

Synthese antitumoraktiver Metallkomplexe mit Aspirin als Teilstruktur

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gerhard Rubner
aus Weiden.i.d.Opf.

März, 2011

- Gutachter: Prof. Dr. Ronald Gust
- Gutachter: Prof. Dr. Peter Surmann
- Disputation am 24. Juni 2011

„ Wer Dummheiten macht, dem sollten sie gelingen! “
Napoleon Bonaparte

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit vom Februar 2006 bis Februar 2010 am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin. Die Dissertation wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Ronald Gust angefertigt.

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bedanken bei

Herrn Prof. Dr. Ronald Gust für die Überlassung des interessanten, vielfältigen Themas, die große Freiheit bei der Bearbeitung, die anregenden wissenschaftlichen Diskussionen und das ausgezeichnete Arbeitsklima,

Allen Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises, die mir durch ihre Hilfs- und Diskussionsbereitschaft eine wertvolle Unterstützung waren,

Im Besonderen bei meiner Kollegin Kerstin Bendorf, für die Messung der COX Aktivität und mit deren Hilfe erst die Bedeutung der Zeise Salze erkannt wurde und bei Herrn Magnus Krüger, mit dessen Hilfe die HPLC Messungen erfolgten,

Univ. Doz. Dr. Brigitte Kircher von der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Universitätsklinik Innsbruck für die Unterstützung bei den Experimenten und für die Messung der Apoptoseaktivität,

Prof. Dr. Ulrich Abram vom Institut für Chemie Fachgruppe Anorganische Chemie der Freien Universität Berlin für die Röntgenkristallstrukturmessungen,

Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz vom Institut der Organischen Chemie zu Köln, für die angenehme und lehrreiche Zeit in Köln,

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Abteilung des Instituts für Pharmazie für die Aufnahme der Spektren sowie allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|-----------|
| 1 EINLEITUNG | 6 |
| 1.1 METALLKOMPLEXE IN IHRER ENTWICKLUNG..... | 6 |
| 1.2 PLATINKOMPLEXE ALS ZYTOSTATIKA..... | 7 |
| 1.3 NEBENGRUPPENMETALLKOMPLEXE ALS ZYTOSTATIKA..... | 8 |
| 2 ZIELSETZUNG | 9 |
| 3 DARSTELLUNG DER ARBEIT..... | 10 |
| 3.1 SYNTHETISIERTE VERBINDUNGEN..... | 11 |
| 3.1.1 Ruthenium-, Eisen- und Cobaltcarbonyl Verbindungen (1. Publikation)..... | 11 |
| 3.1.2 Thalliumcyclopentadienylkomplexe und daraus synthetisierte Metallcarbonylverbindungen (2. Publikation)..... | 16 |
| 3.1.3 Kupfer- und Silberkomplexe (3. Publikation)..... | 21 |
| 3.1.4 Anionische Komplexe vom Zeise Typ..... | 22 |
| 3.1.5 Dimere Zeise Verbindungen..... | 29 |
| 3.1.6 Experimenteller Teil zu den Zeise Salzen..... | 33 |
| 3.2 ERGEBNISSE & DISKUSSION..... | 41 |
| 3.3 AUSBLICK..... | 43 |
| 4 ZUSAMMENFASSUNG/ABSTRACT | 44 |
| 4.1 ZUSAMMENFASSUNG..... | 44 |
| 4.2 ABSTRACT..... | 44 |
| 5 LITERATURQUELLEN | 46 |
| 6 LEBENS LAUF | 51 |
| 7 POSTER UND PRÄSENTATIONEN..... | 51 |

1 Einleitung

1.1 Metallkomplexe in Ihrer Entwicklung

Seit Anfang des letzten Jahrhunderts werden Metallkomplexe in der Medizin genutzt: Man denke an das arsenhaltige Salvarsan, welches von Paul Ehrlich gegen Syphilis entwickelt wurde (siehe Abb.1). Dies war ein Meilenstein in der Bekämpfung dieser Krankheit,^[1] welche große Teile der Bevölkerung dahinraffte. Im 18. Jahrhundert versuchte man ebenfalls durch rein anorganische Metallverbindungen, wie z.B. dem Quecksilberoxid, diese Krankheit zu heilen.

Einige anorganische Metallsalze wie z.B. Kupfersulfat oder Silberchlorid werden zur Desinfektion verwendet.^[2] Pharmazeutisch von Bedeutung ist heutzutage sogar noch eine quecksilberhaltige Verbindung, das Thiomersal,^[3] welches in der Offizin in Rezepturen noch zum Einsatz kommt. Auch Silbernitratstifte zur Warzenbehandlung werden in den Apotheken vertrieben. Eisen wird als Nahrungsergänzungsmittel während der Schwangerschaft als Glycin Eisenkomplex in Ferro-Sanol® verkauft, da komplexiertes Eisen ein höheres Aufnahmevermögen im Darm besitzt.^[4] Der Eisenkomplex Natriumpentacyanonitrosylferrat findet Anwendung zur Bekämpfung von Bluthochdruck.^[5] Eine große Bedeutung haben Goldverbindungen im Kampf gegen Arthritis. Die anfangs verwendete Aurothioglucose wurde bald durch das später entwickelte Auranofin abgelöst.^[6] Der Wirkmechanismus von Auranofin ist im Übrigen noch ungeklärt. Man vermutet eine Interaktion des Metalls mit der Thiolgruppe der Aminosäure Cystein in der Kollagenase aus Neutrophilen, einem Zink-Enzym mit Cys-Liganden in der Metallbindungsstelle.^[7] Diese Tatsache spielt auch in später diskutierten Platinkomplexen eine wichtige Rolle, da ebenfalls Interaktionen des Platins mit schwefelhaltigen Aminosäuren als Ursache für den Wirkmechanismus zu diskutieren sind.^[8,9] Das Haupteinsatzgebiet von Metallkomplexen neben Diagnostik oder antiparasitärer Eigenschaften ist aber die Tumorthherapie.^[10]

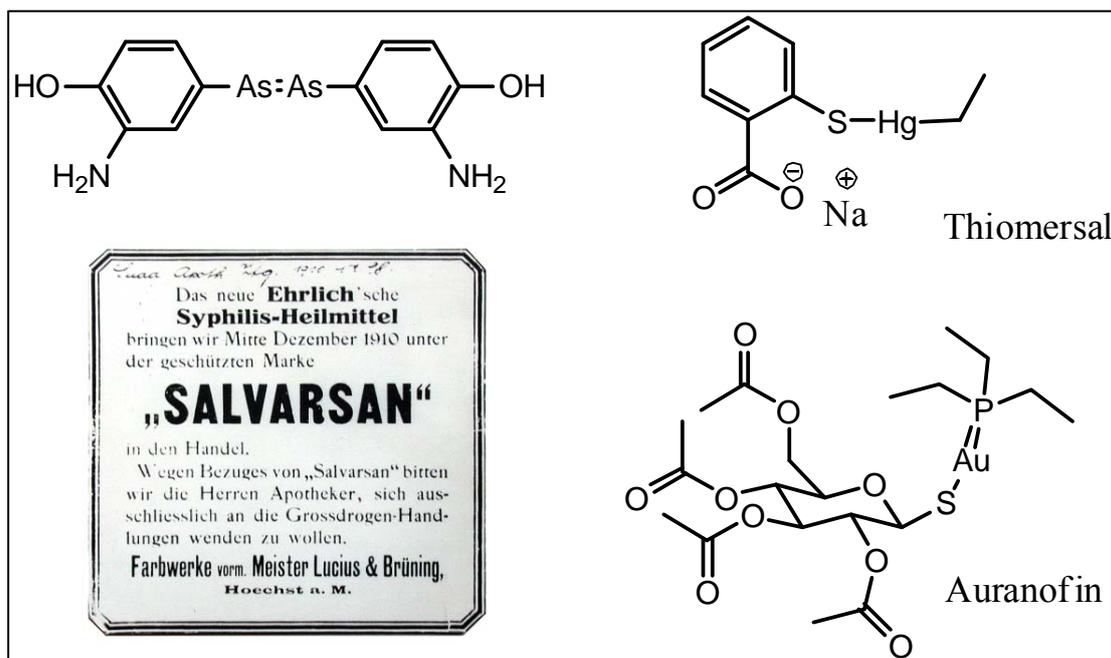


Abb. 1: Salvarsan, Thiomersal und das Rheumatikum Auranofin

1.2 Platinkomplexe als Zytostatika

Das bedeutendste metallhaltige Zytostatikum ist Cisplatin, welches von M. Peyrone 1845 entdeckt wurde. Seine antitumoralen Eigenschaften sind aber erst 1965 von Barnett Rosenberg beschrieben worden. Der Wirkmechanismus von Cisplatin wurde ebenfalls später erkannt.^[11] Cisplatin kann mit anderen Alkylantien verglichen werden, wobei es selektiv an zwei benachbarte Guanidinbasen jeweils in Position 7 bindet. Es wird selten in der Monotherapie, sondern bevorzugt in Kombination mit anderen „Nicht-Metallzytostatika“ wie Doxorubicin, Bleomycin und 5-Fluorouracil verwendet.^[12] Trotz der Erfolge mit Cisplatin wurden weitere Platinanaloga wie Carboplatin, Oxaliplatin oder sogar dem oral verfügbaren Satraplatin synthetisiert (Abb. 2). Man wollte vor allem die ersten Nebenwirkungen wie Erbrechen, Nierenversagen oder Nervenschädigung beseitigen und ein breiteres Wirkspektrum schaffen. Ein Ansatz war die labilen Chlorid Liganden durch andere Abgangsgruppen, wie Carboxylatgruppen zu ersetzen. Die höhere Stabilität des Komplexes ergab eine geringere toxische Wirkung. Dies führte zu Platinanaloga der Zweiten Generation wie cis-Diammin(1,1-cyclobutan-dicarboxylato)platin(II) (=Carboplatin). Allerdings hatten diese ein begrenztes Wirkspektrum.^[13, 14] Im Gegensatz zu den quadratisch-planaren Platin(II) Verbindungen, wiesen Platin(IV) Verbindungen eine höhere Stabilität in wässrigen Medien auf.^[15, 16] Diese Substanzen sind sogar oral verfügbar.

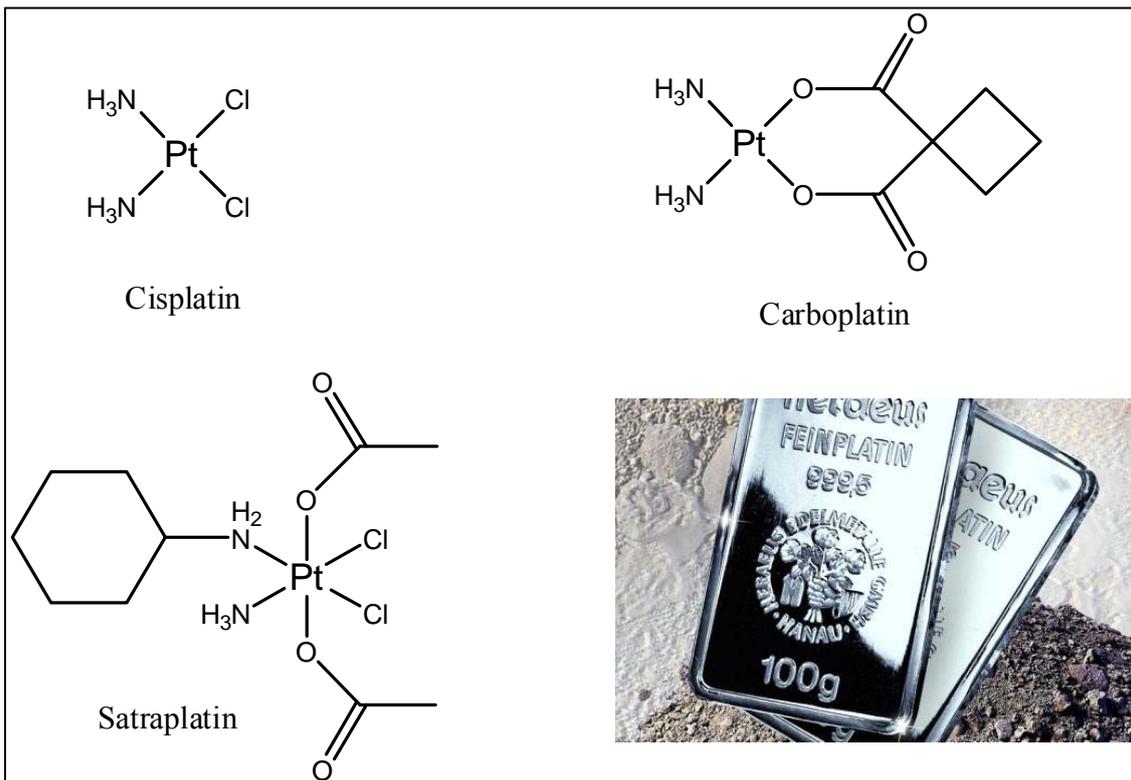


Abb. 2: Platinzytostatika

1.3 Nebengruppenmetallkomplexe als Zytostatika

Seit den 50er Jahren haben sich in der Medizinischen Chemie auch „Nicht-Platinkomplexe“ im Kampf gegen Krebs etabliert. Dies gilt vor allem für Komplexe des Nebengruppenelements Ruthenium, von denen sich einige in klinischen Studien befinden.^[17, 18] Ein Grund für die Entwicklung von Ru(II) und Ru(III) Komplexen mag ihr Liganden-Austausch-Verhalten sein, das ähnlich zu Pt(II) Verbindungen ist. In den 90er Jahren wurden zahlreiche zytostatische Amino Rutheniumkomplexe synthetisiert. 1998 entwickelten Capozzi und Mestroni einen geladenen Imidazolin Rutheniumkomplex, der vielversprechende Ergebnisse brachte und eine höhere Zytotoxizität als Cisplatin aufwies.^[19] Auch Eisenkomplexe vom Ferrocenyl-^[20] und Eisencarbonyltyp, Entwicklungen aus dem Arbeitskreis Schmalz, zeigten vielversprechende Ergebnisse an Mammakarzinom- und Melanomzellen. Ein weiteres Nebengruppenelement stellt Cobalt dar, dessen Alkincarbonylkomplexe sehr eingehend in unserem Arbeitskreis untersucht worden sind. Ihre Synthesen wurden erstmals von Greenfield beschrieben.^[21] Es handelt sich dabei um stark rotbraun

gefärbte Verbindungen, die aus der Umsetzung von Dicobaltoctacarbonyl mit einem entsprechenden Alkin erhalten werden kann. Unsere Leitstruktur „Co-ASS“ (siehe Abb. 3) wies ein hohes zytotoxisches Potential auf.^[22] Eine Wirkoptimierung durch Modifikation des organischen Liganden durch Schmidt und Keilitz war erfolglos.^[23, 24] Deshalb sollte im Rahmen dieser Arbeit der Einfluss des Metalls und der Anzahl der Carbonylliganden untersucht werden.

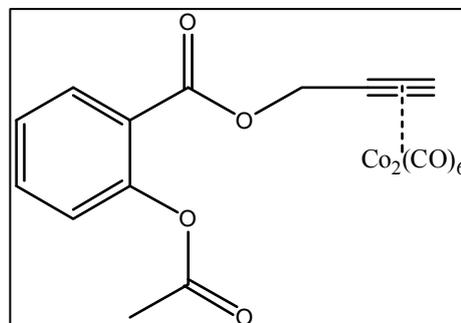


Abb. 3: Leitsubstanz „Co-ASS“

2 Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Bedeutung des Metall Clusters und der Alkin Cobaltbindung in der Leitstruktur Co-ASS untersucht werden. Dabei sollte Aspirin als Teilstruktur erhalten bleiben und mit koordinierbaren Strukturelementen, z.B. konjugierten Doppelbindungen oder Cyclopentadien kombiniert werden. Als Metalle kommen verschiedene Nebengruppenmetalle wie Molybdän, Mangan, Eisen oder Ruthenium zum Einsatz. Daneben konnte [Alkin] $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ durch höhere Cluster ersetzt werden. Neben diesen Neutralkomplexen wurden auch kationische Alkin Kupfer- bzw. Silberkomplexe sowie anionische Zeise Salze synthetisiert. Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag auf der Synthese und strukturellen Charakterisierung der Komplexe. Außer den Zytotoxizitätstests werden alle anderen in vitro Untersuchungen im Rahmen einer weiteren Doktorarbeit durchgeführt.

3 Darstellung der Arbeit

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in den folgenden Publikationen niedergelegt:

1. Gerhard Rubner, Kerstin Bendsdorf, Anja Wellner, Brigitte Kircher, Silke Bergemann, Ingo Ott, Ronald Gust. Synthesis and Biological Activities of Transition Metal Complexes Based on Acetylsalicylic Acid as Neo-Anticancer Agents. *J. Med. Chem.*, **2010**, 53 (19), 6889–6898.
<http://dx.doi.org/10.1021/jm101019j>
2. Gerhard Rubner, Kerstin Bendsdorf, Anja Wellner, Silke Bergemann, Ingo Ott, Ronald Gust. [Cyclopentadienyl]metalcarbonyl Complexes of Acetylsalicylic Acid as Neo-Anticancer Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45 (11), 5157–5163.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.028>
3. Gerhard Rubner, Kerstin Bendsdorf, Anja Wellner, Silke Bergemann, Ronald Gust. Synthesis, Characterisation and Biological Evaluation of Copper and Silver Complexes Based on Acetylsalicylic Acid. *Arch. Pharm.*, In Press.

Eine Publikation über die Ergebnisse der Zeise Salze befindet sich in Vorbereitung weshalb in diesem Fall eine ausführlichere Darstellung der Daten erfolgt.

4. Gerhard Rubner, Magnus Krüger, Sandra Meieranz, Kerstin Bendsdorf, Anja Wellner, Silke Bergemann, Ulrich Abram, Ronald Gust. Synthesis, Characterisation and Biological Evaluation of outrageous COX inhibiting Zeise Complexes. Manuskript in Vorbereitung

Um die vollständigen Publikationen zu lesen folgen Sie bitte den DOI Links.

3.1 Synthetisierte Verbindungen

Die Verbindungen dieser Arbeit können in vier Teile gegliedert werden:

1. Vierkernige Cobaltcarbonyl-, dreikernige Rutheniumcarbonyl- und ein- und dreikernige Eisenkomplexe.
2. Thalliumcyclopentadienylkomplexe und davon abgeleitete Molybdän-, Mangan-, Cobalt- und Rhodiumkomplexe.
3. Kationische Alkinkomplexe des Kupfers und Silbers.
4. Zeise Salze.

3.1.1 Ruthenium-, Eisen- und Cobaltcarbonyl Verbindungen (1. Publikation)

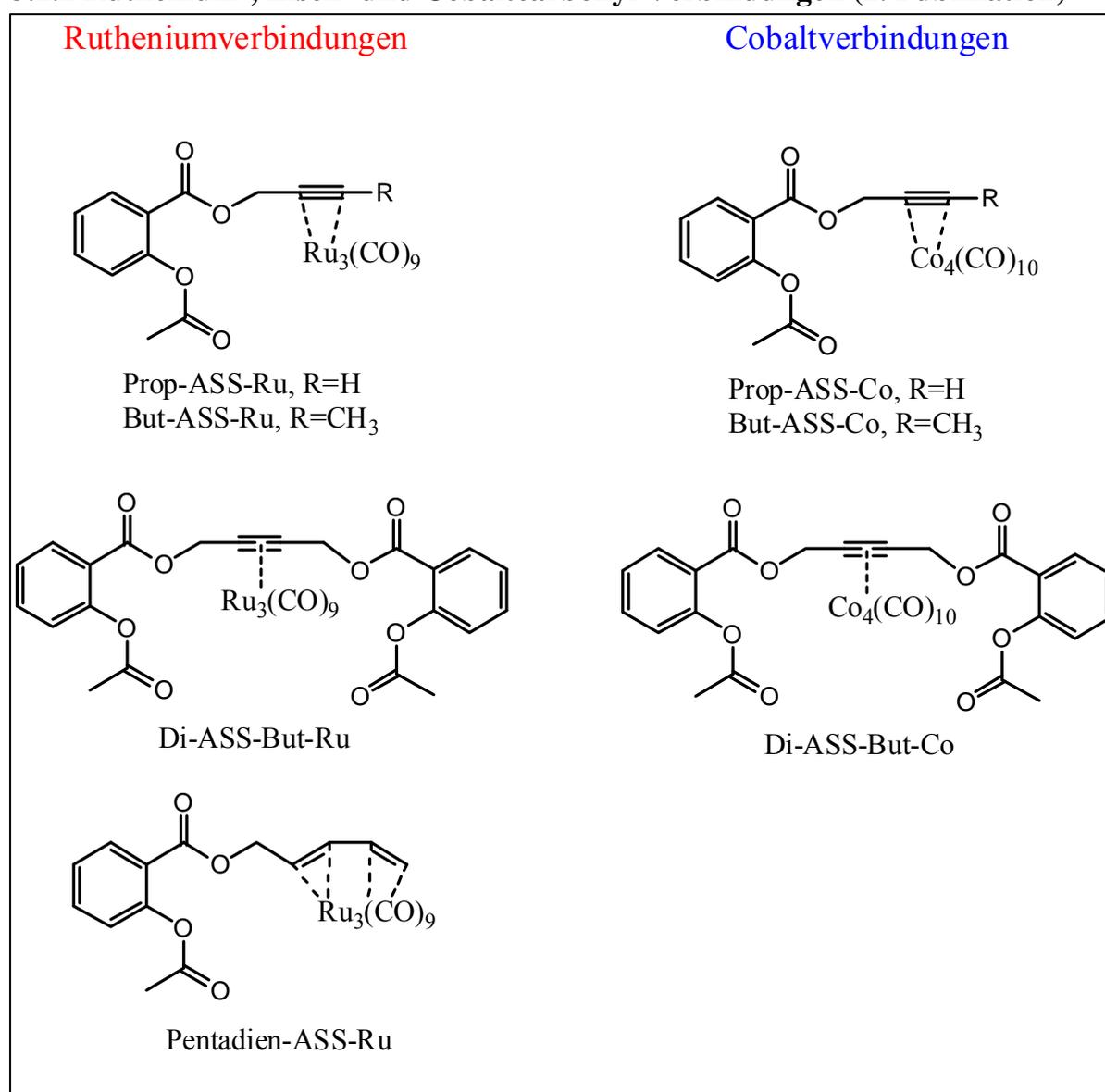


Abb. 4a: Alkynyl- und Alkadienylkomplexe von Ruthenium und Cobalt

Im ersten Schritt wurden die organischen Liganden ausgehend vom Säurechlorid des Aspirins und dem entsprechenden Alkohol des komplexierbaren Alkins oder Alkadiens synthetisiert. Das Säurechlorid wurde aus Aspirin und Thionylchlorid hergestellt und durch anschließende Destillation im Ölpumpenvakuum gereinigt.^[25, 26] Die Substanz kann über Monate gelagert werden und es wird keine Hydrolyse des Acetoxy Restes beobachtet.

Das Säurechlorid wird mit den entsprechenden Alkinolen oder Alkadienolen mit Pyridin als Hilfsbase zu den gewünschten Liganden umgesetzt. Das nicht käuflich erwerbbar Pentadienol wurde mittels einer Wittig Reaktion^[27] aus Bromessigester und Acrolein mit anschließender Reduktion erhalten.^[28] Alle organischen Liganden wurden vor der Komplexierung durch Umkristallisation oder Säulenchromatographie aufgereinigt.

Die Komplexierungen erfolgten in absoluten Lösungsmitteln unter Argongas-Atmosphäre.^[29] Die Rutheniumverbindungen Prop-ASS-Ru, But-ASS-Ru und Di-ASS-But-Ru wurden durch Rückflusskochen in Hexan (6 Stunden) aus Trirutheniumdodecacarbonyl und dem entsprechenden Alkin erhalten. Für die Synthese von Pentadien-ASS-Ru war eine deutlich längere Rückflussdauer von 18 Stunden erforderlich. Trotzdem wurden im Allgemeinen nur sehr geringe Ausbeuten von circa 5 % erhalten. Nicht umgesetzte Edukte^[30, 31] wurden säulenchromatographisch abgetrennt und konnten wiederverwendet werden.

Die Charakterisierung der Komplexe erfolgte durch IR, MS, NMR und CHN. Die EI-MS Spektren wiesen allerdings zumeist unvollständige $\text{Ru}_3(\text{CO})_x$ Cluster auf. Erst im ESI-TOF Spektrum konnte die komplette $\text{Ru}_3(\text{CO})_9$ Struktur bestätigt werden. Dieses Verhalten der Cluster wurde bereits von Bruce et al. im Jahr 2000 sehr gut beschrieben.^[32] Im NMR-Spektrum von Prop-ASS-Ru ist ein Tieffeldshift des Alkinprotons um 4 ppm zu beobachten, was einen Rutheniumhydridokomplex, wie er in der Literatur auch beschrieben ist,^[33] ausschließen sollte.

Charakteristische Schwingungsbanden der metallgebundenen Carbonyle sind im Bereich zwischen 1950 und 2090 cm^{-1} und um 1860 cm^{-1} zu finden, anhand derer sich auch verbrückte und terminale Carbonyle unterscheiden lassen.

Die Synthese der tetrameren Cobaltcarbonyle erfolgte aus $\text{Co}_4(\text{CO})_{12}$ und dem entsprechenden Alkinderivat.^[34] Nach 3 tägigem Rühren zeigte eine Veränderung der Farbe von braun nach blau die erfolgreiche Reaktion an.

Im IR Spektrum von Prop-ASS-Co konnten neben den 3 typischen Co-CO Schwingungen zwischen 2030 und 2090 cm^{-1} für terminale Carbonyle^[24] auch verbrückte Carbonyle^[35] (1860 cm^{-1}) nachgewiesen werden.

Die 400 MHz ^1H -NMR-Spektren zeigen aufgrund des Paramagnetismus des Cobalts nur stark verbreiterte Signale, die in der Regel nicht auswertbar sind. Nur eine Aufnahme bei einer Feldstärke von 700 MHz ermöglichte eine Abschätzung der Signallagen. Wie bei den Rutheniumkomplexen wurde ein Tieffeldshift von ca 3.6 ppm für das Alkinproton beobachtet.

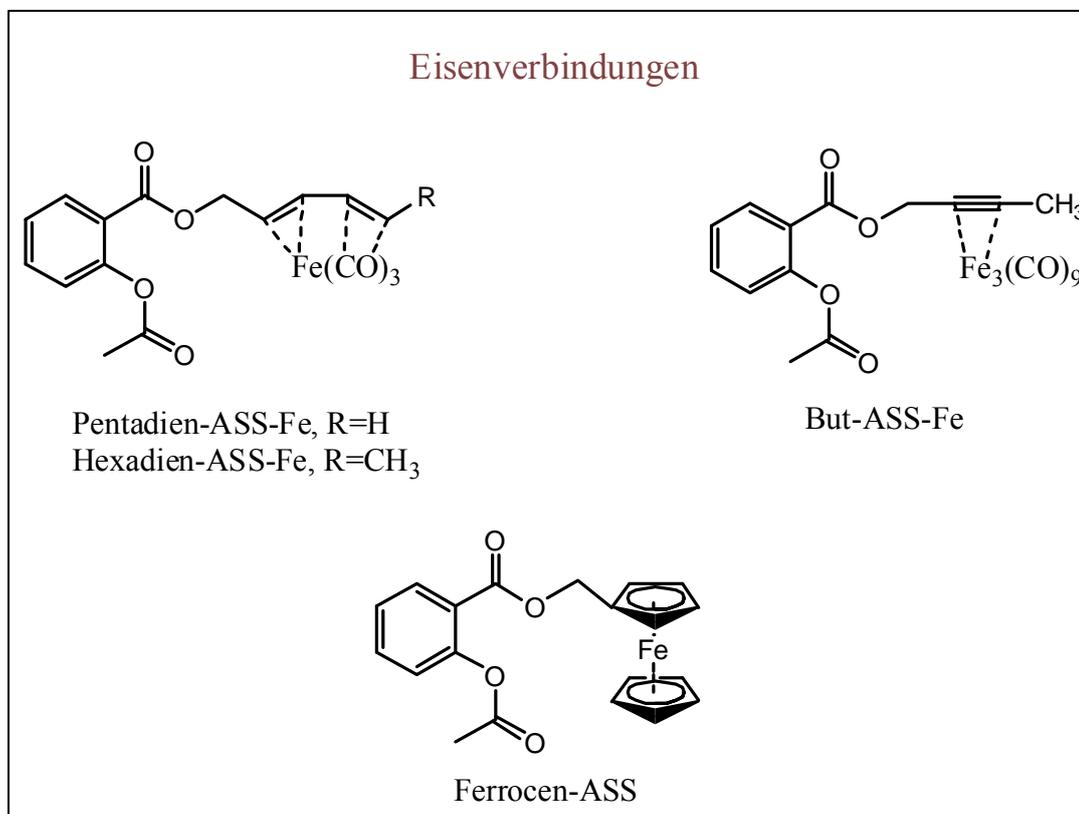


Abb. 4b: Alkadienyl-, Alkinyl- und Ferrocenylkomplexe

Von Interesse sind weiterhin Eisenkomplexe, da sie bei einem späteren Upscaling geringere Kosten verursachen.

Die Synthese der [Butadien]tricarboneisenkomplexe^[36] erschien sehr hoffnungsvoll, da bereits zytotoxische Spezies hiervon in der Literatur beschrieben sind.^[37] Die Synthese dieser Komplexe kann durch direkte UV-Bestrahlung der Reaktionsmischung aus $\text{Fe}(\text{CO})_5$ und dem Alkadien erfolgen^[38] oder durch Umsetzung des Alkadiens mit $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$, das frisch hergestellt wird.^[39] Als Lösungsmittel kommen laut Literatur Ether, THF oder Toluol in Frage. Das Kochen unter Rückfluss in Ether lieferte nach 3 Tagen die besten Ergebnisse mit Ausbeuten von über 25 %. Die säulenchromatographische Reinigung der Substanzen führte zu einem hellgelben kristallinen Feststoff. Die Verbindungen sind extrem thermolabil und zerfallen bei Temperaturen über 50°C zu Eisenoxid und den Liganden weshalb eine Lagerung bei -20°C nötig ist.

Die ^1H -NMR Spektren weisen keine verbreiterten Signale auf. Eine Verschiebung der Alkenwasserstoffe der Komplexe im Vergleich zu den Liganden ist literaturbekannt.^[36, 40] In Abbildung 5 ist das ^1H -NMR-Spektrum von Hexadien-ASS-Fe und seinem freien Liganden Hexadien-ASS dargestellt.

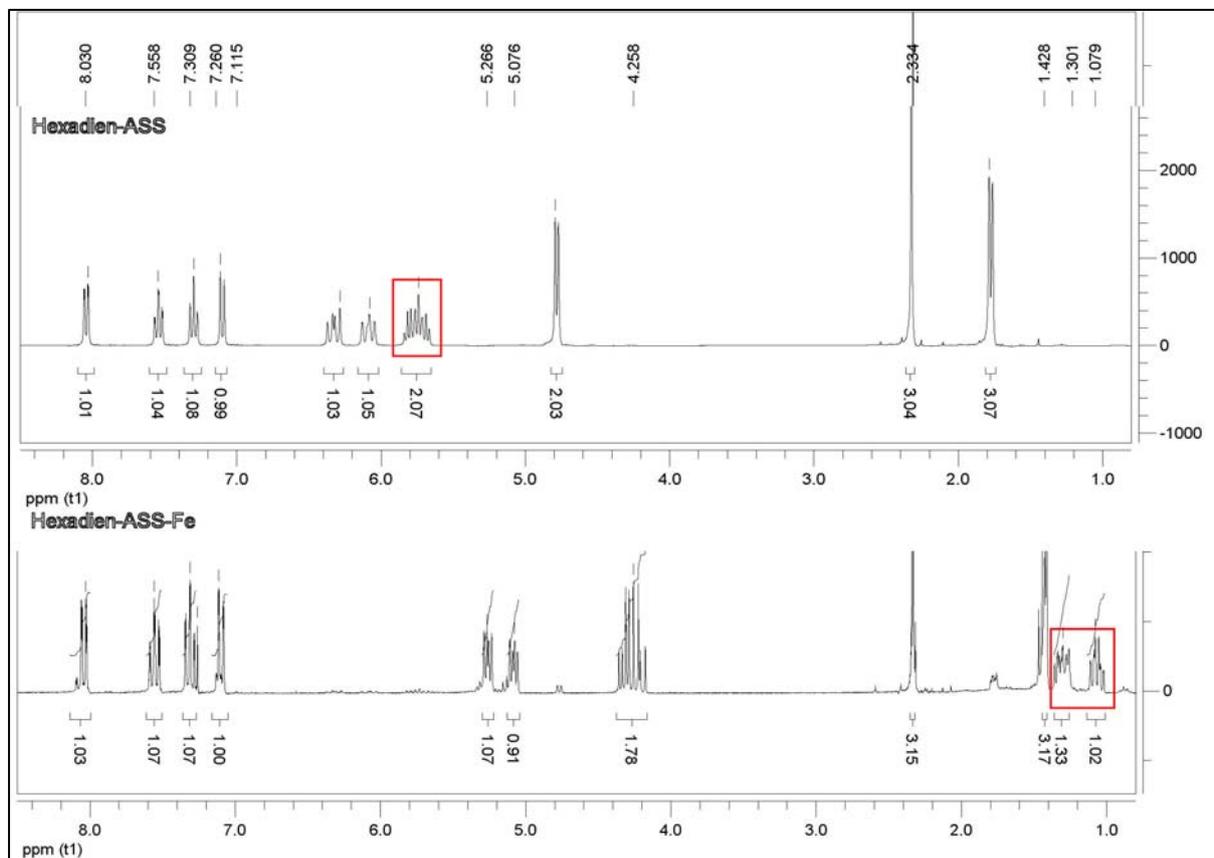


Abb. 5: Überlagerte NMR Spektren von Hexadien-ASS und Hexadien-ASS-Fe

Wie in Abbildung 5 zu erkennen ist, verschieben sich die Alkenwasserstoffe am C2 und C4 des Liganden von 5.7 ppm auf 1.3 und 1.1 ppm im Komplex. Die C3-H und C4-H ergaben einen geringeren Shift von $\delta = 6.3$ bzw. 6.1 nach $\delta = 5.3$ und 5.1 . Die C6-Wasserstoffe der Methylgruppe einen Shift von 1.8 ppm auf 1.4 ppm und die beiden C1-Wasserstoffe einen Shift von 4.8 ppm auf 4.3 ppm.

Alkin Eisenkomplexe wurden bereits Anfang der 90er Jahre von Sappa und Gervasio beschrieben.^[41] Sie isolierten verschiedene Komplexe in unterschiedlichen Farben mit unterschiedlicher Anzahl an Liganden. Sie erhielten allerdings lediglich Ausbeuten unter 2 %. Deutlich bessere Ausbeuten wurden bei Verwendung des Katalysators Trimethylamin-N-oxid erhalten.^[42] Da diese Substanz stark hygroskopisch ist und bei der Lagerung einer allmählichen Zersetzung unterliegt, wurde sie jeweils frisch hergestellt. Hierzu wird Trimethylamin mit Wasserstoffperoxid oxidiert und aufgearbeitet.^[43] Eine Sublimation im Ölpumpenvakuum ist dringend erforderlich um die kristallwasserfreie Modifikation zu

erhalten. Das Trieisendodecacarbonyl, welches für die Reaktion zu den Alkinkomplexen benötigt wird, wurde ebenfalls frisch synthetisiert, da dieses sehr luftempfindlich ist.^[44]

Im Rahmen dieser Arbeit wurden mehrere Methoden erprobt. Das Erhitzen des Reaktionsansatzes in absolutem Toluol auf 111 °C über einen Zeitraum von 5 Minuten ergab, wie von Sappa beschrieben, nur Spuren des Produkts. Die Verwendung von absolutem Pentan bei deutlich niedrigerer Siedetemperatur von 40 °C über einen Zeitraum von 3 Tagen unter Verwendung des Katalysators Trimethylamin-N-oxid erbrachte die besten Ergebnisse. Trotzdem konnte Prop-ASS nicht komplexiert werden. Di-ASS-But erbrachte sehr geringe Ausbeuten von 0.1%. Nur mit But-ASS konnten Komplexe im Milligrammaßstab erhalten werden.

Reinigt man das Rohprodukt an Kieselgel mit einem Gradienten aus Petrolether und Diethylether konnte mit reinem Petrolether Trieisendodecacarbonyl und Spuren von $\text{Fe}(\text{CO})_5$ und $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ eluiert werden. Durch Zusatz von Diethylether konnte braunes But-ASS-Fe und darauf folgend orangefarbenes zweiligandiges Di(But-ASS)-Fe erhalten werden. Diese Komplexe waren sehr temperaturempfindlich.

Als weiteres Eisenderivat wurde Ferrocen-ASS synthetisiert, welches eine hohe Stabilität aufweist. Zuerst wurde Ferrocencarbinol aus Ferrocen, Formaldehyd und Schwefelsäure hergestellt.^[45] Als Produkte dieser Reaktion konnten das monoformylierte als Hauptprodukt und das doppelt formylierte Produkt in Spuren erhalten werden. Eine Veresterung des Mono-

Produkts mit 2-Acetylsalicylsäurechlorid lieferte Ferrocen-ASS in hohen Ausbeuten. Diese Substanz kristallisiert aus Diethylether in kompakten gelben Nadeln die eine Charakterisierung durch Röntgenkristallstrukturanalyse ermöglichten.^[46-48]

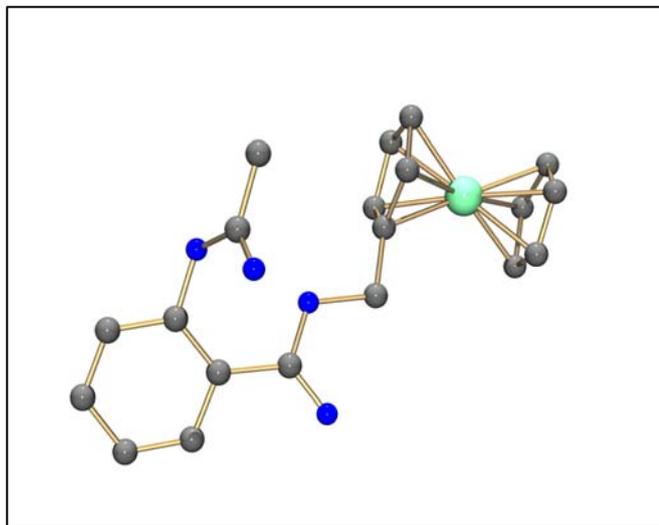


Abb. 6: Kristallstruktur von Ferrocen-ASS

Eine weitere Idee war die Komplexierung des kompletten Aromaten des Aspirins mit Chromhexacarbonyl. Es gibt drei literaturbekannte Methoden hierfür. Bei der Thoma Methode^[49] komplexiert man den Aromaten in einer dreistündigen Reaktion in Dekalin als Lösungsmittel bei 180°C und Butylacetat als Katalysator. Die zweite Methode stammt von Rausch und Mahaffy,^[50] welche als Lösungsmittel Dibutylether verwenden und bei einer geringeren Temperatur und THF als eine Art Katalysator arbeiten. Die dritte Methode ist eine sehr schonende Methode.^[51] Man komplexiert zuerst Naphthalin und verwendet dieses Chromnaphthalin als $\text{Cr}(\text{CO})_3$ Überträger. Die letzte Übertragungsreaktion wird in Diethylether unter Rückfluss durchgeführt. Leider führte keine der Reaktionen mit Aspirin zum gewünschten Produkt. Größere Mengen an grünem Chrom(III)oxid fielen im Reaktionsansatz aus. Ein Grund hierfür mag die hohe Säureempfindlichkeit der Chromcarbonyle sein, welches per se nicht mit den sauren Eigenschaften des Aspirins einhergeht.

3.1.2 Thalliumcyclopentadienylkomplexe und daraus synthetisierte Metallcarbonylverbindungen (2. Publikation)

Die aromatische C5 Einheit des Cyclopentadiens ist in sehr vielen Metallkomplexen wiederzufinden^[52] und es gibt auch diverse zytotoxische Komplexe mit „Cp“-Einheit.^[53] Anfangs der 80er Jahre arbeiteten Conway und Rausch mit unsubstituierten Thallocen und entwickelten eine Methode zu einer Ummetallierung des Thalliums durch eine Vielzahl anderer Metalle.^[54] Diese Methode wurde von Fernandes und Royo auf eine substituierte Zuckerspezies mit Erfolg übertragen.^[55] Die Strategie beruht darauf, einen Cp-Ring in das Molekül einzuführen und diesen mit Thalliummethylat zu komplexieren. Dieser Thallium-Cp-Komplex stellt eine Art Mutterverbindung für weitere Metallkomplexe dar, die alle auf dieselbe Art dargestellt werden: Der Thalliumkomplex wird mit einem Halogenmetallcarbonyl z.B. Brommanganpentacarbonyl versetzt, wobei sich das Thallium des Komplexes mit dem Brom zu schwerlöslichem Thalliumbromid verbindet und das Mangancarbonyl die Cp-Einheit des organischen Körpers komplexiert. Dies eröffnete dieser Arbeit eine Möglichkeit ausgehend von einer Mutterverbindung im letzten Schritt durch eine Einstufenummetallierung eine Vielzahl von Komplexen zu erhalten.

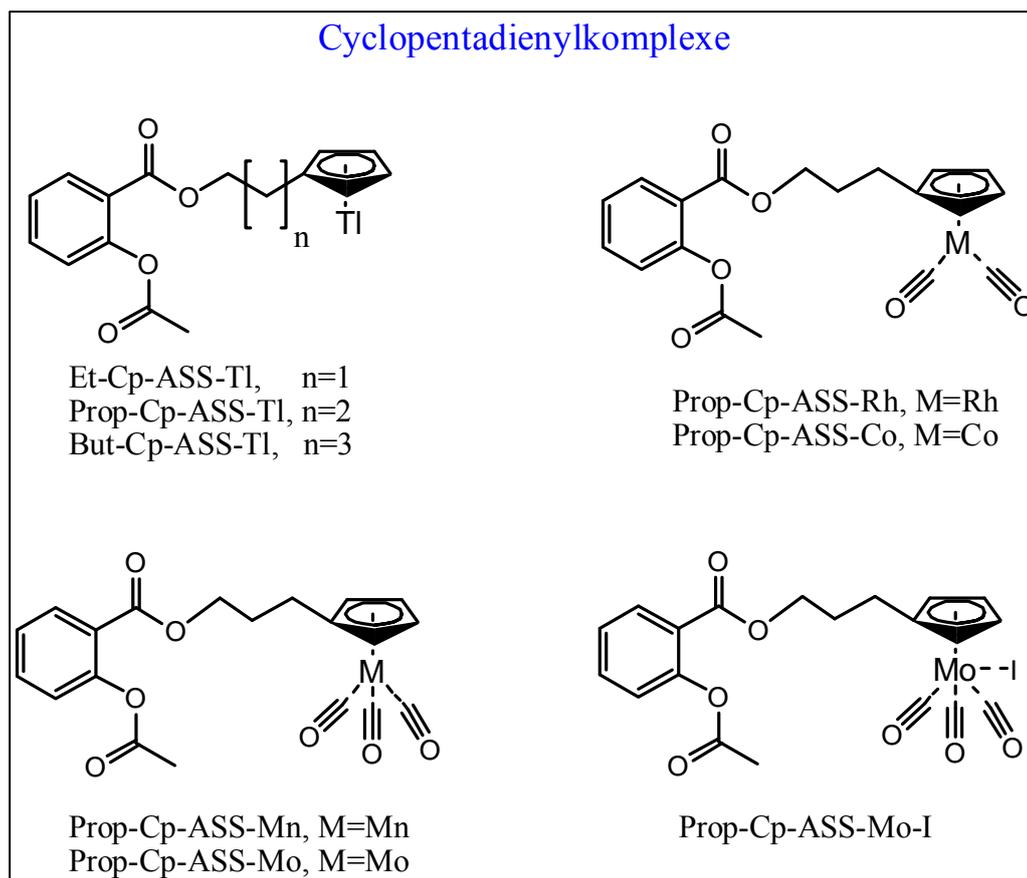


Abb. 7: Cyclopentadienylkomplexe

Um das Projekt zu verwirklichen, war zunächst die Synthese einer „Cp“ Alkoholkomponente nötig, die anschließend auf die übliche Prozedur mit 2-Acetylsalicylsäurechlorid zum Ester weiter umgesetzt werden konnte. Die Darstellung von „Cp“ Alkanolen wird in der Literatur durch die Substitution von Halogenatomen an Bromalkanolen durch Natriumcyclopentadienid beschrieben.^[56]

Es wurden in dieser Arbeit unterschiedliche Kettenlängen eingesetzt, um festzustellen, ob die Distanz des komplexierten Bereichs vom Aspirinteil einen Einfluss auf Zytotoxizität und COX-Hemmung haben würde. Zuerst wurde eine Propyl Einheit gewählt, da diese Synthese mehrfach in der Literatur beschrieben ist. Für diese Reaktion wurde frisch destilliertes Cyclopentadien in THF mit NaH deprotoniert und mit 3-Brompropanol umgesetzt. Aus Kostengründen wurde 3-Chlorpropanol zurückgegriffen, welches ebenfalls das gewünschte Produkt in derselben Ausbeute ergab. Die Aufreinigung erfolgte mittels Destillation im Ölpumpenvakuum. Auch die Synthese des entsprechenden Butylanalogons gelang auf dieselbe Art, allerdings mit einer Ausbeute von nur 9 %. Die Darstellung des Ethylderivats gestaltete sich jedoch als sehr viel schwieriger. Versuche mit Sodocen das Halogenatom in 2-Chlorethanol, 2-Bromethanol oder 2-Iodethanol selektiv zu substituieren misslang. Es wurde jedesmal Bis(cyclopentadienyl)ethan isoliert. Der Erfolg stellte sich erst mit der von Schröder

und Zimmermann entwickelten Methode ein,^[57] bei der Cyclopentadien in tert. Butanol mit Kaliumbutylat und Ethylenoxid umgesetzt wird.^[58] Nach entsprechender Aufarbeitung und Destillation erhielt man Cyclopentadienylethanol.

Da Cyclopentadienylmethanol nur in der Gasphase existent ist, gestaltete sich die Synthese des „Cp“ Methylderivats als schwieriger. Der einzige bestehende Ansatz war, das Molekül von der Aspirinseite her aufzubauen, d.h. Aspirin an der Carbonsäurefunktion zu Chlormethylieren und anschließend das Chlor mit Sodocen zu substituieren. Diese Reaktion ist mit Zinkchlorid oder Zirkonium(IV)chlorid in der Literatur beschrieben.^[59] Die Umsetzung von Aspirin mit Trioxan und Zirkoniumchlorid erbrachte auch das gewünschte Produkt. Jedoch schlugen alle Versuche fehl, das Chlorid durch Cyclopentadien zu ersetzen. Das Sodocen griff nicht nur das Chlorid an, sondern auch die Acetoxygruppe des Aspirins.

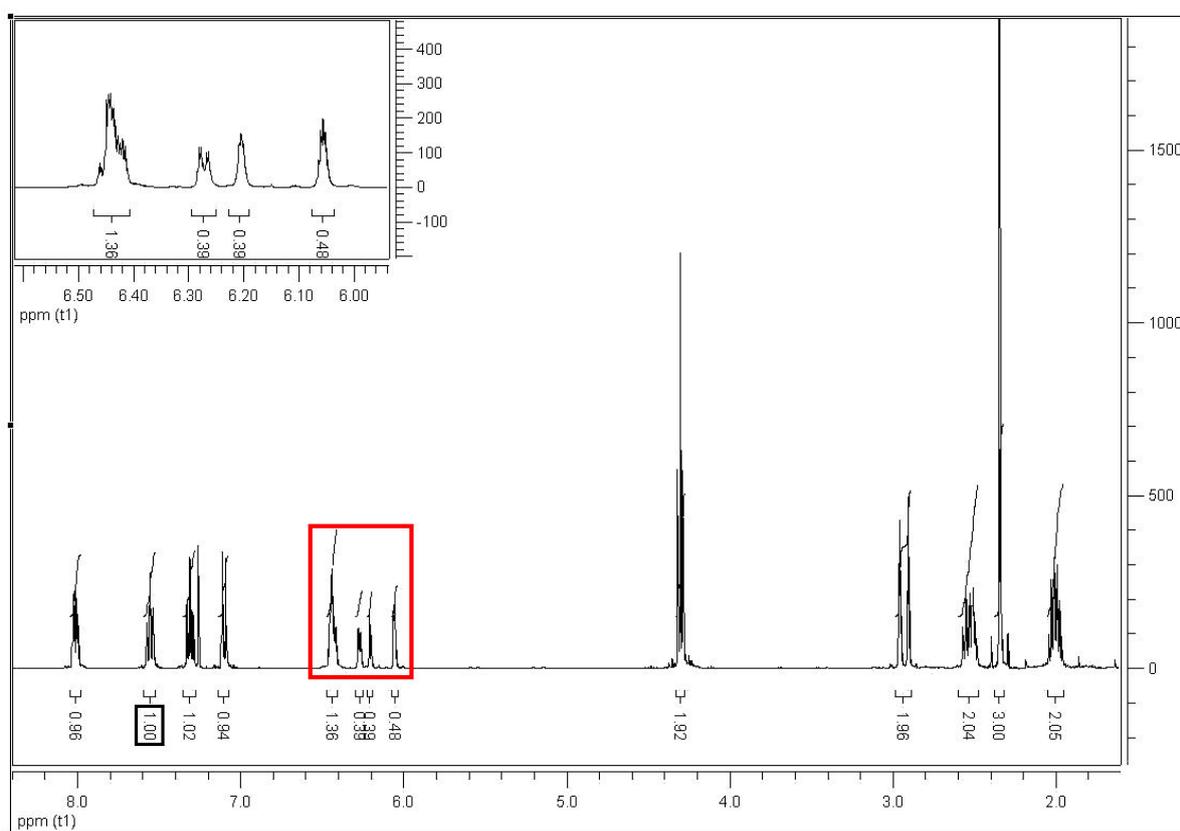


Abb. 8: NMR-Spektrum des Liganden Prop-Cp-ASS

Die jeweiligen Alkohole wurden mit dem Säurechlorid des Aspirins weiter verestert. Die erhaltenen Liganden wurden durch Säulenchromatographie aufgereinigt. Man erhielt Positionsisomere des Cyclopentadiens, da jenes in 2 oder 3 Position des Fünfrings mit der Alkylkette verknüpft sein kann (siehe Abb. 8). Diese Isomere konnten bereits auf der Stufe der jeweiligen Alkohole beobachtet werden. Erst nach der Komplexbildung erhält man die aromatische Struktur zurück. Diese entstand mit Thalliummethylat bei -30°C in einer Hexan/Diethylether Mischung, wobei die Komplexe ausfielen und als beige Pulver isoliert

werden konnten. Die Intermediate wiesen allerdings eine sehr schlechte Löslichkeit auf, weshalb ihre Charakterisierung mittels hochaufgelöster Masse und CHN erfolgte. Prop-Cp-ASS-Tl wurde zur weiteren Ummetallierung gewählt, da es das höchste zytotoxische Potential und die höchste COX-Hemmung aufwies. Das Manganderivat Prop-Cp-ASS-Mn wurde aus Brommanganpentacarbonyl und Prop-Cp-ASS-Tl in THF als Lösungsmittel erhalten. Analog hierzu wurde Prop-Cp-ASS-Rh und die für diese Arbeit sehr wichtige Cobaltverbindung Prop-Cp-ASS-Co synthetisiert.^[60, 61] Die Ergebnisse der Zelltestungen konnten direkt mit den Ergebnissen von „Co-ASS“ und dem tetrameren Cobaltkomplex Prop-ASS-Co verglichen werden, um die Bedeutung der Dreifachbindung zu klären. Lediglich die Synthese der Molybdänpräparate erfolgte anders als bisher beschrieben. Hierzu wurde der Ligand direkt mit $\text{Mo}(\text{CH}_3\text{-CN})_3(\text{CO})_3$ in Toluol für 3 Stunden umgesetzt. Ein Teil dieser Lösung wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet und man erhielt orangefarbene Nadeln des Prop-Cp-ASS-Mo.

Der andere Teil der Lösung wurde einrotiert und in Dichlormethan mit Iodoform für 30 Minuten zur Reaktion gebracht. Nach chromatographischer Aufarbeitung erhielt man tiefrote Nadeln des Prop-Cp-ASS-MoI.

Diese Molybdän Komponenten ergaben leider aufgrund des stark paramagnetischen Effekts des Metalls kein auswertbares NMR-Spektrum. Dies betraf auch die Manganverbindung. Lediglich das Cobaltderivat und vor allem das Rhodiumderivat ergaben aussagekräftige Spektren. Aus den Spektren kann auch entnommen werden, dass in den Verbindungen eine Aromatizität vorliegt (siehe Abb. 9).

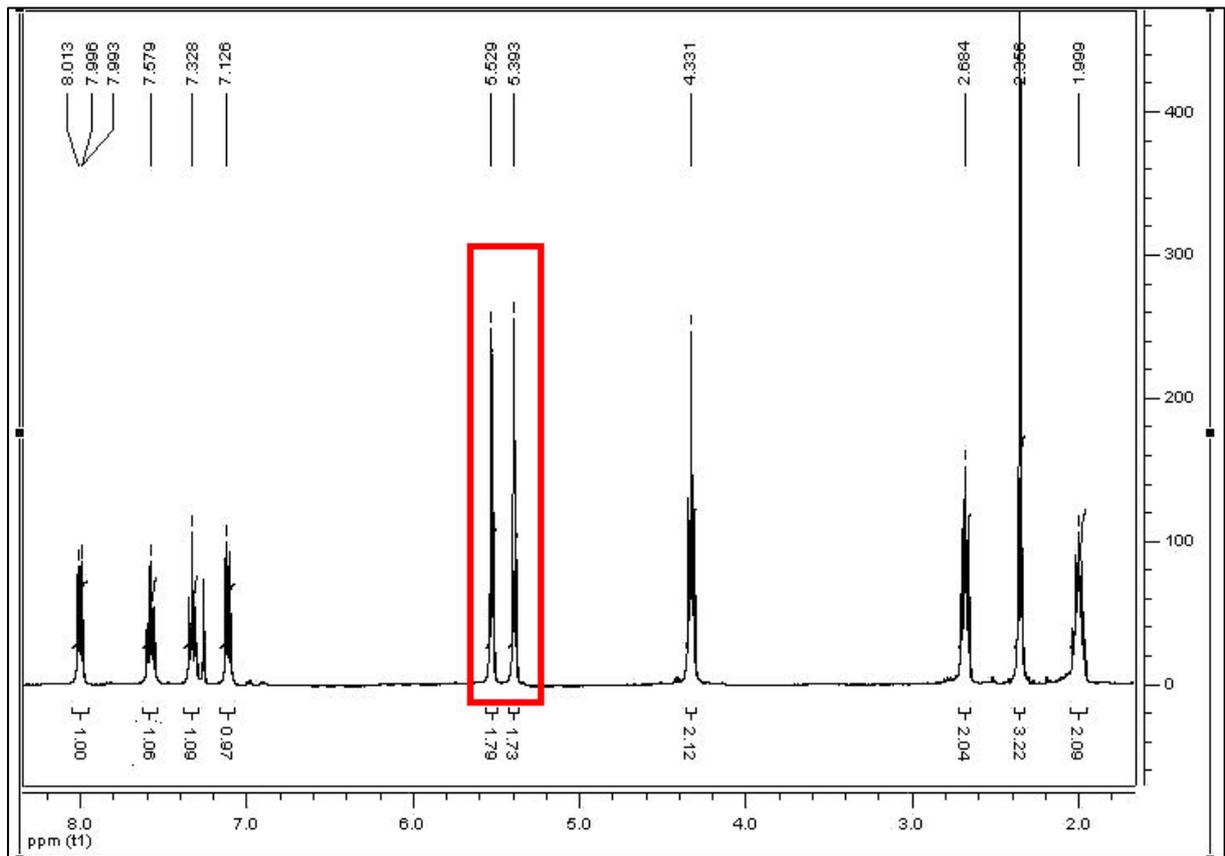


Abb. 9: Spektrum von Prop-Cp-ASS-Rh

3.1.3 Kupfer- und Silberkomplexe (3. Publikation)

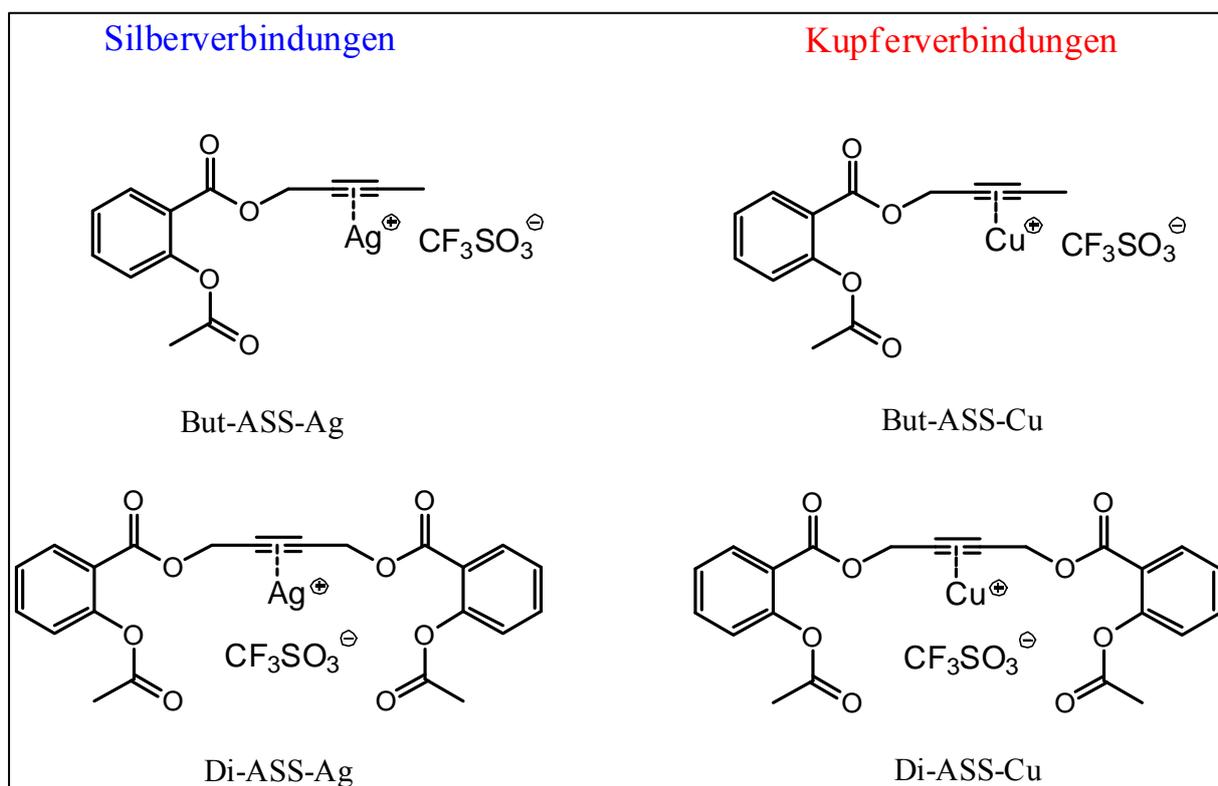


Abb. 10: Silber- und Kupferkomplexe mit Triflatanionen

Hintergrund war die Synthese hydrophilerer Komplexe mit salzartigem Charakter. Die Möglichkeit der Komplexierung einer Dreifachbindung mit Silber- oder Kupfertriflat ist bereits von Featherstone und Sorrie 1964 beschrieben worden.^[62] Lewandos und Gregston verglichen verschiedene Anionen in Bezug auf Stabilität der Komplexe. Sie fanden heraus, dass Triflat als Gegenion den stabilsten Komplex ergibt.^[63] Die Heidelberger Gleiter und Nuber untersuchten diese Silber- und Kupferkomplexe detailliert mittels NMR und präsentierten sogar Röntgenkristallstrukturen der Verbindungen.^[64] Ein Nachteil dieser Salze ist allerdings, dass sie nicht per Säulenchromatographie aufgereinigt werden können. Sämtliche Aufreinigung muss durch Kristallisationsvorgänge geschehen.

Als Alkin Liganden standen in dieser Arbeit Prop-ASS, But-ASS und Di-ASS zur Verfügung. Auf Prop-ASS wurde verzichtet, da es mit Silbersalzen hochexplosive Silberacetylide bilden kann. Als Lösungsmittel für die Synthese diente THF. Die Reaktion erfolgte bei Raumtemperatur über 3 Stunden. Die Silberprodukte waren in THF schwerer löslich als die Kupferkomplexe, weshalb sie in einer hohen Reinheit als weiße Pulver bereits aus dem Reaktionsansatz ausfielen. Zu den Lösungen der Kupfersalze wurde solange Diethylether zugegeben bis sich die Lösung trübte. Anschließend erfolgte die Kristallisation im Eisfach.

Sämtliche Produkte waren in DMSO, DMF und Alkoholen leicht löslich. Die Silbersalze waren sehr lichtempfindlich, weshalb eine lichtgeschützte Lagerung dringend erforderlich war. Die weißen Silbersalze verfärbten sich im Laufe von Monaten leicht gräulich, was auf den Zerfall zu elementarem Silber deutete. Dies konnte auch per HPLC nachgewiesen werden, da man den freien Liganden im Zerfallsprodukt fand.

Eine Charakterisierung der Komplexe war mittels NMR, MS und CHN möglich. Im Gegensatz zu den Metallcarbonylen waren geringere Shifts durch die Komplexierung im ^1H -NMR festzustellen. Während die Silbersalze fast keine Verschiebung aufwiesen (z.B. erfährt die Methylengruppe im Di-ASS nur einen Shift von 4.94 zu 4.97 ppm nach der Komplexierung), wurden die Kupfersalze um 1.8 ppm verschoben waren. Die Methylgruppe von But-ASS-Cu wurde um 2.00 ppm tieffeldverschoben.

3.1.4 Anionische Komplexe vom Zeise Typ

Das Kaliumtrichloridoethylenplatinat war die allererste metallorganische Verbindung, welche vom Dänen Wilhelm Christopher Zeise im Jahre 1827 entdeckt wurde. Er erhielt sie nach Erhitzen von Kaliumtetrachloroplatinat in Ethanol. Er publizierte dies in den Annalen der Physik und Chemie von 1831, wovon ein Auszug in Abb. 11 zu sehen ist. Die Synthese von Kaliumtrichloridoethylenplatinat wird heutzutage entweder großtechnisch unter Verwendung von Ethengas unter hohem Druck erzeugt oder im Labormaßstab mittels Durchfluten einer Kaliumtetrachloroplatinat Lösung mit Ethen und Zinn(II)chlorid als Katalysator.

ANNALEN
DER PHYSIK UND CHEMIE.

JAHRGANG 1831, VIERTES STÜCK.

I. *Von der Wirkung zwischen Platinchlorid und Alkohol, und von den dabei entstehenden neuen Substanzen;*

von W. C. Zeise.

Professor der Chemie an der Universität zu Kopenhagen.

(Aus der vom Verfasser übersandten Abhandlung: *De chlorido platinumae et alcohole vini sese invicem permutantibus nec non de novis substantiis inde oriundis commentatio, qua festo academico mense novembri A. 1830 celebrato prolusit Dr. W. C. Zeise etc.* frei und mit einigen Abkürzungen übersetzt.)

Wenn man erwägt, wie kräftig das Chlor auf den Alkohol wirkt, und wie schwach dessen Verwandtschaft zum Platin ist, so kann es sicher nicht auffallend seyn, daß auch das Chlorplatin gewissermaßen das Chlor hierin nachahmt. Der Grund aber und das Ergebnis dieser Einwirkung ist nicht so leicht zu errathen. Denn es lehren die Versuche, welche ich vortragen werde, daß hierbei fast kein Aether, sondern eine neue Substanz, bestehend aus Platin, Chlor, Kohlenstoff und Wasserstoff gebildet wird.

Die älteren Versuche über die Wirkung zwischen dem Alkohol und den Metallchloriden waren alleinig darauf gerichtet, ob sich Aether gewinnen lasse; es ist daher

Annal. d. Physik. B. 97. St. 4. J. 1831. St. 4.

33

Abb. 11: Annalen der Physik und Chemie 97, 1831

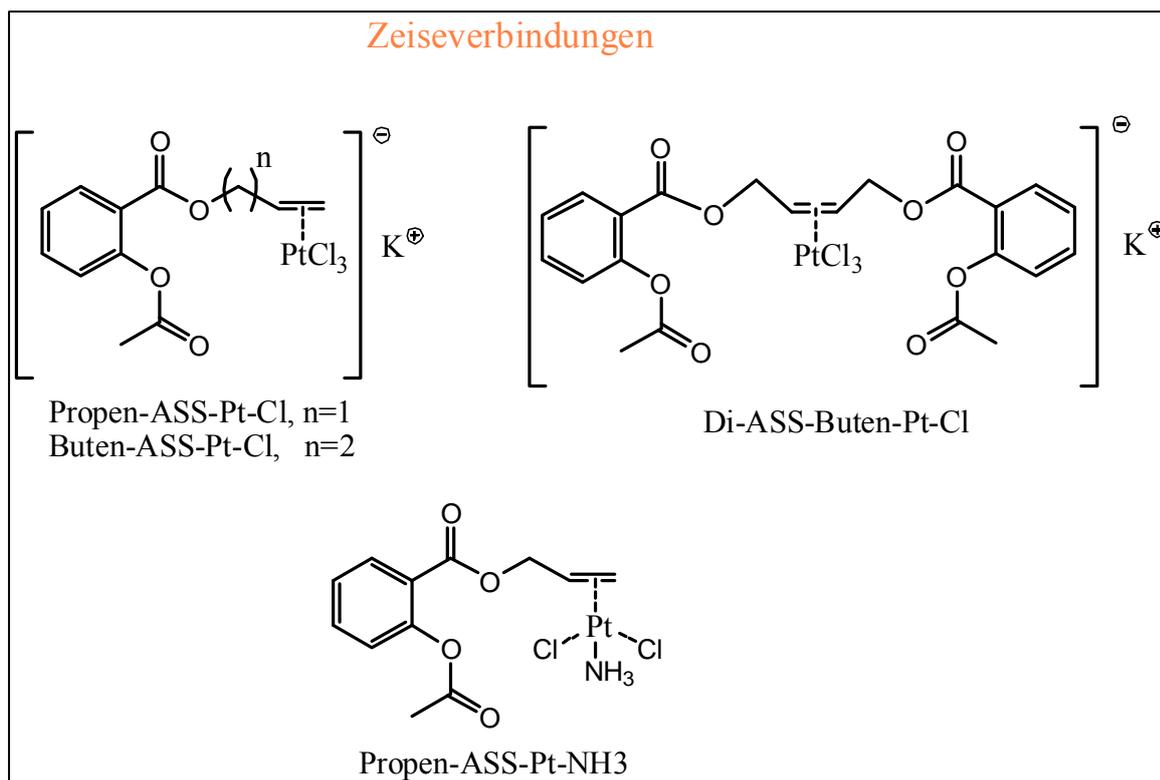


Abb. 12: Mononukleare Zeiseverbindungen

Früher wurden Alken Platinkomplexe durch Komplexierung von Alkenen mit Kaliumtetrachloroplatinat in konzentrierter Salzsäure^[65] oder mit Platindichlorid (PtCl₂) in halbkonzentrierter Salzsäure erzeugt.^[66] Diese beiden Verfahren arbeiten in einem stark sauren Milieu, was jedoch für die Esterstrukturen in der Aspirinteilstruktur in unserem Fall fatal wäre.

Ein modernes Verfahren von Da und Minh beschreibt die Herstellung von komplexeren Alken Platinkomplexen mittels einer Umethenierung von Kaliumtrichloridoethylenplatinat.^[67] Das Alken wird in eine Lösung von Kaliumtrichloridoethylenplatinat in absolutem Ethanol eingebracht und für 3 Stunden auf 45 °C erhitzt. Das Alken ersetzt das Ethen am Platin, welches als Gas entweicht.

Die für diese Arbeit relevanten Alkene waren leicht durch Veresterung von Alkenolen mit dem Säurechlorid des Aspirins zugänglich. Bei den Produkten Propen-ASS und Buten-ASS handelt es sich in beiden Fällen um Öle, die sich durch Destillation unter Ölpumpenvakuum aufreinigen lassen. Di-ASS-Buten wurde einer Feststoffdestillation unterzogen. Kaliumtrichloridoethylenplatinat wurde jeweils frisch synthetisiert.^[68] Die Komplexierungsreaktion erfolgte in absolutem, sauerstofffreien Ethanol unter Argon und Lichtausschluss während 3 Stunden bei 50°C. Das Entweichen von Ethengas an einem Blasenähler belegte die Umethenierung wie von Da und Minh beschrieben (siehe Abb. 15).

Nach Einengung des Ethanols wurde ebenso verfahren wie vorher bereits bei den Kupfersalzen beschrieben. Es wurde mit Diethylether bis zur Trübung versetzt, anschließend erfolgte die Kristallisation im Eisfach. Lediglich Di-ASS-Buten-Pt-Cl kristallisierte bereits bei Raumtemperatur aus Ethanol in rhombischen tiefgelben Kristallen aus. Alle Verbindungen wurden im Tiefkühlfach gelagert, da sie sich im Laufe von mehreren Monaten zersetzen.

Zur Strukturaufklärung wurden NMR und ESI-TOF-MS genutzt. Letzteres eignete sich hierfür besonders, da man die fünf natürlichen Isotope des Platins sehr gut sehen konnte. In allen Verbindungen wurden die nicht endständigen Alkenwasserstoffe im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum um 0.8 ppm ins Hochfeld verschoben (siehe Abb. 14). Die terminalen Wasserstoffe von Buten-ASS-Pt-Cl verschoben sich von 5.12 und 5.18 ppm auf 4.37 und 4.40 ppm, von Propen-ASS-Pt von 5.29 und 5.38 auf 4.48 und 4.42. Die Methylengruppe wurde um ca. 0.3 ppm ins Hochfeld verschoben.

Die Propen- und Butenderivate sind sehr gut wasserlöslich. Sie lösen sich in Ethanol aber nicht in Ether oder Kohlenwasserstoffen. Di-ASS-Buten-Pt-Cl löst sich nur gut in Aceton, in Wasser so gut wie gar nicht und in Ethanol mäßig. Jeder Versuch einer Einkristallzüchtung bei Propen- und Buten-ASS-Pt-Cl schlug fehl. Ein möglicher Grund hierfür könnte in ihrem hygroskopischen Verhalten liegen. Die Kristallstruktur in Abbildung 13 stammt von Di-ASS-Buten-Pt-Cl. Der Einkristall hierfür wurde aus Aceton/Diisopropylether gezüchtet.

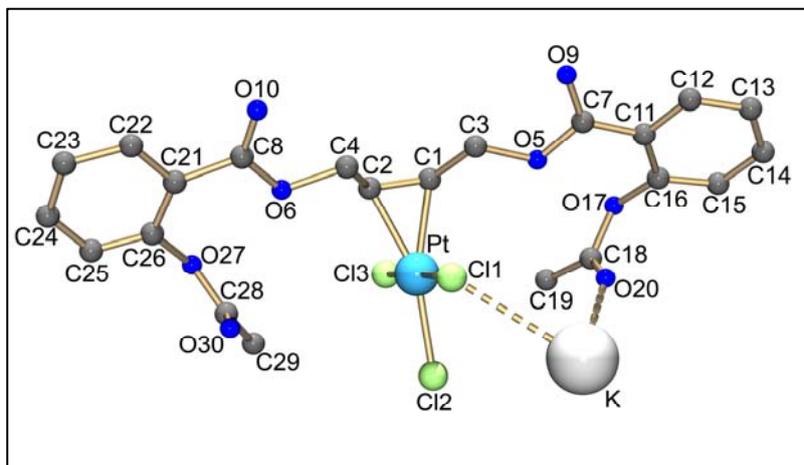


Abb. 13: Kristallstruktur von „Di-ASS-Buten-Pt-Cl“

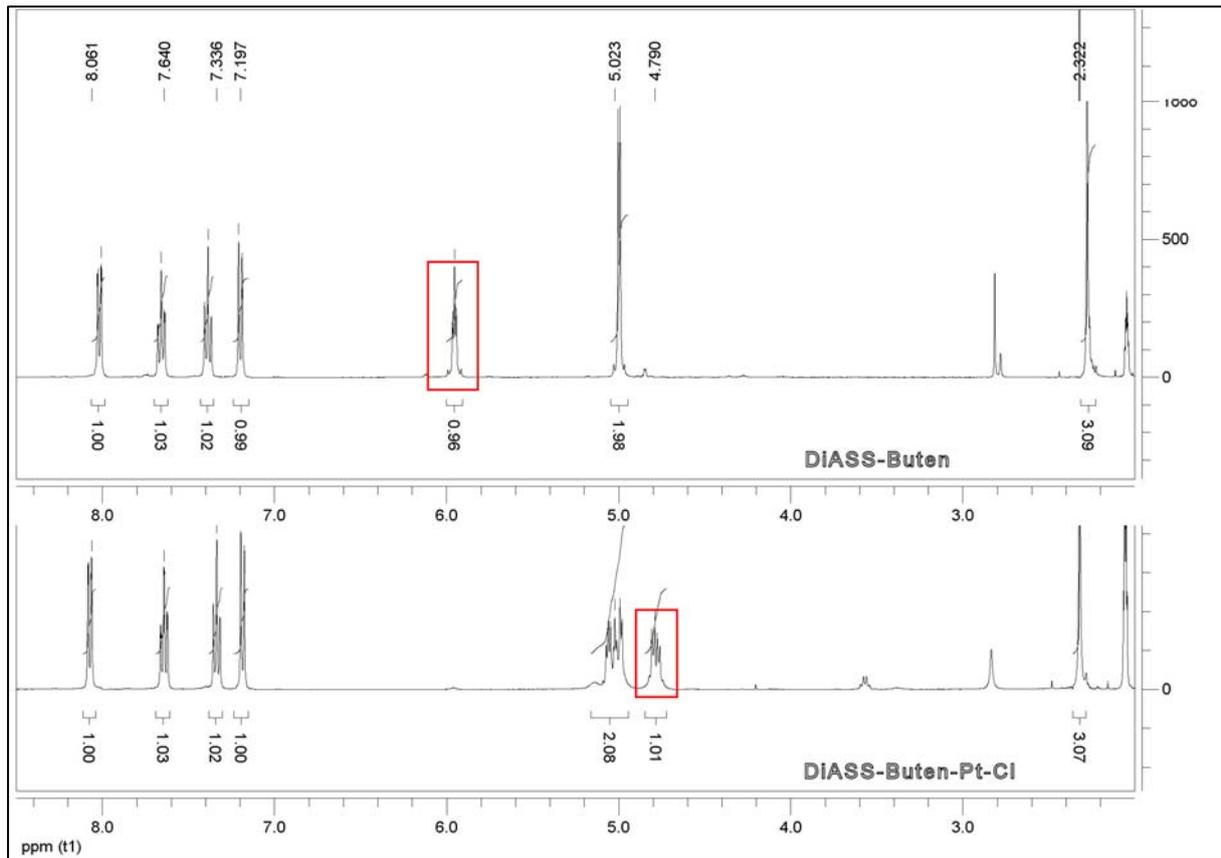


Abb. 14: Überlagerte NMR-Spektren von Di-ASS-Buten und Di-ASS-Buten-Pt-Cl

Geladene Substanzen können Zellmembranen schlechter durchdringen als dies beispielsweise neutrale Spezies wie z.B. Cisplatin tun. Daher war zu erwarten, dass die anionischen Komplexe eine schlechte Zellaufnahme aufweisen werden, weshalb versucht wurde das Chlorid im Komplex durch neutrale Liganden, wie Ammoniak, Anilin oder DMSO, auszutauschen.

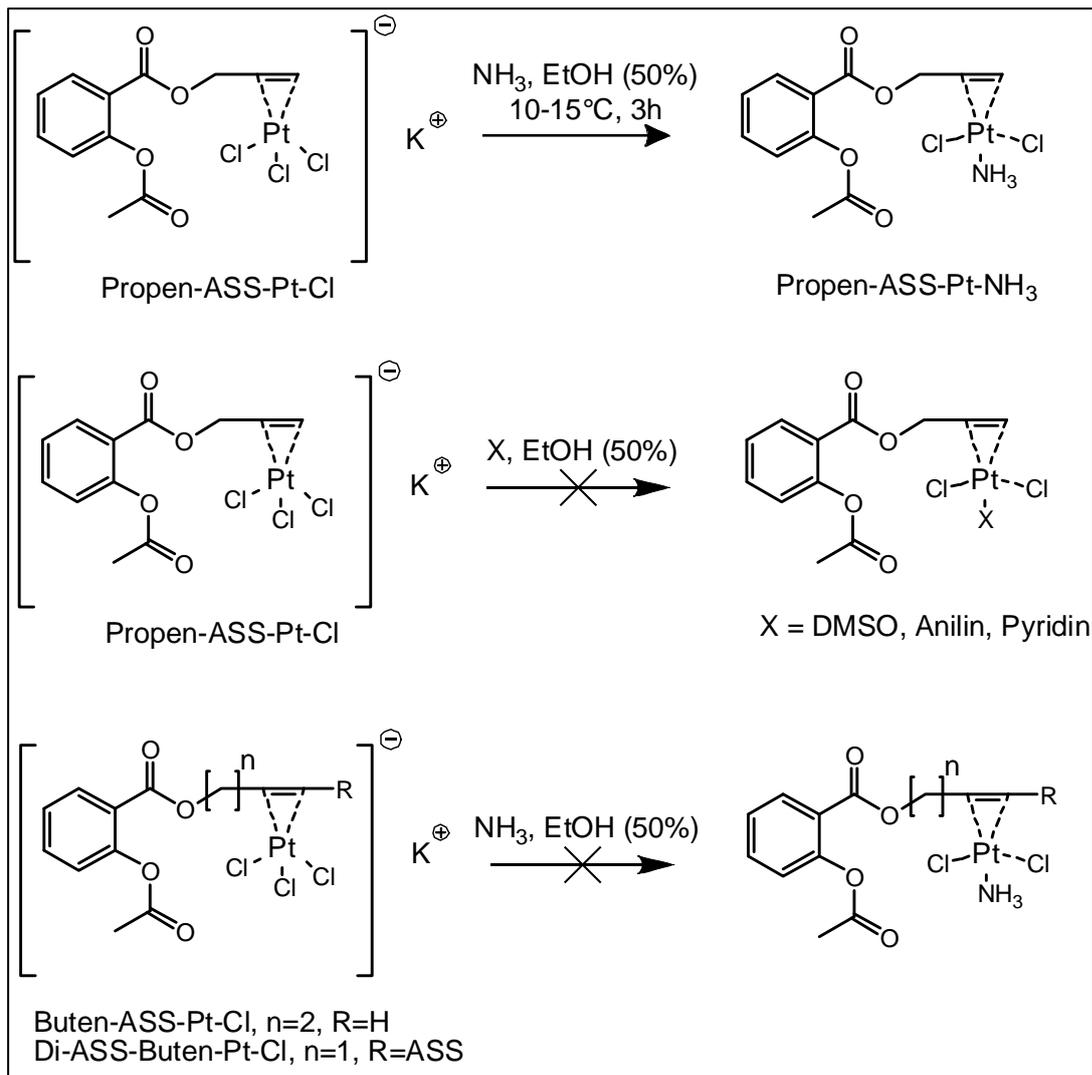


Abb. 15: Synthese von trans substituierten Zeise Verbindungen

Wie in Abbildung 15 zu sehen ist, sollte die Substitution eines Chlorids mit 0,1 N Ammoniaklösung über einen Zeitraum von 30 Minuten in 50%igem Ethanol bei Raumtemperatur erfolgen. Jedoch führte diese Reaktion lediglich im Fall von Propen-ASS-Pt-Cl in einer geringen Ausbeute von 7 % zum gewünschten Produkt. Ein polymeres Nebenprodukt, das sich am Boden des Reaktionsgefäßes absetzte, wurde nicht weiter charakterisiert. Die Kühlung des Reaktionsansatzes wie in der Literatur beschrieben und andere Lösungsmittel führten im Fall von Buten-ASS-Pt-Cl und Di-ASS-Buten-Pt-Cl auch nicht zum Erfolg.

Der Versuch andere Substituenten als Ammoniak zu verwenden, verlief ebenfalls ohne Erfolg. Sowohl Anilin, Pyridin als auch DMSO eliminierten nicht nur ein Äquivalent Chlorid, sondern jeweils in einem zweiten Angriff den Alken Liganden. Man erhält also im Fall des DMSO das Di(DMSO)dichloroplatin. Es wurden sowohl verschiedene Lösungsmittel als auch verschiedene Zutropfgeschwindigkeiten erprobt, jedoch war keine der Methoden erfolgreich.

Ein weiterer Versuch war die Substitution zweier Chloride durch einen zweizähligen Ethylendiamin Liganden.^[69-71]

In unserer Arbeitsgruppe hat sich das 1,2-Bis(4-fluorphenyl)ethylendiamin als Carrierligand als sehr effektiv erwiesen.^[72-75] Da der D,L-konfigurierte Ligand sehr aufwändig herzustellen ist,^[76, 77] wurde das meso-1,2-Bis(4-fluorphenyl)ethylendiamin, im weiteren Text als m-4F bezeichnet, für diese Versuche verwendet. Die erhaltenen Komplexe wären einfach positiv geladen, da durch die Koordination zwei Chloride ersetzt werden.

Es zeigte sich, dass zwar der gewünschte Komplex entstand, sich jedoch das [meso-1,2-Bis(4-fluorphenyl)ethylendiamin]dichloroplatin(II) als unerwünschtes Nebenprodukt zu 30% bildete und nicht quantitativ abgetrennt werden konnte. Da dieser Komplex selbst zytotoxische Eigenschaften^[78] besitzt kann auf Abtrennung nicht verzichtet werden.

3.1.5 Dimere Zeise Verbindungen

Die Entwicklung dinuklearer Platinkomplexe geht auf die Beobachtung zurück, dass sie zwar eine geringere Zytotoxizität^[79] als Cisplatin aufweisen, jedoch weniger Resistenzentwicklung^[80] in Krebszellen bewirken. Dies geht vor allem auf lange „Interstrand“-Kupplungen mit der DNA^[81, 82] anstatt der „intrastrand“-Crosslinks, wie sie bei Cisplatin zu finden sind, zurück.

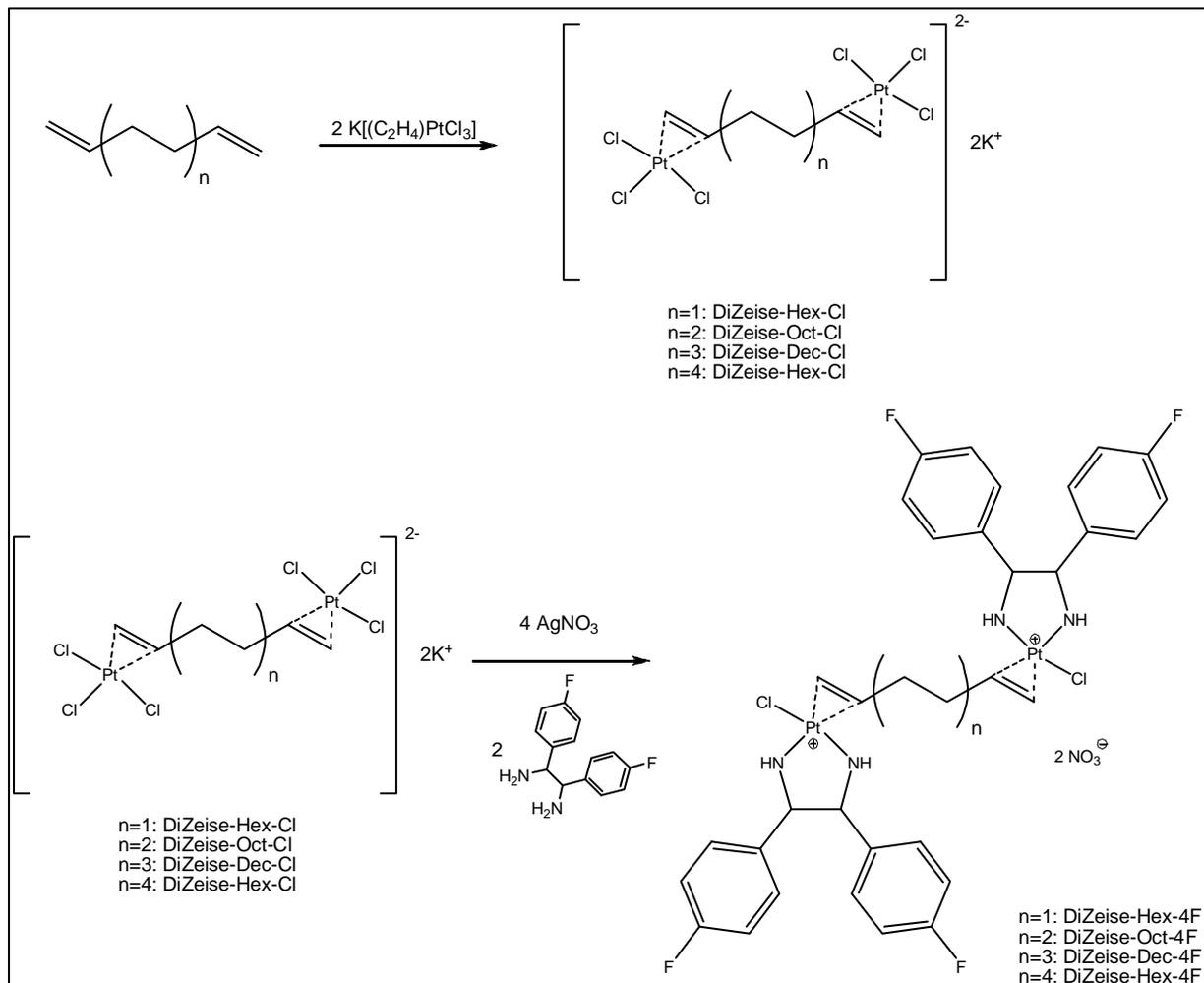


Abb. 16: Synthese dinuklearer Zeise Verbindungen

Um dinukleare Zeise Salze herzustellen wurde **ein** Alkadien mit **zwei** Äquivalenten Kaliumtrichloridoethylenplatinat in Ethanol bei 40 bis 50 °C umgesetzt (siehe Abb. 16). Nach kurzer Zeit sah man bereits eine Trübung und nach 2 Stunden erstes Präzipitat. Der Ansatz wurde weitere 3 Stunden erhitzt um die Vollständigkeit der Reaktion zu garantieren. Hierauf lies man den Ansatz abkühlen und filtrierte ab. Es wurden Kettenlängen (C6, C8, C10 und C12) gewählt, die sich bereits bei anderen Platindimeren als optimal erwiesen haben^[74, 83, 84]. Im ESI-TOF minus Spektrum konnte man nun aufgrund der Masse selbst und der Platinisotopenverteilung der Peaks nachweisen, dass dinukleare Platinkomplexe vorlagen. Der

Vergleich der theoretisch berechneten Isotopenverteilung mit der experimentell ermittelten zeigt eine sehr gute Übereinstimmung.

Die Synthese der dinuklearen Zeise Salze mit Ethylendiamin Liganden gestaltete sich schwierig. Es wurden verschiedene Ansätze durchgeführt, wobei einige scheiterten. Als Testsubstanz wurde DiZeise-Oct-Cl gewählt, um die Tests mit nur einer definierten Kettenlänge durchzuführen. Zuerst wurde der Trichlorokomplex in Wasser gelöst und langsam das doppelte Äquivalent an Methanol gelöstem m-4F, zugetropft. Beim Zutropfen bildete sich sofort ein Niederschlag, der bei weiterer Zugabe voluminöser wurde. Nach 2 Stunden wird der gelbliche Niederschlag abgesaugt.

Die Reinheit wurde mittels HPLC ermittelt. Dazu wurden 2 mg des Niederschlags in 200 μ l DMF gelöst und mit Methanol auf 1000 μ l aufgefüllt. Die injizierte Lösung zeigte allerdings mehrere Peaks von circa gleicher Höhe. Die Zuordnung der einzelnen Peaks gelang mittels HPLC, gekoppelt an ein ESI-TOF Massenspektrometer.

Eines der Hauptprodukte war das gewünschte Dimer, das Hauptnebenprodukt war aber der gelb gefärbte mononukleare [meso-1,2-Bis(4-fluorphenyl)ethylendiamin]dichloroplatin(II) Komplex^[85,86], im weiteren Text als Dichlorokomplex bezeichnet. Die Trichloroplatin Komplexe sind tiefgelbe Verbindungen, die Farbe der meisten Monochloroplatinverbindungen ist weiß.^[74, 87]

Ein weiterer Versuch im wässrigen Milieu unter Verwendung des Hydrochlorids des m-4F und sukzessives Einstellen mit NaOH auf pH= 7 scheiterte.^[88] Die HPLC Analyse bestätigte die Bildung des Dichlorokomplex. Weitere Synthesen aus Methanol oder Aceton führten zu circa 80 % dinuklearen Komplex. Durch Umkristallisation konnte die Reinheit nicht auf über 90 % gesteigert werden.

Ein weiteres bewährtes Lösungsmittel für Platinkomplexe ist DMF.^[89] Da der Dichlorokomplex in Wasser unlöslich, mäßig in Methanol und besser in Aceton löslich ist, wurde vermutet, dass sich dieser Komplex zuerst bildet, dann im Lösungsmittel ausfällt und für die Reaktion nicht mehr zur Verfügung steht. In Wasser erhielt man am meisten Dichlorokomplex, in Methanol weniger und in Aceton am wenigsten. Um die Ausfällung zu vermeiden, wurde sowohl m-4F als auch der Trichlorokomplex in DMF gelöst und die m-4F-Lösung langsam zum tiefgelben Trichlorokomplex gegeben. Die Lösung wurde klar und hatte einen leichten Gelbstich. Eine HPLC-Messung der DMF-Lösung ergab einen Anteil von 87 % an gewünschtem Produkt. Die DMF-Lösung wurde nun mit Diethylether versetzt, um die Monochloroplatin(II)verbindung zu isolieren. Nach Zugabe von $\frac{1}{4}$ des Volumens an Ether fiel weißes Kaliumchlorid aus, welches abfiltriert wurde. Mit dem fünffachen Überschuss an

Ether erhielt man einen weiteren weißen Niederschlag, der abfiltriert und im Ölpumpenvakuum getrocknet wurde. Eine anschließende HPLC-Messung ergab eine Reinheit von 98 %. Eine erneute ESI-TOF-Messung und ein NMR Spektrum bestätigten die gewünschte Zielverbindung.

Während der Lagerung veränderte sich die Substanz im festen (!) Zustand von weiß nach gelb. Die HPLC-Analytik bestätigte die Zersetzung des dinuklearen Komplexes und Freisetzung des Dichlorokomplexes. Die Zersetzung könnte wie folgt vonstatten gegangen sein: Jedes Platinzentrum ist einfach positiv geladen mit jeweils einem Chlorid als Gegenion. Dieses Chlorid kann das Platinzentrum im Sinne einer nukleophilen Substitution angreifen und das Alken freisetzen.

Um die Stabilität zu erhöhen muss deshalb Chlorid durch ein Gegenion mit geringer Affinität für Platin ersetzt werden. Dazu sollte die Synthese in der Weise modifiziert werden, dass zuerst je zwei Chloride an den Trichloroplatineinheiten mit Silbernitrat in wässrigem Milieu entfernt werden^[90] und anschließend m-4F koordiniert wird.^[91]

Dazu wird der Trichlorokomplex in dest. Wasser gelöst und eine wässrige Silbernitratlösung im Verhältnis 1:4 über einen Zeitraum von 5 Stunden mittels einer speziellen Spritzenapparatur zugegeben. Im Laufe der Silbernitratzugabe fiel zuerst weißes Silberchlorid aus, gefolgt von einem gelblichen Präzipitat, das als Silber[trichloroplatinat] identifiziert wurde. Das Silber hatte also bei letzterem lediglich das Kaliumgegenion des Trichlorokomplexes verdrängt.

Das Filtrat dieser Reaktion wurde mit m-4F versetzt und ein weißer Niederschlag isoliert. Das NMR-Spektrum zeigte die Struktur der 1,2-Bis(4-fluorphenyl)ethyldiamin Komponente ohne Alkylkette und der Alkenteil. Die Signale der Amine des Ethyldiaminteils lagen nicht wie bei den literaturbekannten Platinkomplexen^[88] bei circa 5-7 ppm, sondern bei $\delta = 3.5$. Dies lässt vermuten, dass es sich um keinen Platinkomplex handeln kann. Die ESI-TOF Spektren zeigten das typische Silbermuster mit seinen beiden Hauptisotopen ¹⁰⁷Ag und ¹⁰⁹Ag. Dies bedeutete, dass nach der Fällung der Silbertrichloroplatinate überschüssiges Silber im wässrigen Medium zurückblieb und dieses mit dem m-4F Liganden reagiert haben musste. Die Struktur dieses Silberkomplexes konnte mittels Röntgenkristallstrukturanalyse ermittelt werden. Im Kristall ist jede Aminogruppe an ein Silber koordiniert. Jedoch entstehen kettenförmige Anordnungen und keine Silberchelatkomplexe. (siehe Abb. 17).

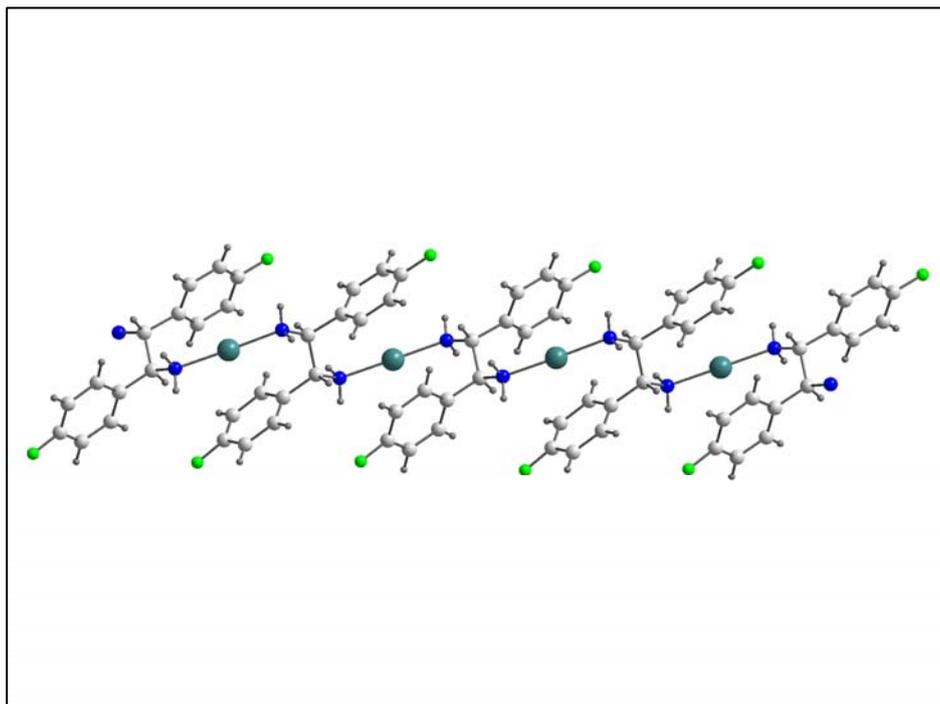


Abb. 17: Kristallstruktur der [meso-1,2-Bis(4-fluorphenyl)ethylenediamin]silberkomplexe

Um den Austausch der Chloridsubstituenten zu gewährleisten und ein Ausfällen des Silbertrichloroplatinatkomplexes zu vermeiden, wurde die Reaktion der dinuklearen Trichlorokomplexe mit Silbernitrat in DMF ausgeführt. Da Silberchlorid in DMF unlöslich ist, konnte dieses durch Zentrifugation abgetrennt werden. Zum klaren Überstand wurden 2 Äquivalente m-4F zugegeben. Nach fünfständigem Rühren wurde mit Diethylether versetzt und das weiße Präzipitat isoliert und getrocknet. Die HPLC-Analytik bestätigte für diese Komplexe, mit Nitrat als Gegenion, Stabilität über Wochen. Komplexe mit Hexan-, Decan- und Dodecanspacern wurden auf dieselbe Weise erhalten. Diese waren ebenso stabil.

3.1.6 Experimenteller Teil zu den Zeise Salzen

Chemikalien

Die für die Synthesen und die Analytik benötigten Lösungsmittel und Chemikalien wurden von den Firmen Sigma-Aldrich, Alfa-Aesar oder Merck-VWR bezogen.

Alle Lösungsmittel wurden vor ihrer Verwendung getrocknet:

- Diethylether und THF wurden über Natrium-Kalium-Legierung aufbewahrt und jeweils frisch destilliert.
- Pyridin und DMF wurden mit KOH getrocknet, abdestilliert und über einem 4 Å Molsieb aufbewahrt.
- Ethanol wurde mit Natrium versetzt, danach destilliert und ebenfalls über 3 Å Molsieb aufbewahrt.

Allgemeines

Säulenchromatographie wurde über Flash-Kieselgel mit einer Porengröße von 230-400 Mesh von Merck durchgeführt. Schmelzpunkte wurden mit einem 510 Büchi (Flawil/Schweiz) Schmelzpunktgerät bestimmt. IR-Spektren wurden als KBr Presslinge auf einem Perkin-Elmer Model 580 A (Rodgau-Jügesheim/Deutschland) aufgenommen. ^1H - and ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit einem Avance DPX-400 Spektrometer (Bruker, Karlsruhe) bei 400 MHz (^1H) oder 100 MHz (^{13}C) mit TMS als internen Standard aufgenommen. MS and HR-MS Spektren auf einem Finnigan MAT 711 (EI, 70 eV) oder MAT CH7A (EI, 80 eV, 3 kV) und ESI-TOF Spektren auf einem Agilent ESI-TOF 6210 (4 $\mu\text{L}/\text{min}$, 1 bar, 4000 V) aufgenommen.

Die Reinheit aller Platinkomplexe wurde durch HPLC-Analytik auf einem Kontron System 522 mit Diodenarraydetektor (Kontron Instruments) bestimmt. Das Einspritzvolumen betrug jeweils 20 μl von 1000 μl Stammlösung, in der ungefähr 2 mg Substanz gelöst waren. Als HPLC-Säule wurde eine „encapped“ Merck LiChroCart 100RP-18 Säule mit einem Durchmesser von 5 μm und einer Lauflänge von 25 cm verwendet. Alle Komponenten wurden jeweils isokratisch eluiert mit einer Flussrate von 0.8 ml pro Minute. Mobile Phase: 60 % Methanol.

2-Acetylsalicyloylchlorid (=ASSCl), Kaliumtrichloridoethylenplatinat und meso-1,2-Bis(4-fluorphenyl)ethyldiamin (=m-4F) wurden durch literaturbekannte Methoden hergestellt.

Methode zur Darstellung der 2-Acetylsalicyloylester

20-30 mmol ASSCl werden in 50 ml Diethylether gelöst. 20-20 mmol des Alkenols werden ebenfalls zusammen mit 10 ml Pyridin in 60 ml Diethylether gelöst. Zu dieser Lösung wird mit einem Tropftrichter das gelöste Säurechlorid bei 0 °C während 30 Minuten zugetropft. Anschließend läßt man den Reaktionsansatz für weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird dieser im Scheidetrichter mehrfach mit 1 N Salzsäure gewaschen, um überschüssiges Pyridin zu entfernen. Anschließend wird einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung gewaschen und danach zweimal mit Wasser. Die organische Phase wird nun über Natriumsulfat getrocknet und der Ether am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Aufreinigung erfolgte im Ölpumpenvakuum.

(Prop-2-enyl)-2-acetoxybenzoat (Propen-ASS). Prop-2-en-1-ol: 1.20 g (20.0 mmol), ASSCl: 4.0 g (20.0 mmol). Das gewünschte Produkt wurde bei 78 °C und 10^{-3} Torr destilliert. (3.5 g, 80% als farbloses Öl).

MS (EI, 70eV, 30°C): m/z (%) = 220 (1) [M^+], 178 (55) [M-(Ac)], 120 (100) [HO-(C₆H₄)-CO].

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.32 (s, 3H, O=C-CH₃), 4.76 (d, ³J = 5.8 Hz, 2H, O-CH₂-CH=), 5.29 (dd, ³J = 10.4 Hz, ²J = 1.1 Hz, 1H, -CH=CH₂, cis), 5.38 (dd, ³J = 17.2 Hz, ²J = 1.4 Hz, 1H, -CH=CH₂, trans), 5.99 (m, 1H, -CH=CH₂), 7.10 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 0.7 Hz, 1H, 3'-H), 7.30 (ddd, ³J = 7.8 Hz, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 0.7 Hz, 1H, 5'-H), 7.54 (ddd, ³J = 7.9 Hz, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, 4'-H), 8.03 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, 6'-H).

(But-3-enyl)-2-acetoxybenzoat (Buten-ASS). But-3-en-1-ol: 1.44 g (20.0 mmol), ASSCl: 4.01 g (20.2 mmol). Das gewünschte Produkt wurde bei 92 °C und 10^{-3} Torr destilliert.

Ausbeute: 3.98 g (85%) als farbloses Öl.

MS (EI, 70eV, 30°C): m/z (%) = 234 (2) [M^+], 192 (72) [M-(Ac)], 163 (13) [M-(Ac)-(C₂H₄)], 138 (35) [HO-(C₆H₄)-COOH], 120 (100) [HO-(C₆H₄)-CO].

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.34 (s, 3H, O=C-CH₃), 2.50 (dt, ³J = 6.8 Hz, ³J = 6.7 Hz, 2H, -CH₂-CH=), 4.32 (t, ³J = 6.8 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 5.12 (dd, ³J = 10.2 Hz, ²J = 0.7 Hz,

1H, -CH=CH₂, cis), 5.18 (dd, ³J = 17.2 Hz, ²J = 1.4 Hz, 1H, -CH=CH₂, trans), 5.83 (m, 1H, -CH=CH₂), 7.10 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, 3'-H), 7.30 (dd, ³J = 7.7 Hz, ³J = 7.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.54 (ddd, ³J = 7.9 Hz, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, 4'-H), 8.03 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, 6'-H).

(But-2-en-1,4-diy)-bis(2-acetoxybenzoat) (Di-ASS-Buten). But-2-en-1,4-diol: 1.32 g (15.0 mmol), ASSCl: 5.96 g (30.0 mmol). Destillation bei 186°C und 10⁻³ Torr ergab das weiße Produkt mit einer Ausbeute von 5.1 g (83%)

MS (EI, 70eV, 150°C): m/z (%) = 412 (1) [M⁺], 370 (13) [M-(Ac)], 328 (3) [M-2(Ac)], 233 (74) [M-(AcO-(C₆H₄)-COO)], 191 (27) [233-(Ac)], 163 (47) [AcO-(C₆H₄)], 120 (100) [HO-(C₆H₄)-CO].

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.34 (s, 6H, O=C-CH₃), 4.94 (d, ³J = 5.1 Hz, 4H, O-CH₂-C=), 5.91 (t, ³J = 4.2 Hz, 2H, -CH₂-CH=), 7.11 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, 3'-H), 7.31 (dd, ³J = 7.7 Hz, ³J = 7.5 Hz, 2H, 5'-H), 7.56 (ddd, ³J = 7.9 Hz, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 2H, 4'-H), 8.07 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 2H, 6'-H).

Methode zur Darstellung der Kalium[trichloro(alkenyl)]platinat(II)

20 ml absoluter Ethanol wurde mit Argon für circa eine halbe Stunde entgast bevor er verwendet wurde.

Alle Reaktionen wurden in Schlenk-Kolben durchgeführt die mit einem Blasenähler versehen waren. Während der Reaktion wurden die Kolben durch Alufolie vor Licht geschützt.

Zu einer Lösung von 370 mg (1 mmol) Kaliumtrichloridoethylenplatinat in 8 ml Ethanol wird langsam eine Lösung von 1.2 mmol der Alkenkomponente in 2 ml Ethanol zugegeben. Dieser Ansatz wird für 2 Stunden auf 45 °C erhitzt bis kein Ethen mehr aus dem Ansatz entweicht (Blasenähler!). Danach läßt man den Ansatz auf Raumtemperatur abkühlen. Diese Lösung wird am Rotationsverdampfer auf 2 ml eingengt. Die Restlösung wird langsam mit Diethylether versetzt bis zur einsetzenden Trübung (ca. 20 ml). Die beginnende Kristallisation wird im Eisbad vollendet. Die blaugelben Kristalle werden abgesaugt und über Phosphorpentoxid im Exsikkator für 24 Stunden getrocknet.

Kaliumtrichloro[(prop-2-enyl)-2-acetoxybenzoat]platinat(II), (Propen-ASS-Pt-Cl).

Propen-ASS: 275 mg (1.25 mmol). Ausbeute: 482 mg (86%).

HR-MS (ESI-TOF): berechnet für C₁₂H₁₂O₄Cl₃Pt [M-K] 520.9431; gefunden 520.9438.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ = 2.35 (s, 3H, O=C-CH₃), 4.42 (d, ³J = 11.5 Hz, 1H, -CH=CH₂, cis), 4.48 (d, ³J = 15.7 Hz, 1H, -CH=CH₂, trans), 4.81 (dd, ²J = 15.4 Hz, ³J = 6.4 Hz, 2H, O-CH₂-CH=), 5.12 (m, 1H, -CH=CH₂), 7.15 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, 3'-H), 7.38 (ddd, ³J = 7.7 Hz, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.63 (ddd, ³J = 7.9 Hz, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, 4'-H), 8.13 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, 6'-H).

HPLC-Reinheit: 99.2 % (Retentionszeit: 8.38 min.)

Kaliumtrichloro[(but-3-enyl)-2-acetoxybenzoat]platinat(II), (Buten-ASS-Pt-Cl).

Buten-ASS: 280 mg (1.2 mmol). Ausbeute: 506 mg (88%).

HR-MS (ESI-TOF): berechnet für C₁₃H₁₄O₄Cl₃Pt [M-K] 534.9588; gefunden 534.9611.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ = 2.33 (s, 3H, O=C-CH₃), 2.55 (dt, ³J = 7.1 Hz, ³J = 6.9 Hz, 2H, -CH₂-CH=), 4.37 (d, ³J = 10.8 Hz, 1H, -CH=CH₂, cis), 4.40 (d, ³J = 15.5 Hz, 1H, -CH=CH₂, trans), 4.65 (dd, ²J = 15.4 Hz, ³J = 6.6 Hz, 2H, O-CH₂-CH=), 5.15 (m, 1H, -CH=CH₂), 7.14 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, 3'-H), 7.37 (dd, ³J = 7.7 Hz, ³J = 7.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.62 (ddd, ³J = 7.9 Hz, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, 4'-H), 8.09 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, 6'-H).

HPLC-Reinheit: 98.1 % (Retentionszeit: 8.52 min.)

Kaliumtrichloro[(but-2-en-1,4-diyl)-bis(2-acetoxybenzoat)]platinat(II), (Di-ASS-Buten-Pt-Cl).

Di-Buten-ASS: 474 mg (1.15 mmol). Ausbeute: 595 mg (79 %).

HR-MS (ESI-TOF): berechnet für C₂₂H₂₀O₈Cl₃Pt [M-K] 712.9858; gefunden 712.9888.

¹H-NMR (C₂D₆-CO, 400 MHz): δ = 2.32 (s, 6H, O=C-CH₃), 4.79 (dt, ²J = 12.4 Hz, ³J = 6.7 Hz, 2H, -CH₂-CH=), 5.02 (dd, ²J = 15.8 Hz, ³J = 6.4 Hz, 4H, O-CH₂-C=), 7.18 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, 3'-H), 7.34 (ddd, ³J = 7.8 Hz, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 2H, 5'-H), 7.64 (ddd, ³J = 7.9 Hz, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 2H, 4'-H), 8.07 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 2H, 6'-H).

HPLC-Reinheit: 98.4 % (Retentionszeit: 10.35 min.)

trans-Dichloro[(prop-2-enyl)-2-acetoxybenzoat](amino)platin, (Propen-ASS-Pt-NH₃).

K[Pt(Propen-ASS)Cl₃] (0.28g; 0.5 mmol) wird in 8 ml 50%-igen Ethanol gelöst. Zu dieser Lösung werden 4 ml 0.15 M Ammoniaklösung über einen Zeitraum von 30 Minuten zugegeben. Dieser Ansatz wird anschließend für weitere 3 Stunden gerührt. Das hellgelbe flockige Produkt wird abgesaugt und mit 10 ml 0.1 N HCl und kaltem Wasser gewaschen. Diese leichtgelben Kristalle werden über Phosphorpentoxid im Exsikkator für 24 Stunden getrocknet. Die Ausbeute belief sich auf 20 mg, was 7 % entsprach.

HR-MS (ESI-TOF): berechnet für C₁₂H₁₅NO₄Cl₂PtK [M+K] 541.9665; gefunden 541.9693.

¹H-NMR (DMF-d₇, 400 MHz): δ = 2.38 (s, 3H, O=C-CH₃), 4.58 (m, 2H, -CH=CH₂), 4.86 (dd, ²J = 12.4 Hz, ³J = 6.5 Hz, 2H, O-CH₂-CH=), 5.12 (m, 1H, -CH=CH₂), 5.23 (m, 3H, -NH₃, D₂O austauschbares Signal), 7.31 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, 3'-H), 7.49 (ddd, ³J = 7.8 Hz, ³J = 7.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.77 (ddd, ³J = 8.4 Hz, ³J = 7.0 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, 4'-H), 8.14 (dd, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, 6'-H).

HPLC-Reinheit: 97.8 % (Retentionszeit: 9.85 min.)

Methode zur Darstellung der Dikalium[bis(trichloro)(alkadien)diplatinat(II)], (DiZeiseAlken-Cl)

Die Reaktionsbedingungen sind die Selben wie unter Punkt „Kalium[trichloro(alkenyl)]platinat(II)“ beschrieben.

Zu einer Lösung von 370 mg (1 mmol) Kaliumtrichloridoethylenplatinat in 8 ml Ethanol wird langsam eine Lösung von 0.55 mmol der Alkenkomponente in 2 ml Ethanol zugegeben. Dieser Ansatz wird für 5 Stunden auf 45 °C erhitzt bis kein Ethen mehr aus dem Ansatz entweicht (Blasenzähler!). Danach läßt man den Ansatz auf Raumtempertur abkühlen. Die ausgefallenen dunkelgelben Kristalle werden abgesaugt und über Phosphorpentoxid im Exsikkator für 24 Stunden getrocknet.

Dikalium[bis(trichloro)(hexa-1,6-dien)diplatinat(II)], (DiZeise-Hex-Cl).

Hexadien: 41.05 mg (0.5 mmol). Ausbeute: 335 mg (88%).

HR-MS (ESI-TOF,+): berechnet für C₆H₁₀Cl₆K₃Pt₂ [M+K] 801.7040; gefunden 801.7059.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ = 2.23-2.43 (m, 4H, -CH₂-CH=), 4.38 (d, ³J = 8.7 Hz, J_{PtH} = 65 Hz, 4H, -CH=CH₂), 5.20 (m, J_{PtH} = 66 Hz, 2H, -CH=CH₂).

Dikalium[bis(trichloro)(octa-1,8-dien)diplatinat(II)], (DiZeise-Oct-Cl).

Octadien: 55.10 mg (0.5 mmol). Ausbeute: 352 mg (89%).

HR-MS (ESI-TOF,-): berechnet für $C_8H_{14}Cl_6KPt_2$ [M-K] 750.7809; gefunden 750.7816.

1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): $\delta = 1.69$ (m, 4H, $-CH_2-CH_2-$), 1.99-2.19 (m, 4H, $-CH_2-CH=$), 4.29 (d, $^3J = 8.7$ Hz, $J_{PtH} = 66$ Hz, 4H, $-CH=CH_2$), 5.14 (m, $J_{PtH} = 67$ Hz, 2H, $-CH=CH_2$).

Dikalium[bis(trichlor)(deca-1,10-dien)diplatinat(II)], (DiZeise-Dec-Cl).

Decadien: 69.07 mg (0.5 mmol). Ausbeute: 377 mg (92%).

HR-MS (ESI-TOF,+): berechnet für $C_{10}H_{18}Cl_5K_2NaPt_2$ [M-Cl+Na] 805.9780; gefunden 805.9772.

1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): $\delta = 1.46$ (m, 4H, C_5, C_6), 1.64 (m, 4H, C_4, C_7), 1.88-2.18 (m, 4H, $-CH_2-CH=$), 4.30 (d, $^3J = 8.9$ Hz, $J_{PtH} = 66$ Hz, 4H, $-CH=CH_2$), 5.13 (m, $J_{PtH} = 65$ Hz, 2H, $-CH=CH_2$).

Dikalium[bis(trichlor)(dodeca-1,12-dien)diplatinat(II)], (DiZeise-Dodec-Cl). Dodecadien: 83.15 mg (0.5 mmol). Ausbeute: 360 mg (85%).

HR-MS (ESI-TOF,-): berechnet für $C_{12}H_{22}Cl_5Pt_2$ [M-Cl-2K] 728.910; gefunden 728.9904.

1H -NMR (CD_6CO , 400 MHz): $\delta = 1.37$ (m, 8H, C_5-C_8), 1.61 (m, 4H, C_4, C_9), 1.83-2.14 (m, 4H, $-CH_2-CH=$), 4.12 (d, $^3J = 10.2$ Hz, $J_{PtH} = 72$ Hz, 4H, $-CH=CH_2$), 4.99 (m, $J_{PtH} = 70$ Hz, 2H, $-CH=CH_2$).

Methode zur Darstellung der Bis[meso-1,2-bis(4-fluorphenyl)ethylendiamin]dichloro(alkadien)diplatin(II)dinitrat, (DiZeiseAlken-4F)

Es werden ungefähr 0.25 mmol an DiZeiseAlken-Cl in 5 ml absolutem DMF gelöst. 1.0 mmol (170 mg) Silbernitrat in 2 ml DMF werden über einen Zeitraum von 5 Stunden langsam unter Rühren zugetropft. Die Farbe der Lösung schlägt von tiefgelb nach hellgelb um, wobei ein stark flockiger weißer Niederschlag an Silberchlorid entstanden ist. Die Suspension wird für weitere 30 Minuten gerührt und das Silbernitrat abfiltriert. Zu dieser Lösung wird 0.5 mmol (124 mg) m-4F in DMF vorgelöst langsam zugegeben und für weitere 5 Stunden gerührt.

Ausgefallenes Silberchlorid wird erneut abfiltriert. Die Lösung ist farblos und klar. Die Lösung wird langsam mit Diethylether versetzt bis zur einsetzenden Trübung (ca. 40 ml). Die beginnende Kristallisation wird im Eisbad vollendet. Das weiße Präzipitat wird abgesaugt und über Phosphorpentoxid im Exsikkator für 3 Tage getrocknet um restliches DMF zu entfernen.

Bis[meso-1,2-bis(4-fluorphenyl)ethylendiamin]dichloro[hexa-1,6-dien]diplatindinitrat, (DiZeise-Hex-4F).

DiZeise-Hex-Cl: 191 mg (0.25 mmol). Ausbeute: 65 mg (22%).

HR-MS (ESI-TOF,+): berechnet für $C_{34}H_{38}Cl_2F_4N_4Pt_2 [M-2(NO_3)]$ 1038.1684; gefunden 1038.1636.

1H -NMR (DMF-d₇, 400 MHz): δ = 2.48 (m, 2H, -CH₂-CH=), 2.64 (m, 2H, -CH₂-CH=), 4.75 (m, 2H, Ar-CH), 4.79 (m, 2H, Ar-CH), 4.84 (m, 2H, -CH=CH₂), 4.97 (m, 1H, -CH=CH₂), 5.16 (m, 1H, -CH=CH₂), 5.74 (m, 2H, -CH=CH₂), 5.97 (br, 1H, -NH₂), 6.23 (br, 1H, -NH₂), 6.37 (br, 1H, -NH₂), 6.77 (br, 1H, -NH₂), 6.93 (br, 1H, -NH₂), 7.16 (t, 3J = 9.0 Hz, 8H, Aryl-H), 7.35 (br, 2H, -NH₂), 7.38 (m, 4H, Aryl-H), 7.47 (m, 4H, Aryl-H), 7.63 (br, 1H, -NH₂).

HPLC-Reinheit: 97.9 % (Retentionszeit: 8.01 min.)

Bis[meso-1,2-bis(4-fluorphenyl)ethylendiamin]dichloro[octa-1,8-dien]diplatindinitrat, (DiZeise-Oct-4F).

DiZeise-Oct-Cl: 198 mg (0.25 mmol). Ausbeute: 92 mg (31%).

HR-MS (ESI-TOF,+): berechnet für $C_{36}H_{42}Cl_2F_4N_5O_3Pt_2 [M-NO_3]$ 1129.1875; gefunden 1129.1879.

1H -NMR (DMF-d₇, 400 MHz): δ = 1.83 (m, 2H, -CH₂-CH=), 2.07 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 2.53 (m, 2H, -CH₂-CH=), 4.74 (m, 2H, Ar-CH), 4.79 (m, 2H, Ar-CH), 4.87 (m, 2H, -CH=CH₂), 4.93 (m, 1H, -CH=CH₂), 5.06 (m, 1H, -CH=CH₂), 5.71 (m, 2H, -CH=CH₂), 5.91 (br, 1H, -NH₂), 6.22 (br, 1H, -NH₂), 6.72 (br, 1H, -NH₂), 6.83 (br, 1H, -NH₂), 7.01 (br, 1H, -NH₂), 7.16 (t, 3J = 8.4 Hz, 8H, Aryl-H), 7.29 (br, 2H, -NH₂), 7.40 (m, 4H, Aryl-H), 7.48 (m, 4H, Aryl-H), 7.64 (br, 1H, -NH₂).

HPLC-Reinheit: 99.1 % (Retentionszeit: 8.37 min.)

Bis[meso-1,2-bis(4-fluorphenyl)ethylendiamin]dichloro[deca-1,10-dien]diplatindinitrat, (DiZeise-Dec-4F).

DiZeise-Dec-Cl: 205 mg (0.25 mmol). Ausbeute: 105 mg (34%).

HR-MS (ESI-TOF,+): berechnet für $C_{38}H_{46}Cl_2F_4N_4Pt_2 [M-2(NO_3)]$ 1094.2310; gefunden 1094.2318.

1H -NMR (DMF-d₇, 400 MHz): δ = 1.52 (m, 4H, C₅,C₆), 1.77 (m, 2H, -CH₂-CH=), 2.01 (m, 4H, C₄,C₇), 2.52 (m, 2H, -CH₂-CH=), 4.72 (d, 3J = 4.2 Hz, 2H, Ar-CH), 4.75 (d, 3J = 3.9 Hz, 2H, Ar-CH), 4.84 (d, 3J = 4.6 Hz, 2H, -CH=CH₂), 4.91 (d, 3J = 7.8 Hz, 1H, -CH=CH₂), 5.04 (d, 3J = 8.0 Hz, 1H, -CH=CH₂), 5.72 (m, 2H, -CH=CH₂), 5.89 (br, 1H, -NH₂), 6.23 (br, 1H, -NH₂), 6.72 (br, 1H, -NH₂), 6.85 (br, 1H, -NH₂), 7.02 (br, 1H, -NH₂), 7.14 (t, 3J = 8.5 Hz, 8H, Aryl-H), 7.28 (br, 2H, -NH₂), 7.38 (m, 4H, Aryl-H), 7.48 (m, 4H, Aryl-H), 7.63 (br, 1H, -NH₂).

HPLC-Reinheit: 98.2 % (Retentionszeit: 11.72 min.)

Bis[meso-1,2-bis(4-fluorphenyl)ethylendiamin]dichloro[dodeca-1,12-dien]diplatindinitrat, (DiZeise-Dodec-4F).

DiZeise-Dodec-Cl: 212 mg (0.25 mmol). Ausbeute: 122 mg (39%).

HR-MS (ESI-TOF,+): berechnet für $C_{40}H_{50}Cl_2F_4N_4Pt_2 [M-2(NO_3)]$ 1121.2623; gefunden 1121.2628.

1H -NMR (DMF-d₇, 400 MHz): δ = 1.42 (m, 8H, C₅-C₈), 1.72 (m, 2H, -CH₂-CH=), 2.00 (m, 4H, C₄,C₉), 2.50 (m, 2H, -CH₂-CH=), 4.73 (d, 3J = 4.7 Hz, 2H, Ar-CH), 4.77 (d, 3J = 4.8 Hz, 2H, Ar-CH), 4.87 (d, 3J = 4.6 Hz, 2H, -CH=CH₂), 4.90 (d, 3J = 7.8 Hz, 1H, -CH=CH₂), 5.03 (d, 3J = 7.6 Hz, 1H, -CH=CH₂), 5.71 (m, 2H, -CH=CH₂), 5.88 (br, 1H, -NH₂), 6.21 (br, 1H, -NH₂), 6.72 (br, 1H, -NH₂), 6.83 (br, 1H, -NH₂), 7.02 (br, 1H, -NH₂), 7.14 (t, 8H, 3J = 8.7 Hz, Aryl-H), 7.28 (br, 2H, -NH₂), 7.38 (m, 4H, Aryl-H), 7.48 (m, 4H, Aryl-H), 7.63 (br, 1H, -NH₂).

HPLC-Reinheit: 99.1 % (Retentionszeit: 19.89 min.)

3.2 Ergebnisse & Diskussion

Alle Verbindungen wurden einem Zytotoxizitätstest sowohl an MCF-7, MDA-MB-231, als auch an HT-29 Zellen unterzogen. Die ersten beiden Zelllinien stellen Mammakarzinom-Linien dar, wobei MCF-7 Cyclooxygenase 1 und MDA Cyclooxygenase 2 überexprimieren. Die HT-29 Zellen entstammen von einem Kolonkarzinom mit COX-2 Expression. Sowohl der Zytotoxizitätstest, als auch der COX-Test sind etablierte Testsysteme in unserem Arbeitskreis.^[92]

Die Verbindungen beschrieben in den Kapiteln 3.1.1 bis 3.1.3 wurden in drei Publikationen hinreichend diskutiert (siehe Anhang). Deshalb wird hier nur auf die Zeise Salze eingegangen.

| Verbindung | MCF-7 | MDA-MB 231 | HT-29 |
|-------------------------------|--------------|-------------------|--------------|
| Cisplatin | 2.0 ±0.3 | 3.3 ±0.5 | 2.4 ±0.4 |
| Co-ASS | 1.4 ±0.3 | 1.9 ±0.3 | 9.8 ±3.0 |
| Aspirin | >50 | >50 | >50 |
| Propen-ASS-Pt-Cl | >50 | >50 | 49.7 ±1.8 |
| Buten-ASS-Pt-Cl | 30.1 ±1.5 | 46.7 ±2.2 | 31.4 ±0.4 |
| Di-ASS-Buten-Pt-Cl | 14.7 ±0.2 | 30.2 ±2.3 | 27.1 ±0.9 |
| Propen-ASS-Pt-NH ₃ | 10.6 ±0.1 | 23.3 ±1.0 | 13.1 ±0.5 |
| DiZeise-Hex-Cl | 21.7 ±1.3 | 35.9 ±0.6 | 9.9 ±0.3 |
| DiZeise-Oct-Cl | 7.3 ±1.1 | 16.6 ±1.8 | 6.4 ±0.2 |
| DiZeise-Dec-Cl | 7.2 ±1.3 | 9.0 ±0.2 | 5.4 ±0.3 |
| DiZeise-Dodec-Cl | 18.7 ±2.3 | 8.3 ±0.9 | 10.0 ±0.1 |
| DiZeise-Hex-4F | 13.5 ±0.9 | 23.6 ±0.6 | 7.1 ±0.1 |
| DiZeise-Oct-4F | 7.6 ±0.4 | 9.6 ±0.2 | 8.6 ±0.4 |
| DiZeise-Dec-4F | 5.4 ±0.7 | 8.8 ±0.2 | 5.8 ±0.1 |
| DiZeise-Dodec-4F | 6.7 ±0.2 | 19.7 ±0.7 | 5.8 ±0.1 |

Tabelle 1: IC₅₀-Werte in µM der Zeise Verbindungen an drei verschiedenen Zelllinien

Kaliumtetrachloroplatinat, Kaliumtrichloridoethylenplatinat, Acetylsalicylsäure sowie alle Liganden hatten keine zytotoxischen Eigenschaften. Bei den mononuklearen Platinkomplexen zeigen nur Di-ASS-Buten-Pt-Cl und das neutral geladene Propen-ASS-Pt-NH₃ eine signifikante Wirkung. Di-ASS-Buten-Pt-Cl weist einen IC₅₀-Wert von 15 µM an COX-1 exprimierenden MCF-7 Zellen auf (siehe Tabelle 1). Ebenso zeigt Propen-ASS-Pt-NH₃ eine Wirkung an HT-29 und MCF-7 Zellen, aber marginale bis keine an MDA-MB-231 Zellen.

Die Ursache für die bessere Wirksamkeit liegt möglicherweise in der höheren Lipophilie im Gegensatz zu Propen-ASS-Pt-Cl und Buten-ASS-Pt-Cl, welche beide sehr gut wasserlöslich sind. Die dinuklearen Trichlorokomplexe zeigen eine höhere Aktivität an allen drei Zelllinien. DiZeise-Hex-Cl und DiZeise-Dodec-Cl haben mit 20 µM einen hohen IC₅₀-Wert an MCF-7 Zellen. DiZeise-Oct-Cl und DiZeise-Dec-Cl besitzen IC₅₀-Werte von 5-8 µM. Es existiert ein Optimum bei 8 und 10 Kohlenstoffatomen der Alkadienkettenlänge. Dies trifft auch auf die m-4F Komplexe zu, da DiZeise-Hex-4F einen IC₅₀-Wert von 15 µM besitzt, aber DiZeise-Oct-4F und DiZeise-Dec-4F Werte von 5-8 µM. Die stärkere Wirkung an COX-1 exprimierenden Zellen wird vor allem an DiZeise-Dodec-4F deutlich, da es an MCF-7 und HT-29 Zellen einen dreifach geringeren IC₅₀-Wert besitzt als an den COX-2 exprimierenden MDA-MB-231 Zellen.

| Verbindung | COX-1 [10µM] | COX-1 [1µM] | COX-2 [10µM] |
|---|---------------------|--------------------|---------------------|
| Cisplatin | 29.2 % ± 2.0 | - | 1 % ± 0.1 |
| Co-ASS | 68.0 % ± 5.4 | - | 63.0 % ± 5.0 |
| Aspirin | < 10 % | - | < 1 % |
| K[(C ₂ H ₄)PtCl ₃] | 100% | 35.8 % ± 2.7 | 13.5 % ± 0.9 |
| Propen-ASS-Pt-Cl | 100% | 69.7 % ± 1.2 | 39.1 % ± 1.7 |
| Buten-ASS-Pt-Cl | 100% | 72.1 % ± 2.3 | 33.6 % ± 2.4 |
| Di-ASS-Buten-Pt-Cl | 100% | 83.8 % ± 3.1 | 82.4 % ± 2.5 |
| Propen-ASS-Pt-NH ₃ | 100% | 52.2 % ± 4.7 | 62.5 % ± 11.0 |
| DiZeise-Hex-Cl | 100% | 82.7 % ± 5.3 | 78.7 % ± 1.3 |
| DiZeise-Oct-Cl | 100% | 100 % | 84.8 % ± 1.1 |
| DiZeise-Dec-Cl | 100% | 62.5 % ± 4.6 | 53.0 % ± 8.4 |
| DiZeise-Dodec-Cl | 100% | 84.4 % ± 6.2 | 50.3 % ± 3.6 |
| DiZeise-Hex-4F | 100% | 50.5 % ± 4.1 | 33.9 % ± 1.3 |
| DiZeise-Oct-4F | 100% | 51.8 % ± 2.7 | 11.9 % ± 1.7 |
| DiZeise-Dec-4F | 100% | 18.5 % ± 1.2 | 4.0 % ± 0.2 |
| DiZeise-Dodec-4F | 100% | 91.9 % ± 8.5 | 30.0 % ± 1.8 |

"- = nicht getestet"

Tabelle 2: Prozentuale Hemmung der Cyclooxygenasen durch Zeise Verbindungen

Die eigentlich interessante an diesen Spezies ist nicht ihr Zytotoxizitätsverhalten sondern Ihre COX-Hemmung, da alle Zeise Verbindungen die COX-1 bei 10 µM zu 100 % hemmen. Dies war auch bei Kaliumtrichloridoethylenplatinat, dem ursprünglichen „Zeise’s Salz“, der Fall.

Ebenso getestetes Kaliumtetrachloroplatinat tat dies aber nicht. Selbst bei einer Verdünnung der Lösungen um den Faktor 10 auf 1 μ M wiesen mononukleare Verbindungen noch eine Hemmung von circa 70% auf. Die beiden dinuklearen Komplexe DiZeise-Dodec-4F und DiZeise-Oct-Cl zeigten bei dieser Konzentration eine Hemmung von 90 bzw. 100 %. Die Werte der COX-2-Hemmung bei 10 μ M waren zwischen 40 und 80%. Da ebenfalls das Kaliumtrichloridoethylenplatinat und die dinuklearen Komplexe die Cyclooxygenasen hemmen, lässt dies den Schluss zu, dass diese Hemmung nichts mit der Aspirinteilstruktur zu tun hat, sondern im Charakter der Alken Platinbindung liegen muss.

3.3 Ausblick

Die Verbindungen beschrieben in den Kapiteln 3.1.1 bis 3.1.3 wurden in drei Publikationen hinreichend beschrieben. Deshalb wird hier nur auf die Zeise Salze eingegangen.

Mit der Entdeckung der COX-Hemmung der Zeise Verbindungen wurde eine neue Leitstruktur geschaffen. Diese Verbindungen haben ein großes Potential, vor allem wenn man bedenkt, dass die mononuklearen Komplexe COX Hemmer darstellen und die dinuklearen Komplexe auch zytotoxisch wirken. Allerdings ist eine Klärung des Wirkmechanismus wichtig. Eingehende Untersuchungen sind an der Uni Bochum bereits in Bearbeitung. Hier soll geklärt werden, welche Art der Interaktion und welches Endprodukt nach Interaktion der Zeise Verbindungen mit den isolierten COX-Enzymen vorliegt. Weitere Versuche der Verbindungen in vivo am Tier sind geplant, um eine eindeutige Struktur-Wirkungsbeziehung aufstellen zu können. Hierfür ist die Substitution der Aspirinteilstruktur durch andere NSAR wie Ibuprofen, Diclofenac oder Indometacin erforderlich. Da die bisher synthetisierten Zeise-Verbindungen vor allem die COX-1 hemmten, ist auch eine Verknüpfung mit selektiven COX-2 Inhibitoren wie Celecoxib oder Rofecoxib beabsichtigt.

4 Zusammenfassung/Abstract

4.1 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden antitumoraktive Komplexe mit Aspirinteilstruktur synthetisiert. In den Vorarbeiten wurde die Leitstruktur „Co-ASS“ von Dr. Ingo Ott eingehend untersucht. Diese Struktur sollte verändert werden, um die Bedeutung der einzelnen Elemente der Struktur wie die Dreifachbindung oder des Metalls Cobalt zu klären. Cobalt wurde durch die Metalle Ruthenium, Eisen, Rhodium oder Platin ersetzt. Auch wurde die Dreifachbindung durch Cyclopentadien oder Doppelbindung(en) ersetzt. Zytotoxizitätstests an MCF-7 und MDA-MB-231 Zellen (Brustkrebslinie) sowie an HT-29 Zellen (Coloncarzinom) wurden durchgeführt und der IC₅₀-Wert ermittelt. Diese Daten wurden mit „Co-ASS“ und anderen bereits literaturbekannten Zytostatika wie Cisplatin verglichen. Desweiteren wurde die Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und 2 mittels einem „In-vitro-Essays“ bestimmt.

Die Eisenderivate zeigten nur geringe zytostatische Eigenschaften, wohingegen die Rutheniumcarbonyle die Zytotoxizität von „Co-ASS“ überragten. Prop-ASS-Ru weist an HT-29 Zellen einen IC₅₀-Wert von 2 µM statt 10 µM auf. Die COX-Hemmung der Rutheniumcarbonyl war ungefähr vergleichbar mit der des „Co-ASS“. Die Cyclopentadienderivate besaßen IC₅₀-Werte von 5-10 µmol, welches dem Potential des bekannten Zytostatikums 5-Fluorouracil entspricht. Ihr Vermögen die COX-Enzyme zu hemmen ist eher moderat. Alle getesteten Zeise Salze hemmten die Cyclooxygenase 1 bei der Testkonzentration von 10 µmol/l um 100 %. Selbst Kaliumtrichloridoethylenplatinat(II), das ursprüngliche Zeise Salz, hemmt die Cyclooxygenase in dieser Art. Die dinuklearen Zeise Verbindungen DiZeise-Dodec-4F und DiZeise-Oct-Cl zeigten dieses Verhalten bereits bei einer Konzentration von 1µM.

4.2 Abstract

This thesis deals with the synthesis of antitumor active metal complexes with an aspirin partial structure. In pre-works done by Dr. Ingo Ott, the lead-structure “Co-ASS” was intensively investigated. This structure should be varied in order to clarify the importance of its components like the triple bond or the metal moiety. Cobalt was exchanged by other metals like iron, ruthenium, rhodium or platinum. The triple bond was replaced by a

cyclopentadien moiety or double bond(s). The IC₅₀-value was determined at MCF-7 and MDA-MB-231 cells (mammary carcinoma) and at HT-29 (colon carcinoma) cell lines. These data was compared with those of “Co-ASS” and other well-known cytostatics like cisplatin. Furthermore, the inhibition of cyclooxygenases subtype 1 and 2 was identified “in-vitro”. All iron species only reveal low to none cytotoxic properties whereas the ruthenium carbonyls overtopped cytotoxicity of “Co-ASS”. Prop-ASS-Ru showed an IC₅₀-value of 2 μM at HT-29 cells which was five times lower than those of “Co-ASS”. The COX inhibition of ruthenium carbonyls was similar to that of “Co-ASS”. The cyclopentadien moieties had IC₅₀-values from 5 to 10 μmol which is comparable to the well-known cytostatic 5-fluorouracil. Its potential to inhibit COX-enzymes was minor then “Co-ASS”. The alken platinum species (Zeise’s salts) inhibited COX enzymes especially subtype 1 at a concentration of 10 μM by 100 %. Even potassium trichloro(ethene)platinate(II), inhibited cyclooxygenase the same manner. The dinuclear Zeise compounds DiZeise-Dodec-4F and DiZeise-Oct-Cl showed the same inhibition even at 1μM.

5 Literaturquellen

- [1] M. E. Kent, F. Romanelli, *Ann. Pharmacother.* **2008**, *42*, 226-236.
- [2] B. Nowack, *Science*, *330*, 1054-1055.
- [3] K. Weisser, K. Bauer, P. Volkers, B. Keller-Stanislawski, *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* **2004**, *47*, 1165-1174.
- [4] A. Hagemann, M. Welte, O. Habler, M. Kleen, A. Krödel, K. Meßmer, *Der Anaesthesist* **1997**, *46*, 964-968.
- [5] O. R. Leeuwenkamp, E. J. Van der Mark, H. Jousma, W. P. Van Bennekom, A. Bult, *Anal. Chim. Acta* **1985**, *166*, 129-140.
- [6] C. Bombardier, J. Ware, I. J. Russell, M. Larson, A. Chalmers, J. L. Read, *The American Journal of Medicine* **1986**, *81*, 565-578.
- [7] R. M. Snyder, C. K. Mirabelli, S. T. Crooke, *Biochem. Pharmacol.* **1986**, *35*, 923-932.
- [8] S. E. Sherman, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1153-1181.
- [9] A. R. Timerbaev, S. S. Aleksenko, K. Polec-Pawlak, R. Ruzik, O. Semenova, C. G. Hartinger, S. Oszwaldowski, M. Galanski, M. Jarosz, B. K. Keppler, *Electrophoresis* **2004**, *25*, 1988-1995.
- [10] Auterhoff, Knabe, Höltje, *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, Wissenschaftl. Verlagges. Stuttgart (1994), 13. Auflage.*
- [11] Z. H. Siddik, *Oncogene*, *22*, 7265-7279.
- [12] D. J. T. Wagener, S. H. Yap, T. Wobbes, J. T. M. Burghouts, F. E. Dam, H. F. P. Hillen, G. J. Hoogendoorn, H. Scheerder, S. G. L. Vegt, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1985**, *15*, 86-87.
- [13] R. Canetta, M. Rozenzweig, S. K. Carter, *Cancer Treat. Rev.* **1985**, *12*, 125-136.
- [14] Y. Kikuchi, I. Iwano, M. Miyauchi, T. Kita, M. Sugita, Y. Tenjin, I. Nagata, *Cancer Sci.* **1990**, *81*, 701-706.
- [15] M. Hall, C. Dillon, M. Zhang, P. Beale, Z. Cai, B. Lai, A. J. Stampfl, T. Hambley, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2003**, *8*, 726-732.
- [16] M. D. Hall, C. Martin, D. J. P. Ferguson, R. M. Phillips, T. W. Hambley, R. Callaghan, *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *67*, 17-30.
- [17] G. Sava, S. Pacor, A. Bergamo, M. Cocchietto, G. Mestroni, E. Alessio, *Chem. Biol. Interact.* **1995**, *95*, 109-126.
- [18] J. Will, A. Kvas, W. Sheldrick, D. Wolters, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, *12*, 883-894.

- [19] G. Sava, I. Capozzi, K. Clerici, G. Gagliardi, E. Alessio, G. Mestroni, *Clin. Exp. Metastasis* **1998**, *16*, 371-379.
- [20] A. Hunold, I. Neundorf, P. James, J. Neudörfel, H. G. Schmalz, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *2009*, 4429-4440.
- [21] H. Greenfield, H. W. Sternberg, R. A. Friedel, J. H. Wotiz, R. Markby, I. Wender, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 120-124.
- [22] I. Ott, K. Schmidt, B. Kircher, P. Schumacher, T. Wiglenda, R. Gust, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 622-629.
- [23] I. Ott, B. Kircher, R. Gust, *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 485-489.
- [24] K. Schmidt, M. Jung, R. Keilitz, B. Schnurr, R. Gust, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *306*, 6-16.
- [25] B. Riegel, H. Wittcoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1486-1487.
- [26] C. Weizmann, E. D. Bergmann, M. Sulzbacher, *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 796-799.
- [27] O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1242-1249.
- [28] T. Mizawa, K. Takenaka, T. Shiomi, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **1999**, *37*, 3464-3472.
- [29] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Vol. 3rd Edition*, Pergamon Press, Oxford, **1988**.
- [30] Sappa, O. Gambino, L. Milone, G. Cetini, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *39*, 169-172.
- [31] C. Jangala, E. Rosenberg, D. Skinner, S. Aime, L. Milone, E. Sappa, *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 1571-1575.
- [32] M. I. Bruce, P. J. Low, N. N. Zaitseva, S. Kahlal, J.-F. Halet, B. W. Skelton, A. H. White, *Dalton Trans.* **2000**, 2939-2951.
- [33] A. Vessières, S. Top, C. Vaillant, D. Osella, J.-P. Mornon, G. Jaouen, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 790-792.
- [34] U. Krüerke, W. Hübel, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2829-2856.
- [35] G. Gervasio, R. Rossetti, P. L. Stanghellini, *Organomet.* **1985**, *4*, 1612-1619.
- [36] C. H. DePuy, R. L. Parton, T. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4070-4075.
- [37] D. Schlawe, A. Majdalani, J. Velcicky, E. Heßler, T. Wieder, A. Prokop, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1763-1766.
- [38] V. Bachler, F.-W. Grevels, K. Kerpen, G. Olbrich, K. Schaffner, *Organomet.* **2003**, *22*, 1696-1711.
- [39] W. H. E. H. Braye, *Inorganic Syntheses, Vol. 8*, **1966**.

- [40] P. Kongsaree, S. Tanboriphan, B. Tarnchompoo, Y. Thebtaranonth, *Acta Crystallogr. C* **1999**, *55*, 2007-2010.
- [41] G. Gervasio, E. Sappa, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *498*, 73-80.
- [42] R. Calderón, H. Vahrenkamp, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *555*, 113-118.
- [43] J. Meisenheimer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1913**, *397*, 273-300.
- [44] W. Mcfarlane, G. Wilkinson, W. Hübel, in *Inorg. Synth.* (Ed.: F. H. Henry, Jr.), **2007**, pp. 181-183.
- [45] B. Misterkiewicz, R. Dabard, H. Patin, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1685-1692.
- [46] G. C. A. Altomare, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. Molteni, M. Burla, G. Polidori, M. Camalli, R. Spagna, SIR-97, a program for the solution of crystal structures, Bari, Perugia, Roma, **1997**.
- [47] R. Alberto, R. Schibli, A. Egli, P. August Schubiger, W. A. Herrmann, G. Artus, U. Abram, T. A. Kaden, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *492*, 217-224.
- [48] G.M. Sheldrick, programs for the solution and refinement of crystal structures, University of Göttingen, **1997**.
- [49] M. Hudecek, S. Toma, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *406*, 147-151.
- [50] C. A. L. Mahaffy, P. L. Pauson, M. D. Rausch, W. Lee, (*η*⁶-Arene)Tricarbonylchromium Complexes, John Wiley & Sons, Inc., **2007**.
- [51] M. Uemura, T. Minami, K. Hirotsu, Y. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 469-477.
- [52] W. P. Hart, D. W. Macomber, M. D. Rausch, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1196-1198.
- [53] Y. Ortin, K. Ahrenstorf, P. O'Donohue, D. Foede, H. Müller-Bunz, P. McArdle, A. R. Manning, M. J. McGlinchey, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1657-1664.
- [54] B. G. Conway, M. D. Rausch, *Organomet.* **1985**, *4*, 688-693.
- [55] A. C. Fernandes, C. C. Romao, B. Royo, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *682*, 14-19.
- [56] T. S. Coolbaugh, R. J. Coots, B. D. Santarsiero, R. H. Grubbs, *Inorg. Chim. Acta* **1985**, *98*, 99-105.
- [57] A. S. R. Schröder, G. Zimmermann, M. Mühlstädt, *Journal für Praktische Chemie* **1973**, *315*, 958-964.
- [58] R. L. Schaaf, C. T. Lenk, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3430-3433.
- [59] B. Mudryk, S. Rajaraman, N. Soundararajan, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6317-6318.
- [60] G. W. J. A. McCleverty, Loren G. Lipson, Michael L. Maddox, Herbert D. Kaesz, *Inorg. Synth.* **1966**, *8*, 211 - 214.
- [61] T. J. Katz, J. J. Mrowca, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1105-1111.

- [62] W. Featherstone, A. J. S. Sorrie, *J. Chem. Soc.* **1964**, 5235-5242.
- [63] G. S. Lewandos, D. K. Gregston, F. R. Nelson, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *118*, 363-374.
- [64] R. Gleiter, M. Karcher, D. Kratz, M. L. Ziegler, B. Nuber, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1461-1468.
- [65] A. Albinati, W. R. Caseri, P. S. Pregosin, *Organomet.* **1987**, *6*, 788-793.
- [66] O. V. Gusev, L. N. Morozova, T. y. A. Peganova, P. V. Petrovskii, N. A. Ustynyuk, P. M. Maitlis, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *472*, 359-363.
- [67] T. T. Da, N. T. Tuyet Minh, N. T. Thanh Chi, N. H. Dinh, *Polyhedron* **2007**, *26*, 3271-3276.
- [68] R. Pietropaolo, M. Graziani, U. Belluco, *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 1506-1510.
- [69] J. Karl, R. Gust, T. Spruss, M. R. Schneider, H. Schönenberger, J. Engel, K. H. Wrobel, F. Lux, S. T. Haeberlin, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 72-83.
- [70] R. Gust, T. Burgemeister, A. Mannschreck, H. Schönenberger, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2535-2544.
- [71] R. Gust, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1994**, *327*, 49-54.
- [72] R. Gust, H. Schönenberger, *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 103-115.
- [73] R. Gust, K. Niebler, H. Schönenberger, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2070-2079.
- [74] T. Kapp, A. Dullin, R. Gust, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1182-1190.
- [75] R. Gust, B. Schnurr, R. Krauser, G. Bernhardt, M. Koch, B. Schmid, E. Hummel, H. Schönenberger, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1998**, *124*, 585-597.
- [76] F. Vögtle, E. Goldschmitt, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1-40.
- [77] M. Jennerwein, R. Gust, R. Müller, H. Schönenberger, J. Engel, M. R. Berger, D. Schmähel, S. Seeber, R. Osieka, G. Atassi, D. M.-D. Bock, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1989**, *322*, 25-29.
- [78] R. Gust, R. Krauser, B. Schmid, H. Schönenberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1998**, *331*, 27-35.
- [79] M. S. Bali, D. P. Buck, A. J. Coe, A. I. Day, J. G. Collins, *Dalton Trans.* **2006**, 5337-5344.
- [80] N. Farrell, Y. Qu, U. Bierbach, M. Valsecchi, E. Mentab, *Structure-Activity Relationships Within Di- and Trinuclear Platinum Phase-I Clinical Anticancer Agents*, Verlag Helvetica Chimica Acta, **2006**.
- [81] J. Kasparikova, N. Farrell, V. Brabec, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 15789-15798.

- [82] N. Farrell, in *Platinum-based Drugs in Cancer Therapy* (Eds.: L. R. Kelland, N. P. Farrell), Humana Press, Totowa, **2000**, pp. 321-338.
- [83] R. Žaludová, A. Žákovská, J. Kašpárková, Z. Balcarová, V. Kleinwächter, O. Vrana, N. Farrell, V. Brabec, *Eur. J. Biochem.* **1997**, *246*, 508-517.
- [84] G. Zhao, X. Hu, P. Yu, H. Lin, *Transition Metal Chemistry* **2004**, *29*, 607-612.
- [85] R. Müller, R. Gust, M. Jennerwein, H. Reile, R. Laske, W. Krischke, G. Bernhardt, T. Spruss, J. Engel, H. Schönenberger, *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, *24*, 341-348.
- [86] G. R. Bernhardt, H.; Spruss, T.; Koch, M.; Gust, R.; Schönenberger, M. L. H.; Hollstein, F.; Engel, J., *Drugs Fut.* **1991**, *16*, 899-903.
- [87] R. Gust, R. Krauser, B. Schmid, H. Schönenberger, *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *250*, 203-218.
- [88] B. Wappes, M. Jennerwein, E. Von Angerer, H. Schönenberger, J. Engel, M. Berger, K. H. Wrobel, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1280-1286.
- [89] W. Beck, B. Purucker, E. Strissel, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 1781-1788.
- [90] M. Gelfman, N. Starkina, O. Salishcheva, N. Moldagulova, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2007**, *52*, 1551-1556.
- [91] L. I. Elding, Å. Oskarsson, *Inorg. Chim. Acta* **1985**, *103*, 127-131.
- [92] Doktorarbeit von Dr. Ingo Ott 2004.

6 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online Version
aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

7 Poster und Präsentationen

Gerhard Rubner, Ingo Ott, Ronald Gust. Zytotoxische metallkonjugierte COX-Inhibitoren; Aspirin als Ligand und Variation verschiedener Metalle. Poster auf dem DfG Symposium in Berlin, 30.05.2006.

Gerhard Rubner, Ingo Ott, Ronald Gust. Cytotoxic COX-inhibitors based on the lead-structure "Co-ASS". Poster auf dem 1. Treffen der FOR 630 in Beckmannsdorf bei Bochum vom 19. bis 20. Juni 2006.

Gerhard Rubner. Cytotoxic COX-inhibitors based on the Co-ASS lead structure. Präsentation beim 2. Treffen der FOR 630 in Villa Tilmans bei Leipzig, 07.11.2006.

Gerhard Rubner, Ingo Ott, Ronald Gust. New Cytotoxic COX-Inhibitors Derived from a Thallium Intermediate. Poster auf dem 3. Treffen der FOR 630 in Eggersdorf bei Berlin vom 30. Mai bis 1. Juni 2007.

Gerhard Rubner. Cytotoxic COX-inhibitors based on the lead structure Co-ASS. Präsentation beim 4. Treffen der FOR 630 in Bensberg bei Köln, 04.10.2007.

Gerhard Rubner, Ingo Ott, Ronald Gust. New COX-inhibitors based on a thallium intermediate compound; aspirine derivatives coupled with various metals. Poster auf dem Symposium on Medicinal Organometallic Chemistry, Sankt Martin in der Pfalz vom 2. bis 5. April 2008.

Gerhard Rubner. Zytotoxische COX-Inhibitoren auf Basis der Leitstruktur „Co-ASS“. Präsentation beim 5. Treffen der FOR 630 in Strausberg bei Berlin, 11.06.2009.