1 Einleitung und Problemstellung

1 Einleitung und Problemstellung

1.1 Krebs

Im Jahr 2000 starben weltweit sieben Millionen Menschen an Krebserkrankungen. Das sind 12.6 % aller Todesfälle überhaupt. Damit sterben im Durchschnitt mehr Menschen an malignen Tumoren als durch HIV/AIDS, Tuberkulose und Malaria zusammen. Die WHO rechnet im Jahr 2020 weltweit mit rund 16 Millionen Neuerkrankungen.[1]

In Deutschland stellen Neoplasien nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache dar. Nach einer Schätzung des Robert-Koch-Instituts starben im Jahr 2003 knapp 210 000 Menschen an den Folgen einer Tumorerkrankung. Jährlich erkranken in Deutschland fast 400 000 Menschen neu an Krebs (siehe Abbildung 1.1). Dabei stellt das Prostatakarzinom die häufigste Tumorart beim Mann dar, gefolgt von Kolon- und Lungenkarzinomen. Frauen erkranken besonders häufig an Mammakarzinomen. An zweiter Stelle der Statistik liegen auch bei Frauen Kolonkarzinome und Tumore der Lunge.[2]

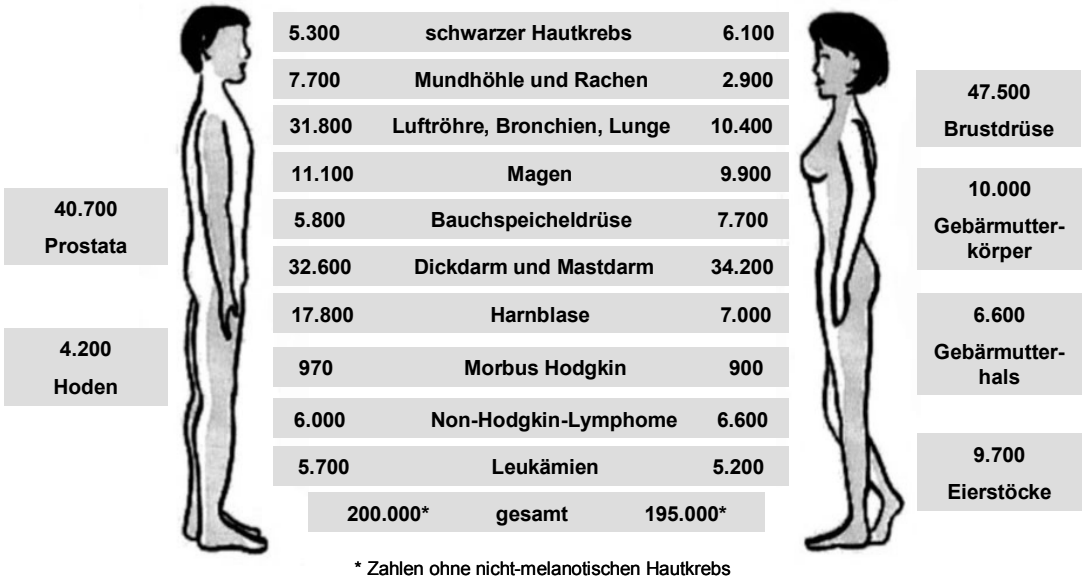


Abbildung 1.1: Geschätzte Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland nach Krebsarten und Geschlecht (Robert-Koch-Institut, 2004)[2]

Die Chemotherapie ist eine der wichtigsten Waffen der Onkologie. Neben Antimetaboliten, zytostatischen Antibiotika, Hormonen, Enzymen, Immunmodulatoren (z.B. Interferone und Interleukine) und Hemmstoffen des Spindelapparates werden in der Therapie maligner Erkrankungen auch alkylierende Agentien und Metallkomplexverbindungen wie das Cisplatin eingesetzt.[3-5] Die zytostatische Tumortherapie wird allerdings noch immer durch ein begrenztes Wirkungsspektrum, durch Resistenzen und durch auftretende Nebenwirkungen limitiert. Vor diesem Hintergrund gewinnt die Entwicklung neuer Zytostatika mit einem geringeren Nebenwirkungspotential bei gleichzeitig erweitertem Wirkungsspektrum immer mehr an Bedeutung, insbesondere für bisher nur unbefriedigend therapierbare Tumorarten wie Lungen- und Prostatakarzinome.[6-8]

1.2 Metallkomplexverbindungen als Chemotherapeutika

1.2.1 Metalle und Metallkomplexe in der Medizin

Metalle und Metallkomplexe werden seit der frühen Geschichte als Therapeutika eingesetzt. So nutzten schon die Ägypter vor mehr als 5000 Jahren Kupfer, um Wasser zu desinfizieren. Ebenfalls in Ägypten wurden bereits 1500 v. Chr. Eisenverbindungen als Heilmittel verwendet. Ungefähr in diesen Zeitraum fällt auch die Entdeckung der Förderung der Wundheilung durch Zink. Etwa 400 v. Chr. wurde Quecksilber von Hippokrates als Arzneimittel entdeckt. Das pharmazeutische Potential von Quecksilber erlangte in Europa aber erst während der Renaissance wieder Beachtung. So verwendete Paracelsus (1494-1541) Quecksilber(I)chlorid (Kalomel) als Diuretikum.[9, 10]

Zu Beginn des letzten Jahrhunderts erfuhr die organische Chemie eine rasche Entwicklung. Damit stieg auch die Zahl der organometallischen Arzneimittel. Ausgangspunkt für diese Entwicklung war das Kalium[dicyanoaurat(I)] ($K[Au(CN)_2]$), das als Tuberkulosetherapeutikum Verwendung fand.[9] Daran anknüpfend wurden verschiedene Antimon- und Arsenverbindungen mit antibakteriellen Eigenschaften synthetisiert. So entwickelte Paul Ehrlich 1910 das erste moderne Chemotherapeutikum, das Arsphenamin. Die Organoarsenverbindung fand unter dem Namen Salvarsan® (**1** in Abbildung 1.2) als erste effektive Behandlung von Syphilis Eingang in die Therapie.

Wenig später wurden quecksilberhaltige Therapeutika wie Novasurol® (1919) und Salyrgan® (1924) (**2** und **3** in Abbildung 1.2) entwickelt, die als Diuretika bis in die 50er Jahre eingesetzt wurden, bis sie durch Acetazolamid und die Chlorothiazide ersetzt wurden.[9-12]

Die vielfältigen Funktionen von Metallen in biologischen Systemen haben die Entwicklung von metallbasierten Therapeutika in den vergangenen Jahren weiter stimuliert. Heute werden eine Vielzahl von Metallen und Metallkomplexen in der Therapie und Diagnostik verschiedenster Krankheiten angewendet. Die wichtigsten organometallischen Arzneistoffe, die heutzutage Anwendung finden, sind:

• Gold(I)-Verbindungen wie das Auranofin ([(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1-thio-*β*-D-glucopyranosato)triethylphosphin]gold(I); **4** in Abbildung 1.2) und das Aurothiomalat ([1,2-Dicarboxyethanthiolat]gold(I); **5** in Abbildung 1.2), die zu den wirksamsten Basistherapeutika zur Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises gehören.

• Lithiumsalze in der Prophylaxe und Therapie manisch-depressiver Erkrankungen.

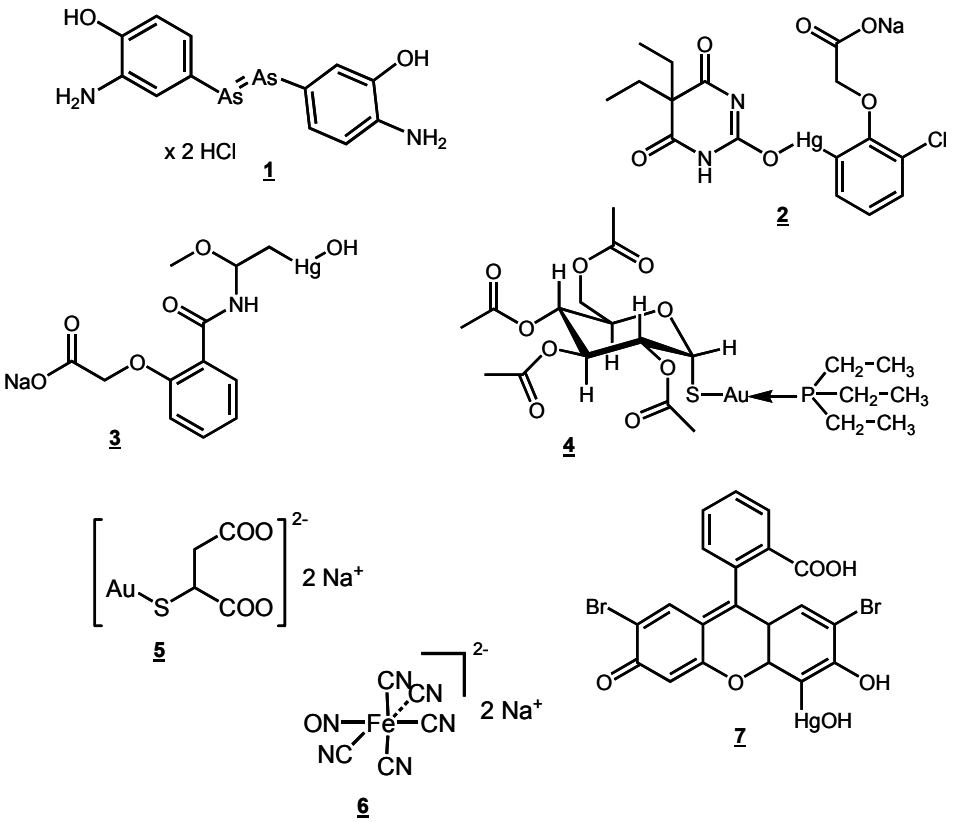


Abbildung 1.2: Wichtige organometallische Pharmazeutika: **1** Arsphenamin (Salvarsan®); **2** Merbaphen (Novasurol®); **3** Mersalyl (Salyrgan®); **4** Auranofin; **5** Aurothiomalat; **6** Nitroprussid-Natrium; **7** Merbromin (Mercuchrom®)

• Nitroprussid-Natrium (Dinatriumpentacyanonitrosylferrat(II); **6** in Abbildung 1.2), das als Infusion bei der Behandlung von Bluthochdruckkrisen eingesetzt wird. Der Eisenkomplex wirkt dabei über die Freisetzung des *endothelium-derived-relaxing-factor* (EDRF), NO.

• Platinkomplexe als wichtigste Zytostatika solider Tumore. Dazu gehören besonders Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin (siehe Abschnitt 1.2.2.1, Abbildung 1.5).

• Bismutsalze, die meist in Form der Salicylate oder Citrate eingesetzt werden. Sie besitzen eine gute antibakterielle Wirkung u.a. gegen *Helicobacter pylori*.

• Metallkomplexe und -salze, z.B. von Magnesium als physiologischen Calciumantagonisten, sowie Eisen-, Zink- und Cobaltverbindungen, die oft zur Prophylaxe oder Therapie von Mangelerscheinungen eingesetzt werden.

Weiterhin werden Metallverbindungen häufig angewendet:

• Als Externa in der Dermatologie. Zinkoxid wird z.B. in Form von Wundsalben eingesetzt, während Aluminiumsalze neben ihrer Anwendung in der Gastrologie als Antazida auch als Antihidrotika Verwendung finden. Quecksilber- und Silberverbindungen, z.B. das Merbromin (Mercuchrom®, **7** in Abbildung 1.2), wurden und werden z.T. noch immer zur Wunddesinfektion angewendet.[10-17]

• Als Diagnostika in der Kernspin- oder Magnetresonanz-Tomographie (MRT). Dabei handelt es sich um paramagnetische Verbindungen mit einer großen Anzahl ungepaarter Elektronen, wie z.B. Gd^{III}-, Mn^{III}- und Fe^{III}-Komplexe. Diese Metallkomplexe induzieren eine Verkürzung der Spin-Gitter-Relaxationszeiten der angeregten Atomkerne und führen damit zu einer Anhebung der Signalintensität und somit zu einer Bildkontrastverstärkung bestimmter Gewebe. Der Mangan(III)-Komplex Mangafodipir (Teslascan®, **8** in Abbildung 1.3) wird z.B. in der Diagnostik von Leberzellkarzinomen eingesetzt. Gadolinium(III)-Komplexe wie Magnevist® (Gd^{III}-Komplex der Diethylentriaminpentaessigsäure, **10** in Abbildung 1.3) sind besonders für die Diagnose von Blut-Hirn-Schranken-Defekten geeignet. Chemisch verwandt mit Magnevist® ist auch die kürzlich zugelassene Gadoxetsäure (Primovist®; **11** in Abbildung 1.3). Diese Verbindung wird ebenfalls zur Diagnose von Leberzellkarzinomen sowie von Lebermetastasen angewendet. Außer diesen Metallkomplexen werden auch paramagnetische, dextranummantelte Eisenoxidnanopartikel als MRT-Kontrastmittel eingesetzt.

• Als Radiotherapeutika, die sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie Verwendung finden können. Dabei handelt es sich um γ-Strahler wie ^{99m}Tc, ^{111}In, ^{67}Ga, ^{51}Co, ^{51}Cr, ^{169}Yb und β-Strahler wie ^{89}Sr, ^{153}Sm, ^{186}Re. Der Tc-Komplex Cardiolite (**9** in Abbildung 1.3) wird z.B. in der bildgebenden Diagnostik der myocardialen Perfusion in der Klinik angewendet. Monoklonale Antikörper, die mit Radionukleotiden konjugiert

werden, finden bei der Diagnose von Kolorektal- und Ovarialkarzinomen und bei der Behandlung von Lymphomen, wie dem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), Anwendung.[10, 16, 18-20]

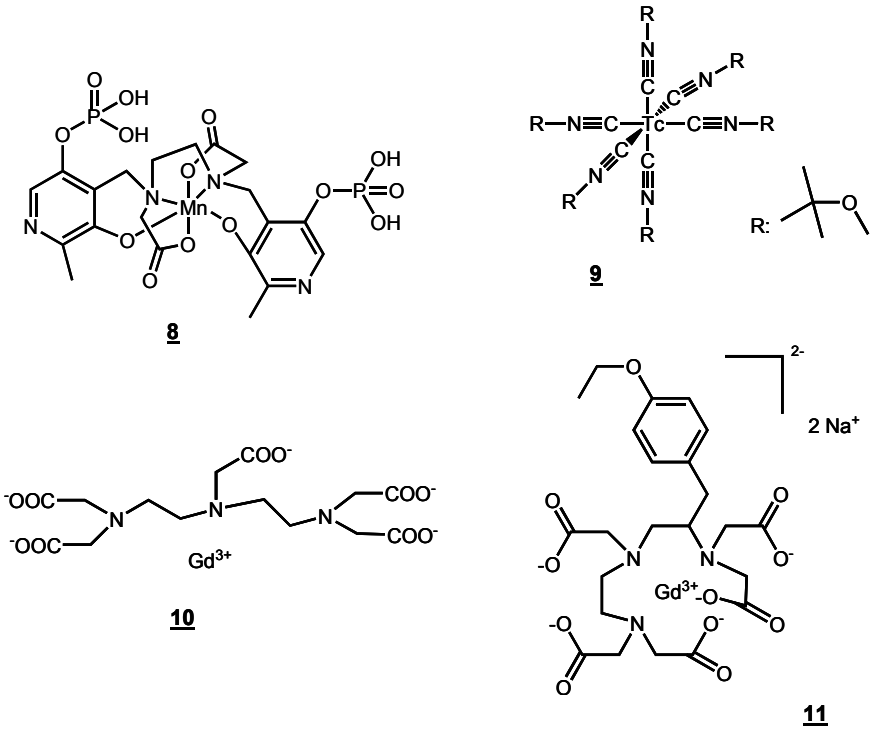


Abbildung 1.3: Wichtige organometallische Pharmazeutika, die als Diagnostika Anwendung finden: **8** Mangafodipir (Teslascan®); **9** Cardiolite; **10** Magnevist®; **11** Gadoxetsäure (Primovist®)

1.2.2 Metallkomplexe als Zytostatika

1.2.2.1 Metallverbindungen als etablierte Zytostatika

Eines der wichtigsten Anwendungsgebiete der Metallverbindungen in der Medizin ist zweifellos der Einsatz als Zytostatika in der Therapie maligner Tumore. Die erste therapeutische Verwendung von Metallen und Metallverbindungen zur Behandlung verschiedener Krebsarten, insbesondere von Leukämien, ist dabei bereits aus dem 16. Jahrhundert dokumentiert.[14, 21] Eines der bekanntesten Beispiele ist die Behandlung von Tumorerkrankungen mit Arsenverbindungen, die schon vor ca. 250 Jahren erstmals beschrieben wurde. Damals kam die so genannte Fowlersche Lösung zum Einsatz, eine Arsenatlösung in Benzen.[7, 10]

Inzwischen wird As_2O_3 als zugelassenes Arzneimittel seit zehn Jahren in China erfolgreich eingesetzt. Seit Juni 2002 ist As_2O_3 als Trisenox® auch in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit rezidivierender bzw. refraktärer akuter promyeloischer Leukämie (APL) – einer der acht Unterarten der akuten myeloischen Leukämie (AML) – zugelassen.[14, 17, 19]

Seit einiger Zeit ist auch der Wirkungsmechanismus der Arsenverbindung Gegenstand aktueller Forschungen. Man hat entdeckt, dass As_2O_3 zahlreiche Signaltransduktionsprozesse beeinflusst. Neben einer Aktivierung verschiedener Proteinkinasen und Caspasen kann die Arsenverbindung auch über eine *up-regulation* von *p*53 und *down-regulation* von Bcl-2 und Bax in die Apoptosekaskade eingreifen. Auf diese Weise kann Apoptose in Krebszellen ausgelöst werden, wobei gleichzeitig die Differenzierung der Zellen gefördert wird. Die Apoptoseauslösung wird dabei hauptsächlich der Produktion von „Reaktiven Sauerstoffspezies“ (ROS) zugeschrieben, die neben ihrer DNA-Schädigung auch zur Produktion von toxischen Lipid-Peroxidationsprodukten führen, welche ihrerseits Tumorzellen für ROS-produzierende Zytostatika empfindlicher machen.[7, 14, 17, 19]

Metallionen und ROS spielen auch eine wichtige Rolle im Funktionsmechanismus verschiedener organischer Zytostatika, wie z.B. des Bleomycins. Die Zytotoxizität des Glykopeptidantibiotikums, das hauptsächlich bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, bestimmten Lymphomarten und Hodenkrebs angewendet wird, beruht auf dessen Fähigkeit Eisen(II)-Ionen zu binden, Sauerstoff zu aktivieren und dann die DNA und RNA zu spalten.[16, 18] Bei Anthracyclinantibiotika wie dem Doxorubicin wird neben der Interkalation in die DNA und der Hemmung der Topoisomerase II ebenfalls die Bindung von Eisenionen und die daraus resultierende Bildung von ROS als apoptose-induzierender Mechanismus angesehen.[22]

Die wichtigste Gruppe an Metallverbindungen in der Chemotherapie stellen zweifellos die Platinkomplexe dar. Die erste therapeutisch eingesetzte Platinverbindung, das Cisplatin (**12** in Abbildung 1.5), wurde 1844 von Michele Peyrone in reiner Form dargestellt, ohne dass dieser die exakte stereochemische Struktur kannte.[7, 12, 14, 23] Der Physiker Barnett Rosenberg entdeckte 120 Jahre nach dieser erstmaligen Synthese eher zufällig bei der Erforschung der Auswirkung eines elektrischen Feldes auf Bakterienwachstum das tumorhemmende Potential dieser Komplexverbindung. Er stellte einen selektiv hemmenden Einfluss von Cisplatin auf die Zellteilung von *Escherichia coli* fest, der jedoch keine Auswirkungen auf das Zellwachstum hatte. Ohne Zellteilung wuchsen die Bakterien bis zum 300-fachen ihrer normalen Länge an, was zur so genannten Filamentbildung führte, der Ausbildung langer, fadenförmiger Zellen. [7, 10-12, 14, 21]

Zusammen mit dem National Cancer Institut (NCI) entwickelte Rosenberg das Cisplatin bis zur klinischen Reife, so dass es 1978 in den USA eine Zulassung als Arzneimittel erhielt.[23] Inzwischen ist Cisplatin das am häufigsten verwendete Zytostatikum in der Behandlung von Tumoren.[8, 24] Besonders beeindruckend gilt der Anstieg der Heilungsrate von Hodentumoren durch die Cisplatintherapie. Bis zur Einführung von Cisplatin in die Onkologie konnten lediglich 5 % der Patienten, die an Hodentumoren erkrankt waren, geheilt werden. Heute beträgt die Heilungsrate, die durch eine angepasste Cisplatintherapie erreicht werden kann, auch bei Metastasierungen der Tumore bis zu 95 %.[11, 23]

Cisplatin bildet als Prodrug nach Hydrolyse in den Zellen die eigentlich aktiven kationischen Monoaquaplatin(II)-Komplexe ($[Pt(NH_3)_2Cl(OH_2)]^+$) bzw. Diaquaplatin(II)-Komplexe ($[Pt(NH_3)_2(OH_2)_2]^{2+}$). Die durch Hydrolyse entstandenen aktivierten Platinverbindungen können mit nukleophilen Gruppen einer Vielzahl von Biomolekülen, wie Nukleinsäuren, Proteinen und Membranbestandteilen, reagieren. Der Reaktionsmechanismus folgt dabei fast ausschließlich einem SN_2-Mechanismus.

Während die Hemmung der RNA- und Proteinsynthese im Wesentlichen reversibel verläuft, tritt die Schädigung der DNA-Synthese dauerhaft ein. Aus diesem Grund wird als Hauptwirkort der Platinkomplexe die DNA angesehen.[23-25] Durch die Reaktion der aktivierten Platinverbindungen mit der DNA wird die Neusynthese der Nukleinsäure mit der Matrizen-abhängigen DNA-Polymerase verhindert und die Zellteilung nachhaltig gestört. Prinzipiell gibt es dabei vier bifunktionelle Bindungsmöglichkeiten von Cisplatin an doppelsträngige DNA (siehe Abbildung 1.4):[6, 10, 12, 18, 23, 25]

a) Chelatkomplexbildung durch Stickstoff- und Sauerstoffkoordination an einer Base

b) DNA-Protein Vernetzung

c) Verknüpfung zweier Nukleobasen eines DNA-Strangs (*intrastrand cross-linking*)

d) Verknüpfung zweier verschiedener DNA-Stränge (*interstrand cross-linking*)

Cisplatin bindet an alle vier DNA-Basen, bevorzugt jedoch an die elektronenreiche N7-Position des Guanins. Dadurch verbrückt der Platinkomplex benachbarte Basen in Form der *intrastrand* und *interstrand crosslinks*. Die wichtigste Rolle in der Antitumorwirkung spielen wahrscheinlich die *intrastrand*-Verknüpfungen, da diese nur vom zytostatisch wirksamen *cis*-Derivat ausgebildet werden können.

Das *trans*-Platin-Isomer, dem auch keine tumorhemmende Wirksamkeit zukommt, kann aufgrund seiner Geometrie diese Art der Bindung mit der DNA nicht eingehen. Transplatin-DNA-Addukte werden gut erkannt und sind verstärkt den Reparaturmechanismen der Zellen ausgesetzt.[8, 18, 24]

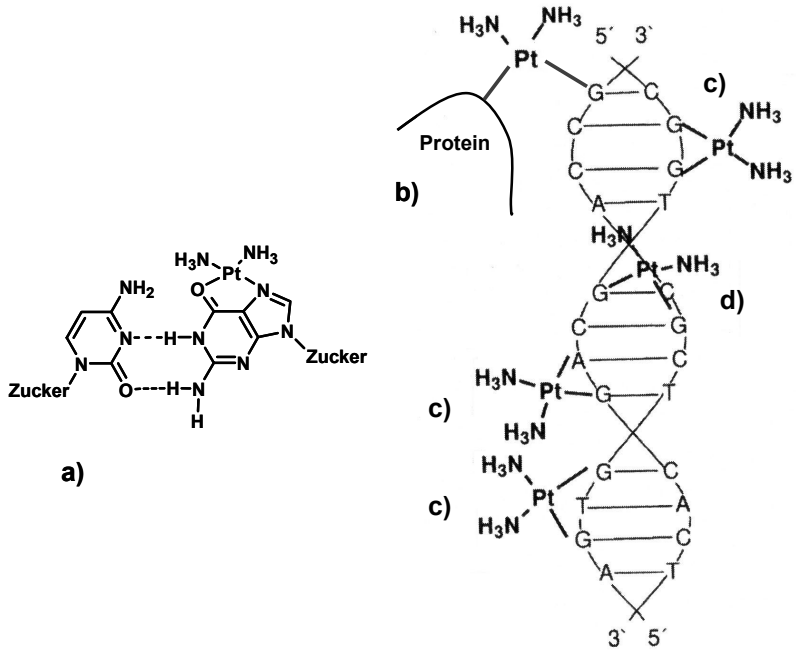


Abbildung 1.4: Bindungsmöglichkeiten von Cisplatin an doppelsträngige DNA:

a) Chelatkomplexbildung

b) DNA-Protein-Vernetzung

c) *intrastrand cross-linking*

d) *interstrand cross-linking*

Obwohl Cisplatin nicht selektiv mit den Makromolekülen von Tumor- oder normalen Zellen reagiert, ist die Wirkung von Cisplatin stark an bestimmte Tumorarten gebunden. Cisplatin besitzt eine sehr gute Wirksamkeit bei Hodenkarzinomen, Ovarialtumoren, Tumoren im Kopf-Hals-Bereich und Blasentumoren. Weniger wirksam bis unwirksam ist Cisplatin bei Tumoren des Magen-Darm-Traktes, vor allem bei Kolonkarzinomen, sowie Tumoren der Lunge.[12, 25]

Warum Cisplatin bei einigen neoplastischen Erkrankungen so effektiv ist und bei anderen weniger, konnte noch nicht abschließend geklärt werden. Angenommen wird u.a. eine selektive Wirkung auf das Aminosäuretransportersystem, was auf eine Wechselwirkung zwischen den Platinkomplexen und der Zellmembran hindeutet. Da Membranen eine wichtige Rolle bei der Steuerung zellphysiologischer Prozesse spielen, trägt diese Wechselwirkung möglicherweise zu den selektiven (letalen) Effekten von Cisplatin bei.[8]

Hauptnebenwirkungen einer Cisplatintherapie sind Nephrotoxizität, Myelotoxizität, Ototoxizität sowie das Auftreten von peripheren Neuropathien und Übelkeit. Diese dosislimitierenden Nebenwirkungen beruhen auf der fehlenden Selektivität von Cisplatin für Tumorzellen, so dass auch andere schnell proliferierende Zellen angegriffen werden. Aufgrund dieser Probleme wurden zwischen 1969 und 1993 über 3000 Platinkomplexe synthetisiert und präklinisch getestet.[24-27]

Eingang in die Therapie fand nach Cisplatin zunächst nur Carboplatin (**13** in Abbildung 1.5), das aufgrund seiner geringeren Toxizität (bei vergleichbarer Selektivität und Antitumorwirkung, allerdings in vierfach höherer Dosierung als Cisplatin) seit 1981 klinisch eingesetzt wird.[27, 28] Inzwischen sind neben Cisplatin und Carboplatin lediglich drei weitere Platinkomplexe für den klinischen Einsatz zugelassen: Oxaliplatin, Nedaplatin und Satraplatin. (**14**, **15** und **16** in Abbildung 1.5).[12, 24-26]

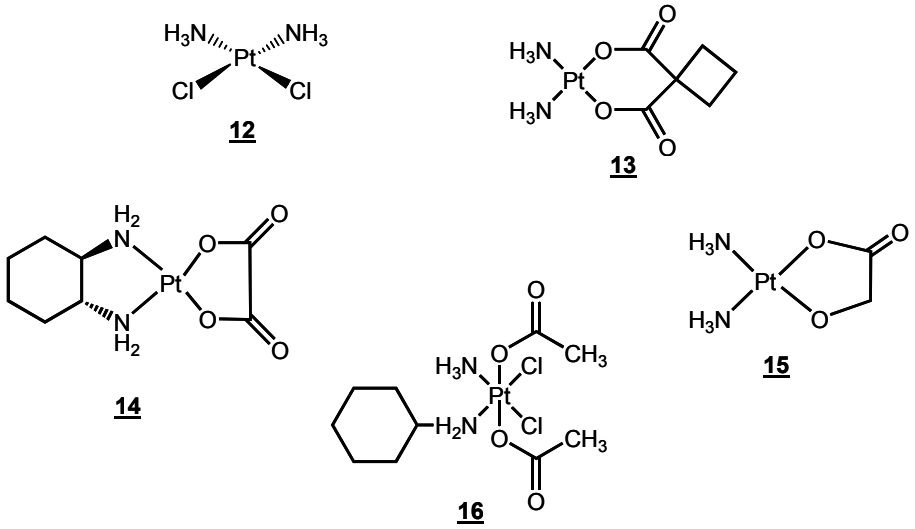


Abbildung 1.5: Cisplatin und Analoga in der klinischen Anwendung: **12** Cisplatin (*cis*-Diammindichloroplatin(II)); **13** Carboplatin (*cis*-Diammin(cyclobutan-1,1-dicarboxylato)platin(II)); **14** Oxaliplatin ([*trans*-R,R-1,2-Diaminocyclohexan]oxalatoplatin(II)); **15** Nedaplatin (*cis*-Diamminglycolatoplatin(II)), **16** Satraplatin (Bis-Acetato-ammindichloro-cyclohexylamin-platin(IV)

Carboplatin und Nedaplatin unterscheiden sich als Platinkomplexe der zweiten Generation vom Cisplatin lediglich durch ihre Abgangsgruppen. Bei Oxaliplatin wurde neben der Abgangsgruppe auch ein Austausch der NH_3-Liganden vorgenommen. Als Neutralligand wurde das 1,2-Diaminocyclohexan eingeführt, durch das die pharmakologischen Eigenschaften maßgeblich mitbestimmt werden. Oxaliplatin zeigt im Vergleich zu Cisplatin ein etwas anderes Wirkungs- und Resistenzspektrum und ist damit auch bei vielen Cisplatin- und Carboplatin-resistenten Tumoren aktiv.[24]

Satraplatin ist der erste Platin(IV)-Komplex, der in der Tumortherapie Anwendung findet. Im Gegensatz zu den zugelassenen Platin(II)-Komplexen besitzt Satraplatin eine gute Wasserlöslichkeit, ist relativ reaktionsträge und wird in ausreichender Menge aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert, so dass es peroral appliziert werden kann. Angewendet wird Satraplatin bei Hormon-resistentem Prostatakarzinom und bei Bronchialkarzinomen, die mit Cisplatin nicht therapierbar sind.[24]

Die Entdeckung der hohen zytotoxischen Aktivität der Platinkomplexe führte seit Ende der sechziger Jahre nicht nur zu einer breit angelegten Synthese und Testung von Cisplatin-Derivaten, vielmehr rückten auch andere Koordinations- und metallorganische Verbindungen bei der Suche nach antitumoraktiven Substanzen in den Mittelpunkt. Dabei konzentrierte sich die Forschung zunächst auf die dem Platin benachbarten Metalle wie Palladium, Gold, Iridium, Osmium, Rhodium oder Ruthenium. Aber auch andere Haupt- und Nebengruppenmetallverbindungen von z.B. Aluminium, Arsen, Gallium, Germanium, Zinn, Kupfer, Vanadium oder Titan zeigen *in vivo* und *in vitro* eine interessante Antitumoraktivität.[8, 10, 12, 23]

1.2.2.2 Metallverbindungen als potentielle Zytostatika

Ein weiterer Übergangsmetallkomplex, der sich nach den Platinverbindungen für die klinische Prüfung qualifizierte, war Budotitan (*cis*-Diethoxy-bis(1-phenylbutan-1,3-dionato)titan(IV)), ein Titan(IV)-Komplex (**17** in Abbildung 1.6). Die Bis(*β*-diketonato)Ti^{IV}-Verbindung zeigte eine hohe Wirksamkeit bei verschiedenen Kolonkarzinomarten. Titanocendichlorid (**18** in Abbildung 1.6), ein Metallocenkomplex, erwies sich im Zellexperiment ebenfalls als wirksam gegen Brust-, Lungen- und Darmkarzinome.[12, 14, 18, 29]

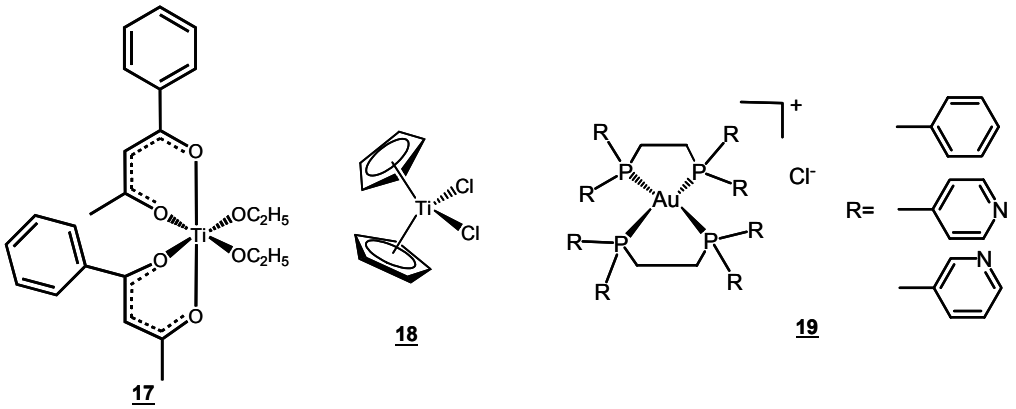
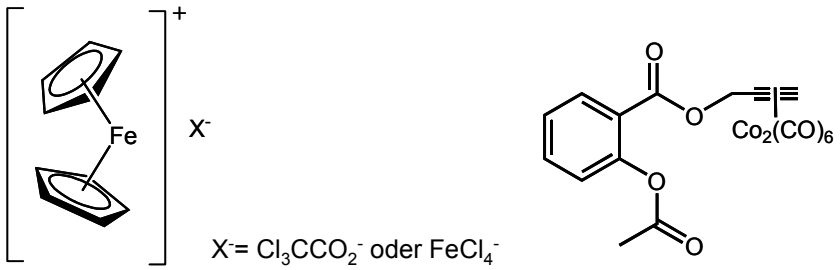


Abbildung 1.6: Metallkomplexe als potentielle Tumortherapeutika: [12] **17** Budotitan; **18** Titanocendichlorid; **19** Goldphosphinkomplexe

Bei Patienten, die mit Goldverbindungen gegen rheumatoide Arthritis behandelt wurden, konnte eine geringere Rate an malignen Erkrankungen festgestellt werden. Aufgrund dieser Beobachtung werden Goldverbindungen wie das bereits erwähnte Auranofin und weitere Goldphosphin-Komplexe – z.B. die tetrahedralen Bis-[1,2-bis-(diphenylphosphino)ethan]gold(I)-chlorid- bzw. Bis-[1,2-bis(dipyridylphosphino)ethan]-gold(I)-chlorid-Komplexe (**19** in Abbildung 1.6) – auf ihre zytotoxische Wirkung untersucht. Sie zeigten *in vivo* insbesondere an Cisplatin-resistenten Zelllinien ein breites Antitumorspektrum.[12, 13, 18]

Neben dem oben erwähnten Titanocendichlorid zeigten auch andere Metallocen-Komplexverbindungen, darunter diverse Ferroceniumsalze (**20** in Abbildung 1.7), positive Resultate an verschiedenen Tumorzelllinien.[3, 30] Neben diesen Metallocen-Verbindungen wurden als weitere Substanzklasse auch Metall-Alkin-Verbindungen mehrfach untersucht.[3] Cobalt-Alkin-Komplexe, z.B. Co-ASS (Hexacarbonyl[2-propyn-1-ylacetylsalicylat]dicobalt; **21** in Abbildung 1.7), eine Verbindung bei der Cobalt an Acetylsalicylsäure komplexiert wurde, besaßen eine sehr hohe zytotoxische Wirksamkeit bei der Testung an humanen Brustkrebs- und Leukämiezelllinien. Für die humane MCF7-Brustkrebszelllinie konnte für Co-ASS ein IC_{50}-Wert von 1.4 µM ermittelt werden, für die humane MDA-MB-231-Brustkrebszelllinie ein IC_{50}-Wert von 1.9 µM.[31-33]



20 **21**

Abbildung 1.7: Zytostatisch wirksame Metallkomplexe: [3, 30, 31] **20** Ferroceniumsalze; **21** Co-ASS

Neben dieser Komplexierung an Alkine sind Metalle ebenso an Schiffsche Basen komplexiert und die erhaltenen Verbindungen auf deren tumorhemmende Wirksamkeit an ausgewählten Modellzelllinien untersucht worden. Dabei zeigten besonders Kupfer- und Cobaltkomplexe vielversprechende Wirkungen. Beispielhaft für diese Komplexe sind in Abbildung 1.8 zwei Strukturformeln dargestellt, zum einen das [Tetra-benzo(b,f,j,n)(1,5,9,13)tetraazacyclohexadecin]kupfer(II)-dichlorid (**22** in Abbildung 1.8) und zum anderen der [Bis(2-hydroxybenzanilinato)]cobalt(II)-Komplex (**23** in Abbildung 1.8).[10, 12, 14, 30, 34]

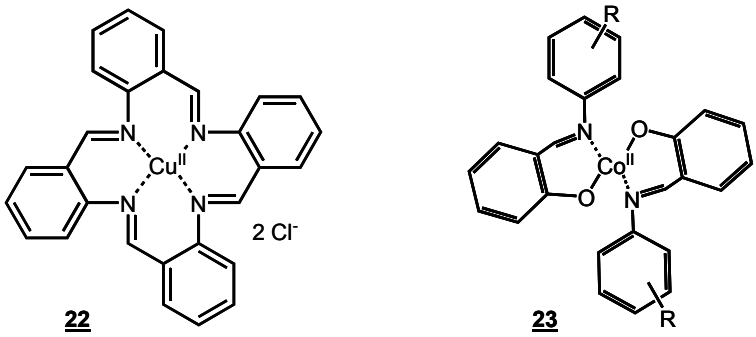


Abbildung 1.8: Zytostatisch wirksame Metallkomplexe:[12, 14, 30] Komplexe Schiffscher Basen mit Kupfer **22** bzw. mit Cobalt **23**

Von K. Sommer wurden an der Freien Universität Berlin Cobaltkomplexe Schiffscher Basen synthetisiert und auf ihre Antitumoraktivität hin untersucht. Die Diarylsalen-Grundstruktur dieser Komplexe ist in Abbildung 1.9 dargestellt. Je nach Konfiguration und Substitutionsmuster zeigten diese Komplexe bereits in Konzentrationen unter 5 µM stark zytotoxische Wirkungen an der MCF7- wie auch an der MDA-MB-231-Brustkrebszelllinie. Die Wirksamkeit der Komplexe an der LNCaP/FGC-Prostatakarzinomzelllinie erwies sich als etwas geringer als an den beiden Brustkrebszelllinien.

Von K. Sommer wurden auch Eisen(II)/(III)-Komplexe mit Diarylsalenliganden erstmals synthetisiert und auf ihre Antitumorwirkung an den Brustkrebszelllinien getestet. Ihre Wirksamkeit war derjenigen der Cobaltkomplexe deutlich überlegen.[35, 36]

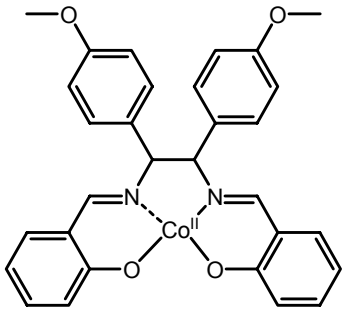


Abbildung 1.9: Zytotoxisch wirksamer Cobalt(diarylsalen)-Komplex[35, 36]

1.3 Problemstellung und Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung potentiell antitumoraktiver Eisen(salen)-Komplexe (Salen = 1,6-Bis(2-hydroxyphenyl)-2,5-diazahexa-1,5-dien), deren Wirkung auf Bindung an die DNA und die mögliche Freisetzung von ROS und daraus resultierender DNA-Fragmentierung beruht. Die mögliche Bindung von $[Fe^{III}salen]^{+}$-Kationen an die DNA ist in der Literatur bereits beschrieben.[37] Allerdings sollte die zytotoxische Wirksamkeit derartiger Komplexe durch den Austausch der Ethanbrücke durch eine 1,2-Diarylethanstruktur erhöht werden (siehe Abbildung 1.10).

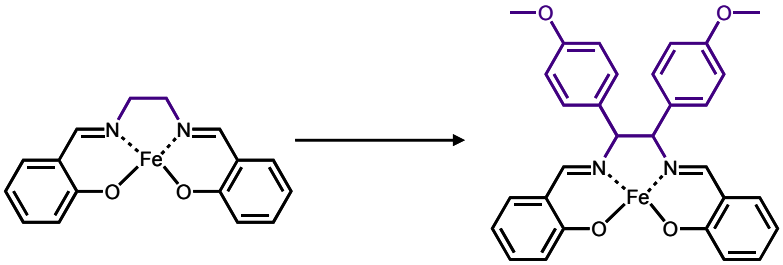


Abbildung 1.10: Ersatz der Ethanpartialstruktur des Salengrundgerüstes durch eine 1,2-Diarylethanbrücke (Salen = 1,6-Bis(2-hydroxyphenyl)-2,5-diaza-hexa-1,5-dien)

An Platinkomplexen konnte gezeigt werden, dass die Struktur des Liganden einen bedeutenden Einfluss auf die Aufnahme der Komplexe in die Krebszellen besitzt. Durch Einführung eines 1,2-Diarylethylendiamins als Neutralliganden in das Cisplatinmolekül wurden die erhaltenen Platinkomplexe je nach Konfiguration und Substitutionsmuster des Liganden 10- bis 20-fach in den Zellen angereichert, während die intrazelluläre Platin-Konzentration nach Inkubation mit Cisplatin die Konzentration im Zellkulturmedium nicht überschreiten konnte.[38-40] Der Ligand übernimmt dabei die Funktion eines Carriers, der die Akkumulation in den Krebszellen erhöht.

Zur Untersuchung des Einflusses der Ladung des Zentralatoms und der Konfiguration bzw. des Substitutionsmusters des Liganden auf die zytotoxische Wirksamkeit der Eisen(diarylsalen)-Komplexe sollten Eisen(II)- und Eisen(III)-Komplexe mit verschiedenen Schiffsche-Base-Liganden zunächst synthetisiert und dann nachfolgend auf ihre antiproliferativen Eigenschaften an unterschiedlichen Tumorzelllinien untersucht werden.

Um die durch die Zytotoxizitätstestungen ermittelten Struktur-Wirkungs-Beziehungen weiter vertiefen zu können, sollten sich Zellaufnahmestudien an den Tumorzelllinien anschließen, durch die ein Zusammenhang zwischen der Bioverfügbarkeit und der antiproliferativen Wirkung der Eisen(diarylsalen)-Komplexe herausgearbeitet werden kann.

Nachfolgende biochemisch/pharmakologische Untersuchungen zur Auslösung apoptotischer Vorgänge an Modellzelllinien sollten erste Aussagen zu möglichen Wirkungsmechanismen der Eisen(diarylsalen)-Komplexe gestatten. Die abschließenden Untersuchungen zum DNA-Bindungsverhalten der Eisenkomplexe, zur Produktion von Hydroxyl-Radikalen und zur *in vitro*-DNA-Spaltung sollten ebenfalls helfen, die Vorstellungen zur Wirkungsweise der Komplexe auf molekularer Ebene zu vervollständigen.