

# Abstract

Lanthanoid(III) motexafins are potential candidates for photosensitizers used in photodynamic therapy. To investigate a possible role of these molecules, a computational study on the electronic properties of lanthanoid and actinoid motexafins with focus on Motexafin Gadolinium has been performed.

The molecular structures of trivalent lanthanoid ( $\text{Ln} = \text{La}^{3+}, \text{Gd}^{3+}, \text{Lu}^{3+}$ ) and actinoid motexafins ( $\text{An} = \text{Ac}^{3+}, \text{Cm}^{3+}, \text{Lr}^{3+}$ ) have been optimized on the level of density functional theory applying the BP86 and B3LYP functionals and triple-zeta basis sets for H, C, N and O as well as scalar relativistic 4f-in-core pseudopotentials and corresponding basis sets for lanthanoids and actinoids to include major relativistic effects. The surrounding aqueous medium has been taken into account by applying polarizable continuum models. The results are compared to available crystallographic data and are found to be in good agreement with the experiment. Vertical and adiabatic ionization potentials and electron affinities have been evaluated, as well as reduction potentials in reference to the standard hydrogen electrode.

A systematic approach for the evaluation of a suggested mechanism for the production of reactive oxygen species using Motexafin Gadolinium as a catalyst for the singlet electron transfer from reducing metabolites as, e.g., ascorbate species, to oxygen within the scope of radiation therapy is given. These reactive oxygen species, as, e.g., singlet oxygen and  $\text{H}_2\text{O}_2$  are crucial for inducing a programmed cell death (apoptosis) of the cancerous tissue during the therapy.

To analyze the absorption properties of Motexafin Gadolinium, UV/Vis spectra in gas phase and aqueous phase have been calculated on the level of time-dependent density functional theory applying four density functionals including different amounts of Hartree-Fock exchange: BP86, M06, B3LYP and CamB3LYP. The electronic structure of the excitations has been analyzed in detail with focus on the performance of the different functionals with regard to possible (long-range) charge transfer transitions and an ac-

curate description of the absorption in the red spectral region, which is especially interesting for an application in radiation therapy. A detailed comparison between the calculated gas phase spectra and calculated spectra in aqueous solution – represented by continuum models – is provided. The results are compared to an experimental aqueous phase spectrum of Motexafin Gadolinium.

# Kurzzusammenfassung

Lanthanoid(III)-Motexafine sind potenziell geeignet als Photosensibilisatoren in der photodynamischen Therapie eingesetzt zu werden. Diese Arbeit untersucht die elektronischen Eigenschaften von Lanthanoid- und Actinoid-Motexafinen mit Schwerpunkt auf Motexafin Gadolinium mit Hilfe von Computersimulationen, um Auskunft über die mögliche Rolle dieser Moleküle im Zusammenhang mit photodynamischer Therapie geben zu können.

Die molekularen Strukturen von Lanthanoid(III)- ( $\text{Ln} = \text{La}^{3+}, \text{Gd}^{3+}, \text{Lu}^{3+}$ ) und Actinoid(III)-Motexafinen ( $\text{An} = \text{Ac}^{3+}, \text{Cm}^{3+}, \text{Lr}^{3+}$ ) wurden mittels Dichtefunktionaltheorie optimiert. Hierzu wurden das BP86 und das B3LYP Functional eingesetzt, sowie triple-zeta Basissätze für H, C, N und O. Zur Berücksichtigung relativistischer Effekte wurden skalar-relativistische 4f-in-core Pseudopotentiale mit zugehörigen Basissätzen zur Beschreibung der dreiwertigen Lanthanoid- und Actinoidionen verwendet. Das wässrige Medium wurde durch Kontinuumsolvatationsmodelle modelliert. Die Ergebnisse befinden sich in guter Übereinstimmung mit verfügbaren kristallographischen Daten. Zusätzlich wurden vertikale und adiabatische Ionisierungspotentiale und Elektronenaffinitäten, sowie Standard-Redoxpotentiale im Bezug auf die Standard-Wasserstoffelektrode berechnet.

Um eine Eignung von Motexafin-Gadolinium als Katalysator zur Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies zu evaluieren, wurde basierend auf einem möglichen Reaktionsmechanismus ein systematischer Ansatz erarbeitet, in welchem die Rolle von Motexafin-Gadolinium als Katalysator für den Singulett-Elektronentransfer von einem Reduktionsmittel – in diesem Fall eine Ascorbatspezies – auf atomaren Sauerstoff analysiert wird. Die Erzeugung von reaktiven Sauerstoffspezies ist im Zusammenhang mit photodynamischer Therapie von großer Bedeutung, da durch diese Moleküle ein programmierter Zelltod (Apoptose) von Tumorgewebe befördert wird.

Um die Absorptionseigenschaften von Motexafin Gadolinium zu analysieren, wurden UV/Vis-Spektren in der Gasphase und in der wässrigen Phase unter Verwendung von vier Dichtefunktionalen mit unterschiedlichem Anteil an Hartree-Fock-Austausch berechnet: BP86, M06, B3LYP und CamB3LYP. Die Berechnungen wurden mittels der zeitabhängigen Dichtefunktionalthe-

orie (Time Dependent Density Functional Theory) durchgeführt. Hierbei wurde die Struktur der and den berechneten Anregungen beteiligten Molekülorbitale im Detail analysiert und insbesondere die Eignung der Funktionale für die Beschreibung möglicher (long-range) Charge-Transfer-Übergänge diskutiert. Ein besondere Fokus liegt in diesem Zusammenhang auf der korrekten Beschreibung der Absorption im roten Spektralbereich, da Licht dieser Wellenlängen besonders gut vom Gewebe absorbiert wird, was für eine mögliche Anwendung in der photodynamischen Therapie besonders interessant ist. Ein detaillierter Vergleich der berechneten Gasphasenspektren und der berechneten Spektren in wässriger Lösung wurde vorgenommen und die Ergebnisse zu einem experimentellen Spektrum von Motexafin-Gadolinium in wässriger Lösung verglichen.