

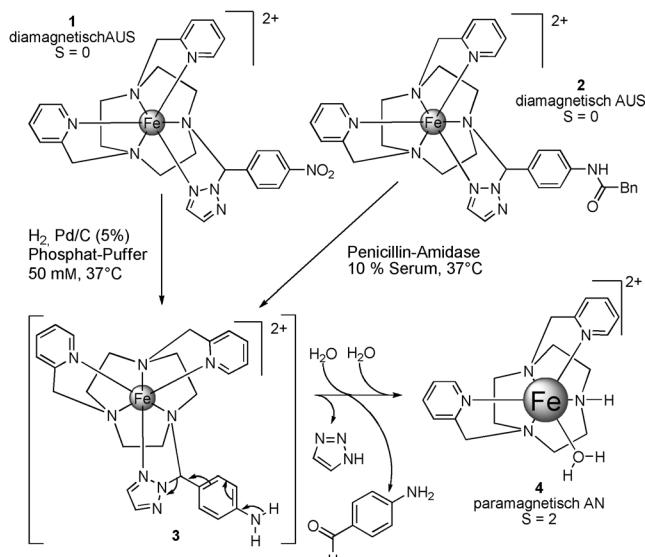
Magnetogenese unter physiologischen Bedingungen mit molekularen Sonden, die auf (bio-)chemische Analyten ansprechen**

Faycal Touti, Philippe Maurin und Jens Hasserodt*

Chemiker haben schon lange versucht, Partikel oder Moleküle zu konzipieren, die den Nachweis bestimmter chemischer oder physikalischer Stimuli durch Aussenden eines Signals ermöglichen.^[1] Besonders vielversprechend sind solche Sonden, die auf den Stimulus mit der Änderung ihrer Signalaktivität reagieren, weil sie ein besseres Signal-Hintergrund-Verhältnis und, damit verbunden, eine deutlich verbesserte Nachweisempfindlichkeit bieten. Im Extremfall würde dies beinhalten, dass die molekulare Sonde zunächst stumm ist. Vor einiger Zeit haben wir ein Konzept vorgestellt, demzufolge ein Analyt durch chemische Veränderung einer Koordinationsverbindung deren „schlafenden“ elektronischen Spin „wecken“ kann.^[2,3] Eisen(II)-Chelatverbindungen können gezwungen werden, einen Spin von 0 oder 2 anzunehmen, indem ihre Koordinationsphäre nur leicht von einem N6-Motiv zu einem NSO1-Motiv verändert wird. Eine solche Änderung kann durch Spalten einer Koordinationsbindung erfolgen, die Teil eines Chelattrings ist. Der einzähnige Ligand, der dadurch entsteht, sollte dann relativ leicht durch ein Solvensmolekül ersetzt werden. Leider ist das Aufbrechen von Chelatringen ein thermodynamisch ungünstiger Vorgang, was insbesondere bei konstant zu haltenden Umgebungsbedingungen eine Herausforderung darstellt. Es ist daher nicht verwunderlich, dass sich der einzige Versuch zum Entwurf einer Sonde, deren Begegnung mit einem chemischen Analyten eine Spinänderung zur Folge hat, mit einer assoziativen Wechselwirkung an der Peripherie des Metallkomplexes begnügt hat; notwendigerweise führte dieser Ansatz nur zu einem sehr verhaltenen magnetometrischen Effekt. Hinzu kommt die Einschränkung, dass die Sonde nur in organischen, aprotischen Lösungsmitteln funktioniert.^[4,5] Verglichen damit wurde über reversibel agierende, spinwechselnde Sonden, die auf physikalische Stimuli reagieren, schon viel berichtet, wenn auch vorwiegend über solche, die dies im Festzustand tun („Spin-Crossover“),^[6–8] weniger jedoch über lösungsbasierte Systeme.^[9–11]

Um zu unserem Ziel zu gelangen, chemisch reaktive Analyten nachzuweisen, waren wir gezwungen, ein irreversibles Konzept zu erarbeiten, und in diesem Zusammenhang

berichteten wir kürzlich über eine erste Sonde, die auf einen reduktiven Analyten antwortet.^[12,13] Stabilität und Signal-Hintergrund-Verhältnis („AUS–AN“) dieser Sonde waren sehr zufriedenstellend, allerdings wurde sie nur unterhalb von pH 3.5 paramagnetisch und reagierte auf den Analyten auch nur unter relativ harschen Bedingungen. Das Lösungsmittel Wasser gilt als „schwierig“, hat aber eine überragende Relevanz für viele praktische Anwendungen. Ist darüber hinaus ein bestimmter pH-Wert gefordert (insbesondere der physiologisch relevante pH 7.4), so schränkt sich die Zahl plausibler Lösungsmöglichkeiten weiter ein. Wir stellen hier ein molekulares Konzept vor, das die Umwandlung einer diamagnetischen in eine paramagnetische Koordinationsverbindung erlaubt, und zwar ausgelöst durch entweder einen chemischen Reaktanten oder ein Enzym. Die entsprechenden Sonden **1**^[14] und **2** (Schema 1) agieren bei simulierten physiologischen Bedingungen (wässriges, gepuffertes Milieu bei



Schema 1. Diamagnetische Sonden **1** und **2**, zugehörige Analyten (Hydrierung bzw. Penicillin-Amidase) und magnetogener Mechanismus.

pH 7.4 und 37°C) und in Blutserum. Sie können durch eine bemerkenswert einfache, zweistufige Mehrkomponentensynthese in einem einzigen Reaktionsgefäß hergestellt werden.

Sonden **1** und **2** sind binäre Eisen(II)-Komplexe von makrocyclischen, sechsähnigen N6-Liganden, die zwei Picolyl-Gruppen enthalten; solche Liganden stellen eine hohe Stabilität und den diamagnetischen Charakter (Low-Spin) der

[*] F. Touti, Dr. P. Maurin, Prof. J. Hasserodt

Laboratoire de Chimie, UMR CNRS UCBL 5182, Université de Lyon, ENS de Lyon, 46 allée d’Italie, 69364 Lyon Cedex 07 (Frankreich)
E-Mail: jens.hasserodt@ens-lyon.fr
Homepage: <http://www.ens-lyon.fr/CHIMIE>

[**] Wir danken Erwann Jeanneau für Röntgenstrukturanalysen, Olivier Beuf für MRT-Phantombilder und Laurence Canaple und Jacques Samarat für hilfreiche Diskussionen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201208848> zu finden.

Komplexe sicher. Entscheidend ist der dritte Arm des Liganden, der zum einen die mit dem Analyten reagierende Gruppe trägt, und zum zweiten einen Abstandhalter (Spacer) enthält, der die Information dieses Ereignisses an die primäre Koordinationssphäre weiterleiten kann. Der damit verbundene eliminative und hydrolytische Prozess hat die Abspaltung des Liganden-Arms zur Folge und verwandelt den Komplex irreversibel in eine paramagnetische Spezies. Die beträchtliche Stabilisierung, die eine im Prinzip labile Liganden spezies durch die Metallchelatbildung erfährt, erfordert eine Abwendung von vertrauten Konzepten selbstzerfallender Spacer, wie sie seit den späten 60er Jahren für den Entwurf von Prodrugs^[15-17] und in jüngerer Vergangenheit auch für aktivierbare Fluoreszenzsonden vorgeschlagen wurden.^[18-21] Was vielmehr benötigt wird, ist ein System, das beträchtliche potentielle Energie speichern kann (Sprungfeder-artig), die zur Überwindung des Chelateffekts zur Verfügung steht, sobald die Peripherie des Komplexes durch den gewünschten Stimulus chemisch verändert wird. Die Herausforderung besteht darin, diesen hohen Energieinhalt zu erreichen, ohne a) die Möglichkeit zu verlieren, diesen Energieinhalt durch einen blockierenden Substituenten (die mit dem Analyten reagierende Gruppe) zu steuern, und b) ohne damit die Chancen auf eine zunächst robuste Sonde zu verringern. Soll ein wässriges Milieu angestrebt werden, so muss man auf die Vorzüge aprotischer Lösungsmittel wie Toluol, Dimethylsulfoxid, oder Acetonitril verzichten und mit dem stark protolytischen Charakter des Wassers zurechtkommen.

Uns ist keine Veröffentlichung bekannt, die die gezielte Ausnutzung der inhärenten Fragmentierbarkeit eines Aminals (N,N-Acetal) zum Inhalt hat (ob es nun eine Azol-Einheit enthält^[22,23] oder nicht), wenn dieses Teil eines Metallchelatzyklus ist. Wir haben uns für die Einbindung eines Azols entschieden,^[24] um von dem guten Abgangsgruppencharakter dieser Gruppierung, einhergehend mit voraussichtlich hohen Fragmentierungsgeschwindigkeiten zu profitieren. Sobald der reaktive Substituent durch den Analyten chemisch verändert wurde, kann das entstandene Anilin **3** als Teil eines phenylogen N,N,N-*ortho*-Aminals aufgefasst werden, einer instabilen Einheit. In der Tat ist es diese Phenylogie, die das Einführen eines blockierenden, analyt-sensitiven Substituenten erlaubt. Ein früheres Konzept von uns beinhaltete ein stabileres phenyloges Halbaminal (N,O-Acetal), das sich aber als unzureichend für die Überwindung des Chelateffekts herausstellte.^[25] Soviel kann auch über ein nicht-phenyloges Aminal (N,N-Acetal) einer anderen Koordinationsverbindung gesagt werden.^[26] Um die tatsächliche Herausforderung einer beobachtbaren Fragmentierung zu verstehen, sollte man sich auch die kinetische Inertheit von Low-Spin-Eisen(II)-Komplexen in Erinnerung rufen, d.h., die Liganden-Substitution am zentralen Metallatom ist langsam.^[27] Die elektronische Kommunikation zwischen der vom Analyten erzeugten Aminogruppe von **3** und der Azol-Einheit sollte daraufhin den effizienten Abgang der Azol-Einheit und die hydrolytische Abspaltung des übrigen Liganden-Arms zur Folge haben (Schema 1). Das Endresultat ist der ternäre Komplex **4**, der ein Wassermolekül in der primären Koordinationssphäre aufweist – eine Konstellation, für die bereits

nachgewiesen wurde, dass sie das Eisen-Zentrum in den paramagnetischen Zustand (High-Spin, S = 2) überführt.^[3]

Die Reaktionen der Sonden **1** und **2** mit ihren jeweiligen Stimuli (katalytische Hydrierung bzw. Penicillin-Amidase) wurden mit mehreren Analysemethoden verfolgt: a) direkte massenspektrometrische Analyse (Abbildungen S7 und S16 in den Hintergrundinformationen), b) zeitliche Verfolgung der magnetischen Suszeptibilität durch Messung von T1 mit einem NMR-Spektrometer (Abbildung 1),^[28] c) zeitliche Verfolgung der magnetischen Suszeptibilität durch Messung von T1, diesmal übersetzt in Grautonbilder, wie sie von einem Kernspintomographen erstellt werden (Abbildung 2), d) HPLC mit UV-Detektion (Abbildung S9) und e) UV-Spektroskopie (Abbildungen S8 und S15). Eine fünfminütige Behandlung einer Probe von **1** in PBS (phosphatgepufferte Salzlösung) mit Wasserstoffgas in Gegenwart von Pd/C und nachfolgende Abtrennung des festen Katalysators resultierte in einer vollständigen Umsetzung zum Anilin **3**, wie durch Massenanalyse bewiesen wurde (Abbildung S7). Anilin **3** wandelt sich binnen 2 h spontan und vollständig in **4** um. Wurde der gleiche Test im NMR-Spektrometer ausgeführt (4 mM Sonden-Konzentration), veränderte sich T1 von einem Wert, der reinem Puffer-Milieu entspricht (3.5 s, „AUS“), hin zu einem Wert von 0.35 s („AN“) (Abbildung 1), wie er schon früher in vergleichbarem Milieu gemessen wurde.^[3] Dies

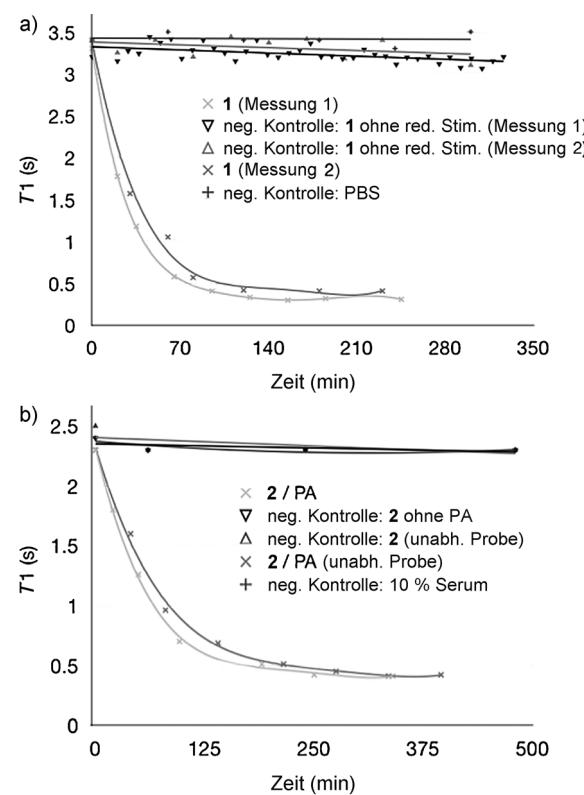


Abbildung 1. Zeitabhängige Magnetogenese (Verfolgung von T_1 ; 500 MHz, 11.4 T) a) einer Probe von **1** (4 mM; 50 mM PBS; 37°C) während 5 min Hydrierung und b) einer Probe von **2** (4 mM; 10% Serum; 37°C) nach Inkubation mit immobilisierter Penicillin-Amidase (PA). Jeweils zwei Kurven entsprechend zweier unabhängiger Probenanfertigungen wurden aufgenommen. T_1 ist die longitudinale Relaxationszeit der Wasserstoffkerne der umgebenden H_2O -Moleküle.

entspricht einer T_1 -Reduktion um 80–90 %, während der Term $(T_{1\text{AN}} - T_{1\text{milieu}})/(T_{1\text{AUS}} - T_{1\text{milieu}})$ aufgrund der Abwesenheit eines Beitrags der intakten Sonde **1** gegen Unendlich geht. Die Reaktion schreitet bei diesen Bedingungen mit einer Halbwertszeit von 25 min voran. Es kommt nicht überraschend, dass die Reaktion von Sonde **2** mit immobilisierter Pencillin-Amidase (Waterstone Technologies, 260 UI g⁻¹) ebenfalls das Zwischenprodukt **3** durchschreitet. Mit einer Halbwertszeit von 60 min ist die Reaktionsgeschwindigkeit nur geringfügig niedriger als die von **1** (Abbildung 1).

Die Entwicklung der magnetischen Suszeptibilität einer Probe von **1** (Reagenzglas) wurde anhand von Grautonbildern verfolgt, die mit einem Kernspintomographen erzeugt wurden (Abbildung 2). Zunächst kann die Probe („AUS“)

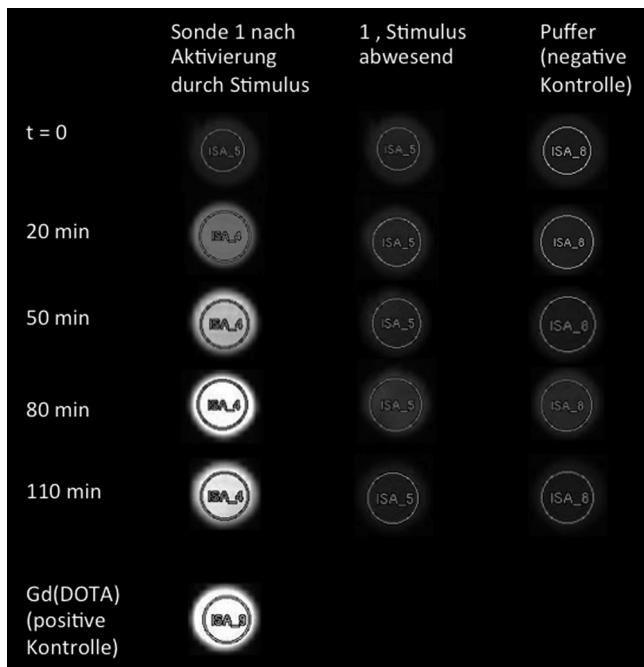
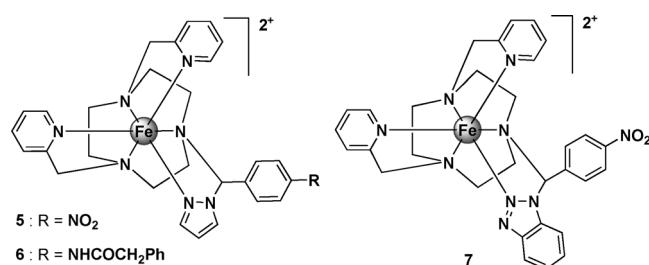


Abbildung 2. Grautonbilder zur Illustration der zeitabhängigen Magnetogenese von **1**, erhalten mit einem Kernspintomographen bei hohem Magnetfeld (7 T; T_1 -Gewichtung). Die Umsetzung von **1** (4 mM; 50 mM PBS; 37°C) wird durch katalytische Hydrierung eingeleitet.

nicht von reinem Puffer unterschieden werden, der als negative Kontrolle fungiert. Nach 5 min Hydrogenierung und Filtration erfährt die Probe eine Umsetzung, die in immer helleren Grautönen resultiert, die vom Kernspintomographen aus den sinkenden T_1 -Werten abgeleitet werden (siehe auch Abbildung S14). Die deutliche Magnetisierung der Probe in ihrem endgültigen Zustand kann umso besser geschätzt werden, wenn man sie mit dem Grauton einer Probe vergleicht, die einen stark paramagnetischen Lanthanoidkomplex enthält ($[\text{Gd}(\text{DOTA})]$; gleiche Konzentration), der anstatt der vier ungepaarten Elektronen für Eisen(II)-Komplex **4**^[3] ganze sieben aufweist. Genauso wichtig ist der Aspekt der vollständigen Umsetzung („binäre Antwort“) der Population von **1** und **2** zu **4**. Die Fragmentierung von Sonde **1** wurde auch durch HPLC/UV-Analyse verfolgt (Abbildung S9) und bestätigt die direkte Umsetzung von **1** über **3** zu **4**. Schließlich zeigt die Entwicklung der UV/Vis-Spektren der Reaktion einen isosbestischen Punkt auf, was die vollständige Umsetzung von nur einer Verbindung (**1**) in nur eine andere (**4**) belegt (keine Änderung der Stöchiometrie; Abbildung S8).

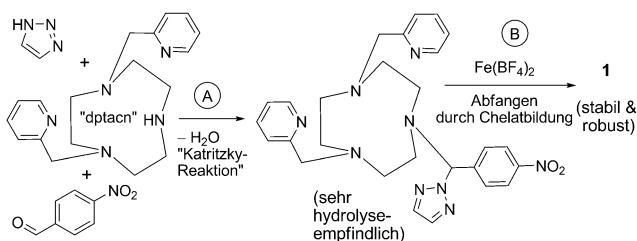
Um mehr über die strukturellen Grenzen einer möglichen Fragmentierung zu erfahren, haben wir auch die Derivate **5** und **6** untersucht, die eine Pyrazol- anstelle der Triazol-Ein-



heit aufweisen. Beide werden leicht durch ihre entsprechenden Stimuli in das Anilin-Zwischenprodukt umgesetzt. Dieses Anilin erweist sich aber über 15 h bei 37°C als völlig stabil gegen jegliche Fragmentierung; nicht einmal Erhitzen zum Rückfluss löst Fragmentierung aus (Abbildung S12). Dies ist im Einklang mit dem schlechten Abgangsgruppencharakter von Pyrazol, das einen pK_a -Wert von 14.2 aufweist – zu vergleichen mit 9.4 für Triazol. Hingegen zeigt Derivat **7** nach erfolgter Reduktion eine bereitwillige Fragmentierung zu **4**, in Einklang nun mit dem guten Abgangsgruppencharakter des Benzotriazols (pK_a 8.2); die Fragmentierung geschieht nur geringfügig langsamer als die von **1** (4 h bis zu vollständiger Umwandlung; Abbildung S13).

Die Sonden **1** und **2** zersetzen sich nicht in Abwesenheit des Analyten. Dies ist von großer Bedeutung. Die sechszähligen Liganden alleine (d. h. ohne Metallzentrum) zersetzen sich in Gegenwart von Wasser jedoch augenblicklich. Selbst wenn die Liganden nur Spuren von Wasser in deuteriertem Chloroform ausgesetzt sind, führt dies zum Verlust von bedeutenden Mengen an Material. Die Tatsache, dass **1** und **2** in rein wässrigem Milieu nicht zerfallen, unterstreicht die enorme Stabilisierung, die die Sonden durch die Metallchelatbildung erfahren. Sowohl in 50 mM Phosphatpuffer als auch in Blutserum ist Sonde **1** bei 37°C über 24 h hochstabil (HPLC; Abbildungen S10 und S11). Sonde **2** ist bei 37°C in Blutserum (10 % oder höher) mehrere Stunden stabil (MS; Abbildung S17). Schließlich zeigen Kontrollversuche zur Überprüfung von Kreuzreaktivitäten, dass **1** nicht mit Pencillin-Amidase und **2** nicht mit Trypsin, einer weitverbreiteten Breitband-Amidase/Peptidase, reagiert (Abbildung S18).

Ein entscheidender Faktor beim Entwurf einer molekularen Sonde ist eine einfache, schnelle und kostengünstige Synthese. Die Synthese von Azol-haltigen Aminalen (die Katritzky-Einheit) geschieht über eine konvergente Dreikomponentenreaktion und ist daher bemerkenswert unkompliziert (Schema 2), sofern das sekundäre Amin aliphatisch und sterisch nicht zu anspruchsvoll ist.^[24,29] In unserem Fall handelt es sich um das makrocyclische Pentaamin Dipicolyl-



Schema 2. Zweistufige konvergente Vierkomponentenreaktion zur Synthese von Sonde **1**. Die Synthese von Sonde **2** erfolgt analog.

1,4,7-triazacyclonan (dptacn).^[3,30] Die hydrolytische Labilität des Produkts dieser Reaktion vor seiner Metall-Komplexierung sollte nicht unterschätzt werden. Seine extreme Empfindlichkeit gegen hydrolytischen Zerfall wird durch Literaturberichte bestätigt.^[31–33] Die Synthese gelang schließlich, indem wir die rohe Reaktionslösung der Dreikomponentenreaktion mit einer wasserfreien Lösung von Eisen(II)-tetrafluoroborat titrierten; den Endpunkt bestimmten wir mit LCMS.

Die Metallchelatbildung stabilisiert die Katritzky-Einheit auf bemerkenswerte Weise. Alle fünf Komplexe dieser Studie konnten daher mit RP-C18-Kartuschen unter Verwendung einer wässrigen mobilen Phase gereinigt werden. Die Nitrokomplexe **1**, **5** und **7** konnten verlässlich umkristallisiert werden, ein Umstand, der es uns ermöglichte, unanfechtbare Charakterisierungsdaten zu erhalten. Insbesondere erhielten wir Sonde **1** in Einheiten von 500 mg reiner Kristalle (siehe Hintergrundinformationen) und mit Ausbeuten von 30% (Dreikomponentenreaktion gefolgt von Metallkomplexbildung). Sobald der Komplex erst einmal erzeugt wurde, scheint seine Reinigung keine weiteren Materialverluste zu verursachen, und seine Kristallisation ist nahezu quantitativ. Die Synthese der Pyrazol-Komplexe **5** und **6** ist hoch effizient; strikt wasserfreie Bedingungen sind nicht nötig. Hingegen haben verschiedene Versuche gezeigt, dass es wahrscheinlich unmöglich sein wird, eine Tetrazol-Version zu isolieren.

Die Kristallisation durch Diffusion von Diethylether in Acetonitril-Lösungen von **1**, **5** und **7** ergab Kristalle, die sich für die Röntgenstrukturanalyse eigneten (Abbildung 3 und Hintergrundinformationen). Alle drei Strukturen zeigen ein ungestörtes oktaedrisches FeN₆-Koordinationsmotiv, dessen Fe-N-Bindungslängen alle rund 2.0 Å betragen, womit die Low-Spin-Eigenschaft der Komplexe belegt wird. Ein High-Spin-Komplex würde bedeutend längere Bindungen von 2.2 Å aufweisen.^[12,34] Während die Struktur von **1** ein gemischtes Aminal aufzeigt, dessen Triazol über das N2-Atom

an das zentrale Aminal-Kohlenstoffatom gebunden ist, ist die Benzotriazol-Einheit des Komplexes **7** (das klassische „Kratzky-Azol“) über das N1-Atom gebunden. Tatsächlich sind viele Acetal-artige Verbindungen bekannt, deren Benzotriazol-Einheit sowohl über N1 als auch über N2 gebunden ist.^[24,33] Auf der anderen Seite beschränken sich die wenigen Literaturberichte von Aminalen eines einfachen 1,2,3-Triazols und eines aliphatischen sekundären Amins ausschließlich auf den Formaldehyd. Bei Betrachtung der Pyrazol-Struktur **5** (siehe Hintergrundinformationen) fällt auf, dass hier keine Isomerie vorliegen kann. Einige wenige Literaturbeispiele der zugrundeliegenden, unkomplexierten Aminal-Struktur liegen vor.

Die ¹H-NMR-Spektren aller fünf Komplexe wurden in deuteriertem Acetonitril aufgenommen (CD₃CN, siehe Hintergrundinformationen) und verbleiben im gewohnten 10-ppm-Fenster für diamagnetische Substanzen. Wo es möglich war (**1**, **5** und **7**), wurden die Spektren von aufgelösten Kristallen gemessen. Die Substrate der Penicillin-Amidase (**4** und **6**) wurden über aufgelöste Puderproben charakterisiert. Die spektrale Auflösung variiert von einem Komplex zum anderen, ist temperaturabhängig und erreicht ein Maximum für Komplex **7** (Hintergrundinformationen). UV- und Massenspektren vervollständigen die Charakterisierung von **1**, **4**–**7**. Die UV-Spektren (Hintergrundinformationen) weisen eine prominente Bande bei 400 nm auf, die typisch ist für den Metall-Ligand-Ladungstransfer (MLCT-Bande). Diese Bande verleiht den festen Proben der Komplexe eine intensive Farbe (siehe Fotos in den Hintergrundinformationen); die wässrigen Lösungen sind hellorange (**1**, **2**, **5** und **6**) bis hellrot (**7**) (Hintergrundinformationen). Die Massenspektren bei geringer Fragmentierungsspannung zeigen ein einfaches Muster aus zwei Signalsätzen: vom Molpeak herrührend (*m/z* 2) und von den Ionenpaaren mit Formiat, Chlorid, Bicarbonat und Fluorid herrührend. Diese einfachen Spektren ermöglichen eine effiziente Verfolgung des Aktivierungsprozesses unserer Sonden **1** und **2** (Hintergrundinformationen).

Zusammenfassend haben wir zwei leicht zugängliche molekulare Sonden entworfen, die spezifisch mit ihren jeweiligen Stimuli reagieren und dabei ihren Spinzustand von 0 nach 2 ändern. Die Synthese der Sonden wurde optimiert und ermöglicht eine beachtliche Variation der Molekülstruktur. Unsere derzeitigen Resultate zeigen auf, wie schmal der Strukturraum und das Temperaturintervall sind, wo sich akzeptable Fragmentierungsgeschwindigkeiten und ausreichende Sondenstabilität treffen. Die spektrale „Unsichtbarkeit“ der intakten Sonden, das Milieu, in dem sie operieren, und die zu erwartende hohe Diffusionsgeschwindigkeit aufgrund ihrer geringen Größe geben Hoffnung auf interessante Anwendungen in bereits existierenden Technologien sowie auch in noch zu konzipierenden molekularen Bauelementen.

Eingegangen am 4. November 2012,
veränderte Fassung am 23. Januar 2013
Online veröffentlicht am 25. März 2013

Stichwörter: Eisen · Käfigmoleküle ·
Magnetische Eigenschaften · Makrocyclische Liganden ·
N-Liganden

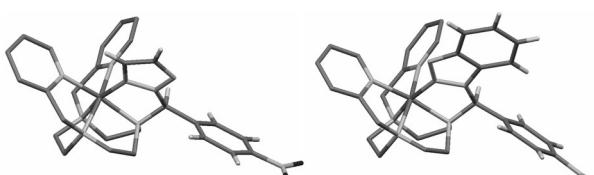


Abbildung 3. Durch Röntgenstrukturanalyse erhaltene Strukturen von Einkristallen von **1** (links) und **7** (rechts). Wasserstoffatome des Makrocyclus und der Picolyl-Einheiten sind nicht abgebildet.

- [1] National Research Council of the USA, *Visualizing Chemistry: the Progress and Promise of Advanced Chemical Imaging*, National Academies Press, Washington, **2006**.
- [2] J. Hasserodt, WO/2005/094,903, **2005**.
- [3] V. Stavila, M. Allali, L. Canaple, Y. Stortz, C. Franc, P. Maurin, O. Beuf, O. Dufay, J. Samarut, M. Janier, J. Hasserodt, *New J. Chem.* **2008**, *32*, 428–435.
- [4] Z. Ni, M. P. Shores, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 32–33.
- [5] Z. Ni, S. R. Fiedler, M. P. Shores, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 944.
- [6] M. A. Halcrow, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4119.
- [7] A. B. Gaspar, V. Ksenofontov, M. Seredyuk, P. Gutlich, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2661–2676.
- [8] J. A. Real, A. B. Gaspar, M. C. Munoz, *Dalton Trans.* **2005**, 2062–2079.
- [9] H. Toftlund, *Monatsh. Chem.* **2001**, *132*, 1269–1277.
- [10] S. Venkataramani, U. Jana, M. Dommaschk, F. D. Sonnichsen, F. Tuczek, R. Herges, *Science* **2011**, *331*, 445–448.
- [11] S. Thies, H. Sell, C. Schütt, C. Bornholdt, C. Näther, F. Tuczek, R. Herges, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16243–16250.
- [12] F. Touti, P. Maurin, L. Canaple, O. Beuf, J. Hasserodt, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 31–33.
- [13] J. Hasserodt, *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1707–1712.
- [14] J. Hasserodt, P. Maurin, F. Touti, FR/2012/57413, **2012**.
- [15] H. Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1989**, *3*, 39–65.
- [16] P. Gomes, N. Vale, R. Moreira, *Molecules* **2007**, *12*, 2484–2506.
- [17] L. Bildstein, C. Dubernet, P. Couvreur, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2011**, *63*, 3–23.
- [18] S. S. Chandran, K. A. Dickson, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1652–1653.
- [19] Y. Meyer, J. A. Richard, B. Delest, P. Noack, P. Y. Renard, A. Romieu, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1777–1780.
- [20] M. A. DeWit, E. R. Gillies, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1846–1854.
- [21] O. Thorn-Seshold, M. Vargas-Sanchez, S. McKeon, J. Hasserodt, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6253.
- [22] G. de Martino Norante, M. Divaira, F. Mani, S. Mazzi, P. Stoppioni, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 361–365.
- [23] M. Di Vaira, F. Mani, P. Stoppioni, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 1375–1379.
- [24] A. R. Katritzky, X. F. Lan, J. Z. Yang, O. V. Denisko, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 409–548.
- [25] V. Stavila, Y. Stortz, C. Franc, D. Pitrat, P. Maurin, J. Hasserodt, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 3943–3947.
- [26] T. Chauvin, S. Torres, R. Rosseto, J. Kotek, B. Badet, P. Durand, É. Tóth, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1408–1418.
- [27] A. E. Martell, R. D. Hancock, *Metal Complexes in Aqueous Solutions*, Plenum, New York, **1996**.
- [28] C. Janiak, T. Scharmann, T. Brauniger, J. Holubova, M. Nadovnik, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1998**, *624*, 769–774.
- [29] A. R. Katritzky, K. Yannakopoulou, H. Lang, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 1867–1870.
- [30] G. A. McLachlan, G. D. Fallon, R. L. Martin, B. Moubarak, K. S. Murray, L. Spiccia, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4663–4668.
- [31] A. R. Katritzky, Z. Najzarek, Z. Dega-Szafran, *Synthesis* **1989**, 66–69.
- [32] A. R. Katritzky, K. Yannakopoulou, P. Lue, D. Rasala, L. Urogdi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 225–233.
- [33] A. R. Katritzky, K. Yannakopoulou, *Heterocycles* **1989**, *28*, 1121–1134.
- [34] L. Spiccia, G. D. Fallon, M. J. Grannas, P. J. Nichols, E. R. T. Tiekkink, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *279*, 192–199.