



# Bachelorarbeit

*Synthese und Charakterisierung von  
Hydroxido- und Aqua-verbrückten Ruthenium(II)-Komplexen*

Vorgelegt von  
Xuanyu Chen

# Abkürzungsverzeichnis

NMR      Kernmagnetische Resonanz  
*p*-cym    1-Methyl-4-isopropylbenzen

NMR:

s          Singulett  
d          Dublett  
t          Triplett  
q          Quartett  
qui        Quintett  
sep        Septett  
m          Multipllett

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
2. Experimenteller Teil.....	4
3. Diskussion der Ergebnisse.....	10
4. Zusammenfassung .....	13
5. Literaturverzeichnis.....	14
Danksagung.....	16
Anhang .....	17

# 1. Einleitung

Als zweite häufige Todesursache auf der Welt stellt Krebs eine ernsthafte Bedrohung für die menschliche Gesundheit dar. Die International Agency for Research on Cancer schätzt die Zahl der Krebstoten weltweit für das Jahr 2018 auf rund 9,56 Millionen. Die Zahl der Krebsneuerkrankungen belief sich im gleichen Jahr auf rund 18 Millionen – Tendenz steigend.[1] Daher ist es besonders dringend, neue Antitumormittel zu entwickeln, die selektiv auf Tumorzellen wirken können und keine Toxizität für normale Zellen aufweisen.

Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie sind die drei Hauptmethoden der klinischen Krebsbehandlung. Bei der Chemotherapie verwendet man Chemotherapeutika, um Krebszellen abzutöten. Lange Zeit waren die zur Tumorbehandlung verwendeten Medikamente hauptsächlich organische Verbindungen, bis Barnett Rosenberg von der Michigan State University 1969 entdeckte, dass Cisplatin eine Antitumoraktivität aufweist.[2-5] Wissenschaftler haben viel Forschungsarbeit auf dem Gebiet der Platin-Antitumor-Medikamente geleistet. Nach 50 Jahren Entwicklung haben sie erfolgreich Cisplatin, Carboplatin usw. für die klinische Behandlung von Krebs entwickelt, insbesondere Cisplatin und Carboplatin sind eines der am häufigsten verwendeten Krebsmedikamente in der klinischen Praxis und die erste Wahl zur Behandlung vieler Tumore.[6-9]

Derzeit ist das größte Problem bei der klinischen Anwendung von Platin-Krebsmedikamenten die Arzneimittelresistenz. Viele Patienten haben eine angeborene oder erworbene Resistenz gegen Platin-Krebsmedikamente, was die Wirksamkeit der Arzneimittel erheblich verringert. In den letzten Jahren haben Rutheniumkomplexe die Aufmerksamkeit der Forscher als neues Krebsmedikament auf sich gezogen und sie gelten als potenzielle Krebsmedikamente.[10-12] Denn Rutheniumkomplexe haben

eine geringere Toxizität, können leicht vom Körper aufgenommen und schnell ausgeschieden werden. KP1019 oder *trans*-[Tetrachlorobis(1H-indazol)ruthenat(III)] (Abbildung 1), ist eine von zwei Ruthenium anti-Krebs - Medikamente in Phase I der klinischen Studien. [13]

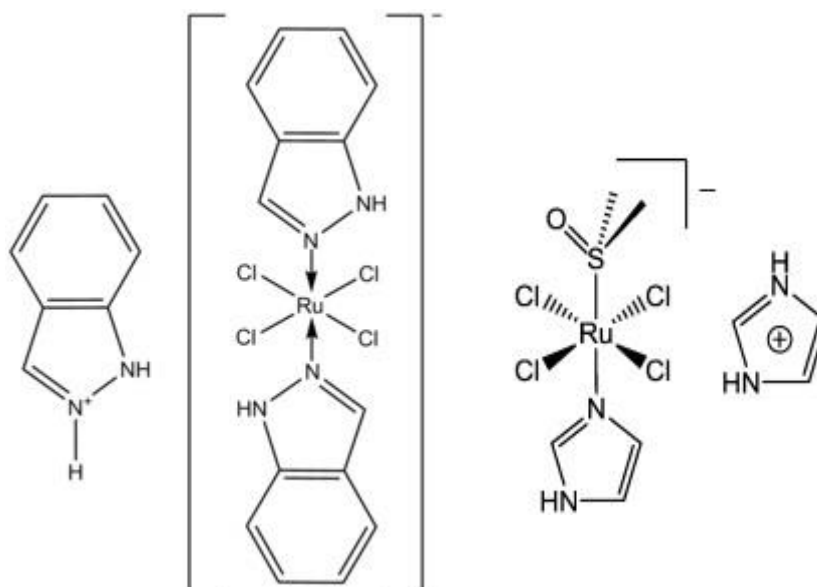


Abbildung 1. KP1019 (links) und NAMI-A (rechts).

In dieser Arbeit wurde es versucht, Hydroxido- und Aqua-verbrückte Ruthenium(II) Komplexe zu synthetisieren und charakterisieren. Die folgenden drei Komplexe wurden versucht zu synthetisieren (Abbildung 1–3).

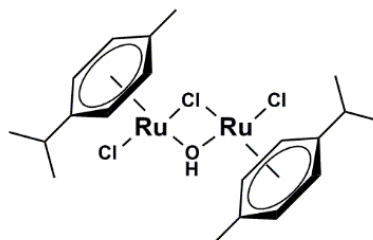


Abbildung 2.  $\mu$ -Chlorido- $\mu$ -hydroxidobis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)].

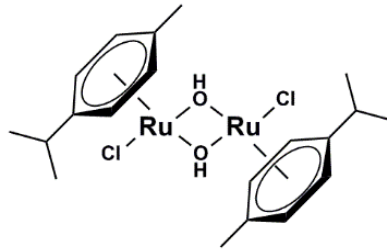


Abbildung 3. Di- $\mu$ -hydroxidobis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)].

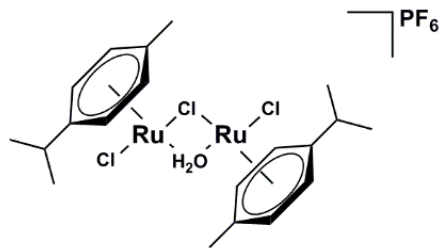


Abbildung 4.  $\mu$ -Chlorido- $\mu$ -aquabis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)]-Hexafluorophosphat.

Die Synthese von dinuklearen Ruthenium(II)-Komplexen geht von (*p*-cymol) Ruthenium(II)-dichlorid aus. Die einzelnen  $\mu$ -Chlorido-Brücken werden gegen  $\mu$ -Hydroxido- und  $\mu$ -Aqua-Liganden ausgetauscht, um gemischt-verbrückte Komplexe zu erhalten.

## 2. Experimenteller Teil

### 2.1 Allgemeine Bemerkungen

Alle Synthesen wurden mehrfach durchgeführt und optimiert.

Alle Reaktionen erfolgten, wenn nicht anders vermerkt, unter Luftausschluss mithilfe der Schlenktechnik und dem Schutzgas  $N_2$ , weil die Zwischenprodukte an der Luft instabil und leicht oxidierbar sind. Die erhaltenen Produkte sind dagegen luftstabil.

Dichlorido(*p*-cymol)ruthenium(II) Dimer (Tokyo Chemical Industry und eigene Synthese) wurde als Edukt in allen Synthesen verwendet.

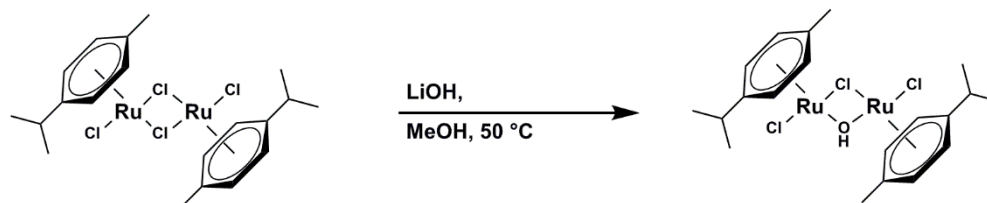
Das NMR-Spektrometer AVANCE III (400MHz) wurde bei der Analyse eingesetzt und  $CDCl_3$ , Methanol- $d_4$  als deuteriertes Lösungsmittel benutzt.

Der Reaktionsapparat (Abbildung 5) besteht aus drei Hauptteilen: Stickstoff-Hahnleiste, Vakuumpumpe, Magnetrührer.



Abbildung 5. Reaktionsapparat.

## 2.2 $\mu$ -Chlorido- $\mu$ -hydroxidobis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)] **1**



### 2.2.1 Synthese **1a**

Dichlorido(*p*-cymol)ruthenium(II) Dimer (128.9 mg, 0.2 mmol) wurde in Methanol (5 mL) unter N<sub>2</sub> Atmosphäre, bei 40 °C, gerührt und gelöst. Nach 5 min wird LiOH·H<sub>2</sub>O (6.52mg, 0.2 mmol) zugefügt. Dann wurde die dunkelrote Lösung im Kühlschrank gelegt, um die Produkte zu kristallisieren. Nach 14 Stunden entstand kein Feststoff.

Das Lösungsmittel Methanol wurde bei 40 °C auf 2 ml eingeeengt. Anschließend sollte Produkt über Nacht im Kühlschrank kristallisieren. Aber 18 Stunden später wurde noch kein Feststoff gefunden. Diethylether (10 mL) wurde zugefügt, um das Produkt besser auszufällen sowie Methanol (1 mL) für die Lösung des wenigen entstehenden Produkt zu lösen. Nach insgesamt 18 Stunden bei Raumtemperatur und 18 Stunden bei –24 °C ist kein Feststoff entstanden. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter Rühren im Wasserbad erhitzt, Methanol und Diethylether wurden eingedampft. Damit konnte das Produkt als Feststoff gewonnen. Danach wurden Dichlormethan (8.5 mL) und Methyl-tert-butylether (8 mL) zugegeben, um die Kristallisation des Produkts zu helfen. Nach 5 Tagen bei 5 °C und 2 Tagen bei –24 °C war die Lösung dunkelbraun mit dunkel Feststoff. Die Lösung wurde abfiltriert, dann mit Hexan (60 mL) und Diethylether (10 mL) gewaschen. Zum Ende wurden braune Feststoff (Abbildung 6) und orange Lösung bekommen.

Ausbeute: 29.2 mg (28%)

Eigenschaften: Braunes Pulver



Abbildung 6. Produkt von Synthese **1a**.



### 2.2.2 Synthese **1b**

Dichlorido(*p*-cymol)ruthenium(II) Dimer (128.9 mg, 0.2 mmol) wurde in Methanol (4 mL) bei 40 °C unter N<sub>2</sub> und Rühren gelöst. Dann zuzufügen LiOH·H<sub>2</sub>O (7.17 mg, 0.22 mmol) und 20 Minuten gerührt. Danach eingedampft Methanol bis zur Trocken. Nach Zugabe von Dichlormethan (8 mL) wurde Feststoff abfiltriert. Danach wurde Hexan (2×40 mL) zugefügt und weiter gerührt. Die orange Lösung wurde trüber und feine Feststoffe entstanden. Nach 2 Stunden unter N<sub>2</sub> Rühren wurde Diethylether (10 mL) zur Abfiltrieren und Waschen zugegeben. Schließlich wurden oranges Pulver (Abbildung 7) und orange Lösung bekommen.

Ausbeute: 40.3 mg (34%)

Eigenschaften: Oranges Pulver



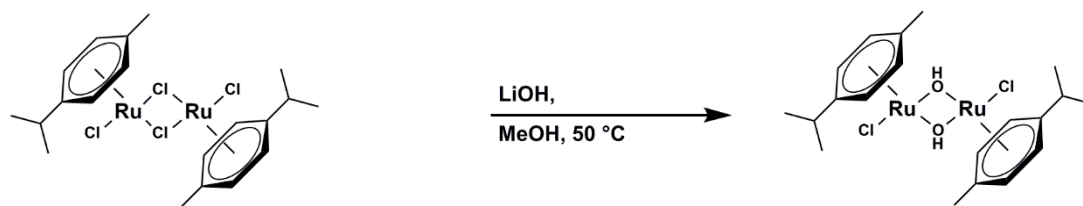
Abbildung 7. Produkt von Synthese **1b**.

Charakterisierung:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.38 (dd, *J*=53.4, 5.9, 4H), 2.89 (hept, *J*=7.0, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.25 (d, *J*=7.0, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 101.28, 96.82, 81.38, 80.61, 30.70, 22.23, 19.02.

### 2.3 Di- $\mu$ -hydroxidobis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)] 2

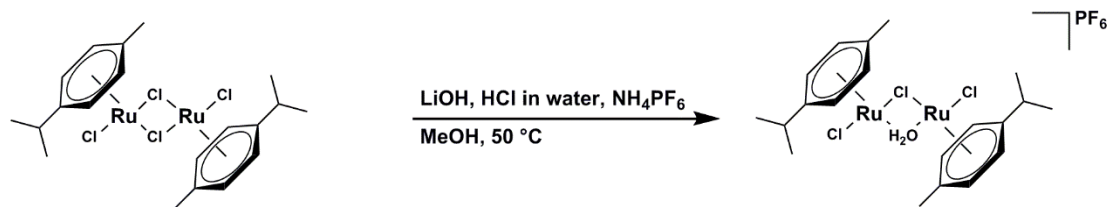


#### Synthese 2

Dichlorido(*p*-cymol)ruthenium(II) Dimer (128.9 mg, 0.2 mmol) wurde in Methanol (4 mL) bei 60 °C unter N<sub>2</sub> und Rühren gelöst. Die Lösung änderte sich zu rotbraun und schwarzer Feststoff erschien. Nach Filtration wurde LiOH·H<sub>2</sub>O (16.30 mg, 0.5 mmol) in dem Reaktionsgemisch zugegeben. Diethylether (2×10 mL) wurde zugefügt, um das Produkt auszufallen. Aber die Lösung änderte sich nicht. Die Kristallisation wurde bei drei Temperaturen durchgeführt: Raumtemperatur 4 Stunden, 5°C 22 Stunden und -24 °C fünf Tage, jedoch wird kein Feststoff erhalten. Das Reaktionsgemisch wurde durch NMR nach Abdampfen einer Probe analysiert.

## 2.4 $\mu$ -Chlorido- $\mu$ -aquabis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)]

### hexafluorophosphat **3**



#### 2.4.1 Synthese **3a**

Dichlorido(*p*-cymol)ruthenium(II) Dimer (128.9 mg, 0.2 mmol) wurde mit Methanol (4 mL) in Wasserbad bei 45 °C unter N<sub>2</sub> gerührt. LiOH·H<sub>2</sub>O (6.52 mg, 0.2 mmol), HCl (37% in Wasser, 21.03 mg, 0.2 mmol), NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (326 mg, 2 mmol) wurden der Reihe nach hinzugefügt. Methanol (5 mL) wurde in orangem Reaktionsgemisch zugegeben, um den erstehenden orangen Feststoff zu lösen. Nach der Abkühlung bei RT wurde die klar orange Lösung in Kühlschrank bei 5 °C gelegt. 3 Stunden später werden orange Kristalle erhalten, aber den Kristallen waren zu klein. Dann wurde Methanol (4 mL) zugegeben, um den Kristallen zu lösen und legen die Lösung bei der Raumtemperatur um wieder zu kristallisieren. Nach 1.5 Stunden wird das Produkt schon kristallisiert, das kleinen orangen Kristallen wieder entstand sind. Das Gemisch wird in Tiefkühlschrank 5 Tage gelegt. Nach Filtrieren und Waschen mit dem Gemisch (10 mL) von Methanol und Diethylether (v/v, 1:1) wird das trockene Produkt (Abbildung 8) erhalten.

Ausbeute: 113.25 mg (76.53%)

Eigenschaften: orangen Kristallen



Abbildung 8. Produkt von Synthese **3a**.

Charakterisierung:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5.48 (d, *J*=6.1, 2H), 5.34 (d, *J*=5.9, 2H), 2.92 (hept, *J*=7.0, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.28 (d, *J*=6.9, 6H).

Nebenprodukt:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5.65 (d,  $J=5.7$ , 2H), 5.48 (d,  $J=6.2$ , 2H), 2.78 (hept,  $J=6.9$ , 1H), 2.24 (s, 3H), 1.31 (d,  $J=6.9$ , 6H).

#### 2.4.2 Synthese **3b**

Dichlorido(*p*-cymol)ruthenium(II) Dimer (128.9 mg, 0.2 mmol) wurde mit Methanol (4 mL) in Wasserbad bei 45 °C unter  $\text{N}_2$  gerührt. Nach 15 min Zugabe  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (6.52 mg, 0.2 mmol) und bei 50 °C unter  $\text{N}_2$  weiter rühren. Danach wird das ganze Methanol entfernt. Danach wird das Gemisch 40 min in Dichlormethan (4 mL) unter  $\text{N}_2$  gerührt. Der entstehende Feststoff wurde unter  $\text{N}_2$  abfiltriert. Anschließend wurden  $\text{HCl}$  (37% in Wasser, 21.40 mg, 0.2 mmol), Dichlormethan (1 mL), Methanol (8 Tropfen) und  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  (326 mg, 2 mmol) bei 0 °C in der Reihenfolge zugefügt. 15 min später wurde eine orange trübe Lösung bekommen. Nach 5 Tage im Kühlschrank fügte THF (2×5 mL) im Reaktionsgemisch und weiter rührte unter  $\text{N}_2$ . Die erhaltene klar orange Lösung (Abbildung 9) wurde durch NMR analysiert.



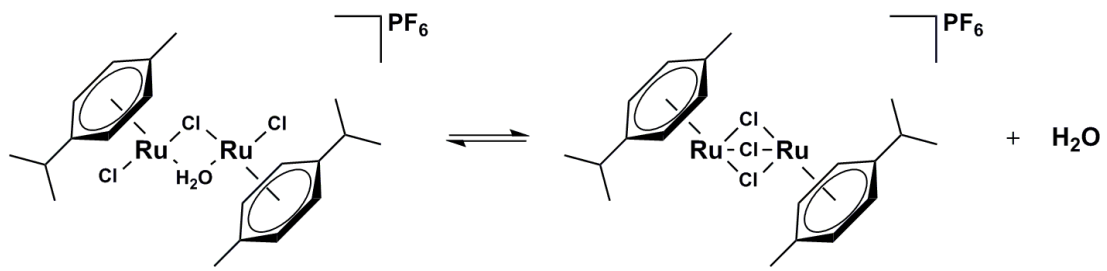
Abbildung 9. Produkt von Synthese **3b**.

### 3. Diskussion der Ergebnisse

Die Synthese von  $\mu$ -Chlorido- $\mu$ -hydroxidobis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)] wurde zweimal **1a** und **1b** gemacht. Während der Synthese **1a** wurde festgestellt, dass Methanol für die Synthese geeignet, aber nicht für die Kristallisation geeignet ist. Obwohl das Ausgangsprodukt Dichlorido(*p*-cymol)ruthenium(II) Dimer in Methanol gut gelöst ist, kann das Produkt in Methanol nicht isoliert werden. Dann wurde versucht das Gemisch aus Dichlormethan und MTBE als Lösungsmittel zu isolieren. Leider das Produkt war aufgrund der langen Reaktionszeit oxidiert worden. Am Ende war nur braunes Pulver erhalten. Daher wurde Dichlormethan als Lösungsmittel bei der Synthese **1b** ausgewählt. Gleichzeitig fällt das Produkt mit der Hilfe von Hexan aus. Das Produkt war oranges Pulver, und das NMR-Spektrum wies die Struktur des Produktes nach.

In Synthese von Di- $\mu$ -hydroxidobis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)] wurde es versucht, die Menge an LiOH·H<sub>2</sub>O auf der Basis der Synthese von  $\mu$ -Chlorido- $\mu$ -hydroxidobis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)] zu verdoppeln. Auf diese Weise nimmt Hydroxid doppelt an der Reaktion teil, um das Chloridion zu substituieren. Leider funktionierte es nicht. Das Ergebnis von NMR-Analyse zeigte eine komplexe Struktur, und die Struktur des Zielprodukts wurde nicht gefunden.

Das NMR-Ergebnis von Synthese **3a** zeigte, dass zusätzlich zum Zielprodukt noch ein Nebenprodukt Tri- $\mu$ -chloridobis[(*p*-cymol)ruthenium(II)]hexafluorophosphat synthetisiert wurde. Das folgende Gleichgewicht bestand in dieser Synthese (Schemata 1).



Schemata 1. Gleichung der Nebenreaktion

Um diese Synthese besser analysieren zu können, werden die folgenden vier Spektren zum Vergleich zusammengestellt (Abbildung 10):

1. Spektrum von  $[\text{Ru}(p\text{-cymol})\text{Cl}_2]_2$
2. Spektrum von  $[\{\text{Ru}(p\text{-cymol})\}(\mu\text{-Cl})_3\{\text{Ru}(p\text{-cymol})\}]\text{PF}_6$
3. NMR-Ergebnis mit deuteriertem Lösungsmittel  $\text{CDCl}_3 - 5 \text{ \AA} \text{q H}_2\text{O}$
4. NMR-Ergebnis mit deuteriertem Lösungsmittel  $\text{CDCl}_3 - 50 \text{ \AA} \text{q H}_2\text{O}$

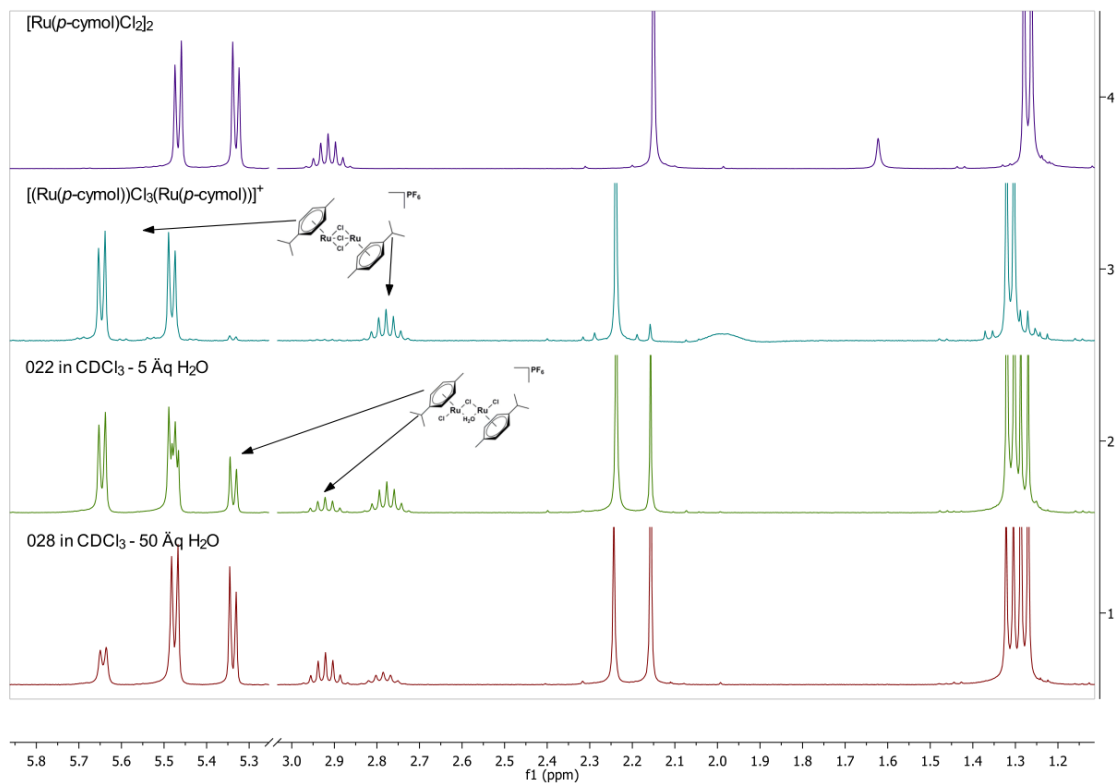


Abbildung 10. Vergleich der NMR-Spektren von drei experimentellen Produkten und Ausgangsstoff

Durch Vergleich von Spektren 1 und 3 kann festgestellt werden, dass die chemischen Verschiebungen von Protonen an verschiedenen Positionen des Zielprodukts und des Ausgangsprodukts gleich sind, da die Struktur der beiden Substanzen gleich ist. Im Gegensatz dazu sind die chemischen Verschiebungen von den Nebenprodukten und von den beiden anderen Verbindungen unterschiedlich, weil die Position der Substituenten Cl-Ligand auf den Nebenprodukten abgewandelt ist. Die Änderung der Position des Chloridions ändert den Abstand zwischen ihm und jedem Proton, dies führt zu der Änderung des Einflusses der Elektronegativität von Chloridionen auf das elektrische Feld jedes Protons.

Der Unterschied zwischen den Spektren 3 und 4 zeigt, dass der Wassergehalt in der Umgebung das Gleichgewicht zwischen Nebenprodukten und Zielprodukten beeinflusst. Je höher der Wassergehalt ist, desto höher ist der Anteil des Zielprodukts.

Zusätzlich wurde ein Versuch gemacht. Wenn das deuterierte Lösungsmittel CD<sub>3</sub>OD statt CDCl<sub>3</sub> verwendet wird, wird das Nebenprodukt zum Hauptprodukt. Dies zeigt, dass wasserfreies Methanol die Umwandlung von  $[\{\text{RuCl}(p\text{-cymol})\}(\mu\text{-Cl})(\mu\text{-H}_2\text{O})\{\text{RuCl}(p\text{-cymol})\}]^+$  in  $[\{\text{Ru}(p\text{-cymol})\}\text{Cl}_3\{\text{Ru}(p\text{-cymol})\}]^+$  fördern kann.

## 4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte erfolgreich  $\mu$ -Chlorido- $\mu$ -hydroxido bis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)] synthetisiert und durch NMR charakterisiert werden. Die Synthese von Di- $\mu$ -hydroxidobis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)] hatte keinen Erfolg. In der Synthese von  $\mu$ -Chlorido- $\mu$ -aquabis[chlorido(*p*-cymol) ruthenium(II)] hexafluorophosphat wurde Tri- $\mu$ -chloridobis[(*p*-cymol)ruthenium(II)] hexafluorophosphat als Nebenprodukt erhalten.

Durch experimentelle Untersuchungen können wir feststellen, dass Methanol als Lösungsmittel geeignet ist in der Synthese von  $\mu$ -Chlorido- $\mu$ -hydroxido bis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)] und von  $\mu$ -Chlorido- $\mu$ -aquabis[chlorido(*p*-cymol) -ruthenium(II)] hexafluorophosphat.  $\mu$ -Chlorido- $\mu$ -hydroxidobis[chlorido(*p*-cymol) ruthenium(II)] kristallisiert in Methanol nicht. Wasserfreies Methanol kann auch die Umwandlung von  $\mu$ -Chlorido- $\mu$ -aquabis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)] in Tri- $\mu$ -chlorido bis[(*p*-cymol)ruthenium(II)]-hexafluorophosphat unter Wasserabspaltung fördern. Das Gleichgewicht zwischen  $\{[\text{RuCl}(\textit{p-cymol})](\mu\text{-Cl})(\mu\text{-H}_2\text{O})[\text{RuCl}(\textit{p-cymol})]\}^+$  und  $\{[\text{Ru}(\textit{p-cymol})](\mu\text{-Cl})_3[\text{Ru}(\textit{p-cymol})]\}^+$  kann durch Änderung des Wassergehalts im System beeinflusst werden.



## 5. Literaturverzeichnis

- [1] R. Radtke, 2020, Statistik zu weltweiten Krebstodesfällen 2018
- [2] B. Rosenberg, L. van Camp, T. Krigas, *Nature* 1965, 205, 698–699.
- [3] P C A. Bruijninx, P J. Sadler, *Curr. Opin. Chem. Biol.* , 2008 , 12, 197 — 206
- [4] L. Ronconi, P J. Sadler, *Coord. Chem. Rev.* , 2007 , 251, 1633 —1648
- [5] H. Sakurai, Y. Yoshikawa, H. Yasui, *Chem. Soc. Rev.* , 2008 , 37, 2383 — 2392
- [6] E.J. Jamieson, S.J. Lippard, *Chem. Rev.* , 1999 , 99, 2467 — 2498
- [7] M A. Fuertes , C. Alonso, J M. Pérez, *Chem. Rev.* , 2003 , 103, 645 — 662
- [8] S. Van Zutphen, J. Reedijk, *Coord. Chem. Rev.* , 2005 , 249, 2845 — 2853
- [9] L Kelland. *Nat. Rev. Cancer*, 2007 , 7, 573 — 584.
- [10] M.J. Clark, *Coord. Chem. Rev.*, 2002 , 232, 69 — 93
- [11] I. Kostova, *Curr. Med. Chem.*, 2006 , 13,1085 — 1107
- [12] A.Bergamo, G. Sava. *Dalton Trans.*, 2007 , 1267 — 1272
- [13] E. Alessio, L. Messori, *Molecules* 2019, 24(10), 1995

## **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

*Chen Xuanyu*

## **Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, die mich in meinem Bachelorarbeit begleitet haben.

Einen herzlichen Dank gilt meinem Mitbetreuer Herrn Thomas Eichhorn für die interessante Themenstellung und für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

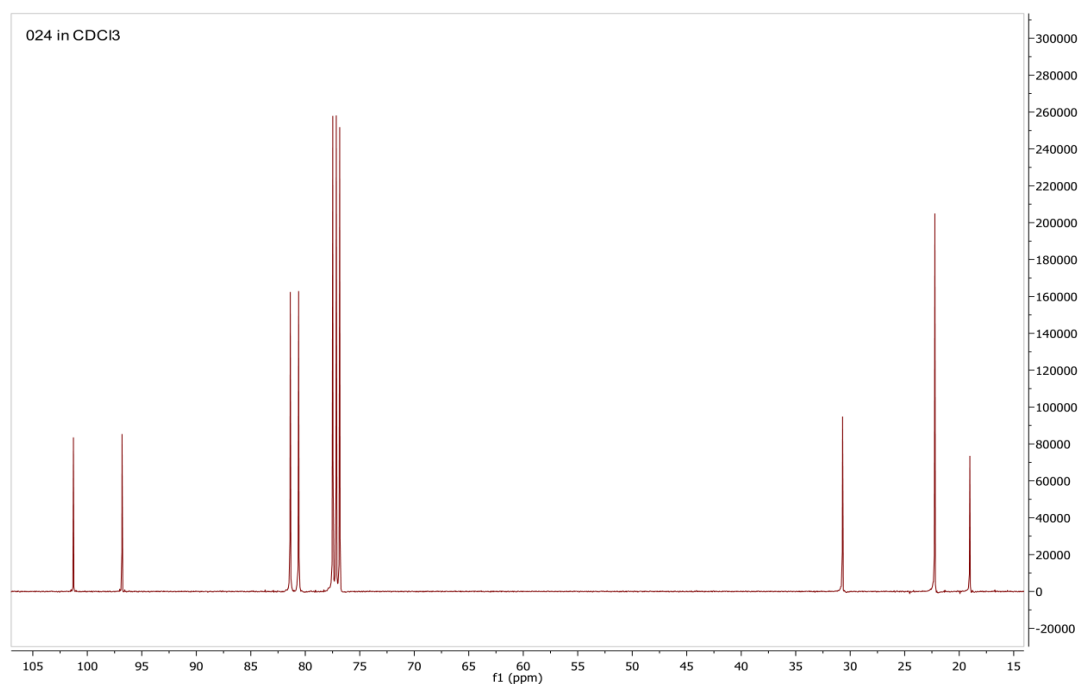
Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Goran Kaluđerović, meinem Betreuer, danke ich für die Hilfsbereitschaft bei Fragen und Problemen.

Frau Susanne Wusterhausen bedanke ich für die Geduld und die Hilfe im Labor.

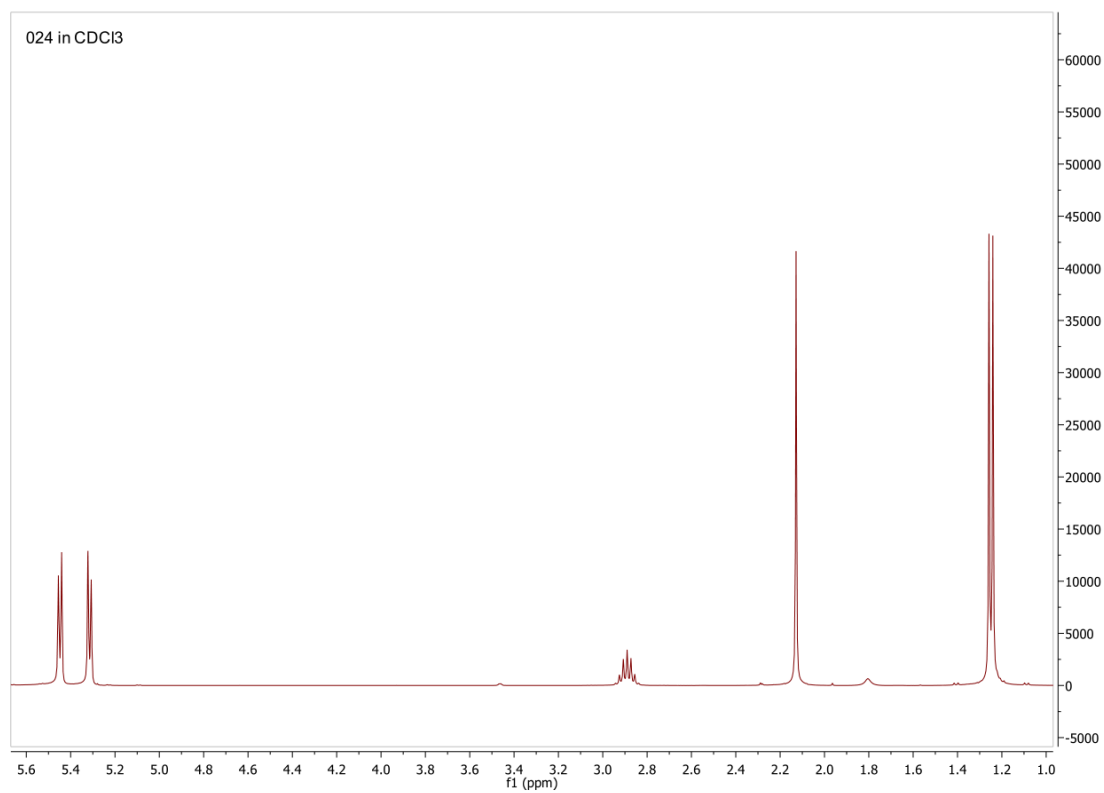
Sehr dankbar bin ich meiner Familie für die Motivation, die moralische Unterstützung und vor allem, dass sie immer für mich da waren.

# Anhang

## $^{13}\text{C}$ NMR-Spektrum von $\mu$ -Chlorido- $\mu$ -hydroxidobis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)]



## $^1\text{H}$ NMR-Spektrum von $\mu$ -Chlorido- $\mu$ -hydroxidobis[chlorido(*p*-cymol)ruthenium(II)]



# <sup>1</sup>H NMR-Spektrum von das Produkt aus Synthese 3a

