



# Bachelorarbeit

Hydrazin- und Hydrazon-verbrückte Ruthenium(II)-Komplexe

vorgelegt von

Zhao Zilin

Merseburg, 13. 05. 2020

# Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
NAMI-A	Imidazolium- <i>trans</i> -imidazoldimethyl-sulfoxidetrachloridoruthenat
NMR	Kernmagnetische Resonanz
<i>p</i> -cym	1-Methyl-4-isopropylbenzen
NMR:	
s	Singulett
d	Dublett
t	Triplett
q	Quartett
qui	Quintett
sep	Septett
m	Multiplett

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	4
2. Experimenteller Teil .....	7
2.1. Allgemeine Bemerkungen .....	7
2.2. Darstellung von $\mu$ -Chlorido( $\mu$ - $\kappa N, \kappa N'$ -hydrazin)bis[chlorido( <i>p</i> -cymol)ruthenium(II)]hexafluorophosphat (1) .....	7
2.3. Darstellung von $\mu$ -Chlorido( $\mu$ - $\kappa N, \kappa N'$ -benzophenonhydrazon) bis [chlorido( <i>p</i> -cymol)ruthenium(II)]–hexafluorophosphat (2 und 2') .....	9
2.4. Darstellung von $\mu$ -Chlorido( $\mu$ - $\kappa N, \kappa N'$ -(2-thienylmethyl)hydrazin) bis[chlorido( <i>p</i> -cymol)ruthenium(II)]hexafluorophosphat (3).....	11
3. Diskussion der Ergebnisse .....	13
4. Zusammenfassung .....	16
5. Referenz.....	17

# 1. Einleitung

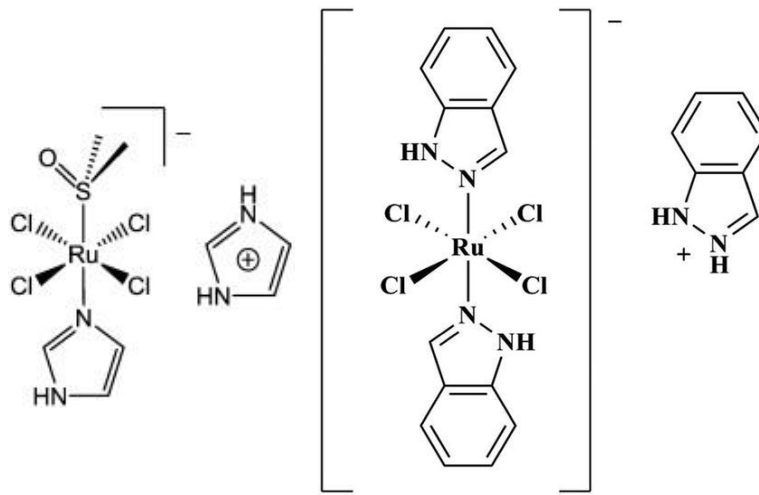
Der bösartige Tumor ist eine der Hauptkrankheiten, die die menschliche Gesundheit gefährden. Gegenwärtig gibt es drei Hauptansätze für die Krebsbehandlung, nämlich Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie. Seit langer Zeit werden neue Medikamente zur Heilung von bösartigen Tumoren auf der ganzen Welt gesucht.<sup>[1]</sup>

Im Jahr 1965 hat Rosenberg Cisplatin entdeckt und der große Erfolg bei der Behandlung von Krebs stimulierte die Forschung nach anderen Übergangsmetallkomplexen mit Antikrebseigenschaften.<sup>[2,3]</sup> Bisher wurden Cisplatin und Carboplatin erfolgreich für die klinische Behandlung von Krebs entwickelt.<sup>[4]</sup> Bei der klinischen Verwendung von Platinarzneimitteln ist ihre Anwendung jedoch aufgrund ihrer Toxizität und weiterer Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, Knochenmarktoxizität und emetischer Eigenschaften begrenzt. Deswegen hat die Suche nach neuen Antitumormitteln mehr Aufmerksamkeit erregt.<sup>[5-9]</sup>

In seiner Fähigkeit zur Bindung an Biomoleküle ähnelt Ruthenium dem Eisen. Da der Eisenbedarf in sich teilenden Zellen wie Krebszellen erhöht ist, werden auch Ruthenium-haltige Reagenzien effektiver in diese Zellen transportiert.<sup>[10,11]</sup> So wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche Ruthenium-Komplexe auf ihre Antitumor-Eigenschaften hin untersucht. Unter anderem zeigten *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen an Komplexen mit Polypyridylliganden wie *mer*-[Ru(terpy)Cl<sub>3</sub>], dass die Verbindung in der Lage ist, mit der DNA wechselzuwirken.<sup>[12,13]</sup> Daraufhin ist der Rutheniumkomplex als eines der vielversprechendsten Antitumormittel auch auf der ganzen Welt weithin anerkannt.<sup>[14]</sup>

Die zweiwertigen Rutheniumkomplexe der synthetisierten Liganden auf aromatischer Basis sind stabil und binden schneller an DNA als Cisplatin. Bisher sind hauptsächlich vier Arten von Rutheniumkomplexen mit Antitumoraktivität bekannt (Abb. 1):<sup>[15,16]</sup>

1. KP1019-Komplex
2. NAMI-A-Komplex
3. Ruthenium-Aren-Komplex
4. Rutheniumpolypyridin-Komplex



**Abb. 1. Strukturen von NAMI-A und KP1019 Komplex.**

NAMI-A-Komplex wurde erstmals 1994 vom Alessio synthetisiert. Außerdem war er auch der erste Rutheniumkomplex in klinischen Studien.<sup>[17]</sup> NAMI-A-Komplex hat eine sehr ausgeprägte Hemmwirkung bei metastasiertem Krebs von MCA-Brustkrebs und Lungenkrebs. Aber er ist nicht sehr aktiv gegen Primärtumore und seine Aktivität *in vitro* ist auch nicht gut.<sup>[18]</sup>

Nach intraperitonealer oder intravenöser Injektion ist die Konzentration des Rutheniumkomplexes in der Lunge doppelt so hoch wie im Primärtumor. Die Stoffwechselrate in der Lunge ist ebenfalls achtmal langsamer als im Primärtumor. Nach einwöchigem Absetzen des Arzneimittels kann die Lungenkonzentration immer noch bei 0,1 mmol/L gehalten werden. Wenn es sich um eine direkte Injektion des Arzneimittels am Ort des Primärtumors handelt, obwohl die Konzentration des Arzneimittels im Bereich um das

Zehnfache erhöht werden kann, ist die Heilwirkung des Arzneimittels auf den Primärtumor immer noch nicht so gut wie die des metastasierten Tumors. <sup>[19]</sup> Anschließend wurde entdeckt, dass er eine schwächere Fähigkeit zur Bindung an DNA aufweist, jedoch eine viel stärkere Fähigkeit zur Bindung an Proteine. 85% des NAMI-A im Blut liegen in proteingebundener Form vor. <sup>[20,21]</sup>

KP1019 Komplex war der zweite Rutheniumkomplex bei der klinischen Studie. Er hat eine erhebliche Heilwirkung auf Darmkrebs. <sup>[22]</sup> Es kann Apoptose über Mitochondrien induzieren und das Wachstum einiger Tumore hemmen. Gleichzeitig hat er bei der Behandlung verwendeten Dosierung weniger Nebenwirkungen und eine bessere Verträglichkeit im Körper. <sup>[23]</sup> Zwar kann KP1019 DNA irreversibel binden, aber seine Fähigkeit ist schwächer als bei NAMI-A, mit DNA zu interagieren. Eine spezifische Eigenschaft von KP1019 ist seine starke Proteinbindungsfähigkeit. <sup>[24]</sup>

Die experimentellen Ergebnisse zeigen, dass NAMI-A und einige weitere Rutheniumkomplexe kaum toxisch sind, d.h. der Rutheniumkomplex weist einen völlig anderen Wirkungsmechanismus auf als der Platinkomplex oder die Antitumoraktivität des Komplexes hängt nicht nur mit der Affinität zur DNA zusammen. <sup>[25]</sup>

Die Zielstellung der vorliegenden Arbeit ist die Synthese von dinuklearen Ruthenium(II)-komplexen ausgehend von (*p*-Cymol)ruthenium(II)dichlorid. Dazu sollten  $\mu$ - $\kappa N, \kappa N'$ -Hydrazin- und -Hydrazon-Liganden umgesetzt werden und anschließend das Ruthenium(II)-Dimer in die entsprechenden Halb-Sandwich-Verbindungen überführt werden. Am Ende werden die entsprechenden Produkte mit NMR-Charakterisierung identifiziert oder mit Kristallstrukturanalyse bewiesen.

## 2. Experimenteller Teil

### 2.1. Allgemeine Bemerkungen

Alle Reaktionen erfolgten, wenn nicht anders vermerkt, unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss mithilfe der Schlenktechnik und dem Schutzgas Stickstoff. [26]

Die NMR-Spektren werden an Geräten ( $^1\text{H}$ -NMR: 400MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR: 101MHz) bei Raumtemperatur vermessen. Als Standard diente die chemische Verschiebung des jeweiligen Lösungsmittels.

Alle Ausgangsverbindungen, Dichlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)-Dimer, Hydrazin Monohydrochlorid, Lithiumhydroxid Monohydrat, Benzophenonhydrazon, Ammoniumhexafluorophosphat, Methanol, Hexan, Diethylether, waren kommerziell erhältlich.

### 2.2. Darstellung von $\mu$ -Chlorido( $\mu$ - $\kappa\text{N},\kappa\text{N}'$ -hydrazin)bis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)]hexafluorophosphat (1)

Dichlorido(*p*-cymol)Ruthenium(II)-Dimer (64,4 mg, 0,1 mmol) wird in getrocknetem Methanol (3 ml) gelöst. Nachdem es komplett aufgelöst ist, wird Lithiumhydroxidmonohydrat (3,2 mg, 0,1 mmol) und nach 15 Minuten Hydrazin Monohydrochloride (7,1 mg, 0,1 mmol) nacheinander zugegeben. Nachdem das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für einige Minuten gerührt wurde, änderte sich die Farbe der Lösung sich nicht.

Nach der Übernachtung wird der wenige entstehende dunkle Feststoff von der klaren rotbraunen Lösung abfiltriert und demnach weggeworfen. Es ist wahrscheinlich, dass die Reinheit des Ruthenium(II)-Dimers (Ausgangsstoff) nicht hoch ist. Die abfiltrierte

Lösung wird mit Ammoniumhexafluorophosphat (165 mg, 1 mmol) versetzt und für 10 Minuten gerührt. Wenn  $[\text{NH}_4][\text{PF}_6]$  sich total löst, wird Methanol nach 10 Minuten durch das Wasserbad ( $53^\circ\text{C}$ ) entfernt sowie das Volumen der Lösung halbiert. Danach wird die Lösung in den Kühlschrank gelegt.

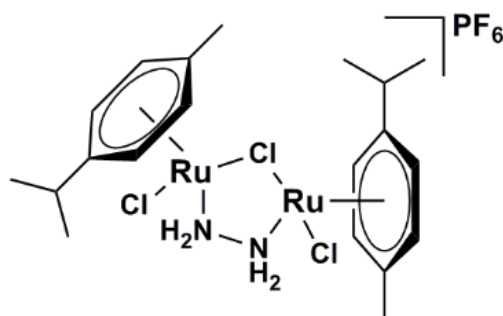
Der sich bildende Feststoff wird nach einigen Tagen mit niedriger Temperatur auskristallisiert und dann mit Diethylether (3x5 ml) gewaschen und abfiltriert und bei der Raumtemperatur getrocknet. Es gibt geeignete Kristalle für Kristallstrukturanalyse. Die Kristalle zerfallen beim Trocknen und das Produkt wird wieder mit Methanol (4 ml) gelöst. Danach wird Methanol (2 ml) entfernt. Am Ende wird die Lösung bei der Raumtemperatur gelegt und nach einigen Stunden in den Kühlschrank gestellt. Der wieder gute auskristallisierende Feststoff (Abb. 2) wird weiter zur Kristallstrukturanalyse durchgeführt.

Ausbeute: 49,6 mg (66%)

Eigenschaft: Roter Feststoff; löslich in Chloroform, Dichlormethane, schlecht löslich in Methanol, unlöslich in Diethylether.

Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Methanol- $d_4$ ),  $\delta$  in ppm:  $\delta$  5.64 (d,  $J=6.1$ , 1H), 5.60 (d,  $J=5.9$ , 1H), 5.46 (d,  $J=6.1$ , 2H), 2.85 (hept,  $J=6.9$ , 1H), 2.12 (s, 3H), 1.29 (d,  $J=6.9$ , 6H).



**Abb. 2.  $\mu$ -Chlorido( $\mu$ - $\kappa\text{N},\kappa\text{N}'$ -hydrazin) bis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)]hexafluorophosphat 1.**



### **2.3. Darstellung von $\mu$ -Chlorido( $\mu$ - $\kappa$ N, $\kappa$ N'-benzophenonhydrazon)bis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)]-hexafluorophosphat (2 und 2')**

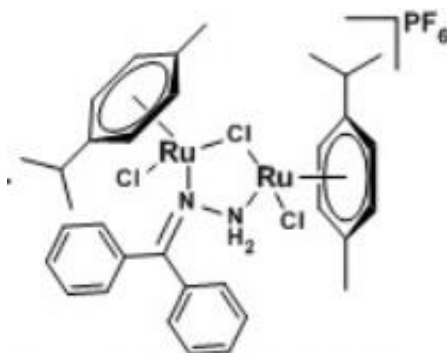
Dichlorido(*p*-cymol)Ruthenium(II)-Dimer (64,4 mg, 0,1 mmol) wird in getrocknetem Methanol (3 ml) gelöst. Wenn das Ruthenium(II)-Dimer nach 15 Minuten vollständig aufgelöst ist, Lithiumhydroxidmonohydrat (3,2 mg, 0,1 mmol) wird in den Schlenk zugegeben. Während dieses Vorgangs änderte sich die Farbe der rotbraunen Lösung nicht. Dann wird die Lösung mit der Zugabe von Benzophenonhydrazon (20,2 mg, 0,1 mmol) von rotbraun nach orange geändert. Das Reaktionsgemisch reagiert sofort bei der Raumtemperatur und entsteht direkt gelber Niederschlag und danach wird beim Wasserbad (ungefähr 50 °C) für 10 Minuten erwärmt.

Die Rückstände werden weiter in Methanol (15 ml) gelöst, um eine klare Lösung zu erhalten und besser auszukristallisieren. Nach 5 Minuten wird Ammoniumhexafluorophosphat (165 mg, 1 mmol) zugegeben, gerührt und langsam abgekühlt. Die Lösung wird in der Tiefkühltruhe (-25 °C) abgestellt.

Nach einigen Tagen wird der dabei auskristallisierende Feststoff abfiltriert, mit einer Mischung von Methanol und Diethylether (v/v; 1/1; 2x5 ml) und danach mit rein Diethylether (2x5 ml) gewaschen, um die orangenen Kristalle zu erhalten. Die Kristalle (Abb. 3) werden bei Raumtemperatur getrocknet und die abfiltrierte orange Lösung wird wieder in die Tiefkühltruhe gelegt.

Ausbeute: 33,7 mg (37%)

Eigenschaft: Oranger Feststoff, löslich in Chloroform, Dichlormethane, schlecht löslich in Methanol, unlöslich in Diethylether.



**Abb. 3.  $\mu$ -Chlorido( $\mu$ - $\kappa$ N, $\kappa$ N'-benzophenonhydrazon) bis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)]hexafluorophosphat 2.**

Um die Notwendigkeit von Lithiumhydroxid im obigen Experiment zu überprüfen, wird ein ähnliches Experiment durchgeführt.

Dichlorido(*p*-cymol)Ruthenium(II)-Dimer (64,4 mg, 0,1 mmol) wird in getrocknetem Methanol (3 ml) gelöst. Wenn das Ruthenium(II)-Dimer sich nach 15 Minuten komplett löst, wird Benzophenonhydrazon (20,2 mg, 0,1 mmol) in der rotbraunen Lösung zugegeben. Die Farbe der Lösung ändert sich sofort von rotbraun nach orange. Bei der 10 Minuten Erwärmung des Wasserbades (ungefähr 50 °C) wird die Rückstände in Methanol (10 ml) gelöst, um die klare Lösung zu halten und weiter besser auszukristallisieren. Anschließend wird Ammoniumhexafluorophosphat (165 mg, 1 mmol) zugegeben und bei der Raumtemperatur für 10 Minuten gerührt.

Nachdem der Abkühlung der Lösung ist gelb-orangenes Produkt entstanden, wird Diethylether (4x5 ml) und Hexan (5 ml) zugegeben, um mehr Produkt zu erhalten. Der in der Lösung ausfallende Feststoff wird abfiltriert, mit wenig Diethylether gewaschen und bei der Raumtemperatur getrocknet. Die abfiltrierte orange Lösung wird danach in den Kühlschrank gestellt.

In der abfiltrierten Lösung gibt es nach einigen Tagen nur feine Nadel und die Lösung wird danach in die Tiefkühltruhe gelegt.

Die Produkte sind nach NMR-Charakterisierung höchstwahrscheinlich identisch. 2'

Ausbeute: 27,6 mg (31%)

Eigenschaft: Gelb-orangener Feststoff, löslich in Chloroform, Dichlormethan, schlecht löslich in Methanol, unlöslich in Hexan, Diethylether.

Charakterisierung:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*),  $\delta$  in ppm:  $\delta$  7.34 – 7.08 (m, 10H), 5.63 – 5.12 (m, 8H), 2.94 (hept,  $J=6.4$ , 1H), 2.74 (hept,  $J=6.6$ , 1H), 2.16 – 1.96 (m, 6H), 1.23 – 1.06 (m, 12H).

## **2.4. Darstellung von $\mu$ -Chlorido( $\mu$ - $\kappa$ N, $\kappa$ N'-(2-thienylmethyl)hydrazin)bis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)]hexafluorophosphat (3)**

Lithiumhydroxid Monohydrat (3,2 mg, 0,1 mmol) und (2-Thienylmethyl)hydrazin Hydrochlorid (17,3 mg, 0,1 mmol) werden in getrocknetem Methanol (3 ml) mit Dichlorido(*p*-cymol)Ruthenium(II)-Dimer (64,4 mg, 0,1 mmol) bei Raumtemperatur für 15 Minuten gerührt. Die orangene Lösung wird durch Wasserbad (56°C) für 10 Minuten erwärmt, um alles komplett zu lösen. Außerdem wird Ammoniumhexafluorophosphat nach 10 Minuten (165 mg, 1 mmol) zugegeben und die Lösung bei der Raumtemperatur belassen. Die gelborange Lösung mit dem ausfallenden Feststoff wird in den Kühlschrank gestellt. Dazu wird eine Probe zur NMR-Analyse genommen und an der Luft getrocknet.

Das orangene Pulver (Abb. 4) wird nach einigen Tagen abfiltriert, mit Diethylether (2 × 5 ml) gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 62,1mg (73%)

Eigenschaft: Orangener Feststoff, löslich in Chloroform, Dichlormethan, schlecht löslich in Methanol, unlöslich in Ethanol, Diethylether.

Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Methanol- $d_4$ ),  $\delta$  in ppm:  $\delta$  7.64 (dd,  $J=5.2, 1.2, 1\text{H}$ ), 7.39 (d,  $J=3.5, 1\text{H}$ ), 7.17 (dd,  $J=5.1, 3.5, 1\text{H}$ ), 5.76 – 5.66 (m, 3H), 5.63 – 5.56 (m, 3H), 5.50 (d,  $J=5.8, 1\text{H}$ ), 5.31 (d,  $J=5.4, 1\text{H}$ ), 4.93 (dd,  $J=246.6, 15.0, 2\text{H}$ ), 2.94 (hept,  $J=7.1, 1\text{H}$ ), 2.66 (hept,  $J=7.0, 1\text{H}$ ), 2.21 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.32 (d,  $J=6.7, 6\text{H}$ ), 1.14 (d,  $J=7.0, 3\text{H}$ ), 1.05 (d,  $J=6.9, 3\text{H}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz, MeOD),  $\delta$  in ppm:  $\delta$  135.40, 132.08, 130.01, 128.84, 107.21, 104.33, 99.97, 98.90, 84.84, 82.90, 82.28, 82.22, 82.18, 81.16, 80.57, 59.39, 32.11, 31.97, 22.53, 22.32, 22.24, 21.83, 18.83, 18.73.

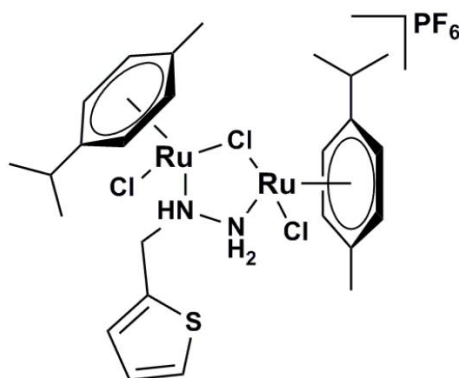
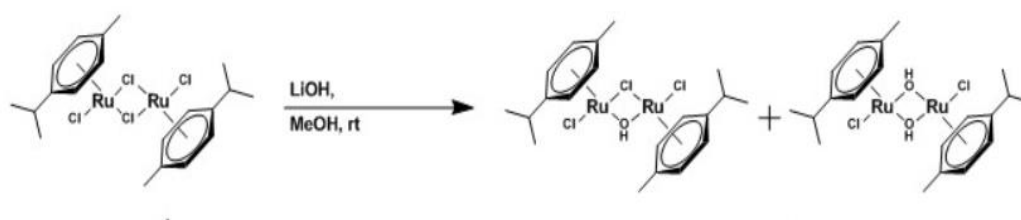


Abb. 4.  $\mu$ -Chlorido-( $\mu$ - $\kappa\text{N},\kappa\text{N}'$ -(2-thienylmethyl)hydrazin)bis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)]hexafluorophosphat 3.

### 3. Diskussion der Ergebnisse

Das Dichlorido(*p*-cymol)Ruthenium(II)-Dimer wird als eine grundlegende Substanz für die Reaktion verwendet, indem es mit verschiedenen Liganden verbrückt und dadurch neue Ruthenium(II)-Verbindungen gebildet werden.

Für die Synthese von **1** wird Lithiumhydroxidmonohydrat statt Hydrazin Monohydrochloride nach dem Auflösen von Dichlorido(*p*-cymol)Ruthenium(II)-Dimer in Methanol zugegeben. Denn nur wenn die Hydroxygruppe von Lithiumhydroxid das Cl-Anion in Ruthenium(II)-Dimer ersetzt (Schemata 1), reagiert Hydrazin Monohydrochloride mit dem erzeugten Zwischenprodukt sehr schnell und sauber, andernfalls wird das Experiment nicht erfolgreich sein.



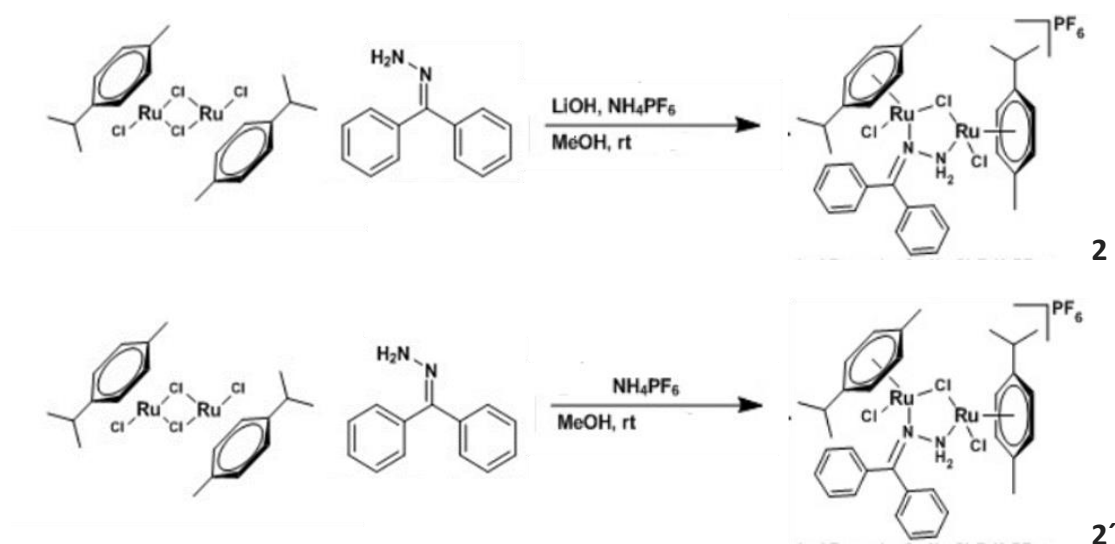
**Schemata 1. Darstellung von postuliertem Zwischenprodukt.**

Die Reinheit des Ruthenium(II)-Dimers ist nicht zu hoch, was zum ungewünschten wenigen entstehenden dunklen Feststoff führt. Deswegen wird die Ausbeute davon beeinflusst.

Die roten kubische Kristalle zerfallen beim Trocknen, weil das Produkt einiges an Methanol enthält. Danach werden die guten Kristalle in Lösung zur Kristallstrukturanalyse verwendet.

Für die Synthese von **2** und **2'** sind die Hauptreaktanten ähnlich (Schemata 2). Beiden

werden durch die Reaktion von Dichlorido(*p*-cymol)Ruthenium(II)-Dimer und Benzophenonhydrazon erhalten. Der Unterschied ist jedoch, ob die Notwendigkeit von Lithiumhydroxidmonohydrat besteht oder die Reaktion von Hydrazon mit Ruthenium-Dimer direkt erfolgt.



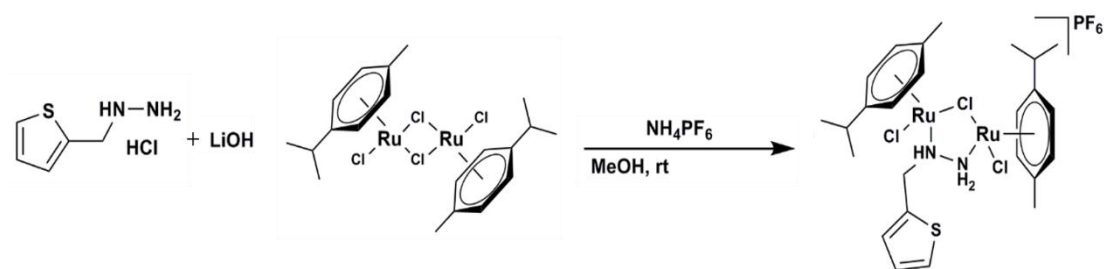
**Schemata 2. Darstellung des unterschiedlichen Prozesses.**

Das Produkt von **2** sind kleine orangene Kristalle, die bei der niedriger Temperatur (–25 °C) auskristallisiert werden können. Trotzdem gibt es einige Produkte in der orangenen Lösung. Deshalb ist die Ausbeute relativ niedrig. Im Vergleich zum Ergebnis von **2** ist das Produkt von **2'** nur feine gelb-orangene Nadeln. Die Ausbeute ist auch relativ niedrig. Es ist wahrscheinlich, dass das Produkt nicht völlig auskristallisiert oder anderes Nebenprodukt enthält. Dazu werden die beiden Produkte zur NMR-Analyse überprüft, ob sie identisch sind.

Es wird nach der NMR-Charakterisierung ermittelt, dass die beiden Produkte höchstwahrscheinlich identisch sind. Das erhaltene Produkt ist die Mischung von Benzophenonhydrazon und  $\mu$ -Chlorido( $\mu$ - $\kappa$ N, $\kappa$ N'-benzophenonhydrazon)bis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)]-hexafluorophosphat **2'**. Zwar ist das Produkt von **2** dasselbe Hauptprodukt, aber es gibt noch einige ungewünschte andere Komplexe. Aufgrund der

Tatsachen kommt es zu dem Schluss, dass das Ergebnis des Produktes von **2'** besser ist. Dabei wird schlüssig nachgewiesen, dass die Zugabe von Lithiumhydroxidmonohydrat für dieses Experiment nicht notwendig ist.

Die vorherigen Experimente wurden durchgeführt, indem in einem ersten Schritt Dichlorido(*p*-cymol)Ruthenium(II)-Dimer in getrocknetem Methanol zugegeben wurde. Im Gegensatz dazu wird für die Synthese von **3** Dichlorido(*p*-cymol)Ruthenium(II)-Dimer nach der Zugabe von Lithiumhydroxidmonohydrat und (2-Thienylmethyl)hydrazin Hydrochlorid hinzugefügt (Schemata 3). Das Reaktionsgemisch reagiert schnell, bevor die orange Lösung in den Kühlschrank abgestellt wird, entsteht nun bei Raumtemperatur der ausfallende feine Feststoff. Es wird eine Probe zur NMR-Analyse gegeben.



**Schemata 3. Darstellung der Reihenfolge des Experiments.**

Die Ausbeute von  $\mu$ -Chlorido-( $\mu$ - $\kappa$ N, $\kappa$ N'-(2-thienylmethyl)hydrazin)bis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)]hexafluorophosphat ist hoch und das orange Produkt ist nur amorphes Pulver. Dieses Produkt wird danach bestätigt und die Spektrum von NMR zeigt, dass das Produkt identisch ist mit einem früheren Versuch, bei dem Lithiumhydroxid zuerst zum Ruthenium(II)-Dimer gegeben wurde.

Die Reihenfolge der einzelnen Edukte hat keinen Einfluss auf das Endprodukt, aber die Geschwindigkeit der Reaktion und die Aufarbeitung unterscheidet sich.

## 4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnten erfolgreich das entsprechende Ruthenium(II) -Dimer in Form von anderen neuen Rutheniumkomplexen unter verschiedenen Bedingungen durch experimentelle Untersuchungen synthetisiert und charakterisiert werden.

Umsetzen der Ruthenium(II)-Dimere mit verschiedenen Hydrazin- und Hydrazon-Liganden zu anderen Ruthenium(II)-Komplexen, in denen der Ligand stark gebunden ist. Die Charakterisierung der enthaltenen Produkte erfolgte mit  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ - NMR-Spektroskopie.



## 5. Referenz

- [1] C.G. Hartinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 8304–8305.
- [2] B. Rosenberg, L. van Camp, T. Krigas, *Nature* 1965, 205, 698–699.
- [3] B. Rosenberg, L. van Camp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature* 1969, 222, 385–386.
- [4]. E. Wong, C. M. Giandomenico, *Chem. Rev.* 1999, 99, 2451–2466.
- [5]. G. Chu, *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 787–790.
- [6]. E. Wong, C.M. Giandomenico, *Chem. Rev.* 1999, 99, 2451–2466.
- [7]. M. Galanski, M.A. Jakupec, B.K. Keppler, *Curr. Med. Chem.* 2005, 12, 2075–2094.
- [8]. S.H. v. Rijt, P.J. Sadler, *Biol. Chem.* 2009, 14, 1089–1097.
- [9]. M.J. Clarke, F. Zhu, D.R. Frasca, *Chem. Rev.* 1999, 99, 2511–2534; Z. Guo, P.J. Sadler, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 1512–1531.
- [10]. C. S. Allardyce, A. Dorcier, C. Scolaro, P. J. Dyson, *Appl. Org. Chem.* 2005, 19, 1–10.
- [11]. P. J. Dyson, G. Sava, *Dalton Trans.* 2006, 1929–1933.
- [12]. O. Novakova, J. Kasparkova, O. Vrana, P. M. Vanvliet, J. Reedijk, V. Brabec, *Bio-Chem.* 1995, 34, 12369–12378.
- [13]. P. M. Vanvliet, S. M. S. Toekimin, J. G. Haasnot, J. Reedijk, O. Novakova, O. Vrana, V. Brabec, *Inorg. Chem. Acta*, 1995, 231, 57–64.
- [14]. M. J. Cleare, J. D. Hoeschele, *Platin. Met. Rev.* 1973, 17.
- [15]. C. S. Allardyce, P. J. Dyson, *Platin. Met. Rev.* 2001, 3, 62–69.
- [16]. M. J. Clarke, *M. Ions. Biol. Syst.* 1980, 11, 231–283.
- [17]. E. Alessio, *Inorg. Chem.* 2017, 12, 1549–1560.
- [18]. G. Sava, A. Bergamo, S. Zorzet, B. Gava, C. Casarsa, M. Cocchietto, A. Furlani, V. Scarcia, B. Serli, E. Iengo, E. Alessio, G. Mestroni, *Chem. Rev.* 2004, 3, 427–435.
- [19]. E. Antonarakis, A. Emadi, *Cancer Chemoth. Pharm.* 2010, 66, 1–9.
- [20]. S. Gianni, Z. Sonia. *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 1898–1905.
- [21]. A. Bergamo, Alberta, Gagliardi, R. J. *Pharm. Exp. Ther.* 1999, 289, 559–564.
- [22]. C. G. Hartinger, M. A. Jakupec, S. Z. Seifried, M. Groessler, A. Egger, W. Berger, H.

- Zorbas, P. J. Dyson, B. K. Keppler. *Chem. Biodivers.* 2008, 10, 2140–2155.
- [23]. L. T. Lemiesz, A. Karaczyn, B. K. Keppler, H. Kozłowski. *Inorg. Biochem.* 2000, 78, 341–346.
- [24]. S. K. Stevens, A. P. Strehle, R. L. Miller, S. H. Gammons, K. J. Hoffman, J. T. McCarty, M. E. Miller, L. K. Stultz, P. K. Hanson 2013, 1.
- [25]. M. R. Berger, F. T. Garzon, B. K. Keppler, D. Schmähl. *Anticancer Res.* 1989, 3, 761–765.
- [26]. S. Herzog, J. Dehnert, *Chem. Rev.* 1964, 4, 1–11.

# Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst habe. Alle Stellen der Arbeit, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen oder aus anderen fremden Texten entnommen wurden, sind von mir als solche kenntlich gemacht worden. Ferner erkläre ich, dass die Arbeit nicht – auch nicht auszugsweise – für eine andere Prüfung verwendet wurde.

Merseburg, den 13. 05. 2020

Unterschrift \_\_\_\_\_

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beitragen haben. Mein besonderer Dank gilt Herrn. Prof. Dr. G. Kaluđerović für die Überlassung und Betreuung des sehr interessanten Themas sowie die Unterstützung dieser Arbeit und die vielen hilfreichen Anregungen und Diskussionen.

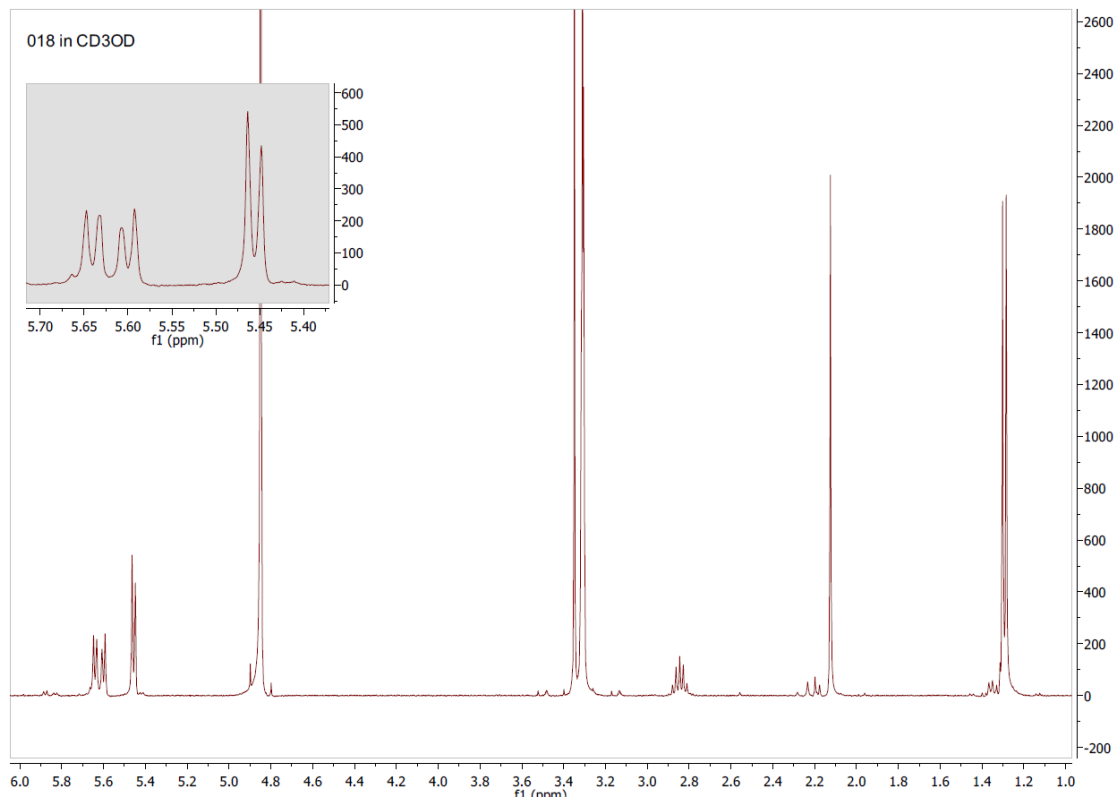
Ebenso gilt mein Dank Herr T. Eichhorn für die ständige gewährleistete Diskussionsbereitschaft und Hilfestellung bei Fragen und Problemen rund um die Anfertigung der Bachelorarbeit.

Frau S. Wusterhausen danke ich für die stetige Hilfsbereitschaft bei kleinen und großen Problemen.

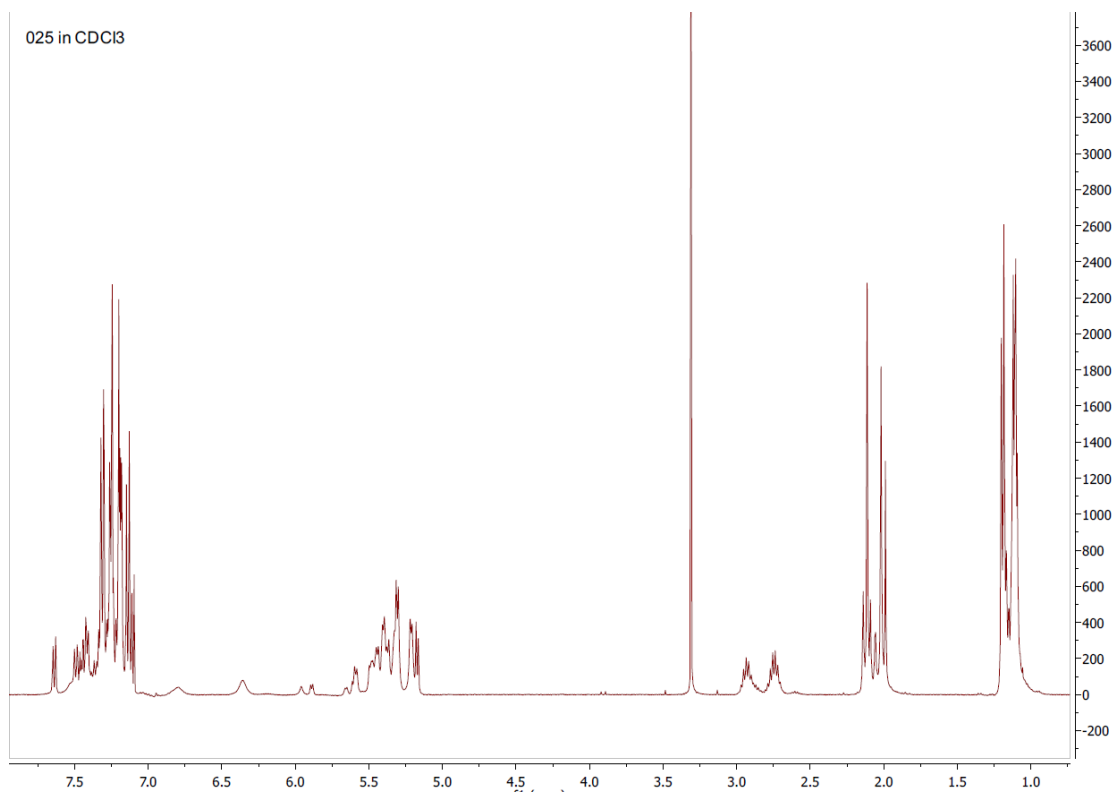
Ein besonderer Dank gilt meiner Familie für die generelle Rücksicht, den Rückhalt und die stete Motivation bei der Anfertigung der vorliegenden Bachelorarbeit.

# Anhang

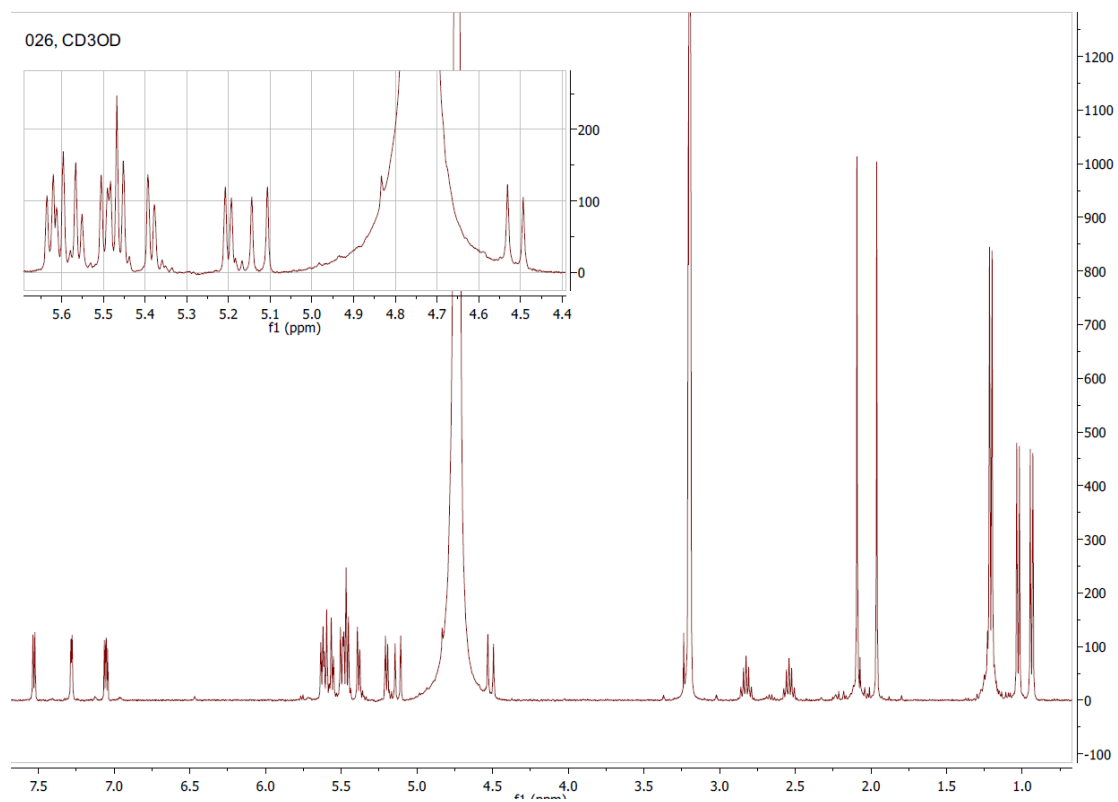
$^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **(1)**



$^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **(2')**



### $^1\text{H}$ NMR-Spektrum von (3)



### $^{13}\text{C}$ NMR-Spektrum von (3)

