-Liganden paarweise cisoid ans Titan gebunden. Auch Bindungswinkel und Längen liegen in einem für die einkernigen Titansalankomplexe typischen Bereich (Tabelle 3.2.14).

**Tabelle 3.2.14:** Ausgewählte Bindungslängen (in Å) und Bindungswinkel (in °) des zweikernigen Komplexes  $[(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$  <sup>[140]</sup>.

$[(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$			
N(1)-Ti(1)	2.342(3)	O(2)-Ti(1)-N(1)	80.22(10)
N(2)-Ti(1)	2.354(3)	O(1)-Ti(1)-N(1)	91.03(10)
N(3)-Ti(2)	2.346(3)	O(10)-Ti(1)-N(2)	91.92(11)
N(4)-Ti(2)	2.343(3)	O(5)-Ti(1)-N(2)	161.38(11)
O(1)-Ti(1)	1.922(2)	O(2)-Ti(1)-N(2)	85.29(10)
O(2)-Ti(1)	1.898(2)	O(1)-Ti(1)-N(2)	81.43(10)
O(3)-Ti(2)	1.900(2)	N(1)-Ti(1)-N(2)	75.24(10)
O(4)-Ti(2)	1.952(2)	O(11)-Ti(2)-O(5)	106.74(11)
O(5)-Ti(2)	1.815(2)	O(11)-Ti(2)-O(3)	93.90(11)
O(5)-Ti(1)	1.822(2)	O(5)-Ti(2)-O(3)	96.73(11)
O(10)-Ti(1)	1.816(2)	O(11)-Ti(2)-O(4)	95.09(11)
O(11)-Ti(2)	1.812(2)	O(5)-Ti(2)-O(4)	93.86(10)
		O(3)-Ti(2)-O(4)	163.53(11)
Ti(2)-O(5)-Ti(1)	169.15(14)	O(11)-Ti(2)-N(4)	165.34(10)
O(10)-Ti(1)-O(5)	106.58(11)	O(5)-Ti(2)-N(4)	87.18(10)
O(10)-Ti(1)-O(2)	90.94(11)	O(3)-Ti(2)-N(4)	79.60(10)
O(5)-Ti(1)-O(2)	96.29(10)	O(4)-Ti(2)-N(4)	88.39(10)
O(10)-Ti(1)-O(1)	94.98(11)	O(11)-Ti(2)-N(3)	90.84(11)
O(5)-Ti(1)-O(1)	94.57(10)	O(5)-Ti(2)-N(3)	162.19(10)
O(2)-Ti(1)-O(1)	165.62(11)	O(3)-Ti(2)-N(3)	84.63(11)
O(10)-Ti(1)-N(1)	164.87(11)	O(4)-Ti(2)-N(3)	81.47(10)
O(5)-Ti(1)-N(1)	86.71(10)	N(4)-Ti(2)-N(3)	75.56(10)

Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der zweikernigen Komplexe sollen im Folgenden am Beispiel des 2-Methoxy-Derivates (Abbildung 3.2.11) erläutert werden.



**Abbildung 3.2.11:** Die  $C_2$ -Symmetrie des zweikernigen Komplexes  $[(\text{Ph}^{2-OMe}N^Me)_2(\text{O}^Et)\text{Ti-O-Ti}(\text{O}^Et)(\text{Ph}^{2-OMe}N^Me)_2]$  wird anhand des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz,  $C_6D_6$ ) deutlich <sup>[140]</sup>.

Es zeigt sich, dass aufgrund der  $C_2$ -Symmetrie beide Hemisphären des Komplexes identische Signale ergeben. Die in der Ausgangsverbindung im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht unterscheidbaren beiden Hälften eines Salanliganden sind nun jedoch magnetisch inäquivalent. So ergeben beispielsweise die vier benzyliischen Protonen eines Salanliganden nun nicht mehr zwei sondern vier Dubletts bei 5.83, 4.62, 3.01 und 2.71 ppm. Eine ähnliche Verdopplung der Signale lässt sich auch für die verbrückenden Ethenprotonen (2x 2.74-2.90, 1.19, 1.04 ppm), die Protonen der Methoxygruppen (3.65, 3.55 ppm) sowie die *N*-Methylprotonen (2.85, 2.17 ppm) zeigen. Hinsichtlich der Ethoxide zeigt die Fixierung im Komplex nur



eine Auswirkung auf die Methylengruppe. Hier unterscheiden sich beide Protonen, was zu zwei Dubletts vom Quartett (4.88, 4.56 ppm) führt. Auch für die labilen Liganden führt die  $C_2$ -Symmetrie zu gleichen Verschiebungen der Liganden beider Komplexhemisphären, es werden keine vier Signalsätze beobachtet. Die Methylgruppen der Ethoxide scheinen nicht fixiert zu sein, die Protonen erscheinen aufgrund der freien Drehbarkeit äquivalent (Triplet bei 1.17 ppm).

Ein vergleichbarer Signalsatz ergab sich auch für den zweiten zweikernigen Komplex  $[(Ph^{5-OMe}N^{Me})_2(O^{Et})Ti-O-Ti(O^{Et})(Ph^{5-OMe}N^{Me})_2]$ , dessen Struktur leider nicht durch eine Röntgenstrukturanalyse gesichert werden konnte. Die Übereinstimmung der NMR-Signale lässt jedoch eine ähnliche Geometrie vermuten.

### 3.2.3 Untersuchungen an Komplexen mit einfachen Alkoxiden als labile Liganden

Alle dargestellten Titansalankomplexe wurden auf ihre Aktivität in den Zelllinien HeLa S3 (Zervixcarzinoma) und Hep G2 (Leberkrebs) mittels eines AlamarBlue-Tests untersucht. In diesen Tests wurden die Zellen mit unterschiedlichen Konzentrationen der Komplexe für 48h inkubiert. Nach dem Anfärben mit AlamarBlue wurde der Anteil der noch lebenden Zellen fluorezenzspektrometrisch bestimmt. Als Referenzsubstanz diente Cisplatin, welches einen  $IC_{50}$ -Wert von  $1.2 \pm 0.4 \mu\text{M}$  in HeLa S3 und  $3.0 \pm 1.3 \mu\text{M}$  in Hep G2 Zellen aufwies. Alle angegebenen  $IC_{50}$ -Werte sind dabei Mittelwerte aus zwei bis vier unabhängigen Experimenten in jeweils vierfacher Wiederholung. Bei  $IC_{50}$ -Werten von  $>300\mu\text{M}$  wurden die Substanzen als inaktiv bezeichnet.

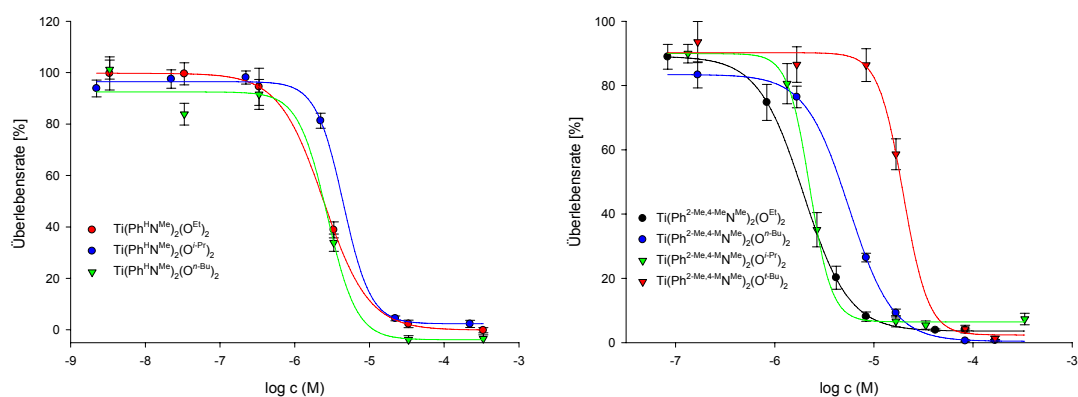
Bei ausgesuchten Komplexen wurde mittels Doppelfärbung und anschließender Durchflusszytometrie das Verhältnis zwischen apoptotischem und nekrotischem Zelltod bestimmt. Für weitergehende Versuche *in vivo* waren diese Experimente von besonderer Bedeutung; die durch nekrotischen Zelltod ausgelösten Entzündungsprozesse können sich hier als besonders problematisch erweisen.

Die Hydrolyse ausgesuchter Komplexe wurde über zeitaufgelöste  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie verfolgt. Hierdurch konnten Informationen über Hydrolysezeiten und gebildete Hydrolyseprodukte erhalten werden.

#### 3.2.3.1 Struktur-Aktivitätsbeziehung von Komplexen der Form $[\text{Ti}(\text{Ph}^{\text{R}^1}\text{N}^{\text{R}^2})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2]$

Für Titansalankomplexe waren zu Beginn dieser Arbeit keinerlei detaillierte Untersuchungen zu Struktur-Aktivitätsbeziehungen bekannt. Deshalb wurden die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  systematisch variiert und der Einfluss elektronischer und sterischer Veränderungen auf die Zytotoxizität der Komplexe untersucht.

In einer ersten Serie wurden mit  $R^1 = \text{H}$  und  $R^2 = \text{Me}$  Komplexe mit möglichst geringem sterischen Anspruch am Salanliganden verwendet und die Alkoxide permutiert. Die  $\text{IC}_{50}$ -Werte aller Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{\text{H}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2]$  mit  $\text{R}^3 = \text{Et}$ , *i*-Pr, *n*-Bu lagen zwischen 2.5 und 4.5  $\mu\text{M}$  (Abbildung 3.2.12, links), die Variation des labilen Liganden hatte so gut wie keinen Einfluss auf die biologische Aktivität der Komplexe. Interessanterweise war dies bei einer zweiten Serie mit Komplexen der Form  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2]$  anders (Abbildung 3.2.12, rechts). Hier war der sterische Anspruch der Komplexe durch die Methylgruppen an den Aromaten etwas erhöht. Dies führte anscheinend zu einer deutlich reduzierten Zytotoxizität für Komplexe mit sterisch anspruchsvollen Alkoxiden. So ist der *tert*-Butoxy-substituierte Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{\text{Me}}\text{N}^{2\text{-Me},4\text{-Me}})_2(\text{O}^{\text{t-Bu}})_2]$  um eine Größenordnung weniger aktiv als sein ethoxysubstituiertes Gegenstück (Tabelle 3.2.15).

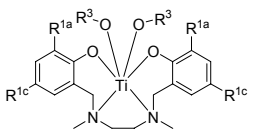


**Abbildung 3.2.12:** Einfluss der labilen Liganden auf die Zytotoxizität bei verändertem sterischem Anspruch des Salanliganden. Gezeigt sind die Überlebensrate von HeLa S3 Zellen nach 48 h Inkubation mit Komplexen  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{\text{H}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2]$  (links,  $\text{R}^3 = \text{Et}$ , *i*-Pr, *n*-Bu) und Komplexen  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2]$  (rechts,  $\text{R}^3 = \text{Et}$ , *i*-Pr, *n*-Bu, *t*-Bu).

In einer dritten Serie wurden Komplexe mit  $\text{R}^1 = 2\text{-}t\text{-Bu}$ ,  $4\text{-}t\text{-Bu}$  und  $\text{R}^2 = \text{Me}$  untersucht. Aus der Literatur war bereits die Inaktivität des Isopropoxy-Komplexes  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-}t\text{-Bu},4\text{-}t\text{-Bu}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{i-Pr}})_2]$  bekannt. Es zeigte sich, dass auch mit deutlich kleineren Alkoxiden wie Ethoxid im Zelltest keinerlei biologische

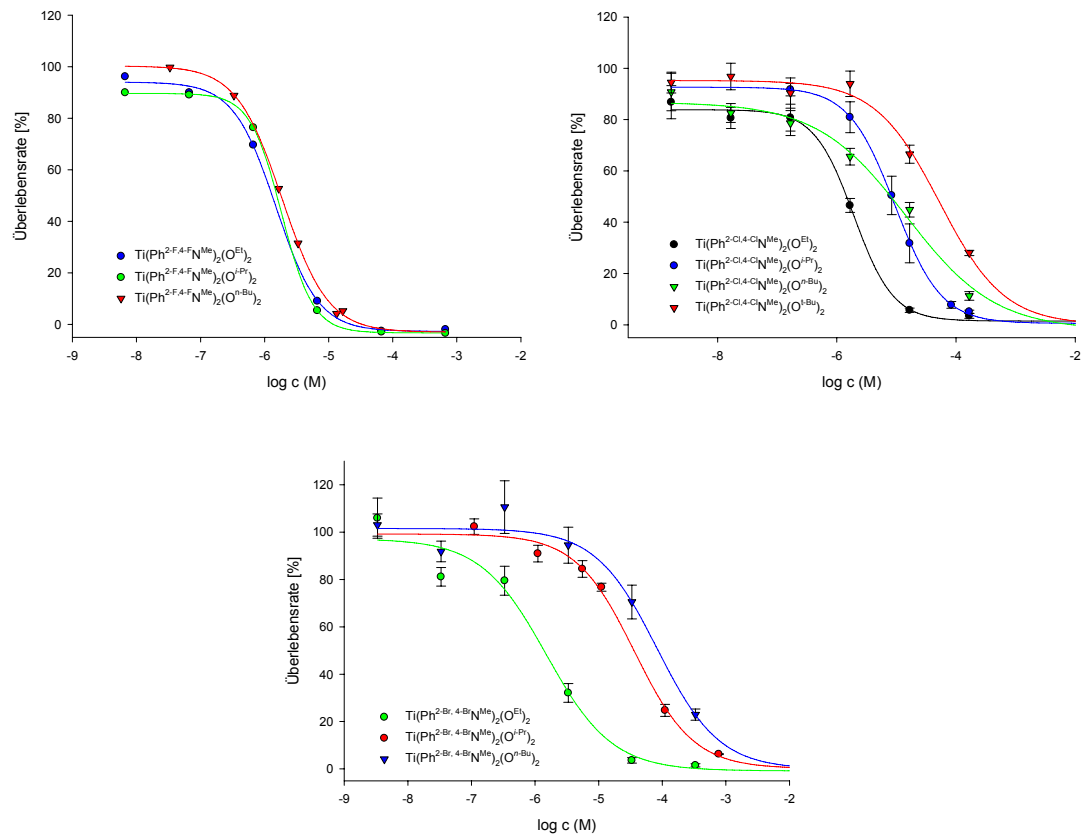
Aktivität erhalten wurde. Die  $IC_{50}$ -Werte aller Komplexe mit Alkylsubstituenten an den aromatischen Ringen sind in Tabelle 3.2.15 zusammengefasst.

**Tabelle 3.2.15:**  $IC_{50}$ -Werte [ $\mu M$ ] von Komplexen mit unterschiedlichem sterischen Anspruch der 2,4-disubstituierten Salanliganden und der Alkoxide im Vergleich. Die Zellen wurden 48 h mit den Komplexen inkubiert, die Ermittlung der Überlebensrate erfolgte mittels des AlamarBlue Tests.

		$R^3 = Et$	$R^3 = i-Pr$	$R^3 = n-Bu$	$R^3 = t-Bu$
		HeLa S3	$R^{1a} = R^{1c} = H$	$2.5 \pm 0.4$	$4.5 \pm 1.3$
$R^{1a} = R^{1c} = Me$	$2.0 \pm 0.3$		$2.3 \pm 0.1$	$5.6 \pm 0.5$	$19.8 \pm 2.4$
$R^{1a} = R^{1c} = t-Bu$	inaktiv		inaktiv	inaktiv	-
Hep G2	$R^{1a} = R^{1c} = H$	$5.2 \pm 1.3$	$5.5 \pm 1.9$	$4.4 \pm 2.6$	-
	$R^{1a} = R^{1c} = Me$	$1.6 \pm 0.3$	$2.1 \pm 0.1$	$5.2 \pm 0.5$	$26.9 \pm 8.6$
	$R^{1a} = R^{1c} = t-Bu$	inaktiv	inaktiv	inaktiv	-

Als nächstes wurde eine Serie von Komplexen mit Halogensubstituenten an den aromatischen Ringen untersucht. Hier sollte neben dem sterischen auch der elektronische Einfluss der Reste  $R^1$  untersucht werden. Wie in den vorhergehenden Versuchen wurde auch hier jeder Salanligand mit verschiedenen Titanalkoxiden kombiniert um den jeweiligen Einfluss der labilen Liganden festzustellen. Im Falle der Komplexe  $[Ti(Ph^{2-F,4-F}N^{Me})_2(O^{R^3})_2]$  mit dem 2,4-Difluorosalanliganden hatte eine solche Variation der Alkoxide keinen Einfluss auf die Zytotoxizität. Mit  $IC_{50}$ -Werten zwischen 1.3 und 1.6  $\mu M$  waren diese Komplexe alle gleichermaßen hochaktiv. Wie in den vorangegangenen Experimenten mit alkylsubstituierten Salanliganden änderte sich dies auch bei Komplexen der halogensubstituierten

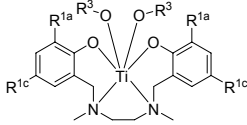
Salanliganden mit steigendem sterischen Anspruch des Substituenten am Aromaten (Abbildung 3.2.13).



**Abbildung 3.2.13:** Nur bei sterisch anspruchsvollen Salanliganden spielt die Größe des Alkoxides eine entscheidende Rolle für die biologische Aktivität der Komplexe. So sind die Überlebensrate von HeLa S3 Zellen nach Inkubation mit den Fluorokomplexen  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-F,4-F}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2]$  (links,  $\text{R}^3 = \text{Et}, i\text{-Pr}, n\text{-Bu}$ ) von den verwendeten Alkoxiden  $\text{OR}^3$  unabhängig. Bei den Chlorokomplexen  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{Cl},4-\text{Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2]$  (rechts,  $\text{R}^3 = \text{Et}, i\text{-Pr}, n\text{-Bu}, t\text{-Bu}$ ) und Bromokomplexen  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{Br},4-\text{Br}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2]$  (unten,  $\text{R}^3 = \text{Et}, i\text{-Pr}, n\text{-Bu}$ ) sinkt die Aktivität hingegen mit zunehmender Größe der Alkoxide.

So war innerhalb einer Serie von Komplexen mit 2,4-Dichlorosalanliganden der Ethoxid-Komplex um mehr als den Faktor 40 aktiver als der entsprechende *tert*-Butoxid-Komplex. Bei dem sterisch anspruchsvollsten 2,4-Dibromosalanliganden war der Effekt sogar noch deutlicher. Während hier der Ethoxid-Komplex mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 1.3  $\mu$ M hochaktiv war, zeigt schon der *n*-Butoxid-Komplex mit 45.5  $\mu$ M nur noch moderate biologische Aktivität. Der *tert*-Butylkomplex schließlich war vollständig inaktiv (Tabelle 3.2.16).

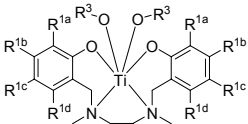
**Tabelle 3.2.16:** Mit steigendem sterischem Anspruch der Salanliganden steigt der Einfluss der verwendeten Alkoxide. Gezeigt ist dies an den  $IC_{50}$ -Werte [ $\mu$ M] der Komplexe  $[Ti(Ph^{R^1}N^{Me})_2(O^{R^3})_2]$  (mit  $R^1 = F, Cl, Br$  und  $R^3 = Et, i-Pr, n-Bu, t-Bu$ ) in HeLa S3 und Hep G2 Zellen.

		$R^3 = Et$	$R^3 = i-Pr$	$R^3 = n-Bu$	$R^3 = t-Bu$
		HeLa S3	$R^{1a} = R^{1c} = F$ $R^{1a} = R^{1c} = Cl$ $R^{1a} = R^{1c} = Br$	$1.3 \pm 0.4$ $1.0 \pm 0.2$ $1.3 \pm 0.4$	$1.6 \pm 0.1$ $5.3 \pm 0.2$ $13.0 \pm 1$
Hep G2	$R^{1a} = R^{1c} = F$ $R^{1a} = R^{1c} = Cl$ $R^{1a} = R^{1c} = Br$	$1.8 \pm 0.3$ $1.9 \pm 0.3$ $1.5 \pm 0.6$	$2.2 \pm 0.1$ $4.0 \pm 0.2$ $40 \pm 6$	$1.5 \pm 0.4$ $14.6 \pm 6.0$ $83.6 \pm 33.5$	- $53.2 \pm 14.5$ inaktiv

Diese Versuche an Komplexen mit *N*-methylierten Salanliganden zeigen, dass nicht nur der sterische Anspruch der Salanliganden sondern auch die Größe und der Verzweigungsgrad der labilen Alkoxide von entscheidender Bedeutung für die Zytotoxizität ist. Bei gleichem Salanliganden war in allen Fällen der Komplex mit Ethanolat als kleinstem verwendetem Alkoxid am aktivsten. Des Weiteren scheinen diese beiden Faktoren miteinander verknüpft zu sein. So ist der Einfluss des Alkoxids umso größer, je größer der

sterische Anspruch der Substituenten am Aromaten ist. Dieser Effekt wurde sowohl bei Alkyl- als auch bei Halogensubstituenten festgestellt. Er scheint unabhängig von den elektronischen Eigenschaften der verwendeten Reste zu sein. Bei der Verwendung von Methoxygruppen als Substituenten mit deutlich ausgeprägtem +M-Effekt wurden keine deutlich abweichenden Aktivitäten erhalten. So wurden Komplexe mit jeweils einem Methoxyrest in verschiedenen Positionen an den Aromaten synthetisiert. Wie aus Tabelle 3.2.17 ersichtlich ist, zeigen auch diese Komplexe  $IC_{50}$ -Werte im einstelligen mikromolaren Bereich.

**Tabelle 3.2.17:** Aufgeführt sind die  $IC_{50}$ -Werte [ $\mu M$ ] verschiedener methoxysubstituierter Komplexe in HeLa S3 und Hep G2 Zellen. Die Zellen wurden 48 h mit den Komplexen inkubiert, die Ermittlung der Überlebensrate erfolgte mittels des AlamarBlue Tests <sup>[140]</sup>.

		$R^3 = Et$	$R^3 = i-Pr$	$R^3 = n-Bu$
		HeLa S3	$R^{1a} = OMe, R^{1b} = R^{1c} = R^{1d} = H$	$6.2 \pm 0.5$
$R^{1b} = OMe, R^{1a} = R^{1c} = R^{1d} = H$	$4.2 \pm 0.8$		$3.9 \pm 0.6$	$1.8 \pm 0.4$
$R^{1c} = OMe, R^{1a} = R^{1b} = R^{1d} = H$	$4.0 \pm 0.6$		$3.2 \pm 0.8$	$3.0 \pm 0.6$
$R^{1d} = OMe, R^{1a} = R^{1b} = R^{1c} = H$	$6.2 \pm 0.4$		$7.5 \pm 4.3$	-
Hep G2	$R^{1a} = OMe, R^{1b} = R^{1c} = R^{1d} = H$	$13.0 \pm 1.7$	$4.7 \pm 1.2$	$3.1 \pm 0.4$
	$R^{1b} = OMe, R^{1a} = R^{1c} = R^{1d} = H$	$6.1 \pm 0.7$	$7.2 \pm 1.2$	$2.9 \pm 0.5$
	$R^{1c} = OMe, R^{1a} = R^{1b} = R^{1d} = H$	$5.4 \pm 0.8$	$3.5 \pm 1.0$	$3.3 \pm 0.4$
	$R^{1d} = OMe, R^{1a} = R^{1b} = R^{1c} = H$	$7.6 \pm 3.4$	$6.4 \pm 2.3$	-

Eine Besonderheit der Komplexe mit Methoxysubstituenten am Aromaten wird aus den in Tabelle 3.2.17 aufgeführten Ergebnissen ersichtlich. Bei dieser Substanzklasse scheint der Einfluss der labilen Liganden vernachlässigbar zu sein. Dies kann zwei Gründe haben. Zum einen könnte

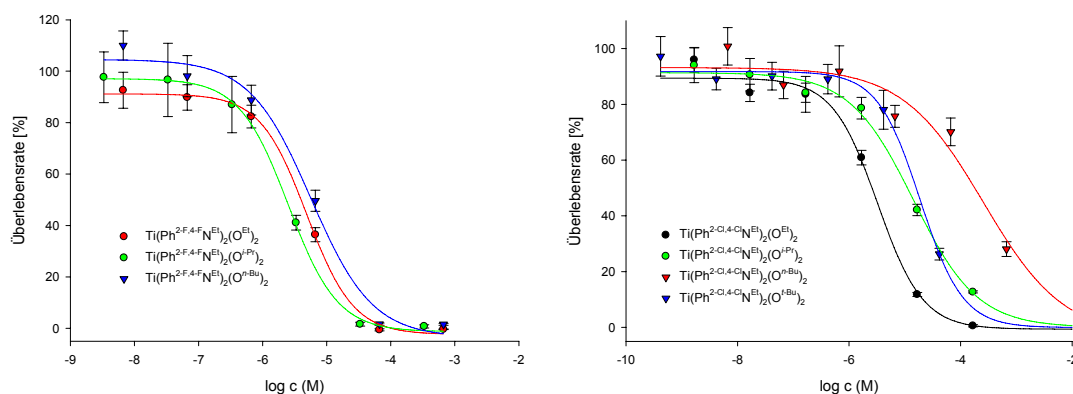
der Schwellenwert der Gesamtgröße des Komplexes aufgrund des relativ kleinen Methoxyrestes bei keinem der verwendeten Reste  $R^3$  überschritten werden. Zum anderen sind diese Komplexe um ein Vielfaches hydrolyseempfindlicher als alle bisher besprochenen (siehe Kapitel 3.2.3.3). Hier könnten also die labilen Liganden vollständig verloren gehen, bevor der Komplex seine biologische Wirkung ausübt. So hätte die Größe des Alkoxides keinen Einfluss auf dessen Aktivität.

In weiteren Versuchen wurde nun der sterische Anspruch des Restes  $R^2$  an den verbrückenden Stickstoffatomen schrittweise vergrößert.

Zuerst wurden dazu Komplexe mit  $R^2 = \text{Et}$  untersucht. Im Zeitraum dieser Arbeit wurde von Tshuva und Mitarbeitern gezeigt, dass ein ähnlicher Komplex mit 3,4-dimethylsubstituierten Aromaten und Isopropoxiden als labilen Liganden keinerlei biologische Aktivität aufweist.<sup>[117]</sup> In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen zeigte auch der Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{Me},4-\text{Me}}\text{N}^{\text{Et}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  keine zytotoxischen Eigenschaften. Erwartungsgemäß galt dies auch für die entsprechenden Komplexe mit den noch größeren *n*-Butoxy- und *tert*-Butoxyresten. Den deutlich interessanteren Fall stellt der entsprechende Ethoxid-Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{Me},4-\text{Me}}\text{N}^{\text{Et}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  dar. Mit einem  $\text{IC}_{50}$ -Wert von  $\sim 25 \mu\text{M}$  zeigte dieser Komplex sowohl in HeLa S3 als auch in Hep G2 Zellen eine moderate Zytotoxizität; durch eine geringfügige Verkleinerung des labilen Liganden konnte hier aus einem inaktiven ein biologisch aktiver Komplex erhalten werden. Die Aktivitäten all dieser Komplexe waren im Vergleich zu den entsprechenden Komplexen mit  $R^3 = \text{Me}$  deutlich reduziert. Diese Tatsache lässt vermuten, dass auch der sterische Anspruch der Reste an den verbrückenden Stickstoffatomen für die Aktivität der Komplexe wichtig ist. Untersuchungen mit 2,4-dichlorosubstituierten Salanliganden mit  $R^3 = \text{Et}$  konnten diese Vermutung bestätigen. So zeigte beispielsweise der Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{Cl},4-\text{Cl}}\text{N}^{\text{Et}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$  mit einem  $\text{IC}_{50}$ -Wert von über  $200 \mu\text{M}$  nur eine schwache biologische Aktivität, während der entsprechende *N*-methylierte Komplex um mehr als eine Größenordnung zytotoxischer war. Im Vergleich mit den *N*-methylierten Komplexen war weiterhin auffällig, dass der Einfluss der Alkoxide auf die

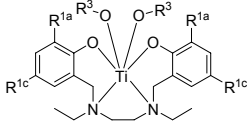


Zytotoxizität um ein Mehrfaches größer war. Es scheint, als würde die Aktivität der Komplexe vom kumulierten sterischen Anspruch der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  abhängen. So lassen sich auch die Beobachtungen an einer Serie von Komplexen mit 2,4-difluorosubstituierten, *N*-ethylierten Salanliganden erklären. Diese zeigen, unabhängig vom Alkoxid, hohe Zytotoxizitäten mit  $IC_{50}$ -Werten zwischen 2.7 und 4.9  $\mu\text{M}$  in HeLa S3 Zellen. Durch den geringen sterischen Anspruch des Fluororestes sind diese Komplexe mit sterisch anspruchsvollen Resten  $R^2$  und  $R^3$  noch aktiv (Abbildung 3.2.14, Tabelle 3.2.18). Es existiert anscheinend ein unteres Limit der Gesamtgröße. Unterhalb dieses Schwellenwertes kann der sterische Anspruch der Komplexe ohne nennenswerte Auswirkungen auf die biologische Aktivität verändert werden. Exemplarisch kann dies an einem der kleinsten untersuchten Komplexe,  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  gezeigt werden. Kleinere Änderungen am Salanliganden, entweder an den Aromaten (F gegen Cl) oder den verbrückenden Stickstoffatomen (Me gegen Et) beeinflussen die biologische Aktivität ebenso wenig wie die Variation der Alkoxide.



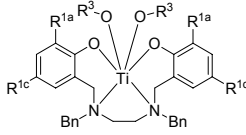
**Abbildung 3.2.14:** Vergleich der Überlebensraten von HeLa S3 Zellen nach 48 h Inkubation mit verschiedenen Fluorokomplexen  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Et}})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2]$  (links,  $R^3 = \text{Et}$ ,  $i\text{-Pr}$ ,  $n\text{-Bu}$ ) und Chlorokomplexen  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2]$  (rechts,  $R^3 = \text{Et}$ ,  $i\text{-Pr}$ ,  $n\text{-Bu}$ ,  $t\text{-Bu}$ )

**Tabelle 3.2.18:** Trotz des sterisch anspruchsvolleren Restes an den verbrückenden Stickstoffatomen zeigen einige Komplexe der Form  $[Ti(Ph^{R^1}N^{Et})_2(O^{R^3})_2]$   $IC_{50}$ -Werte  $[\mu M]$  im einstelligen mikromolaren Bereich. Der Einfluss der Alkoxide ist im Falle der Methyl- und Chlorokomplexe ausgeprägt, im Falle der Fluorokomplexe negierbar.

		$R^3 = Et$	$R^3 = i-Pr$	$R^3 = n-Bu$	$R^3 = t-Bu$
		HeLa S3	$R^{1a} = R^{1c} = Me$	$25.0 \pm 6.7$	inaktiv
$R^{1a} = R^{1c} = F$	$2.7 \pm 0.6$		$2.3 \pm 0.4$	$4.9 \pm 0.9$	-
$R^{1a} = R^{1c} = Cl$	$2.9 \pm 0.8$		$7.1 \pm 1.7$	$239.0 \pm 41.1$	inaktiv
Hep G2	$R^{1a} = R^{1c} = Me$	$24.4 \pm 8.7$	inaktiv	inaktiv	inaktiv
	$R^{1a} = R^{1c} = F$	$4.9 \pm 0.9$	$2.5 \pm 1.1$	$5.7 \pm 1.6$	-
	$R^{1a} = R^{1c} = Cl$	$3.4 \pm 0.9$	$14.3 \pm 4.0$	$256.6 \pm 82.7$	inaktiv

Im Folgenden wurden Komplexe mit  $R^3 = Bn$  hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität untersucht. Ziel war herauszufinden, ob zumindest mit kleinen Alkoxiden und Substituenten an den Aromaten ein so großer Rest noch toleriert wird. Wie aus Tabelle 3.2.19 ersichtlich, war nur der kleinste Komplex mit Fluoriden an den aromatischen Ringen und Ethoxiden als labilen Liganden noch aktiv. Sein  $IC_{50}$ -Wert lag bei  $\sim 10 \mu M$  in beiden verwendeten Zelllinien.

**Tabelle 3.2.19:**  $IC_{50}$ -Werte [ $\mu M$ ] einer Serie *N*-benzylierter Komplexe. Einzig der kleinste Komplex  $[Ti(Ph^{2-F,4-F}N^{Bn})_2(O^{Et})_2]$  ist noch biologisch aktiv.

		$R^3 = Et$	$R^3 = i-Pr$	$R^3 = n-Bu$	$R^3 = t-Bu$
		HeLa S3	$R^{1a} = R^{1c} = Me$	inaktiv	inaktiv
$R^{1a} = R^{1c} = F$	$10.8 \pm 3.4$		inaktiv	-	-
$R^{1a} = R^{1c} = Cl$	inaktiv		inaktiv	inaktiv	inaktiv
Hep G2	$R^{1a} = R^{1c} = Me$	inaktiv	inaktiv	inaktiv	-
	$R^{1a} = R^{1c} = F$	$9.86 \pm 5.7$	inaktiv	-	-
	$R^{1a} = R^{1c} = Cl$	inaktiv	inaktiv	inaktiv	inaktiv

Aus den bisherigen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass sowohl der sterische Anspruch der Salanliganden als auch die Größe der Alkoxide für die biologische Aktivität von Bedeutung sind. Beide Effekte können nicht unabhängig voneinander betrachtet werden. So führt bei sterisch anspruchsvollen Salanliganden der Wechsel hin zu größeren Alkoxiden zum teilweisen oder vollständigen Verlust der biologischen Aktivität. Bei kleinen Salanliganden hat eine derartige Variation nur geringe oder keine Auswirkungen. Es scheint also die Gesamtgröße des Komplexes entscheidend für dessen Zytotoxizität zu sein. Im Rahmen dieser Arbeit konnte nicht geklärt werden, warum sich der sterische Anspruch negativ auf die biologische Aktivität auswirkt. So könnten sowohl der Transport über die Zellmembran als auch intrazelluläre Transportmechanismen zum Wirkort oder Interaktionen an der zellulären Zielstruktur durch zu große Substituenten unterbunden werden.

Die bisherigen Versuche erlauben noch keine Aussage darüber, ob und wie sich die Position der Substituenten an den Aromaten auf die Zytotoxizität der Komplexe auswirkt. Für weitergehende Versuche ist dies jedoch von Bedeutung. Werden an einer dieser Positionen auch große Reste toleriert,

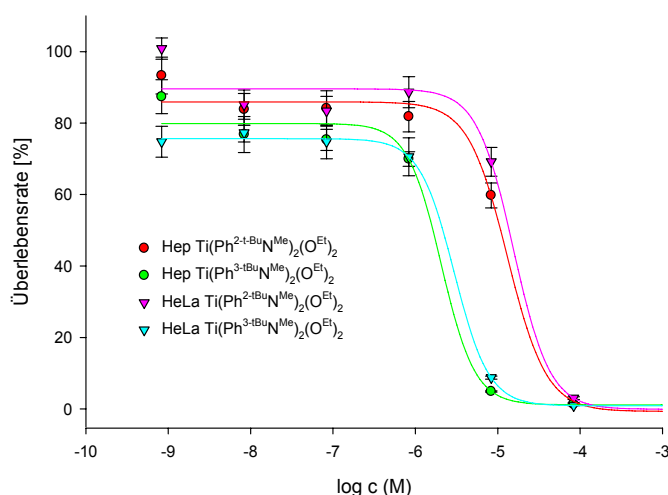
könnten hier z.B. Fluoreszenzmarker eingeführt werden um, sowohl die Aufnahme der Komplexe in die Zellen als auch das Verhalten innerhalb der Zellen mittels Fluoreszenzmikroskopie genauer zu studieren.

Deshalb wurden die biologischen Aktivitäten von Komplexen gegenübergestellt, die sich ausschließlich in der Position der Substituenten am Aromaten unterscheiden. In einer ersten Serie solcher Stellungsisomere wurden Komplexe der Form  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-}t\text{-Bu}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2]$  mit Komplexen der Form  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-}t\text{-Bu},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2]$  verglichen. Als Alkoxide kamen Ethanolat und Isopropanolat zum Einsatz. Erstaunlicherweise liegt die Zytotoxizität von  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-}t\text{-Bu}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  mit 2.2  $\mu\text{M}$  in HeLa S3 Zellen im gleichen Bereich wie die des 4-Methyl-Analogen  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$ . Die größere *tert*-Butylgruppe in *para*-Position zum phenolischen Sauerstoff scheint die Gesamtgröße des Komplexes nicht ausreichend zu erhöhen um einen signifikanten Einfluss auf die biologische Aktivität zu haben. Anders ist dies beim Isopropoxid-Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-}t\text{-Bu}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$ . Hier wurde der Schwellenwert der Gesamtgröße des Komplexes überschritten, der Komplex weist nur noch ein Fünftel der biologischen Aktivität des entsprechenden Dimethylkomplexes  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  auf. Interessant ist nun der Vergleich mit den Komplexen der Form  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-}t\text{-Bu},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2]$  (Tabelle 3.2.20). Hier befindet sich die voluminöse *tert*-Butylgruppe in *ortho*-Position zum phenolischen Sauerstoff und damit in direkter Nachbarschaft des Titanzentrums. Weder mit Ethoxy- noch mit Isopropoxyliganden zeigten diese Komplexe nennenswerte Aktivität in einer der beiden Zelllinien. Die Position der Substituenten am Aromaten übt also einen entscheidenden Einfluss auf die biologische Aktivität der Komplexe aus. Befinden sich sterisch anspruchsvolle Reste nahe dem phenolischen Sauerstoff und damit in der Nähe des Titanzentrums so scheint der negative Einfluss auf die Zytotoxizität deutlich größer als bei großen Resten in peripherer Lage.

**Tabelle 3.2.20:** Die Position sterisch anspruchsvoller Substituenten ist von entscheidender Bedeutung für die biologische Aktivität der Komplexe. Vergleichend dargestellt sind die  $IC_{50}$ -Werte [ $\mu M$ ] von Komplexen mit je einem *tert*-Butyl- und einem Methylsubstituenten. Mit *tert*-Butylgruppen in 4-Position ergeben sich  $IC_{50}$ -Werte im niedrigen mikromolaren Bereich, entsprechende Komplexe mit *tert*-Butylgruppen in 2-Position sind inaktiv. <sup>[141]</sup>

Komplex	$IC_{50}$ (HeLa S3 in $\mu M$ )	$IC_{50}$ (Hep G2 in $\mu M$ )
$[Ti(Ph^{2-t-Bu,4-Me}N^{Me})_2(O^{Et})_2]$	inaktiv	inaktiv
$[Ti(Ph^{2-t-Bu,4-Me}N^{Me})_2(O^{i-Pr})_2]$	inaktiv	inaktiv
$[Ti(Ph^{2-Me,4-t-Bu}N^{Me})_2(O^{Et})_2]$	$2.2 \pm 1.0$	$3.3 \pm 1.8$
$[Ti(Ph^{2-Me,4-t-Bu}N^{Me})_2(O^{i-Pr})_2]$	$9.9 \pm 2.5$	$15.3 \pm 2.9$

Der gleiche Trend konnte auch bei Komplexen mit monosubstituierten Aromaten beobachtet werden. Hierzu wurde die Zytotoxizität von Komplexen mit *tert*-Butylgruppen in 2- oder 3-Position am Aromaten verglichen (Abbildung 3.2.15).



**Abbildung 3.2.15:** Anhand der Überlebensrate von HeLa S3 und Hep G2 Zellen nach Inkubation mit Komplexen  $[Ti(Ph^{2-t-Bu}N^{Me})_2(O^{Et})_2]$  und  $[Ti(Ph^{3-t-Bu}N^{Me})_2(O^{Et})_2]$  wird der Einfluss der Position sterisch anspruchsvoller Substituenten deutlich.

Wie auch aus Tabelle 3.2.21 ersichtlich wird, führt schon diese geringe Variation zu einem enormen Effekt auf die biologische Aktivität.

**Tabelle 3.2.21:** Gegenüberstellung der  $IC_{50}$ -Werte [ $\mu M$ ] von Komplexen mit *tert*-Butylgruppen in 2- oder 3-Position. Während die Isopropoxid-tragenden Komplexe in beiden Fällen inaktiv sind, zeigt sich bei den Ethoxidkomplexen eine starke Abhängigkeit der biologischen Aktivität von der Position der sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylgruppe <sup>[141]</sup>.

Komplex	$IC_{50}$ (HeLa S3)	$IC_{50}$ (Hep G2)
$[Ti(Ph^{2-t-Bu}N^{Me})_2(O^{Et})_2]$	$15.5 \pm 4.7$	$13.1 \pm 3.6$
$[Ti(Ph^{2-t-Bu}N^{Me})_2(O^{i-Pr})_2]$	-	-
$[Ti(Ph^{3-t-Bu}N^{Me})_2(O^{Et})_2]$	$3.0 \pm 1.4$	$2.1 \pm 1.1$
$[Ti(Ph^{3-t-Bu}N^{Me})_2(O^{i-Pr})_2]$	-	-

So ist Komplex  $[Ti(Ph^{3-t-Bu}N^{Me})_2(O^{Et})_2]$  mit der *tert*-Butylgruppe in *meta*-Stellung zum phenolischen Sauerstoff um mehr als das fünffache toxischer als Komplex  $[Ti(Ph^{2-t-Bu}N^{Me})_2(O^{Et})_2]$  mit *ortho*-ständigem Substituenten. In beiden Fällen zeigen die Komplexe mit Isopropoxyresten als labilen Liganden keine Aktivität.

Aus den Ergebnissen zu Titansalankomplexen mit nicht chelatisierenden Alkoxiden als labilen Liganden lassen sich somit einige Struktur-Wirkungs-Beziehungen ableiten. So ist der sterische Anspruch der Substituenten entscheidend, elektronische Einflüsse können weitestgehend vernachlässigt werden. Große Reste am Salanliganden, egal ob an den verbrückenden Stickstoffen oder den Aromaten, wirken sich negativ auf die biologische Aktivität aus. Bei den Resten an den Aromaten spielt hierbei die Position eine entscheidende Rolle. Der Einfluss der Reste ist umso größer, je näher sich die Substituenten am Titanzentrum befinden. Des Weiteren ist auch der sterische Anspruch der Alkoxide entscheidend. Auch hier führen große Reste zu einer verminderten Aktivität der Komplexe. Interessanterweise

beeinflussen sich die Effekte am stabilen und den labilen Liganden gegenseitig. Bei sterisch anspruchsvollen Salanliganden führen größere Alkoxide zum teilweisen oder vollständigen Verlust der biologischen Aktivität, während bei kleinen Salanliganden eine derartige Variation nur geringe oder keine Auswirkungen zeigt. Anhand einer Auswahl verschieden substituierter Komplexe wird dies in Tabelle 3.2.22 nochmals verdeutlicht.

**Tabelle 3.2.22:**  $IC_{50}$ -Werte [ $\mu M$ ] in HeLa S3 einer Auswahl verschiedener Titansalankomplexe mit systematisch veränderter Größe der Alkoxide und Salanliganden. Sowohl ein erhöhter sterischer Anspruch der Alkoxide als auch der Salanliganden führt zu einer Verminderung der biologischen Aktivität.

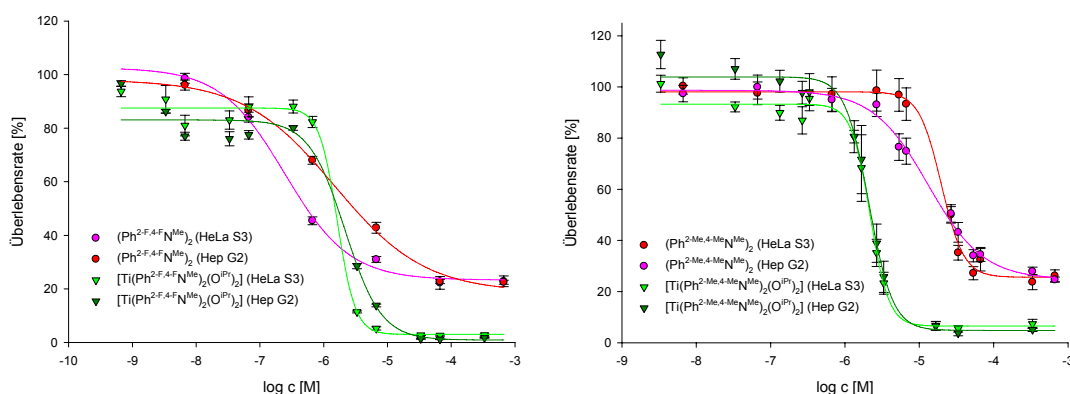
		$R^3 = Et$	$R^3 = i-Pr$	$R^3 = n-Bu$	$R^3 = t-Bu$
$R^2 = Me$	$R^{1a} = R^{1c} = F$	$1.3 \pm 0.4$	$1.6 \pm 0.1$	$1.4 \pm 0.6$	-
	$R^{1a} = R^{1c} = Cl$	$1.0 \pm 0.2$	$5.3 \pm 0.2$	$8.4 \pm 2.0$	$41.4 \pm 6.6$
	$R^{1a} = R^{1c} = Me$	$2.0 \pm 0.3$	$2.3 \pm 0.1$	$5.6 \pm 0.5$	$19.8 \pm 2.4$
$R^2 = Et$	$R^{1a} = R^{1c} = F$	$2.7 \pm 0.6$	$2.3 \pm 0.4$	$4.9 \pm 0.9$	-
	$R^{1a} = R^{1c} = Cl$	$2.9 \pm 0.8$	$7.1 \pm 1.7$	$239.0 \pm 41.1$	inaktiv
	$R^{1a} = R^{1c} = Me$	$25.0 \pm 6.7$	inaktiv	inaktiv	inaktiv
$R^2 = Bn$	$R^{1a} = R^{1c} = F$	$10.8 \pm 3.3$	inaktiv	-	-
	$R^{1a} = R^{1c} = Cl$	inaktiv	inaktiv	inaktiv	inaktiv
	$R^{1a} = R^{1c} = Me$	inaktiv	inaktiv	inaktiv	-

Es scheint ein Schwellenwert für die noch tolerierte Gesamtgröße eines Titansalankomplexes zu existieren. Unterhalb dieses Schwellenwertes kann der sterische Anspruch der Komplexe ohne nennenswerte Auswirkungen auf die biologische Aktivität verändert werden. Eine weitere Verringerung des sterischen Anspruchs dieser Komplexe führt dementsprechend wahrscheinlich nicht zu einer Aktivitätssteigerung. Somit sind auch künftig

keine Titansalankomplexe dieser Art mit  $IC_{50}$ -Werten deutlich unter  $1 \mu M$  zu erwarten.

### 3.2.3.2 Ligamentoxizität:

Bei bioaktiven Metallkomplexen stellt sich häufig die Frage, ob die beobachteten biologischen Wirkungen wirklich auf einer metallgebundenen Spezies beruhen, oder ob vielmehr der durch Hydrolyse freigesetzte Ligand für die festgestellten Effekte verantwortlich ist.<sup>[129]</sup> Um dieser Fragestellung nachzugehen, wurden zusätzlich zu den Titansalankomplexen auch ausgewählte Liganden hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität untersucht. Abhängig von ihren Substituenten am Aromaten können diese in alkyl-, halogen- und methoxysubstituierte Liganden unterteilt werden. Die alkyl- und methoxysubstituierten Komplexe sind dabei weit weniger zytotoxisch als die aus ihnen resultierenden Titankomplexe, während die halogensubstituierten Liganden auch selbst hoch aktiv sind. In Abbildung 3.2.16 ist dies für die Liganden  $(Ph^{2-F,4-F}N^{Me})_2$  (links) und  $(Ph^{2-Me,4-Me}N^{Me})_2$  (rechts) sowie die entsprechenden Titankomplexe beispielhaft gezeigt.



**Abbildung 3.2.16:** Vergleich der biologischen Aktivität der Liganden  $(Ph^{2-Me,4-Me}N^{Me})_2$  (links, rot und magenta) und  $(Ph^{2-F,4-F}N^{Me})_2$  (rechts, rot und magenta) mit den entsprechenden Titanisopropoxylenen  $[Ti(Ph^{2-Me,4-Me}N^{Me})_2(O^{i-Pr})_2]$  (links, hell- und dunkelgrün) und  $[Ti(Ph^{2-F,4-F}N^{Me})_2(O^{i-Pr})_2]$  (rechts, hell- und dunkelgrün) in HeLa S3 und Hep G2 Zellen



Betrachtet man die Dosis-Wirkungs-Kurven der Liganden, fällt auf, dass auch bei sehr hohen Konzentrationen ca. 25% der Zellen nicht abgetötet werden. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Liganden die Zellen nicht abtöten, sondern nur deren Wachstum inhibieren. Bei hohen Ligandkonzentrationen werden nach 48 h Inkubation demnach nur die anfangs eingesäten Zellen als lebend angefärbt. Bei einer Verdopplungszeit von 24 h wären dies in etwa 25 % der Zellzahl der unbehandelten Kontrolle. Die Hypothese wird auch durch eine weitere Beobachtung gestützt: Werden die Liganden hinsichtlich des von ihnen ausgelösten Zelltodes mittels Doppelfärbung durch PI und Annexin-FITC untersucht, so konnten auch bei hohen Konzentrationen keine nekrotischen oder apoptotischen Zellen nachgewiesen werden. Zusammen mit der Beobachtung, dass die labilen Alkoxide einen starken Einfluss auf die biologische Aktivität haben, zeigen diese Ergebnisse, dass die Aktivität der Komplexe nicht auf der Zytotoxizität des durch Hydrolyse freigesetzten Liganden beruht. Welche Rolle die Hydrolyse der Komplexe für die biologische Aktivität spielt, soll im folgenden Kapitel dargelegt werden.

### 3.2.3.3 Hydrolysestabilität von Komplexen der Form $\text{Ti}(\text{Ph}^{\text{R}^1}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2$

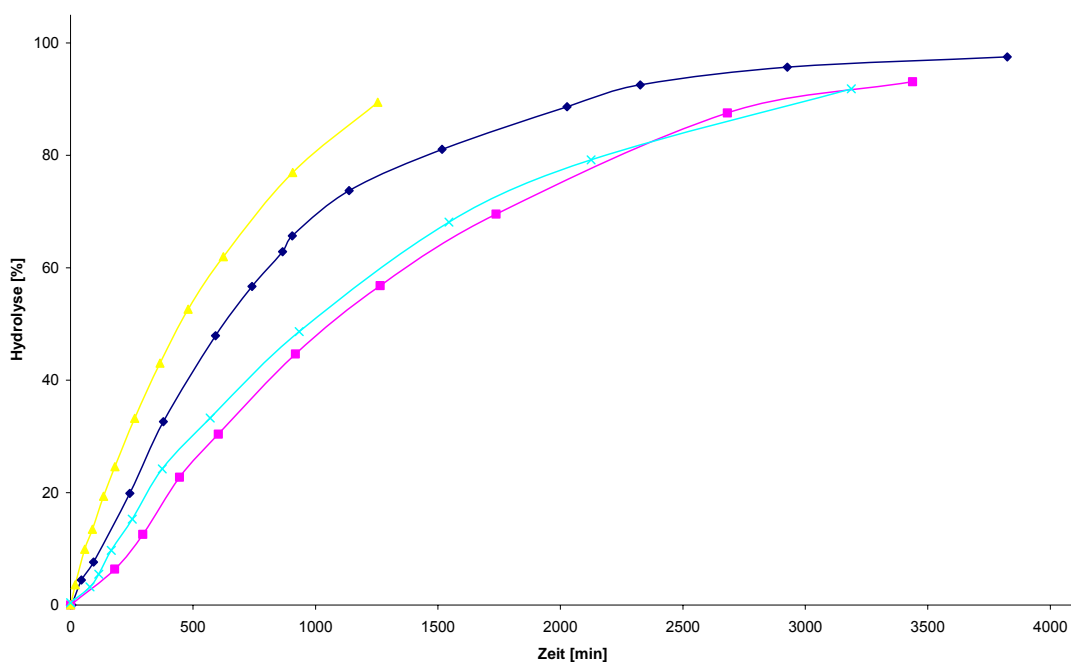
Über die Aufnahme in die Zelle und den Wirkmechanismus der Titansalankomplexe ist nur sehr wenig bekannt, einzig eine Beteiligung von Transferrin am Transport dieser Komplexe scheint unwahrscheinlich<sup>[72]</sup>. So ist auch völlig unklar, welche Interaktionen durch einen erhöhten sterischen Anspruch um das Titanzentrum gestört werden und was zu einer verminderten Aktivität größerer Komplexe führt. Die sterische Abschirmung des Titans könnte beispielsweise die Reaktion mit Wasser oder Biomolekülen wie Albumin beeinflussen. Hinsichtlich der Reaktion mit Wasser würden sich hieraus zwei mögliche Erklärungsansätze für die höhere biologische Aktivität kleiner Komplexe ergeben. Sollten die Komplexe selbst die aktive Spezies darstellen, könnten größere Reste zu einer schnelleren Hydrolyse und damit zu Entstehung nicht mehr zytotoxischer Produkte

führen. Die Hydrolyse wäre in diesem Fall ein Inaktivierungsmechanismus. Sollte der Komplex hingegen nicht die aktive Spezies darstellen, so könnte er analog Cisplatin eine Art *prodrug* darstellen und durch teilweise oder vollständige Hydrolyse aktiviert werden. Die Hydrolyse wäre in diesem Fall ein Aktivierungsmechanismus, der eventuell durch sterisch zu anspruchsvolle Reste am Komplex unterbunden wird.

Um diese Zusammenhänge zu untersuchen wurde im Folgenden der Einfluss der Substituenten an den aromatischen Ringen sowie der Alkoxide auf das Hydrolyseverhalten untersucht.

Mittels zeitaufgelöster  $^1\text{H-NMR}$ -Studien konnten nicht nur die Halbwertszeiten bestimmt werden, sondern auch Rückschlüsse auf die entstandenen Produkte gezogen werden. Die Versuche wurden in einer Mischung von 95%  $[\text{D}_8]\text{THF}$ , 4.8%  $\text{D}_2\text{O}$  und 0.2%  $\text{DMSO}$  bei  $37^\circ\text{C}$  durchgeführt. Die Konzentration der Komplexe betrug 20 mM. Zur Auswertung der erhaltenen Spektren wurden die Abnahme von mindestens zwei Signalen des intakten Komplexes sowie die Zunahme der Signale der freien Alkoxygruppen gegen die Zeit aufgetragen. Als interner Standard zur Normierung der Integrale wurde das zugegebene  $\text{DMSO}$  verwendet. Die so erhaltenen Daten können natürlich die Hydrolyse in komplexen biologischen Systemen nur unvollständig simulieren. Sie eignen sich aber sehr gut, um die Hydrolysestabilität verschiedener Komplexe unter definierten Bedingungen zu vergleichen und den Einfluss der Substituenten auf das relative Hydrolyseverhalten zu untersuchen.

In einer ersten Versuchsreihe wurde der Einfluss der labilen Alkoxide auf das Hydrolyseverhalten der Komplexe studiert. Untersucht wurden Komplexe der Form  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2]$  mit Ethoxy-, Isopropoxy-, *n*-Butoxy- und *tert*-Butoxyliganden. In Abbildung 3.2.17 sind die unterschiedlichen Halbwertszeiten der verschiedenen Komplexe unter den obigen Bedingungen gezeigt.



**Abbildung 3.2.17:** Abhängigkeit der Hydrolysegeschwindigkeit von der Natur des labilen Alkoxides bei Komplexen der Form  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2]$ . Eingesetzt wurden Ethoxid (magenta), Isopropoxid (hellblau), *n*-Butoxid (dunkelblau) und *t*-Butoxid (gelb). Die Daten wurden über zeitaufgelöste  $^1\text{H-NMR}$ -Studien bei  $37^\circ\text{C}$  erhalten.

Es fällt eine Abhängigkeit der Hydrolyserate von der Größe und besonders vom Verzweigungsgrad des Alkoxides auf. Komplexe mit an C1 verzweigten Alkoxiden wie Isopropanolat und *tert*-Butanolat hydrolysierten schneller als Komplexe mit linearen labilen Liganden. Ein Vergleich der Röntgenstrukturen zeigt, dass bei  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{t-Bu}})_2]$  die Bindungen des Titanatoms zu den Stickstoff- und Wasserstoffatomen des Salanliganden deutlich länger sind als im Falle der Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{n-Bu}})_2]$  und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  mit unverzweigten Alkoxiden. Die hierdurch verringerte sterische Abschirmung des Titanzentrums durch den sterisch anspruchsvollen Salanliganden könnte die schnellere Hydrolyse der Komplexe mit an C1 verzweigten Alkoxiden erklären.

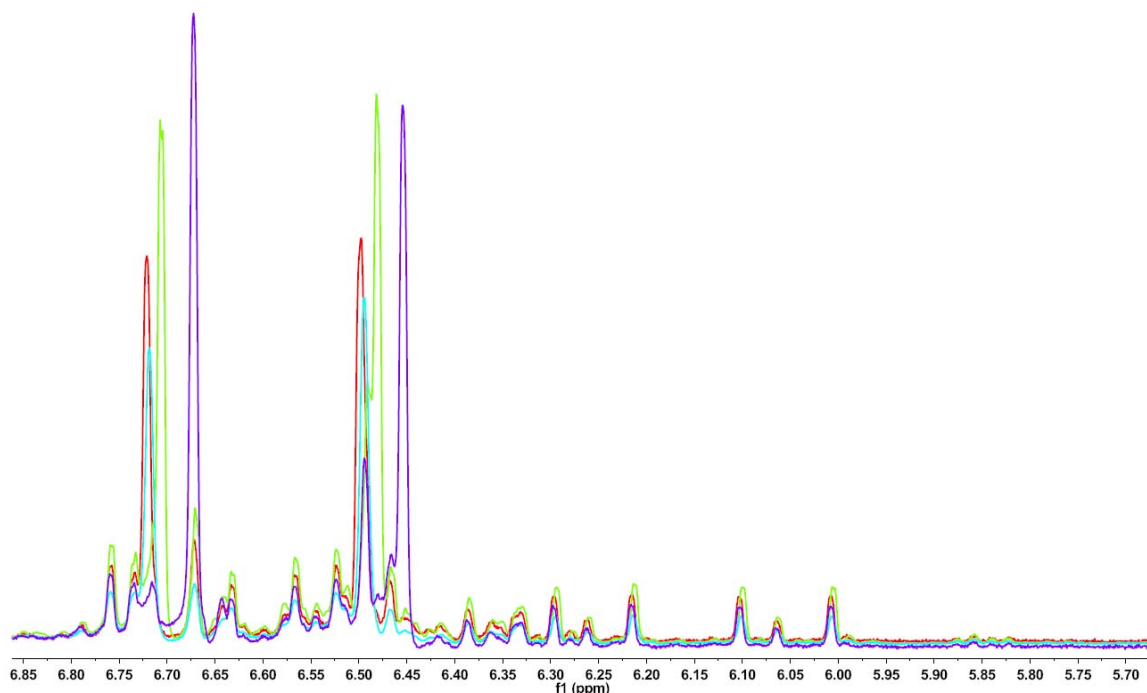
Vergleicht man die biologischen Aktivitäten der beiden Komplexe mit verzweigten Alkoxiden, so unterscheiden sich diese trotz sehr ähnlicher

Hydrolyserate um fast eine Größenordnung. Vergleicht man andererseits Komplexe ähnlicher Zytotoxizität wie  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$ , so unterscheiden sich diese zum Teil deutlich in ihrer Stabilität in wässrigem Milieu (Tabelle 3.2.23).

**Tabelle 3.2.23:** Vergleich der Halbwertszeiten und biologischen Aktivitäten der Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{R}^3})_2]$  mit  $\text{R}^3 = \text{Et}, i\text{-Pr}, n\text{-Bu}, t\text{-Bu}$

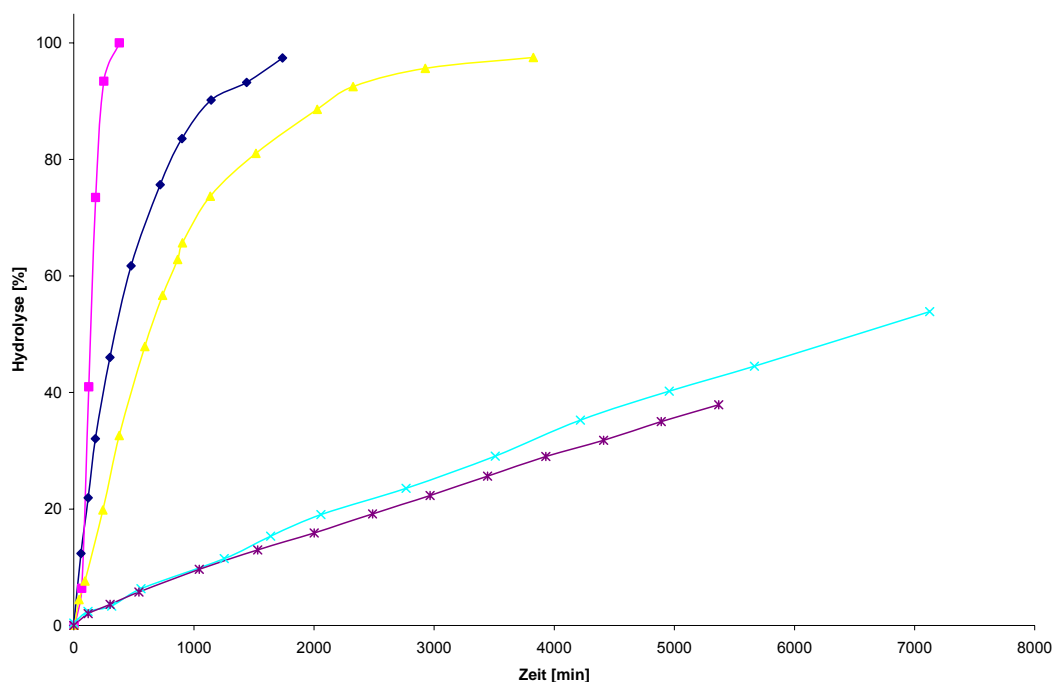
$\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2$	$(\text{O}^{\text{Et}})_2$	$(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2$	$(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2$	$(\text{O}^{t\text{-Bu}})_2$
$t_{1/2}$ [h]	18	10	16	7
HeLa S3 - $\text{IC}_{50}$ [ $\mu\text{M}$ ]	$2.0 \pm 0.3$	$2.3 \pm 0.1$	$5.6 \pm 0.5$	$19.8 \pm 2.4$
Hep G2 - $\text{IC}_{50}$ [ $\mu\text{M}$ ]	$1.6 \pm 0.3$	$2.1 \pm 0.1$	$5.2 \pm 0.5$	$26.9 \pm 8.6$

Betrachtet man nun die gebildeten Hydrolyseprodukte, so fällt auf, dass nicht der nackte Salanligand freigesetzt wird. Vielmehr deuten die NMR-Spektren auf die Bildung neuer Komplexe mit geringerer Symmetrie hin (Abbildung 3.2.18). Diese scheinen unabhängig von den verwendeten labilen Liganden für alle Komplexe gleich oder zumindest sehr ähnlich zu sein. Die beobachteten unterschiedlichen Zytotoxizitäten korrelieren also weder mit den Hydrolysezeiten, noch scheinen die schlussendlich entstehenden Hydrolyseprodukte die aktive Spezies zu sein. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass die Hydrolyse über reaktive Zwischenstufen verläuft. Diese könnten in zellulären Systemen von biologischen Molekülen abgefangen werden, aber aufgrund der deutlich höheren Konzentrationen im NMR-Experiment und in Ermangelung eines anderen Reaktionspartners zu den beobachteten Komplexen mit verringerter Symmetrie abreagieren.



**Abbildung 3.2.18:** Aromatische Region des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{Me},4-\text{Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  (rot),  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{Me},4-\text{Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  (grün),  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{Me},4-\text{Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$  (hellblau) und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{Me},4-\text{Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{t\text{-Bu}})_2]$  (dunkelblau). Die Spektren wurden bei der Halbwertszeit des jeweiligen Komplexes aufgenommen. Große Signale stammen von nicht hydrolysiertem Komplex, kleine Signale von den Hydrolyseprodukten.

In weiteren Experimenten wurde der Einfluss der Substituenten an den Aromaten auf die Hydrolyse untersucht. In einer ersten Serie wurde der sterische Effekt anhand der alkylsubstituierten Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{Me},4-\text{Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-t\text{-Bu},4-t\text{-Bu}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  untersucht. In einer zweiten Serie wurde die Hydrolyse der halogensubstituierten Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{F},4-\text{F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$ ,  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{Cl},4-\text{Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{Br},4-\text{Br}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  verglichen. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Testreihen erlaubte außerdem, den elektronischen Einfluss der Substituenten abzuschätzen (Abbildung 3.2.19, Tabelle 3.2.24).

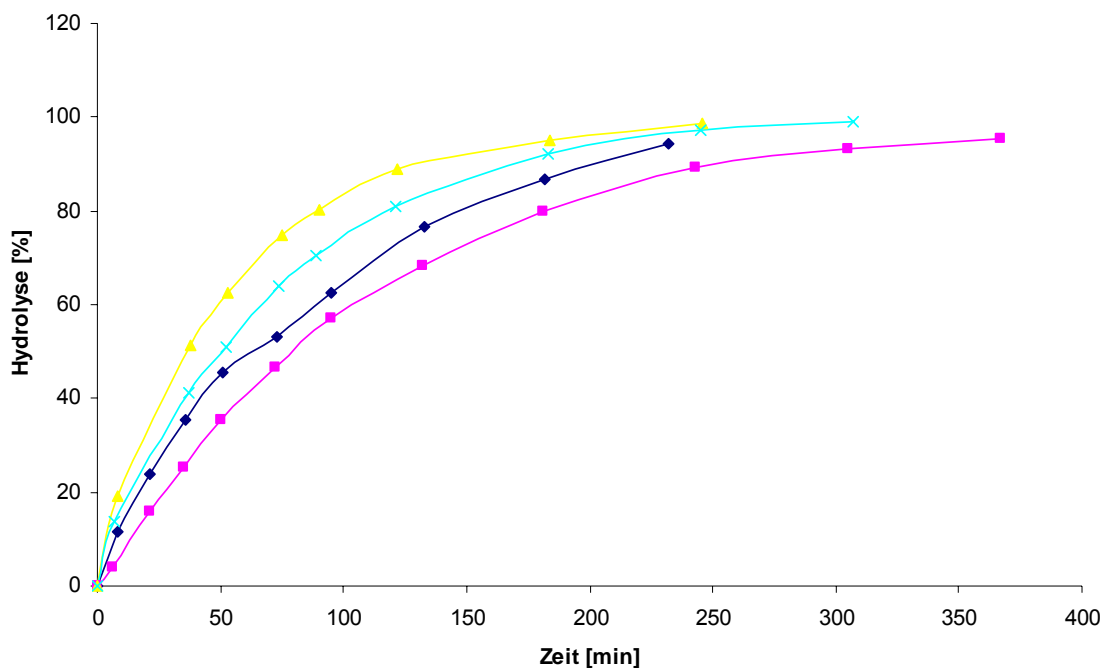


**Abbildung 3.2.19:** Vergleichend dargestellt ist die Hydrolyse von Komplexen mit verschiedenen substituierten Salanliganden ( $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  = gelb,  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-}t\text{-Bu},4\text{-}t\text{-Bu}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  = magenta,  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  = dunkelblau,  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  = hellblau,  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Br},4\text{-Br}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  = lila).

**Tabelle 3.2.24:** Vergleich der Halbwertszeit verschieden substituierter Titansalankomplexe. Komplexe mit elektronenschiebenden Substituenten scheinen tendenziell labiler zu sein als Komplexe mit elektronenziehenden. Die Daten wurden mittels zeitaufgelöster  $^1\text{H-NMR}$ -Studien bei  $37^\circ\text{C}$  erhalten.

Komplex	$t_{1/2}$	Komplex	$t_{1/2}$
$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$	10 h	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$	6 h
$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-}t\text{-Bu},4\text{-}t\text{-Bu}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$	2 h	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$	108 h
		$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Br},4\text{-Br}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$	> 115 h

Interessanterweise zeigten sich bei den beiden Testserien unterschiedliche Tendenzen. Während innerhalb der alkylsubstituierten Komplexe die Hydrolysestabilität mit dem sterischen Anspruch abnahm, wiesen innerhalb der halogensubstituierten Komplexe Substanzen mit großen Resten eine höhere Stabilität auf. Der Effekt war bei den alkylsubstituierten Komplexen vergleichsweise klein. Mit einer Halbwertszeit von 10 h war der Methyl-Komplex ungefähr fünf Mal stabiler als der *tert*-Butylkomplex. Deutlich größer war der Einfluss bei den halogensubstituierten Titansalankomplexen. Die Halbwertszeit des Bromokomplexes  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Br},4\text{-Br}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  betrug mit  $>115$  h ungefähr das 20-fache des Fluorokomplexes  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$ . Hier zeigt sich außerdem die höhere Stabilität der halogensubstituierten Komplexe. So war auch der Chlorokomplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  mit einer Halbwertszeit von 108 h deutlich stabiler als alle alkylsubstituierten Komplexe. Die Vermutung liegt nahe, dass hier vor allem elektronische Effekte eine Rolle spielen. Komplexe mit elektronenschiebenden Resten scheinen labiler zu sein als Komplexe mit elektronenziehenden Substituenten. Um diese Hypothese zu stützen, wurde als nächstes die Hydrolyse der Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$ ,  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{3\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$ ,  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{4\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  untersucht. Wie in Abbildung 3.2.20 und Tabelle 3.2.25 gezeigt, unterscheiden sich die Hydrolyseraten dieser vier Methoxy-substituierten Komplexe nur wenig voneinander.



**Abbildung 3.2.20:** Vergleich der Hydrolyse von Komplexen mit Methoxysubstituenten an verschiedenen Positionen ( $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  = dunkelblau),  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{3\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  = hellblau,  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{4\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  = gelb,  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  = magenta). Alle Komplexe sind deutlich labiler als Komplexe ohne +M-Substituenten (Vgl. Abbildungen 4.2.17 und 4.2.19)

**Tabelle 3.2.25:** Die Halbwertszeiten der Komplexe der methoxysubstituierten Komplexe liegen deutlich niedriger als die von Komplexen ohne +M-Substituenten (Vgl. Tabellen 4.2.23 und 4.2.24).

Komplex	$t_{1/2}$	Komplex	$t_{1/2}$
$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$	65 min	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{4\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$	35 min
$[\text{Ti}(\text{Ph}^{3\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$	50 min	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$	80 min

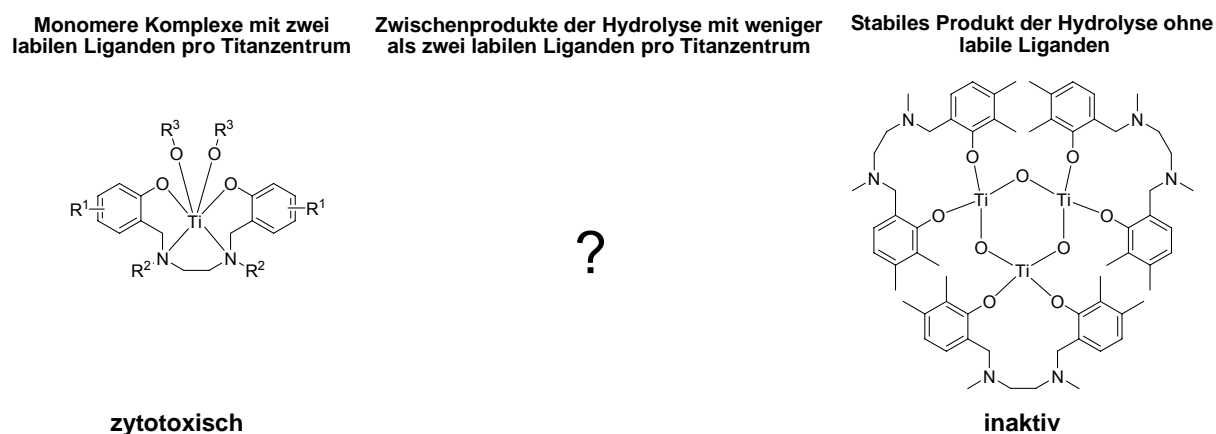
Ein Vergleich der Hydrolyseraten dieser donorsubstituierten Komplexe mit den vorher untersuchten stützt die Hypothese, dass die Halbwertszeiten der Komplexe hauptsächlich von den elektronischen Eigenschaften der Substituenten an den aromatischen Ringen abhängen. So hydrolysieren die



methoxysubstituierten Komplexe mit Halbwertszeiten in einem Bereich von 35 min für  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{4\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  bis 80 min für  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  deutlich schneller als Komplexe mit elektronenziehenden Gruppen.

### 3.2.3.4 Biologische Aktivität und Hydrolyse zweikerniger Titansalankomplexe

Im Zusammenhang mit den donorsubstituierten Komplexen stellt sich die Frage, wie Komplexe mit derart kurzen Halbwertszeiten so hohe Aktivitäten bei Versuchen in Zellkultur aufweisen können. Neben sehr schnellen Aufnahme- und Wirkmechanismen könnten hier auch biologisch aktive Zwischenstufen der Hydrolyse eine Rolle spielen. Welche Strukturmerkmale solche hypothetischen Strukturen aufweisen müssen ist allerdings nicht bekannt. Das einzige bisher untersuchte Hydrolyseprodukt von Titansalankomplexen stellt der in Abbildung 3.2.21 rechts gezeigte dreikernige Komplex dar<sup>[117]</sup>.



**Abbildung 3.2.21:** Bisher bekannte zytotoxische Titansalankomplexe (links) und ihre dreikernigen inaktiven Hydrolyseprodukte (rechts). Zwischenprodukte (Mitte) waren zu diesem Zeitpunkt unbekannt.

Dieser Komplex zeigt keinerlei Aktivität, wofür zwei Erklärungen möglich sind. Wie in Kapitel 3.2.3.1 gezeigt werden konnte, ist die Zytotoxizität der

einkernigen Komplexe stark von deren Größe abhängig. Der weit höhere sterische Anspruch des dreikernigen Komplexes könnte also für dessen fehlende biologische Aktivität verantwortlich sein. Des Weiteren fehlen dem dreikernigen Komplex alle labilen Liganden, die drei Titanzentren sind jeweils oktaedrisch koordiniert und über  $\mu$ -oxo-Brücken verknüpft. Sollten die labilen Liganden entscheidend für die Zytotoxizität der Titansalankomplexe sein, wäre deren Fehlen eine weitere Erklärung für die Inaktivität des dreikernigen Komplexes.

Um sich dieser Fragestellung zu nähern, wurden Intermediate der Hydrolyse dargestellt, charakterisiert und auf ihre Aktivität untersucht.

Für die methoxysubstituierten Komplexe gelang die Darstellung und Charakterisierung partiell hydrolysierter zweikerniger Komplexe. Hierbei sind die beiden Titanzentren über eine  $\mu$ -oxo-Brücke verknüpft, jedes Titanzentrum trägt außerdem noch ein Ethoxid als labilen Liganden (Röntgenstruktur s. Abbildung 3.2.10).

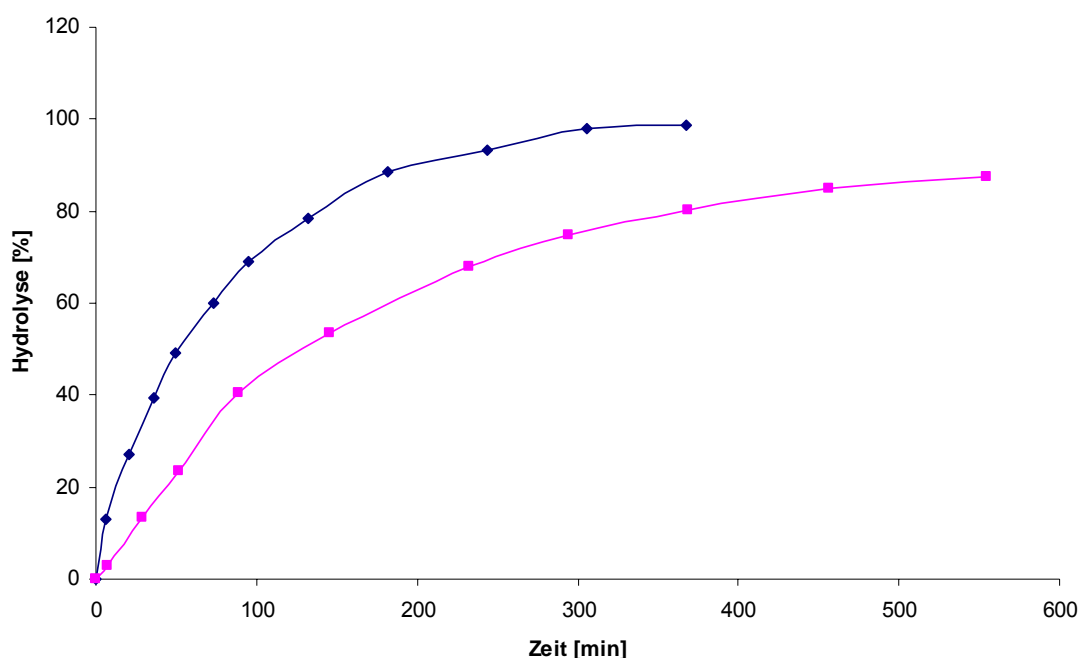
Trotz ihres im Vergleich zu den einkernigen Komplexen deutlich höheren sterischen Anspruchs zeigten die beiden zweikernigen Komplexe  $[(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$  und  $[(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$  im AlamarBlue Assay hohe Aktivitäten.

**Tabelle 3.2.26:** Vergleich der  $\text{IC}_{50}$ -Werte der ein- und zweikernigen Komplexe sowie der zugrundeliegenden Salanliganden gegen HeLa S3 und Hep G2 Zellen <sup>[140]</sup>.

Substanz	$\text{IC}_{50}$ in HeLa S3	$\text{IC}_{50}$ in Hep G2
$(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2$	$46.9 \pm 15.6$	$48.6 \pm 13.1$
$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$	$6.2 \pm 0.5$	$13.0 \pm 1.7$
$[(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$	$3.0 \pm 0.9$	$5.0 \pm 0.4$
$(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2$	$37.6 \pm 8.4$	$69.5 \pm 11.2$
$[\text{Ti}(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$	$6.2 \pm 0.4$	$7.6 \pm 3.4$
$[(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$	$19.3 \pm 2.0$	$20.8 \pm 2.3$

Die Aktivität lag im Fall des 2-Methoxy-substituierten Komplexes  $[(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$  sogar noch über der des einkernigen Mutterkomplexes  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$ . Die Toxizität der Liganden spielt hier nur eine untergeordnete Rolle (Tabelle 3.2.26). Aufgrund der Größe dieser Komplexe ist hier eine für die einkernigen Komplexe in der Literatur diskutierte Interkalation in die DNA unwahrscheinlich.<sup>[72,117]</sup> Ob derartige zweikernige Komplexe selbst eine Rolle in der biologischen Aktivierung der mononuklearen Titansalankomplexe spielen, sich als Modellstrukturen für aktive teilweise hydrolysierte Titansalankomplexe eignen oder eine sich von den mononuklearen Komplexen deutlich unterscheidende neue Klasse zytotoxischer Titankomplexe darstellen, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden.

Allerdings ist die Entstehung solcher zweikerniger Komplexe in überwiegend wässrigen Systemen und hohen Verdünnungen eher unwahrscheinlich. Auch zeigten Hydrolysestudien mittels  $^1\text{H-NMR}$ , dass die zweikernigen Komplexe in wässrigen Systemen relativ instabil sind (Abbildung 3.2.22).



**Abbildung 3.2.22:** Hydrolyseumsatz zu verschiedenen Zeitpunkten für die Komplexe  $[(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$  (blau) und  $[(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$  (magenta)

Mit Halbwertszeiten von 50 min für  $[(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$  und 130 min für  $[(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$  sind sie in etwa so hydrolysestabil wie ihre mononuklearen Vorläufer  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  (65 min) und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  (80 min).

### 3.2.3.5 Trends bei Komplexen mit einfachen Alkoxiden als labile Liganden

Zusammenfassend lassen sich hinsichtlich der Hydrolyse der Titansalankomplexe einerseits und ihrer Struktur-Aktivitätsbeziehungen andererseits einige Trends ableiten. Diese Tendenzen sollen im Folgenden kurz dargestellt werden.

#### 1) Die Größe der Salanliganden ist wichtig für die biologische Aktivität

Die biologische Aktivität der Komplexe ist abhängig von der Größe der Salanliganden. Dabei ist die Position der Substituenten entscheidend; so haben sterisch anspruchsvolle Reste an den verbrückenden Stickstoffen und an aromatischen Positionen nahe dem Titanzentrum einen größeren Einfluss als Substituenten an peripheren Positionen der Aromaten.

#### 2) Die Größe der Alkoxide beeinflusst die biologische Aktivität

Außer von der Größe der Salanliganden hängt die Aktivität der Komplexe vom sterischen Anspruch der Alkoxide ab. Zudem sind beide Effekte nicht unabhängig voneinander. Bei sterisch anspruchsvollen Salanliganden führen größere Alkoxide zum teilweisen oder vollständigen Verlust der biologischen Aktivität, während bei kleinen Salanliganden eine derartige Variation nur geringe oder keine Auswirkungen hat. Hieraus kann gefolgert werden, dass zu dem Zeitpunkt, zu dem die Größe die Aktivität bestimmt, der Komplex entweder noch intakt oder nur teilweise hydrolysiert ist.

### *3) Elektronische Effekte haben nur einen geringen Einfluss auf die Aktivität der Komplexe*

Sowohl bei Komplexen mit Alkyl- als auch bei Komplexen mit Halogensubstituenten an den Aromaten zeigten die aktivsten Komplexe mit IC<sub>50</sub>-Werten um 1 µm ähnliche Zytotoxizitäten. Bei beiden Gruppen führten größere Substituenten zu deutlich inaktiveren Komplexen. Auch mit Methoxysubstituenten an den Aromaten wurden Komplexe mit Aktivitäten im niedrigen einstelligen mikromolaren Bereich erhalten. Elektronische Effekte der Substituenten scheinen somit kaum eine Rolle für die Zytotoxizität der Komplexe zu spielen.

### *4) Elektronische Effekte bestimmen die Hydrolysegeschwindigkeit*

Je elektronenreicher die Substituenten an den Aromaten sind, desto instabiler sind die Titansalankomplexe in wässrigem Milieu. So führte die Verwendung von Methoxyresten in verschiedenen Positionen zu Komplexen mit Halbwertszeiten zwischen 35 und 80 min. Komplexe mit nur gering elektronenschiebenden Alkylresten waren 2-18 h stabil, während halogensubstituierte Komplexe Halbwertszeiten bis zu 115 h vorwiesen.

### *5) Die Größe der labilen Liganden hat nur geringen Einfluss auf die Hydrolyse*

Der sterische Anspruch der labilen Liganden wirkt sich nur geringfügig auf die Hydrolysegeschwindigkeit aus. Dabei hydrolysieren Komplexe mit verzweigten Alkoxiden etwas schneller als Komplexe mit linearen Alkoxiden.

### *6) Produkte der Hydrolyse sind meist neue Komplexe niedrigerer Symmetrie*

Nur im Falle des Komplexes  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-t\text{-Bu},4-t\text{-Bu}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  konnte als Hydrolyseprodukt der freie Ligand nachgewiesen werden. Bei allen anderen untersuchten Komplexen wurde die Entstehung partiell hydrolysierter Komplexe mit niedrigerer Symmetrie beobachtet. Als Modell für solche Komplexe könnten zweikernige Komplexe der Form  $[(\text{Ph}^{\text{R}1}\text{N}^{\text{R}2})_2(\text{O}^{\text{R}3})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{R}3})(\text{Ph}^{\text{R}1}\text{N}^{\text{R}2})_2]$  dienen. Diese zeigen trotz ihres sterischen Anspruchs

hohe biologische Aktivitäten. Im Gegensatz dazu sind die von Tshuva und Mitarbeitern untersuchten Komplexe ohne labile Liganden nicht mehr zytotoxisch sind.

Aufgrund der hier aufgeführten Merkmale der Titansalankomplexe scheinen sich besonders Komplexe mit relativ kleinen, elektronenziehenden Substituenten wie  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{F},4-\text{F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{Cl},4-\text{Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  für weitergehende Studien zu eignen. Diese vereinen eine relativ hohe Stabilität in wässrigem Medium mit Toxizitäten im niedrigen mikromolaren Bereich. Die weitere Untersuchung solcher Komplexe *in vitro* und *in vivo* wird in Kapitel 3.2.5 beschrieben.

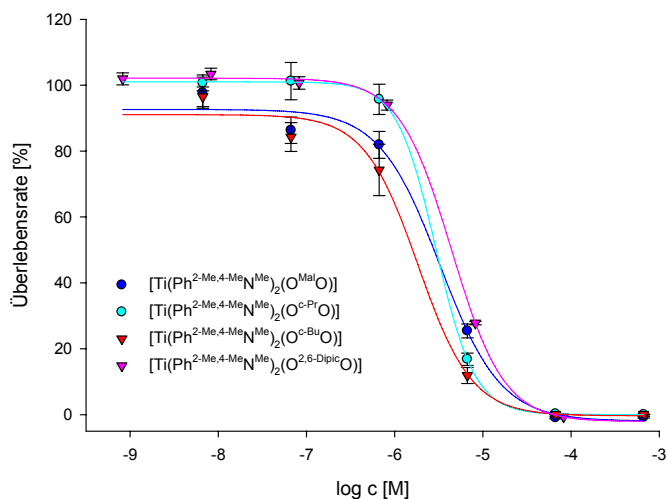
### 3.2.4 Struktur-Aktivitätsbeziehung und Hydrolyse von Titansalankomplexen mit chelatisierenden Liganden

Im Folgenden wurden Komplexe untersucht, bei welchen die labilen Alkoxide durch verschiedene chelatisierende Liganden substituiert wurden.

In einer ersten Testreihe wurden dazu Komplexe mit verschiedenen Malonsäurederivaten mittels des AlamarBlue Assays auf ihre biologische Aktivität hin untersucht (Abbildung 3.2.23).

Mit  $IC_{50}$ -Werten um  $2 \mu\text{M}$  sind dabei die Cyclopropan-1,1-dicarboxyl- und Cyclobutan-1,1-dicarboxylkomplexe am aktivsten. Mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $4.3 \mu\text{M}$  in HeLa S3 und  $4.8 \mu\text{M}$  in Hep G2 (Tabelle 3.2.27) liegt die Zytotoxizität des Komplexes  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Mal}}\text{O})]$  mit unsubstituierter Malonsäure als labilem Liganden etwas darunter.

Die biologische Aktivität dieser Komplexe liegt damit im gleichen Bereich wie die der entsprechenden Ethoxide und Isopropoxide (vgl. Tabelle 3.2.15).



**Abbildung 3.2.23:** Vergleich der Überlebensrate von HeLa S3 Zellen nach Inkubation mit verschiedenen Titansalankomplexen mit chelatisierenden Liganden

Dies ist aufgrund der vollkommen anderen Geometrien der Komplexe erstaunlich (s. Röntgenstrukturen Abbildung 3.2.6 und 4.2.7). Die Hypothese von Tshuva et al. [72] nach welcher die  $C_2$ -Symmetrie eine Voraussetzung für die Toxizität sein könnte, konnte somit widerlegt werden.

**Tabelle 3.2.27:**  $IC_{50}$ -Werte der Titansalankomplexe mit chelatisierenden Liganden in HeLa S3 und Hep G2 Zellen nach 48 h Inkubation<sup>[142]</sup>.

Substanz	$IC_{50}$ (HeLa S3)	$IC_{50}$ (Hep G2)
$[Ti(Ph^{2-Me,4-Me}N^{Me})_2(O^{Mal}O)]$	$4.3 \pm 0.5$	$4.8 \pm 1.2$
$[Ti(Ph^{2-Me,4-Me}N^{Me})_2(O^{C-Pr}O)]$	$2.9 \pm 0.4$	$2.1 \pm 0.5$
$[Ti(Ph^{2-Me,4-Me}N^{Me})_2(O^{C-Bu}O)]$	$1.8 \pm 0.4$	$2.4 \pm 0.6$
$[Ti(Ph^{2-Me,4-Me}N^{Me})_2(O^{2,6-Dipic}O)]$	$4.4 \pm 0.4$	$3.4 \pm 0.3$

Am Beispiel des Cyclopropan-1,1-dicarboxylkomplexes wurde anschließend die Hydrolyse dieser Komplexklasse untersucht. Erstaunlicherweise liegt die Halbwertszeit für diesen Komplex bei 7 h und damit sogar noch unter der des entsprechenden Isopropoxykomplexes  $[Ti(Ph^{2-Me,4-Me}N^{Me})_2(O^{i-Pr})_2]$  (10h, Tabelle 3.2.24). Der chelatisierende Effekt des labilen Liganden scheint hier von einem die Hydrolyse begünstigenden Effekt überkompensiert zu werden. So könnten hier die verschiedenen Geometrien der Komplexe, aber auch die unterschiedlichen an das Titan gebundenen funktionellen Gruppen (Alkoholate vs. Carboxylate) eine Rolle spielen.

Mit 2,6-Dipicolinsäure wurde noch ein weiterer Ligand zur Derivatisierung der Titansalankomplexe verwendet. Der resultierende Komplex  $[Ti(Ph^{2-Me,4-Me}N^{Me})_2(O^{2,6-Dipic}O)]$  ist analog der Komplexe mit Alkoxyresten und im Gegensatz zu den Malonoderivaten  $C_2$ -symmetrisch. Auch die  $IC_{50}$ -Werte dieses Komplexes liegen mit  $4.4 \mu M$  in HeLa S3 Zellen und  $3.4 \mu M$  in Hep G2 Zellen im niedrigen mikromolaren Bereich.

Die Hydrolyse von  $[Ti(Ph^{2-Me,4-Me}N^{Me})_2(O^{2,6-Dipic}O)]$  wurde analog der anderen Komplexe mittels zeitaufgelöstem NMR untersucht. Interessanterweise konnte dabei auch nach mehr als 6 Wochen kein Zersetzungsprodukt



festgestellt werden. Diese erstaunliche Stabilität in wässrigem Milieu bei gleichzeitig hoher Wirksamkeit gegen Krebszellen ist ein weiteres Indiz dafür, dass Titansalankomplexe nicht hydrolytisch aktiviert werden.

### 3.2.5 Weiterführende Untersuchungen *in vitro* und *in vivo*

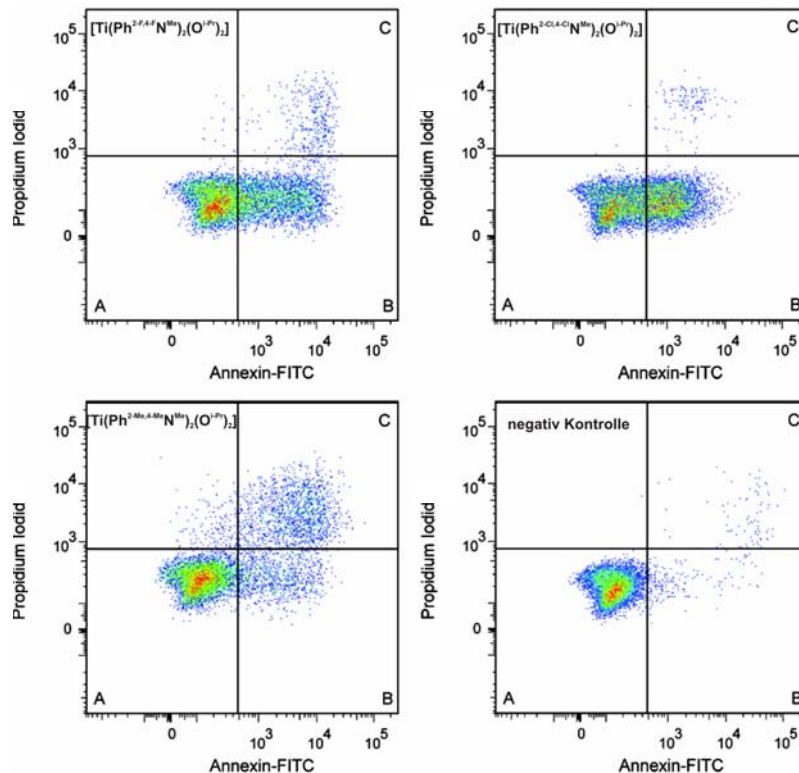
Im Folgenden wurden die aufgrund physikochemischer und biologischer Eigenschaften aussichtsreichsten Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  weiter untersucht. Diese vereinen eine relativ hohe Stabilität in wässrigem Medium mit Toxizitäten im einstelligen mikromolaren Bereich.

#### 3.2.5.1 Verhältnis von Apoptose und Nekrose

Da Krebsmedikamente häufig über eine spezifische Induktion der Apoptose in Tumorzellen wirken, wurde die Verteilung des Zelltods auf Apoptose und Nekrose untersucht. Im Gegensatz zur Nekrose, einer Form des Zelltodes aufgrund einer akuten Zellschädigung, handelt es sich bei der Apoptose um einen programmierten Zelltod als Reaktion auf eine Infektion, Schädigung der DNA oder im Rahmen der Gewebeentwicklung. Prinzipiell sollen Chemotherapeutika hauptsächlich Apoptose induzieren, da diese, im Gegensatz zur Nekrose, keine Entzündungsreaktionen und damit schwere Nebenwirkungen hervorruft. Über Doppelfärbung mit Propidiumiodid (PI) und Fluoresceinisothiocyanat (FITC) gekoppeltem Annexin V wurde das Schicksal von HeLa S3 Zellen nach Inkubation mit den Komplexen  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$ ,  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  verfolgt. PI ist ein DNA-Interkalator, der die perforierte Zellmembran nekrotischer Zellen, nicht jedoch die intakte Membran apoptotischer und lebender Zellen durchdringen kann. Bei Annexin V handelt es sich um ein Protein, welches kalziumabhängig an Phospholipide bindet und eine hohe Affinität zu Phosphatidylserin (PS) hat. In lebenden Zellen befindet sich PS

nur an der zytosolischen Seite der Zellmembran. Ein sehr frühes Merkmal der Apoptose ist die Translokation von PS an die extrazelluläre Seite der Membran. Die Phosphatidylserinreste sind somit von außen zugänglich und können von Annexin V gebunden werden. Bei nekrotischen Zellen ist die innere Zellmembran für Annexin V zugänglich; durch das Anfärben mit einem Annexin-FITC-Konjugat können folglich tote von lebenden Zellen unterschieden werden. Bei der Doppelfärbung werden folglich nekrotische Zellen zweifach, apoptotische Zellen nur mit Annexin V-FITC und lebende Zellen gar nicht angefärbt.

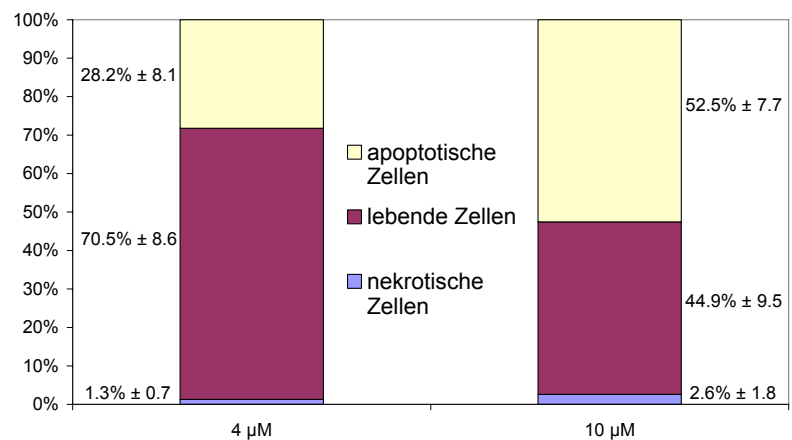
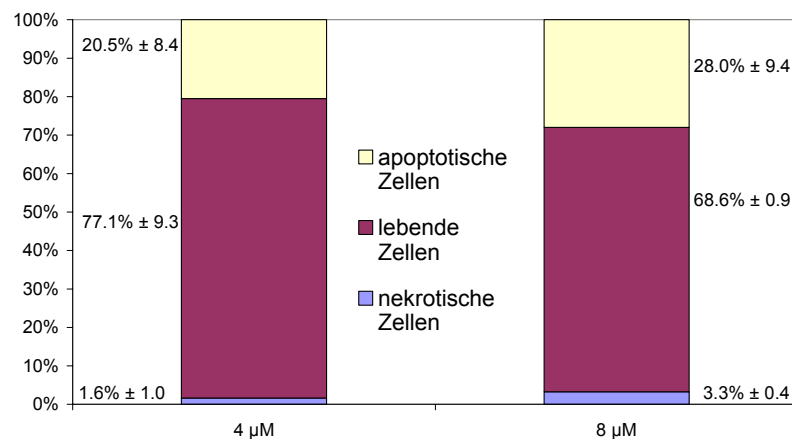
Das Verhältnis von apoptotischen, nekrotischen und lebenden Zellen wurde anschließend mittels Durchfluss-Zytometrie bestimmt (Abbildung 3.2.24).

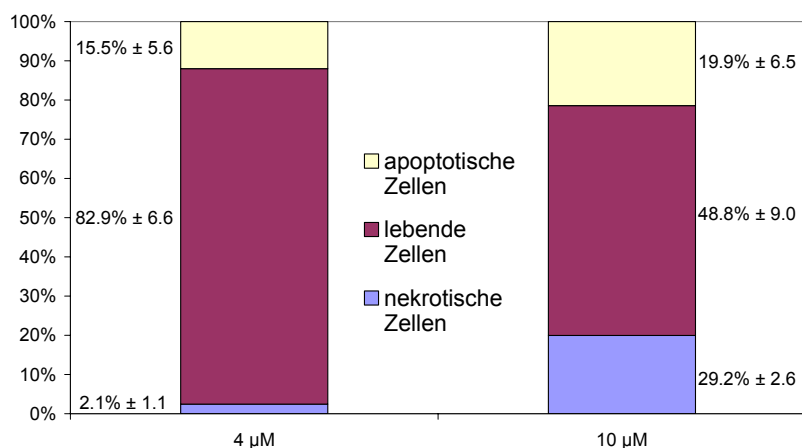


**Abbildung 3.2.24:** Quantifizierung von lebensfähigen (Quadrant A), apoptotischen (Quadrant B) und nekrotischen (Quadrant C) HeLa S3 Zellen 24 h nach Inkubation mit  $[Ti(Ph^{2-F,4-F}N^{Me})_2(O^{i-Pr})_2]$  ( $8\mu M$ , oben links),  $[Ti(Ph^{2-Cl,4-Cl}N^{Me})_2(O^{i-Pr})_2]$  ( $10\mu M$ , oben rechts),  $[Ti(Ph^{2-Me,4-Me}N^{Me})_2(O^{i-Pr})_2]$  ( $10\mu M$ , unten links) oder Kontrollmedium (unten rechts)

Die Konzentrationen von Komplex im Inkubationsmedium betragen dabei mit 8  $\mu\text{M}$  bzw. 10  $\mu\text{M}$  das 2-5 fache des  $\text{IC}_{50}$ -Wertes. Als Kontrolle wurden auch die jeweiligen Liganden untersucht. Hierbei konnten auch mit vierfach höheren Konzentrationen keine toten Zellen beobachtet werden.

Die Inkubationszeiten und Wirkstoffkonzentrationen wurden bei diesen Versuchen verhältnismäßig niedrig gewählt. Damit sollte der Anteil der Zellen zurückgedrängt werden, die sich in einem sehr späten Stadium der Apoptose befinden. Die Membranintegrität solcher spät-apoptotischen Zellen kann im Rahmen derartiger Tests verloren gehen, sie würden fälschlicherweise als nekrotische Zellen eingestuft werden. Aus diesem Vorgehen erklärt sich auch der relativ hohe Anteil an lebenden Zellen bei diesen Versuchen (Abbildung 3.2.25).





**Abbildung 3.2.25:** Anteil an apoptotischen, nekrotischen und lebenden Zellen nach 24 h Inkubation mit Komplexen  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  (oben),  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  (Mitte) und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  (unten). Gezeigt sind die gemittelten Ergebnisse aus drei unabhängigen Versuchen mit Komplexkonzentrationen von 4 µM und 8 bzw. 10 µM.

Bei diesen Versuchen ließen sich deutliche Unterschiede zwischen den untersuchten Substanzen hinsichtlich des ausgelösten Zelltodes feststellen. So rufen die halogensubstituierten Komplexe beinahe ausschließlich Apoptose hervor. Besonders nach Inkubation mit  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  beruhte der Zelltod bis zu 96% auf Apoptose. Interessanterweise wird das Verhältnis zwischen Apoptose und Nekrose im Gegensatz zur Gesamtzytotoxizität nur in geringem Maße vom sterischen Anspruch der Salanliganden beeinflusst. Ein bemerkenswerter Unterschied besteht jedoch zwischen den halogensubstituierten Komplexen  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  sowie dem methylsubstituierten Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$ . Während die halogensubstituierten Komplexe zu über 90% apoptotischen Zelltod hervorrufen, liegt dieser Wert bei dem methylsubstituierten Komplex bei unter 50% (Tabelle 3.2.28).

**Tabelle 3.2.28:** Prozentualer Anteil apoptotischer Zellen an der Gesamtzahl der toten Zellen nach 24 h Inkubation mit verschiedenen Komplexen

Komplex	Konzentration	apoptotische/tote Zellen in %
$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$	8.0 $\mu\text{M}$	90.1 $\pm$ 4.4
$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$	10.0 $\mu\text{M}$	95.5 $\pm$ 2.6
$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$	10.0 $\mu\text{M}$	48.8 $\pm$ 9.0

Bis heute sind nur sehr wenige Titankomplexe bekannt, welche selektiv Apoptose induzieren<sup>[101]</sup>. Eine solche Apoptoseinduktion ist hinsichtlich einer therapeutischen Verwendung von enormer Bedeutung, da unspezifische, durch Nekrose verursachte Schäden an gesunden Zellen minimiert werden können. Deshalb wurden die Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  für die *in vivo* Versuche an Mäusen verwendet (Kapitel 3.2.5.3). Außerdem wurde Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  für Versuche an weiteren humanen Krebszelllinien an das *National Cancer Institute* der USA geschickt.

### 3.2.5.2 Versuche am *National Cancer Institute* der USA

Um die Anwendungsbreite der Titansalankomplexe zu ermitteln, wurde Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  im Rahmen des „*Developmental Therapeutics Program*“ des *National Cancer Institute* weiter untersucht. Im Rahmen dieser Tests werden ähnlich dem von uns durchgeführten AlamarBlue Assays verschiedene humane Krebszelllinien in 96 well Platten kultiviert und mit einer Konzentrationsreihe des Komplexes inkubiert. Nach Fixieren der Zellen wird mit Sulforhodamin B angefärbt und mit einer unbehandelten Kontrolle verglichen. Das genaue Testprotokoll sowie Erklärungen zur Auswertung sind auf der Homepage des *National Cancer Institute* einsehbar und in verschiedenen Publikationen veröffentlicht.<sup>[130,131]</sup>

Mittels dieses Tests konnte die biologische Aktivität von Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-F,4-F}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  gegen eine Vielzahl unterschiedlicher Krebszelllinien gezeigt werden (Tabelle 3.2.29).

**Tabelle 3.2.29:** Am National Cancer Institute ermittelte  $IC_{50}$ -Werte von Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-F,4-F}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  gegen verschiedene humane Krebszelllinien.

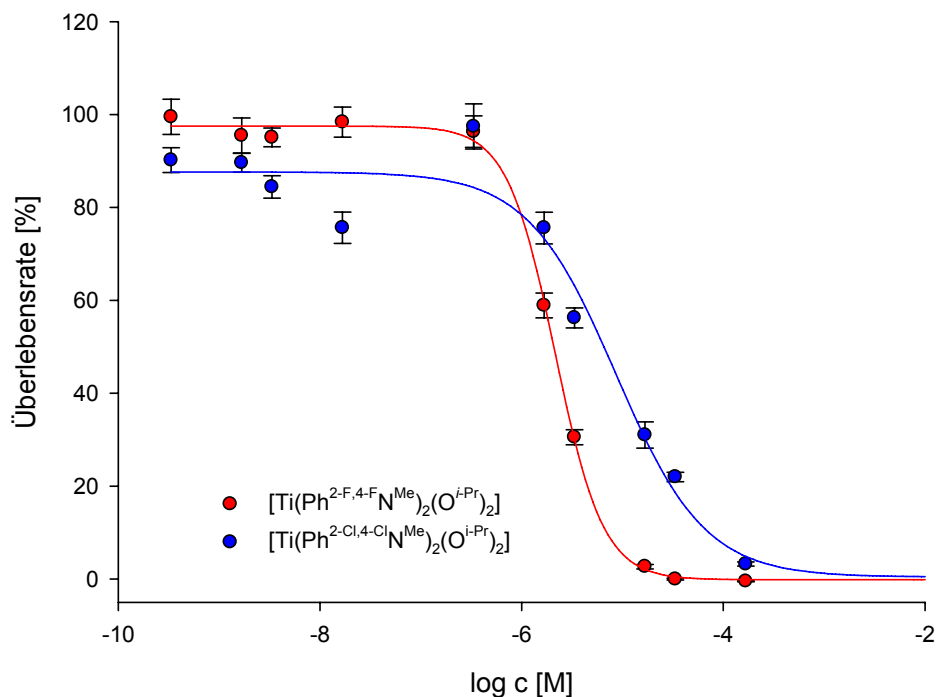
Ovarkrebs	Melanome	Lungenkrebs	Nierenkrebs
IGROV1 6.2 $\mu\text{M}$	LOX IMVI 6.5 $\mu\text{M}$	A549/ATC 39.8 $\mu\text{M}$	786-0 14.8 $\mu\text{M}$
OVCAR-3 4.6 $\mu\text{M}$	MALME-3M 4.3 $\mu\text{M}$	EKVX 59.5 $\mu\text{M}$	A498 6.8 $\mu\text{M}$
OVCAR-4 78.7 $\mu\text{M}$	M14 6.7 $\mu\text{M}$	HOP-92 3.6 $\mu\text{M}$	ACHN > 100 $\mu\text{M}$
OVCAR-5 57.2 $\mu\text{M}$	MDA-MB-435 5.7 $\mu\text{M}$	NCI-H226 > 100 $\mu\text{M}$	CAKI-1 44.9 $\mu\text{M}$
OVCAR-8 > 100 $\mu\text{M}$	SK-MEL-2 37.6 $\mu\text{M}$	NCI-H23 6.6 $\mu\text{M}$	RXF 4.4 $\mu\text{M}$
NCI/ADR-RES > 100 $\mu\text{M}$	SK-MEL-28 5.4 $\mu\text{M}$	NCI-H322M 20.3 $\mu\text{M}$	SN12C 43.3 $\mu\text{M}$
SK-OV-3 59.1 $\mu\text{M}$	SK-MEL-5 4.3 $\mu\text{M}$	NCI-H460 30.9 $\mu\text{M}$	TK-10 > 100 $\mu\text{M}$
Leukämie	UACC-257 12.6 $\mu\text{M}$	NCI-H522 5.3 $\mu\text{M}$	UO-31 24.2 $\mu\text{M}$
CCRF-CEM > 100 $\mu\text{M}$	UACC-62 > 100 $\mu\text{M}$	Dickdarmkrebs	ZNS-Krebs
HL-60(TB) > 100 $\mu\text{M}$	Brustkrebs	COLO 46.3 $\mu\text{M}$	SF-268 7.4 $\mu\text{M}$
K-562 > 100 $\mu\text{M}$	MCF7 > 100 $\mu\text{M}$	HCT-116 29.2 $\mu\text{M}$	SF-295 6.0 $\mu\text{M}$
MOLT-4 > 100 $\mu\text{M}$	MDA-MB-231/ATCC > 100 $\mu\text{M}$	HCT-15 > 100 $\mu\text{M}$	SF-539 > 100 $\mu\text{M}$
SR > 100 $\mu\text{M}$	HS 578T > 100 $\mu\text{M}$	HT29 8.7 $\mu\text{M}$	SNB-19 > 100 $\mu\text{M}$
Prostatakrebs	BT-549 32.5 $\mu\text{M}$	KM12 17.6 $\mu\text{M}$	SNB-75 8.8 $\mu\text{M}$
PC-3 28.6 $\mu\text{M}$	T-47D 60.1 $\mu\text{M}$	SW-620 9.4 $\mu\text{M}$	U251 4.6 $\mu\text{M}$
DU-145 21.0 $\mu\text{M}$	MDA-MB-468 9.9 $\mu\text{M}$		

Wie aus Tabelle 3.2.29 ersichtlich ist, waren 17 der 56 Zelllinien weitestgehend resistent gegen eine Behandlung mit Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$ . Auffällig war dabei besonders, dass keine der untersuchten Leukämiezelllinien auf eine Behandlung mit diesem Komplex ansprach, der  $\text{IC}_{50}$ -Wert lag in allen Fällen über 100  $\mu\text{M}$ . In weiteren 20 Zelllinien zeigte der Komplex mit  $\text{IC}_{50}$ -Werten zwischen 10 und 100  $\mu\text{M}$  eine moderate Zytotoxizität. Hochaktiv mit  $\text{IC}_{50}$ -Werten im einstelligen mikromolaren Bereich war er gegen 19 der 57 getesteten Zelllinien. Insbesondere die hohe Wirksamkeit gegen Melanoma-Zelllinien fällt hierbei auf.

### 3.2.5.3 Wirksamkeit der Titansalankomplexe im Mausmodell

Versuche an Krebszelllinien sind für eine mögliche Verwendung von Substanzen als Pharmaka nur bedingt aussagekräftig. Sie eignen sich gut als Vorversuch oder um Struktur-Aktivitätsbeziehungen aufzustellen, können aber wichtige Bereiche der Pharmakokinetik wie Verteilung im Organismus oder Metabolisierung nicht abdecken. Insbesondere bei Metallkomplexen kann außerdem eine mögliche Inaktivierung der Wirkstoffe durch hydrolytische Prozesse oder durch die Bindung an Proteine wie Albumin oder Glutathion eine wichtige Rolle spielen. Auch solche Vorgänge werden bei *in vitro* Versuchen nur ungenügend erfasst. Bei *in vivo* Versuchen können neben diesen Aspekten der Pharmakokinetik auch mögliche Nebenwirkungen untersucht werden.

Um die therapeutische Anwendbarkeit der Titansalankomplexe zu zeigen, wurden deshalb Tierversuche an einem etablierten Mausmodell für Zervixkarzinome durchgeführt. Die Sensibilität der hierfür verwendeten C3-Krebszellen für Titansalankomplexe wurde zuerst *in vitro* gezeigt. Hierfür wurde der bereits beschriebene AlamarBlue Assay verwendet. Die Dosis-Wirkungskurven für die Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  sind in Abbildung 3.2.26 gezeigt.



**Abbildung 3.2.26:** Überlebensrate von C3 Zellen nach 48 h Inkubation mit Komplexen  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$ . Gezeigt sind die gemittelten Ergebnisse aus drei unabhängigen Messungen mit je vier Wiederholungen.

Die Aktivitäten der beiden Komplexe gegen C3 Zellen lagen mit  $2.2 \pm 0.1 \mu\text{M}$  für  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  und  $8.6 \pm 1.3 \mu\text{M}$  in einem ähnlichen Bereich wie gegen HeLa S3 oder Hep G2 (vgl. Tabelle 3.2.16).

Für die Tierversuche wurden in der AG Öhlschläger<sup>[132]</sup> C57BL/6 Mäusen HPV-16 E7 exprimierende C3 Zellen subkutan injiziert. Nach 9 – 15 Tagen waren diese zu soliden Tumoren mit einem Durchmesser von ca. 2 mm herangewachsen. Anschließend wurden den Mäusen je nach Dosierungsschema verschiedene Mengen Wirkstoff in bis zu fünf Einzeldosen verteilt über mehrere Wochen intraperitoneal injiziert. Die Tumorgöße wurde regelmäßig mittels einer Schieblehre bestimmt und mit der Tumorentwicklung bei nicht behandelten Mäusen verglichen.

Um eine sinnvolle Dosierung zu finden, wurde in ersten Vorversuchen die Verträglichkeit der Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$



$\text{ClN}^{\text{Me}}_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2$ ] untersucht. Dazu wurden jeweils 6 Tieren zweimal wöchentlich Dosen von 50 mg/kg, 25 mg/kg, 12 mg/kg oder 5 mg/kg injiziert. Während bei hohen Dosierungen (50 mg/kg und 25 mg/kg) meist die zweite Dosis letal war, zeigte sich bei geringeren Wirkstoffmengen (5 mg/kg) eine gute Verträglichkeit. Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurden nun zwei mögliche Behandlungsschemata festgelegt. In einem ersten Behandlungsschema sollte eine hohe, aber noch verträgliche Einmaldosis von 30 mg/kg und nach einer Erholungsphase von 9 Tagen eine weitere Dosis von 20 mg/kg verabreicht werden. In einer zweiten Testreihe sollten jeden dritten Tag Einzeldosen von 5 mg/kg bis zu einer kumulierten Gesamtdosis von 30 mg/kg injiziert werden.

**Tabelle 3.2.30:** Tumorentwicklung ohne Behandlung und nach Injektion der Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  bzw.  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  (Tag 0: 30 mg/kg, Tag 9: 20 mg/kg).

	Kontrollgruppe	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$
Tumorgröße an Tag 0 in $\text{mm}^2 \pm$ S.E.M	$2 \pm 1$	$2 \pm 1$	$4 \pm 2$
Tumorgröße an Tag 31 in $\text{mm}^2 \pm$ S.E.M	$240 \pm 32$	$12 \pm 8$	$11 \pm 6$
Anzahl an Tieren ohne nachweisbare Tumore	0	2	3

Wie in Tabelle 3.2.30 gezeigt, führte die Behandlung mit zwei hohen Dosen von 30 mg/kg am ersten und 20 mg/kg am neunten Versuchstag zu einer enormen Reduktion des Tumorwachstums. Die Gruppengröße betrug jeweils 10 Tiere. Mit  $11 \text{ mm}^2$  für  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  bzw.  $12 \text{ mm}^2$  für  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}$

${}^F\text{N}^{\text{Me}}_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2$ ] lagen die Tumorgrößen nach 31 Tagen deutlich unter denen der Kontrollgruppe (188 mm<sup>2</sup>). Auch konnte bei bis zu 30 % der Mäuse kein Tumor mehr nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse zeigten erstmals die Wirksamkeit von Titansalankomplexen *in vivo*. Allerdings waren bei diesen Versuchen mit hohen Wirkstoffdosen Nebenwirkungen beobachtbar. In vielen Fällen kam es zu Haarausfall, Apathie und einer Aufblähung des Bauchraumes. Diese Nebenwirkungen waren im Falle von Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  deutlich ausgeprägter als im Falle von Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$ . Hierfür könnte es zwei Erklärungen geben. Zum einen könnte der in Zellkultur aktivere Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  auch im Mausmodell aktiver sein und somit bei gleicher Wirkstoffmenge auch stärkere Nebenwirkungen hervorrufen. Zum anderen hydrolysiert Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  deutlich schneller, für die Nebenwirkungen könnten eventuell auch toxische Hydrolyseprodukte verantwortlich sein.

Bei einer zweiten Versuchsreihe wurden die Einzeldosen deutlich niedriger gewählt, um die Nebenwirkungen zu reduzieren. Des Weiteren wurde die Gesamtdosis in 6 Dosen aufgeteilt. Jeweils einer Gruppe von 10 Mäusen wurden so Einmaldosen von 5 mg/kg der Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  an den Behandlungstagen 0, 2, 4, 7, 9 und 11 verabreicht. Die kumulierte Dosis betrug somit 30 mg/kg. Einer Kontrollgruppe wurde nur das verwendete Lösungsmittelgemisch aus PBS, Tween 80 und DMSO gespitzt. Die Ergebnisse dieser Testreihe sind in Tabelle 3.2.31 zusammengefasst.

**Tabelle 3.2.31:** Tumorentwicklung ohne Behandlung und nach Injektion der Komplexe  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{Cl},4-\text{Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  bzw.  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{F},4-\text{F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  (Tag 0, 2, 4, 7, 9 und 11 je 5 mg/kg).

	Kontrollgruppe	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{F},4-\text{F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{Cl},4-\text{Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$
Tumorgröße an Tag 0 in $\text{mm}^2 \pm$ S.E.M	$2 \pm 1$	$3 \pm 2$	$3 \pm 1$
Tumorgröße an Tag 31 in $\text{mm}^2 \pm$ S.E.M	$240 \pm 32$	$122 \pm 32$	$34 \pm 12$
Anzahl an Tieren ohne nachweisbare Tumore	0	0	0

Mit  $34 \text{ mm}^2$  bei Behandlung mit  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{Cl},4-\text{Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  bzw.  $122 \text{ mm}^2$  mit  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{F},4-\text{F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  lagen auch bei diesem Versuch die Tumorgrößen nach 31 Tagen deutlich unter denen der Kontrollgruppe ( $240 \text{ mm}^2$ ). Erstaunlicherweise ist dieser Effekt für den *in vitro* an dieser Zelllinie deutlich inaktiveren Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{Cl},4-\text{Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  weit ausgeprägter. Ein Grund hierfür ist möglicherweise die deutlich schnellere Hydrolyse von Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{F},4-\text{F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$ , welche zu einer verminderten Wirkstoffkonzentration im Vergleich zu Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{Cl},4-\text{Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  führen könnte. Erfreulicherweise waren die feststellbaren Nebenwirkungen in beiden Fällen relativ mild, nur eine leichte Apathie ab Tag 13 ließ sich bei vielen Versuchstieren feststellen. Leider war jedoch im Vergleich zu Behandlungsschema 1 auch die Wirksamkeit vor allem von Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{F},4-\text{F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  deutlich geringer und es konnte in keinem Fall eine vollständige Rückbildung des Tumors beobachtet werden.

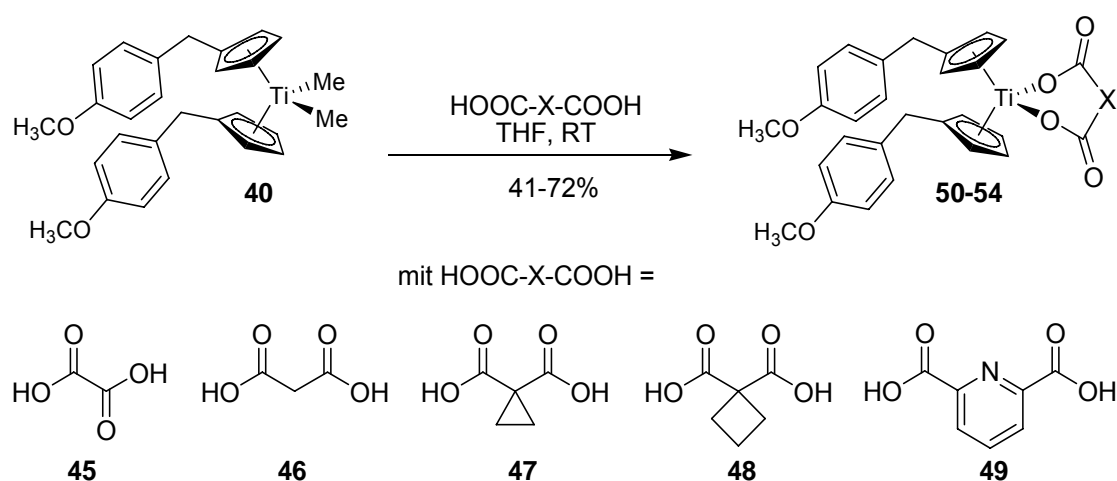
Für Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-ClN}^{\text{Me}}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  scheint bei häufigen Injektionen einer niedrigen Dosis die Kombination aus hoher Wirksamkeit und nur geringen Nebenwirkungen möglich.

## 4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Derivate von Titanocendichlorid sowie verschiedene Titankomplexe aus der Gruppe der Titansalankomplexe synthetisiert, charakterisiert und hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gegen Krebszellen *in vitro* und *in vivo* evaluiert.

Die Wirksamkeit von TDC gegen Krebs *in vitro* und im Mausmodell wurde bereits von Köpf-Maier in den frühen 80er Jahren gezeigt. Leider konnte diese in klinischen Studien am Menschen nicht bestätigt werden. Hierfür wird zum einen die relativ geringe Aktivität ( $IC_{50} \sim 200 \mu\text{M}$  in zellbasierten Testsystemen), zum anderen die extrem schnelle Hydrolyse von TDC verantwortlich gemacht.

Eine Möglichkeit, hydrolysestabile Komplexe zu erhalten, stellt die Verwendung zweizähliger labiler Liganden dar. Der in dieser Arbeit entwickelte Zugang geht von einem der aktivsten bekannten Titanocenderivate, Titanocen Y (**28**), aus. Durch Reaktion mit MeLi wurde dieses in Dimethyl-Titanocen Y (**40**) überführt. Dimethyl-Titanocen Y wurde als gemeinsames Edukt für eine Reihe von Komplexen (**50-54**) mit verschiedenen chelatisierenden Liganden (**45-49**) verwendet (Schema 4.1).

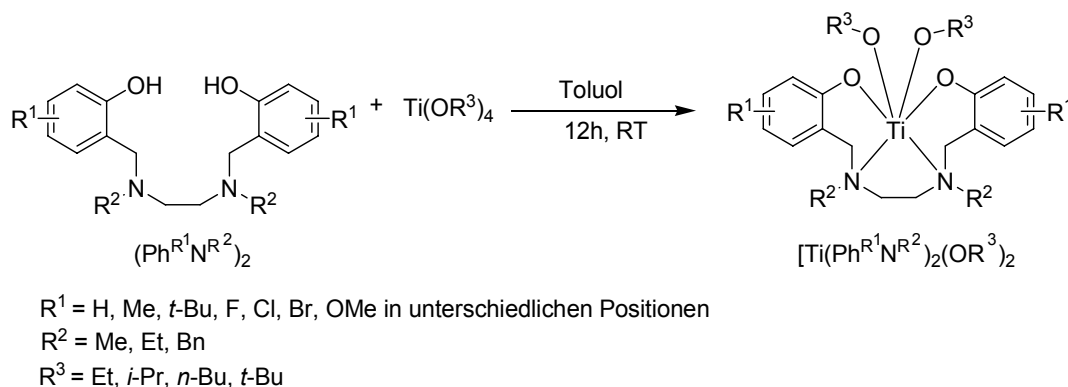


**Schema 4.1:** Synthese von Titanocen Y-Derivaten mit chelatisierende Liganden.

Die so erhaltenen Komplexe waren bis zu drei Mal aktiver gegen HeLa S3 Zellen als Titanocen Y.

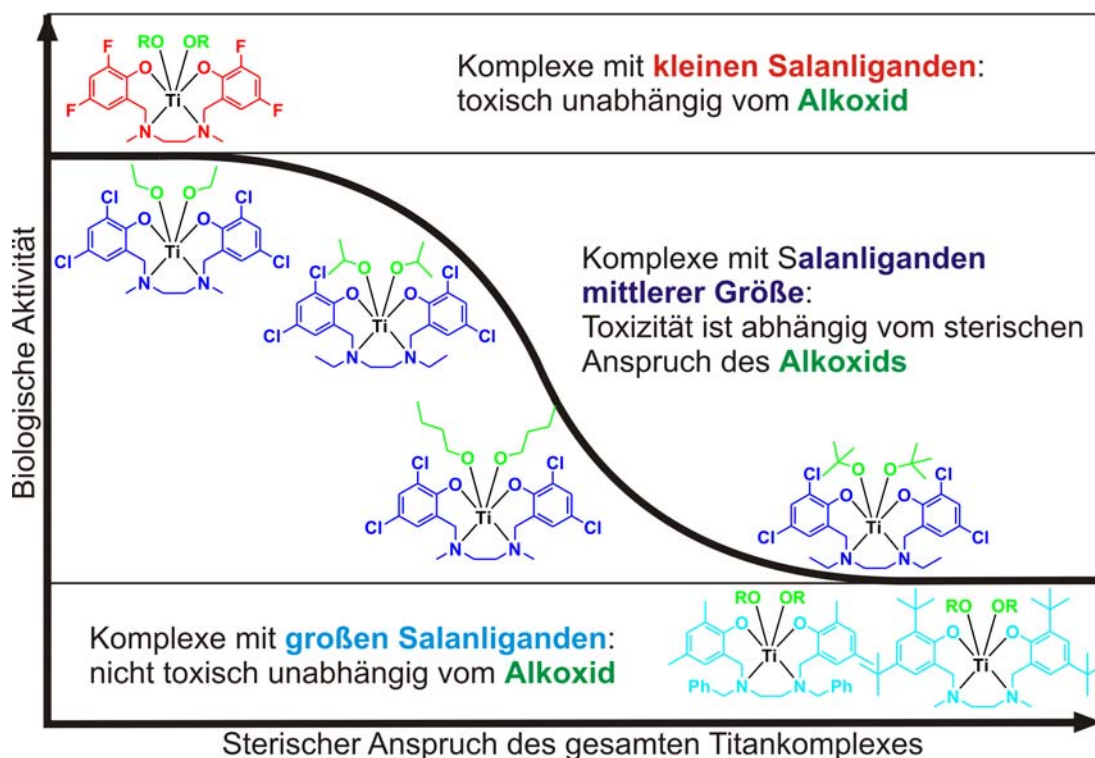
Zur zweiten untersuchten Substanzklasse, den Titansalankomplexen, waren zu Beginn der vorliegenden Arbeit nur zwei aktive Vertreter bekannt. Weitergehende Untersuchungen zu Struktur-Aktivitätsbeziehungen, Hydrolyseeigenschaften oder *in vivo* Aktivitäten waren nicht publiziert.

Deshalb wurden zunächst die sterischen und elektronischen Eigenschaften der Salanliganden  $(\text{Ph}^{\text{R}^1}\text{N}^{\text{R}^2})_2$  sowie die Größe und der Verzweigungsgrad der als labile Liganden fungierenden Alkoxide systematisch verändert (Schema 4.2).



**Schema 4.2:** *Synthese einer Bibliothek von mehr als 60 Titansalankomplexen*

Die dargestellte Substanzbibliothek mit mehr als 60 Komplexen wurde mittels eines AlamarBlue-basierten Assays hinsichtlich ihrer Aktivität gegen zwei humane Krebszelllinien getestet. Hierbei zeigte sich, dass sich sowohl ein erhöhter sterischer Anspruch der Salan- als auch der Alkoxyliganden negativ auf die Zytotoxizität auswirken kann. Diese Effekte sind wie in Abbildung 4.1 gezeigt nicht unabhängig voneinander, es scheint als spiele vielmehr der sterische Anspruch des gesamten Titankomplexes eine entscheidende Rolle.

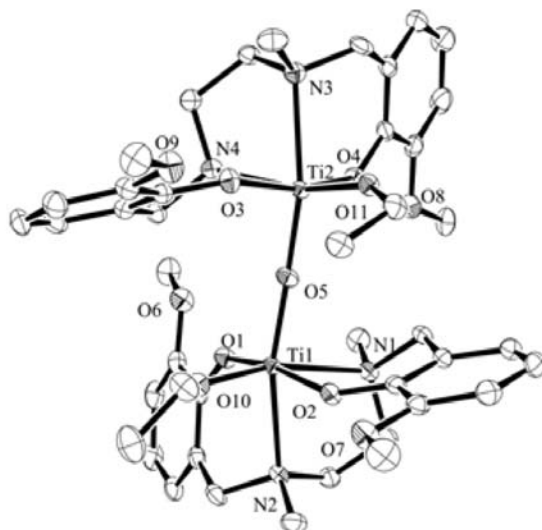


**Abbildung 4.1:** Abhängigkeit der biologischen Aktivität vom sterischen Anspruch der Komplexe.

Auch die Position sterisch anspruchsvoller Reste am Aromaten ist von Bedeutung. So haben sterisch anspruchsvolle Reste an den verbrückenden Stickstoffatomen und in *ortho*-Position zum phenolischen Sauerstoff einen größeren Einfluss als Substituenten an peripheren Positionen der Aromaten. Die aktivsten Substanzen waren mit  $IC_{50}$ -Werten um  $1 \mu M$  ähnlich toxisch wie Cisplatin und damit aktiver als alle bisher bekannten Titan-Komplexe. Veränderungen der elektronischen Natur der Substituenten am Aromaten scheinen bei ähnlicher Größe keinen Einfluss auf die Aktivität der Komplexe zu haben.

Allerdings beeinflussen solche Veränderungen in hohem Maße die Stabilität der Komplexe in wässrigem Milieu: während donorsubstituierte ( $R = OMe$ ) Komplexe in zeitaufgelösten NMR-Studien Halbwertszeiten von ca. 1 h aufwiesen, lagen die der methylsubstituierten Komplexe zwischen 7 und 18 h. Einige halogensubstituierte Komplexe wiesen sogar Halbwertszeiten von  $>100$  h auf.

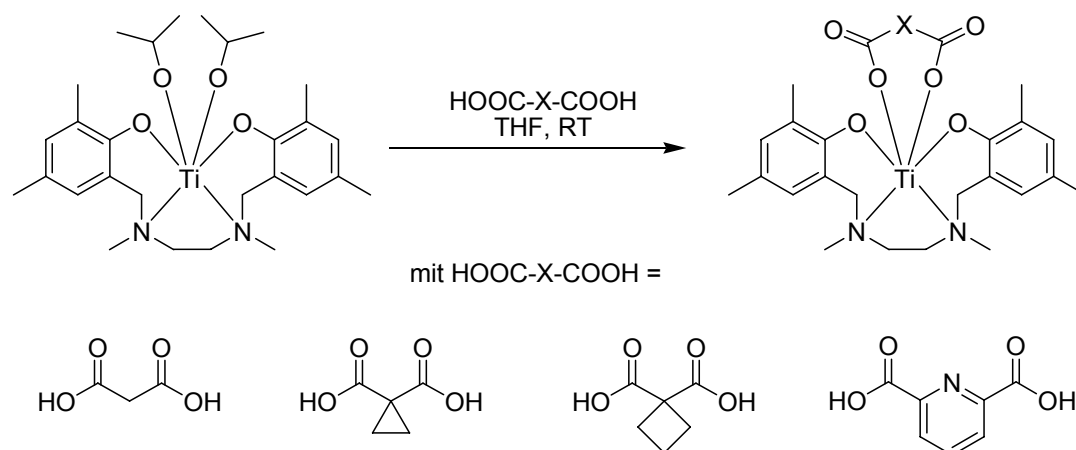
Der sterische Anspruch der labilen Liganden wirkt sich nur geringfügig auf die Hydrolysegeschwindigkeit aus. Dabei hydrolysieren Komplexe mit verzweigten Alkoxiden etwas schneller als Komplexe mit linearen Alkoxiden. Produkte der Hydrolyse sind meist neue, partiell hydrolysierte Komplexe niedrigerer Symmetrie. Als Modell für solche Komplexe könnten zweikernige Komplexe der Form  $[(\text{Ph}^{\text{R}1}\text{N}^{\text{R}2})_2(\text{O}^{\text{R}3})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{R}3})(\text{Ph}^{\text{R}1}\text{N}^{\text{R}2})_2]$  dienen. Im Rahmen dieser Arbeit konnten zwei solcher Komplexe isoliert, identifiziert und charakterisiert werden. Sie zeigten trotz ihres sterischen Anspruchs (Abbildung 4.2) hohe biologische Aktivitäten gegen HeLa S3 und Hep G2 Zellen.



**Abbildung 4.2:** Röntgenstruktur eines biologisch aktiven Hydrolyse-Intermediates.

Zur Synthese hydrolysestabiler Komplexe wurden die labilen Alkoxide in einer Substitutionsreaktion gegen verschiedene chelatisierende Liganden ausgetauscht (Schema 4.3).





**Schema 4.3:** Darstellung von Titansalankomplexen mit chelatisierenden labilen Liganden

Einkristalle der so erhaltenen Komplexe wurden mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht. Abhängig von den verwendeten chelatisierenden Liganden konnten zwei verschiedene Komplexgeometrien ermittelt werden. Für verschiedene Malonsäurederivate ergaben sich  $C_1$ -symmetrische Komplexe, während bei Verwendung von 2,6-Dipicolinsäure Komplexe mit einer  $C_2$ -Symmetrie erhalten wurden.

Erstaunlicherweise ergaben Hydrolysestudien an Komplexen mit Malonsäurederivaten trotz des Chelateffektes keine deutliche Steigerung der Stabilität in wässrigem Milieu. Im Gegensatz dazu war der Komplex mit Dipicolinsäure bemerkenswert stabil. Auch nach mehreren Wochen in einem THF-Wasser-Gemisch konnten keinerlei Hydrolyseprodukte mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nachgewiesen werden.

Mit  $\text{IC}_{50}$ -Werten im einstelligen mikromolaren Bereich waren alle dargestellten Komplexe mit chelatisierenden Liganden hochaktiv gegen HeLa S3 und Hep G2 Zellen. Eine Hypothese, nach welcher nur  $C_2$ -symmetrische Komplexe biologische Aktivitäten aufweisen, konnte somit widerlegt werden. Auch die These, dass hydrolysestabile Komplexe nicht zytotoxisch sind, scheint nicht zutreffend zu sein.

Weiterführende biologische Studien wurden mit den Komplexen  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$   $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$

durchgeführt. Hierzu wurde die Art des Zelltodes durch Färbung mit Propidiumiodid und Fluorescein-markiertem Annexin verfolgt. Die Analyse erfolgte mittels Durchfluss-Zytometrie. Während bei dem methylsubstituierten Salankomplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  die Zellen zu etwa 50% über Apoptose und 50% über Nekrose starben, beruhte der Zelltod bei den halogensubstituierten Komplexen  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  fast ausschließlich auf Apoptose.

Da nekrotischer Zelltod häufig schwere Entzündungen hervorruft, waren diese Befunde für die folgenden Studien in Mäusen entscheidend. Hier wurden nur die halogensubstituierten Komplexe eingesetzt. Dafür wurden Mäusen Krebszellen subkutan injiziert und Lösungen der Komplexe in Phosphatpuffer/DMSO nach verschiedenen Dosierungsschemata intraperitoneal verabreicht. Die besten Ergebnisse wurden mit der Gabe zweier Dosen (30 mg/kg bzw. 20 mg/kg) von  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  erhalten. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe konnten die Tumorgößen nach 31 Tagen von durchschnittlich 240 mm<sup>2</sup> auf 11 mm<sup>2</sup> gesenkt werden, bei etwa 30% der Mäuse waren keine Tumore mehr nachweisbar. Die beobachteten Nebenwirkungen wie Haarausfall und Apathie konnten in einer weiteren Versuchsreihe deutlich reduziert werden. Hier wurde die Gesamtdosis auf 30 mg/kg reduziert und in 6 Dosen à 5 mg injiziert. Die durchschnittliche Tumorgöße nach 31 Tagen lag bei diesem Dosierungsschema bei 34 mm<sup>2</sup>.

Diese Versuche bestätigen, dass es sich bei den Titansalankomplexen um eine interessante neue Verbindungsklasse aus dem Bereich der metallbasierten Zytostatika handelt. Allerdings ist über deren Wirkmechanismus nur wenig bekannt. Die Verteilung der Titansalankomplexe in der Zelle könnte dazu erste Anhaltspunkte liefern. So könnten kleine Reportergruppen wie Azide oder Alkine in die Seitengruppen der Liganden eingeführt und Zellen mit den entsprechenden Komplexen inkubiert werden. Nach Fixierung und Permeabilisierung könnte deren intrazelluläre Verteilung mittels fluorogener Clickreaktion und anschließender

Fluoreszenzmikroskopie ermittelt werden. Des Weiteren bietet sich auch EELS zur Detektion von Titan in Zellen an.

Hinsichtlich der Eigenschaften neuer Titansalankomplexe wären hydrolysestabile, hoch aktive und gleichzeitig wasserlösliche Komplexe von Interesse. Um die Wasserlöslichkeit zu erhöhen, könnten polare Seitengruppen in die labilen oder stabilen Liganden eingeführt werden. Diese sollten selbst möglichst nicht oder nur schwach an Titan koordinieren. Deshalb würden sich beispielsweise tertiäre Amine oder quaternäre Ammoniumsalze anbieten.



## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Biologische Versuche

#### 5.1.1 Zelllinien

Die biologischen Tests wurden mit den zwei humanen Tumorzelllinien HeLa S3 und Hep G2 sowie an murinen C3 Zellen durchgeführt. Die humanen Krebszelllinien wurden von der *European Collection of Cell Cultures* (ECACC) erworben, die C3 Zellen freundlicherweise von der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Öhlschläger zur Verfügung gestellt.

#### 5.1.2 Zellkultur und Zellzahlbestimmung

Die Zellen wurden bei 37 °C unter wasserdampfgesättigter Atmosphäre mit einem CO<sub>2</sub>-Anteil von 5 % kultiviert. Als Medium für die humanen Zellen diente DMEM-Medium (Dulbecco's modified eagle's medium, GIBCO Nr. 41966-029) mit 10 % FCS (Biochrom AG Nr. S 0615) und 1 % Penicillin/Streptomycin (Penicillin 10.000 Units/ml, Streptomycin 10 mg/ml GIBCO Nr. 15140-122). Die murinen Zellen wurden in RPMI 1640-Medium mit 5 % FCS (GIBCO, Nr. 10082-139), 2 mM L-Glutamin, Penicillin (100 U/ml), Streptomycin (100 µg/ml) und Kanamycin (0.1 mg/ml) kultiviert. Die Kultivierung fand in Zellkulturflaschen (Vitaris, Art. No. 430641) statt; die Zellen wurden alle drei Tage gesplittet und regelmäßig mittels eines *mycoplasma detection kit* (Roche Applied Science, Nr. 11 296 744 001) auf Mykoplasmen untersucht.

Zur Bestimmung der Zellzahl für die folgenden Untersuchungen wurde ein *Cell Counter* CASY TT der Firma Innovatis verwendet.

### 5.1.3 AlamarBlue Assay

Die Dosis-Wirkungskurven und IC<sub>50</sub>-Werte der einzelnen Substanzen wurden mit Hilfe eines Alamar Blue Assays<sup>[124]</sup> bestimmt.

Hierzu wurden die Zellen (HeLa S3: 4.000 cells/well; Hep G2 8.000 cells/well, C3 18.000 cells/well) in 96-Well Platten (96-Well Cell Cluster: Costar, Nr. 3595) ausgesät und 24 h inkubiert. Die zu testenden Substanzen wurden in DMSO gelöst und mit Medium verdünnt. Der maximale DMSO- Gehalt dieser Lösung lag bei 1 %. Ausgehend von dieser Stammlösung wurde eine Verdünnungsreihe mit 6 bzw. 12 verschiedenen Konzentrationen hergestellt. Die Zellen wurden mit den verschiedenen Konzentrationen für 48 h inkubiert, als Vergleich wurde reines Medium verwendet. Anschließend wurde das wirkstoffhaltige Medium gegen ein Medium mit 10 % Alamar Blue (BioSource Europe Nr. 151579SA) ausgetauscht.

Alamar Blue (Resazurin) ist ein Farbstoff der durch Stoffwechselfvorgänge in der Zelle in den rot fluoreszierenden Farbstoff Resorufin umgewandelt wird. Der genaue Anteil der lebenden Zellen konnte so mittels Fluoreszenzmessung an einem FL600 *Fluorescence Microplate Reader* von BioTEK (Anregungswellenlänge 539, Detektion bei 590 nm) bestimmt werden. Mittels Sigma Plot 10.0<sup>[133]</sup> wurde ein Kurvenfitting durchgeführt (*sigmoidal dose response, variable slope*). Hierbei wurde den Messwerten iterativ eine sigmoidale Kurve der folgenden Form angenähert:

$$\%I(\log c) = \frac{\%I_{(\max)} - \%I_{(\min)}}{1 + 10^{(\text{Hillslope} \times (\log EC_{50} - \log c))}}$$

In dieser Gleichung steht EC<sub>50</sub> für den Wendepunkt der Kurve. Dieser Wert entspricht dem IC<sub>50</sub>-Wert der Substanzen. Pro Test wurde jede Konzentration viermal getestet. Jeder Test wurde zwei bis dreimal wiederholt. Bei den angegebenen Werten handelt es sich um die Mittelwerte aller Messungen.

#### 5.1.4 PI/Annexin V-FITC Färbung und Durchfluss-Zytometrie

Die Doppelfärbung mit Annexin V-FITC und Propidiumiodid (PI) dient der Unterscheidung lebender, apoptotischer und nekrotischer Zellen. PI ist ein DNA-Interkalator der die perforierte Zellmembran nekrotischer Zellen, nicht jedoch die intakte Membran apoptotischer und lebender Zellen durchdringen kann. Bei Annexin V handelt es sich um ein Protein, welches kalziumabhängig an Phospholipide bindet und eine hohe Affinität zu Phosphatidylserin (PS) hat. In lebenden Zellen befindet sich PS nur an der zytosolischen Seite der Zellmembran. Ein sehr frühes Merkmal der Apoptose ist die Translokation von PS an die extrazelluläre Seite der Membran. Die Phosphatidylserinreste sind somit von außen zugänglich und können von Annexin V gebunden werden. Bei nekrotischen Zellen ist auch die innere Zellmembran für Annexin V zugänglich; durch das Anfärben mit Annexin können folglich tote von lebenden Zellen unterschieden werden. Durch die Doppelfärbung werden demnach nekrotische Zellen zweifach, apoptotische Zellen nur mit Annexin V-FITC und lebende Zellen gar nicht angefärbt.

##### PI/Annexin V-FITC Färbung

Abhängig von der Komplexkonzentration im Inkubationsmedium wurden unterschiedliche Zellzahlen (Kontrollexperiment:  $0.5 \times 10^6$  Zellen, 2-4  $\mu\text{M}$ :  $0.75 \times 10^6$  Zellen; 6-8  $\mu\text{M}$ :  $1.25 \times 10^6$  Zellen; >8  $\mu\text{M}$ :  $1.75 \times 10^6$  Zellen) in Petrischalen (10 cm Durchmesser, Corning Nr. 430165) in 10 ml Medium ausgesät. Nach 24 h wurden das Medium entfernt und die Zellen mit der jeweiligen Verdünnung der Komplexe versetzt. Zur Herstellung der Verdünnungen wurden die Komplexe in einer möglichst geringen Menge DMSO gelöst und mit Medium verdünnt. Die maximale DMSO Konzentration lag hiernach bei 0.5 %. Nach 24 h Inkubation wurde das Medium entfernt, die Zellen mit 10 ml PBS-Puffer (137 mM NaCl, 10 mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$ , 3 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , pH 7.4) gewaschen und mit 500  $\mu\text{l}$  Trypsin/EDTA (GIBCO Nr. 25 200-056) abgelöst. Nach Zentrifugation (1.000 rpm, 5 min, 4°C) wurde der

Überstand verworfen und das Zellpellet im Annexin-Bindepuffer (10 mM HEPES / NaOH, pH 7.4, 140 mM NaCl, 2.5 mM CaCl<sub>2</sub>) resuspendiert. Die Puffermenge wurde so gewählt, dass die entstehende Zellsuspension 4 x 10<sup>6</sup> Zellen/ml enthielt. 50 µl dieser Zellsuspension wurden in FACS-Röhrchen (BD Falcon Nr. 352052) mit 5 µl einer kommerziell erhältlichen Lösung von Annexin V-FITC (Alexis Biochemicals Nr. 209-250-T300) 15 min auf Eis inkubiert. Nach Zugabe von 195 µl Annexin-Bindepuffer wurden 5 µl einer wässrigen PI-Lösung (50 µg/ml, Roth Nr. CN74.1) zugegeben und weitere 20 min inkubiert.

### Durchfluss-Zytometrie

Von jeder Probe wurden 10.000 Zellen mit einem BD LSR II (BD Biosciences) analysiert. Die Auswertung erfolgte mit FlowJo 7.2.5<sup>[134]</sup> und Microsoft Excel. Alle Experimente wurden mindestens drei Mal unabhängig voneinander durchgeführt.

### **5.1.5 *In vivo*-Versuche**

C57BL/6 Mäusen wurden 0.5x10<sup>6</sup> HPV-16 E7 exprimierende C3 Zellen in 100 µl PBS subkutan injiziert (Nadeln: 20G 1½" BD Microlance 3). Vor der ersten Behandlung nach 9-15 Tagen wurden die entstandenen kleinen soliden Tumore mittels einer Schieblehre vermessen. Zur Behandlung wurden die Komplexe zuerst in DMSO gelöst. Wurde mit 5 mg/kg behandelt, so wurden 5 mg Substanz in 500µl DMSO gelöst. 200 µl dieser Lösung wurden mit 1.8 ml steriler Tween 80-Lösung (0.5% in PBS) versetzt und 5 µl/g den Mäusen i.p. verabreicht. Wurde mit 20 bzw. 30 mg/kg behandelt, so wurden 50 mg Substanz in 2.5 ml DMSO gelöst. 500 µl dieser Lösung wurden mit 4.5 ml steriler Tween 80-Lösung (0.5% in PBS) versetzt und 10 µl/g bzw. 15 µl/g den Mäusen i.p. verabreicht. Die Entwicklung der Tumorgößen wurde alle 2-4 Tage mittels einer Schieblehre überprüft.



## 5.2 Chemische Versuche

### 5.2.1 Allgemeiner Teil Chemie

#### **Dünnschichtchromatographie:**

Zur Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel 60 F<sub>254</sub> DC-Alufolien der Firma Merck verwendet. Die Analyse der Chromatogramme erfolgte durch Bestrahlen mit UV-Licht (Wellenlänge  $\lambda = 254$  nm) und Beobachtung der auftretenden Fluoreszenzlöschung

#### **Flash-Chromatographie:**

Zur Flash-Chromatographie wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.04-0.063 mm) der Firma Merck als Trennmaterial verwendet. Technische Lösungsmittel wurden vor der Chromatographie destilliert.

#### **Kernspinresonanz-Spektroskopie**

Die gemessenen Kernresonanzspektren wurden auf den Geräten Avance III 400 und Avance DRX 600 der Firma Bruker bei Raumtemperatur aufgenommen. Als interner Standard dienten die Resonanzsignale der nicht vollständig deuterierten Lösungsmittel:

CDCl <sub>3</sub> :	$\delta_{\text{H}} = 7.24$ ppm	$\delta_{\text{C}} = 77.23$ ppm
DMSO:	$\delta_{\text{H}} = 2.50$ ppm	$\delta_{\text{C}} = 39.51$ ppm
C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> :	$\delta_{\text{H}} = 7.16$ ppm	$\delta_{\text{C}} = 128.39$ ppm
THF:	$\delta_{\text{H}} = 3.58$ ppm	$\delta_{\text{C}} = 67.57$ ppm
Toluol:	$\delta_{\text{H}} = 7.09$ ppm	$\delta_{\text{C}} = 137.86$ ppm

Zweidimensionale NMR-Aufnahmetechniken (DQF-COSY, HMQC, HSQC) ermöglichten die eindeutige Zuordnung der Signale.

Für die Angabe der Multiplizität wurden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, br. = breites Signal

### **Elementaranalysen**

Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Labor der Universität Konstanz angefertigt.

### **UV-VIS**

Die UV-Vis-Spektren wurden auf einem Cary 50 Spektrometer der Firma Varian aufgenommen.

### **IR**

Die IR-Spektren an einem Perkin–Elmer Spectrum 100 FT ATR gemessen.

### **Röntgenstrukturanalyse**

Die Röntgenstrukturen wurden auf einem Enraf-Nonius CAD 4 Diffraktometer mit Graphit-monochromatisierter Mo K $\alpha$  Strahlung ( $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$ ) gemessen. Details zur Auswertung werden in Kapitel 5.2.6 beschrieben.

### **Schmelzpunkte**

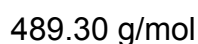
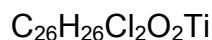
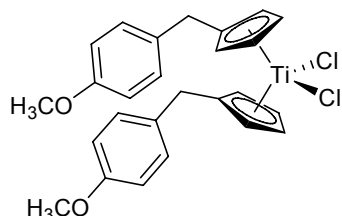
Schmelzpunkte wurden mit einem Krüss KFP 1N gemessen. Es handelt sich um Messungen im nicht korrigierten Modus.

### **Chemikalien**

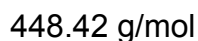
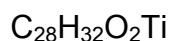
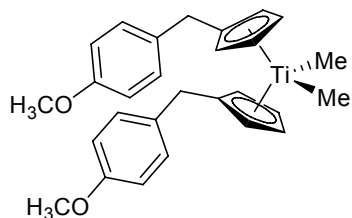
Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen ABCR, Acros, Fluka, Merck und Sigma-Aldrich bezogen und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

## 5.2.2 Synthese der Titanocenderivate

### Bis-[(p-methoxybenzyl)cyclopentadienyl]titanium(IV)dichlorid (Titanocen Y, **28**)<sup>[139]</sup>



6-(4-Methoxyphenyl)fulven **38** (15.0 g, 81.4 mmol) wurde in 100 ml trockenem THF gelöst und die resultierende rote Lösung zu einer Lösung von SuperHydrid ( $\text{LiEt}_3\text{BH}$ , 77.4 ml, 77.4 mmol) in THF über einen Zeitraum von 60 min unter Stickstoffatmosphäre zugetropft. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde anschließend 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf  $0^\circ\text{C}$  wurde eine Lösung von  $\text{TiCl}_4$  in Toluol (1 M, 36.4 ml, 36.4 mmol) langsam zugegeben und das dunkelrote Reaktionsgemisch 36 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausfallende rote Feststoff wurde abfiltriert, mit 100 ml kaltem trockenem Toluol gewaschen, in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und erneut filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck konnte **28** (12.0 g, 24.5 mmol, 67 %) analysenrein in Form roter Mikrokristalle erhalten werden. Die physikalischen und spektroskopischen Daten der Verbindung stimmen mit denen in der Literatur<sup>[104]</sup> überein.

**Bis-[(p-methoxybenzyl)cyclopentadienyl]titanium(IV)dimethyl  
(Dimethyl-Titanocen **Y**, **40**)** <sup>[139]</sup>

Eine Lösung von MeLi in Et<sub>2</sub>O (22.4 ml, 2.3 M, 51.5 mmol) wurde bei -15 °C unter Stickstoffatmosphäre zu einer Suspension von **28** (12.0 g, 24.5 mmol) in 250 ml Et<sub>2</sub>O langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und nach Zugabe von 150 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> drei Mal mit kaltem Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. **40** (9.7 g, 21.6 mmol, 88 %) konnte so als gelber, kristalliner Feststoff erhalten werden.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 75.00	H: 7.19
	Gef.: C: 74.56	H: 7.29

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 7.19 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 4H, H<sub>ar</sub>), 6.87 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 4H, H<sub>ar</sub>), 5.96 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 4H, H<sub>Cp</sub>), 5.69 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 4H, H<sub>Cp</sub>), 3.80 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), -0.14 ppm (s, 6H, TiCH<sub>3</sub>).

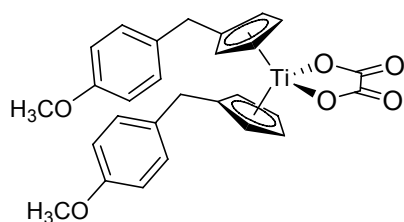
**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 158.0 (CH<sub>3</sub>OC<sub>ar</sub>), 133.3 (CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 129.6 (HC<sub>ar</sub>), 128.3 (CH<sub>2</sub>C<sub>Cp</sub>), 114.5 (HC<sub>Cp</sub>), 113.9 (HC<sub>ar</sub>), 111.0 (HC<sub>Cp</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 44.5 (TiCH<sub>3</sub>), 35.7 ppm (CH<sub>2</sub>).

**Schmelzpunkt:** 107.5 – 108.5°C (Pentan)

**IR-Absorption:**  $\nu$  = 3000, 1650, 1570, 1250, 820 cm<sup>-1</sup>.

**Bis-[(p-methoxybenzyl)cyclopentadienyl]titanium(IV)oxalat (Oxali-Titanocen **Y**, **50**)** <sup>[139]</sup>



$C_{28}H_{26}O_6Ti$   
506.42 g/mol

Zu einer Suspension von Oxalsäure (**45**, 213 mg, 2.37 mmol) in 40 ml trockenem THF wurde eine Lösung von **40** (1.06 g, 2.37 mmol) in 20 ml trockenem THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und die Hälfte des Lösungsmittels unter vermindertem Druck entfernt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit 40 ml kaltem, trockenem THF gewaschen und aus Toluol/THF umkristallisiert. **50** wurde so in einer Ausbeute von 72 % (1.70 mol, 860 mg) erhalten.

**Elementaranalyse:** Ber.: C: 66.41 H: 5.18  
Gef.: C: 66.13 H: 5.06

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

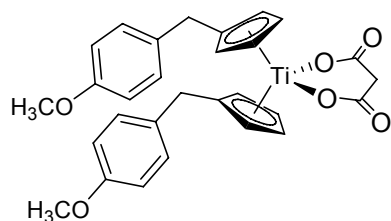
$\delta$  = 7.03 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 4H, C<sub>ar</sub>), 6.82 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 4H, C<sub>ar</sub>), 6.54 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 4H, C<sub>Cp</sub>), 6.19 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 4H, C<sub>Cp</sub>), 3.77 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 ppm (s, 4H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 162.9 (OC=OTi), 158.6 (CH<sub>3</sub>OC<sub>ar</sub>), 143.6 (CH<sub>2</sub>C<sub>Cp</sub>), 130.1 (HC<sub>Ar</sub>), 129.5 (CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 121.6 (HC<sub>Cp</sub>), 119.8 (HC<sub>Cp</sub>), 114.1 (HC<sub>ar</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 35.1 ppm (CH<sub>2</sub>).

**Schmelzpunkt:** 194.5 – 195.5°C (Toluol/THF)

**IR-Absorption:**  $\nu$  = 3155, 1720, 1300, 790 cm<sup>-1</sup>.

**Bis-[(p-methoxybenzyl)cyclopentadienyl]titanium(IV)malonat (51)** <sup>[139]</sup>

C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>Ti  
520.48 g/mol

Zu einer Suspension von Malonsäure (**46**, 347 mg, 3.34 mmol) in trockenem THF (50 ml) wurde eine Lösung von **40** (1.5 g, 3.34 mmol) in 20 ml trockenem THF zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und aus Toluol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umkristallisiert. **51** wurde so in einer Ausbeute von 35 % (615 mg, 1.2 mmol) in Form roter Mikrokristalle erhalten.

**Elementaranalyse:** Ber.: C: 66.93 H: 5.42  
Gef.: C: 66.03 H: 5.18

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 7.07 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 4H, C<sub>ar</sub>), 6.83 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 4H, C<sub>ar</sub>), 6.43 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 4H, C<sub>Cp</sub>), 6.19 (s, 4H, C<sub>Cp</sub>), 3.78 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.37 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.28 ppm (s, C=OCH<sub>2</sub>C=O).

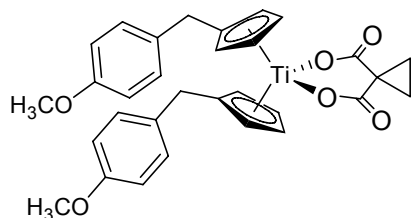
**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 171.9 (OC=OTi), 158.5 (CH<sub>3</sub>OC<sub>ar</sub>), 143.1 (CH<sub>2</sub>C<sub>Cp</sub>), 130.1 (CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 129.9 (HC<sub>Ar</sub>), 119.2 (HC<sub>Cp</sub>), 115.0 (HC<sub>ar</sub>), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 37.3 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 34.9 ppm (O(O=C)-CH<sub>2</sub>-(C=O)O).

**Schmelzpunkt:** 68.5 – 69.5°C (Toluol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR-Absorption:**  $\nu$  = 2990, 1640, 1520, 1240, 815 cm<sup>-1</sup>.

**Bis-[(p-methoxybenzyl)cyclopentadienyl]titanium(IV)cyclopropan-1,1-dicarboxylat (52)** <sup>[139]</sup>



$C_{31}H_{30}O_6Ti$   
546.43 g/mol

Zu Cyclopropan-1,1-dicarbonsäure (**47**, 247 mg, 1.9 mmol) wurde eine Lösung von **40** (848 mg, 1.9 mmol) in trockenem THF (25 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und aus Toluol/Et<sub>2</sub>O umkristallisiert. **52** wurde so in einer Ausbeute von 41 % (425 mg, 0.78 mmol) in Form roter Mikrokristalle erhalten.

**Elementaranalyse:** Ber.: C: 68.14 H: 5.53  
Gef.: C: 68.20 H: 5.36

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 7.07 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 4H, C<sub>ar</sub>), 6.82 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 4H, C<sub>ar</sub>), 6.47 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 4H, C<sub>Cp</sub>), 6.18 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 4H, C<sub>Cp</sub>), 3.78 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 1.76 ppm (s, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

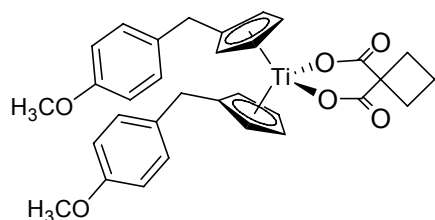
**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 174.7 (OC=OTi), 158.4 (CH<sub>3</sub>OC<sub>ar</sub>), 142.4 (CH<sub>2</sub>C<sub>Cp</sub>), 130.3 (CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 130.1 (HC<sub>Ar</sub>), 119.4 (HC<sub>Cp</sub>), 118.3 (HC<sub>Cp</sub>), 114.0 (HC<sub>ar</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 34.9 (C<sub>CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub></sub>), 23.8 (C<sub>quart</sub>), 23.6 ppm (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**Schmelzpunkt:** 165.0 – 168.0°C (Toluol/Et<sub>2</sub>O)

**IR-Absorption:**  $\nu$  = 3090, 1632, 1508, 1348, 1228, 831 cm<sup>-1</sup>.

**Bis-[(p-methoxybenzyl)cyclopentadienyl]titanium(IV)cyclobutan-1,1-dicarboxylat (53)** <sup>[139]</sup>



$C_{32}H_{32}O_6Ti$   
560.42 g/mol

Zu einer Suspension von Cyclobutan-1,1-dicarbonsäure (**48**, 107 mg, 0.74 mmol) in trockenem THF (5 ml) wurde eine Lösung von Dimethyl-Titanocen Y (**40**, 333 mg, 0.74 mmol) in 5 ml trockenem THF zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und aus  $CH_2Cl_2$ /Pentan umkristallisiert. **53** wurde so als gelber Feststoff in einer Ausbeute von 45 % (187 mg, 0.33 mmol) erhalten.

**Elementaranalyse:** Ber.: C: 68.58 H: 5.75  
Gef.: C: 68.64 H: 5.72

**$^1H$ -NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ):**

$\delta$  = 7.06 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 4H,  $C_{ar}$ ), 6.82 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 4H,  $C_{ar}$ ), 6.38 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 4H,  $C_{Cp}$ ), 6.12 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 4H,  $C_{Cp}$ ), 3.77 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 3.66 (s, 4H,  $C_{ar}CH_2$ ), 2.69 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 4H,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 2.23 ppm (tt,  $J$  = 8.0 Hz, 2H,  $CH_2CH_2CH_2$ ).

**$^{13}C$ -NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ ):**

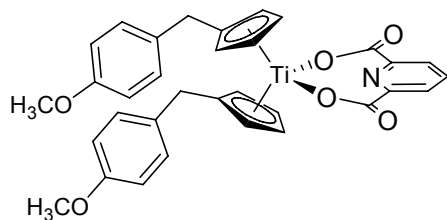
$\delta$  = 178.7 ( $OC=OTi$ ), 159.4 ( $CH_3OC_{ar}$ ), 143.3 ( $CH_2C_{Cp}$ ), 131.1 ( $CH_2C_{ar}$ ), 130.9 ( $HC_{Ar}$ ), 119.8 ( $HC_{Cp}$ ), 115.0 ( $HC_{ar}$ ), 56.3 ( $OCH_3$ ), 47.1 ( $CH_2C_{ar}$ ), 35.9 ( $C_{quart}$ ), 31.7 ( $CH_2CH_2CH_2$ ), 17.4 ppm ( $CH_2CH_2CH_2$ ).

**Schmelzpunkt:** 85.5 – 86.5°C ( $CH_2Cl_2$ /Pentan)

**IR-Absorption:**  $\nu$  = 2900, 1625, 1500, 1250, 810  $cm^{-1}$ .



**Bis-[(p-methoxybenzyl)cyclopentadienyl]titanium(IV)pyridin-2,6-dicarboxylat (54)** <sup>[139]</sup>



$C_{33}H_{29}O_6Ti$   
583.54 g/mol

Zu einer Suspension von Pyridin-2,6-dicarbonsäure (**49**, 187 mg, 1.12 mmol) in trockenem THF (10 ml) wurde eine Lösung von **40** (500 mg, 1.12 mmol) in 5 ml trockenem THF zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und aus  $CH_2Cl_2$ /Toluol umkristallisiert. **54** wurde so in Form gelber Kristalle in einer Ausbeute von 42 % (276 mg, 0.47 mmol) erhalten.

**Elementaranalyse:**

Ber.: C: 67.93	H: 5.01	N: 2.40
Gef.: C: 67.94	H: 5.19	N: 2.17

**$^1H$ -NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ):**

$\delta$  = 8.34-8.30 (m, 3H,  $C_{pyr}H$ ), 6.89 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 4H,  $C_{ar}$ ), 6.73 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 4H,  $C_{ar}$ ), 6.22 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 4H,  $C_{Cp}$ ), 5.85 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 4H,  $C_{Cp}$ ), 3.73 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 3.32 ppm (s, 4H,  $C_{ar}CH_2$ ).

**$^{13}C$ -NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ ):**

$\delta$  = 165.6 ( $OC=O$ ), 158.2 ( $CH_3OC_{ar}$ ), 150.5 ( $C_{pyr}N$ ), 143.5 ( $C_{pyr}H$ ), 136.8 ( $C_{Cp}CH_2$ ), 130.7 ( $C_{ar}CH_2$ ), 129.5 ( $C_{ar}H$ ), 126.3 ( $C_{pyr}H$ ), 120.2 ( $C_{Cp}H$ ), 114.7 ( $C_{Cp}H$ ), 114.0 ( $C_{ar}H$ ), 55.2 ( $CH_3OC_{ar}$ ), 34.7 ppm ( $CH_2$ ).

**Schmelzpunkt:** 147.0 – 147.5°C ( $CH_2Cl_2$ /Toluol)

**IR-Absorption:**  $\nu$  = 2810, 1650, 1250, 700  $cm^{-1}$ .

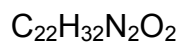
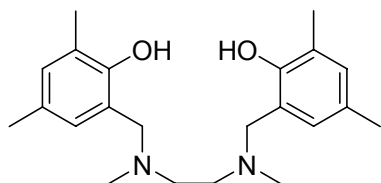
### 5.2.3 Synthese der Salanliganden

#### AAV1: Synthese der Salanliganden ausgehend von Phenolen:

Eine Lösung des umzusetzenden Phenols (2 äq), *N,N'*-disubstituierten Ethylendiamins (1 äq) und Formalinlösung (10 äq, 37 %) in Methanol (1 ml/mmol Amin) wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Soweit nicht anders beschrieben, wurde das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit kaltem Methanol/Wasser-Gemisch (1:1) gewaschen und umkristallisiert.

#### AAV2: Synthese der Salanliganden ausgehend von Salicylaldehyden:

Ethylendiamin (1 äq) wurde in Methanol (35 ml/ml Ethylendiamin) gelöst und unter Rühren in eine Lösung des entsprechenden Salicylaldehyds (1 äq) in Methanol (3 ml/g Aldehyd) getropft. Der Fortgang der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach vollständigem Umsatz des Eduktes wurde der entstandene gelbe Niederschlag mit Methanol gewaschen. Das Imin wurde nun aufgereinigt und charakterisiert oder direkt reduziert. Hierzu wurde  $\text{NaBH}_4$  (2.5 äq) über 45 min zu einer Suspension des Imins in Methanol (10 ml/g Imin) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Nach Zugabe von Wasser, Extraktion mit Dichlormethan und Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das zurückbleibende Rohprodukt wurde aufgereinigt und charakterisiert oder direkt methyliert. Hierzu wurde das Diamin (1 äq) in Acetonitril (200 ml/10 mmol Diamin) vorgelegt und unter Rühren Eisessig (25 ml/10 mmol Diamin) zugetropft. Nach Zugabe von Formalinlösung (37 %, 8.5 ml/10 mmol Diamin) wurde eine Stunde gerührt und unter Eiskühlung langsam  $\text{NaBH}_4$  (4 eq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Mit NaOH und HCl wurde der pH des Rohprodukts eingestellt. Stabile Amine wurden basisch (pH 9), empfindliche leicht sauer (pH 6) gemacht und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt umkristallisiert.



356.50 g/mol

2,4-Dimethylphenol (20.0 g, 163.9 mmol) wurde nach AAV1 mit Formalinlösung und *N,N'*-Dimethylethylendiamin zur Reaktion gebracht. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurden 50 ml Et<sub>2</sub>O zum Ausfällen des Produktes als farblosen Feststoff zugegeben. Abfiltrieren und Trocknen ergaben (Ph<sup>2-Me,4-Me</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub> in 92 % Ausbeute (26.9 g, 75.5 mmol).

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 74.12	H: 9.05	N: 7.86
	Gef.: C: 74.07	H: 8.91	N: 7.96

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

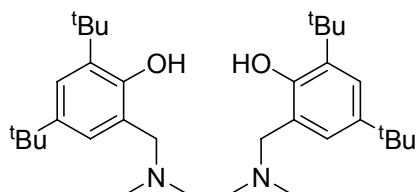
δ = 10.55 (s, 2H, OH), 6.85 (s, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.60 (s, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.62 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.65 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.26 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 2.20 (s, 6H, C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>), 2.18 ppm (s, 6H, C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 153.4 (C<sub>ar</sub>), 130.6 (C<sub>ar</sub>), 127.6 (C<sub>ar</sub>), 126.6 (C<sub>ar</sub>), 124.6 (C<sub>ar</sub>), 120.6 (C<sub>ar</sub>), 61.8 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 54.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 41.6 (NCH<sub>3</sub>), 20.4 (C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>), 15.6 ppm (C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 126.0 – 126.2°C (MeOH)

**(Ph<sup>2-*t*-Bu,4-*t*-Bu</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>**



C<sub>34</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
524.82 g/mol

2,4-Di-*tert*-butylphenol (20 g, 96.9 mmol) wurde nach AAV1 mit Formalinlösung und *N,N'*-Dimethylethylenediamin zur Reaktion gebracht. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches fiel das Produkt als farbloser Feststoff aus. Abfiltrieren und Trocknen ergaben (Ph<sup>2-*t*-Bu,4-*t*-Bu</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub> in 97 % Ausbeute (24.7 g, 47.1 mmol).

**Elementaranalyse:** Ber.: C: 77.81 H: 10.76 N: 5.34  
Gef.: C: 77.89 H: 10.91 N: 5.43

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

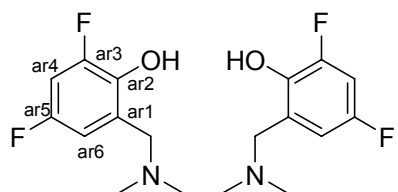
δ = 10.66 (s, 2H, OH), 7.20 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.79 (*J* = 1.9 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.65 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.63 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.25 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.22 ppm (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 154.4 (C<sub>ar</sub>), 140.7 (C<sub>ar</sub>), 135.8 (C<sub>ar</sub>), 123.5 (C<sub>ar</sub>), 123.2 (C<sub>ar</sub>), 121.2 (C<sub>ar</sub>), 62.9 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 54.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 41.8 (NCH<sub>3</sub>), 35.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.8 ppm (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 149.0 – 150.5°C (MeOH/H<sub>2</sub>O)

**(Ph<sup>2-F,4-F</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>**



C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

372.36 g/mol

1.91 ml (2.6 g, 20 mmol) 2,4-Difluorophenol wurden nach AAV1 mit Formalinlösung und *N,N'*-Dimethylethylenediamin zur Reaktion gebracht. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf 6°C kristallisierte das Produkt in Form farbloser Nadeln. Abfiltrieren und Trocknen ergaben (Ph<sup>2-F,4-F</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub> in 48 % Ausbeute (1.65 g, 4.8 mmol).

**Elementaranalyse:**

Ber.: C: 58.06	H: 5.41	N: 7.52
Gef.: C: 57.98	H: 5.40	N: 7.60

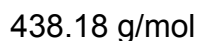
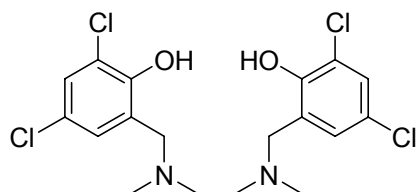
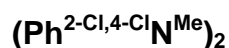
**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 6.76 (ddd, *J* = 11.2 Hz, 8.5 Hz, 2.6 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.70 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.69 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.32 ppm (s, 6H, NCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 154.7 (dd, *J* = 239.5 Hz, 11.0 Hz, FC<sub>ar5</sub>), 150.7 (dd, *J* = 246.8 Hz, 12.1 Hz, FC<sub>ar3</sub>), 142.0 (dd, *J* = 12.4 Hz, 3.3 Hz, CH<sub>2</sub>C<sub>ar1</sub>), 123.8 (dd, *J* = 8.3 Hz, 4.0 Hz, OC<sub>ar2</sub>), 109.9 (dd, *J* = 23.0 Hz, 3.5 Hz, HC<sub>ar6</sub>), 103.9 (dd, 26.4 Hz, 22.2 Hz, HC<sub>ar4</sub>), 61.2 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 54.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 41.8 ppm (NCH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 100.0 – 100.5°C (MeOH/H<sub>2</sub>O)



2,4-Chlorphenol (18.6 g, 114.1 mmol) wurde nach AAV1 mit Formalinlösung und *N,N'*-Dimethylethyldiamin zur Reaktion gebracht. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches fiel das Produkt als hellbrauner Feststoff aus. Abfiltrieren und Rekrystallisieren aus Ethanol ergaben (Ph<sup>2-Cl,4-Cl</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub> in 69 % Ausbeute (17.3 g, 39.5 mmol).

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 49.34	H: 4.60	N: 6.39
	Gef.: C: 49.40	H: 4.55	N: 6.47

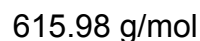
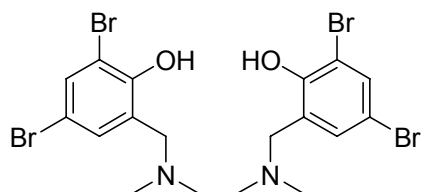
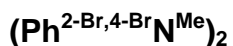
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 7.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.21 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 4.03 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.04 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.66 ppm (s, 6H, NCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 152.4 (C<sub>ar</sub>), 129.0 (C<sub>ar</sub>), 126.7 (C<sub>ar</sub>), 123.7 (C<sub>ar</sub>), 123.5 (C<sub>ar</sub>), 121.7 (C<sub>ar</sub>), 61.1 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 54.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 41.8 ppm (NCH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 158.5 – 160.0°C (EtOH)



2,4-Dibromophenol (2.5 g, 9.9 mmol) wurde nach AAV1 mit Formalinlösung und *N,N'*-Dimethylethylendiamin zur Reaktion gebracht. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches fiel das Produkt als farbloser Feststoff aus. Abfiltrieren und Trocknen ergaben (Ph<sup>2-Br,4-Br</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub> in 53 % Ausbeute (1.6 g, 2.6 mmol).

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 35.10	H: 3.27	N: 4.55
	Gef.: C:35.00	H: 3.42	N: 4.66

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

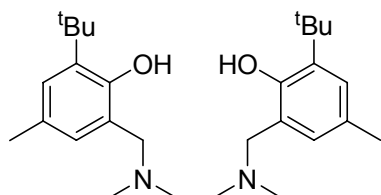
δ = 7.54 (s, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.02 (s, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.66 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.68 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.29 ppm (s, 6H, NCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 154.1 (C<sub>ar</sub>), 134.6 (C<sub>ar</sub>), 130.5 (C<sub>ar</sub>), 124.1 (C<sub>ar</sub>), 111.3 (C<sub>ar</sub>), 111.0 (C<sub>ar</sub>), 61.3 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 54.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 42.0 ppm (NCH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 156.5 – 157.0°C (MeOH/H<sub>2</sub>O)

(Ph<sup>2-*t*-Bu,4-Me</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub> [141]



C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
440.66 g/mol

4-Methyl-2-*tert*-butylphenol (6 g, 36.53 mmol) wurde nach AAV1 mit Formalinlösung und *N,N'*-Dimethylethylenediamin umgesetzt. Bereits nach 2 h wurde der ausgefallene weiße Feststoff abfiltriert und mit kaltem Methanol gewaschen. Nach Umkristallisation aus Methanol wurden 5.8 g (Ph<sup>2-*t*-Bu,4-Me</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub> (73 %) als farbloser Feststoff erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 76.32	H: 10.06	N: 6.36
	Gef.: C: 76.29	H: 9.99	N: 6.32

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

δ = 6.97 (s, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.61 (s, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.61 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.59 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.23 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 6H, C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>), 1.37 ppm (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

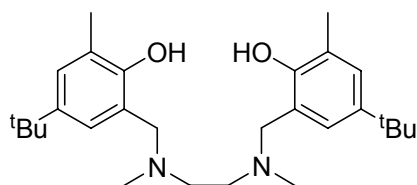
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 154.5 (C<sub>ar</sub>), 136.6 (C<sub>ar</sub>), 127.4 (C<sub>ar</sub>), 127.3 (C<sub>ar</sub>), 127.0 (C<sub>ar</sub>), 122.0 (C<sub>ar</sub>), 62.6 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 53.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 41.7 (NCH<sub>3</sub>), 34.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.0 ppm (C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 118.6 – 119.0°C (MeOH)



**(Ph<sup>2-Me,4-t-Bu</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>** [141]



C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
440.66 g/mol

2-Methyl-4-*tert*-butylphenol (6 g, 36.5 mmol) wurde nach AAV1 mit Formalinlösung und *N,N'*-Dimethylethylendiamin zur Reaktion gebracht. Nach 2 h wurde der ausgefallene weiße Feststoff abfiltriert, gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Es wurden 7.0 g (87 %) (Ph<sup>2-Me,4-t-Bu</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub> als farblose Nadeln erhalten.

**Elementaranalyse:**

Ber.: C: 76.32	H: 10.06	N: 6.36
Gef.: C: 76.66	H: 10.06	N: 6.49

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

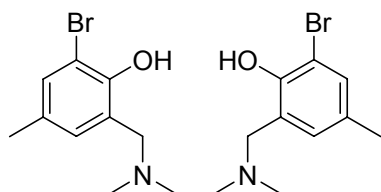
δ = 7.04 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.67 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.69 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.28 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 2.20 (s, 6H, C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>), 1.25 ppm (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 153.5 (C<sub>ar</sub>), 141.6 (C<sub>ar</sub>), 127.2 (C<sub>ar</sub>), 124.4 (C<sub>ar</sub>), 123.2 (C<sub>ar</sub>), 120.3 (C<sub>ar</sub>), 62.3 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 54.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 41.9 (NCH<sub>3</sub>), 34.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.2 ppm (C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 116.0 – 116.2 °C (MeOH)

**(Ph<sup>2-Br,4-Me</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>** [141]



C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

486.24 g/mol

2-Brom-4-methylphenol (6 g, 32.1 mmol) wurde nach AAV1 mit Formalinlösung und *N,N'*-Dimethylethylenediamin umgesetzt. Nach Abfiltrieren des Rohproduktes und anschließender Rekristallisation aus Dichlormethan/Ethanol wurde (Ph<sup>2-Br,4-Me</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub> als farbloser Feststoff erhalten (3.8 g, 48 %).

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 49.40	H: 5.39	N: 5.76
	Gef.: C: 49.39	H: 5.44	N: 5.77

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

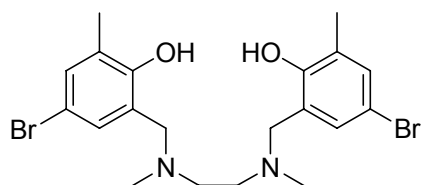
δ = 7.21 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.68 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.63 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.67 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.30 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 2.19 ppm (s, 6H, C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 152.2 (C<sub>ar</sub>), 132.6 (C<sub>ar</sub>), 129.7 (C<sub>ar</sub>), 128.5 (C<sub>ar</sub>), 122. (C<sub>ar</sub>), 109.9 (C<sub>ar</sub>), 61.7 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 54.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 42.0 (NCH<sub>3</sub>), 20.3 ppm (C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 154.4 – 154.9 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

(Ph<sup>2-Me,4-Br</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub> [141]



C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

486.24 g/mol

4-Brom-2-methylphenol (5.2 g, 27.7 mmol) wurde nach AAV1 mit Formalinlösung und *N,N'*-Dimethylethylendiamin umgesetzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt (Ph<sup>2-Me,4-Br</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub> (5.7 g, 85 %) als farblosen Feststoff.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 49.40	H: 5.39	N: 5.76
	Gef.: C: 49.49	H: 5.45	N: 5.78

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

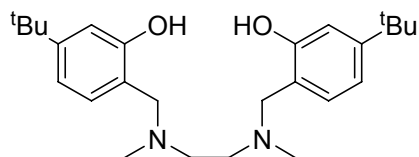
δ = 7.14 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.60 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.61 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.24 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 2.16 ppm (s, 6H, C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 155.2 (C<sub>ar</sub>), 132.7 (C<sub>ar</sub>), 128.8 (C<sub>ar</sub>), 127.7 (C<sub>ar</sub>), 122.8 (C<sub>ar</sub>), 110.6 (C<sub>ar</sub>), 61.4 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 53.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 41.7 (NCH<sub>3</sub>), 15.7 ppm (C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 156.8 – 157.0 °C (MeOH)

**(Ph<sup>3-*t*-Bu</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>** [141]



C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
412.61 g/mol

3-*tert*-Butylphenol (4.5 g, 30 mmol) wurde nach AAV1 mit Formalinlösung und *N,N'*-Dimethylethylendiamin zur Reaktion gebracht und der entstandene Feststoff aus Methanol umkristallisiert. (Ph<sup>3-*t*-Bu</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub> (5.7 g, 70 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Elementaranalyse:** Ber.: C: 75.68 H: 9.77 N: 6.79  
Gef.: C: 75.72 H: 9.90 N: 6.83

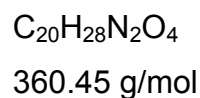
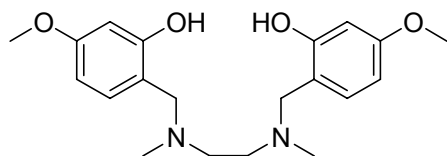
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 7.16 (dd, *J* = 8.5 Hz, 2.5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.68 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.66 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.27 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.25 ppm (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 155.5 (C<sub>ar</sub>), 142.0 (C<sub>ar</sub>), 125.8 (C<sub>ar</sub>), 125.5 (C<sub>ar</sub>), 121.0 (C<sub>ar</sub>), 115.7 (C<sub>ar</sub>), 62.4 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 54.5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 42.1 (NCH<sub>3</sub>), 34.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.8 ppm (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 98.2 – 98.6°C (MeOH)



Unter Stickstoff-Atmosphäre wurde *N,N'*-Dimethylethylenediamin (1 eq., 8.34 g 85%ig, 80.1 mmol) in 40 ml trockenem Ethanol vorgelegt und Paraformaldehyd (2 eq., 4.8 g, 161 mmol) zugegeben. Die Suspension wurde unter Rühren in eine Lösung aus 3-Methoxyphenol (2 eq., 20 g, 161 mmol) in 20 ml Ethanol kanüliert. Das Reaktionsgemisch wurde 96 h bei 40°C gerührt und anschließend unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Der dunkelrote Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Durch anschließende Umkristallisation aus Ethanol wurde (Ph<sup>3-OMe</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub> als farbloser Feststoff erhalten (2.8 g, 10 %).

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 66.64	H: 7.83	N: 7.77
	Gef.: C: 66.64	H: 7.84	N: 7.75

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

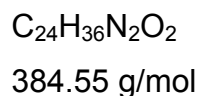
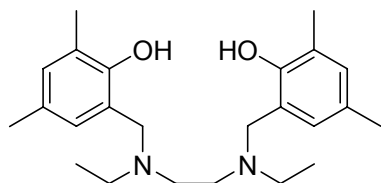
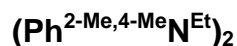
δ = 10.48 (br.s, 2H, OH), 6.99–6.93 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.34–6.28 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 3.67 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.56 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.14 ppm (s, 6H, NCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):**

δ = 159.6 (C<sub>ar</sub>), 158.0 (C<sub>ar</sub>), 129.9 (C<sub>ar</sub>), 115.2 (C<sub>ar</sub>), 104.2 (C<sub>ar</sub>), 101.2 (C<sub>ar</sub>), 57.8 (OCH<sub>3</sub>), 54.9 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 53.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 41.0 ppm (NCH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 108.0 – 109.0°C (EtOH)

<b>LC-MS:</b>	Ber. [M-H] <sup>-</sup> :	m/z 360.2049
	Gef. [M-H] <sup>-</sup> :	m/z 360.2055



2,4-Dimethylphenol (1.8 g, 14.7 mmol) wurde nach AAV1 mit Formalinlösung und *N,N'*-Diethylethylendiamin umgesetzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt (Ph<sup>2-Me,4-Me</sup>N<sup>Et</sup>)<sub>2</sub> (1.9 g, 4.9 mmol, 68 %) als farblosen Feststoff.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 74.96	H: 9.44	N: 7.28
	Gef.: C: 74.87	H: 9.43	N: 7.31

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

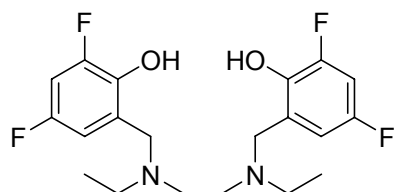
δ = 10.80 (s, 2H, OH), 6.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.67 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.69 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.55 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.21 (s, 6H, C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 6H, C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>), 1.07 ppm (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 153.5 (C<sub>ar</sub>), 130.6 (C<sub>ar</sub>), 127.7 (C<sub>ar</sub>), 126.6 (C<sub>ar</sub>), 124.6 (C<sub>ar</sub>), 120.8 (C<sub>ar</sub>), 57.9 (NCH<sub>2</sub>), 50.3 (NCH<sub>2</sub>), 47.5 (NCH<sub>2</sub>), 20.5 (C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>), 15.6 (C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>), 11.2 ppm (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 108.0 – 108.5°C (EtOH)

**(Ph<sup>2-F,4-F</sup>N<sup>Et</sup>)<sub>2</sub>**



C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

400.41 g/mol

2,4-Difluorophenol (2.6 g, 20 mmol) wurde nach AAV1 mit Formalinlösung und *N,N'*-Diethylethylendiamin zur Reaktion gebracht. Der entstandene beige Feststoff wurde abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt (Ph<sup>2-F,4-F</sup>N<sup>Et</sup>)<sub>2</sub> (2.1 g, 5.5 mmol, 55 %) als farblosen Feststoff.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 59.99	H: 6.04	N: 7.00
	Gef.: C: 59.89	H: 6.00	N: 7.09

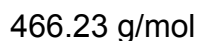
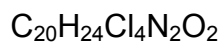
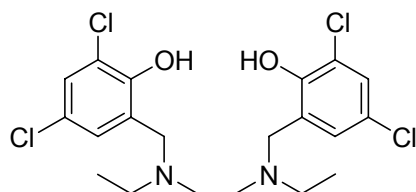
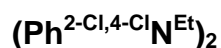
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 6.76 (ddd, *J* = 10.8 Hz, 8.6 Hz, 3.0 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.48 (ddd, *J* = 8.6 Hz, 3.0 Hz, 1.9 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.74 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.70 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.60 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.10 ppm (t, *J* = 7.2, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 154.7 (dd, *J* = 239.3 Hz, 10.7 Hz, C<sub>ar</sub>), 150, 6 (dd, *J* = 246.8 Hz, 12.1 Hz, C<sub>ar</sub>), 142.1 (dd, *J* = 12.5 Hz, 3.3 Hz, C<sub>ar</sub>), 123.9 (dd, *J* = 8.4 Hz, 4.0 Hz, C<sub>ar</sub>), 109.8 (dd, *J* = 23.0 Hz, 3.5 Hz, C<sub>ar</sub>), 103.8 (dd, *J* = 26.4 Hz, 22.1 Hz, C<sub>ar</sub>), 57.6 (NCH<sub>2</sub>), 50.5 (NCH<sub>2</sub>), 48.0 (NCH<sub>2</sub>), 11.1 ppm (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 84.0 – 85.0°C (EtOH)



2,4-Dichlorophenol (2.5 g, 15.3 mmol) wurde nach AAV1 mit Formalinlösung und *N,N'*-Diethylethylendiamin kondensiert. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt (Ph<sup>2-Cl,4-Cl</sup>N<sup>Et</sup>)<sub>2</sub> (2.2 g, 4.7 mmol, 61 %) als farblosen Feststoff.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 51.52	H: 5.19	N: 6.01
	Gef.: C: 51.63	H: 5.20	N: 6.02

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

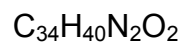
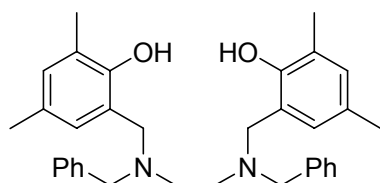
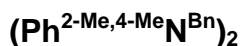
δ = 7.27 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.73 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.72 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.61 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.12 ppm (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 152.5 (C<sub>ar</sub>), 128.8 (C<sub>ar</sub>), 126.6 (C<sub>ar</sub>), 123.7 (C<sub>ar</sub>), 123.6 (C<sub>ar</sub>), 121.6 (C<sub>ar</sub>), 57.4 (NCH<sub>2</sub>), 50.3 (NCH<sub>2</sub>), 47.8 (NCH<sub>2</sub>), 11.0 ppm (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 165.5 – 166.0°C (EtOH)





508.69 g/mol

2,4-Dimethylphenol (2.4 g, 19.6 mmol) wurde nach AAV1 mit Formalinlösung und *N,N'*-Dibenzylethylendiamin umgesetzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt (Ph<sup>2-Me,4-Me</sup>N<sup>Bn</sup>)<sub>2</sub> (3.9 g, 7.7 mmol, 79 %) als farblosen Feststoff.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 80.28	H: 7.93	N: 5.51
	Gef.: C: 80.16	H: 7.79	N: 5.67

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

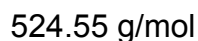
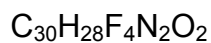
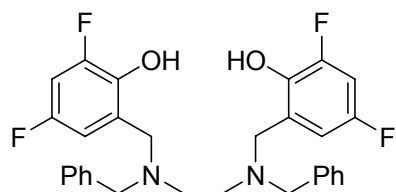
$\delta$  = 10.36 (s, 2H, OH), 7.31–7.21 (m, 6H, H<sub>ar</sub>), 7.16–7.10 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 6.83 (s, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.56 (s, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.60 (s, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.50 (s, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.65 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.19 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.16 ppm (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 153.1 (C<sub>ar</sub>), 136.4 (C<sub>ar</sub>), 130.7 (C<sub>ar</sub>), 129.4 (C<sub>ar</sub>), 128.5 (C<sub>ar</sub>), 127.8 (C<sub>ar</sub>), 127.6 (C<sub>ar</sub>), 126.8 (C<sub>ar</sub>), 124.6 (C<sub>ar</sub>), 120.6 (C<sub>ar</sub>), 58.4 (NCH<sub>2</sub>), 58.3 (NCH<sub>2</sub>), 49.8 (NCH<sub>2</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>), 15.6 ppm (CH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 133.5 – 134.5°C (EtOH)

**(Ph<sup>2-F,4-F</sup>N<sup>Bn</sup>)<sub>2</sub>**



2,4-Difluorophenol (5.0 g, 38.4 mmol) wurde nach AAV1 mit Formalinlösung und *N,N'*-Dibenzylethylendiamin umgesetzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt (Ph<sup>2-F,4-F</sup>N<sup>Bn</sup>)<sub>2</sub> (4.7 g, 9.0 mmol, 47 %) als farblosen Feststoff.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 68.69	H: 5.38	N: 5.34
	Gef.: C: 68.75	H: 5.40	N: 5.41

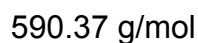
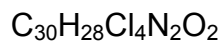
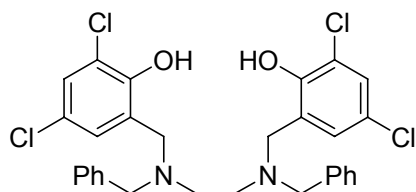
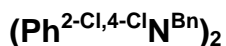
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 10.60 (s, 2H, OH), 7.40–7.25 (m, 6H, H<sub>ar</sub>), 7.14 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.9 Hz, 4H, H<sub>ar</sub>), 6.76 (ddd, *J* = 10.8 Hz, 8.6 Hz, 2.9 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.44 (ddd, *J* = 8.6 Hz, 2.9 Hz, 1.9 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.66 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.54 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.66 ppm (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 154.8 (dd, *J* = 239.8 Hz, 11.0 Hz, C<sub>ar</sub>), 150.7 (dd, *J* = 246.9 Hz, 12.0 Hz, C<sub>ar</sub>), 141.8 (dd, *J* = 12.4 Hz, 3.2 Hz, C<sub>ar</sub>), 135.6 (C<sub>ar</sub>), 129.5 (C<sub>ar</sub>), 128.9 (C<sub>ar</sub>), 128.2 (C<sub>ar</sub>), 123.9 (dd, *J* = 8.4 Hz, 4.0 Hz, C<sub>ar</sub>), 110.1 (dd, *J* = 23.1 Hz, 3.4 Hz, C<sub>ar</sub>), 104.0 (dd, *J* = 26.4 Hz, 22.2 Hz, C<sub>ar</sub>), 59.1 (NCH<sub>2</sub>), 58.0 (NCH<sub>2</sub>), 50.2 ppm (NCH<sub>2</sub>).

**Schmelzpunkt:** 168.5 – 169.0°C (EtOH)



2,4-Dichlorophenol (5 g, 30.7 mmol) wurde nach AAV1 mit Formalinlösung und *N,N'*-Dibenzylethylendiamin umgesetzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Man erhielt  $(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Bn}})_2$  (5.3 g, 9.0 mmol, 59 %) als farblosen Feststoff.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 61.03	H: 4.78	N: 4.75
	Gef.: C: 60.98	H: 4.86	N: 4.86

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

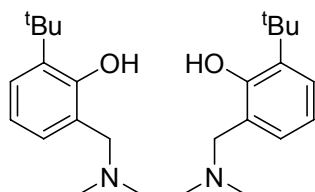
$\delta$  = 11.38 (s, 2H, OH), 7.34–7.26 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.23 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.11 (dd,  $J$  = 7.3 Hz, 1.8 Hz, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.77 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 3.61 (s, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 3.51 (s, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 2.61 ppm (s, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 152.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 124.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 123.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 121.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 59.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 58.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 50.3 ppm ( $\text{NCH}_2$ ).

**Schmelzpunkt:** 167.5 – 168.5°C (MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ )

**(Ph<sup>3-*t*-BuN<sup>Me</sup></sup>)<sub>2</sub>** [141]



C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
412.61 g/mol

3-*tert*-Butyl-2-hydroxybenzaldehyd (4.6 g, 26 mmol) wurde nach AAV2 umgesetzt, wobei die Zwischenprodukte direkt weiter umgesetzt und nicht vollständig charakterisiert wurden. Das ölige Rohprodukt wurde mit 10 ml Ethanol versetzt worauf ein beiger Feststoff ausfiel. Dieser wurde aus Ethanol umkristallisiert und so (Ph<sup>3-*t*-BuN<sup>Me</sup></sup>)<sub>2</sub> in 18 % (1.0 g) Ausbeute erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 75.68	H: 9.77	N: 6.79
	Gef.: C: 73.85	H: 9.82	N: 6.48

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

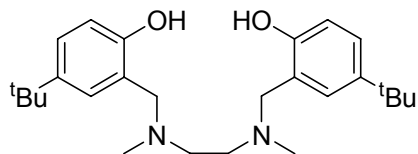
δ = 7.18 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.3 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.81 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.3 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.66 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.61 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.23 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.39 ppm (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 157.0 (C<sub>ar</sub>), 136.9 (C<sub>ar</sub>), 126.9 (C<sub>ar</sub>), 126.3 (C<sub>ar</sub>), 122.2 (C<sub>ar</sub>), 118.5 (C<sub>ar</sub>), 62.6 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 53.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 41.6 (NCH<sub>3</sub>), 34.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.7 ppm (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 144.2 – 144.6°C (EtOH)

**(Ph<sup>4-*t*-Bu</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>** [141]



C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
412.61 g/mol

5-*tert*-Butyl-2-hydroxybenzaldehyd (5 g, 28 mmol) wurde nach AAV2 umgesetzt wobei die Zwischenprodukte direkt weiter umgesetzt und nicht vollständig charakterisiert wurden. Der Rückstand wurde aus MeOH umkristallisiert und (Ph<sup>4-*t*-Bu</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub> konnte als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 33 % (1.9 g) erhalten werden.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 75.68	H: 9.77	N: 6.79
	Gef.: C: 75.40	H: 9.48	N: 6.78

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

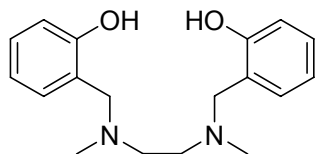
δ = 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.92 (s, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.68 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.67 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.28 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.25 ppm (d, *J* = 2.4 Hz, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 155.5 (C<sub>ar</sub>), 142.0 (C<sub>ar</sub>), 125.8 (C<sub>ar</sub>), 125.5 (C<sub>ar</sub>), 121.0 (C<sub>ar</sub>), 115.7 (C<sub>ar</sub>), 62.4 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 54.5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 42.1 (NCH<sub>3</sub>), 34.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.8 ppm (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 64.0 – 65.0°C

**(Ph<sup>H</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>**



C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
300.40 g/mol

Salicylaldehyd (10 g, 81.9 mmol) wurde nach AAV2 umgesetzt wobei die Zwischenprodukte direkt weiter umgesetzt und nicht vollständig charakterisiert wurden. Der Rückstand wurde aus MeOH umkristallisiert und (Ph<sup>H</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub> konnte als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 55 % (6.8 g, 22.6 mmol) erhalten werden.

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

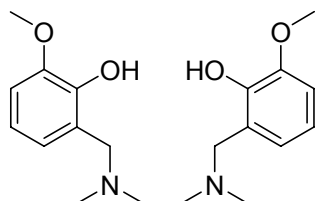
δ = 7.15 (dt, *J* = 7.6 Hz, 1.5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.93 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.82 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.76 (dt, *J* = 7.6 Hz, 1.5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.68 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.65 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.27 ppm (s, 6H, NCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 158.0 (C<sub>ar</sub>), 129.1 (C<sub>ar</sub>), 128.7 (C<sub>ar</sub>), 121.8 (C<sub>ar</sub>), 119.4 (C<sub>ar</sub>), 116.4 (C<sub>ar</sub>), 62.0 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 54.3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 41.9 ppm (NCH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 89.50 – 90.0°C (MeOH)

**(Ph<sup>2-OMe</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>** [140]



C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
360.45 g/mol

2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (11 g, 72.3 mmol) wurde nach AAV2 umgesetzt wobei die Zwischenprodukte vor der weiteren Umsetzung aufgereinigt und vollständig charakterisiert wurden. (Ph<sup>2-OMe</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub> konnte als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 73 % (9.5 g, 26.4 mmol) über drei Stufen erhalten werden.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 66.64	H: 7.83	N: 7.77
	Gef.: C: 66.53	H: 7.80	N: 7.75

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

δ = 6.80 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.4 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.72 (dd, *J* = 7.7 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.57 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.4 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.86 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.70 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.30 ppm (s, 6H, NCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 148.1 (C<sub>ar</sub>), 147.2 (C<sub>ar</sub>), 122.0 (C<sub>ar</sub>), 120.8 (C<sub>ar</sub>), 119.0 (C<sub>ar</sub>), 111.4 (C<sub>ar</sub>), 61.5 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 54.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 42.1 ppm (NCH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 115.0 – 116.0 °C (EtOH)

### Charakterisierung der Zwischenprodukte:

#### Imin:

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 65.84	H: 6.14	N: 8.53
	Gef.: C: 65.66	H: 6.28	N: 8.48

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

$\delta$  = 8.31 (s, 2H, N=CH), 6.89 (dd,  $J$  = 7.8 Hz, 1.4 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.83 (dd,  $J$  = 7.8 Hz, 1.4 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.76 (dd,  $^3J_1 = ^3J_2 = 7.8$  Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.94 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.87 ppm (s, 6H, OCH<sub>3</sub>).

#### <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 166.9 (N=CH), 151.6 (C<sub>ar</sub>), 148.5 (C<sub>ar</sub>), 123.3 (C<sub>ar</sub>), 118.6 (C<sub>ar</sub>), 118.3 (C<sub>ar</sub>), 114.3 (C<sub>ar</sub>), 59.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 56.3 ppm (OCH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 162.5 – 163.0°C (MeOH)

#### Salan:

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 65.04	H: 7.28	N: 8.43
	Gef.: C: 65.00,	H: 7.24	N: 8.51

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

$\delta$  = 6.81 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.74 (dd,  $^3J_1 = ^3J_2 = 7.7$  Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.62 (d,  $^3J = 7.7$  Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.98 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.82 ppm (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

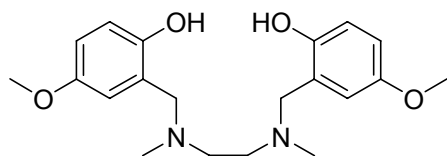
#### <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 148.1 (C<sub>ar</sub>), 147.1 (C<sub>ar</sub>), 123.0 (C<sub>ar</sub>), 120.9 (C<sub>ar</sub>), 119.1 (C<sub>ar</sub>), 111.1 (C<sub>ar</sub>), 56.1 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 52.1 (OCH<sub>3</sub>), 48.0 ppm (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

**Schmelzpunkt:** 176.0 – 176.2°C (CHCl<sub>3</sub>/MeOH)



**(Ph<sup>4-OMe</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>** [140]



C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
360.45 g/mol

2-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd (5.9 g, 38.8 mmol) wurde nach AAV2 umgesetzt, wobei die Zwischenprodukte vor der weiteren Umsetzung aufgereinigt und vollständig charakterisiert wurden. (Ph<sup>4-OMe</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub> konnte als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 61 % (4.3 g, 11.9 mmol) über drei Stufen erhalten werden.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 66.64	H: 7.83	N: 7.77
	Gef.: C: 66.63	H: 7.94	N: 7.72

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

δ = 6.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.73 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2.8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.53 (d, = 2.8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.73 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.65 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.65 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.27 ppm (s, 6H, NCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 152.7 (C<sub>ar</sub>), 151.7 (C<sub>ar</sub>), 122.5 (C<sub>ar</sub>), 116.8 (C<sub>ar</sub>), 114.6 (C<sub>ar</sub>), 113.9 (C<sub>ar</sub>), 62.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 54.3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 41.9 ppm (NCH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 149.0 – 150.0 °C (EtOH)

### Charakterisierung der Zwischenprodukte:

#### Imin:

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 65.84	H: 6.14	N: 8.53
	Gef.: C: 65.73	H: 6.21	N: 8.50

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

$\delta$  = 8.31 (s, 2H, N=CH), 6.80–6.95 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 6.73 (dd,  $J$  = 2.7 Hz, 0.6 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.94 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.75 ppm (s, 6H, OCH<sub>3</sub>).

#### <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 166.5 (N=CH), 155.4 (C<sub>ar</sub>), 152.3 (C<sub>ar</sub>), 119.8 (C<sub>ar</sub>), 118.5 (C<sub>ar</sub>), 117.9 (C<sub>ar</sub>), 115.2 (C<sub>ar</sub>), 60.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 56.1 ppm (OCH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 164.5 – 165.0°C (MeOH)

#### Salan:

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 65.04	H: 7.28	N: 8.43
	Gef.: C: 64.63	H: 7.23	N: 8.32

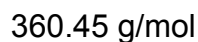
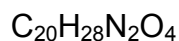
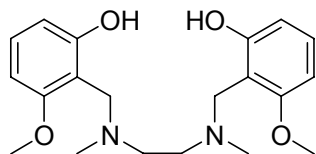
#### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 6.79 (dd,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.34 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.27 (dd,  $J$  = 8.3 Hz, 2.5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.95 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.82 ppm (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

#### <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 152.8 (C<sub>ar</sub>), 151.9 (C<sub>ar</sub>), 123.0 (C<sub>ar</sub>), 117.0 (C<sub>ar</sub>), 114.6 (C<sub>ar</sub>), 114.0 (C<sub>ar</sub>), 56.0 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 52.9 (OCH<sub>3</sub>), 48.1 ppm (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

**Schmelzpunkt:** 155.0 – 155.5°C (CHCl<sub>3</sub>/MeOH)



2-Hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (5 g, 32.9 mmol) wurde nach AAV2 umgesetzt, wobei die Zwischenprodukte vor der weiteren Umsetzung aufgereinigt und vollständig charakterisiert wurden. Da die reduktive Aminierung im letzten Schritt nur in 28 % Ausbeute gelang, wurde das Rohprodukt mittels Chromatographie an Kieselgel aufgereinigt (Laufmittel: EE mit zunehmender Menge Ethanol). (Ph<sup>5-OMe</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub> konnte als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 19 % (1.1 g, 3.1 mmol) über drei Stufen erhalten werden.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 66.64	H: 7.83	N: 7.77
	Gef.: C: 66.58	H: 7.82	N: 7.79

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

$\delta$  = 7.09 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 8.3 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.47 (dd, J = 8.3 Hz, 0.7 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.36 (dd, J = 8.3 Hz, 0.7 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.80 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.68 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.30 ppm (s, 6H, NCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 159.6 (C<sub>ar</sub>), 158.0 (C<sub>ar</sub>), 128.8 (C<sub>ar</sub>), 109.7 (C<sub>ar</sub>), 109.5 (C<sub>ar</sub>), 101.6 (C<sub>ar</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 54.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 42.1 ppm (NCH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 124.0 – 125.5°C (EtOH)

### Charakterisierung der Zwischenprodukte:

#### Imin:

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 65.84	H: 6.14	N: 8.53
	Gef.: C: 65.70	H: 6.16	N: 8.49

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

$\delta$  = 8.80 (s, 2H, N=CH), 7.20 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 8.4 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.89 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.79 ppm (s, 6H, OCH<sub>3</sub>).

#### <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 164.0 (C<sub>ar</sub>), 162.8 (N=CH), 159.8 (C<sub>ar</sub>), 133.7 (C<sub>ar</sub>), 110.4 (C<sub>ar</sub>), 108.3 (C<sub>ar</sub>), 100.0 (C<sub>ar</sub>), 59.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 55.8 ppm (OCH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 128.5 – 129.5°C (MeOH)

#### Salan:

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 65.04	H: 7.28	N: 8.43
	Gef.: C: 64.99	H: 7.21	N: 8.43

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

$\delta$  = 7.09 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = <sup>3</sup>J<sub>2</sub> = 8.2 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 4.08 (s, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.85 ppm (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

#### <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 159.7 (C<sub>ar</sub>), 157.9 (C<sub>ar</sub>), 128.8 (C<sub>ar</sub>), 110.1 (C<sub>ar</sub>), 109.9 (C<sub>ar</sub>), 101.7 (C<sub>ar</sub>), 55.7 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 48.2 (OCH<sub>3</sub>), 45.1 ppm (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

**Schmelzpunkt:** 146.0 – 146.2°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)

#### 5.2.4 Synthese der Salankomplexe

##### AAV3: Synthese des Titan-Salankomplexe ausgehend von Salanliganden und Titanalkoxiden:

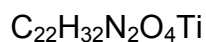
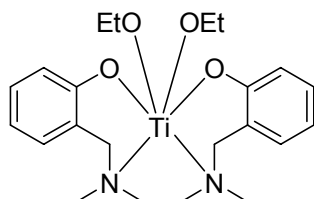
Zu einer Lösung des Salanliganden (1.5 mmol) in trockenem Toluol (10 ml) wurde das Titanalkoxid (1.5 mmol) über 10 min unter Stickstoffatmosphäre zugegeben. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene gelbe Rohprodukt wurde aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

##### AAV4: Synthese der Titan-Salankomplexe ausgehend von $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$ :

Zu einer Mischung von  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  (0.5 g, 0.96 mmol) und der entsprechenden Dicarbonsäure (0.96 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre trockenes THF (25 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend aus den jeweils angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

##### AAV5: Synthese $\mu$ -oxo verbrückter Titan-Salankomplexe:

Eine Suspension des mononuklearen Titansalankomplexes in Ethanol/Wasser (95:5) wurde auf 60°C erhitzt. Weiteres Ethanol/Wasser-Gemisch (95:5) wurde zugetropft, bis sich der Komplex vollständig gelöst hatte. Nach 30 min bei 60°C wurde das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur ohne weiteres Rühren zwei Tage stehen gelassen. Das Produkt kristallisierte dabei in Form gelber Prismen, wurde unter Stickstoffatmosphäre abfiltriert und mit kaltem Ethanol gewaschen. Falls nötig wurde aus trockenem Ethanol rekristallisiert.



436.37 g/mol

[Ti(Ph<sup>H</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>Et</sup>)<sub>2</sub>] wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Ethanol in einer Ausbeute von 45 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 60.55	H: 7.39	N: 6.42
	Gef.: C: 60.46	H: 7.42	N: 6.32

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

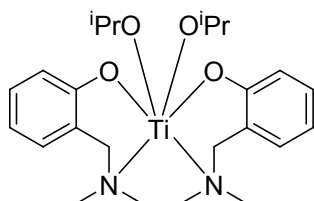
δ = 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.71 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 4.62–4.54 (m, 4H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>), 3.16 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.48 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.26 ppm (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 161.4 (C<sub>ar</sub>), 129.5 (C<sub>ar</sub>), 129.3 (C<sub>ar</sub>), 124.5 (C<sub>ar</sub>), 118.0 (C<sub>ar</sub>), 117.7 (C<sub>ar</sub>), 71.7 (TiOCH<sub>2</sub>), 64.3 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 51.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 47.3 (NCH<sub>3</sub>), 19.3 ppm (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 141.0 – 141.5°C (EtOH)

**[Ti(Ph<sup>H</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>*i*-Pr</sup>)<sub>2</sub>]**



C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Ti

464.42 g/mol

[Ti(Ph<sup>H</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>*i*-Pr</sup>)<sub>2</sub>] wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Toluol/Hexan in einer Ausbeute von 59 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 62.07	H: 7.81	N: 6.03
	Gef.: C: 61.83	H: 7.84	N: 6.15

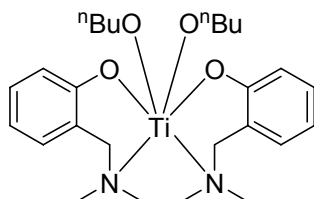
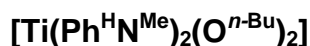
**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 7.20–7.12 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.98–6.92 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.72–6.64 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 5.03 (sept.,  $J$  = 6.0 Hz, 2H, TiOCH), 4.65 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.13 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.99 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.45 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.79 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.25 ppm (d,  $J$  = 6.1 Hz, 12H, 2 x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 161.9 (C<sub>ar</sub>), 129.3 (C<sub>ar</sub>), 129.1 (C<sub>ar</sub>), 124.6 (C<sub>ar</sub>), 117.6 (C<sub>ar</sub>), 117.5 (C<sub>ar</sub>), 77.9 (TiOCH), 64.4 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 51.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 47.2 (NCH<sub>3</sub>), 26.0 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.6 ppm (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**Schmelzpunkt:** 154.0 – 154.5°C (Toluol/Hexan)



492.47 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{\text{H}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{n-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Hexan in einer Ausbeute von 33 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 63.41	H: 8.19	N: 5.69
	Gef.: C: 63.33	H: 8.13	N: 5.72

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

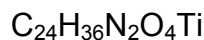
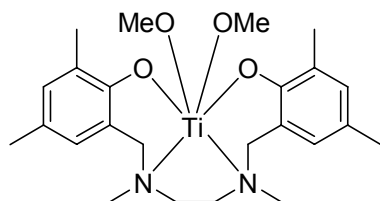
$\delta = 7.22\text{--}7.14$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.00\text{--}6.92$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.74\text{--}6.66$  (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.59$  (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.56\text{--}4.45$  (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ),  $3.16$  (d,  $J = 13.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.99$  (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.47$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.81$  (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.67\text{--}1.57$  (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ),  $1.41\text{--}1.31$  (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $0.93$  ppm (t, 6H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 161.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $129.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $129.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $117.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $117.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $76.2$  ( $\text{TiOCH}_2$ ),  $64.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $51.7$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $47.2$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $35.7$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ),  $19.2$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $14.0$  ppm ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:**  $110.5\text{--}111.0^\circ\text{C}$  (Hexan)





464.42 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  (1 g, 1.92 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 60 ml trockenem Methanol gelöst und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Die erhaltene gelbe Suspension wurde erhitzt, wobei sich der Feststoff löste. Durch langsames Abkühlen konnte  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Me}})_2]$  in Form gelber Kristalle (360 mg, 0.77 mmol, 40 %) erhalten werden.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 62.07	H: 7.81	N: 6.03
	Gef.: C: 62.06	H: 7.91	N: 6.05

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 6.97$  (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.55$  (d,  $J = 2,3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.51$  (d,  $J = 13.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.47$  (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ),  $2.67$  (d,  $J = 13.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.64$  (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.40$  (s, 6H,  $\text{ArCH}_3$ ),  $2.27$  (s, 6H,  $\text{ArCH}_3$ ),  $2.04$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $0.99$  ppm (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ).

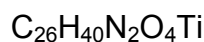
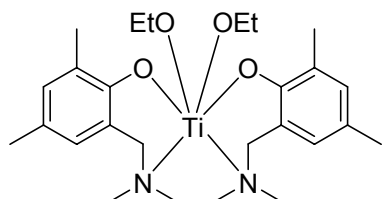
**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 157.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $131.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $125.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $123.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $64.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $63.5$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $51.5$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $46.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $20.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $17.2$  ppm ( $\text{NCH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 203.0 – 203.4°C (MeOH)

**Röntgenstrukturanalyse:**

Einkristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch langsames Abkühlen einer heiß gesättigten methanolischen Lösung erhalten. Die kristallographischen Daten zu  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Me}})_2]$  finden sich tabelliert in Kapitel 5.2.6.



492.47 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Hexan in einer Ausbeute von 77 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 63.41	H: 8.19	N: 5.69
	Gef.: C: 63.23	H: 8.33	N: 5.69

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 6.90$  (s, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.62$  (s, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.80\text{--}4.72$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ )  $4.65$  (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.61\text{--}4.53$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $3.08$  (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.04$  (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.41$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $2.26$  (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $2.22$  (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $1.75$  (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.29$  ppm (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

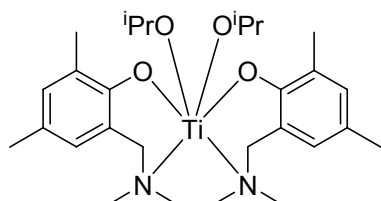
**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 157.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $130.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $123.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $71.0$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $64.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $51.4$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $46.8$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $20.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $19.5$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $17.1$  ppm ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ )

**Schmelzpunkt:**  $173.5\text{--}174.0^\circ\text{C}$  (Hexan)

**Röntgenstrukturanalyse:**

Einkristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden aus Hexan bei  $6^\circ\text{C}$  erhalten. Die kristallographischen Daten zu  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  finden sich tabelliert in Kapitel 5.2.6.



520.53 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Pentan in einer Ausbeute von 72 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 64.61	H: 8.52	N: 5.38
	Gef.: C: 64.48	H: 8.39	N: 5.30

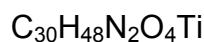
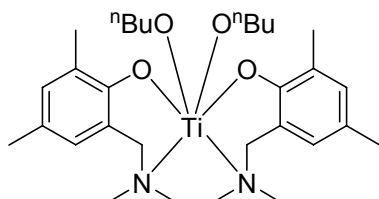
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 6.89 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.61 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.18 (sept.,  $J$  = 6.1 Hz, 2H,  $\text{TiOCH}$ ), 4.69 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 3.06 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 3.03 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.41 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.24 (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 2.22 (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 1.73 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.29 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.20 ppm (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 158.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 125.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 125.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 123.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 77.2 ( $\text{TiOCH}$ ), 64.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 51.5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 47.0 ( $\text{NCH}_3$ ), 26.2 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 20.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 17.2 ppm ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 150.0 – 150.5°C (Pentan)



548.58 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Toluol/Hexan in einer Ausbeute von 80 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 65.68	H: 8.82	N: 5.11
	Gef.: C: 65.24	H: 8.86	N: 5.14

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 6.90$  (s, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.62$  (s, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.69\text{--}4.64$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.63$  (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.56\text{--}4.50$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $3.07$  (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.02$  (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.41$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $2.25$  (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $2.22$  (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $1.74$  (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.70\text{--}1.57$  (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $1.37$  (qt,  $J = 7.4$  Hz,  $7.4$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $0.91$  ppm (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

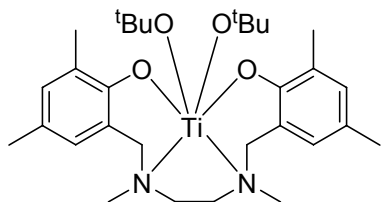
**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 157.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $130.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $123.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $75.7$  ( $\text{TiOCH}_2$ ),  $64.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $51.4$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $46.9$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $36.0$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ),  $20.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $19.3$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $17.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $14.1$  ppm ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

**Schmelzpunkt:** 165.0 – 165.5°C (Toluol/Hexan)

**Röntgenstrukturanalyse:**

Einkristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch langsame Diffusion von Hexan in eine gesättigte toluolische Lösung von  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$  erhalten. Die kristallographischen Daten zu  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$  finden sich tabelliert in Kapitel 5.2.6.



548.58 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{t-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Hexan in einer Ausbeute von 49 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 65.68	H: 8.82	N: 5.11
	Gef.: C: 65.67	H: 8.90	N: 5.09

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 6.88$  (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.59$  (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.70$  (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.16$  (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.45$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $2.22$  (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $2.20$  (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $1.72$  (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.36$  ppm (s, 18 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

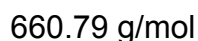
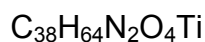
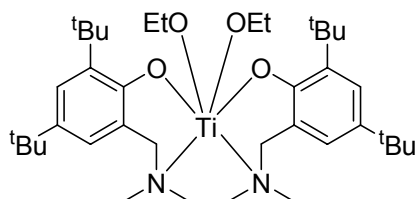
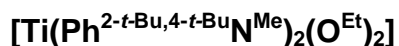
**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 158.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $130.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $125.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $122.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $82.5$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $64.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $52.0$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $47.2$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $32.5$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $20.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $17.1$  ppm ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 228.0 – 228.5°C (Hexan)

**Röntgenstrukturanalyse:**

Einkristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden aus Hexan bei 6°C erhalten. Die kristallographischen Daten zu  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{t-Bu}})_2]$  finden sich tabelliert in Kapitel 5.2.6.



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-t\text{-Bu},4-t\text{-Bu}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus EtOH/Pentan in einer Ausbeute von 65 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 69.07	H: 9.76	N: 4.24
	Gef.: C: 68.95	H: 9.99	N: 4.24

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

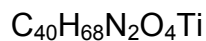
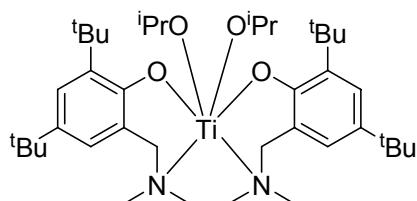
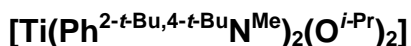
$\delta = 7.22$  (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.79$  (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.55\text{--}4.48$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.38$  (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.34\text{--}4.27$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $3.17$  (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $3.15$  (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.48$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.88$  (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.52$  (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $1.29$  (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $1.13$  ppm (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 158.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $138.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $135.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $132.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $123.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $123.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), ,  $70.9$  ( $\text{TiOCH}_2$ ),  $65.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $52.4$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $48.6$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $35.1$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $34.1$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $31.8$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $30.2$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $19.5$  ppm ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 196.6 – 197.0°C (EtOH/Pentan)





660.79 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-t\text{-Bu},4-t\text{-Bu}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Pentan in einer Ausbeute von 77 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 69.74	H: 9.95	N: 4.07
	Gef.: C: 69.82	H: 9.52	N: 4.04

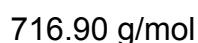
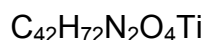
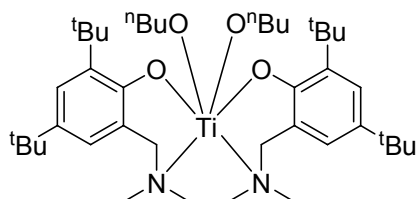
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.20$  (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.76$  (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.78$  (sept.,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{TiOCH}$ ),  $4.42$  (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.18$  (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $3.12$  (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.47$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.83$  (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.51$  (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $1.28$  (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $1.19$  (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $1.04$  ppm (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 159.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $138.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $135.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $123.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $123.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $122.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $77.1$  ( $\text{TiOCH}$ ),  $65.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $52.5$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $48.7$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $35.1$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $34.1$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $31.8$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $30.3$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $26.7$  ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $26.2$  ppm ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**Schmelzpunkt:** 243.5 –244.0°C (Pentan)



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-t\text{-Bu},4-t\text{-Bu}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Hexan/Pentan in einer Ausbeute von 37 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 70.37	H: 10.12	N: 3.91
	Gef.: C: 70.26	H: 10.38	N: 3.92

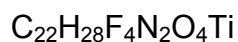
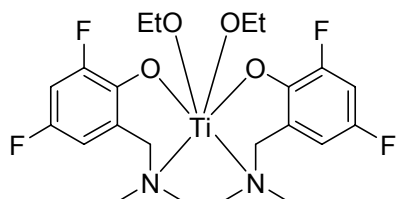
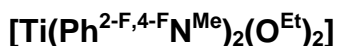
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.21$  (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.78$  (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.53\text{--}4.45$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.34$  (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.27\text{--}4.20$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $3.16$  (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $3.12$  (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.46$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.86$  (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.51$  (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $1.51\text{--}1.28$  (m, 8H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $1.28$  (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $0.84$  ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 158.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $138.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $135.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $123.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $123.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $123.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $75.1$  ( $\text{TiOCH}_2$ ),  $65.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $52.4$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $48.5$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $36.0$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ),  $35.1$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $34.1$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $31.8$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $30.2$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $19.1$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $13.9$  ppm ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:**  $148.5\text{--}149.0^\circ\text{C}$  (Hexan/Pentan)



508.33 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Ethanol in einer Ausbeute von 56 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 51.98	H: 5.55	N: 5.51
	Gef.: C: 51.89	H: 5.66	N: 5.38

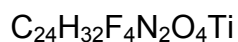
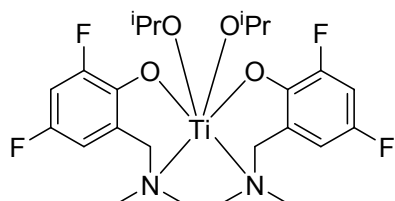
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 6.80–6.72 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.52–6.48 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.76–4.66 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.60 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 4.56–4.48 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.16 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 2.98 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.45 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.90 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.28 ppm (t,  $J$  = 7.0 Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 153.6 (dd,  $J$  = 237.9 Hz, 11.1 Hz,  $\text{FC}_{\text{ar}}$ ), 150.5 (dd,  $J$  = 246.7 Hz, 12.4 Hz,  $\text{FC}_{\text{ar}}$ ), 146.0 (dd,  $J$  = 12.4 Hz, 2.3 Hz,  $\text{CC}_{\text{ar}}$ ), 126.1 (dd,  $J$  = 8.6 Hz, 3.7 Hz,  $\text{OC}_{\text{ar}}$ ), 110.5 (dd,  $J$  = 22.6 Hz, 3.2 Hz,  $\text{HC}_{\text{ar}}$ ), 103.9 (dd, 26.1 Hz, 22.5 Hz,  $\text{HC}_{\text{ar}}$ ), 72.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 63.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 51.6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 46.8 ( $\text{NCH}_3$ ), 19.0 ppm ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 220.0 – 220.5°C (EtOH)



536.38 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Toluol bei  $-20^\circ\text{C}$  in einer Ausbeute von 62 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 53.74	H: 6.01	N: 5.22
	Gef.: C: 53.79	H: 5.89	N: 5.14

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 6.78\text{--}6.72$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.52\text{--}6.48$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.09 (sept., 2H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{TiOCH}$ ), 4.62 (d, 2H, 13.7 Hz,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 3.15 (d, 2H,  $J = 13.7$  Hz,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 2.97 (d, 2H,  $J = 9.4$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.46 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.90 (d, 2H,  $J = 9.4$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.28 (d, 6H,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.24 ppm (d, 6H,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

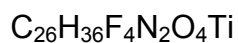
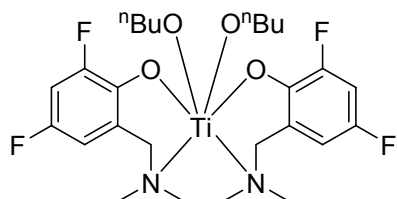
$\delta = 153.3$  (dd,  $J = 237.1$  Hz, 11.2 Hz,  $\text{FC}_{\text{ar}}$ ), 150.6 (dd,  $J = 246.3$  Hz, 12.4 Hz,  $\text{FC}_{\text{ar}}$ ), 146.5 (dd,  $J = 12.4$  Hz, 2.8 Hz,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 126.0 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 4.1 Hz,  $\text{OC}_{\text{ar}}$ ), 110.4 (dd,  $J = 22.5$  Hz, 3.3 Hz,  $\text{HC}_{\text{ar}}$ ), 103.7 (dd, 26.1 Hz, 22.5 Hz,  $\text{HC}_{\text{ar}}$ ), 78.9 ( $\text{TiOCH}$ ), 63.7 (dd,  $J = 2.8$  Hz, 2.2 Hz,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 51.8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 46.9 ( $\text{NCH}_3$ ), 25.8 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.4 ppm ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**Schmelzpunkt:**  $184.5\text{--}185.0^\circ\text{C}$  (Toluol)

**IR-Absorption:**  $\nu = 2970, 2923, 2864, 2814, 1590, 1485, 1444, 1260, 1135, 982, 957, 838\text{ cm}^{-1}$ .

**Röntgenstrukturanalyse:**

Einkristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden aus Toluol erhalten. Die kristallographischen Daten finden sich tabelliert in Kapitel 5.2.6.



564.44 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Toluol in einer Ausbeute von 27 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 55.33	H: 6.43	N: 4.96
	Gef.: C: 55.29	H: 6.43	N: 5.01

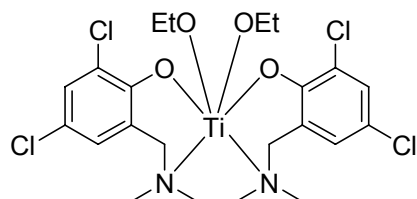
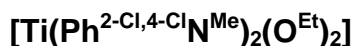
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 6.80–6.73 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.54–6.47 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.68–4.62 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.58 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 4.49–4.43 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.16 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 2.98 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.45 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.90 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.68–1.58 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.42–1.32 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 0.9 ppm (t,  $J$  = 7.4 Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 153.5 (dd,  $J$  = 237.7 Hz, 11.2 Hz,  $\text{FC}_{\text{ar}}$ ), 150.6 (dd,  $J$  = 246.6 Hz, 12.3 Hz,  $\text{FC}_{\text{ar}}$ ), 146.1 (dd,  $J$  = 12.4 Hz, 2.5 Hz,  $\text{CC}_{\text{ar}}$ ), 126.1 (dd,  $J$  = 8.7 Hz, 3.9 Hz,  $\text{OC}_{\text{ar}}$ ), 110.5 (dd,  $J$  = 22.6 Hz, 3.1 Hz,  $\text{HC}_{\text{ar}}$ ), 103.9 (dd, 26.1 Hz, 22.9 Hz,  $\text{HC}_{\text{ar}}$ ), 77.1 ( $\text{TiOCH}_2$ ), 63.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 51.7 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 46.9 ( $\text{NCH}_3$ ), 35.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 19.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 14.0 ppm ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

**Schmelzpunkt:** 107.0 – 108.0°C (Toluol)



574.15 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Ethanol in einer Ausbeute von 69 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 46.02	H: 4.92	N: 4.88
	Gef.: C: 45.95	H: 5.04	N: 4.94

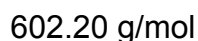
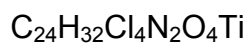
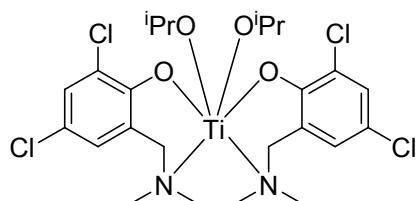
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.29$  (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.87$  (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.90\text{--}4.80$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.62$  (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.59\text{--}4.53$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ )  $3.15$  (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.92$  (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.43$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.88$  (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.30$  ppm (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 155.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $129.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $122.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $121.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $72.7$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $63.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $51.4$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $46.9$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $19.2$  ppm ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:**  $199.5\text{--}200.0^\circ\text{C}$  (EtOH)



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Toluol/Hexan in einer Ausbeute von 71 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 47.87	H: 5.36	N: 4.65
	Gef.: C: 47.97	H: 5.46	N: 4.68

#### $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.28$  (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.86$  (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $5.21$  (sept.,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{TiOCH}$ ),  $4.63$  (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.14$  (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.91$  (d,  $J = 9.4$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.44$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.88$  (d,  $J = 9.4$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.30$  (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $1.23$  ppm (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

#### $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{CDCl}_3$ ):

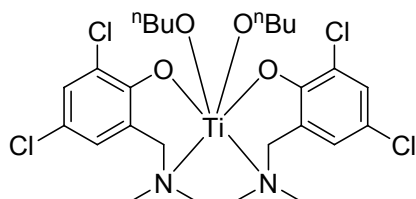
$\delta = 156.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $129.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $122.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $121.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $79.2$  ( $\text{TiOCH}$ ),  $63.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $51.7$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $47.1$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $26.0$  ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $25.6$  ppm ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**Schmelzpunkt:** 212.0 – 212.5 °C (Toluol/Hexan)

#### Röntgenstrukturanalyse:

Einkristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch langsame Diffusion von Hexan in eine gesättigte toluolische Lösung von  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  erhalten. Die kristallographischen Daten finden sich tabelliert in Kapitel 5.2.6.





630.25 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-ClN}^{\text{Me}}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Hexan in einer Ausbeute von 40 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 49.55	H: 5.76	N: 4.44
	Gef.: C: 49.69	H: 5.84	N: 4.47

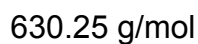
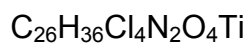
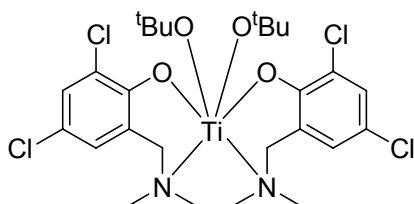
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.29$  (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.87$  (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.80\text{--}4.70$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.60$  (d, 2H,  $13.7$  Hz,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.56\text{--}4.49$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ )  $3.15$  (d, 2H,  $J = 13.7$  Hz,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.91$  (d, 2H,  $J = 9.3$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.43$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.88$  (d, 2H,  $J = 9.3$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.70\text{--}1.58$  (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $1.42\text{--}1.32$  (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $0.90$  ppm (t, 6H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 155.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $129.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $122.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $121.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $77.3$  ( $\text{TiOCH}_2$ ),  $63.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $51.5$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $47.0$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $35.6$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ),  $19.2$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $14.1$  ppm ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:**  $152.0\text{--}152.5^\circ\text{C}$  (Hexan)



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{t-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Toluol/Hexan in einer Ausbeute von 21 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 49.55	H: 5.76	N: 4.44
	Gef.: C: 49.56	H: 5.87	N: 4.46

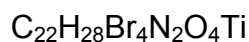
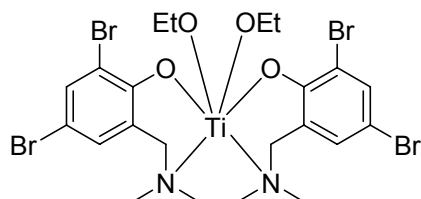
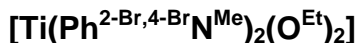
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.26$  (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.83$  (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.67$  (d,  $J = 13.9$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.12$  (d,  $J = 13.9$  Hz, 2H  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.93$  (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.48$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.85$  (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.41$  ppm (s, 18H,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 156.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $125.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $122.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $120.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $84.9$  ( $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ),  $63.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $52.0$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $47.3$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $32.2$  ppm ( $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 216.5 – 217.0°C (Toluol/Hexan)



751.95 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Br},4\text{-Br}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Ethanol in einer Ausbeute von 80 % erhalten.

**Elementaranalyse:** Ber.: C: 35.14 H: 3.75 N: 3.73  
 Gef.: C: 34.99 H: 3.76 N: 3.71

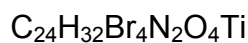
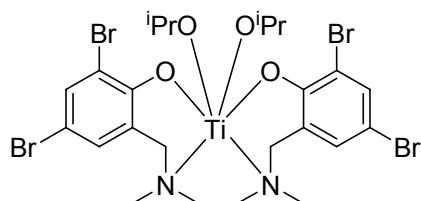
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.59$  (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.05$  (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.86$  (qd,  $J = 10.9$  Hz,  $7.0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.64$  (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.60$  (qd,  $J = 10.9$  Hz,  $7.0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $3.14$  (d, 2H,  $J = 13.7$  Hz,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.91$  (d, 2H,  $J = 9.4$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.45$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.87$  (d,  $J = 9.4$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.30$  ppm (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 157.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $134.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $131.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $113.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $108.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $72.8$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $63.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $51.5$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $47.2$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $19.3$  ppm ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 207.0 – 208.5°C (EtOH)



780.00 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Br},4\text{-Br}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert. Das Rohprodukt wurde in heißem Toluol gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur kristallisierte  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Br},4\text{-Br}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  in Form gelber Mikrokristalle. Diese wurden abfiltriert und mit kaltem Toluol gewaschen.  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Br},4\text{-Br}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  konnte in einer Ausbeute von 73 % erhalten werden.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 36.96	H: 4.14	N: 3.59
	Gef.: C: 36.88	H: 4.12	N: 3.62

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

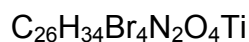
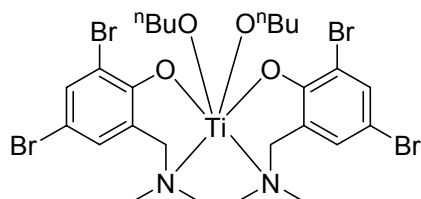
$\delta = 7.58$  (d, 2H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.03$  (d, 2H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $5.23$  (sept., 2H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{TiOCH}$ ),  $4.64$  (d, 2H,  $13.7$  Hz,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.13$  (d, 2H,  $J = 13.7$  Hz,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.90$  (d, 2H,  $J = 9.2$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.46$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.87$  (d, 2H,  $J = 9.2$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.29$  (d, 6H,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $1.22$  ppm (d, 6H,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 157.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $134.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $131.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $113.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $108.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $79.2$  ( $\text{TiOCH}$ ),  $63.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $51.7$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $47.3$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $26.1$  ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $25.97$  ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

**Schmelzpunkt:** 212.0 – 213.0°C (*i*-PrOH)

**IR-Absorption:**  $\nu = 2968, 2922, 2859, 1575, 1456, 1444, 1419, 1311, 1159, 1109, 1006, 977, 848, 805, 716$   $\text{cm}^{-1}$ .



808.06 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Br},4\text{-BrN}^{\text{Me}}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Pentan/Toluol in einer Ausbeute von 50 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 38.65	H: 4.49	N: 3.47
	Gef.: C: 38.76	H: 4.54	N: 4.46

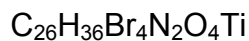
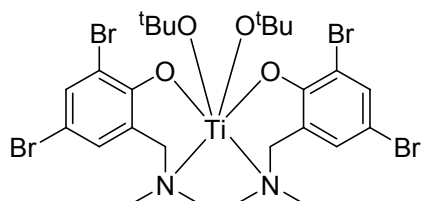
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.59$  (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.04$  (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.80\text{--}4.74$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.61$  (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.59\text{--}4.54$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ )  $3.14$  (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.90$  (d,  $J = 9.4$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.44$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.87$  (d,  $J = 9.4$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.68\text{--}1.58$  (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $1.41\text{--}1.33$  (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $0.90$  ppm (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 157.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $134.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $131.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $113.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $108.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $77.3$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $63.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $51.5$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $47.2$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $35.5$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ),  $19.2$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $0.9$  ppm ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:**  $150.5\text{--}153.5^\circ\text{C}$  (Pentan/Toluol)



808.06 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Br},4\text{-Br}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{t-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Hexan in einer Ausbeute von 50 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 38.65	H: 4.49	N: 3.47
	Gef.: C: 38.74	H: 4.47	N: 3.50

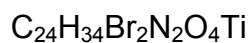
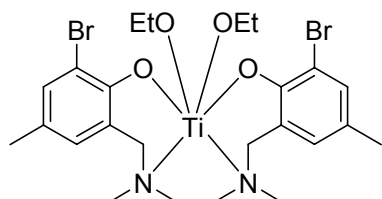
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.55$  (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.01$  (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.69$  (d,  $J = 13.9$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.11$  (d,  $J = 13.9$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.93$  (d,  $J = 9.4$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.48$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.84$  (d,  $J = 9.4$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.41$  ppm (s, 18 H,  $\text{O}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 157.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $134.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $131.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $125.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $113.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $107.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $85.0$  ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ),  $64.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),  $52.0$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $47.4$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $32.3$  ppm ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 211.0 – 213.5°C (Hexan)



622.21 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Br},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Ethanol/Hexan in einer Ausbeute von 46 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 46.33	H: 5.51	N: 4.50
	Gef.: C: 46.37	H: 5.66	N: 4.58

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

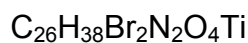
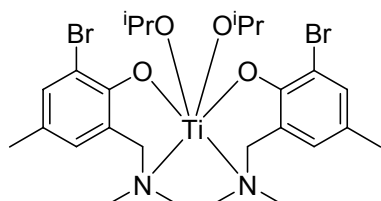
$\delta = 7.26$  (d,  $J = 1.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.69$  (d,  $J = 1.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.91$  (dq,  $J = 10.8$  Hz,  $6.9$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.67$  (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.63$  (dq,  $J = 10.8$  Hz,  $7.0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $3.09$  (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.93$  (d,  $J = 9.2$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.43$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $2.20$  (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $1.77$  (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.29$  ppm (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 155.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $133.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $129.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $125.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $112.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $72.0$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $64.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $51.6$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $47.4$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $20.4$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $19.6$  ppm ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 207.8 – 208.0°C (EtOH/Hexan)

**IR-Absorption:**  $\nu = 3014, 2964, 2921, 2855, 1602, 1469, 1309, 1057, 816, 805$   $\text{cm}^{-1}$ .



650.27 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Br},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Isopropanol in einer Ausbeute von 69 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 48.02	H: 5.89	N: 4.31
	Gef.: C: 47.89	H: 5.79	N: 4.42

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

$\delta$  = 7.26 (d, 2H,  $J$  = 1.91 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.68 (d,  $J$  = 1.82 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.33 (sept.,  $J$  = 6.1 Hz, 2H,  $\text{TiOCH}$ ), 4.67 (d, 13.5 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 3.08 (d, 2H,  $J$  = 13.6 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 2.93 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.45 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.20 (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 1.77 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.29 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.21 ppm (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

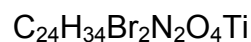
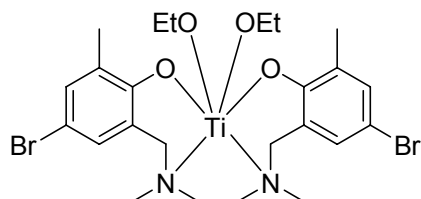
**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 156.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 133.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 125.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 112.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 78.7 (OCH), 64.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 51.8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 47.5 ( $\text{NCH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 20.3 ppm ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 206.4 – 206.6°C (*i*-PrOH)

**IR-Absorption:**  $\nu$  = 2920, 2964, 2859, 1603, 1471, 1310, 1114, 983, 851, 816  $\text{cm}^{-1}$ .





622.21 g/mol

[Ti(Ph<sup>2-Me,4-Br</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>Et</sup>)<sub>2</sub>] wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Ethanol/Hexan in einer Ausbeute von 89 % erhalten.

**Elementaranalyse:** Ber.: C: 46.33 H: 5.51 N: 4.50  
 Gef.: C: 46.32 H: 5.52 N: 4.64

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

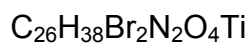
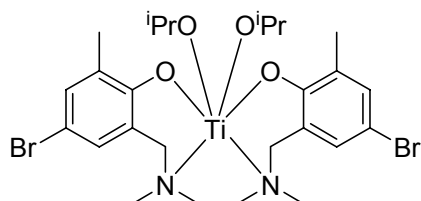
δ = 7.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 4.68 (dq, *J* = 10.9 Hz, 7.0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.58 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 4.51 (dq, *J* = 10.9 Hz, 7.0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.06 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.97 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.38 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 6H, C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>), 1.79 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.25 ppm (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 159.3 (C<sub>ar</sub>), 133.1 (C<sub>ar</sub>), 129.9 (C<sub>ar</sub>), 128.1 (C<sub>ar</sub>), 125.8 (C<sub>ar</sub>), 109.1 (C<sub>ar</sub>), 71.8 (OCH<sub>2</sub>), 64.1 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 51.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 47.1 (NCH<sub>3</sub>), 19.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.1 ppm (C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 203.0 – 204.3 (EtOH/Hexan)

**IR-Absorption:** ν = 2918, 2890, 2846, 2813, 1580, 1462, 1242, 1051, 887, 788, 736 cm<sup>-1</sup>.



650.27 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me,4-BrN}^{\text{Me}}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Isopropanol/Hexan in einer Ausbeute von 45 % erhalten.

**Elementaranalyse:** Ber.: C: 48.02 H: 5.89 N: 4.31  
 Gef.: C: 47.74 H: 5.89 N: 4.31

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

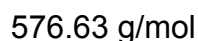
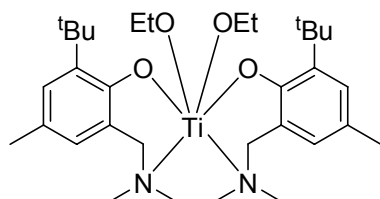
$\delta$  = 7.16 (d, 2H,  $J$  = 2.4 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.9 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.03 (sept.,  $J$  = 6.1 Hz, 2H,  $\text{TiOCH}$ ), 4.59 (d,  $J$  = 13.5 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 3.05 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 2.97 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.39 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.2 (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 1.79 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.23 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.18 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H, ppm  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 156.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 132.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 125.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 108.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 78.2 ( $\text{TiOCH}$ ), 64.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 51.9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 47.2 ( $\text{NCH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$ ), 17.1 ppm ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 207.8 – 207.9°C (*i*-PrOH/Hexan)

**IR-Absorption:**  $\nu$  = 2969, 2922, 2860, 2811, 2611, 1579, 1463, 1299, 1242, 1113, 1000, 788  $\text{cm}^{-1}$ .



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-t\text{-Bu},4\text{-MeN}^{\text{Me}}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert. Das Rohprodukt wurde in heißem Toluol gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur kristallisierte  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-t\text{-Bu},4\text{-MeN}^{\text{Me}}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  in Form gelber Mikrokrystalle. Diese wurden abfiltriert und mit kaltem Toluol gewaschen.  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-t\text{-Bu},4\text{-MeN}^{\text{Me}}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  konnte in einer Ausbeute von 59 % erhalten werden.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 66.65	H: 9.09	N: 4.86
	Gef.: C: 66.30	H: 9.15	N: 5.01

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**

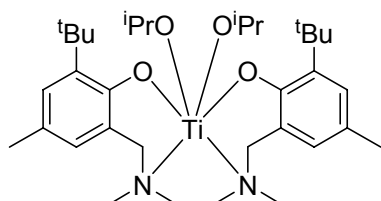
$\delta = 7.26$  (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.60$  (d,  $J = 1.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.67$  (dq,  $J = 10.8$  Hz,  $6.9$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.41$  (dq,  $J = 10.8$ ,  $6.9$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.28$  (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.81$  (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.76$  (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.31$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $2.18$  (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $1.75$  (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $1.25$  (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $1.15$  ppm (d,  $J = 9.4$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**

$\delta = 159.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $137.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $71.6$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $65.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $52.7$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $48.7$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $35.6$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $31.1$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $21.5$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $20.3$  ppm ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 250.0 – 252.0 (Toluol)

**IR-Absorption:**  $\nu = 2965, 2943, 2909, 2856, 1708, 1443, 1258, 1098, 1059, 785$   $\text{cm}^{-1}$ .



604.69 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-t\text{-Bu},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Isopropanol/Hexan in einer Ausbeute von 73 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 67.53	H: 9.33	N: 4.63
	Gef.: C: 67.32	H: 9.05	N: 4.76

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

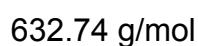
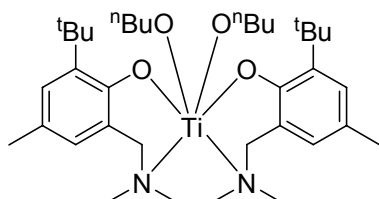
$\delta = 7.01$  (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.62$  (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.79$  (sept., 2H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{TiOCH}$ ),  $4.42$  (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.17$  (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $3.07$  (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.44$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $2.23$  (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $1.79$  (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.49$  (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $1.19$  (d,  $J = 5.9$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $1.05$  ppm (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 159.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $136.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $125.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $123.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $77.5$  ( $\text{TiOCH}$ ),  $65.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $52.7$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $48.9$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $35.1$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $30.5$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $26.9$  ( $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $26.5$  ( $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $21.1$  ppm ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 231.4 – 231.5°C (*i*-PrOH/Hexan)

**IR-Absorption:**  $\nu = 2953, 2912, 2856, 2812, 1608, 1580, 1440, 1258, 1113, 979, 784$   $\text{cm}^{-1}$ .



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-t\text{-Bu},4\text{-MeN}^{\text{Me}}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Hexan in einer Ausbeute von 30 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 68.34	H: 9.56	N: 4.43
	Gef.: C: 67.91	H: 9.46	N: 4.64

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

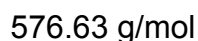
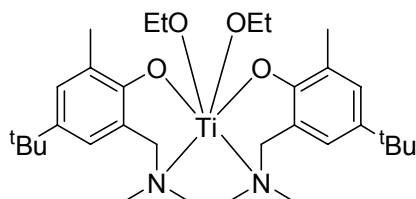
$\delta = 7.02$  (d,  $J = 1.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.63$  (s, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.61\text{--}4.40$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.33$  (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.27\text{--}4.05$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $3.14$  (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $3.07$  (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.44$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $2.23$  (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $1.81$  (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.49$  (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $1.23\text{--}1.45$  (m, 8H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $0.84$  ppm (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 159.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $137.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $125.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $75.4$  ( $\text{TiOCH}_2$ ),  $65.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $52.6$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $48.7$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $36.2$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ),  $35.1$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $30.4$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $21.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $19.3$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $14.1$  ppm ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:**  $160.1\text{--}160.2^\circ\text{C}$  (Hexan)

**IR-Absorption:**  $\nu = 2953, 2919, 2864, 1605, 1570, 1441, 1260, 1072, 785\text{ cm}^{-1}$ .



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-}t\text{-Bu}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Ethanol in einer Ausbeute von 18 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 66.65	H: 9.09	N: 4.86
	Gef.: C: 66.00	H: 9.19	N: 4.90

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

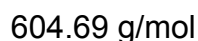
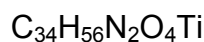
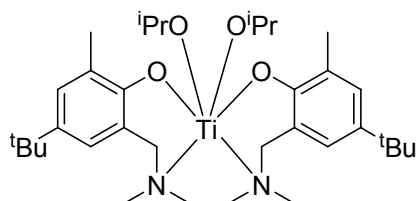
$\delta = 7.05$  (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.76$  (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.74$  (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $6.9$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.66$  (d,  $J = 13.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.53$  (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $6.9$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $3.11$  (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.05$  (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.41$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $2.25$  (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $1.75$  (t,  $J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.27$  (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $1.25$  ppm (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 157.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $140.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $123.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $71.2$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $65.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $51.7$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $47.3$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $34.1$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $31.9$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $19.7$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $17.6$  ppm ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 189.3 – 189.6°C (EtOH)

**IR-Absorption:**  $\nu = 2960, 2847, 1607, 1481, 1269, 1219, 1059, 872, 772$   $\text{cm}^{-1}$ .



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-t-BuN}^{\text{Me}}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Isopropanol/Pentan in einer Ausbeute von 54 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 67.53	H: 9.33	N: 4.63
	Gef.: C: 67.24	H: 9.23	N: 4.76

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

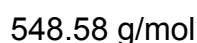
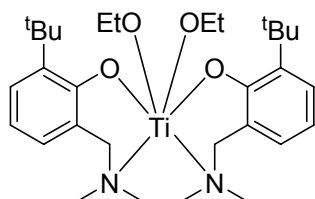
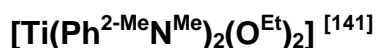
$\delta$  = 7.05 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.76 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.18 (sept., 2H,  $J$  = 6.1 Hz,  $\text{TiOCH}$ ), 4.71 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 3.09 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 3.05 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.42 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.25 (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 1.75 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.27 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.26 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.18 ppm (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 158.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 139.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 124.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 124.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 123.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 77.3 ( $\text{TiOCH}$ ), 65.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 51.8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 47.3 ( $\text{NCH}_3$ ), 34.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 17.7 ppm ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 138.7 – 139.0°C ( $i\text{-PrOH}$ /Pentan)

**IR-Absorption:**  $\nu$  = 2961, 2861, 2803, 1607, 1481, 1269, 1219, 1120, 981, 771  $\text{cm}^{-1}$ .



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Ethanol in einer Ausbeute von 24 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 65.68	H: 8.82	N: 5.11
	Gef.: C: 63.61	H: 8.66	N: 5.06

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

$\delta = 7.22$  (d,  $J = 1.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.83$  (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.62$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.51$  (dq,  $J = 10.9$  Hz,  $6.9$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.30$  (dq,  $J = 10.7$  Hz,  $6.8$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $3.17$  (d,  $J = 3.8$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.14$  (s, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.05$  (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.47$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.88$  (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.51$  (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $1.13$  ppm (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

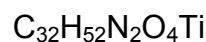
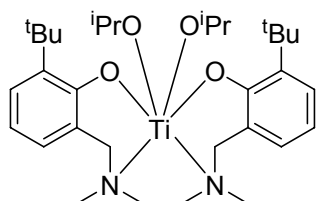
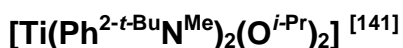
**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 161.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $137.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $116.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $71.5$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $65.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $52.7$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $48.7$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $35.1$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $30.4$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $19.7$  ppm ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 170.0 – 174.0 °C (EtOH)

**IR-Absorption:**  $\nu = 3085, 3023, 2946, 2911, 2856, 1585, 1436, 1285, 1062, 873, 687$   $\text{cm}^{-1}$ .





576.63 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-t\text{-Bu}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Isopropanol in einer Ausbeute von 68 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 66.65	H: 9.09	N: 4.86
	Gef.: C: 66.02	H: 8.86	N: 4.85

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

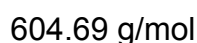
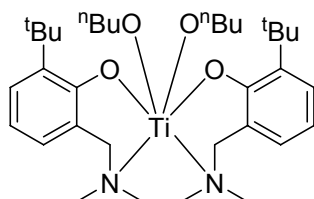
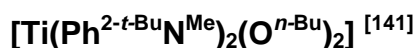
$\delta = 7.22$  (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.81$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.60$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.81$  (sept., 2H,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{TiOCH}$ ),  $4.44$  (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.17$  (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $3.13$  (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.46$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.82$  (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.50$  (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $1.20$  (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $1.06$  ppm (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 161.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $137.34$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $116.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $77.9$  ( $\text{TiOCH}$ ),  $65.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $52.7$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $48.9$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $35.2$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $30.5$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $26.8$  ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $26.4$  ppm ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**Schmelzpunkt:** 234.6 – 234.7°C (*i*-PrOH)

**IR-Absorption:**  $\nu = 2960, 2908, 2858, 1586, 1435, 1417, 1261, 9952, 871, 686$   $\text{cm}^{-1}$ .



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-t\text{-Bu}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Hexan in einer Ausbeute von 30 % erhalten.

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

$\delta = 7.22$  (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.82$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.62$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.49$  (dt,  $J = 11.7, 6.0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.35$  (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.24$  (dt,  $J = 12.1, 6.0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $3.12$  (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.45$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.84$  (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.50$  (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $1.48\text{--}1.29$  (m, 10H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $0.83$  ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

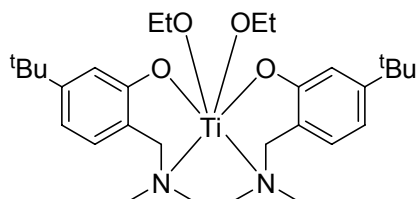
**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 161.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $137.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $116.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $75.7$  ( $\text{TiOCH}_2$ ),  $65.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $52.6$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $48.7$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $36.2$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ),  $35.2$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $30.3$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $21.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $19.3$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $14.1$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**Schmelzpunkt:**  $167.7\text{--}167.9^\circ\text{C}$  (Hexan)

**IR-Absorption:**  $\nu = 2955, 2923, 2868, 1584, 1433, 1258, 1057, 872, 810.30, 687\text{ cm}^{-1}$ .

**[Ti(Ph<sup>3-t-Bu</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>Et</sup>)<sub>2</sub>] [141]**



C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Ti

548.58 g/mol

[Ti(Ph<sup>3-t-Bu</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>Et</sup>)<sub>2</sub>] wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Pentan in einer Ausbeute von 12 % erhalten.

**Elementaranalyse:**

Ber.: C: 65.68	H: 8.82	N: 5.11
Gef.: C: 64.39	H: 8.53	N: 5.33

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

$\delta$  = 6.85 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.78 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.71 (dd,  $J$  = 7.8 Hz, 1.9 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 4.61–4.44 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.11 (d,  $J$  = 13.5 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.97 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.46 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.77 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.27 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.24 ppm (t,  $J$  = 7.0 Hz, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

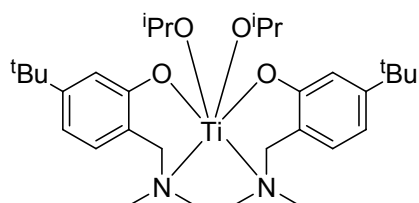
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 161.3 (C<sub>ar</sub>), 153.0 (C<sub>ar</sub>), 129.0 (C<sub>ar</sub>), 121.8 (C<sub>ar</sub>), 115.2 (C<sub>ar</sub>), 115.2 (C<sub>ar</sub>), 71.8 (TiOCH<sub>2</sub>), 64.3 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 52.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 47.6 (NCH<sub>3</sub>), 34.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.5 ppm (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 192.6 – 192.8°C (Pentan)

**IR-Absorption:**  $\nu$  = 2962, 2858, 2803, 1604, 1406, 1292, 1053, 986, 816, 696 cm<sup>-1</sup>.

**[Ti(Ph<sup>3-tBu</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>i-Pr</sup>)<sub>2</sub>]** [141]



C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Ti

576.63 g/mol

[Ti(Ph<sup>3-tBu</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>i-Pr</sup>)<sub>2</sub>] wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Pentan in einer Ausbeute von 65 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 66.65	H: 9.09	N: 4.86
	Gef.: C: 66.77	H: 8.80	N: 4.70

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

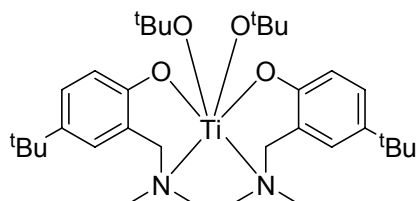
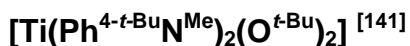
δ = 6.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.68 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 5.02 (sept., 2H, *J* = 6.1 Hz, TiOCH), 4.56 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.08 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.94 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.42 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.76 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.28 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.23 ppm (dd, *J* = 6.1 Hz, 3.1 Hz, 12H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 161.8 (C<sub>ar</sub>), 152.7 (C<sub>ar</sub>), 128.8 (C<sub>ar</sub>), 122.0 (C<sub>ar</sub>), 115.0 (C<sub>ar</sub>), 114.7 (C<sub>ar</sub>), 77.9 (TiOCH), 64.4 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 52.3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 47.6 (NCH<sub>3</sub>), 34.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.2 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.0 ppm (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**Schmelzpunkt:** 167.5 – 168.0°C (Pentan)

**IR-Absorption:** ν = 2962, 2865, 1603, 1559, 1295, 1120, 1002, 978, 953, 813, 696 cm<sup>-1</sup>.



604.69 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{4-t\text{-Bu}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{t\text{-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Hexan in einer Ausbeute von 25 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 67.53	H: 9.33	N: 4.63
	Gef.: C: 67.40	H: 9.42	N: 4.70

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.11$  (dd,  $J = 8.4$  Hz, 2.5 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.88 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.69 (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 3.07 (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 3.00 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.46 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.74 (d,  $J = 9.4$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.37 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.26 ppm (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

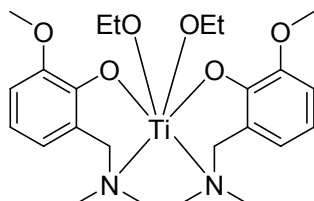
**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 160.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 139.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 126.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 125.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 123.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 116.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 82.8 ( $\text{TiOCH}_2$ ), 65.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 52.2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 47.8 ( $\text{NCH}_3$ ), 34.0 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 32.4 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 31.9 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 31.5 ppm ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 228.7 – 228.8°C (Pentan)

**IR-Absorption:**  $\nu = 3026, 2959, 2863, 2809, 1607, 1497, 1303, 1184, 986, 787, 704, 667 \text{ cm}^{-1}$ .

**[Ti(Ph<sup>2-OMe</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>Et</sup>)<sub>2</sub>]** <sup>[140]</sup>



C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Ti

496.42 g/mol

[Ti(Ph<sup>2-OMe</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>Et</sup>)<sub>2</sub>] wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Ethanol in einer Ausbeute von 68 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 58.07	H: 7.31	N: 5.64
	Gef.: C: 58.05	H: 7.38	N: 5.65.

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 6.83 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.65 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>1</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>2</sub> = 7.7 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.60 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 4.72 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.61 (dq, *J* = 10.8 Hz, 7.0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.59 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.85 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.14 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.98 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.45 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.81 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.28 ppm (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

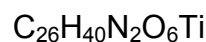
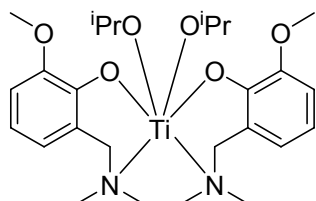
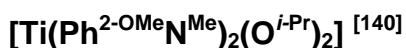
**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 152.0 (C<sub>ar</sub>), 148.6 (C<sub>ar</sub>), 125.5 (C<sub>ar</sub>), 122.1 (C<sub>ar</sub>), 117.7 (C<sub>ar</sub>), 113.1 (C<sub>ar</sub>), 71.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 64.4 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 56.7 (C<sub>ar</sub>), 52.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 47.3 (NCH<sub>3</sub>), 19.4 ppm (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 148.0 – 148.5°C (EtOH)

**IR-Absorption:** ν = 3059, 3012, 2966, 2832, 1572, 1483, 1371, 1302, 1243.56 (s), 1083, 1056, 1006, 905, 867, 811, 766, 723 cm<sup>-1</sup>.

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):** λ<sub>max</sub> (ε) = 332 nm (8859).



524.47 g/mol

[Ti(Ph<sup>2-OMe</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>*i*-Pr</sup>)<sub>2</sub>] wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Isopropanol in einer Ausbeute von 68 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 59.54	H: 7.69	N: 5.34
	Gef.: C: 59.30	H: 7.42	N: 5.43

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 6.83 (dd,  $J$  = 7.4 Hz, 2.1 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.65–6.58 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 5.17 (sept,  $J$  = 6.1 Hz, 2H, OCH), 4.62 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.85 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.15 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.97 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.45 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.82 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.26 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.25 ppm (d,  $J$  = 4.0 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

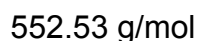
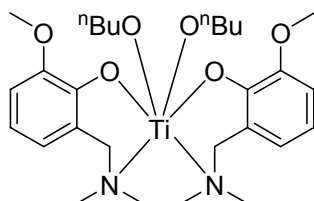
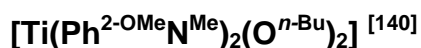
**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 152.8 (C<sub>ar</sub>), 148.6 (C<sub>ar</sub>), 125.5 (C<sub>ar</sub>), 122.3 (C<sub>ar</sub>), 117.1 (C<sub>ar</sub>), 113.7 (C<sub>ar</sub>), 78.0 (OCH), 64.4 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 57.0 (OCH<sub>3</sub>), 52.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 47.4 (NCH<sub>3</sub>), 26.2 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.9 ppm (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**Schmelzpunkt:** 143.7 – 144.5 °C (*i*-PrOH)

**IR-Absorption:**  $\nu$  = 3055, 3023, 3003, 2965, 2873, 1573, 1482, 1302, 1246, 1163, 1087, 953, 868, 841, 730, 808, 765 cm<sup>-1</sup>.

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):**  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) = 327 nm (9054 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>).



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Hexan in einer Ausbeute von 73 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 60.87	H: 8.03	N: 5.07
	Gef.: C: 60.79	H: 8.06	N: 5.16

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 6.83 (dd,  $J$  = 7.8 Hz, 1.3 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.64 (dd,  $J$  = 7.8 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.60 (dd,  $J$  = 7.8 Hz, 1.3 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.66 (dt,  $J$  = 10.8 Hz, 7.0 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.58 (d,  $J$  = 13.5 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 4.57 (dt,  $J$  = 10.8 Hz, 7.0 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.84 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.14 (d,  $J$  = 13.5 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 2.97 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.44 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.81 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.69–1.58 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.42–1.31 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 0.90 ppm (t,  $J$  = 7.4 Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

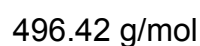
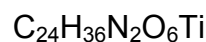
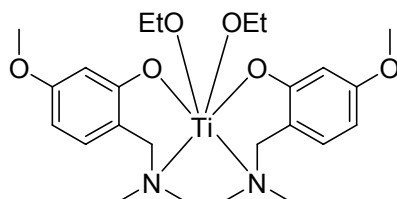
$\delta$  = 152.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 148.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 125.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 117.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 113.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 76.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 64.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 56.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 51.8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 47.3 ( $\text{NCH}_3$ ), 35.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 19.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 14.3 ppm ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 87.0 – 87.5°C (Hexan)

**IR-Absorption:**  $\nu$  = 3063, 2929, 2830, 1575, 1482, 1464, 1367, 1300, 1235, 1058, 1008, 868, 811, 765, 729  $\text{cm}^{-1}$ .

**UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 334 nm (9528  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ).





$[\text{Ti}(\text{Ph}^{3\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Ethanol in einer Ausbeute von 70 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 58.07	H: 7.31	N: 5.64
	Gef.: C: 58.03	H: 7.57	N: 5.74

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**

$\delta = 6.76$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.55$  (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.51$  (dd,  $J = 8.2$  Hz,  $2.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.75\text{--}4.61$  (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.45$  (d,  $J = 13.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.40$  (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ),  $2.78\text{--}2.64$  (m, 4H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.17$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.32$  (dd,  $J = 7.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $1.04$  ppm (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ).

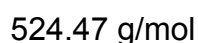
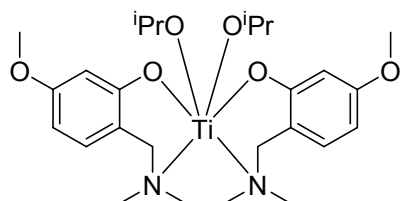
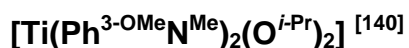
**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**

$\delta = 163.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $162.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $130.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $117.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $105.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $103.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $72.1$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $64.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $55.2$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $51.7$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $47.4$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $20.1$  ppm ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** Zersetzung bei  $110^\circ\text{C}$  (EtOH)

**IR-Absorption:**  $\nu = 3016, 2965, 2843, 1605, 1499, 1440, 1322, 1274, 1208, 1174, 1105, 1057, 969, 906, 848, 811, 753$   $\text{cm}^{-1}$ .

**UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) =  $322$  nm ( $9762$   $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ).



[Ti(Ph<sup>3-OMe</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>*i*-Pr</sup>)<sub>2</sub>] wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Isopropanol in einer Ausbeute von 86 % erhalten.

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

$\delta$  = 6.78 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.53 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.49 (dd,  $J$  = 8.2 Hz, 2.5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 5.09 (sept,  $J$  = 6.1 Hz, 2H, OCH), 4.54 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.39 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.75 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.72 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.20 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.43 (t,  $^3J$  = 6.2 Hz, 12H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.13 ppm (d,  $^2J$  = 9.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**

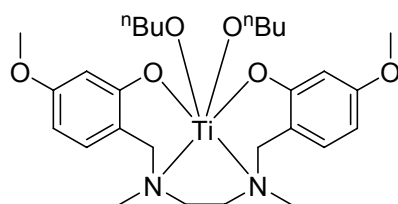
$\delta$  = 164.0 (C<sub>ar</sub>), 162.6 (C<sub>ar</sub>), 130.3 (C<sub>ar</sub>), 117.4 (C<sub>ar</sub>), 104.8 (C<sub>ar</sub>), 103.3 (C<sub>ar</sub>), 78.3 (OCH), 64.5 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 55.13 (OCH<sub>3</sub>), 51.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 47.5 (NCH<sub>3</sub>), 26.75 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.57 ppm (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**Schmelzpunkt:** 147.0 – 149.0 °C (*i*-PrOH)

**IR-Absorption:**  $\nu$  = 2965, 2923, 2846, 1604, 1570, 1498, 1441, 1359, 1301, 1207, 1161, 1106, 971, 848, 811, 753 cm<sup>-1</sup>.

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 314 nm (10353 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>).

**[Ti(Ph<sup>3</sup>-OMeN<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>n</sup>-Bu)<sub>2</sub>] [140]**



C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Ti

552.53 g/mol

[Ti(Ph<sup>3</sup>-OMeN<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>n</sup>-Bu)<sub>2</sub>] wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Hexan/Toluol (5:1) in einer Ausbeute von 86 % erhalten.

<b>Elementaranalyse: Ber.:</b>	C: 60.87	H: 8.03	N: 5.07
Ber. (0.17 eq Toluol):	C: 61.88	H: 7.80	N: 4.88
Gef.:	C: 61.85	H: 8.05	N: 4.91

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 6.84 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.33 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.30 (dd,  $J$  = 8.2 Hz, 2.6 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 4.50–4.44 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.10 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.00 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.46 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.78 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.67–1.57 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.39–1.30 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.88 ppm (t,  $J$  = 7.4 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

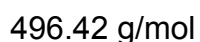
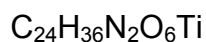
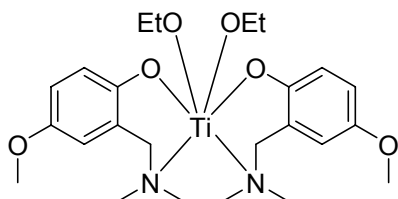
**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 162.7 (C<sub>ar</sub>), 161.0 (C<sub>ar</sub>), 129.9 (C<sub>ar</sub>), 117.3 (C<sub>ar</sub>), 104.2 (C<sub>ar</sub>), 103.0 (C<sub>ar</sub>), 76.6 (OCH<sub>2</sub>), 63.9 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 51.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 47.5 (NCH<sub>3</sub>), 35.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 19.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 14.3 ppm (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 80.0 – 80.2°C (Hexan/Toluol = 5:1)

**IR-Absorption:**  $\nu$  = 3069, 2928, 2870, 1602, 1571, 1499, 1439, 1293, 1203, 1173, 1079, 1003, 960, 810, 748 cm<sup>-1</sup>.

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):**  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) = 314 nm (10353 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>).



**[Ti(Ph<sup>4-OMe</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>Et</sup>)<sub>2</sub>]** wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Ethanol in einer Ausbeute von 51 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 58.07	H: 7.31	N: 5.64
	Gef.: C: 57.94	H: 7.16	N: 5.68

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

$\delta$  = 6.74 (dd,  $J$  = 8.8 Hz, 3.0 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.67 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.54 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 4.48–4.60 (m, 6H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.08 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.99 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.46 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.80 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.25 ppm (t,  $J$  = 7 Hz, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 155.9 (C<sub>ar</sub>), 151.9 (C<sub>ar</sub>), 125.2 (C<sub>ar</sub>), 118.1 (C<sub>ar</sub>), 115.4 (C<sub>ar</sub>), 114.3 (C<sub>ar</sub>), 71.5 (OCH<sub>2</sub>), 64.6 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 52.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 47.4 (NCH<sub>3</sub>), 19.5 ppm (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

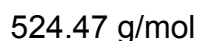
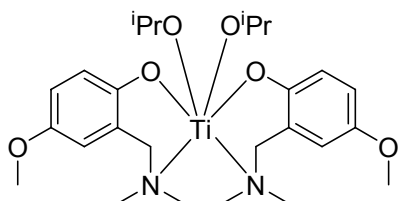
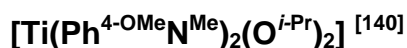
**Schmelzpunkt:** 160.0 – 161.0 °C (EtOH)

**IR-Absorption:**  $\nu$  = 3014, 2965, 2900, 2831, 1486, 1414, 1370, 1316, 1259, 1223, 1149, 1111, 1046, 1005, 905, 860, 825, 799, 753, 670 cm<sup>-1</sup>.

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 312 nm (12139 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>).

**Röntgenstrukturanalyse:**

Einkristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch langsames Abkühlen einer heiß gesättigten ethanolischen Lösung erhalten. Die kristallographischen Daten finden sich tabelliert in Kapitel 5.2.6.



[Ti(Ph<sup>4-OMe</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>*i*-Pr</sup>)<sub>2</sub>] wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Isopropanol in einer Ausbeute von 75 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 59.54	H: 7.69	N: 5.34
	Gef.: C: 59.45	H: 7.76	N: 5.46

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 6.72 (dd,  $J$  = 8.7 Hz, 3.0 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.60 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.53 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 5.03 (sept,  $J$  = 6.1 Hz, 2H, OCH), 4.63 (d,  $J$  = 13.5 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.83 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.06 (d,  $J$  = 13.5 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 2.98 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.44 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.79 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.30–1.20 ppm (m, 12H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

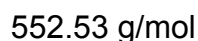
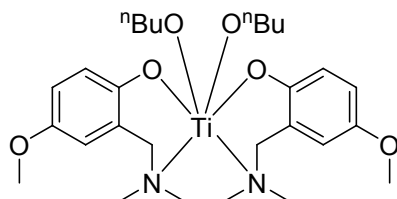
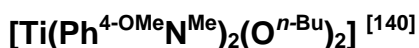
**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 156.4 (C<sub>ar</sub>), 151.5 (C<sub>ar</sub>), 125.3 (C<sub>ar</sub>), 118.0 (C<sub>ar</sub>), 115.2 (C<sub>ar</sub>), 114.0 (C<sub>ar</sub>), 77.8 (OCH), 64.7 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 52.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 47.3 (NCH<sub>3</sub>), 26.2 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.9 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**Schmelzpunkt:** 155.0 – 155.2°C (*i*-PrOH)

**IR-Absorption:**  $\nu$  = 2962, 2918, 2862, 1490, 1414, 1361, 1315, 1300, 1265, 1227, 1117, 1031, 984, 811, 756, 715, 668 cm<sup>-1</sup>.

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):**  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) = 312 nm (18750 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>).



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{4\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Hexan/Toluol in einer Ausbeute von 59 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 60.87	H: 8.03	N: 5.07
	Gef.: C: 60.95	H: 8.02	N: 5.09

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

$\delta = 6.74$  (dd,  $J = 8.7$  Hz, 3.0 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.64 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.54 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.54 (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 4.53–4.42 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.74 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.08 (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 2.99 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.45 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.80 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.66–1.55 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.42–1.28 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 0.89 ppm (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

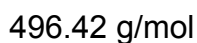
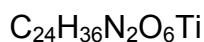
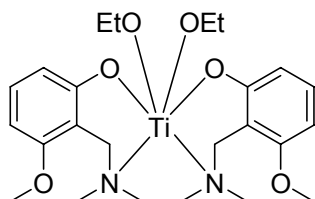
**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 156.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 151.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 125.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 118.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 115.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 114.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 76.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 64.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.1 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 47.4 ( $\text{NCH}_3$ ), 36.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 19.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 14.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**Schmelzpunkt:** 100.2 – 101.0 °C (Hexan/Toluol = 5:1)

**IR-Absorption:**  $\nu = 2956, 2929, 2902, 2868, 1487, 1360, 1260, 1221, 1151, 1068, 1034, 954, 861, 818, 742, 672$   $\text{cm}^{-1}$ .

**UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 312 nm ( $13080$   $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ).



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Ethanol in einer Ausbeute von 22 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 58.07	H: 7.31	N: 5.64
	Gef.: C: 58.03	H: 7.57	N: 5.74

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**

$\delta = 7.11$  (dd,  $^3J_1 = ^3J_2 = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.61$  (d,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.20$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.66$  (dq,  $J = 10.8$  Hz, 7.0 Hz, 4H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.63$  (dq,  $J = 7.0$  Hz, 10.8 Hz, 4H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.25$  (d,  $J = 14.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.84$  (d,  $J = 14.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.41$  (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ),  $2.72$  (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.27$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.28$  (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $1.11$  ppm (d,  $^2J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**

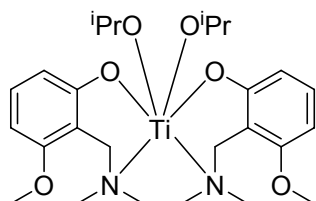
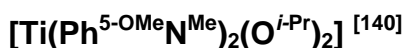
$\delta = 163.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $159.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $129.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $112.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $112.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $101.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $71.8$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $56.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $55.5$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $52.1$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $47.8$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $20.0$  ppm ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 163.0 – 164.0°C (EtOH)

**IR-Absorption:**  $\nu = 3065, 2966, 2924, 2859, 2839, 1896, 1793, 1591, 1572, 1461, 1420, 1372, 1352, 1299, 1276, 1243, 1197, 1089, 1006, 966, 936, 910, 845, 753$   $\text{cm}^{-1}$ .

**UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 319 nm ( $32048$   $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ).





524.47 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Isopropanol in einer Ausbeute von 45 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 59.54	H: 7.69	N: 5.34
	Gef.: C: 59.35	H: 7.42	N: 5.31

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

$\delta = 7.11$  (dd,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.60$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.19$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $5.08$  (sept,  $J = 6.1$  Hz, 2H, OCH),  $4.33$  (d,  $J = 14.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.86$  (d,  $J = 14.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.40$  (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ),  $2.73$  (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.29$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.33$  (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $1.30$  (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $1.10$  ppm (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ).

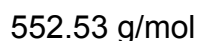
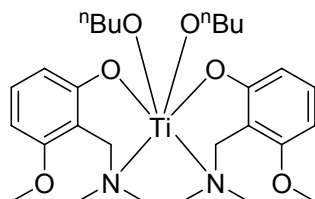
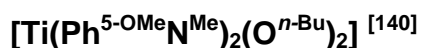
**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 164.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $159.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $112.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $111.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $100.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $78.1$  (OCH),  $57.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $55.4$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $52.1$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $47.9$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $26.8$  ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $26.5$  ppm ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**Schmelzpunkt:** 180.0 – 180.5°C (*i*-PrOH)

**IR-Absorption:**  $\nu = 2965, 2924, 2866, 2815, 1592, 1573, 1464, 1373, 1303, 1243, 1083, 978, 965, 845, 810, 768, 751, 710$   $\text{cm}^{-1}$ .

**UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 312 nm ( $10915$   $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ).



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{5\text{-OMeN}^{\text{Me}}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Hexan/Toluol (5:1) in einer Ausbeute von 70 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 60.87	H: 8.03	N: 5.07
	Gef.: C: 60.81	H: 7.81	N: 5.01

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

$\delta = 7.06$  (dd,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.37$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.30$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.51\text{--}4.37$  (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.22$  (d,  $J = 14.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),  $3.77$  (d,  $J = 14.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),  $3.75$  (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ),  $2.98$  (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.46$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.77$  (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.63\text{--}1.50$  (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ),  $1.43\text{--}1.23$  (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $0.86$  ppm (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

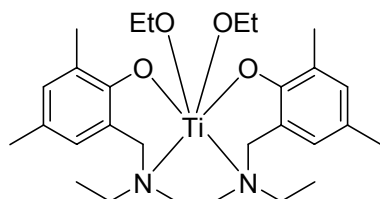
**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 162.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $158.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $112.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $111.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $100.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $76.3$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $56.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),  $55.8$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $52.0$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $47.7$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $36.0$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ),  $19.5$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $14.3$  ppm ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:**  $122.0\text{--}123.0^\circ\text{C}$  (Hexan/Toluol = 5:1)

**IR-Absorption:**  $\nu = 3008, 2955, 2924, 2867, 2833, 1590, 1571, 1463, 1304, 1241, 1083, 967, 860, 750\text{ cm}^{-1}$ .

**UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) =  $315\text{ nm}$  ( $10865\text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ).



520.53 g/mol

[Ti(Ph<sup>2-Me,4-Me</sup>N<sup>Et</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>Et</sup>)<sub>2</sub>] wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Ethanol in einer Ausbeute von 56 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 64.61	H: 8.52	N: 5.38
	Gef.: C: 64.72	H: 8.46	N: 5.43

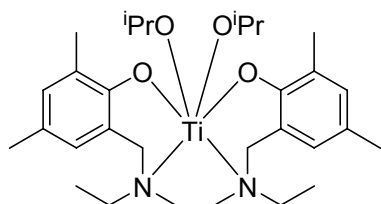
**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 6.89 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.63 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 4.65 (qd,  $J$  = 10.9 Hz, 7.0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.56 (qd,  $J$  = 10.9 Hz, 7.0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.45 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.25 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.16 (qd,  $J$  = 14.3 Hz, 7.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.83 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.59 (qd,  $J$  = 14.3 Hz, 7.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.26 (s, 6H, C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 6H, C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>), 1.97 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.23 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.15 ppm (t,  $J$  = 7.2 Hz, 6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 157.8 (C<sub>ar</sub>), 130.8 (C<sub>ar</sub>), 127.9 (C<sub>ar</sub>), 126.3 (C<sub>ar</sub>), 125.0 (C<sub>ar</sub>), 123.8 (C<sub>ar</sub>), 71.0 (OCH<sub>2</sub>), 58.1 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 50.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 46.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 20.5 (C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>), 19.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.0 (C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>), 8.2 ppm (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 186.0 – 186.5°C (EtOH)



548.58 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-MeN}^{\text{Et}}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Isopropanol in einer Ausbeute von 76 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 65.68	H: 8.82	N: 5.11
	Gef.: C: 65.23	H: 8.76	N: 5.10

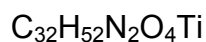
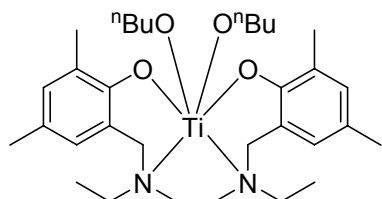
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 6.89 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.62 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.94 (sept.,  $J$  = 6.0 Hz, 2H,  $\text{TiOCH}$ ), 4.46 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 3.24–3.16 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.22 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 2.86 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.60–2.50 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.24 (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 2.23 (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 1.97 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.25–1.19 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.18 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.17 ppm (d,  $J$  = 1.8 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 158.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 125.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 125.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 123.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 77.3 (OCH), 58.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 50.4 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 47.6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 26.0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 20.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 16.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 8.7 ppm ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 131.0 – 131.5°C (*i*-PrOH)



576.63 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Et}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Hexan in einer Ausbeute von 43 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 66.65	H: 9.09	N: 4.86
	Gef.: C: 66.70	H: 8.97	N: 4.90

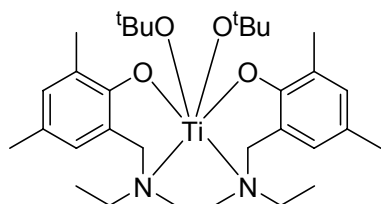
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 6.89$  (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.62$  (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.57\text{--}4.47$  (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.42$  (d,  $J = 13.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.24$  (d,  $J = 13.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.16$  (qd,  $J = 14.3$  Hz,  $7.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ),  $2.82$  (d,  $J = 10.1$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.58$  (qd,  $J = 14.3$  Hz,  $7.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ),  $2.25$  (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $2.22$  (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $1.97$  (d,  $J = 10.1$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.62\text{--}1.50$  (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $1.37\text{--}1.30$  (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $1.15$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ),  $0.88$  ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 158.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $130.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $125.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $123.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $75.7$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $58.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $50.0$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ),  $47.1$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $35.9$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ),  $20.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $19.3$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $17.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $14.1$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $8.3$  ppm ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:**  $130.0\text{--}130.5^\circ\text{C}$  (Hexan)



576.63 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Et}})_2(\text{O}^{\text{t-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Toluol/Pentan in einer Ausbeute von 25 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 66.65	H: 9.09	N: 4.86
	Gef.: C: 66.79	H: 8.97	N: 4.90

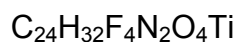
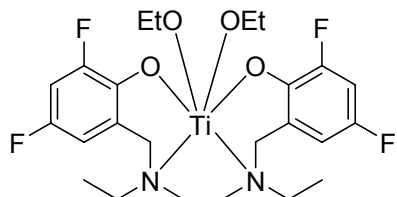
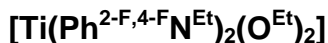
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 6.87$  (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.60$  (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.50$  (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.30$  (qd,  $J = 14.4$  Hz,  $7.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ),  $3.21$  (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.89$  (d,  $J = 10.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.60$  (qd,  $J = 14.4$  Hz,  $7.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ),  $2.22$  (s, 3H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $2.19$  (s, 3H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $1.99$  (d,  $J = 10.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.29$  (s, 18 H,  $\text{O}(\text{CH}_3)_3$ ),  $1.18$  ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 6 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 159.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $130.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $125.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $122.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $82.8$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $58.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $50.3$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ),  $48.2$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $32.4$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $20.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $16.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $8.9$  ppm ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 169.0 – 169.5°C (Toluol/Pentan)



536.38 g/mol

[Ti(Ph<sup>2-F,4-F</sup>N<sup>Et</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>Et</sup>)<sub>2</sub>] wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Ethanol in einer Ausbeute von 72 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 53.74	H: 6.01	N: 5.22
	Gef.: C: 53.60	H: 6.04	N: 5.36

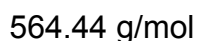
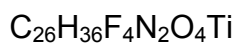
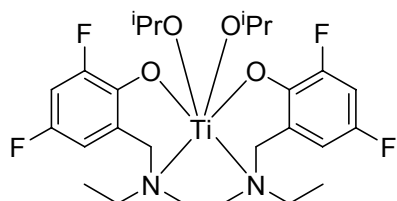
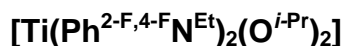
**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 6.80–6.73 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.54–6.50 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 4.67–4.57 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.56–4.49 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.48 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.25 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.17–3.09 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.80 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.61–2.53 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.07 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.27–1.19 ppm (m, 12H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 153.6 (dd, *J* = 237.8 Hz, 11.2 Hz, FC<sub>ar</sub>), 150.6 (dd, *J* = 246.3 Hz, 12.4 Hz, FC<sub>ar</sub>), 146.1 (dd, *J* = 12.4 Hz, 2.7 Hz, CC<sub>ar</sub>), 126.3 (dd, *J* = 8.4 Hz, 3.8 Hz, OC<sub>ar</sub>), 110.7 (dd, *J* = 22.5 Hz, 3.1 Hz, HC<sub>ar</sub>), 103.8 (dd, 26.1 Hz, 23.0 Hz, HC<sub>ar</sub>), 72.3 (OCH<sub>2</sub>), 57.6 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 51.3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 48.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 19.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 8.4 ppm (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 224.0 – 224.5°C (EtOH)



[Ti(Ph<sup>2-F,4-F</sup>N<sup>Et</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>*i*-Pr</sup>)<sub>2</sub>] wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Isopropanol in einer Ausbeute von 66 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 55.33	H: 6.43	N: 4.96
	Gef.: C: 55.27	H: 6.45	N: 5.13

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

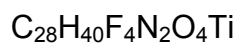
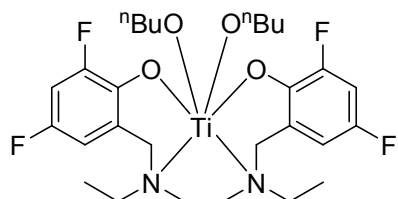
δ = 6.80–6.72 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.51–6.47 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 4.93 (sept., *J* = 6.1 Hz, 2H, TiOCH), 4.40 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.29 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.20–3.10 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.76 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.73–2.63 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.14 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.25–1.17 ppm (m, 18H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 153.1 (dd, *J* = 236.6 Hz, 11.1 Hz, FC<sub>ar</sub>), 150.7 (dd, *J* = 246.0 Hz, 12.3 Hz, FC<sub>ar</sub>), 147.0 (dd, *J* = 12.4 Hz, 2.7 Hz, CC<sub>ar</sub>), 126.1 (dd, *J* = 8.6 Hz, 4.2 Hz, OC<sub>ar</sub>), 110.5 (dd, *J* = 22.3 Hz, 3.2 Hz, HC<sub>ar</sub>), 103.6 (dd, 26.0 Hz, 23.1 Hz, HC<sub>ar</sub>), 79.0 (TiOCH), 57.4 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 51.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 48.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 25.7 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.5 CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 8.3 ppm (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 196.0 – 196.5°C (*i*-PrOH)





592.49 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Et}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Pentan in einer Ausbeute von 34 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 56.76	H: 6.80	N: 4.73
	Gef.: C: 56.88	H: 6.88	N: 4.71

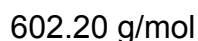
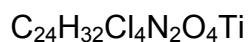
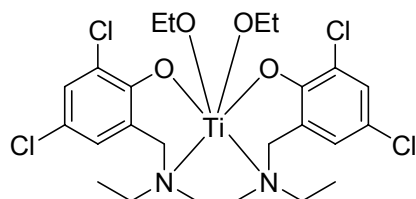
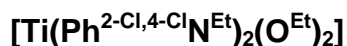
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 6.80–6.72 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.54–6.48 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.58–4.48 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.50–4.43 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.43 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 3.26 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 3.17–3.08 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.78 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.65–2.55 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.09 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.60–1.52 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.37–1.26 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.22 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.87 ppm (t,  $J$  = 7.4 Hz, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 153.4 (dd,  $J$  = 237.3 Hz, 11.1 Hz,  $\text{FC}_{\text{ar}}$ ), 150.6 (dd,  $J$  = 246.5 Hz, 12.4 Hz,  $\text{FC}_{\text{ar}}$ ), 146.4 (dd,  $J$  = 12.4 Hz, 2.9 Hz,  $\text{CC}_{\text{ar}}$ ), 126.2 (dd,  $J$  = 8.5 Hz, 3.8 Hz,  $\text{OC}_{\text{ar}}$ ), 110.6 (dd,  $J$  = 22.6 Hz, 3.1 Hz,  $\text{HC}_{\text{ar}}$ ), 103.7 (dd, 25.9 Hz, 23.0 Hz,  $\text{HC}_{\text{ar}}$ ), 76.9 ( $\text{TiOCH}_2$ ), 57.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 51.2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 48.3 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 35.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 19.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 8.3 ppm ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 108.5 – 109.0°C (Pentan)



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Et}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Ethanol in einer Ausbeute von 56 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 47.87	H: 5.36	N: 4.65
	Gef.: C: 47.64	H: 5.30	N: 4.67

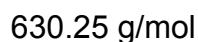
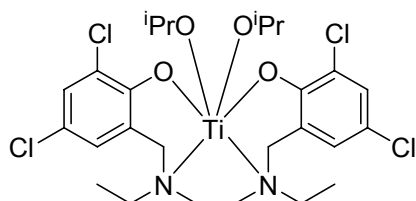
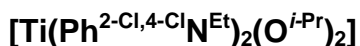
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.29$  (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.88$  (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.73$  (qd,  $J = 11.1$  Hz,  $7.0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.57$  (qd,  $J = 11.1$  Hz,  $7.0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.43$  (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.30$  (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.15$  (qd,  $J = 14.4$  Hz,  $7.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ),  $2.71$  (d,  $J = 10.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.62$  (qd, 2H,  $J = 14.4$  Hz,  $7.2$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ),  $2.10$  (d,  $J = 10.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.25$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $1.19$  ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 156.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $129.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $122.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $121.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $72.7$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $57.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $50.8$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ),  $47.7$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $19.1$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $8.3$  ppm ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 187.0 – 187.5°C (EtOH)



[Ti(Ph<sup>2-Cl,4-Cl</sup>N<sup>Et</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>*i*-Pr</sup>)<sub>2</sub>] wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Isopropanol in einer Ausbeute von 60 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 49.55	H: 5.76	N: 4.44
	Gef.: C: 49.44	H: 5.74	N: 4.42

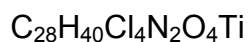
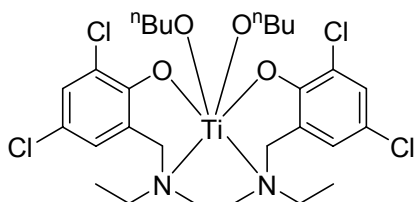
**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 7.27 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.87 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 4.99 (sept.,  $J$  = 6.1 Hz, 2H, TiOCH), 4.36 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.31 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 2H, C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 3.19 (qd,  $J$  = 14.4 Hz, 7.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.71 (qd,  $J$  = 14.4 Hz, 7.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.69 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.16 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.21 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.20 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.19 ppm (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 157.0 (C<sub>ar</sub>), 128.9 (C<sub>ar</sub>), 127.7 (C<sub>ar</sub>), 126.3 (C<sub>ar</sub>), 122.5 (C<sub>ar</sub>), 120.7 (C<sub>ar</sub>), 79.4 (OCH), 57.3 (C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 51.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 48.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 25.9 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.6 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 8.4 ppm (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Schmelzpunkt:** 194.0 – 194.5°C (*i*-PrOH)



658.31 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Et}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Toluol/Pentan in einer Ausbeute von 55 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 51.09	H: 6.12	N: 4.26
	Gef.: C: 51.10	H: 6.24	N: 4.24

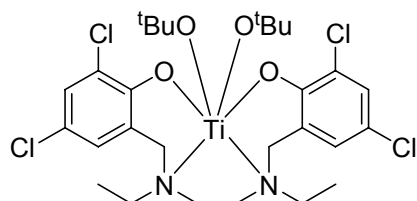
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.29$  (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.88$  (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.62$  (td,  $J = 11.0$  Hz,  $6.8$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.52$  (td,  $J = 11.0$  Hz,  $6.8$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.38$  (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.31$  (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.15$  (dq,  $J = 14.4$  Hz,  $7.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ),  $2.69$  (d,  $J = 10.4$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.65$  (dq,  $J = 14.4$  Hz,  $7.2$  Hz, 2H  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ),  $2.13$  (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.60\text{--}1.53$  (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $1.38\text{--}1.30$  (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $1.18$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ),  $0.90$  ppm (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 156.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $129.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $122.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $121.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $77.3$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $57.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $50.8$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ),  $48.0$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $35.5$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ),  $19.2$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $14.0$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $8.4$  ppm ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:**  $72.0\text{--}73.0^\circ\text{C}$  (Toluol/Pentan)



658.31 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Et}})_2(\text{O}^{\text{t-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Hexan in einer Ausbeute von 24 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 51.09	H: 6.12	N: 4.26
	Gef.: C: 51.17	H: 5.99	N: 4.30

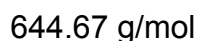
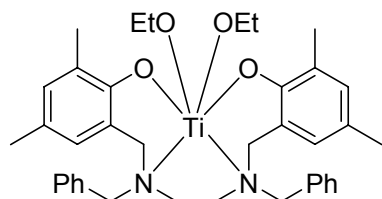
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.26$  (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.86$  (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.34$  (d,  $J = 13.8$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.37$  (d,  $J = 13.8$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.31$  (qd,  $J = 14.4$  Hz,  $7.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ),  $2.86$  (qd,  $J = 14.4$  Hz,  $7.2$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ),  $2.64$  (d,  $J = 10.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.23$  (d,  $J = 10.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.34$  (s, 18 H,  $\text{O}(\text{CH}_3)_3$ ),  $1.12$  ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 157.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $122.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $120.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $85.2$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $57.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $50.1$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ),  $48.2$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $32.2$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $7.7$  ppm ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 242.0 – 243.0°C (Hexan)



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-MeN}^{\text{Bn}}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Toluol in einer Ausbeute von 70 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 70.80	H: 7.50	N: 4.35
	Gef.: C: 70.80	H: 7.40	N: 4.37

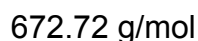
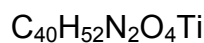
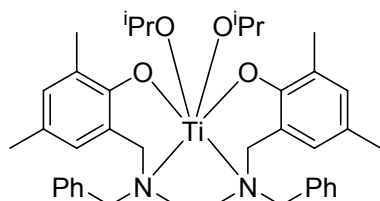
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.36\text{--}7.28$  (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.07\text{--}7.01$  (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.88\text{--}6.84$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.52\text{--}6.48$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.90\text{--}4.81$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.76\text{--}4.67$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.45$  (d,  $J = 13.0$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.35$  (d,  $J = 13.0$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.65$  (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.35$  (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.25$  (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $2.17$  (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $1.37$  ppm (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 158.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $132.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $132.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $131.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $123.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $71.4$  ( $\text{TiOCH}_2$ ),  $58.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{N}$ ),  $58.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{N}$ ),  $45.6$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $20.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $19.7$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $17.1$  ppm ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:**  $215.5\text{--}217.0^\circ\text{C}$  (Toluol/EtOH)



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Bn}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Hexan in einer Ausbeute von 70 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 71.42	H: 7.79	N: 4.16
	Gef.: C: 71.24	H: 7.46	N: 4.16

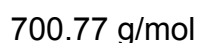
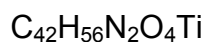
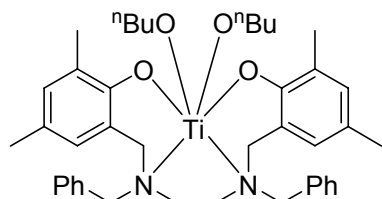
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.34\text{--}7.30$  (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.10\text{--}7.05$  (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.88\text{--}6.85$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.53\text{--}6.49$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.24 (sept.,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{TiOCH}$ ), 4.46 (d,  $J = 13.0$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 4.22–4.14 (m, 4H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 3.35 (d,  $J = 13.0$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 2.68 (d,  $J = 9.4$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.41 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.23 (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 2.18 (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 1.35 (d,  $J = 5.7$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.30 ppm (d,  $J = 5.7$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 158.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 132.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 132.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 131.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 126.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 124.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 123.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 77.6 ( $\text{TiOCH}$ ), 58.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 57.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 45.5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 26.3 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 20.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ), 17.2 ppm ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 183.0 – 184.5°C (Hexan)



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-MeN}^{\text{Bn}}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Hexan in einer Ausbeute von 37 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 71.98	H: 9.05	N: 4.00
	Gef.: C: 72.07	H: 9.01	N: 4.01

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

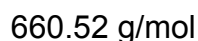
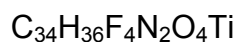
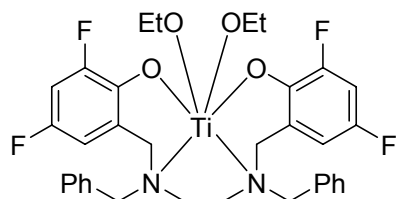
$\delta = 7.38\text{--}7.30$  (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.09\text{--}7.01$  (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.91\text{--}6.84$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.54\text{--}6.48$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.80\text{--}4.74$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.74\text{--}4.65$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.43$  (d,  $J = 12.9$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.20\text{--}4.08$  (m, 4H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.37$  (d,  $J = 12.9$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.64$  (d,  $J = 10.7$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.26$  (d,  $J = 10.7$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.26$  (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $2.19$  (s, 6H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $1.77\text{--}1.67$  (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $1.48\text{--}1.38$  (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $1.37$  ppm (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 158.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $132.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $132.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $131.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $123.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $76.0$  ( $\text{TiOCH}_2$ ),  $58.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $58.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $45.7$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $36.1$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ),  $20.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $19.4$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $17.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$ ),  $14.2$  ppm ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:**  $140.0\text{--}142.5^\circ\text{C}$  (Hexan)





$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Bn}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Ethanol in einer Ausbeute von 41 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 61.82	H: 5.49	N: 4.24
	Gef.: C: 61.93	H: 5.58	N: 4.23

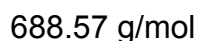
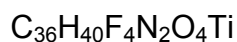
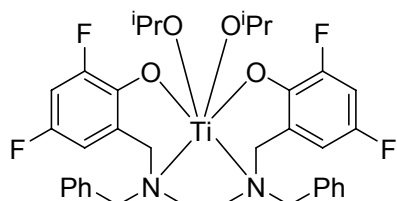
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.38\text{--}7.32$  (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.12\text{--}7.06$  (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.82\text{--}6.74$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.48\text{--}6.42$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.83\text{--}4.74$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.68\text{--}4.60$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.37$  (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.20\text{--}4.14$  (m, 4H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.42$  (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.61$  (d,  $J = 10.1$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.53$  (d,  $J = 10.1$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.35$  ppm (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 153.7$  (dd,  $J = 238.1$  Hz, 11.1 Hz,  $\text{FC}_{\text{ar}}$ ),  $150.5$  (dd,  $J = 246.9$  Hz, 12.4 Hz,  $\text{FC}_{\text{ar}}$ ),  $146.7$  (dd,  $J = 12.8$  Hz, 2.9 Hz,  $\text{CC}_{\text{ar}}$ ),  $132.3$  ( $\text{HC}_{\text{ar}}$ ),  $131.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $129.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.4$  ( $\text{HC}_{\text{ar}}$ ),  $126.5$  (dd,  $J = 8.6$  Hz, 3.6 Hz,  $\text{OC}_{\text{ar}}$ ),  $111.0$  (dd,  $J = 22.5$  Hz, 3.1 Hz,  $\text{HC}_{\text{ar}}$ ),  $104.1$  (dd, 26.1 Hz, 22.8 Hz,  $\text{HC}_{\text{ar}}$ ),  $72.9$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $58.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $57.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $46.5$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $19.1$  ppm ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 177.0 – 179.0°C (EtOH)



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Bn}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Isopropanol in einer Ausbeute von 79 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 62.79	H: 5.86	N: 4.07
	Gef.: C: 62.85	H: 5.75	N: 4.23

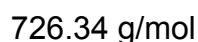
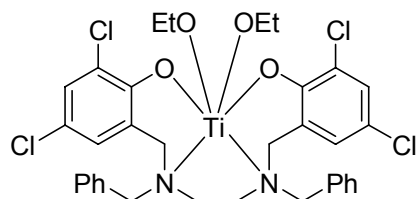
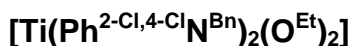
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.42\text{--}7.34$  (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.20\text{--}7.08$  (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.83\text{--}6.75$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.52\text{--}6.45$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.15 (sept.,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{TiOCH}$ ), 4.33 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 4.22 (d,  $J = 6.9$  Hz, 4H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 3.44 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 2.62 (d,  $J = 10.1$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.53 (d,  $J = 9.4$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.36 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.34 ppm (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 153.4$  (dd,  $J = 237.4$  Hz, 11.1 Hz,  $\text{FC}_{\text{ar}}$ ), 150.5 (dd,  $J = 246.4$  Hz, 12.4 Hz,  $\text{FC}_{\text{ar}}$ ), 147.6 (dd,  $J = 12.1$  Hz, 2.8 Hz,  $\text{CC}_{\text{ar}}$ ), 132.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 132.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 126.4 (dd,  $J = 7.9$  Hz, 3.3 Hz,  $\text{OC}_{\text{ar}}$ ), 110.9 (dd,  $J = 22.5$  Hz, 3.2 Hz,  $\text{HC}_{\text{ar}}$ ), 104.0 (dd, 25.6 Hz, 23.3 Hz,  $\text{HC}_{\text{ar}}$ ), 79.4 ( $\text{TiOCH}$ ), 58.9 ( $\text{NCH}_2$ ), 57.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 47.3 ( $\text{NCH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.5 ppm ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**Schmelzpunkt:** 190.0 – 193.5 °C (*i*-PrOH)



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Bn}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Ethanol in einer Ausbeute von 67 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 56.22	H: 5.00	N: 3.86
	Gef.: C: 56.28	H: 5.03	N: 3.88

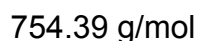
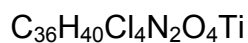
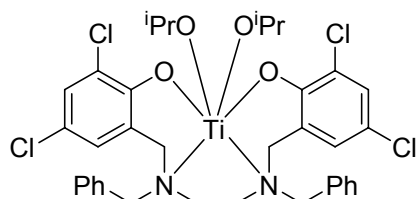
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.40\text{--}7.32$  (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.32\text{--}7.28$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.11\text{--}7.04$  (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.83\text{--}6.76$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.94\text{--}4.84$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.76\text{--}4.68$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.37$  (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.20\text{--}4.10$  (m, 4H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.43$  (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.60\text{--}2.45$  (m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.37$  ppm (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 156.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $132.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $131.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $129.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $122.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $121.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $73.2$  ( $\text{TiOCH}_2$ ),  $58.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $57.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $46.4$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $19.2$  ppm ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:**  $188.0\text{--}190.0^\circ\text{C}$  (EtOH)



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Bn}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Isopropanol in einer Ausbeute von 72 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 57.32	H: 5.34	N: 3.71
	Gef.: C: 57.39	H: 5.49	N: 3.78

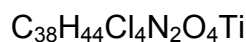
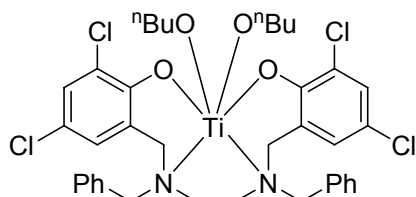
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.40\text{--}7.34$  (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.28\text{--}7.32$  (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.14\text{--}7.08$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.86\text{--}6.80$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.23 (sept.,  $J = 6.0$  Hz, 2H,  $\text{TiOCH}$ ), 4.31 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 4.24 (d,  $J = 5.3$  Hz, 4H,  $2 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 3.45 (d,  $J = 13.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 2.67 (d,  $J = 10.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.44 (d,  $J = 10.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.35 (d,  $J = 5.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.31 ppm (d,  $J = 5.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 157.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 132.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 132.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 126.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 121.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 79.7 ( $\text{TiOCH}$ ), 59.0 ( $\text{NCH}_2$ ), 57.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 47.6 ( $\text{NCH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.7 ppm ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**Schmelzpunkt:** 233.0 – 233.5°C (*i*-PrOH)



782.45 g/mol

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-ClN}^{\text{Bn}}})_2(\text{O}^{n\text{-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Hexan in einer Ausbeute von 59 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 58.33	H: 5.67	N: 3.58
	Gef.: C: 58.37	H: 5.65	N: 3.62

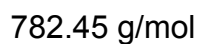
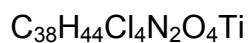
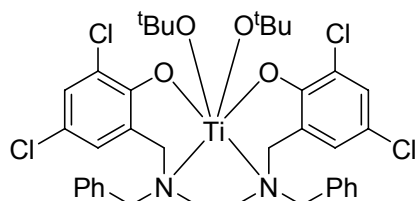
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.40\text{--}7.32$  (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.32\text{--}7.28$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.14\text{--}7.05$  (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.85\text{--}6.79$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.84\text{--}4.74$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.71\text{--}4.63$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.31$  (d,  $J = 13.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.20\text{--}4.14$  (m, 4H, 2 x  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.44$  (d,  $J = 13.3$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.59$  (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.48$  (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.73\text{--}1.65$  (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ),  $1.47\text{--}1.37$  (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $1.37$  ppm (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 157.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $132.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $131.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $129.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $122.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $121.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $77.6$  ( $\text{TiOCH}_2$ ),  $58.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{N}$ ),  $57.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{N}$ ),  $47.0$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $35.6$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ),  $19.3$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $14.2$  ppm ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 126.0 – 127.0°C (Hexan)



$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Bn}})_2(\text{O}^{\text{t-Bu}})_2]$  wurde nach AAV3 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Toluol/Hexan in einer Ausbeute von 22 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 58.33	H: 5.67	N: 3.58
	Gef.: C: 58.47	H: 5.66	N: 3.60

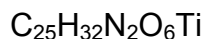
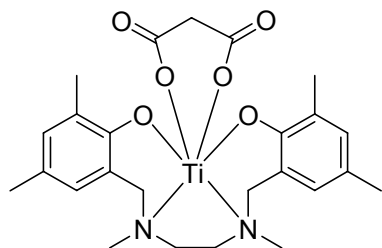
**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 7.40\text{--}7.32$  (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.32\text{--}7.24$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.14\text{--}7.06$  (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.82\text{--}6.78$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.44\text{--}4.34$  (m, 4H,  $2 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.25$  (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.38$  (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.60$  (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.50$  (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.48$  ppm (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 157.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $132.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $132.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $129.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $122.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $120.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $85.6$  ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ),  $58.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$ ),  $57.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$ ),  $47.2$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $32.4$  ppm ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ).

**Schmelzpunkt:**  $256.0\text{--}258.0^\circ\text{C}$  (Toluol/Hexan)



504.4 g/mol

Die Synthese von  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-MeN}^{\text{Me}}})_2(\text{O}^{\text{Mal}}\text{O})]$  erfolgte nach AAV4 ausgehend von Malonsäure und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-MeN}^{\text{Me}}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$ . Das Rohprodukt wurde aus THF umkristallisiert und das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 45 % als hellroter, mikrokristalliner Feststoff erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $[\text{D}_8]\text{THF}$ ):**

$\delta = 6.91$  (s, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.89$  (s, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.85$  (s, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.76$  (s, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.94$  (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.54$  (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.72$  (td,  $J = 14$  Hz,  $J = 3.0$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $3.54$  (m, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.33$  (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.32$  (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H,  $\text{C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})$ ),  $3.07$  (td,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 3.0$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $3.04$  (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H,  $\text{C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})$ ),  $2.71$  (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ),  $2.54$  (dd,  $J = 13$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.33$  (dd,  $J = 13.0$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.23$  (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ),  $2.21$  (s, 6H,  $\text{ArCH}_3$ ),  $2.15$  (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ),  $2.08$  (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ),  $1.73$  ppm (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $[\text{D}_8]\text{THF}$ ):**

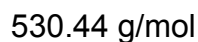
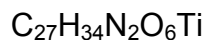
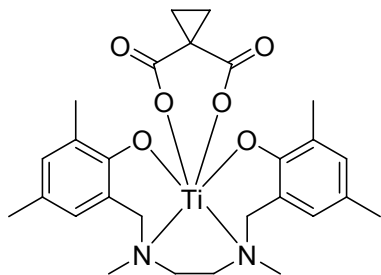
$\delta = 170.6$  ( $\text{C}(\text{O})\text{-C}_{\text{quart}}\text{-C}(\text{O})$ ),  $170.0$  ( $\text{C}(\text{O})\text{-C}_{\text{quart}}\text{-C}(\text{O})$ ),  $158.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $157.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $132.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $131.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $131.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $131.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $129.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $125.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $125.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $65.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $64.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $58.7$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $53.3$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $50.4$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $45.7$  ( $\text{C}(\text{O})\text{-C}_{\text{quart}}\text{-C}(\text{O})$ ),  $43.5$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $21.0$  ( $\text{ArCH}_3$ ),  $20.9$  ( $\text{ArCH}_3$ ),  $16.6$  ( $\text{ArCH}_3$ ),  $16.0$  ppm ( $\text{ArCH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** Zersetzung bei  $180^\circ\text{C}$  (THF)

**IR-Absorption:**  $\nu = 2918, 1684, 1656, 1471, 1335, 1226, 1160, 1056, 950, 934, 862.56 (s), 782, 713 \text{ cm}^{-1}$ .

**UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):**  $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 377 \text{ nm} (14287 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1})$ .





Die Synthese von  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-MeN}^{\text{Me}}})_2(\text{O}^{\text{c-PrO}})]$  erfolgte nach AAV4 ausgehend von Cyclopropan-1,1-dicarbonsäure und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-MeN}^{\text{Me}}})_2(\text{O}^{\text{i-Pr}})_2]$ . Das Rohprodukt wurde aus Toluol umkristallisiert und das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 30 % als roter, kristalliner Feststoff erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 61.14	H: 6.46	N: 5.28
	Gef.: C: 63.49	H: 6.64	N: 5.03
	Ber.(0.5 äq.Toluol): C: 63.54	H: 6.64	N: 4.86

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**

$\delta = 6.71$  (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.40$  (d,  $J = 16.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $5.13$  (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.22$  (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.04$  (td,  $J = 13.6, 3.3$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.58$  (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.54$  (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.37$  (td,  $J = 14.0, 3.1$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.25$  (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ),  $2.22$  (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ),  $2.14$  (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ),  $2.10$  (s, 1H,  $\text{ArCH}_3$ ),  $2.00$  (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ),  $2.04 - 1.96$  (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_{\text{quart}}$ ),  $1.75$  (ddd,  $J = 9.6, 7.6, 2.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_{\text{quart}}$ ),  $1.72 - 1.66$  (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_{\text{quart}}$ ),  $1.56$  (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.28$  (dd,  $J = 12.8, 1.9$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.09$  ppm (dd,  $J = 13.6, 2.1$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**

$\delta = 174.4$  ( $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-C}_{\text{quart}}\text{-}\underline{\text{C}}(\text{O})$ ),  $173.8$  ( $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-C}_{\text{quart}}\text{-}\underline{\text{C}}(\text{O})$ ),  $158.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ )  $157.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ )  
 $132.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $131.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $130.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $129.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  
 $125.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $125.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $64.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),  $64.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),  
 $57.3$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $52.1$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $50.7$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $42.6$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $26.5$  ( $\text{C}(\text{O})\text{-}\underline{\text{C}}_{\text{quart}}\text{-C}(\text{O})$ ),  
 $23.3$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}_{\text{quart}}$ ),  $21.9$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}_{\text{quart}}$ ),  $20.9$  ( $\text{ArCH}_3$ ),  $20.8$  ( $\text{ArCH}_3$ ),  
 $16.4$  ( $\text{ArCH}_3$ ),  $15.9$  ppm ( $\text{ArCH}_3$ ).

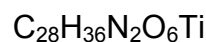
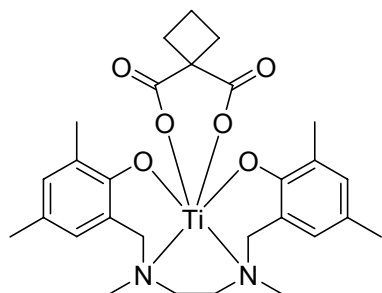
**Schmelzpunkt:** 160 – 162°C (Toluol)

**IR-Absorption:**  $\nu = 3006, 2445, 1645, 1471, 1450, 1349, 1309, 1218, 1160, 929, 830, 745 \text{ cm}^{-1}$ .

**UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):**  $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 374 \text{ nm} (15231 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1})$ .

**Röntgenstrukturanalyse:**

Einkristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch langsames Abkühlen einer heißgesättigten toluolischen Lösung erhalten. Die kristallographischen Daten zu  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{c-Pr}}\text{O})]$  finden sich tabelliert in Kapitel 5.2.6.



544.46 g/mol

Die Synthese von  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{c-Bu}}\text{O})]$  erfolgte nach AAV4 ausgehend von Cyclobutan-1,1-dicarbonsäure und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{i-Pr}}\text{)}_2]$ . Das Rohprodukt wurde aus Toluol umkristallisiert und das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 36 % als roter, kristalliner Feststoff erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 61.77	H: 6.66	N: 5.15
	Gef.: C: 64.38	H: 6.87	N: 4.78
	Ber.(0.5 äq.Toluol): C: 64.07	H: 6.83	N: 4.74

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $[\text{D}_8]$ Toluol):**

$\delta = 6.70$  (s, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.66$  (s, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.39$  (s, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.31$  (s, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $4.88$  (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.41$  (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.15$  (dd,  $J = 12.6, 8.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $3.02$  (td,  $J = 13.5, 2.8$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.75$  (dd,  $J = 19.5, 8.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $2.57$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.53$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.47 - 2.39$  (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $2.33$  (dt,  $J = 13.8, 2.6$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.23$  (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ),  $2.19$  (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ),  $2.11$  (s, 6H,  $\text{ArCH}_3$ ),  $1.98$  (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ),  $1.93 - 1.81$  (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $1.57$  (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.32$  (dd,  $J = 12.9, 2.5$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.12$  ppm (dd,  $J = 13.9, 2.8$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $[\text{D}_8]\text{Toluol}$ ):**

$\delta = 175.3$  ( $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-C}_{\text{quart}}\text{-}\underline{\text{C}}(\text{O})$ ),  $174.7$  ( $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-C}_{\text{quart}}\text{-}\underline{\text{C}}(\text{O})$ ),  $157.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $156.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $131.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $131.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $130.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $130.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $64.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),  $64.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),  $57.4$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $54.7$  ( $\text{C}(\text{O})\text{-}\underline{\text{C}}_{\text{quart}}\text{-C}(\text{O})$ ),  $52.0$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $49.7$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $42.6$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $33.8$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $25.9$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $20.7$  ( $2\text{C}$ ,  $\text{ArCH}_3$ ),  $16.4$  ( $\text{ArCH}_3$ ),  $16.0$  ( $\text{ArCH}_3$ ),  $15.7$  ppm ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

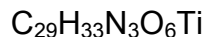
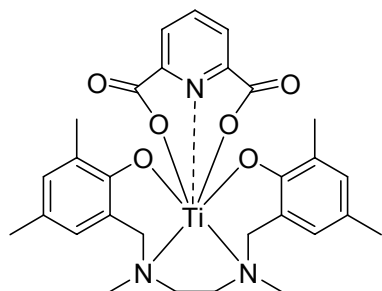
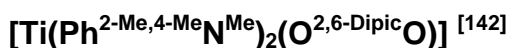
**Schmelzpunkt:** 195.0 – 196.0 °C (Toluol)

**IR-Absorption:**  $\nu = 2951, 1993, 1683, 1650, 1475, 1225, 1160, 1114, 908, 870, 734, 697 \text{ cm}^{-1}$ .

**UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):**  $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 378 \text{ nm} (8529 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1})$ .

**Röntgenstrukturanalyse:**

Einkristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch langsames Abkühlen einer heißgesättigten toluolischen Lösung erhalten. Die kristallographischen Daten zu  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{c-Bu}}\text{O})]$  finden sich tabelliert in Kapitel 5.2.6.



Die Synthese von  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-MeN}^{\text{Me}}})_2(\text{O}^{2,6\text{-DipicO}})]$  erfolgte nach AAV4 ausgehend von 2,6-Pyridindicarbonsäure und  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-MeN}^{\text{Me}}})_2(\text{O}^{i\text{-Pr}})_2]$ . Das Rohprodukt (Rohausbeute 98%) war bereits annähernd analysenrein, wurde aber für die biologischen Untersuchungen aus Toluol umkristallisiert. Das gewünschte Produkt wurde so mit einer Ausbeute von 19% als roter, kristalliner Feststoff erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 61.38	H: 5.86	N: 7.40
	Gef.: C: 61.06	H: 5.84	N: 7.29

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**

$\delta$  = 7.54 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.70 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.64 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.40 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.39 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 2.82 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.61 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ), 2.42 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.10 (s, 6H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.07 (s, 6H,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.17 ppm (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**

$\delta$  = 169.1 ( $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-C}_{\text{quart}}\text{-}\underline{\text{C}}(\text{O})$ ), 156.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 150.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 143.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 125.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 125.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 64.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 54.0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 47.3 ( $\text{NCH}_3$ ), 20.9 ( $\text{ArCH}_3$ ), 16.42 ppm ( $\text{ArCH}_3$ ).

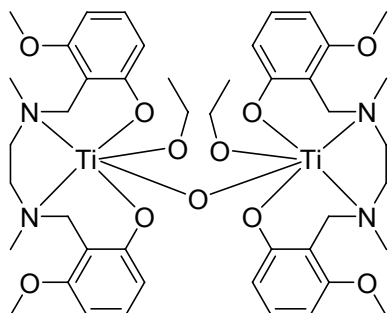
**Schmelzpunkt:** > 350°C (Toluol)

**IR-Absorption:**  $\nu = 2903, 2862, 1682, 1652, 1475, 1341, 1310, 1249, 1179, 1068, 998, 925, 852, 773, 740 \text{ cm}^{-1}$ .

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):**  $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 410 \text{ nm} (13948 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1})$ .

**Röntgenstrukturanalyse:**

Einkristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden durch langsames Abkühlen einer heißgesättigten toluolischen Lösung erhalten. Die kristallographischen Daten zu  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{2,6\text{-Dipic}}\text{O})]$  finden sich tabelliert in Kapitel 5.2.6.



$\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{Ti}$

918.72 g/mol

$[(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{5\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$  wurde nach AAV5 synthetisiert und nach Umkristallisation aus EtOH/Toluol in einer Ausbeute von 85 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 57.52	H: 6.80	N: 6.10
	Gef.: C: 57.54	H: 6.73	N: 6.08

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**

$\delta = 7.22$  (dd,  $^3J_1 = ^3J_2 = 7.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.10$  (dd,  $^3J_1 = ^3J_2 = 7.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.73$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.52$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.24$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.17$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $5.31$  (d,  $J = 14.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.62$  (dq,  $J = 11.0$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $4.55$  (dq,  $J = 11.0$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $4.22$  (d,  $J = 14.0$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.00$  (d,  $J = 14.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.77$  (d,  $J = 14.0$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $3.39$  (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.32$  (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ),  $2.88$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $2.67\text{--}2.85$  (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.17$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.15$  (d,  $J = 9.7$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.13$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $1.04$  ppm (d,  $J = 9.7$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**

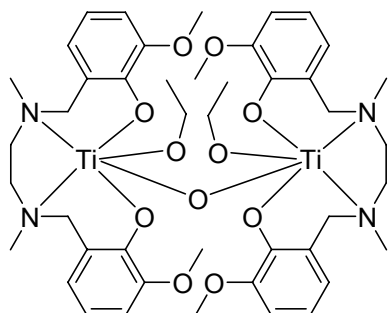
$\delta = 164.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $164.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $159.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $159.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $114.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $113.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $111.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $111.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $100.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $100.9$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $72.4$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $56.8$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $56.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $55.5$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.4$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $52.7$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $51.8$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $48.0$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $47.9$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $19.4$  ppm ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:**  $240.0 - 242.0$  °C (EtOH/Toluol)

**IR-Absorption:**  $\nu = 3013, 2855, 1590, 1574, 1463, 1376, 1301, 1243, 1089, 1145, 1057, 1008, 964, 904, 753, 718, 696$   $\text{cm}^{-1}$ .

**UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) =  $316$  nm ( $23504$   $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ).





918.72 g/mol

$[(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$  wurde nach AAV5 synthetisiert und nach Umkristallisation aus Ethanol in einer Ausbeute von 80 % erhalten.

<b>Elementaranalyse:</b>	Ber.: C: 57.52	H: 6.80	N: 6.10
	Gef.: C: 57.54	H: 6.73	N: 6.08

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**

$\delta = 6.82$  (dd,  $J = 7.7$  Hz, 1.8 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.80$  (dd,  $J = 7.7$  Hz, 1.8 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.75$  (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.66$  (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.58$  (dd,  $J = 7.7$  Hz, 1.8 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $6.55$  (dd,  $J = 7.7$  Hz, 1.8 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $5.83$  (d,  $J = 14.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.88$  (dq,  $J = 11.1$  Hz, 7.0 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $4.62$  (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $4.56$  (dq,  $J = 11.1$  Hz, 7.0 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $3.65$  (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.55$  (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.01$  (d,  $J = 14.1$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.85$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $2.74\text{--}2.90$  (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $2.71$  (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $2.17$  (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $1.19$  (d,  $J = 9.9$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.17$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $1.04$  ppm (d,  $J = 9.9$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**

$\delta = 154.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $153.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $149.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $149.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $123.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $122.5$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $117.4$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $117.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $114.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $112.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $72.2$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $65.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $65.0$  ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $57.3$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.7$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $52.9$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $51.7$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $47.8$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $47.5$  ( $\text{NCH}_3$ ),  $19.6$  ppm ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**Schmelzpunkt:** 210.0 – 210.2°C (EtOH)

**IR-Absorption:**  $\nu = 2976, 2849, 2283, 2050, 1981, 1593, 1574, 1462, 1373, 1299, 1242, 1145, 1089, 1008, 909, 752, 707 \text{ cm}^{-1}$ .

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>):**  $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 343 \text{ nm} (11069 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}), 240 \text{ nm} (19606 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}), 206 \text{ nm} (67827 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1})$ .

**Röntgenstrukturanalyse:**

Einkristalle zur Röntgenstrukturanalyse wurden aus Ethanol bei -20°C erhalten. Kristallographische Daten zu  $[(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$  finden sich tabellarisch zusammengefasst in Kapitel 5.2.6.

### 5.2.5 Hydrolysestudien

Für die Hydrolysestudien wurden 14.5  $\mu\text{mol}$  der zu untersuchenden Substanz in 700  $\mu\text{l}$  einer Mischung aus  $[\text{D}_8]\text{THF}$  (95%),  $\text{D}_2\text{O}$  (4.8%) und  $\text{DMSO}$  (0.2%) gelöst. Über den gesamten Messzeitraum wurde alle vier Minuten ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen. Zur Auswertung ausgewählter Spektren wurden die prozentuale Abnahme von mindestens zwei Signalen des intakten Komplexes sowie die Zunahme der Signale der freien Alkoxygruppen gegen die Zeit aufgetragen. Als interner Standard zur Normierung der Integrale wurde das zugegebene  $\text{DMSO}$  verwendet.

### 5.2.6 Röntgenstrukturanalyse

Die Röntgenstrukturanalyse wurde an einem  $\text{STOE IPDS-II}$  der Firma  $\text{STOE}$  durchgeführt. Dieses ist mit einem Graphitmonochromator ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ), einem Flächendetektor und einem Oxford Cryostream 700 ausgestattet. Die Sammlung, Integration und Mittelung der Reflexintensitäten, die Bestimmung der Elementarzelle und der Raumgruppe sowie gängige Korrekturen wurden unter Zuhilfenahme der mitgelieferten Software  $\text{X-Area}$  durchgeführt. Zur empirischen Absorptionskorrektur wurde die reale Kristallform mittels einer Kamera abgegriffen. Die Strukturen wurden mit direkten Methoden ( $\text{SHELXS-97}^{[135]}$ ,  $\text{SIR-97}^{[136]}$ ) gelöst und mit Standard Fourier Techniken iterativ unter Nutzung der Programme  $\text{SHELXL-97}$  und  $\text{WinGX (1.80.05)}^{[137]}$  gegen die Strukturfaktorquadrate ( $F^2$ ) nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate (*Full Matrix*) verfeinert. Außer den Wasserstoffatomen wurden alle Atome anisotrop verfeinert. Wasserstoffatome wurden an die berechneten Positionen gesetzt und mittels „riding models“ verfeinert. Die graphische Darstellung erfolgte unter Verwendung von  $\text{ORTEP-III}^{[138]}$ .

Ein Teil der Kristallstrukturen wurde beim *Cambridge Crystallographic Data Centre* unter den folgenden CCDC-Nummern hinterlegt:

$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$ :	739047
$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{n\text{Bu}})_2]$ :	739049
$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{t\text{Bu}})_2]$ :	739048
$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-F},4\text{-F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{Pr}})_2]$ :	719706
$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Cl},4\text{-Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{i\text{Pr}})_2]$ :	739050
$[\text{Ti}(\text{Ph}^{4\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$ :	771579
$[(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]$ :	771580

Die Röntgenstrukturdaten zu allen Kristallstrukturen sind auf den folgenden Seiten tabellarisch aufgelistet.

Substanz	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Me}})_2]$	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$
Kristallgröße (mm <sup>3</sup> )	0.4 x 0.3 x 0.2	0.55 x 0.35 x 0.1
Kristallsystem	triklin	monoklin
Raumgruppe	P -1	P 21/c
a (Å)	11.2918(7)	11.7789(7)
b (Å)	11.8315(8)	16.9074(10)
c (Å)	18.3210(12)	13.1780(8)
$\alpha$ (°)	98.082(5)	90.00
$\beta$ (°)	102.992(5)	105.661(5)
$\gamma$ (°)	97.181(5)	90.00
V (Å <sup>3</sup> )	2330.0(3)	2527.0(3)
Z	4	4
$D_{\text{calc}}$ (g cm <sup>-3</sup> )	1.324	1.295
T (K)	173(2)	100(2)
$\mu$ (Mo K $\alpha$ ) (mm <sup>-1</sup> )	0.400	0.372
F(000)	992	1056
$\theta$ Bereich (°)	1.88 – 26.86	1.80 – 25.81
gesammelte Reflexe	33475	32883
unabhängige Reflexe ( $R_{\text{int}}$ )	9894 (0.0428)	4870 (0.0986)
Daten / Beschränkungen / Parameter	9894 / 0 / 570	4784 / 0 / 298
GOF on $F^2$	1.039	1.023
R1, wR2 [ $I > 2\sigma(I)$ ]	3.33, 8.59	4.86, 10.88
R1, wR2 (alle Daten)	4.38, 8.92	7.63, 11.74
Größte Berg-Tal-Differenz (e Å <sup>-3</sup> )	0.576 / -0.490	0.412 / -0.365

## Experimenteller Teil

Substanz	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{nBu}})_2]$	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{tBu}})_2]$
Kristallgröße (mm <sup>3</sup> )	0.55 x 0.4 x 0.05	0.6 x 0.5 x 0.2
Kristallsystem	monoklin	monoklin
Raumgruppe	P 21/c	P 21/c
<i>a</i> (Å)	11.4262(7)	17.5177(18)
<i>b</i> (Å)	15.4592(6)	9.9728(6)
<i>c</i> (Å)	17.2942(10)	18.3729(19)
$\alpha$ (°)	90.00	90.00
$\beta$ (°)	107.064(5)	109.273(8)
$\gamma$ (°)	90.00	90.00
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	2920.4(3)	3029.9(5)
<i>Z</i>	4	4
<i>D</i> <sub>calc</sub> (g cm <sup>-3</sup> )	1.248	1.203
<i>T</i> (K)	100(2)	100(2)
$\mu$ (Mo K $\alpha$ ) (mm <sup>-1</sup> )	0.329	0.317
<i>F</i> (000)	1184	1184
$\theta$ Bereich (°)	1.3 – 28.4	2.26 – 26.21
gesammelte Reflexe	37408	26501
unabhängige Reflexe ( <i>R</i> <sub>int</sub> )	8771 (0.0719)	6080 (0.1301)
Daten / Beschränkungen / Parameter	8688 / 0 / 342	6077 / 54 / 368
GOF on <i>F</i> <sup>2</sup>	0.975	0.988
<i>R</i> 1, <i>wR</i> 2 [ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	5.25, 10.24	6.97, 13.42
<i>R</i> 1, <i>wR</i> 2 (alle Daten)	9.75, 11.45	14.17, 15.92
Größte Berg-Tal-Differenz (e Å <sup>-3</sup> )	0.444 / -0.289	0.339 / -0.388

Substanz	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{F},4-\text{F}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Pr}})_2]$	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2-\text{Cl},4-\text{Cl}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Pr}})_2]$
Kristallgröße (mm <sup>3</sup> )	0.5 x 0.35 x 0.15	0.3 x 0.3 x 0.3
Kristallsystem	monoklin	monoklin
Raumgruppe	P 21/c	P 21/c
<i>a</i> (Å)	8.2933(4)	9.270(4)
<i>b</i> (Å)	12.6602(7)	12.783(4)
<i>c</i> (Å)	23.7332(10)	23.673(6)
$\alpha$ (°)	90.00	90.00
$\beta$ (°)	95.308(3)	95.31(2)
$\gamma$ (°)	90.00	90.00
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	2481.2(2)	2793.3(16)
<i>Z</i>	4	4
<i>D</i> <sub>calc</sub> (g cm <sup>-3</sup> )	1.436	1.432
<i>T</i> (K)	100(2)	373(2)
$\mu$ (Mo K $\alpha$ ) (mm <sup>-1</sup> )	0.408	0.721
<i>F</i> (000)	1120	1248
$\theta$ Bereich (°)	1.72 – 26.88	1.2 – 15.13
gesammelte Reflexe	35513	6483
unabhängige Reflexe ( <i>R</i> <sub>int</sub> )	5363(0.0661)	6103(0.0322)
Daten / Beschränkungen / Parameter	5273 / 0 / 316	6103 / 0 / 322
GOF on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.063	1.085
<i>R</i> <sub>1</sub> , <i>wR</i> <sub>2</sub> [ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	3.46, 8.74	4.00, 9.05
<i>R</i> <sub>1</sub> , <i>wR</i> <sub>2</sub> (alle Daten)	4.69, 9.61	6.34, 11.29
Größte Berg-Tal-Differenz (e Å <sup>-3</sup> )	0.274 / -0.525	0.694 / -0.332

## Experimenteller Teil

Substanz	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{4\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})_2]$ [140]	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me,4-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{c-Pr}}\text{O})]$ [142]
Kristallgröße (mm <sup>3</sup> )	0.25 x 0.2 x 0.2	0.4 x 0.35 x 0.3
Kristallsystem	monoklin	triklin
Raumgruppe	P 21/c	P-1
<i>a</i> (Å)	12.4419(11)	8.730(8)
<i>b</i> (Å)	12.6233(7)	10.411(9)
<i>c</i> (Å)	19.0955(17)	16.019(14)
$\alpha$ (°)	90.00	97.378(5)
$\beta$ (°)	125.596(6)	98.778(5)
$\gamma$ (°)	90.00	90.425(5)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	2438.7(3)	1426(2)
<i>Z</i>	4	2
<i>D</i> <sub>calc</sub> (g cm <sup>-1</sup> )	1.352	1.342
<i>T</i> (K)	100(2)	100(2)
$\mu$ (Mo K $\alpha$ ) (mm <sup>-1</sup> )	0.392	0.346
<i>F</i> (000)	1056	610
$\theta$ Bereich (°)	2.01 – 26.07	1.97 – 26.89
gesammelte Reflexe	31005	20126
unabhängige Reflexe ( <i>R</i> <sub>int</sub> )	4806(0.0870)	6052(0.0421)
Daten / Beschränkungen / Parameter	4806 / 0 / 305	6052 / 0 / 357
GOF on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.058	1.140
<i>R</i> 1, w <i>R</i> 2 [ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	5.48, 10.41	3.77, 9.59
<i>R</i> 1, w <i>R</i> 2 (alle Daten)	8.45, 11.23	4.86, 9.93
Größte Berg-Tal-Differenz (e Å <sup>-3</sup> )	0.306 / -0.308	0.709 / -0.397



## Experimenteller Teil

Substanz	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{c-Bu}}\text{O})]$	$[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{2,6\text{-Dipic}}\text{O})]$ [142]
Kristallgröße (mm <sup>3</sup> )	0.5 x 0.4 x 0.3	
Kristallsystem	monoklin	monoklin
Raumgruppe	P 21/c	P 21/c
<i>a</i> (Å)	15.9107(6)	9.2989(6)
<i>b</i> (Å)	10.5523(5)	22.7397(17)
<i>c</i> (Å)	17.2837(7)	14.9120(10)
$\alpha$ (°)	90	90
$\beta$ (°)	92.801(3)	122.978(4)
$\gamma$ (°)	90	90
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	2898.4(2)	2645.2(3)
<i>Z</i>	2	4
<i>D</i> <sub>calc</sub> (g cm <sup>-1</sup> )	1.353	1.425
<i>T</i> (K)	100(2)	100(2)
$\mu$ (Mo K $\alpha$ ) (mm <sup>-1</sup> )	0.342	0.373
<i>F</i> (000)	1252	1192
$\theta$ Bereich (°)	2.26 – 26.75	2.38 – 26.88
gesammelte Reflexe	41928	25319
unabhängige Reflexe ( <i>R</i> <sub>int</sub> )	6153(0.0813)	5643(0.0520)
Daten / Beschränkungen / Parameter	6153 / 0 / 369	5643 / 0 / 358
GOF on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.025	1.020
<i>R</i> 1, <i>wR</i> 2 [ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	3.35, 8.91	3.64, 7.94
<i>R</i> 1, <i>wR</i> 2 (alle Daten)	3.95, 9.14	5.43, 8.39
Größte Berg-Tal-Differenz (e Å <sup>-3</sup> )	0.648 / -0.456	0.308 / -0.379

## Experimenteller Teil

Substanz	$[(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2(\text{O}^{\text{Et}})\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^{\text{Et}})(\text{Ph}^{2\text{-OMe}}\text{N}^{\text{Me}})_2]^{[140]}$
Kristallgröße (mm <sup>3</sup> )	0.40 x 0.37 x 0.30
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	C 2/c
<i>a</i> (Å)	44.5019(18)
<i>b</i> (Å)	11.0477(5)
<i>c</i> (Å)	19.3169(9)
$\alpha$ (°)	90.00
$\beta$ (°)	113.729(3)
$\gamma$ (°)	90.00
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	8694.2(6)
<i>Z</i>	8
<i>D</i> <sub>calc</sub> (g cm <sup>-3</sup> )	1.404
<i>T</i> (K)	100(2)
$\mu$ (Mo K $\alpha$ ) (mm <sup>-1</sup> )	0.433
<i>F</i> (000)	3888
$\theta$ Bereich (°)	2.00 – 26.96
gesammelte Reflexe	63223
unabhängige Reflexe ( <i>R</i> <sub>int</sub> )	9270(0.0756)
Daten / Beschränkungen / Parameter	9270 / 0 / 550
GOF on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.171
<i>R</i> 1, <i>wR</i> 2 [ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	5.79, 13.87
<i>R</i> 1, <i>wR</i> 2 (alle Daten)	7.50, 14.42
Größte Berg-Tal-Differenz (e Å <sup>-3</sup> )	0.449 / -0.564

## 6 Literaturverzeichnis

- (1) *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends*, 7. Ausgabe, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, **2010**.
- (2) Hanahan, D.; Weinberg, R. A. *Cell* **2000**, *100*, 57-70.
- (3) Emadi, A.; Jones, R. J.; Brodsky, R. A. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2009**, *6*, 638-647.
- (4) Furlanut, M.; Franceschi, L. *Oncology* **2003**, *65*, 2-6.
- (5) Samuels, B. L.; Bitran, J. D. *J. Clin. Oncol.* **1995**, *13*, 1786-1799.
- (6) Hassan, M.; Ehrsson, H.; Ljungman, P. *Leuk. Lymphoma* **1996**, *22*, 395-407.
- (7) Weiss, R. B. *Semin. Oncol.* **1992**, *19*, 670-686.
- (8) Weiss, R. B.; Sarosy, G.; Clagett-Carr, K.; Russo, M.; Leyland-Jones, B. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1986**, *18*, 185-197.
- (9) Lehman, N. L. *Expert. Opin. Investig. Drugs* **2002**, *11*, 1775-1787.
- (10) Grem, J. L. *Invest. New Drugs* **2000**, *18*, 299-313.
- (11) Parker, W. B.; Secrist, J. A. 3rd; Waud, W. R. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2004**, *5*, 592-596.
- (12) Duflos, A.; Kruczynski, A.; Barret, J. M. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* **2002**, *2*, 55-70.
- (13) Zhou, X. J.; Rahmani, R. *Drugs* **1992**, *44 Suppl. 4*, 1-16; discussion 66-69.
- (14) Toso, C.; Lindley, C. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **1995**, *52*, 1287-1304.
- (15) Hande, K. R. *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1400*, 173-184.
- (16) Takano, H.; Kohno, K.; Matsuo, K.; Matsuda, T.; Kuwano, M. *Anticancer Drugs* **1992**, *3*, 323-330.
- (17) Hande, K. R. *Eur. J. Cancer* **1998**, *34*, 1514-1521.
- (18) Rosenberg, B.; Vancamp, L.; Krigas, T. *Nature* **1965**, *205*, 698-699.
- (19) Rosenberg, B.; Vancamp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H. *Nature* **1969**, *222*, 385-386.
- (20) Ishida, S.; Lee, J.; Thiele, D. J.; Herskowitz, I. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 14298-14302.

- (21) Yonezawa, A.; Masuda, S.; Yokoo, S.; Katsura, T.; Inui, K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *319*, 879-886.
- (22) Siddik, Z. H. *Oncogene* **2003**, *22*, 7265-7279.
- (23) Sherman, S. E.; Gibson, D.; Wang, A. H. J.; Lippard, S. J. *Science* **1985**, *230*, 412-417.
- (24) Huang, H. F.; Zhu, L. M.; Reid, B. R.; Drobny, G. P.; Hopkins, P. B. *Science* **1995**, *270*, 1842-1845.
- (25) Takahara, P. M.; Rosenzweig, A. C.; Frederick, C. A.; Lippard, S. J. *Nature* **1995**, *377*, 649-652.
- (26) Lilley, D. M. J. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1996**, *1*, 189-191.
- (27) Hamers, F. P. T.; Gispen, W. H.; Neijt, J. P. *Eur. J. Cancer* **1991**, *27*, 372-376.
- (28) Sakai, W.; Swisher, E. M.; Karlan, B. Y.; Agarwal, M. K.; Higgins, J.; Friedman, C.; Villegas, E.; Jacquemont, C.; Farrugia, D. J.; Couch, F. J.; Urban, N.; Taniguchi, T. *Nature* **2008**, *451*, 1116-U9.
- (29) Stordal, B.; Davey, M. *IUBMB Life* **2007**, *59*, 696-699.
- (30) Giaccone, G. *Drugs* **2000**, *59*, 9-17.
- (31) Wong, E.; Giandomenico, C. M. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2451-2466.
- (32) Jakupec, M. A.; Galanski, M.; Keppler, B. K. *Rev. Physiol. Bioch. P.* **2003**, *146*, 1-53.
- (33) Galanski, M.; Jakupec, M. A.; Keppler, B. K. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2075-2094.
- (34) Coluccia, M.; Natile, G. *Anti Canc. Agents Med. Chem.* **2007**, *7*, 111-123.
- (35) Lebwohl, D.; Canetta, R. *Eur. J. Cancer* **1998**, *34*, 1522-1534.
- (36) Dabrowiak, J.C., *Metals in Medicine*, 1. Edition., John Wiley & Sons, **2009**.
- (37) Alessio, E.; Mestroni, G.; Bergamo, A.; Sava, G. *Met. Ions Biol. Syst.* **2004**, *42*, 323-351.
- (38) Kostova, I. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1085-1107.
- (39) Levina, A.; Mitra, A.; Lay, P. A. *Metallomics* **2009**, *1*, 458-470.

- (40) Morris, R. E.; Aird, R. E.; Murdoch, P. D.; Chen, H. M.; Cummings, J.; Hughes, N. D.; Parsons, S.; Parkin, A.; Boyd, G.; Jodrell, D. I.; Sadler, P. *J. J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3616-3621.
- (41) Dougan, S. J.; Habtemariam, A.; McHale, S. E.; Parsons, S.; Sadler, P. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 11628-11633.
- (42) Pagano, N.; Maksimoska, J.; Bregman, H.; Williams, D. S.; Webster, R. D.; Xue, F.; Meggers, E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1218-1227.
- (43) Smalley, K. S. M.; Contractor, R.; Haass, N. K.; Kulp, A. N.; Atilla-Gokcumen, G. E.; Williams, D. S.; Bregman, H.; Flaherty, K. T.; Soengas, M. S.; Meggers, E.; Herlyn, M. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 209-217.
- (44) Hartinger, C. G.; Zorbas-Seifried, S.; Jakupec, M. A.; Kynast, B.; Zorbas, H.; Keppler, B. K. *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 891-904.
- (45) Rademaker-Lakhai, J. M.; van den Bongard, D.; Pluim, D.; Beijnen, J. H.; Schellens, J. H. M. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 3717-3727.
- (46) Jakupec, M. A.; Keppler, B. K. *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 1575-1583.
- (47) Chua, M. S.; Bernstein, L. R.; Li, R.; So, S. K. *Anticancer Res.* **2006**, *26*, 1739-43.
- (48) Bernstein, L. R.; Tanner, T.; Godfrey, C.; Noll, B. *Met. Based Drugs* **2000**, *7*, 33-47.
- (49) Valiahdi, S. M.; Heffeter, P.; Jakupec, M. A.; Marculescu, R.; Berger, W.; Rappersberger, K.; Keppler, B. K. *Melanoma Res.* **2009**, *19*, 283-293.
- (50) Chitambar, C. R.; Purpi, D. P. *Leuk. Res.* **2010**, *34*, 950-953.
- (51) Chitambar, C. R.; Purpi, D. P.; Woodliff, J.; Yang, M.; Wereley, J. P. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *322*, 1228-1236.
- (52) Chen, D.; Frezza, M.; Shakya, R.; Cui, Q. C.; Milacic, V.; Verani, C. N.; Dou, Q. P. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 9258-9265.
- (53) Fonteh, P. N.; Keter, F. K.; Meyer, D. *Biometals* **2010**, *23*, 185-196.
- (54) Khanye, S. D.; Smith, G. S.; Lategan, C.; Smith, P. J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Chibale, K. *J. Inorg. Biochem.* **2010**, *104*, 1079-1083.
- (55) McMahon, J. M. *Ann. Intern. Med.* **1992**, *117*, 169-170.
- (56) Kean, T. A. *Ulster Med. J.* **1934**, *3*, 284-289.

- (57) Nobili, S.; Mini, E.; Landini, I.; Gabbiani, C.; Casini, A.; Messori, L. *Med. Res. Rev.* **2010**, *30*, 550-580.
- (58) Kostova, I. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2006**, *6*, 19-32.
- (59) Tiekink, E. R. T. *Crit. Rev. Oncol. Hemat.* **2002**, *42*, 225-248.
- (60) Simon, T. M.; Kunishima, D. H.; Vibert, G. J.; Lorber, A. *Cancer* **1979**, *44*, 1965.
- (61) Mirabelli, C. K.; Johnson, R. K.; Hill, D. T.; Faucette, L. F.; Girard, G. R.; Kuo, G. Y.; Sung, C. M.; Crooke, S. T. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 218-223.
- (62) Liu, J. J.; Galettis, P.; Farr, A.; Maharaj, L.; Samarasingha, H.; McGechan, A. C.; Baguley, B. C.; Bowen, R. J.; Berners-Price, S. J.; McKeage, M. J. *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 303-310.
- (63) Parish, R. V.; Howe, B. P.; Wright, J. P.; Mack, J.; Pritchard, R. G.; Buckley, R. G.; Elsome, A. M.; Fricker, S. P. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1659-1666.
- (64) Buckley, R. G.; Elsome, A. M.; Fricker, S. P.; Henderson, G. R.; Theobald, B. R. C.; Parish, R. V.; Howe, B. P.; Kelland, L. R. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5208-5214.
- (65) Che, C. M.; Sun, R. W. Y.; Yu, W. Y.; Ko, C. B.; Zhu, N. Y.; Sun, H. Z. *Chem. Comm.* **2003**, 1718-1719.
- (66) To, Y. F.; Sun, R. W. Y.; Chen, Y. X.; Chan, V. S. F.; Yu, W. Y.; Tam, P. K. H.; Che, C. M.; Lin, C. L. S. *Int. J. Cancer* **2009**, *124*, 1971-1979.
- (67) Köpf, H.; Köpf-Maier, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 477-478.
- (68) Strohfeltdt, K.; Tacke, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1174-1187.
- (69) Keppler, B. K.; Heim, M. E.; Flechtner, H.; Wingen, F.; Pool, B. L. *Arzneimittel-Forsch.* **1989**, *39-1*, 706-709.
- (70) Keppler, B. K.; Friesen, C.; Moritz, H. G.; Vongerichten, H.; Vogel, E. *Struct. Bond.* **1991**, *78*, 97-127.
- (71) Schilling, T.; Keppler, K. B.; Heim, M. E.; Niebch, G.; Dietzfelbinger, H.; Rastetter, J.; Hanauske, A. R. *Invest. New Drug* **1995**, *13*, 327-332.
- (72) Shavit, M.; Peri, D.; Manna, C. M.; Alexander, J. S.; Tshuva, E. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12098-12099.

- (73) Wilkinson, G.; Birmingham, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4281-4284.
- (74) Köpf, H.; Grabowski, S.; Voigtlander, R. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *216*, 185-190.
- (75) Toney, J. H.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 947-953.
- (76) Sun, H. Z.; Li, H. Y.; Weir, R. A.; Sadler, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1577-1579.
- (77) Guo, M. L.; Sun, H. Z.; McArdle, H. J.; Gambling, L.; Sadler, P. J. *Biochemistry* **2000**, *39*, 10023-10033.
- (78) Tinoco, A. D.; Valentine, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11218-11219.
- (79) Gao, L. M.; Hernandez, R.; Matta, J.; Melendez, E. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, *12*, 959-967.
- (80) Tinoco, A. D.; Incarvito, C. D.; Valentine, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3444-3454.
- (81) Tinoco, A. D.; Eames, E. V.; Valentine, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2262-2270.
- (82) Williams, J.; Moreton, K. *Biochem. J.* **1980**, *185*, 483-488.
- (83) Köpf-Maier, P. *J. Struct. Biol.* **1990**, *105*, 35-45.
- (84) Guo, M. L.; Guo, Z. J.; Sadler, P. J. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2001**, *6*, 698-707.
- (85) Mokdsi, G.; Harding, M. M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *565*, 29-35.
- (86) Mokdsi, G.; Harding, M. M. *J. Inorg. Biochem.* **2001**, *83*, 205-209.
- (87) Köpf-Maier, P.; Moormann, A.; Köpf, H. *Eur. J. Cancer Clin. On.* **1985**, *21*, 853-857.
- (88) Köpf-Maier, P.; Köpf, H. *Arzneimittel-Forsch.* **1987**, *37*, 532-4.
- (89) Harstrick, A.; Schmoll, H. J.; Sass, G.; Poliwoda, H.; Rustum, Y. *Eur. J. Cancer* **1993**, *29A*, 1000-1002.
- (90) Köpf-Maier, P.; Hesse, B.; Köpf, H. *J. Cancer Res. Clin.* **1980**, *96*, 43-51.
- (91) Köpf-Maier, P.; Hesse, A. *J. Cancer Res. Clin.* **1984**, *108*, 254-255.

- (92) Korfel, A.; Scheulen, M. E.; Schmoll, H. J.; Grundel, O.; Harstrick, A.; Knoche, M.; Fels, L. M.; Skorzec, M.; Bach, F.; Baumgart, J.; Sass, G.; Seeber, S.; Thiel, E.; Berdel, W. E. *Clin. Cancer Res.* **1998**, *4*, 2701-2708.
- (93) Lummen, G.; Sperling, H.; Luboldt, H.; Otto, T.; Rubben, H. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1998**, *42*, 415-417.
- (94) Kroger, N.; Kleeberg, U. R.; Mross, K.; Edler, L.; Sass, G.; Hossfeld, D. K.; Onc, P. I. I. S. G. A. M. *Onkologie* **2000**, *23*, 60-62.
- (95) Köpf-Maier, P.; Hesse, B.; Voigtlander, R.; Kopf, H. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1980**, *97*, 31-9.
- (96) Klapötke, T. M.; Köpf, H.; Tornieporth-Oetting, I. C.; White, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1518-1519.
- (97) Köpf-Maier, P.; Tornieporth-Oetting, I. C. *Biometals* **1996**, *9*, 267-271.
- (98) Köpf-Maier, P.; Kahl, W.; Klouras, N.; Hermann, G.; Köpf, H. *Eur. J. Med. Chem.* **1981**, *16*, 275-281.
- (99) Allen, O. R.; Croll, L.; Gott, A. L.; Knox, R. J.; McGowan, P. C. *Organometallics* **2004**, *23*, 288-292.
- (100) Allen, O. R.; Gott, A. L.; Hartley, J. A.; Hartley, J. M.; Knox, R. J.; McGowan, P. C. *Dalton Trans.* **2007**, 5082-5090.
- (101) Gansäuer, A.; Winkler, I.; Worgull, D.; Lauterbach, T.; Franke, D.; Selig, A.; Wagner, L.; Prokop, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4160-4163.
- (102) Eisch, J. J.; Shi, X.; Owuor, F. A. *Organometallics* **1998**, *17*, 5219-5221.
- (103) Tacke, M.; Allen, L. T.; Cuffe, L.; Gallagher, W. M.; Ying, L.; Mendoza, O.; Müller-Bunz, H.; Rehmann, F. J. K.; Sweeney, N. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2242-2249.
- (104) Sweeney, N. J.; Mendoza, O.; Müller-Bunz, H.; Pampillon, C.; Rehmann, F. J. K.; Strohfeltdt, K.; Tacke, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4537-4544.
- (105) Sweeney, N.; Gallagher, W. M.; Müller-Bunz, H.; Pampillon, C.; Strohfeltdt, K.; Tacke, M. *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 1479-1486.
- (106) Fichtner, I.; Pampillon, C.; Sweeney, N. J.; Strohfeltdt, K.; Tacke, M. *Anti-Cancer Drugs* **2006**, *17*, 333-336.



- (107) Beckhove, P.; Oberschmidt, O.; Hanauske, A. R.; Pampillon, C.; Schirmacher, V.; Sweeney, N. J.; Strohfeltd, K.; Tacke, M. *Anti-Cancer Drugs* **2007**, *18*, 311-315.
- (108) Dowling, C. M.; Claffey, J.; Cuffe, S.; Fichtner, I.; Pampillon, C.; Sweeney, N. J.; Strohfeltd, K.; Watson, R. W. G.; Tacke, M. *Lett. Drug Des. Discov.* **2008**, *5*, 141-144.
- (109) Weber, H.; Claffey, J.; Hogan, M.; Pampillon, C.; Tacke, M. *Toxicol. in Vitro* **2008**, *22*, 531-534.
- (110) Claffey, J.; Hogan, M.; Müller-Bunz, H.; Pampillon, C.; Tacke, M. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 729-731.
- (111) Fichtner, I.; Behrens, D.; Claffey, J.; Gleeson, B.; Hogan, M.; Wallis, D.; Weber, H.; Tacke, M. *Lett. Drug Des. Discov.* **2008**, *5*, 489-493.
- (112) Eger, S.; Immel, T. A.; Claffey, J.; Müller-Bunz, H.; Tacke, M.; Groth, U.; Huhn, T. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 1292-1294.
- (113) Immel, T. A.; Martin, J. T.; Dürr, C. J.; Groth, U.; Huhn, T. *J. Inorg. Biochem.* **2010**, *104*, 863-867.
- (114) Caruso, F.; Rossi, M.; Tanski, J.; Sartori, R.; Sariego, R.; Moya, S.; Diez, S.; Navarrete, E.; Cingolani, A.; Marchetti, F.; Pettinari, C. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3665-3670.
- (115) Balsells, J.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5568-5574.
- (116) Segal, S.; Goldberg, I.; Kol, M. *Organometallics* **2005**, *24*, 200-202.
- (117) Peri, D.; Meker, S.; Shavit, M.; Tshuva, E. Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2403-2415.
- (118) Tshuva, E. Y.; Peri, D. *Coordin. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 2098-2115.
- (119) Manna, C. M.; Tshuva, E. Y. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 1182-1184.
- (120) Immel, T. A.; Debiak, M.; Groth, U.; Bürkle, A.; Huhn, T. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 738-741.
- (121) Immel, T. A.; Groth, U.; Huhn, T. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2775-2789.
- (122) Leik, R.; Zsolnai, L.; Huttner, G.; Neuse, E. W.; Brintzinger, H. H. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *312*, 177-182.
- (123) Weast, R.C. (Ed.) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 69th Edition, CRC-Press, Boca Raton, Florida, USA, **1989**.

- (124) Hamid, R.; Rotshteyn, Y.; Rabadi, L.; Parikh, R.; Bullock, P. *Toxicol. in Vitro* **2004**, *18*, 703-710.
- (125) Tshuva, E. Y.; Gendeziuk, N.; Kol, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6405-6407.
- (126) Yeori, A.; Groysman, S.; Goldberg, I.; Kol, M. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 4466-4468.
- (127) Gendler, S.; Segal, S.; Goldberg, I.; Goldschmidt, Z.; Kol, M. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4783-4790.
- (128) Chmura, A. J.; Davidson, M. G.; Jones, M. D.; Lunn, M. D.; Mahon, M. F.; Johnson, A. F.; Khunkamchoo, P.; Roberts, S. L.; Wong, S. S. F. *Macromolecules* **2006**, *39*, 7250-7257.
- (129) Köpf-Maier, P.; Köpf, H. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *342*, 167-176.
- (130) Alley, M. C.; Scudiero, D. A.; Monks, A.; Hursey, M. L.; Czerwinski, M. J.; Fine, D. L.; Abbott, B. J.; Mayo, J. G.; Shoemaker, R. H.; Boyd, M. R. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 589-601.
- (131) Boyd, M. R.; Pauli, K. D. *Drug Develop. Res.* **1995**, *34*, 91-109.
- (132) Die Tierversuche wurden von Gerardo Alvarez (AG Öhlschläger) durchgeführt.
- (133) Systat Software, Inc. **2006** (<http://www.systat.com>).
- (134) Tree Star, Inc. **2008** (<http://www.flowjo.com>).
- (135) G. M. Sheldrick, *SHELX-97, an integrated system for solving and refining crystal structures from diffraction data*; University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**.
- (136) A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 115-119.
- (137) L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837-838.
- (138) ORTEP-III for Windows, L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.
- (139) (teilweise) entnommen der von mir betreuten Bachelorarbeit von Josefine Martin, Konstanz **2008**.
- (140) (teilweise) entnommen der von mir betreuten Bachelorarbeit von Martin Grützke, Konstanz **2009**.

- (141) (teilweise) entnommen der von mir betreuten Bachelorarbeit von Dalia Shash, Konstanz **2009**.
- (142) (teilweise) entnommen der von mir betreuten Bachelorarbeit von Anne-Katrin Späte, Konstanz **2010**.

## 7 Publikationsliste

**Teile der Promotion wurden vorab in den folgenden vier Artikeln veröffentlicht:**

Immel, T. A.; Debiak, M.; Groth, U.; Bürkle, A.; Huhn, T. „Highly Selective Apoptotic Cell Death Induced by Halo-Salane Titanium Complexes“, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 738-741.

Eger, S.; Immel, T. A.; Claffey, J.; Müller-Bunz, H.; Tacke, M.; Groth, U.; Huhn, T. „Titanocene Difluorides with Improved Cytotoxic Activity“, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 1292-1294.

Immel, T. A.; Groth, U.; Huhn, T. Cytotoxic „Titanium Salan Complexes: Surprising Interaction of Salan and Alkoxy Ligands“, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2775-2789.

Immel, T. A.; Martin, J. T.; Dürr, C. J.; Groth, U.; Huhn, T. „Dimethyltitanocene Y: A Valuable Precursor for Libraries of Cytotoxic Titanocene Derivatives“, *J. Inorg. Biochem.* **2010**, *104*, 863-867.

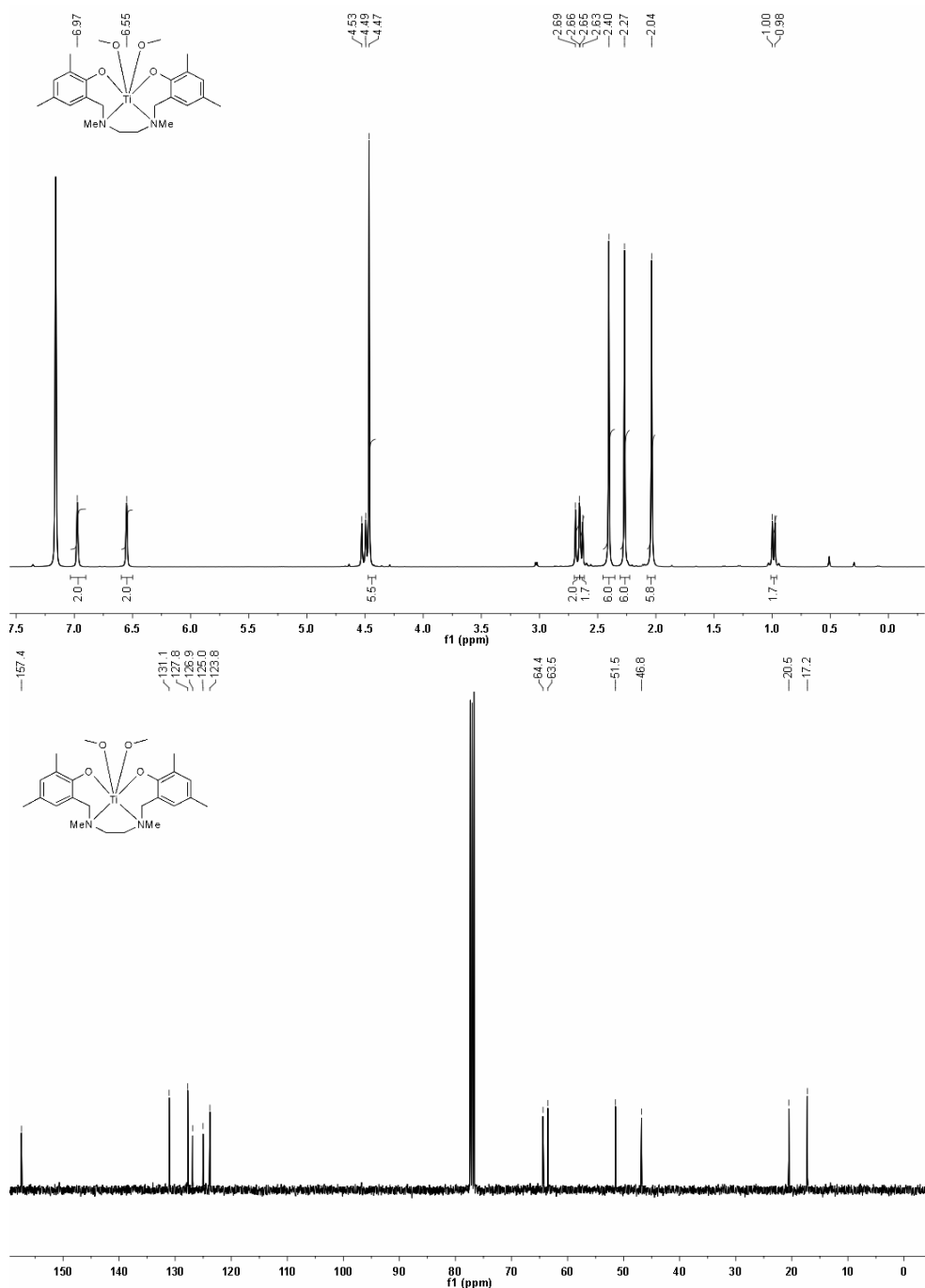
**Teile der Arbeit wurden auf Konferenzen als folgende Posterbeiträge präsentiert:**

Immel, T. A.; Groth, U.; Huhn, T. „Cytotoxic Titanium Salan Complexes: Structure-Activity Relationship and Hydrolytic Behaviour, 18. *Nachwuchswissenschaftler-Symposium Bioorganische Chemie*, **2009**, Universität Hannover.

Immel, T. A.; Groth, U.; Huhn, T. „Highly Selective Apoptotic Cell Death Induced by Halo-Salane Titanium Complexes”, *Synthesefest*, **2009**, Ludwig Maximilian Universität München.

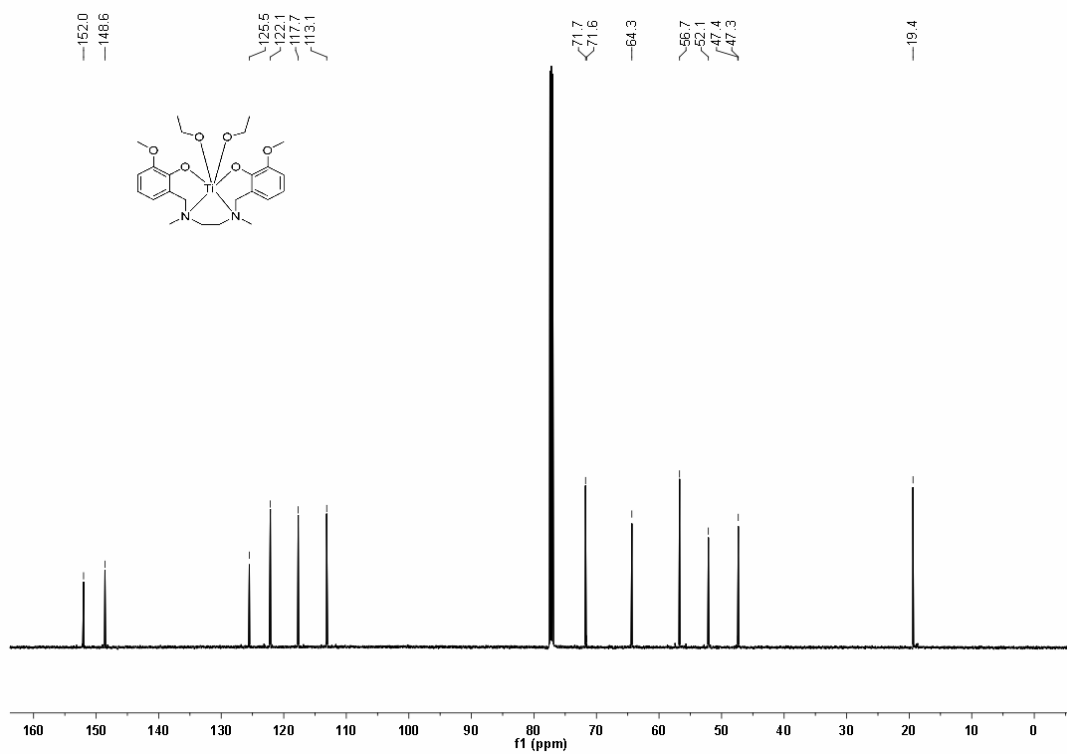
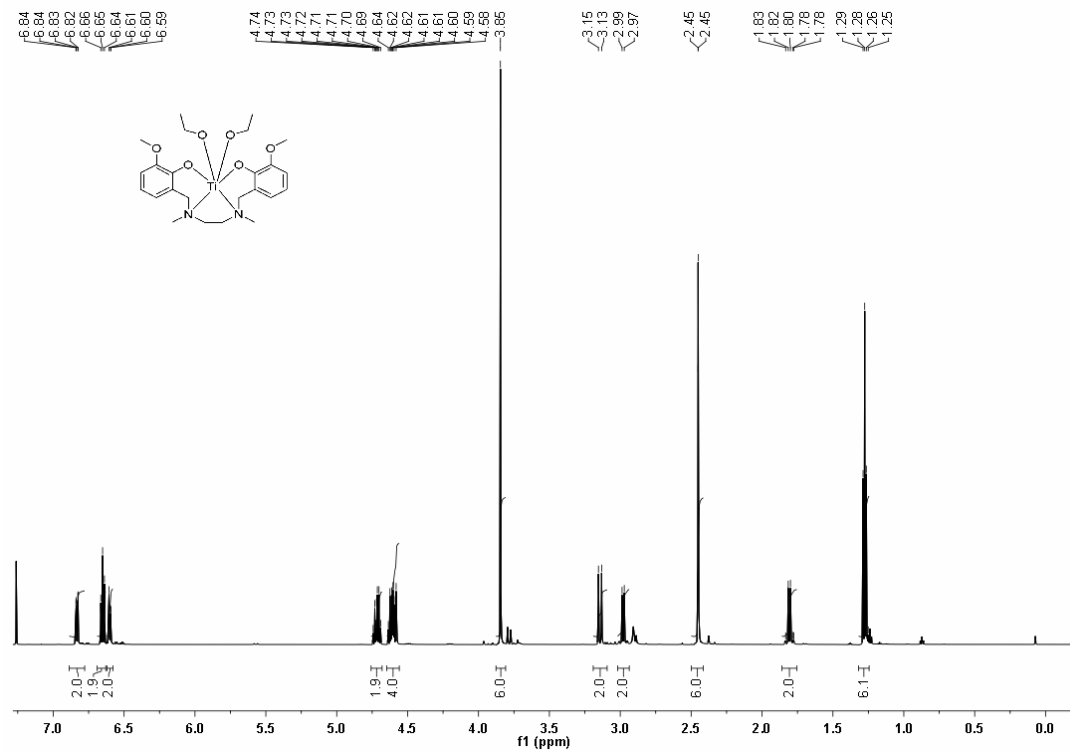
## 8 Spektrenanhang

Ein großer Teil der Komplexe wurde in den in Kapitel 7 aufgeführten Publikationen bereits veröffentlicht. Eine Auswahl an NMR-Spektren bisher nicht publizierter Komplexe ist im Folgenden aufgeführt.



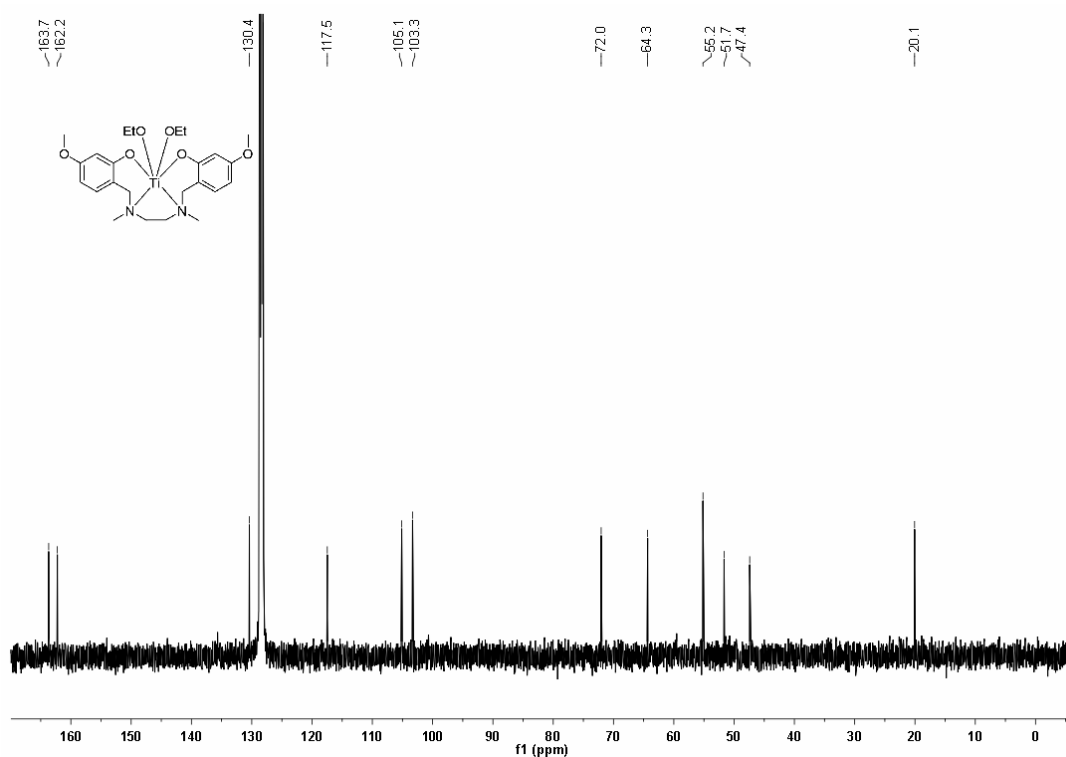
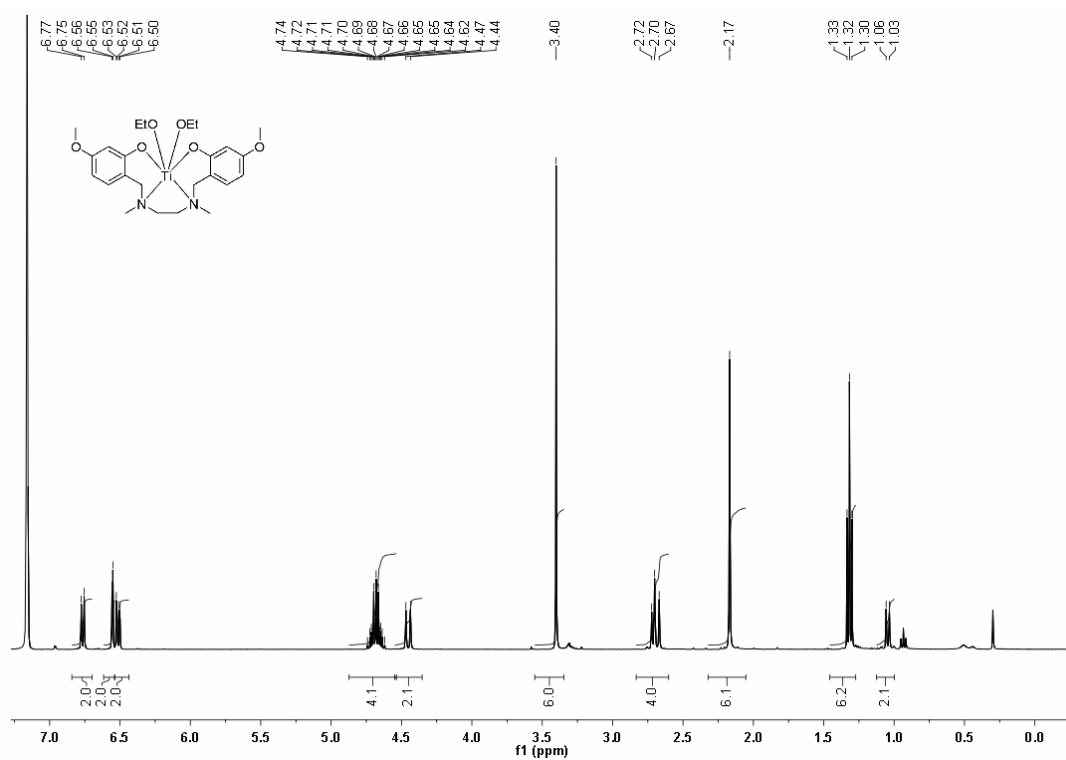
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) und  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz) von Komplex  $[\text{Ti}(\text{Ph}^{2\text{-Me},4\text{-Me}}\text{NMe})_2(\text{OMe})_2]$

# Spektrenanhang



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) und <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz) von Komplex [Ti(Ph<sup>2</sup>-OMeN<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>Et</sup>)<sub>2</sub>]

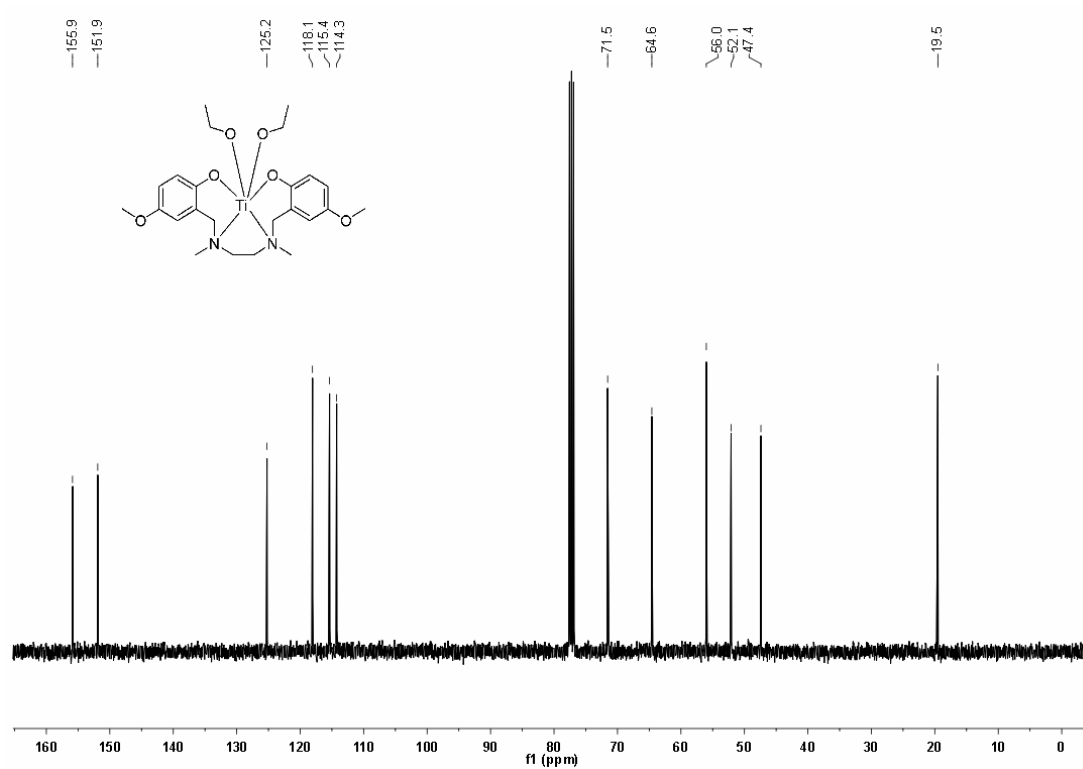
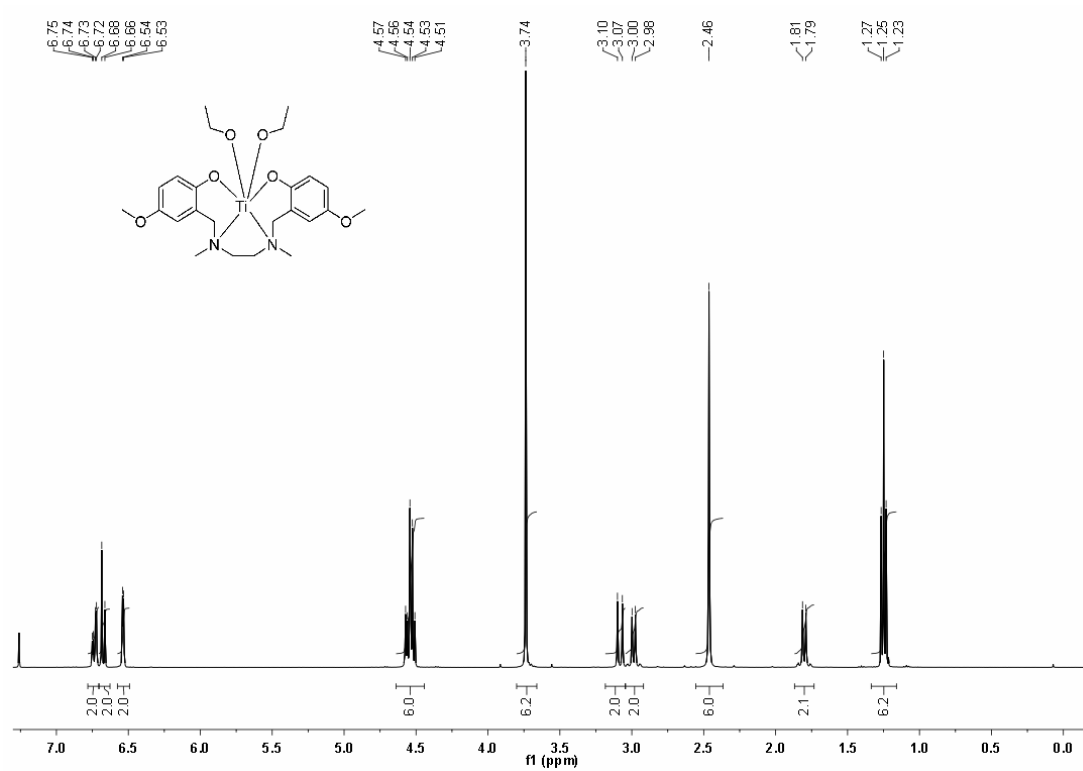
# Spektrenanhang



<sup>1</sup>H-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 600 MHz) und <sup>13</sup>C-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 151 MHz) von Komplex [Ti(Ph<sup>3-OMe</sup>N<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>Et</sup>)<sub>2</sub>]

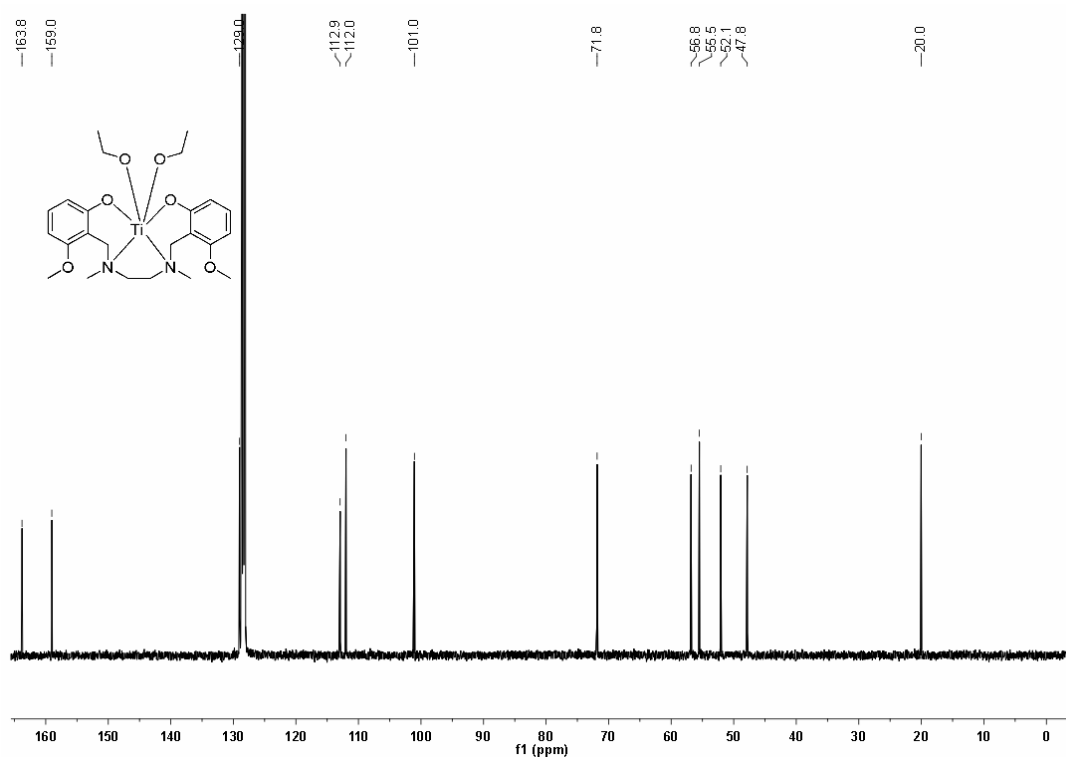
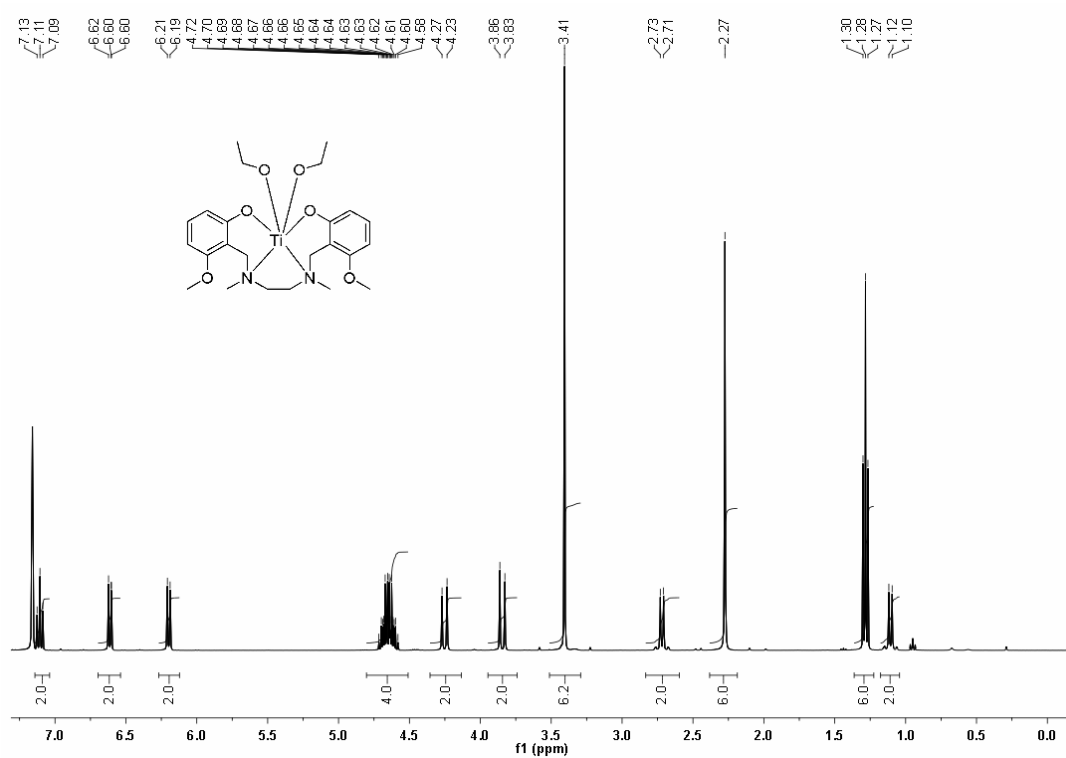


# Spektrenanhang



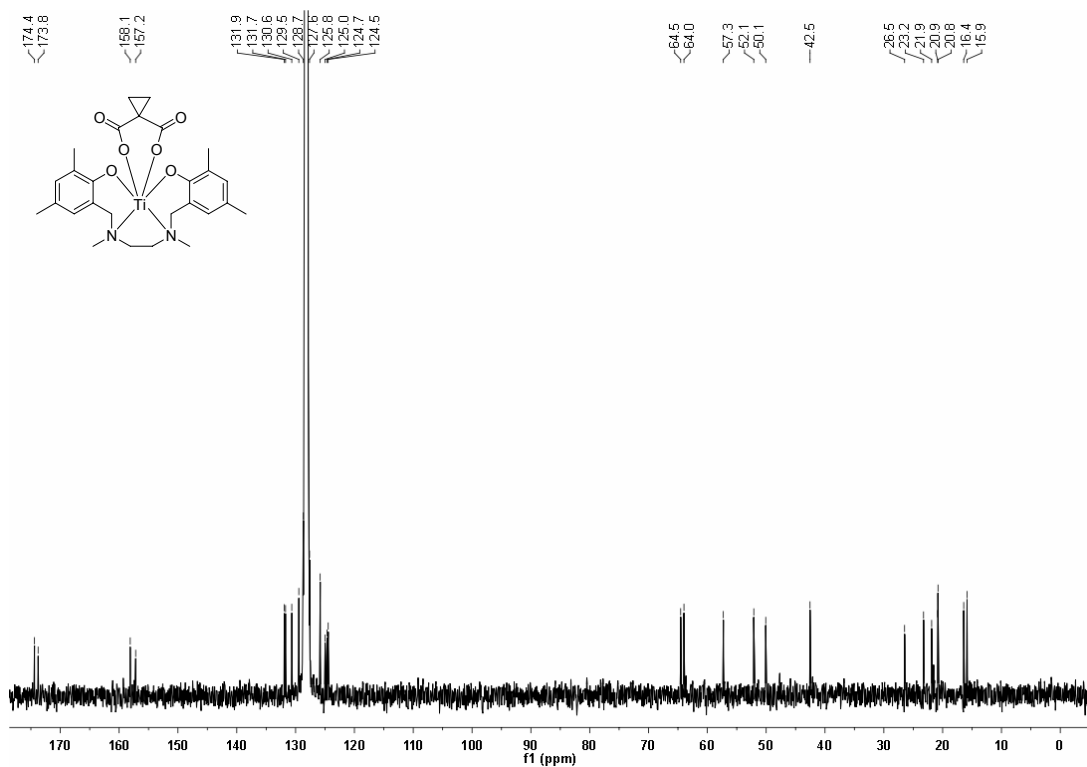
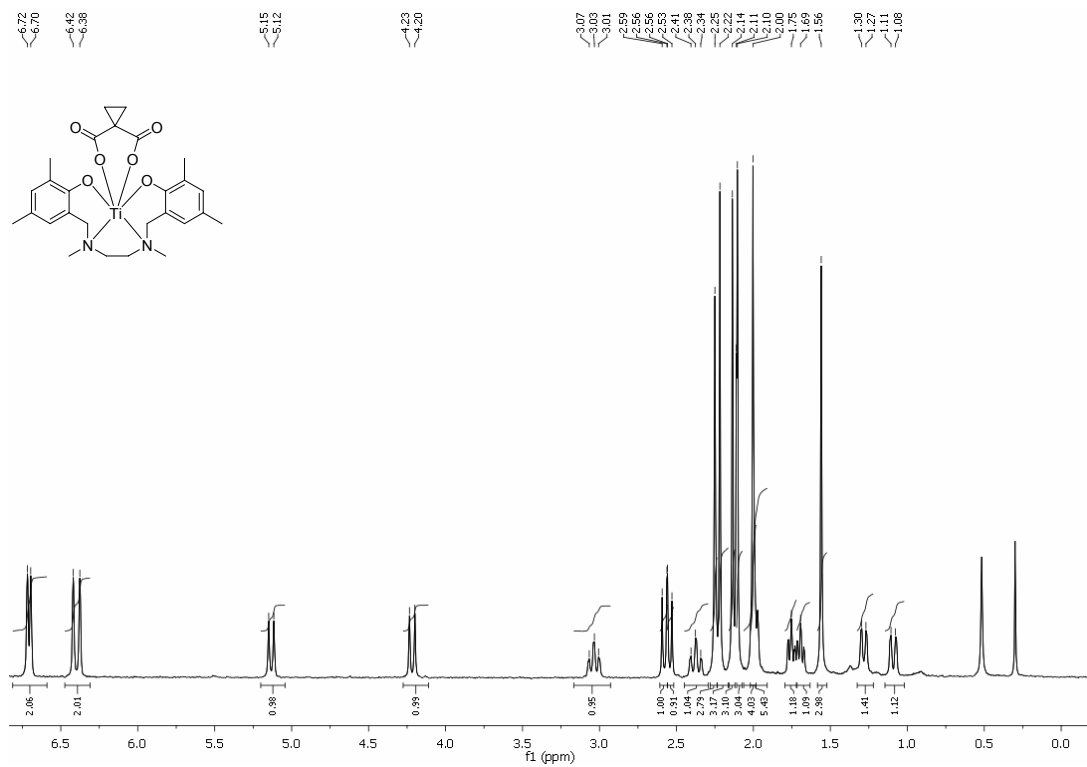
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) und <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz) von Komplex [Ti(Ph<sup>4</sup>-OMeN<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>Et</sup>)<sub>2</sub>]

# Spektrenanhang



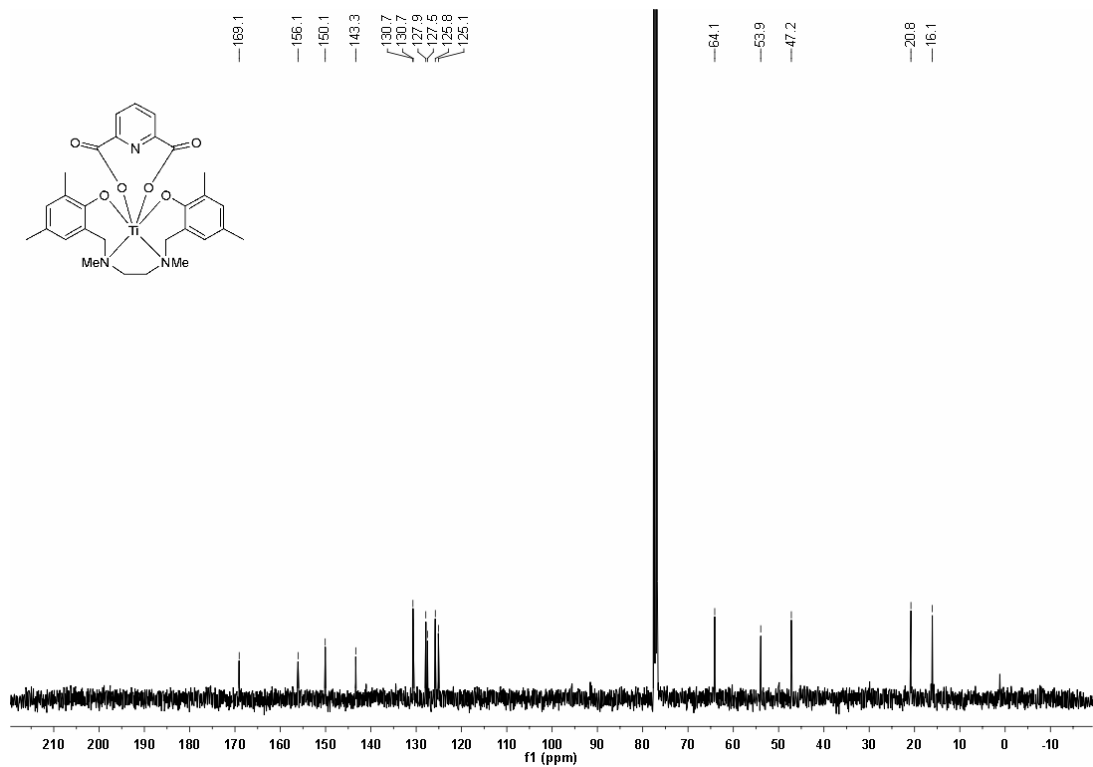
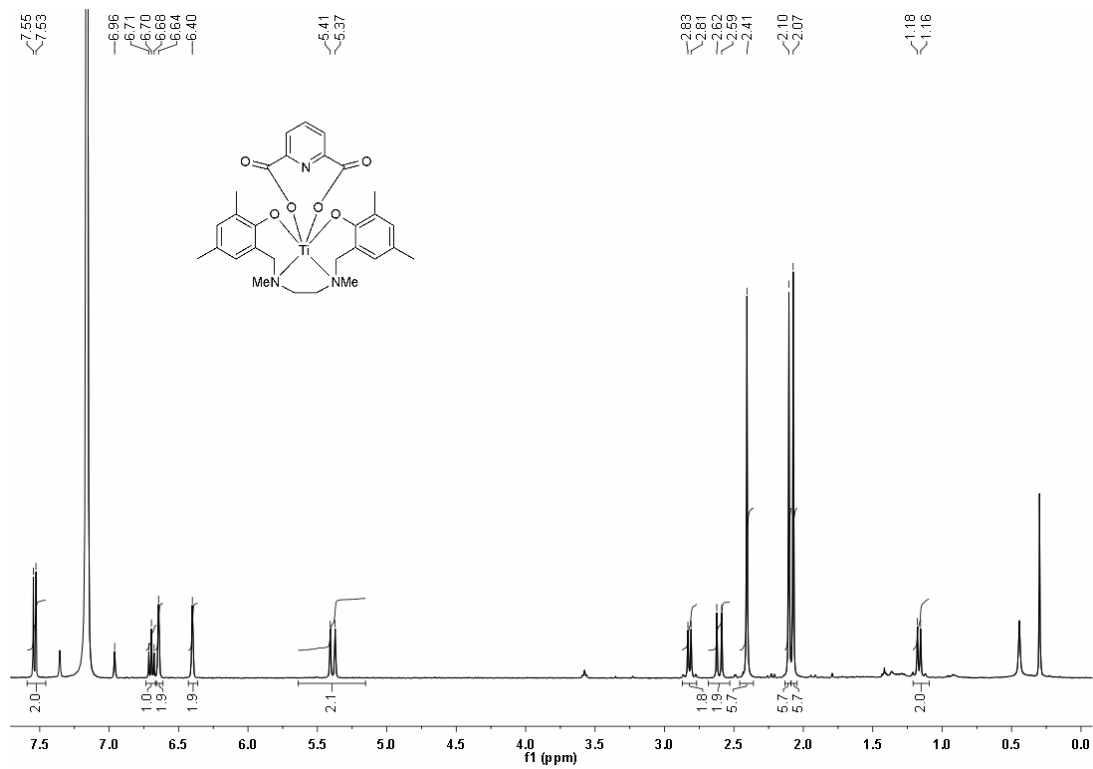
<sup>1</sup>H-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 600 MHz) und <sup>13</sup>C-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 151 MHz) von Komplex [Ti(Ph<sup>5</sup>-OMeN<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>Et</sup>)<sub>2</sub>]

# Spektrenanhang

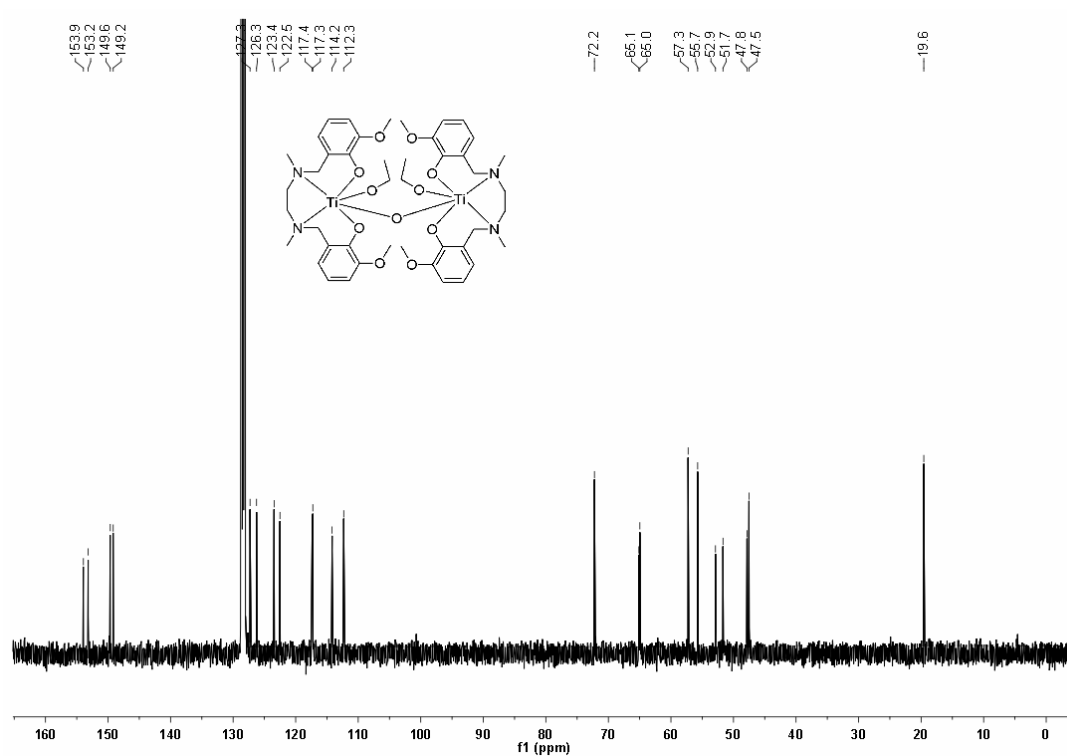
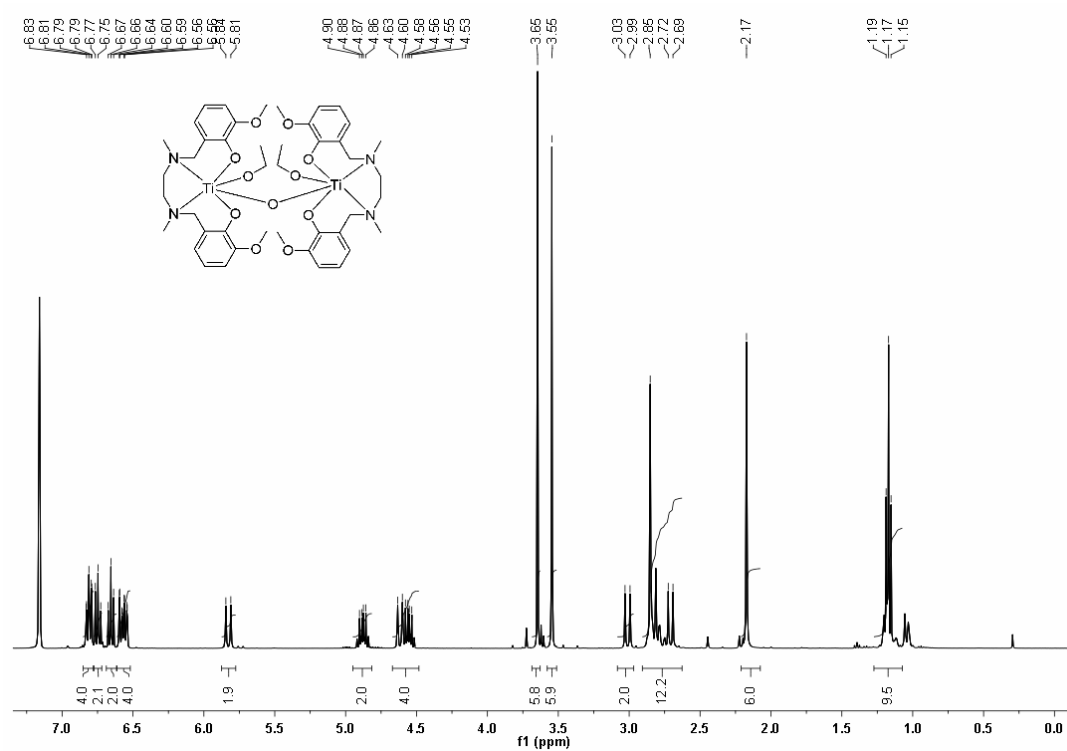


<sup>1</sup>H-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 600 MHz) und <sup>13</sup>C-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 151 MHz) von Komplex [Ti(Ph<sup>2-Me,4-Me</sup>NMe)<sub>2</sub>(O<sup>c-Pr</sup>O)]

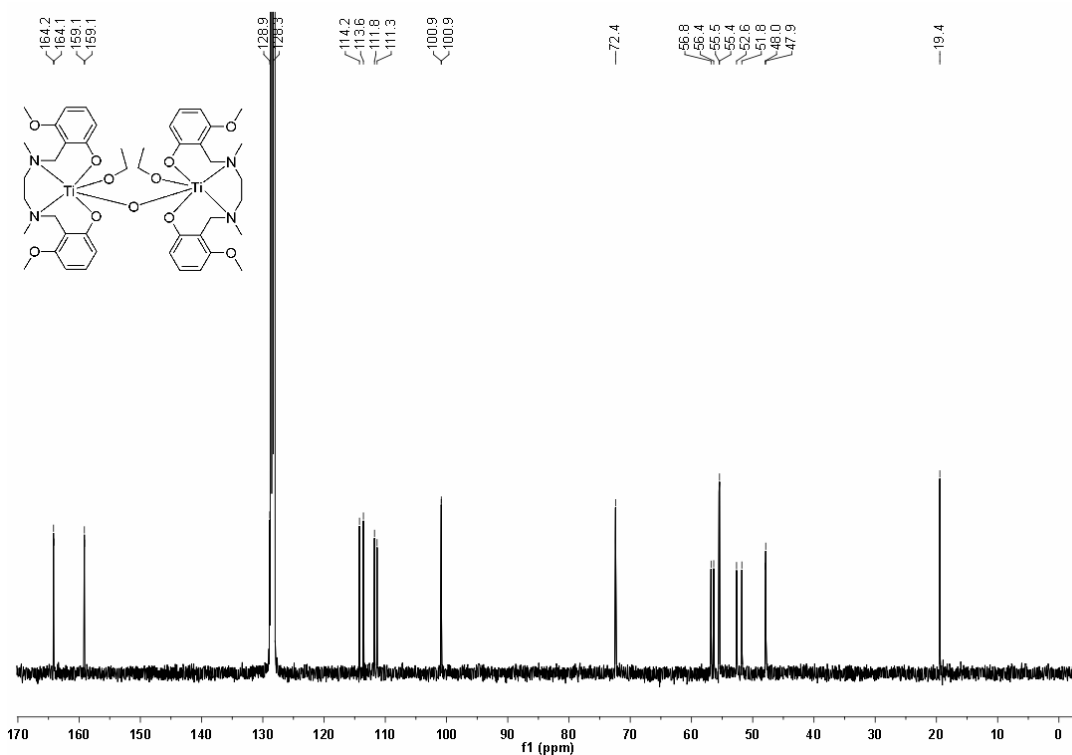
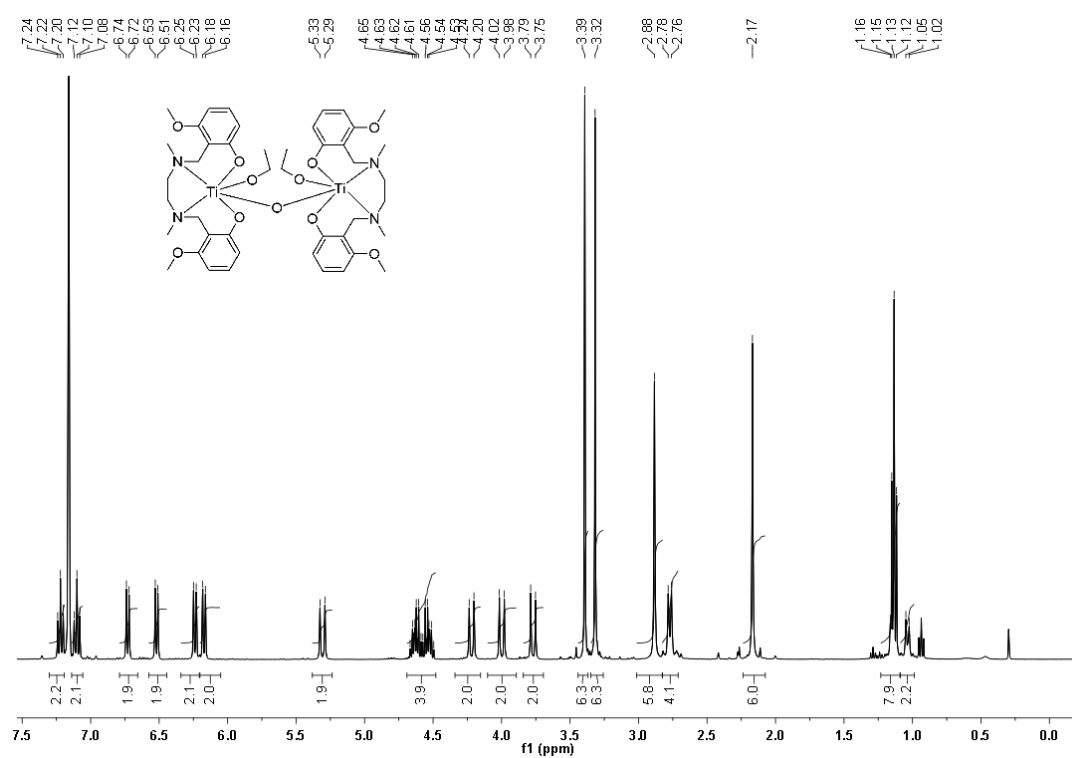
# Spektrenanhang



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) und <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz) von Komplex [Ti(Ph<sup>2-Me,4-Me</sup>NMe)<sub>2</sub>(O<sup>2,6</sup>-DipicO)]



<sup>1</sup>H-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 600 MHz) und <sup>13</sup>C-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 151 MHz) von Komplex [(Ph<sup>2</sup>-OMeN<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>(O<sup>Et</sup>)Ti-O-Ti(O<sup>Et</sup>)(Ph<sup>2</sup>-OMeN<sup>Me</sup>)<sub>2</sub>]



<sup>1</sup>H-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 600 MHz) und <sup>13</sup>C-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 151 MHz) von Komplex [(Ph<sup>5-OMe</sup>NMe)<sub>2</sub>(O<sup>Et</sup>)Ti-O-Ti(O<sup>Et</sup>)(Ph<sup>5-OMe</sup>NMe)<sub>2</sub>]