

**Zur diastereoselektiven und carbenoiden Reaktivität von lithiierten Sulf-oxiden sowie zur biologischen Aktivität von Übergangsmetallkomplexen mit schwefelfunktionalisierten Phosphanliganden**

**Dissertation**

zur Erlangung des

Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Naturwissenschaftlichen Fakultät II – Chemie, Physik und Mathematik

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Herrn Dipl.-Chem. Gerd Ludwig

geb. am 05.07.1984

Gutachter:

1. Prof. Dr. Dirk Steinborn

2. Prof. Dr. Evamarie Hey-Hawkins

Datum der Verteidigung: 25.03.2015 Halle (Saale)

---

**Inhaltsverzeichnis****Abkürzungsverzeichnis****Nummerierung**

<b>1.</b>	<b>Einleitung und Problemstellung</b>	5
<b>2.</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	9
2.1.	Synthese und Reaktivität von lithiierten Alkylarylsulfoxiden	9
2.1.1.	Einführung	9
2.1.2.	Synthese und Charakterisierung von lithiierten Alkylarylsulfoxiden	11
2.1.3.	Strukturelle Aspekte	12
2.1.4.	Zur Reaktivität und Stabilität lithiiertes Sulfoxide	14
2.1.5.	Diskussion der Ergebnisse	16
2.2.	Ruthenium- und Iridiumkomplexe mit <i>P</i> -funktionalisierten Alkylphenylsulfid-, -sulfoxid- und -sulfon-Liganden	22
2.2.1.	Einführung	22
2.2.2.	Synthese und Charakterisierung	24
2.2.3.	Strukturelle Aspekte	26
2.2.4.	Zytotoxische Untersuchungen	27
2.2.5.	Diskussion der Ergebnisse	31
<b>3.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	37
<b>4.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	41
<b>Anhang</b>	Publikationen zur Arbeit	46

**Abkürzungsverzeichnis**

Ar	Aryl
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
<i>p</i> -Cym	<i>para</i> -Cymol
Et	Ethyl
Me	Methyl
Ph	Phenyl
PMDTA	<i>N,N,N',N',N''</i> -Pentamethyldiethylentriamin
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Propyl
P <sup>ω</sup> S(O) <sub>x</sub> Ph	ω-phosphinofunktionalisiertes Alkylphenylsulfid, -sulfoxid, -sulfon
R	organischer Rest
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethyldiamin
<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -Tolyl
Y	Heteroatom

**Nummerierung**

Die Nummerierung aller Liganden und Komplexe wird aus den Publikationen übernommen. Zusätzlich erfolgt unter Angabe der Großbuchstaben [A]–[G] der Verweis auf die entsprechende Publikation.

*Nummerierung der Komplexe*

Folgende Komplexe kommen in mehreren Veröffentlichungen vor und besitzen daher teilweise eine Doppel- bzw. Dreifachnummerierung, die im Folgenden wiedergegeben ist:

$[\text{Li}_2\{\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{Ph}\}_2(\text{TMEDA})_2]$	[1A/1B]
$[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{SPh-}\kappa\text{P}\}]$	[1C/1aD]
$[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SPh-}\kappa\text{P}\}]$	[2C/2aD]
$[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SPh-}\kappa\text{P}\}]$	[3C/3aD/1G]
$[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{Ph-}\kappa\text{P}\}]$	[5C/4aD]
$[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{Ph-}\kappa\text{P}\}]$	[6C/5aD/2G]
$[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SPh-}\kappa\text{P},\kappa\text{S}\}]$	[3bD/3G]
$[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{Ph-}\kappa\text{P},\kappa\text{S}\}]$	[5bD/4G]
$[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{SPh-}\kappa\text{P}\}]$	[1E/S1F]
$[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SPh-}\kappa\text{P}\}]$	[1F/5G]
$[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{S}(\text{O})\text{Ph-}\kappa\text{P}\}]$	[2E/S2F]
$[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{Ph-}\kappa\text{P}\}]$	[2F/6G]
$[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{Ph-}\kappa\text{P}\}]$	[3E/S3F]
$[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{SPh-}\kappa\text{P},\kappa\text{S}\}]$	[4E/S4F]
$[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SPh-}\kappa\text{P},\kappa\text{S}\}]$	[4F/7G]
$[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{Ph-}\kappa\text{P},\kappa\text{S}\}]$	[5F/8G]

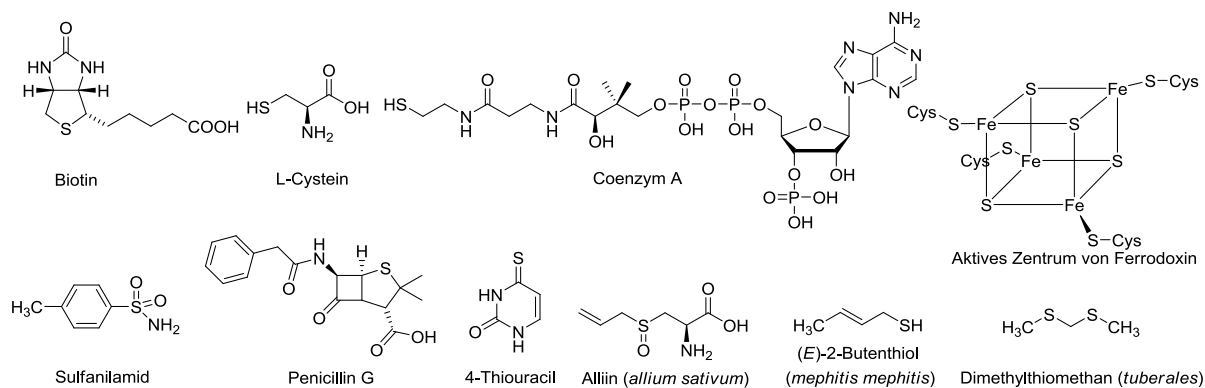
Häufig verwendete Ruthenium(II)- und Iridium(III)-Präkursorkomplexe sowie Liganden sind mit Ziffern nummeriert. In eckigen Klammern ist nachfolgend die Nummerierung in den jeweiligen Publikationen angegeben.

- (1)  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{SPh}$  [**L1C/L1E**]
- (2)  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SPh}$  [**L2C**]
- (3)  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SPh}$  [**L3C/L1F/L1G**]
- (4)  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{S(O)Ph}$  [**L4C/ L2E**]
- (5)  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{S(O)Ph}$  [**L5C**]
- (6)  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)Ph}$  [**L6C/L2F/L2G**]
- (7)  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{S(O)}_2\text{Ph}$  [**L7C/L3E**]
- (8)  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{Ph}$  [**L8C**]
- (9)  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{Ph}$  [**L9C/L3F**]
- (10) [ $\{\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}_2\}_2$ ] [**C/D/G**]
- (11) [ $\{\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2\}_2$ ] [**E/F/G**]

## 1. Einleitung und Problemstellung

Die Chemie des Schwefels zeichnet sich durch eine große Vielfalt aus. Zum einen existiert eine große Zahl an verschiedenartigen Schwefelfunktionalitäten in organischen Verbindungen, zum anderen gibt es eine reichhaltige Koordinationschemie von Schwefel, Sulfiden und Organoschwefelverbindungen. Darüber hinaus finden Schwefelverbindungen vielfältige industrielle Anwendungen und zahlreiche schwefelhaltige Verbindungen sind essentiell für das Leben im Allgemeinen. [1]. Das Wissen zur Verarbeitung und über den Gebrauch von Schwefel kann bis in die Antike zurückverfolgt werden. Bereits damals fand Schwefel als Räuchermittel, zum Bleichen von Baumwolle, zur äußeren Applikation auf der Haut, zur Schwefelung von Wein und in Kombination mit Salpeter als primitives Schießpulver Verwendung. Schwefel kommt in der Natur in freier und in gebundener Form vor allem als anorganische Sulfide, wie Eisenkies und Kupferkies und in Sulfaten wie Anhydrit vor. Die Existenz von Verbindungen wie Schwefelsäure in der Atmosphäre ist auf die anthropogene Luftverschmutzung zurückzuführen [2]. Selbst im Weltraum konnten Schwefelverbindungen wie  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{OCS}$ ,  $\text{H}_2\text{CS}$ ,  $\text{CS}$  und  $\text{SO}$  nachgewiesen werden. Nach einer Theorie von WÄCHTERSCHÄUSER [3] haben Eisen-Schwefel-Verbindungen bei der Entstehung des Lebens auf der Erde eine entscheidende Rolle gespielt und ohne Schwefelverbindungen wäre das Leben in der vorliegenden Form nicht möglich, vgl. Abbildung 1. Als Beleg dafür seien essentielle Aminosäuren wie Cystein, das Coenzym A, Eisen-Schwefel-Proteine wie Ferredoxin und Vitamine wie Biotin genannt. Des Weiteren sind in Abbildung 1 Organoschwefelverbindungen aufgeführt, die im Pflanzen- und Tierreich eine Rolle spielen sowie Sulfanilamid und Penicillin als Beleg für die Bedeutung von Schwefelverbindungen als Pharmaka.

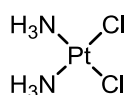
Die Darstellung der Xanthogenate durch ZEISE im Jahr 1822 markiert den Beginn der Organoschwefelchemie [4]. Zu einer der ersten Organoschwefelverbindungen, welche als Molekül mit einer C-S Bindung klassifiziert wurde, zählt das Ethylmercaptan, welches 1834 durch Zeise synthetisiert wurde [5]. Auffällig ist die olfaktorische Beschreibung ZEISES, der die Verbindung als übelriechende Flüssigkeit charakterisiert. Der charakteristische Geruch ist das eingängigste Merkmal einer Vielzahl an schwefelhaltigen Verbindungen, was unter anderem zur Verwendung als Odorierungsmittel führte.



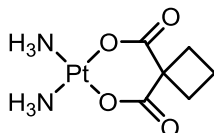
**Abbildung 1.** Biochemisch bedeutsame Schwefelverbindungen sowie Organoschwefelverbindungen im Tier- und Pflanzenreich (zusammengestellt nach CREMLYN und BLOCK [1]).

In der großen Vielfalt von Organoschwefelverbindungen sind drei Funktionalitäten, nämlich Sulfide  $-S-$ , Sulfoxide  $-S(O)-$  und Sulfone  $-S(O)_2-$  besonders hervorzuheben, die durch eine zunehmende Oxidation des Schwefelatoms ( $+II \rightarrow +IV \rightarrow +VI$ ) gekennzeichnet sind [6]. Eine wichtige Eigenschaft des Schwefels in diesen Verbindungen stellt die Fähigkeit dar,  $\alpha$ -H-Atome einer am Schwefel gebundenen Alkylgruppe zu aktivieren, wobei die Aktivierung in direktem Zusammenhang zur Funktionalisierung steht ( $-S- < -S(O)- < -S(O)_2-$ ). Demgemäß können Carbanionen der Sulfide, Sulfoxide und der Sulfone wohlfeil durch Lithiierung erhalten werden [7]. Besonders interessant in diesem Zusammenhang sind lithiierte Sulfoxide, da sie sowohl über ein lewisbasische (nichtbindendes Elektronenpaar am Schwefel) und ein dipolstabilisierte Heteroatomgruppe verfügen [8]. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass lithiierte Sulfoxide aufgrund der chiralen Information am Schwefel geeignete Synthone für enantio- und diastereoselektive Synthesen darstellen [9]. Eine umfassende Beschreibung zu Strukturen und Reaktivität von lithiierten Sulfoxiden ist in der einschlägigen Literatur nicht vorhanden, jedoch von allgemeinem Interesse.

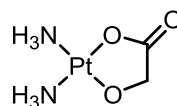
Als Meilenstein für die Entwicklung der Chemotherapie können die Arbeiten von EHRlich angesehen werden, welcher im Jahre 1909 die Arsenverbindung Salvarsan zur Behandlung von Syphilis einführt [10]. Als weiterer Durchbruch auf dem Gebiet der Chemotherapie kann der Nachweis der selektiven antibakteriellen Wirksamkeit der Organoschwefelverbindung Prontosil (Sulfamidochrysoidin) gegenüber Streptokokken angeführt werden. Diese antibakterielle Wirksamkeit wurde von DOMAGK entdeckt und von BOVET *et al.* auf den Metaboliten Sulfanilamid zurückführt [11]. Die Entschlüsselung der Wirksamkeit dieser Verbindung kann als Ausgangspunkt der Verwendung von Organoschwefelverbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe betrachtet werden. Die Verwendung des Penicillins als  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum geht auf die Beobachtung durch FLEMING zurück, welcher es aus Schimmelpilzen (*penicillium notatum*) isolierte [12]. Eine ebenso folgenreiche wie zufällige Entdeckung war die der antiproliferativen Eigenschaften des Cisplatins durch ROSENBERG vor ungefähr 50 Jahren, die als Meilenstein und Durchbruch auf dem Gebiet der tumorhemmenden Metallkomplexe angesehen werden kann. ROSENBERG erkannte, dass die Zellbildung der *Escheria-coli*-Bakterien im elektrischen Feld nicht durch den schwachen Wechselstrom, sondern durch das sich im Verlaufe des Experiments gebildete *cis*-Diammindichloridoplatin(II) (Cisplatin) gehemmt wird (Abbildung 2) [13]. Der "Goldstandard" [14], mit dem alle nachfolgenden Tumortherapeutika verglichen wurden, ist bereits im Jahr 1844 von PEYRONE synthetisiert worden [15], wobei die Unterscheidung des *cis*-Isomeren (PEYRONES-Salz) vom *trans*-Isomeren (REISETS-Salz II) erst auf Grundlage der WERNER'schen Koordinationstheorie möglich war [16]. Der Nachweis der Antitumoraktivität und die daraus resultierende Zulassung für chemotherapeutische Anwendungen im Jahr 1978 führten gleichzeitig zur Beobachtung der Nachteile und Nebenwirkungen des Cisplatins [17]. Als limitierende Faktoren sind demzufolge die Nephro-, Neuro- und Ototoxizität sowie die Ausbildung von Resistenzen anzuführen. Die Nebenwirkungen können auf eine fehlende Selektivität des Cisplatins gegenüber den Tumorzellen bzw. anderen schnell proliferierenden Zellen zurückgeführt werden [18]. Eine gezielte Synthese von Cisplatinanaloga konnte anhand der abgeleiteten Struktur-Aktivitätsbeziehungen eingeleitet werden, was



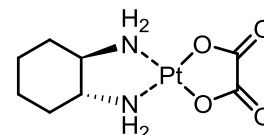
Cisplatin



Carboplatin



Nedaplatin



Oxaliplatin

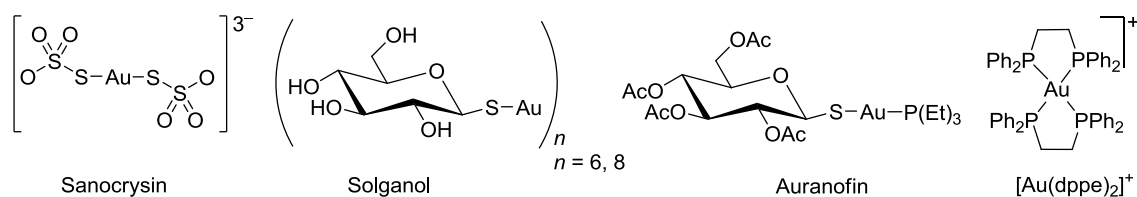
Barnett Rosenberg

**Abbildung 2.** Der Entdecker der antiproliferativen Aktivität des Cisplatin und weitere zur Behandlung von Krebs zugelassene Platinverbindungen.

in einer Vielzahl von klinischen Studien mit tumorhemmenden Platinverbindungen der zweiten und dritten Generation mündete (Abbildung 2) [19]. Ein Quantensprung ist aber auf dem Gebiet der platinbasierten Tumorthapeutika nicht zu erwarten, da ihnen allen mehr oder weniger das gleiche Wirkungsprinzip zu Grunde liegt. Verbesserungen sind daher insbesondere von der Seite der nichtplatinhaltigen Tumorthapeutika zu erwarten, was sich in einer Vielzahl von Studien zahlreicher Komplexe anderer Metalle widerspiegelt.

Daher fanden gallium- und titanbasierte Tumorthapeutika Eingang in klinische Studien [20]. Mit Hilfe der Koordinationschemie wird eine Vielzahl an Routen ermöglicht, auf welchen durch strukturelle Variation die antiproliferative Aktivität der Metallkomplexe beeinflusst werden kann. So können durch die Wahl des Liganden direkt Reaktivität, Lipophilie und Stabilität und damit einhergehend das biologische Wirkpotential der Metallkomplexe beeinflusst werden. Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang schwefelhaltige Liganden, in welchen die Schwefelfunktionalität maßgeblich die Aktivität und damit einhergehend das biologische Potential bestimmt. Anzuführen sind hierbei die Thioanaloga von Nucleobasen und Kohlenhydraten, zu denen unter anderem das 4-Thiouracil zählt. Die Aktivität der Verbindungen kann auf die Analogie des Schwefelatoms zum Sauerstoffatom zurückgeführt werden, was zur Folge hat, dass die Verbindungen nicht metabolisiert, sondern in die RNA und DNA eingebaut werden. So können auch Metallkomplexe mit schwefelhaltigen Liganden eine beträchtliche Bioaktivität aufweisen und haben auch Eingang als Therapeutika gefunden. Beispielfhaft können die in Abbildung 3 aufgeführten Goldkomplexe genannt werden, welche als Antirheumatika Anwendung finden. Die Verwendung der Goldkomplexe zur Behandlung von Krebs beruht auf der Entdeckung des Zusammenhangs, dass das Zytostatikum Mercaptopurin über die gleichen antiinflammatorischen und immunsuppressiven Eigenschaften verfügt, wie die bekannten und aufgeführten Antirheumatika [21]. Erste vielversprechende antiproliferative Eigenschaften wies insbesondere der auf den bisherigen Studien strukturell aufbauende Gold(I)-komplex Auranofin mit einem *P*-funktionalisierten Liganden auf [22]. Die Synthese von Goldkomplexen mit homobidentaten Diphosphanen des Typs  $[\text{Au}(\text{P}^{\wedge}\text{P})_2]^+$  führte im Vergleich zum Auranofin zu einer nachhaltigen Verbesserung der antiproliferativen Aktivität der Verbindungen und zu einer breiteren Wirksamkeit gegenüber einer Vielzahl von Tumoren [23]. Auf dem Gebiet der ruthenium- und iridiumbasierten Tumorthapeutika sind in erster Linie Komplexe mit mono- und bidentat koordinierten *N*- und *P*-funktionalisierten Liganden zu nennen, welche sowohl eine vielversprechende zytotoxische aber auch antimetastatische Aktivität aufweisen [24].





**Abbildung 3.** Goldbasierte Rheuma- und Tumortheraeutika

Anzuführen sind hierbei die Rutheniumkomplexe  $[\text{imiH}]\text{trans-}[\text{Ru}(\text{N-imi})(\text{S-dmsO})\text{Cl}_4]$  (imi = Imidazol) und  $[\text{indH}]\text{trans-}[\text{Ru}(\text{N-ind})_2\text{Cl}_4]$  (ind = Indazol) sowie die des Typs  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-Aren})(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{Cl}]\text{X}$  ( $\text{N}^{\wedge}\text{N}$  = Diamin-Ligand;  $\text{X} = \text{Cl}, \text{PF}_6, \text{BPh}_4$ ) [25]. Für Iridiumkomplexe mit einer vielversprechenden zytostatischen Aktivität sei beispielhaft  $\text{fac-}[\text{Ir}(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{dmsO-}\kappa\text{S})\text{Cl}_3]$  ( $\text{N}^{\wedge}\text{N}$  = Diiminligand) genannt [26]. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle sind Verbindungen mit homobidentaten Liganden untersucht worden. Heterobidentate Liganden des Typs  $\text{P}^{\wedge}\text{S}(\text{O})_x\text{Ph}$  bieten im Vergleich mit diesen den Vorteil, dass sie über zwei Donoratome unterschiedlicher Stärke verfügen. Schwefelfunktionalisierte Phosphanliganden, welche über einen starken (*P*) und einen schwächeren (*S*) Donor verfügen, sind prinzipiell hemilabil, sodass vorübergehend eine vakante Koordinationsstelle am Metallzentrum geschaffen werden kann. Das könnte für die Bioaktivität von relativ kinetisch inerten low-spin- $d^6$  Ruthenium(II)- und Iridium(III)-Komplexen von Bedeutung sein. Darüber hinaus bieten die  $\text{P}^{\wedge}\text{S}(\text{O})_x\text{Ph}$ -Liganden wie auch die anderen Coliganden vielfältige Variationsmöglichkeiten, sodass systematische Untersuchungen zu deren Zytotoxizität von besonderem Interesse sind.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten zwei thematische Schwerpunkte bearbeitet werden: Erstens, in Weiterführung der vorangegangenen Untersuchungen im Rahmen der Diplomarbeit [27] sollte die Darstellung und Charakterisierung von lithiierten Alkylarylsulfoxiden untersucht werden, wobei deren Strukturen im Festkörper und auch in Lösung im Mittelpunkt standen. Darüber hinaus waren Untersuchungen zu diastereoselektiven Synthesen und zu einem potentiell carbenoiden Verhalten durchzuführen, was insgesamt die Erkenntnisse zu Stabilität und Reaktivität von lithiierten Sulfoxiden erweitern sollte.

Der zweite Schwerpunkt stellte die Synthese von Metallkomplexen, insbesondere von Ruthenium- und Iridiumkomplexen, mit heterobidentaten *P*-funktionalisierten Alkylphenylsulfid-, -sulfoxid- und -sulfon-Liganden dar. Es wurde erwartet, dass die Implementierung der  $\text{P}^{\wedge}\text{S}(\text{O})_x\text{Ph}$ -Liganden zu einer deutlichen Steigerung der biologischen Aktivität der Metallkomplexe führt, wobei durch systematische Variation der Funktionalisierung der Liganden Struktur-Aktivitätsbeziehungen untersucht werden sollten, was letztlich zu einer gezielteren Synthese von biologisch wirksamen Metallkomplexen führen könnte.

## 2. Ergebnisse und Diskussion

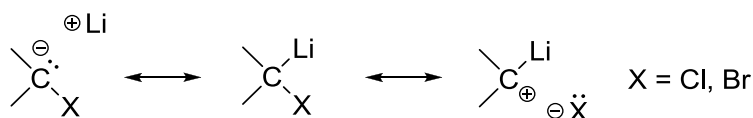
### 2.1. Synthese und Reaktivität von lithiierten Alkylarylsulfoxiden

#### 2.1.1. Einführung

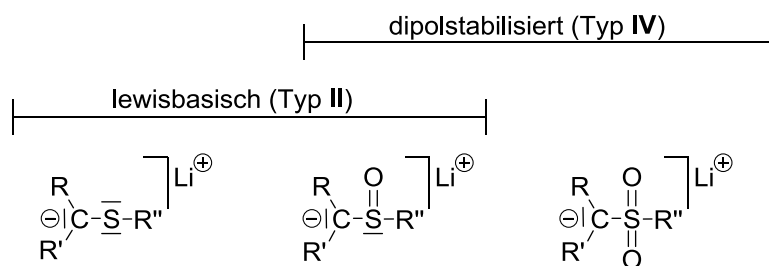
$\alpha$ -Heteroatomfunktionalisierte Alkylolithiumverbindungen des Typs  $\text{Li-CHR-Y(O)}_x\text{R}'_n$  ( $\text{Y} = \text{N, P, O, S, Cl}$ ;  $x = 0, 1, 2$ ;  $\text{R/R}' = \text{H, Alkyl, Aryl}$ ) weisen eine einzigartige Chemie auf, wobei deren Stabilität, Struktur und Reaktivität in direkter Relation zur Heteroatomgruppe  $\text{Y(O)}_x\text{R}'_n$  stehen. Dabei gilt es je nach Heteroatomzentrum folgende Typen zu unterscheiden [28]:

- I. neutrales, koordinativ gesättigtes Heteroatomzentrum ( $\text{YR}'_n = \text{SiR}'_3, \dots$ )
- II. neutrales, lewisbasisches Heteroatomzentrum ( $\text{YR}'_n = \text{NR}'_2, \text{OR}', \text{SR}', \text{Cl}, \dots$ )
- III. kationisches Heteroatomzentrum ( $^+\text{YR}'_n = ^+\text{NR}'_3, ^+\text{PR}'_3, \dots$ )
- IV. neutrales dipolstabilisiertes Heteroatomzentrum ( $\text{Y(O)}_x\text{R}'_n = \text{S(O)R}', \text{S(O)}_2\text{R}', \dots$ ) [8]

Der Einfluss der Heteroatomgruppe kann sowohl in einem stabilisierenden, als auch destabilisierenden Einfluss bestehen, was zu einer Vielzahl von neuartigen Reaktionsmöglichkeiten führt. Lithiumcarbenoide gehören zum Typ II, wobei die Heteroatomgruppe  $\text{YR}'_n$  hinreichend elektronegativer sein muss (bevorzugt  $\text{YR}'_n = \text{Cl, OR}'$ ). Im Gegensatz zu Carbenen, die bevorzugt als Elektrophil reagieren, weisen Lithiumcarbenoide ein ausgesprochen amphiphiles Verhalten auf (Abbildung 4), sodass zum einen typische elektrophile Eigenschaften und zum anderen nucleophile (carbanionische) Eigenschaften beobachtet werden [29]. Die Chemie der Lithiumcarbenoide ist durch die bahnbrechenden Arbeiten von KÖBRICH begründet worden [30]. Die thermische Instabilität ( $T_{\text{dec}} < -100\text{ °C}$ ) der Verbindungen des Typs  $\text{LiCH}_2\text{YR}'_n$  ( $\text{YR}'_n = \text{Cl, Br}$ ) ist auf eine dimerisierende  $\alpha$ -Eliminierung zurückzuführen, wobei Ethylen entsteht. Die in Abbildung 5 aufgeführten lithiierten  $\alpha$ -schwefelfunktionalisierten Verbindungen lassen sich wie folgt klassifizieren: Lithiierte Sulfide sind dem Typ II und lithiierte Sulfoxide dem Typ IV zuzuordnen. Lithiierte Sulfoxide dagegen nehmen in dieser Klassifikation eine Sonderstellung ein, da diese Verbindungen aufgrund des nichtbindenden (freien) Elektronenpaares am Schwefel lewisbasische Eigenschaften aufweisen und durch die Sulfinylgruppe auch dipolstabilisiert sind [8]. Daher sind lithiierte Sulfoxide sowohl dem Typ II als auch dem Typ IV zuzuordnen (Abbildung 5).



**Abbildung 4.** Denkbare Resonanzstrukturen von Lithiumcarbenoiden [29].

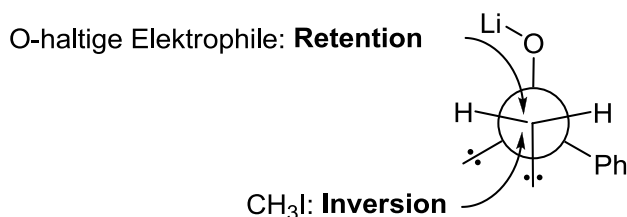


**Abbildung 5.**  $\alpha$ -Schwefelfunktionalisierte Lithiumverbindungen der Typen II/IV ( $R/R'/R'' = H, \text{Alkyl}, \text{Aryl}$ ).

Nur in relativ wenigen Fällen konnte eine carbenoide Reaktivität, wie sie für die KÖB-RICH'schen Carbenoide beobachtet wurde, auch für  $\alpha$ -schwefelfunktionalisierte Lithiumverbindungen aufgezeigt werden. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang die monomere Lithiumverbindung  $[\text{Li}(\text{CH}_2\text{SPh})(\text{PMDTA})]$  [31], welche in der eigenen Arbeitsgruppe untersucht wurde, die lösungsmittelfreie Lithiumverbindung  $[\text{LiCH}_2\text{SMe}]$ , die von SEEBACH beschriebenen Verbindungen des Typs  $[\text{LiC}(\text{SAr})_3]$  und die zweifach lithiierten Derivate des Typs  $[\text{Li}_2\{\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{SPh})_2\}]$  [32]. Über eine carbenoide Reaktivität der Lithiumverbindungen des Typs IV ( $\text{Li}[\text{CRR}'\text{S}(\text{O})\text{Ar}]$ ), die prinzipiell möglich erscheint, wurde in der Literatur bislang nicht berichtet.

$\alpha$ -Sulfinylfunktionalisierte Alkylaryllithiumverbindungen sind von besonderem Interesse, da sie generell nützliche Synthone für enantioselektive und diastereoselektive Synthesen sind [9,33]. Die hohe Stereoselektivität in den Umsetzungen der lithiierten Sulfoxide mit den jeweiligen Elektrophilen wurde auf die Diastereoseitendifferenzierung (*diastereofacial differentiation*) zurückgeführt [34]. Dabei wird zugrunde gelegt, dass Elektrophile mit einer sauerstoffhaltigen Gruppe im ersten Schritt an  $\text{Li}^+$  koordiniert werden, sodass das carbanionische Zentrum von der Seite der S–O-Bindung angegriffen wird. Im Gegensatz dazu erfolgen Reaktionen mit Elektrophilen wie MeI von der entgegengesetzten Seite. Das auf dieser Grundlage basierende „Ionenpaarstruktur“-Modell (Abbildung 6) konnte sowohl durch quantenchemische Rechnungen [35], als auch durch die bislang einzige Kristallstrukturanalyse der  $\alpha$ -sulfinylfunktionalisierten Lithiumverbindung  $[\text{Li}_2\{\text{CMePhS}(\text{O})\text{Ar}\}_2(\text{TMEDA})_2]$  [36] bestätigt werden. Die strukturellen Hauptmerkmale der dimeren Lithiumverbindung sind zum einen der viergliedrige  $\text{Li}_2\text{O}_2$ -Ring und zum anderen das Vorliegen eines "freien" Carbanions, sodass eine Wechselwirkung des carbanionischen Kohlenstoffatoms mit  $\text{Li}^+$  nicht beobachtet wird.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten lithiierte Alkylarylsulfoxide dargestellt, charakterisiert und strukturell untersucht werden. Darüber hinaus sollten Reaktivitätsuntersuchungen zeigen, ob die Diastereoselektivität bei Umsetzungen mit Elektrophilen (Benzaldehyd, Benzophenon) durch den sterischen und elektronischen Einfluss der verwendeten Verbindungen beeinflusst werden kann und ob es möglich ist, eine carbenoide Reaktivität der lithiierten Sulfoxide nachzuweisen.

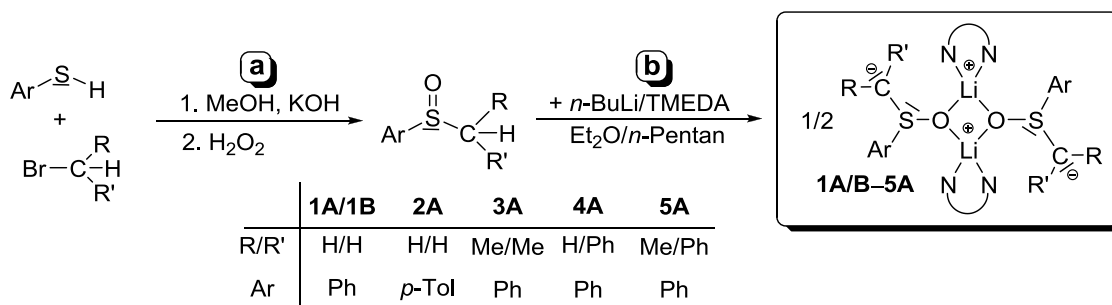


**Abbildung 6.** Diastereoseitendifferenzierung in Reaktionen von lithiierten Sulfoxiden (Schwefelatom verdeckt durch  $\alpha$ -C-Atom) mit Elektrophilen auf Grundlage des „Ionenpaarstruktur“-Modells [34].

### 2.1.2. Synthese und Charakterisierung von lithiierten Alkylarylsulfoxiden

Für die Darstellung der Alkylarylsulfoxide des Typs H-CRR'S(O)Ar (R = H, Me, Ph; R' = H, Me, Ph, Ar = Ph, *p*-Tol) wurden die entsprechenden Alkylarylsulfide über eine WILLIAMSON'sche Ethersynthese erhalten. Durch Deprotonierung in methanolischer Kaliumhydroxidlösung und anschließende Umsetzung mit den jeweiligen Alkylbromiden konnten die eingesetzten Thiole in die entsprechenden Thioether überführt werden. Die Thioether fielen als farblose bis gelbliche Flüssigkeiten bzw. als farblose kristalline Feststoffe an und konnten in Ausbeuten von 54 bis 86 % isoliert und mit Hilfe der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie charakterisiert werden. Durch Oxidation mit Wasserstoffperoxid ließen sich die Alkylarylsulfide in die Alkylarylsulfoxide überführen (Schema 1, **a**), wobei dieser Syntheseweg dadurch gekennzeichnet ist, dass das primär gebildete Sulfoxid eine Oxidation von noch vorhandenem Sulfid fördert, was von BELLER [37] als „Selbstoxidation“ bezeichnet wurde. Die Ausbeuten der Oxidationsreaktion lagen im Bereich von 47 – 88 %. Die Konstitution der Sulfoxide, welche als gelbe Öle bzw. farblose kristalline Feststoffe anfielen, wurde mittels <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie belegt.

Die Synthese der lithiierten Sulfoxide des Typs [Li<sub>2</sub>{CRR'S(O)Ar}<sub>2</sub>(TMEDA)<sub>2</sub>] (**1A/1B** – **5A**) erfolgte durch Deprotonierung der Sulfoxide mit *n*-BuLi/TMEDA bei Raumtemperatur in Diethylether/*n*-Pentan (Schema 1, **b**). Die erhaltenen Produkte **1A/1B** – **5A** sind stark luft- und hydrolyseempfindliche Verbindungen, die als gelbe Kristalle in Ausbeuten von 61 bis 84 % isoliert werden konnten. Alle lithiierten Sulfoxide wurden <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- und <sup>7</sup>Li-NMR-spektroskopisch und mit Ausnahme von **5A** auch röntgeneinkristallographisch charakterisiert. Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren belegen (Tabelle 1), dass die Deprotonierung der Alkylarylsulfoxide selektiv am  $\alpha$ -C-Atom erfolgt. Eine mögliche *ortho*-Metallierung kann damit vollkommen ausgeschlossen werden.



**Schema 1.**

**Tabelle 1.** Ausgewählte spektroskopische Daten ( $\delta$  in ppm) der lithiierten Sulfoxide des Typs  $[\text{Li}_2\{\text{CRR}'\text{S}(\text{O})\text{Ar}\}_2(\text{TMEDA})_2]$  (**1A/B** – **5A**).

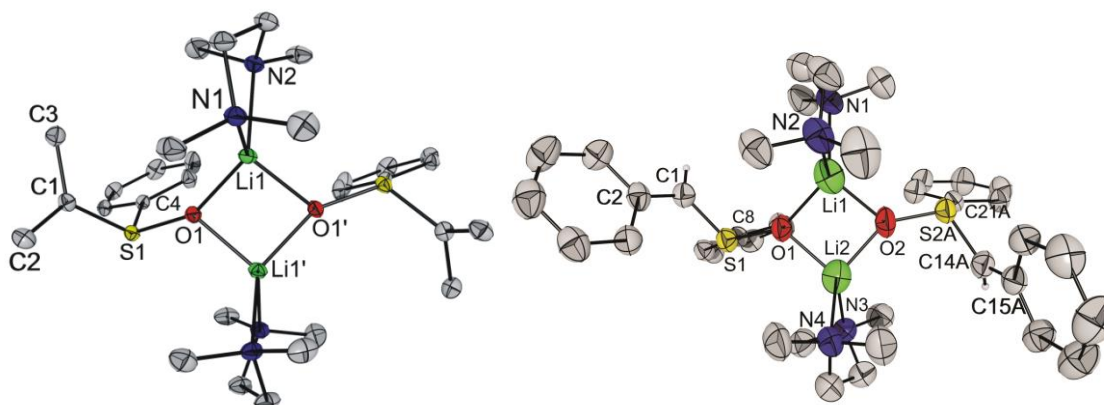
	R/R'	Ar	$\delta_{\alpha\text{-H}}$	$\delta_{\alpha\text{-C}}$	$\delta_{7\text{Li}}$
<b>1A/B</b>	H/H	Ph	1.96	34.7	0.10
<b>2A</b>	H/H	<i>p</i> -Tol	1.88	36.3	0.55
<b>3A</b>	Me/Me	Ph	-	53.8	-0.10
<b>4A</b>	H/Ph	Ph	3.77	65.3	-0.25
<b>5A</b>	Me/Ph	Ph	-	62.2	-0.20

Eine Relation zwischen der Verschiebung der  $^{13}\text{C}$ -Resonanzen des  $\alpha\text{-C}$ -Atoms der lithiierten Sulfoxide und der Wahl der Substituenten konnte beobachtet werden. Dies hat zu Folge, dass die Resonanzen des  $\alpha\text{-C}$ -Atoms der H-substituierten Verbindungen **1A/1B** und **2A** bei 35 ppm gefunden wurden und die der alkyl- oder arylsubstituierten im Bereich von 54 bis 65 ppm. Die  $^7\text{Li}$ -Resonanzen der Lithiumverbindungen **1A/1B** – **5A** wurden von -0.25 bis 0.55 ppm lokalisiert.

Die Betrachtung des bei Raumtemperatur aufgenommenen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums von **1A/1B** lässt den Schluss zu, dass ein dynamisches Gleichgewicht vorliegt, welches durch die Umwandlung der jeweiligen Diastereomere von **1A/1B** ineinander gekennzeichnet ist. Bei Raumtemperatur wird für die Protonen der  $\alpha\text{-CH}_2$ -Gruppe ein breites Signal bei 1.97 ppm beobachtet. Bei tieferen Temperaturen tritt zunächst eine weitere Verbreiterung (Koaleszenztemperatur =  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ ) ein und ab  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  erfolgt eine Aufspaltung in zwei Signale ( $\delta = 1.66$  and  $\delta = 1.96$ ). Die Lage der Protonenresonanzen bei  $27\text{ }^\circ\text{C}$  bzw.  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  sprechen für einen intermolekularen dynamischen Prozess (Dimer–Monomer–Dimer-Gleichgewicht), der bei Raumtemperatur (auf der NMR-Zeitskala) schnell und bei tieferen Temperaturen langsam ist. Der intermolekulare Austausch zwischen den einzelnen Dimeren des lithiierten Sulfoxides **1A/1B** wurde des Weiteren mit Hilfe eines  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -EXSY-Experiments in THF- $d_8$  bei  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  belegt.

### 2.1.3. Strukturelle Aspekte

Für Röntgeneinkristallstrukturanalysen geeignete Kristalle wurden von den lithiierten Sulfoxiden **1A/1B** – **4A** erhalten. Die Molekülstrukturen der Lithiumverbindungen **3A** und **4A**·Et<sub>2</sub>O sind beispielhaft in Abbildung 7 dargestellt. Zentraler Strukturbaustein der dinuklearen lithiierten Verbindungen ist der viergliedrige Li<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Ring, in welchem die Lithiumatome über die Sauerstoffatome der Sulfinylgruppe verbrückt sind. Anhand der Diederwinkel O–Li···Li'–O' ( $159.1(5) - 163.9(6)^\circ$ ) wird ersichtlich, dass die viergliedrigen Ringe nicht planar sind. Die Li–O-Abstände (1.843(1) bis 1.917(9) Å) wie auch die Li···Li'-Abstände (2.558(1) bis 2.646(8) Å) der viergliedrigen Li<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Ringe sind vergleichbar mit denen bereits bekannter Lithiumverbindungen (Li–O: Median 1.917 Å, unteres/oberes Quartil 1.851/1.984 Å; Li···Li': Median 2.607 Å, unteres/oberes Quartil 2.481/2.759 Å; O–Li···Li'–O': Median  $170.5^\circ$ , unteres/oberes Quartil  $163.4/174.9^\circ$  Å,  $n = 398$ ) [38]. In den Lithiumverbindungen wird die



**Abbildung 7.** Molekülstrukturen von  $[\text{Li}_2\{\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{Ph}\}_2(\text{TMEDA})_2]$  (links) und  $[\text{Li}_2\{\text{CMe}_2\text{S}(\text{O})\text{Ph}\}_2(\text{TMEDA})_2]$  (rechts) in Kristallen von **3A** und **4A**·Et<sub>2</sub>O. Die Auslenkungsellipsoide sind mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 30 % dargestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind nur die H-Atome der  $\alpha$ -C-Atome abgebildet. Ausgewählte strukturelle Parameter (Abstände in Å, Winkel in °), **3A**: C1–C2 1.499(3), C1–C3 1.499(3), Li1–O1 1.890(4), Li1···Li1' 2.609(7), S1–O1 1.583(1), S1–C1 1.646(2), S1–C4 1.809(2), Li1···C1 4.144(4), S1–C1–C2 115.2(1), S1–C1–C3 123.5(1), C2–C1–C3 116.4(2), O1–S1–C1 119.6(9), O1–S1–C4 99.0(8), C1–S1–C4 102.4(1), O1–Li1–O1' 92.0(2), O1–Li1···Li1'–O1' 162.4(2); **4A**·Et<sub>2</sub>O: C1–C2 1.447(4), C14A–C15A 1.448(7), Li1–O1 1.903(6), Li1–O2 1.902(6), Li1···Li2 2.646(8), S1–O1 1.565(2), S2A–O2 1.573(2), S1–C1 1.641(3), S2A–C14A 1.666(5), S1–C8 1.795(3), S2A–C21A 1.826(5), Li1···C1 3.888(6), Li2···C14A 3.769(7), S1–C1–C2 122.2(2), S2A–C15A–C14A 123.3(4), O1–S1–C1 115.7(1), O1–S1–C8 100.8(1), C1–S1–C8 102.3(1), O1–Li1–O2 91.0(3), O1–Li1···Li2–O2 162.7(3).

Koordinationsphäre des Lithiums durch einen chelatgebundenen TMEDA-Liganden vervollständigt, was eine verzerrt tetraedrische Lithiumkoordination zur Folge hat. In keiner Struktur wurde eine Wechselwirkung des Lithiums mit dem carbanionischen C-Atom gefunden: Der kürzeste Abstand eines  $\alpha$ -C-Atoms zu einem Lithiumatom beträgt 3.769(7) Å (**4A**·Et<sub>2</sub>O). Somit liegen "freie" Carbanionen vor.

Zur genaueren Betrachtung der Molekülstrukturen der lithiierten Sulfoxide des Typs  $[\text{Li}_2\{\text{CRR}'\text{S}(\text{O})\text{Ar}\}_2(\text{TMEDA})_2]$  wurden quantenchemische Rechnungen auf DFT-Niveau durchgeführt. Da Organolithiumverbindungen stark polar sind, ist zu erwarten, dass die Konfiguration der lithiierten Sulfoxide stark vom Lösungsmittel abhängt. Aus diesem Grund ist im Rahmen des Polarisationsmodells von Tomasi (PCM = polarizable continuum model) der Lösungsmiteleinfluss (THF) berücksichtigt worden [39]. Die berechneten Gleichgewichtsstrukturen der lithiierten Sulfoxide **1A/1B**<sup>\*</sup> – **4A**<sup>\*1</sup> weisen eine gute Übereinstimmung mit den experimentell gefundenen Molekülstrukturen auf, insbesondere hinsichtlich der Konformation der viergliedrigen Li<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Ringe und des Vorliegens von „freien“ Carbanionen.

Von besonderem Interesse ist der Grad der Pyramidalisierung der carbanionischen  $\alpha$ -C-Atome. Als Maß dafür kann die Winkelsumme an den  $\alpha$ -C-Atomen und die Abweichung  $\Delta d$  dieser Atome von der Ebene angegeben werden, die durch die Substituenten S, C/H, C/H aufgespannt wird. Die lithiierten Sulfoxide **1A/1B**<sup>\*</sup> – **3A**<sup>\*</sup> (**1A/1B**<sup>\*</sup>, R/R'/Ar = H/H/Ph; **2A**<sup>\*</sup>, R/R'/Ar = H/H/*p*-Tol; **3A**<sup>\*</sup>, R/R'/Ar = Me/Me/Ph) weisen leicht pyramidalisierte carbanionische  $\alpha$ -C-Atome auf (Winkelsumme: 347.0 – 354.7°;  $\Delta d$  = 0.210 – 0.260 Å), was im Einklang mit der experimentell ermittelten Molekülstruktur des lithiierten Sulfoxides **3A** (R/R'/Ar = Me/Me/Ph; Winkelsumme: 355.0°;  $\Delta d$  = 0.208 Å) steht. Demgegenüber ist die

<sup>1</sup> Hier und im Folgenden werden die berechneten Strukturen mit einem Stern markiert.

Konfiguration des carbanionischen Benzylkohlenstoffatoms des lithiierten Sulfoxides **4A**<sup>\*</sup> (R/R'/Ar =H/Ph/Ph) trigonal-planar (Winkelsumme: 359.5°;  $\Delta d = 0.059$  Å).

Sowohl die berechneten, als auch die experimentell gefundenen Werte der S–C<sub>α</sub>-Bindung (1.572(1) – 1.665(7)/1.677 – 1.687 Å, **1A/1B** – **4A** und **1A/1B**<sup>\*</sup> – **4A**<sup>\*</sup>) sind im Vergleich mit denen der S–C<sub>i</sub> Bindung (1.793(3) – 1.844(4)/1.826 – 1.834 Å, **1A/1B** – **4A** und **1A/1B**<sup>\*</sup> – **4A**<sup>\*</sup>) signifikant verkürzt. Ein Vergleich der Wiberg-Bindungsindices der S–C<sub>α</sub>-Bindungen in den lithiierten Sulfoxiden **1A/1B**<sup>\*</sup> – **4A**<sup>\*</sup> (1.24 – 1.35) mit denen in den nicht-lithiierten Sulfoxiden (0.85 – 0.91) zeigt – im Einklang mit den experimentellen Befunden – deutlich stärkere Bindungen in den lithiierten Sulfoxiden, was auf eine negative Hyperkonjugation des doppelt besetzten nicht-bindenden Orbitals (*n*) am Carbanion mit dem antibindenden σ<sup>\*</sup>-Orbital der S–O-Bindung zurückgeführt werden kann.

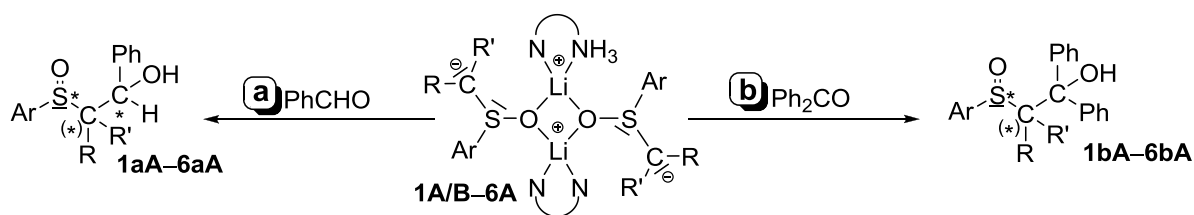
#### 2.1.4. Zur Reaktivität und Stabilität lithiiertes Sulfoxide in Lösung

Um Aussagen zur Struktur der lithiierten Sulfoxide in Lösung zu erhalten, wurde das lithiierte Sulfoxid **1A/1B** als Modellverbindung für <sup>1</sup>H-DOSY-NMR-Experimente (DOSY = diffusion ordered spectroscopy) ausgewählt. Das ist eine Methode, die NMR-spektroskopisch eine Auftrennung von Verbindungen mit unterschiedlichen Diffusionskoeffizienten ermöglicht und mit deren Hilfe die Molmasse von unbekanntem Verbindungen abgeschätzt werden kann [40]. Zur genauen Bestimmung der Diffusionskoeffizienten wurde die Messung in Gegenwart interner Standards mit bekannten Molmassen durchgeführt (1-Phenylnaphthalin (PHN), *M* = 204.27 g mol<sup>-1</sup>; Tetramethylsilan (TMS), *M* = 88.22 g mol<sup>-1</sup>; Diethylether, *M* = 74.12 g mol<sup>-1</sup>). In THF-d<sub>8</sub> wurde für den TMEDA-Liganden ein Diffusionskoeffizient gefunden, der signifikant von dem des lithiierten Sulfoxides **1A/1B** abweicht ( $18.77 \times 10^{-10}$  m<sup>2</sup>/s vs.  $7.28 \times 10^{-10}$  m<sup>2</sup>/s). Das spricht für eine partielle Abspaltung eines TMEDA-Liganden. Anhand des Diffusionskoeffizienten von **1A/1B** konnte eine Molmasse in Lösung von 440 g mol<sup>-1</sup> abgeleitet werden.

Umsetzungen von achiralen lithiierten Sulfoxiden mit prochiralen Elektrophilen (hier: Benzaldehyd) und solche mit chiralen Carbanionen mit nicht-prochiralen Elektrophilen (hier: Benzophenon) liefern Produkte mit chiralem Zentrum am C-Atom. Da die Sulfinylgruppe auch ein Chiralitätszentrum ausbildet, werden in den beschriebenen Fällen Diastereomere gebildet (Schema 2). Die gemäß Schema 2 durchgeführten Reaktionen von **1A/1B** – **6A** (eingesetzt als Racemat) führen zu Sulfoxiden des Typs ArS(O)CRR'CHPhOH (**1aA** – **6aA**; Schema 2, Reaktionsweg **a**) und des Typs ArS(O)CRR'CPh<sub>2</sub>OH (**1bA** – **6bA**; Schema 2, Reaktionsweg **b**). Sie sind in Ausbeuten von 61 bis 89 % isoliert und NMR-spektroskopisch sowie teilweise auch röntgenkristallographisch charakterisiert worden. Die <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch ermittelten Diastereoselektivitäten sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Der Diastereomerenüberschuss (*de*)<sup>II</sup> belief sich auf 14 bis 94 %<sup>III</sup>.

<sup>II</sup> % *de* = % Überschuss-Diastereomer – % Unterschuss-Diastereomer [X]

<sup>III</sup> Da in NMR-Experimenten eine mögliche Verunreinigung unter drei Prozent nur unsicher zu detektieren ist, erfolgt die Angabe des Diastereomerenüberschuss bis zu einer Grenze von *de* >94 %.



	1aA/bA	2aA/bA	3aA/bA	4aA/bA	5aA	6aA/bA
R/R'	H/H	H/H	Me/Me	H/Ph	Me/Ph	H/Me
Ar	Ph	<i>p</i> -Tol	Ph	Ph	Ph	Ph

Schema 2.

Kristalle welche sich für eine Röntgeneinkristallstrukturanalyse eignen, konnten durch Umkristallisation der Diastereomeregemische von **3aA** (>94 % *de*), **4aA** (60 % *de*) und **4bA** (>94 % *de*) erhalten werden. In Kristallen von **3aA** sind die Moleküle über eine intermolekulare O2–H···O1'-Wasserstoffbrückenbindung verknüpft (O2···O1' 2.727(1) Å, O2–H···O1' 170°), was die Bildung einer sechsgliedrigen Kette zur Folge hat (Graph Set: C(6) [41]). Jedes Molekül fungiert sowohl als H-Donor, als auch als H-Akzeptor. Die über die Wasserstoffbrücken verknüpfte Kette setzt sich aus alternierenden Molekülen in *RS*- und *SR*-Konfiguration zusammen, welche durch die Gleitspiegelung *c* ineinander überführt werden können. Die zentrosymmetrische dinukleare Struktureinheit von **4aA** (Graph Set: R<sub>2</sub><sup>2</sup>(12)) kann auf die Ausbildung der intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen O1–H···O2' zurückgeführt werden (O1···O2' 2.710(1) Å, O1–H···O2' 170°). Im Gegensatz zu den bereits besprochenen Molekülstrukturen **3aA** und **4aA**, welche durch eine intermolekulare Wasserstoffbrücke gekennzeichnet sind, erfolgt die Ausbildung des sechsgliedrigen Rings (Graph Set: S(6)) in Molekülen von **4bA** über eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung O1–H···O2 (O1···O2 2.710(1) Å, O1–H···O2 158°). Die H-Brücken der Verbindungen **3aA**, **4aA** und **4bA** können als mäßig stark klassifiziert werden [42].

Tabelle 2. Diastereoselektivität der Reaktion der lithiierten Sulfoxide **1A/B-6A** mit Benzaldehyd und Benzophenon.

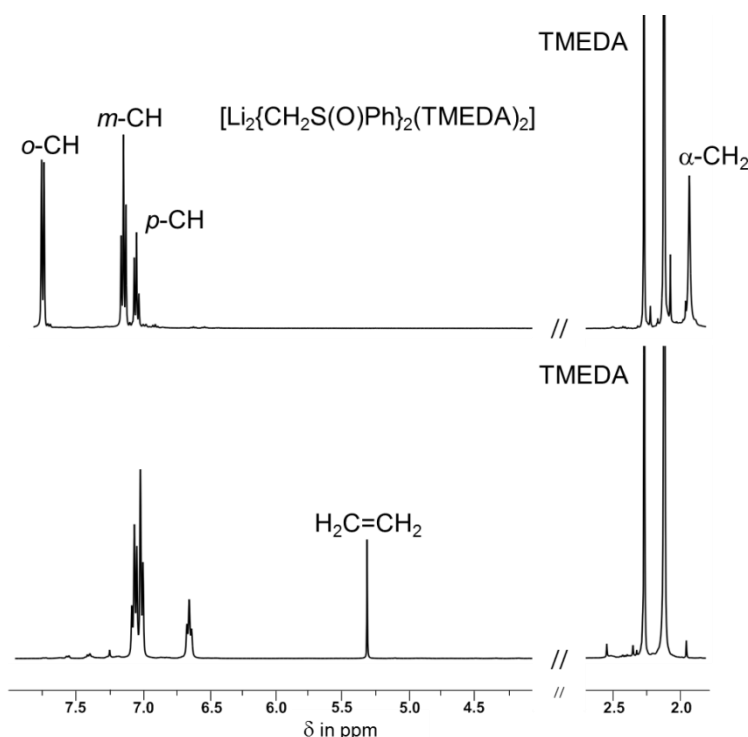
	Benzaldehyd ( <b>1aA-6aA</b> )				Benzophenon ( <b>1bA-6bA</b> )	
	R/R'	Ar	Anz. c. Z. <sup>a)</sup>	<i>de</i> in %	Anz. c. Z. <sup>a)</sup>	<i>de</i> in %
<b>1aA/bA</b>	H/H	Ph	2	>94	1	n/a <sup>b)</sup>
<b>2aA/bA</b>	H/H	<i>p</i> -Tol	2	20	1	n/a
<b>3aA/bA</b>	Me/Me	Ph	2	>94	1	n/a
<b>4aA/bA</b>	H/Ph	Ph	3	60	2	>94
<b>5aA/bA</b>	Me/Ph	Ph	3	14	2	c)
<b>6aA/bA</b>	H/Me	Ph	3	62	2	>94

a) Anzahl der chiralen Zentren des Produktes. b) n/a = nicht anwendbar. c) Aus nicht bekannten Gründen konnte die Synthese dieses Produktes nicht zum Erfolg geführt werden.



Um zu untersuchen, ob lithiierte Sulfoxide als Carbenoide reagieren können, wurde **1A/B** als Modellverbindung ausgewählt. Bei Raumtemperatur und unter Lichteinfluss erfolgte in THF- $d_8$  innerhalb von 96 h die vollständige Zersetzung des lithiierten Sulfoxides, die zum einen an einer charakteristischen Farbänderung der Lösung (farblos  $\rightarrow$  braun) und zum anderen  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch am Verschwinden der Signals der  $\alpha\text{-CH}_2$ -Protonen zu erkennen ist (Abbildung 8). Darüber hinaus wurde Ethylen nachgewiesen und nach Protolyse der Reaktionslösung Diphenyldisulfid ( $\text{PhSSPh}$ ).

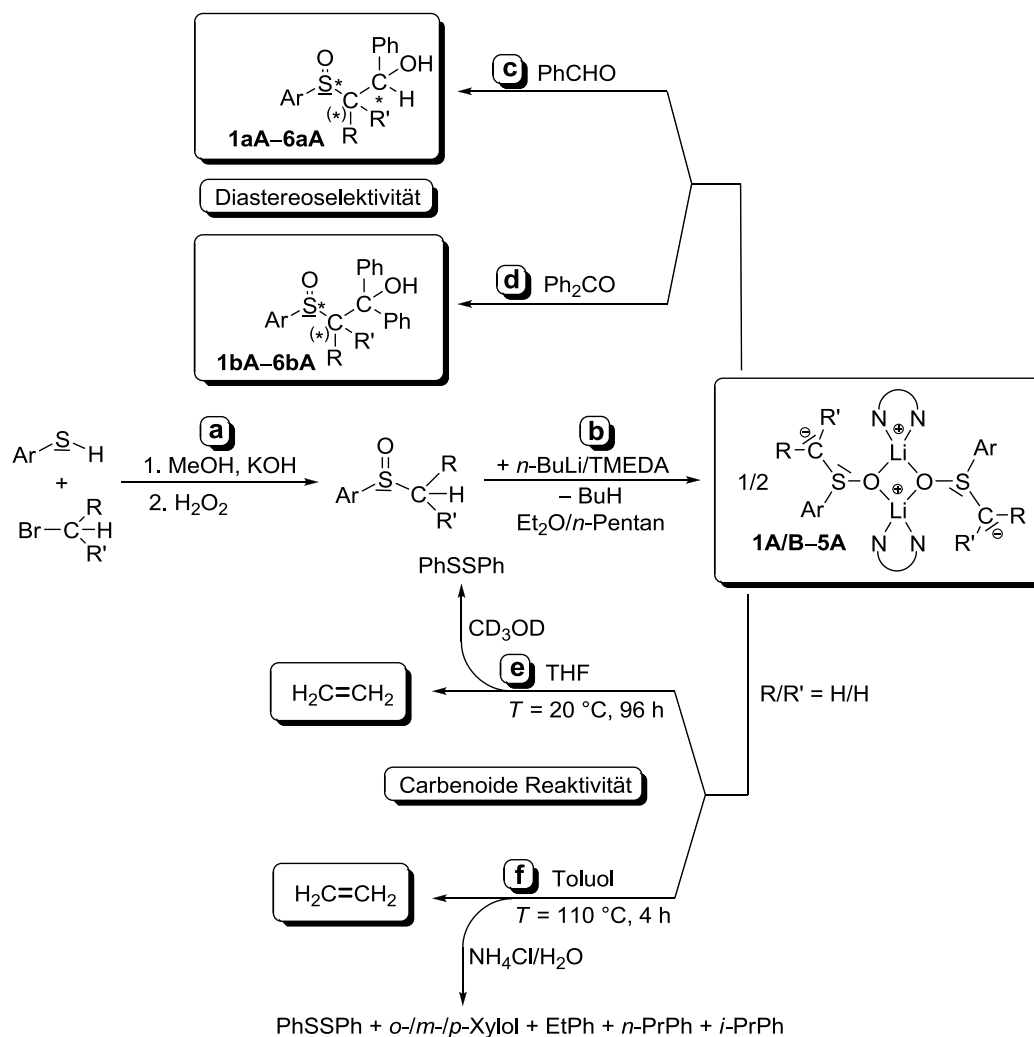
In siedendem Toluol zersetzt sich **1A/B** innerhalb von 4 h, wobei ebenfalls Ethylen gebildet wird. Nach Protolyse der Reaktionslösung wurde  $\text{PhSSPh}$  als schwefelhaltige Verbindung sowie *ortho*-, *meta*-, *para*-Xylol, sowie Ethylbenzol, *n*-Propylbenzol und Isopropylbenzol gefunden. In Gegenwart von Cyclohexen (**1A/B** : Cyclohexen = 1 : 5) konnte keine Bildung von Norcaran beobachtet werden.



**Abbildung 8.**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des lithiierten Sulfoxides **1A/B** in THF- $d_8$ . Oben: Vergleichsspektrum einer frisch bereiteten Lösung. Unten: Lösung nach 96 h bei Raumtemperatur und unter Lichteinfluss.

### 2.1.5. Diskussion der Ergebnisse

Die wesentlichen Ergebnisse der im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen zur Synthese, Struktur, Stabilität und Reaktivität von lithiierten Alkylarylsulfoxiden **1A/B–5A** sind im Schema 3 zusammengefasst. Sie sind durch Metallierung von Alkylarylsulfoxiden des Typs  $\text{H-CRR}'\text{S}(\text{O})\text{Ar}$  ( $\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}$ ;  $\text{R}' = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}$ ,  $\text{Ar} = \text{Ph}, p\text{-Tol}$ ) mit *n*-BuLi/TMEDA als stark hydrolyse- und luftempfindliche Verbindungen erhalten und umfassend charakterisiert worden (Schema 3, Reaktionspfad **b**). Hinsichtlich der Reaktivität wurden diastereoselektive Umsetzungen mit Elektrophilen (Benzaldehyd/Benzophenon; Reaktionspfade **c/d**) sowie die carbenoide Reaktivität von **1A/B** ( $\text{R/R}' = \text{H/H}$ ) untersucht (Reaktionspfade **e/f**).



Schema 3.

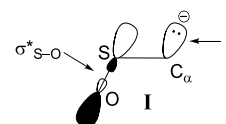
### Zur Struktur lithierter Sulfoxide des Typs $[\text{Li}_2\{\text{CRR}'\text{S}(\text{O})\text{Ar}\}_2(\text{TMEDA})_2]$ (**1A/1B – 4A**)

Die von BOCHE *et al.* ermittelte Struktur von  $[\text{Li}_2\{\text{CMe}(\text{Ph})\text{S}(\text{O})\text{Ar}\}_2(\text{TMEDA})_2]$  [36] sowie die hier beschriebenen Molekülstrukturen von **1A/1B – 4A** sind die einzigen bislang bekannten Strukturen von lithierten Sulfoxiden. Strukturelle Hauptmerkmale der dinuklearen Lithiumverbindungen sind zum einen der viergliedrige  $\text{Li}_2\text{O}_2$ -Ring und zum anderen die "freien" Carbanionen. Dies bedeutet, dass in keiner der Molekülstrukturen eine Wechselwirkung des carbanionischen  $\alpha$ -C-Atoms mit  $\text{Li}^+$  vorliegt. Der kürzeste Abstand eines carbanionischen C-Atoms zu einem Lithiumatom ( $\text{Li}\cdots\text{C}_\alpha = 3.769(7) \text{ \AA}$ ) ist in **4**· $\text{Et}_2\text{O}$  gefunden worden. Nach BOCHE sollte deshalb nicht von  $\alpha$ -lithierten Sulfoxiden, sondern von  $\alpha$ -deprotonierten Sulfoxiden gesprochen werden [36]. Anhand der Diederwinkel  $\text{O}-\text{Li}\cdots\text{Li}'-\text{O}'$  ( $159.1(5) - 163.9(6)^\circ$ ) ist ersichtlich, dass die viergliedrigen  $\text{Li}_2\text{O}_2$ -Ringe nicht planar sind. Die  $\text{Li}\cdots\text{Li}'$ -Abstände ( $2.558(1)$  bis  $2.646(8) \text{ \AA}$ ) sind – wie auch in anderen Verbindungen mit  $\text{Li}_2\text{O}_2$ -Ringen ( $\text{Li}\cdots\text{Li}'$ : Median  $2.607 \text{ \AA}$ , unteres/oberes Quartil  $2.481/2.759 \text{ \AA}$ ,  $n = 398$ ) [38] – vergleichsweise kurz, sodass von einer Wechselwirkung der beiden Lithiumatome ausgegangen werden kann. Quantenchemische Rechnungen auf DFT-Niveau unter Berücksichtigung des Lösungsmiteleinflusses (THF) zeigen eine gute Übereinstimmung mit den experimentell gefundenen Molekülstrukturen der lithierten Sulfoxide **1A/1B – 4A**.

*Konfiguration und Stabilisierung des carbanionischen  $\alpha$ -C-Atoms der Lithiumverbindungen des Typs  $[Li_2\{CRR'S(O)Ar\}_2(TMEDA)_2]$  (**1A/1B** – **4A** und **1A/1B**<sup>\*</sup> – **4A**<sup>\*</sup>)*

Die Konfiguration der carbanionischen  $\alpha$ -C-Atome kann zum einen anhand der Winkelsumme und zum anderem durch die Abweichung  $\Delta d$  von der Ebene, die durch die Substituenten S, C/H, C/H aufgespannt wird, charakterisiert werden. Da in den Röntgeneinkristallstrukturanalysen die Positionen der H-Atome in den Elektronendichtemappen nicht lokalisiert werden konnten, musste sich eine diesbezügliche Analyse auf die lithiierten Sulfoxide **3A** (R/R'/Ar = Me/Me/Ph) und die von BOCHE untersuchte Verbindung (R/R'/Ar = Me/Ph/Ph) [36] beschränken. Die durchgeführten quantenchemischen Rechnungen auf DFT-Niveau unter Berücksichtigung des Lösungsmiteleinflusses (THF) ermöglichten aber eine umfassende Bestimmung der Konfiguration: In den lithiierten Sulfoxiden **1A/1B**<sup>\*</sup> – **3A**<sup>\*</sup> (R/R'/Ar = H/H/Ph, H/H/*p*-Tol, Me/Me/Ph) liegen leicht pyramidalisierte C-Atome vor (Winkelsumme: 347.0 – 354.7°;  $\Delta d = 0.210 - 0.260$  Å). Für **3A**<sup>\*</sup> steht dies im Einklang mit der experimentell ermittelten Molekülstruktur von **3A** (Winkelsumme: 355.0°;  $\Delta d = 0.208$  Å). Dahingegen ist die Konfiguration des carbanionischen C-Atoms von **4A**<sup>\*</sup> (R/R'/Ar = H/Ph/Ph) trigonal-planar, was auf eine  $\pi$ -Wechselwirkung zwischen dem *p*-Orbital des Carbanions und einem  $\pi$ -Orbital des Phenylrings zurückzuführen ist. Analoge Schlussfolgerungen sind aus <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopischen Untersuchungen der Lithiumverbindungen Li[CHPhS(O)Me], Li[CHPhS(O)*t*-Bu] und Li[CHPhS(O)<sub>2</sub>*t*-Bu] abgeleitet worden [43].

Die experimentell und quantenchemisch belegte Verkürzung der S–C<sub>α</sub>-Bindungen (1.572(1) – 1.666(5)/1.677 – 1.687 Å, **1A/1B** – **4A** und **1A/1B**<sup>\*</sup> – **4A**<sup>\*</sup>) wird ersichtlich durch den Vergleich mit den S–C<sub>i</sub>-Bindungslängen (1.795(3) – 1.844(4)/1.826 – 1.834 Å, **1A/1B** – **4A** und **1A/1B**<sup>\*</sup> – **4A**<sup>\*</sup>) und der S–C-Bindungslänge in DMSO (1.80 Å) [44]. Die Verkürzung der S–C<sub>α</sub>-Bindungen, die mit einer Verstärkung dieser Bindungen einhergeht, spiegelt sich in den Wiberg-Bindungsindices dieser Bindungen in den lithiierten Sulfoxiden **1A/1B**<sup>\*</sup> – **4A**<sup>\*</sup> wider (1.24–1.35). Die Wiberg-Bindungsindices der S–C<sub>α</sub>-Bindungen in den entsprechenden nicht-lithiierten (neutralen) Sulfoxiden (0.85 – 0.91) und der S–C<sub>i</sub>-Bindungen in den lithiierten Sulfoxiden **1A/1B**<sup>\*</sup> – **4A**<sup>\*</sup> (0.89 – 0.91) sind deutlich kleiner. Die Verkürzung der S–C<sub>α</sub>-Bindungen in den lithiierten Sulfoxiden kann auf eine negative Hyperkonjugation zurückgeführt werden [45], die aus einer Wechselwirkung des doppelt besetzten nicht-bindenden Orbitals am Carbanion (*n*) mit dem antibindenden  $\sigma^*$ -Orbital der S–O-Bindung resultiert (Formelbild I). Das erfordert eine annähernd antiperiplanare Anordnung der beteiligten Orbitale, wie sie in **1A/1B**<sup>\*</sup> – **4A**<sup>\*</sup> aus den strukturellen Befunden ableitbar ist (Abweichungen: 16.4 – 18.4°).

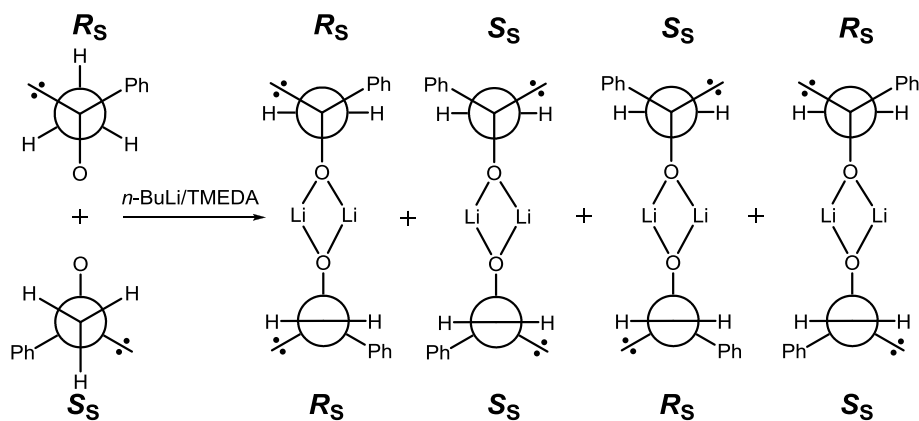


*Zur Moleküldynamik und Aggregation von  $[Li_2\{CH_2S(O)Ph\}_2(TMEDA)_2]$  in Lösung (**1A/B**)*

Auf Grundlage von NMR-spektroskopischen Untersuchungen konnte für das lithiierte Sulfoxid **1A/B** ein temperaturabhängiger dynamischer Prozess konstatiert werden, dessen Ursprung in einem intermolekularer Austausch liegt (Dimer–Monomer–Dimer-Gleichgewicht,

Schema 4). Eine analoge Beobachtung wurde von OHNO *et al.* für die Lithiumverbindung  $[\text{Li}_2\{\text{PhCH}_2\text{S}(\text{O})t\text{-Bu}\}_2]$  dargelegt [46]. Im Fall des lithiierten Sulfoxides **1A/B** kann der intermolekulare Austausch dadurch beschrieben werden, dass der Prozess bei Raumtemperatur schnell abläuft und dementsprechend ein breites Signal für die Protonen der  $\alpha\text{-CH}_2$ -Gruppe beobachtet wird. Wohingegen bei tiefen Temperaturen ( $T = -50\text{ }^\circ\text{C}$ ) zwei getrennte Signale für die Protonen der  $\alpha\text{-CH}_2$ -Gruppe auftreten, da der intermolekulare Austausch „eingefroren“ bzw. verlangsamt ist. Mit Hilfe temperaturabhängiger  $^1\text{H-NMR}$ -Messungen konnte die freie Aktivierungsenthalpie unter Einbeziehung der Koaleszenztemperatur ( $T_C = -10\text{ }^\circ\text{C}$ ) berechnet werden. Die Berechnung beruht auf der Gleichung  $\Delta G_C = 0.01914 \cdot T_C \cdot [10.319 + \log(T_C/k_C)]$  [47], wobei sich die Geschwindigkeitskonstante aus  $k_C = \pi \cdot \Delta\nu / \sqrt{2}$  ergibt ( $\Delta\nu =$  Verschiebungsdifferenz der Signale bei  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ ). Die freie Aktivierungsenthalpie für den beschriebenen intermolekularen Austausch konnte zu  $45\text{ kJ/mol}$  bestimmt werden, was im Einklang mit dem Ergebnis von OHNO *et al.* steht ( $\Delta G_C = 54\text{ kJ/mol}$ ) [46]. Der intermolekulare Austausch des lithiierten Sulfoxides **1A/B** konnte ebenfalls durch ein  $^1\text{H-}^1\text{H-EXSY}$  Experiments in THF- $d_8$  bei  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  bestätigt werden.

Die DOSY-NMR-Spektroskopie (DOSY = diffusion ordered spectroscopy) stellt ein probates Mittel dar, um genauere Informationen über die Aggregation und die Molmasse des lithiierten Sulfoxides **1A/B** zu erhalten [40]. Des Weiteren sollte geklärt werden, ob die dimere Molekülstruktur des lithiierten Sulfoxides **1A/B** auch in Lösung (THF) erhalten bleibt. Das  $^1\text{H-DOSY-NMR}$  Spektrum legt nahe, dass ein TMEDA-Ligand ( $D = 18.77 \times 10^{-10}\text{ m}^2/\text{s}$ ), aufgrund des von der Lithiumverbindung ( $D = 7.28 \times 10^{-10}\text{ m}^2/\text{s}$ ) abweichenden Diffusionskoeffizienten  $D$ , abgespalten wurde. Dies führt möglicherweise in Lösung zu einem Gleichgewicht aus Koordination und Dekoordination des TMEDA-Liganden. Ein weiteres Indiz für die Abspaltung des TMEDA-Liganden in Lösung könnte sein, dass die  $^1\text{H-NMR}$ -Resonanzen des Liganden nach erfolgter Lithiierung kaum merklich verschoben werden. Ein ähnliches Verhalten anderer Lithiumverbindungen wurde bereits in der Literatur beschrieben [48]. Nichtsdestotrotz kann die dimere Aggregation des lithiierten Sulfoxides auch in Lösung bestätigt werden, wobei anhand der ermittelten Molmasse ( $M = 440\text{ g mol}^{-1}$ ) ersichtlich ist, dass ein TMEDA-Ligand abgespalten wurde.

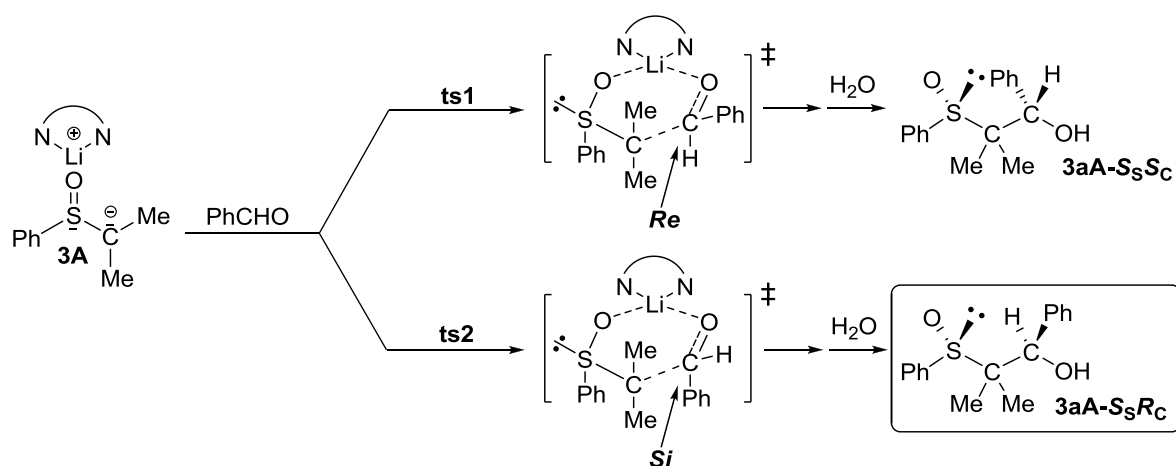


Schema 4.

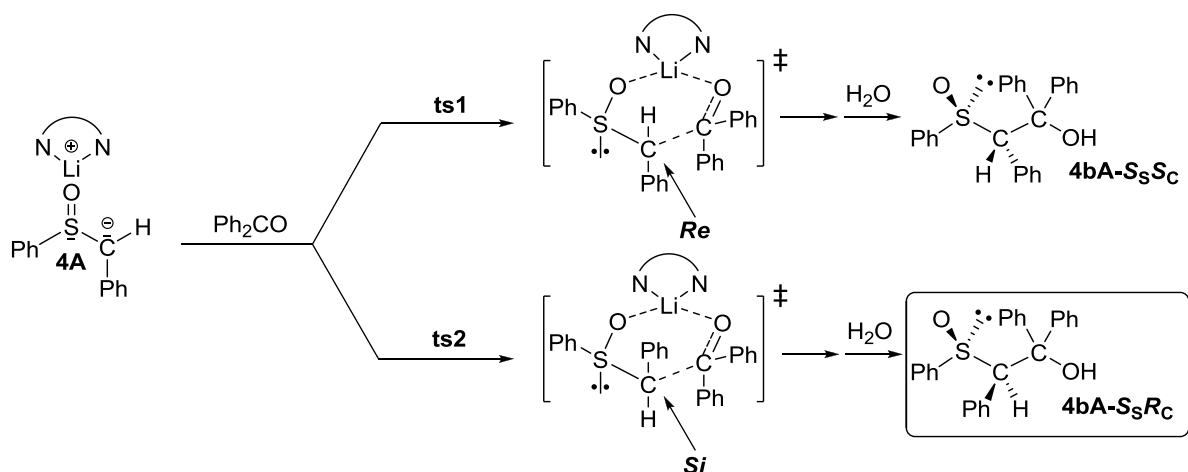
### Zur Diastereoselektivität der Reaktion mit Elektrophilen

Die diastereoselektive Knüpfung der C–C-Bindung kann für die Umsetzung der lithiierten Sulfoxide **1A/1B** – **6A** mit Benzaldehyd und Benzophenon in zwei Gruppen eingeteilt werden (Schema 5). Typ A: Umsetzung eines achiralen Carbanions mit einem prochiralen Elektrophil; Typ B: Umsetzung eines prochiralen Carbanions mit einem achiralen Elektrophil. Die nachfolgende Diskussion beschränkt sich auf die Umsetzungen von **3A** ( $R/R' = \text{Me/Me}$ ) mit PhCHO zu **3aA** (Typ A,  $de > 94\%$ ) und von **4A** ( $R/R' = \text{H/Ph}$ ) mit Ph<sub>2</sub>CO zu **4bA** (Typ B,  $de > 94\%$ ), für die die Konfiguration der Produkte durch Röntgeneinkristallstrukturanalysen bestimmt werden konnte.<sup>IV</sup> In beiden Fällen wurde ausschließlich das  $S_S R_C/R_S S_C$ -konfigurierte Diastereomer gebildet, was auf Grundlage der beiden folgenden Annahmen verstanden werden kann:

Typ A: achirales Carbanion + prochirales Elektrophil:



Typ B: prochirales Carbanion + achirales Elektrophil:



Schema 5.

<sup>IV</sup> Im Falle der Bildung von **4bA** wurde zusätzlich durch die Übereinstimmung des Pulverdiffraktogramms der isolierten Verbindung mit dem aus den Röntgendaten des Einkristalls simulierten Pulverdiffraktogramm der Nachweis erbracht, dass der ausgewählte Einkristall für die Gesamtprobe repräsentativ ist.

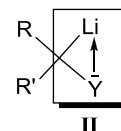
1. Unter Berücksichtigung des „Ionenpaarstruktur“-Modells (Abbildung 6) kann sowohl für Typ A und B im ersten Schritt von einer Koordination des O-Atoms der Carbonylgruppe des angreifenden Elektrophils (PhCHO und Ph<sub>2</sub>CO) am Lithium ausgegangen werden [34].

2. In Übereinstimmung mit der Aldolreaktion und bereits bekannten Reaktionen lithierter Sulfoxide mit sauerstoffhaltigen Elektrophilen ist gemäß Schema 5 von der Bildung sechsgliedriger ZIMMERMANN-TRAXLER-Übergangszustände auszugehen [49].

Demzufolge kann die diastereoselektive Knüpfung der C–C-Bindung für Typ A und B und die damit einhergehende Bildung der *S<sub>S</sub>R<sub>C</sub>*- und *R<sub>S</sub>S<sub>C</sub>*-konfigurierten Produkte **3aA** und **4bA** nur erklärt werden, wenn die Reaktion über den Übergangszustand **ts2** verläuft. Darüber hinaus wurde für analoge Reaktionen die Stereoselektivität auf die stabilisierende  $\pi \cdots \pi$ -Interaktion der aromatischen Ringe zurückgeführt, was auch im Fall der diastereoselektiv gebildeten Produkte **3aA** und **4bA** möglich erscheint [33].

#### *Zur carbenoiden Reaktivität des lithiierten Sulfoxides 1A/B*

Eine Zersetzung des lithiierten Sulfoxides **1A/B**, die mit der gleichzeitigen Bildung von Ethylen einhergeht, konnte nach 96 h in THF-d<sub>8</sub> nachgewiesen werden. Die Zersetzung des lithiierten Sulfoxides in der Gegenwart von Cyclohexen führte nicht zur Bildung von Norcaran. Nichtsdestotrotz ist die Bildung von Ethylen der direkte Beleg für die carbenoide Reaktivität der Lithiumverbindung. Eine analoge Reaktivität in Toluol konnte erst in der Siedehitze beobachtet werden. Neben dem qualitativen Nachweis von Ethylen mittels GC/MS, konnte nach Protolyse die Bildung von PhSSPh nachgewiesen werden. Der Nachweis der drei Xylolisomen sowie von Ethylbenzol, Isopropylbenzol und *n*-Propylbenzol kann auf die C–H-Insertionsreaktion der carbenoiden Spezies mit Toluol zurückgeführt werden. Als mechanistische Grundlage für die Bildung von Ethylen kann die dimerisierende  $\alpha$ -Eliminierung angeführt werden. Demzufolge kann angenommen werden, dass die dimerisierende  $\alpha$ -Eliminierung durch die Wechselwirkung des Lithiumatoms mit dem Schwefel- oder Sauerstoffatom der Sulfinylgruppe eingeleitet wird. Mit Hilfe von quantenchemischen Rechnungen konnte aufgezeigt werden, dass für die carbenoide Reaktivität der Lithiumverbindungen des Typs LiCH<sub>2</sub>YR'<sub>n</sub> die Bildung eines dreigliedrigen Li–X–Y-Ringes (vgl. Formelbild II), ausschlaggebend ist. Aus den Untersuchungen geht hervor, dass das lithiierte Sulfoxid **1A/B** über einen ausgeprägten carbenoiden Charakter verfügt. Darüber hinaus ist die  $\alpha$ -sulfinylfunktionalisierte Lithiumverbindung **1A/B** eines der wenigen Beispiele schwefelfunktionalisierter Lithiumcarbenoide und das erste mit einer Sulfinylgruppe als Nucleofug. Lithiumverbindungen des Typs Li[CHClS(O)Ar] reagieren hingegen als Lithiumhalogenid-Carbenoide, wobei die Reaktivität auf die  $\alpha$ -Eliminierung von LiCl zurückgeführt werden kann [50].



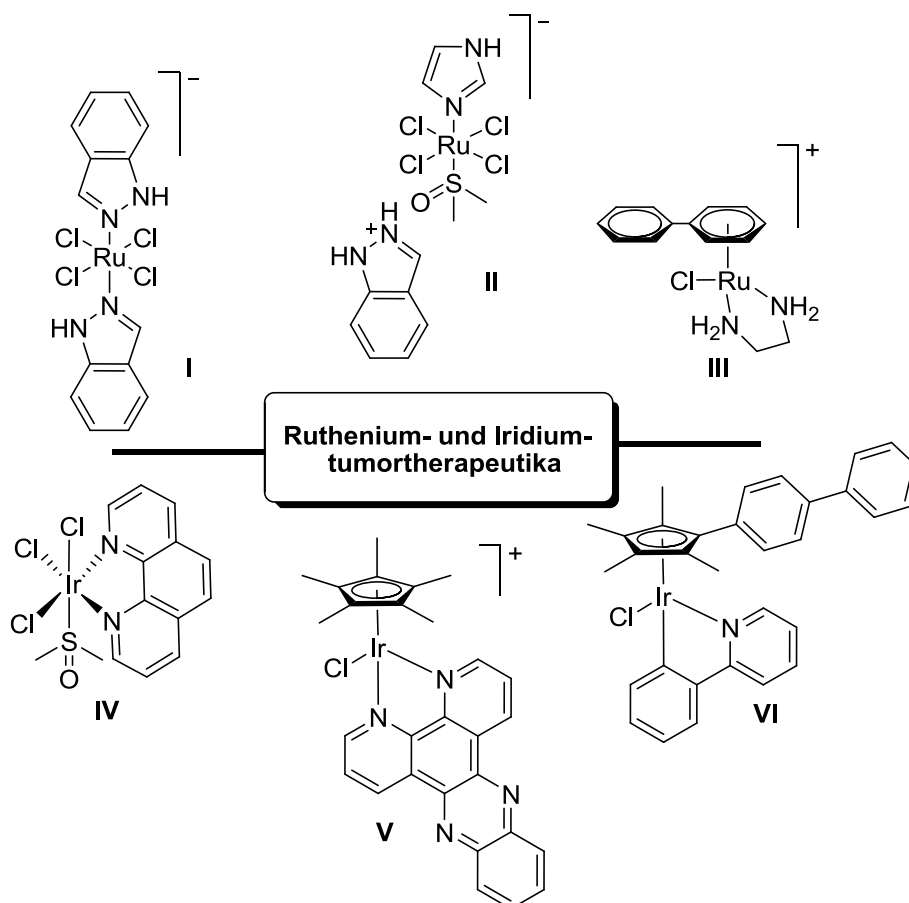
Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Synthese, Charakterisierung und Reaktivität von lithiierten Sulfoxiden des Typs  $[\text{Li}_2\{\text{CRR}'\text{S}(\text{O})\text{Ar}\}_2(\text{TMEDA})_2]$  betrachtet. Hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang die Molekülstrukturen der  $\alpha$ -sulfinylfunktionalisierten Lithiumverbindungen. Des Weiteren wird das Verständnis der diastereoselektiven Synthese mit lithiierten Sulfoxiden erweitert, da die Umsetzung achiraler Carbanionen mit einem prochiralen Elektrophil bzw. die prochiraler Carbanionen mit einem achiralen Elektrophil in Form von diastereoseitendifferenzierenden Reaktionen eruiert wurde. Darüber hinaus legen die Ergebnisse der Zersetzungsexperimente den carbenoiden Charakter der lithiierten Sulfoxide dar und belegen ihn erstmalig für Lithiumverbindungen mit einer Sulfinylgruppe als Nucleofug. Die vorliegenden Ergebnisse erweitern die Mannigfaltigkeit der lithiumorganischen Chemie, insbesondere unter Beachtung des Aspekts der Beeinflussung durch die schwefelhaltige Heteroatomgruppe  $-\text{S}(\text{O})-$ , denn wie bereits BOCHE andeutete, dass "...eine Schwalbe noch keinen Sommer macht, so kann man sich aus der Struktur eines Lithiosulfoxids im Kristall natürlich noch kein Gesamtbild dieser Verbindungsklasse machen...".

## 2.2. Ruthenium- und Iridiumkomplexe mit *P*-funktionalisierten Alkylphenylsulfid-, -sulfoxid- und -sulfon-Liganden

### 2.2.1. Einführung

Auf dem Gebiet der rutheniumbasierten Tumorthapeutika sind in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte erzielt worden, woran insbesondere die Arbeitsgruppen von SADLER, DYSON und KEPLER Anteil haben [51]. Einige Rutheniumverbindungen weisen kaum bzw. keinerlei antiproliferative Eigenschaften auf, dafür besteht ihr Vorteil im metastaseninhibierenden Effekt [24]. Die zytostatische Aktivität der Rutheniumkomplexe kann einhergehen mit einer höheren Selektivität und der Überwindung der Resistenzen der Tumorzelllinien gegenüber platinbasierten Tumorthapeutika. Zu den bekanntesten Rutheniumverbindungen auf dem Gebiet der Antikrebsforschung zählen die oktaedrischen Komplexe  $[\text{imiH}]\text{trans}-[\text{Ru}(\text{N-imi})(\text{S-dmsO})\text{Cl}_4]$  (imi = Imidazol; Typ **I** in Abbildung 9) und  $[\text{indH}]\text{trans}-[\text{Ru}(\text{N-ind})_2\text{Cl}_4]$  (ind = Indazol; Typ **II** in Abbildung 9) [25], welche sich bereits in der klinischen Testung befinden. Im Falle der Ruthenium(III)-Komplexe des Types **I** und **II** wird angenommen, dass *in vivo* eine Reduktion zur Oxidationsstufe +II stattfindet, welche mit Hilfe von  $\pi$ -gebundenen Arenliganden stabilisiert werden kann [52]. Die daraus resultierenden Rutheniumkomplexe des Typs  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-Aryl})(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{Cl}]\text{X}$  ( $\text{N}^{\wedge}\text{N}$  = Diamin-Ligand; X = Cl, PF<sub>6</sub>, BPh<sub>4</sub>; Typ **III** in Abbildung 9) weisen sowohl *in vitro* und *in vivo* vielversprechende Aktivitäten auf [25]. Eine analoge Entwicklung auf dem Gebiet der iridiumbasierten Tumorthapeutika konnte bisher kaum beobachtet werden. Dies kann zum Teil der höheren kinetischen Inertheit der Iridium(III)-Komplexe im Vergleich mit den entsprechenden Ruthenium(II)-Komplexen zugeschrieben werden, was auf die low-spin  $d^6$ -Elektronenkonfiguration der Komplexe zurückgeführt werden kann [53]. Auf dieser Grundlage ist die fehlende antiproliferative Aktivität der Ruthenium(II)-Komplexen analogen Iridium(III)-Komplexe  $[\text{imiH}]\text{trans}-[\text{Ir}(\text{imi-}\kappa\text{N})(\text{dmsO-}\kappa\text{S})\text{Cl}_4]$  und  $[\text{indH}]\text{trans}-[\text{Ir}(\text{ind-}\kappa\text{N})_2\text{Cl}_4]$  zu verstehen [54]. Trotz dieser Ein-

schränkung wurden Iridium(III)-Komplexe wie *fac*-[Ir(N<sup>∧</sup>N)(dmsO-κS)Cl<sub>3</sub>] (N<sup>∧</sup>N = Diimin-Ligand; Typ **IV** in Abbildung 9) mit einer vielversprechenden zytostatischen Aktivität synthetisiert [26]. Für Iridium(III)-Komplexe des Typs [Ir(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>)Cl(X<sup>∧</sup>Y)]<sup>n+</sup> (X<sup>∧</sup>Y = Ethylendi-amin, 2,2'-Bipyridin, 1,10-Phenanthrolin) und [Ir(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>)Cl<sub>2</sub>(PTA)] (PTA = 1,3,5-Triaza-7-phosphaadamantan) konnten keine antiproliferativen Eigenschaften nachgewiesen werden [55]. Durch Funktionalisierung des Arenliganden (η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>) oder des bidentaten N<sup>∧</sup>N-Liganden wurde das biologische Potential der Iridiumkomplexe nachhaltig verbessert [55,56]. Exemplarisch sei hier der Komplex des Typs **V** angeführt (Abbildung 9). Durch Verwendung des anionischen N<sup>∧</sup>C-Liganden an Stelle des neutralen Diimin-Liganden konnte eine vielversprechende antiproliferative Aktivität für die entsprechenden Iridium(III)-Komplexes nachgewiesen werden (Typ **VI** in Abbildung 9), welche vergleichbar mit der des Cisplatin ist [57]. Unter den in der Literatur bevorzugt eingesetzten Coliganden sind kaum *P*- und *S*-Liganden zu finden. Darauf aufbauend sollten neutrale und kationische Ruthenium(II)- und Iridium(III)-Komplexe mit *P*-funktionalisierten Alkylphenylsulfid-, -sulfoxid- und -sulfon-Liganden synthetisiert und ihr biologisches Potential unter Ableitung von entsprechenden Struktur-Aktivitätsbeziehungen untersucht werden.

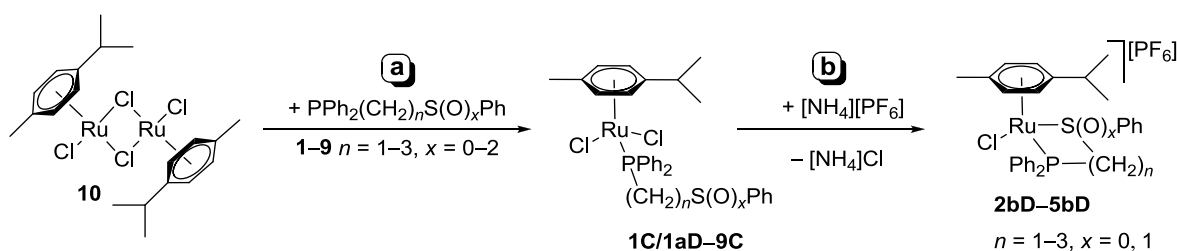


**Abbildung 9.** Beispiele tumorhemmender Ruthenium- und Iridiumkomplexe.



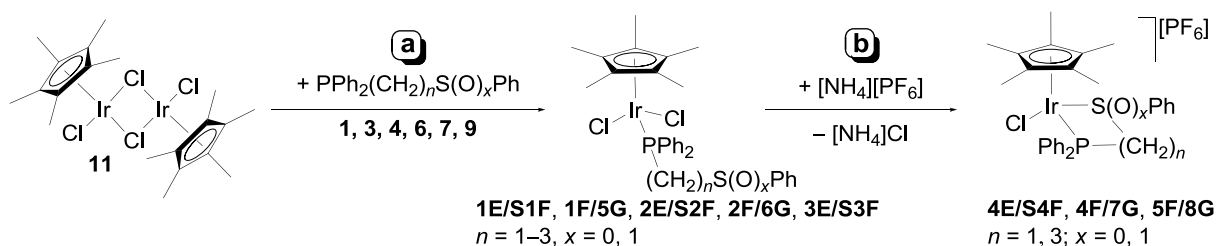
## 2.2.2. Synthese und Charakterisierung

Die mononuklearen Ruthenium(II)-Komplexe des Typs  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P}\}]$  in denen die  $\omega$ -phosphinofunktionalisierten Alkylphenylsulfide ( $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{SPh}$ ;  $n = 1, \mathbf{1}; 2, \mathbf{2}; 3, \mathbf{3}$ ); Alkylphenylsulfoxide  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{Ph}$  ( $n = 1, \mathbf{4}; 2, \mathbf{5}; 3, \mathbf{6}$ ) und Alkylphenylsulfone ( $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{Ph}$ ;  $n = 1, \mathbf{7}; 2, \mathbf{8}; 3, \mathbf{9}$ ) monodentat über das Phosphoratom der Liganden gebunden sind, wurden durch Umsetzung des Präkursorkomplexes  $[\{\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}_2\}_2]$  mit den bifunktionellen Phosphanen und unter Spaltung der Ru–Cl–Ru-Brücken synthetisiert (Schema 6, Reaktionsweg **a**). Die neutralen Ru(II)-Komplexe konnten in Ausbeuten von 67 bis 91 % erhalten und mit Hilfe der  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -,  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie, der Elementaranalyse und in ausgewählten Fällen durch Röntgeneinkristallstrukturanalyse charakterisiert werden (**2C/1aD**, **7C**· $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , **8C**). Im Vergleich mit den freien Liganden resultierte die  $\kappa\text{P}$ -Koordination der Liganden in einer Tieffeldverschiebung der Phosphorresonanzen um bis zu 50 ppm. Die daraus resultierenden Phosphorresonanzen der neutralen Rutheniumkomplexe (**1C/1aD** – **9C**) sind im Bereich von 21.8 bis 31.3 ppm zu finden, was ein Indiz für die  $\kappa\text{P}$ -Koordination der Liganden am Ruthenium ist [58].  $^1J_{\text{P,C}}$ -Kopplungskonstanten der C-Atome der koordinierten Liganden wurden im Bereich von 20 bis 30 Hz gefunden, mit Ausnahme der Komplexe **4C** und **7C**, hervorgerufen durch den direkten Einfluss der Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe auf das  $\alpha$ -C-Atom des Methylenspacers. Die Halbsandwichstruktur („Piano stool“) der beschriebenen Ru(II)-Komplexe konnte anhand der Festkörperstrukturen bestätigt werden. Die neutralen Ru(II)-Komplexe **1C/1aD** – **9C** sind durch Reaktion mit dem Chloridionenakzeptor  $[\text{NH}_4][\text{PF}_6]$  in die kationischen Komplexe des Typs  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P}, \kappa\text{S}\}][\text{PF}_6]$  überführt worden (Schema 6, Reaktionsweg **b**). Die kationischen Ru(II)-Komplexe fielen in Ausbeuten von 67 bis 83 % an und wurden  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopisch, elementaranalytisch, sowie durch Röntgeneinkristallstrukturanalyse charakterisiert. Im Vergleich mit den entsprechenden neutralen Rutheniumkomplexen geht die Bildung des viergliedrigen kationischen Rutheniumkomplexes **1bD** mit einer Hochfeldverschiebung (31 ppm) und die der fünfgliedrigen Rutheniumkomplexe (**2bD/4bD**, 44/49 ppm,) mit einer Tieffeldverschiebung einher. Im Gegensatz dazu führt die Bildung des sechsgliedrigen Rutheniumkomplexes kaum zu einer Verschiebung der Phosphorresonanz. Generell ist festzuhalten, dass im Vergleich mit den analogen neutralen Rutheniumkomplexen die Bildung der kationischen Ruthenacyclen zu einer Erhöhung der  $^1J_{\text{P,C}}$ -Kopplungskonstanten um bis zu 10 Hz führt. Die  $^1J_{\text{P,C}}$ -Kopplungskonstanten, mit Ausnahme von **1bD** (21 Hz), liegen im Bereich von 30 Hz.



Schema 6.

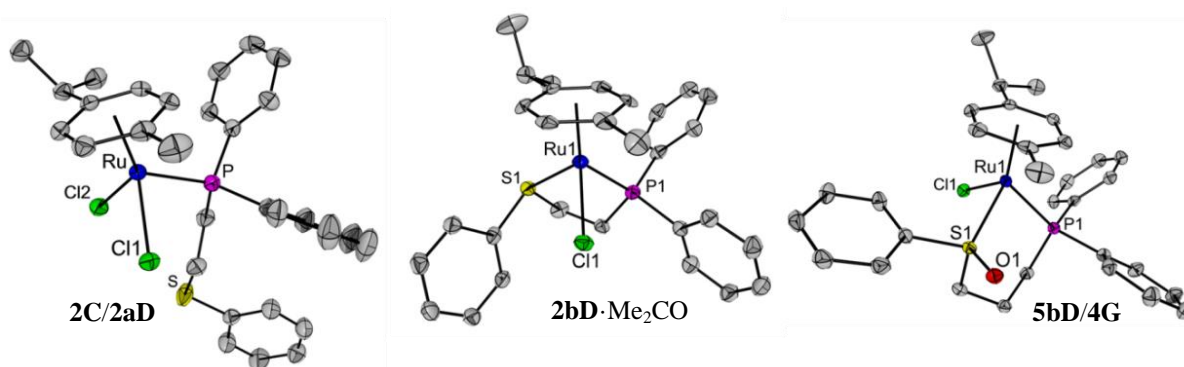
Die Abweichung von Komplex **1bD** kann unter anderem auf die Ausbildung eines gespannten RuPCS-Vierrings zurückgeführt werden. Die im vorhergehenden Abschnitt dargelegte Halbsandwichstruktur („Piano stool“) der neutralen Ru(II)-Komplexe ist auch im Fall der kationischen Komplexe mit Hilfe der Röntgeneinkristallstrukturanalyse nachgewiesen worden. In analoger Weise zu den synthetisierten Rutheniumkomplexen wurden die neutralen Iridiumkomplexe des Typs  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P}\}]$  dargestellt (Schema 7, Reaktionsweg **a**), wobei die Ir(III)-Komplexe in Ausbeuten von 63 bis 74 % anfielen. Die Charakterisierung erfolgte durch  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie, Elementaranalyse, sowie durch Röntgeneinkristallstrukturanalyse. Die Koordination der Phosphanliganden am Iridium hat, im Vergleich mit den freien Liganden, eine Tieffeldverschiebung der Phosphorresonanzen zur Folge. Die Phosphorresonanzen der neutralen Komplexe mit einem Methylenspacer ( $-\text{CH}_2-$ ; **1E/S1F**, **2E/S2F**, **3E/S3F**) sind um bis zu 24 ppm und diejenigen mit einem Trimethylenspacer ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ; **1F/5G**, **2F/6G**, **3F**) um bis zu 14 ppm zu tieferem Feld verschoben. Im Fall der  $\kappa\text{P}$ -koordinierten Liganden hat die Natur der Schwefelfunktionalisierung keinerlei Einfluss auf die  $^1J_{\text{P,C}}$ -Kopplungskonstanten, wohl aber die Kettenlänge  $n$  des Alkylspacers, so dass die  $^1J_{\text{P,C}}$ -Kopplungskonstanten der Iridiumkomplexe mit einem Methylenspacer (**1E/S1F**, **2E/S2F**, **3E/S3F**) im Bereich von 26 Hz und die mit einem Trimethylenspacer (**1F/5G**, **2F/6G**, **3F**) im Bereich von 35 Hz liegen. Die kationischen Komplexe des Typs  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P},\kappa\text{S}\}][\text{PF}_6]$  konnten durch anschließende Umsetzung der entsprechenden neutralen Iridiumkomplexe mit  $[\text{NH}_4][\text{PF}_6]$  erhalten werden (Schema 7, Reaktionsweg **b**). Die Konstitution der kationischen Iridiumkomplexe wurde mittels  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie, Elementaranalyse, sowie durch Röntgeneinkristallstrukturanalyse bewiesen. Die zusätzliche  $\kappa\text{S}$ -Koordination führt im Fall des kationischen Iridiumkomplexes **1E/S1F** mit einem Methylenspacer zu einer Hochfeldverschiebung der Phosphorresonanz ( $\Delta\delta_{\text{P}} = -14$ ), wohingegen die Verschiebung für die Komplexe mit einem Trimethylenspacer nur marginal ist ( $\Delta\delta_{\text{P}} = 2$ ). Die Hochfeldverschiebung für Komplex **1E/S1F** kann mit der Ausbildung eines gespannten IrPCS-Vierrings in Zusammenhang gebracht werden. Sowohl für die neutralen (**2E/S2F**, **3F**) als auch die kationischen Iridiumkomplexe (**4F/7G**) wurde die Halbsandwichstruktur anhand der Röntgeneinkristallstrukturanalyse bestätigt.



Schema 7.

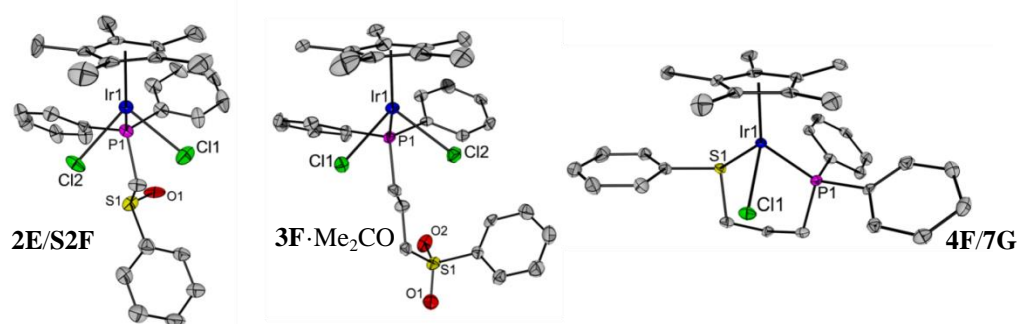
## 2.2.3. Strukturelle Aspekte

Die Molekülstrukturen der mononuklearen Rutheniumkomplexe des Typs  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa P\}]$  konnten mit Hilfe der Röntgeneinkristallstrukturanalyse charakterisiert werden. In Abbildung 10 ist die Molekülstruktur von **2C/2aD** wiedergegeben. Generell besitzen alle drei charakterisierten neutralen Komplexe eine zentrale  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}_2]$ -Einheit, in welcher das Rutheniumatom oktaedrisch koordiniert ist und die vakante Koordinationsstelle vom Phosphoratom der  $\kappa P$ -koordinierten  $\omega$ -phosphinofunktionalisierten Alkylphenylsulfide ( $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{SPh}$ ;  $n = 2$ , **2**) und Alkylphenylsulfone ( $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{Ph}$ ;  $n = 1$ , **7**; **3**, **9**) besetzt ist. Für die kationischen Rutheniumkomplexe konnte für alle Verbindungen eine röntgeneinkristallographische Charakterisierung vorgenommen werden. Abbildung 10 zeigt die Molekülstruktur von **2bD**· $\text{Me}_2\text{O}$  und **5bD/4G**. Hierbei weisen die gezeigten Komplexe als zentrales Strukturmotiv eine  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}]$ -Einheit auf, wobei die vakanten Koordinationsstellen vom Phosphoratom und dem Schwefelatom der bifunktionellen  $\kappa P, \kappa S$ -koordinierten Liganden okkupiert sind. In den kationischen Komplexen ist das Rutheniumatom oktaedrisch koordiniert, wobei der S–Ru–P-Winkel im Fall von **1bD** mit  $70.6(4)^\circ$  vom Idealwert ( $90^\circ$ ) merklich abweicht, was auf die Ausbildung eines gespannten RuPCS-Vierrings zurückgeführt werden kann. Der S–Ru–P-Winkel bzw. der „Biss“ der verwendeten zweizähligen Chelatliganden steht in direktem Zusammenhang mit der Kettenlänge  $n$ , woraus sich folgende Einteilung ergibt: Trimethylenspacer ( $n = 3$ :  $88.1(3)$  **3bD/3G**;  $88.8(2)$  **5bD/4G**) > Dimethylenspacer ( $n = 2$ :  $85.5(4)$  **2bD**,  $81.4(2)$ , **4bG**) > Methylenspacer ( $n = 1$ ;  $70.6(4)$ , **1bD**). Die gebildeten RuPC<sub>2</sub>S-Fünfringe nehmen im Fall von **2bD** die Envelope- bzw. für **4bD** die Twist-Konformation ein. Die RuPC<sub>3</sub>S-Sechsringe **3bD/3G** und **5bD/4G** liegen in der Sessel-Konformation vor. In analoger Weise zu den bereits besprochenen Rutheniumkomplexen können die strukturell charakterisierten Iridiumkomplexe betrachtet werden.



**Abbildung 10.** Molekülstrukturen von  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{Ph-}\kappa P\}]$  (links),  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{SPh-}\kappa P, \kappa S\}]^+$  (Mitte) und  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{O})\text{Ph-}\kappa P, \kappa S\}]^+$  (rechts) in Kristallen von **2C/2aD**, **2bD**· $\text{Me}_2\text{CO}$  und **5bD/4G**. Die Auslenkungsellipsoide sind mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50 % dargestellt. Die H-Atome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet. Ausgewählte strukturelle Parameter (Abstände in Å, Winkel in  $^\circ$ ), **2C/2aD**: Ru–Cl1 2.410(4), Ru–Cl2 2.421(4), Ru–P 2.371(4), Cl1–Ru–Cl2 88.5(2), Cl1–Ru–P 87.6(1), Cl2–Ru–P 89.0(2); **2bD**· $\text{Me}_2\text{CO}$ : Ru–Cl 2.386(1), Ru–P 2.318(1), Ru–S 2.354(1), Cl–Ru–P 83.6(4), Cl–Ru–S 90.4(4), S–Ru–P 85.5(4); **5bD/4G**: Ru–Cl 2.400(4), Ru–P 2.349(4), Ru–S 2.285(4), Cl–Ru–P 83.4(2), Cl–Ru–S 89.4(2), S–Ru–P 88.8(2).

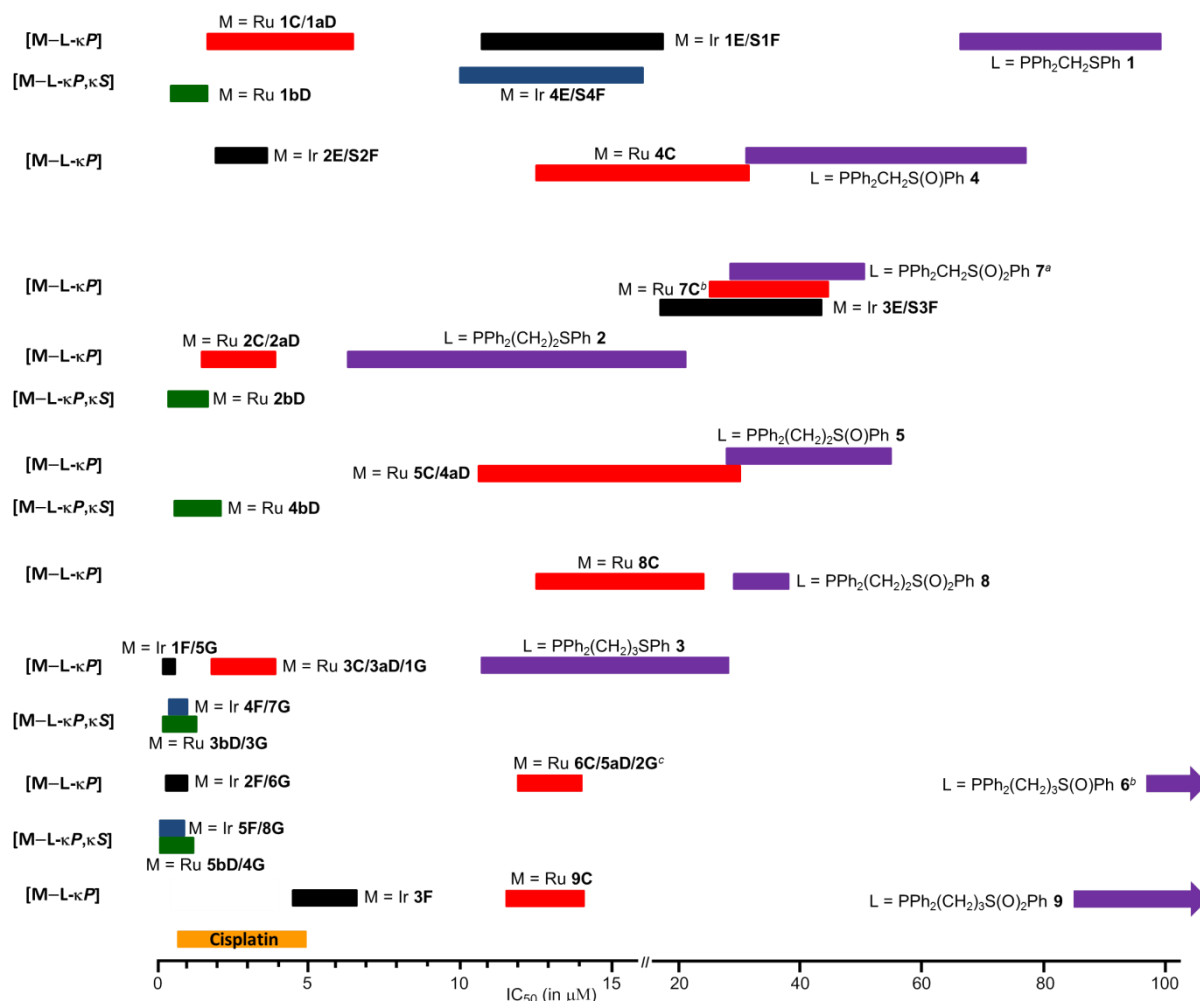
Für die neutralen Ir(III)-Komplexe des Typs  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P}\}]$  sind in Abbildung 11 die Molekülstrukturen von **2E/2SF** und **3F**·Me<sub>2</sub>O gezeigt. Beide Strukturen weisen eine Halbsandwichstruktur auf, in welcher die Koordinationssphäre des Iridiumatoms durch den  $\eta^5$ -koordinierten C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>-Liganden, zwei Chloratome und den  $\kappa\text{P}$ -koordinierten Liganden **4** bzw. **9** komplettiert wird. Die Winkel um das Iridiumatom liegen im Bereich von 86.7(1) bis 90.4(7)°, was sich in der oktaedrischen Koordination desselbigen widerspiegelt. Für die kationischen Iridiumkomplexe konnte **4F/7G** strukturell charakterisiert werden (Abbildung 2). Die Koordinationssphäre des Iridiumatoms setzt sich aus dem  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>-Liganden, einem Chloratom und dem chelatisierenden Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SPh- $\kappa\text{P},\kappa\text{S}$ -Liganden zusammen. Die Chelatisierung bzw. der „Biss“ des Liganden hat zur Folge, dass die Winkel um das Iridiumatom (86.5(3) – 93.2(3)°) leicht vom Idealwert der oktaedrischen Koordination abweichen. Der IrPC<sub>3</sub>S-Sechsring in **4F/7G** liegt in der Sessel-Konformation vor, in welchem die Spitzen durch die Atome Ir1 und C17 besetzt werden.



**Abbildung 11.** Molekülstrukturen von  $[\text{Ir}(\eta^5\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{S}(\text{O})\text{Ph-}\kappa\text{P}\}]$  (links),  $[\text{Ir}(\eta^5\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{Ph-}\kappa\text{P}\}]$  (Mitte) und  $[\text{Ir}(\eta^5\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SPh-}\kappa\text{P},\kappa\text{S}\}]^+$  (rechts) in Kristallen von **2E/S2F**, **3F**·Me<sub>2</sub>CO und **4F/7G**. Die Auslenkungsellipsoide sind mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50 % dargestellt. Die H-Atome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet. Ausgewählte strukturelle Parameter (Abstände in Å, Winkel in °), **2E/S2F**: Ir1–Cl1 2.407(3), Ir1–Cl2 2.401(3), Ir1–P1 2.310(3), Cl1–Ir1–Cl2 89.8(2), Cl1–Ir–P1 86.7(1), Cl2–Ir–P1 87.7(1); **3F**·Me<sub>2</sub>CO: Ir1–Cl1 2.424(2), Ir1–Cl2 2.418(2), Ir1–P1 2.302(2), Cl1–Ir1–Cl2 90.4(7), Cl1–Ir–P1 88.0(7), Cl2–Ir–P1 87.8(7); **4F/7G**: Ir1–Cl1 2.402(9), Ir1–S1 2.357(9), Ir1–P1 2.310(1), Cl1–Ir1–S1 93.2(3), Cl1–Ir–P1 86.5(3), S1–Ir–P1 87.4(3).

#### 2.2.4. Zytotoxische Untersuchungen

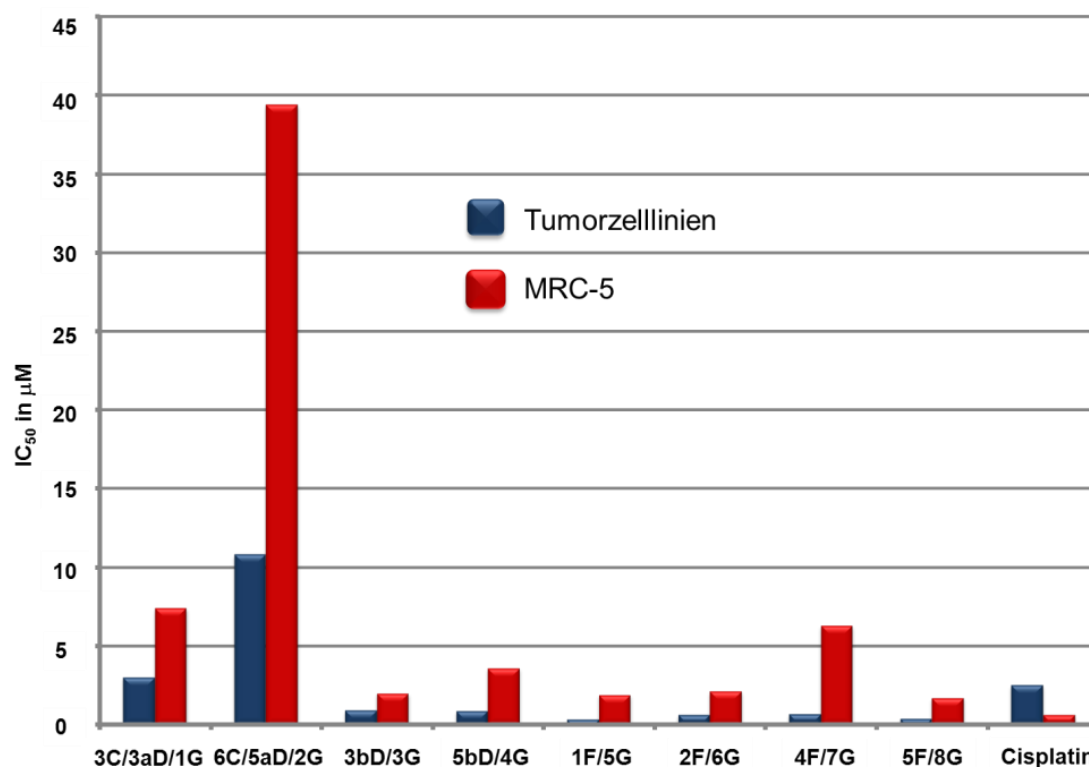
*In vitro* Studien sind mit der Prämisse durchgeführt worden, die zytotoxischen Eigenschaften der beschriebenen Ruthenium- und Iridiumkomplexe zu untersuchen und den Einfluss der verwendeten Liganden hinsichtlich Struktur und Aktivität darzulegen. Um das zytotoxische Potential der mononuklearen Ruthenium- und Iridiumkomplexe bewerten zu können, wurden alle Verbindungen mit dem von SKEHAN *et al.* entwickelten Sulforhodamin B Assay (SRB-Assay) [59] auf ihre antiproliferative Aktivität gegenüber fünf Tumorzelllinien humanen Ursprungs getestet: Melanom (512A2), Schilddrüsenkarzinom (8505C), Kopf- und Halskarzinom (A253), Brust- (MCF-7) und Dickdarmkarzinom (SW480). Die Ergebnisse der zytotoxischen Untersuchungen bzw. die erhaltenen IC<sub>50</sub>-Werte sind in Abbildung 12 zusammengefasst und gegenübergestellt, die Werte für Cisplatin sind als Referenz aufgeführt. Eine ausführliche Betrachtung der antiproliferativen Aktivität der Ruthenium- und Iridiumkomplexe wird in der sich anschließenden Diskussion gegeben.



**Abbildung 12.** Überblick und Vergleich der zytotoxischen Aktivitäten (auf Grundlage der  $IC_{50}$ -Werte der verwendeten Zelllinien) der Rutheniumkomplexe ( $[Ru] = Ru(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})Cl_x$ ;  $x = 1, 2$ ) und der analogen Iridiumkomplexe ( $[Ir] = Ir(\eta^5\text{-}C_5Me_5)Cl_x$ ;  $x = 1, 2$ ). Als Referenz sind die Werte von Cisplatin und der unkoordinierten Liganden **1 – 9** angefügt. [a] Vier Werte; Ausnahme Zelllinie 518A2 ( $IC_{50} = 5.5 \mu\text{M}$ ); [b] Vier Werte; Ausnahme Zelllinie MCF-7 ( $IC_{50} = 115.0 \mu\text{M}$ ); [c] Vier Werte; Ausnahme Zelllinie MCF-7 ( $IC_{50} = 1.8 \mu\text{M}$ ); [d] Vier Werte; Ausnahme Zelllinie MCF-7 ( $IC_{50} = 23.0 \mu\text{M}$ ).

### Selektivität von Ruthenium- und Iridiumkomplexen

Zur Beurteilung der Selektivität (F) der verwendeten Rutheniumkomplexe wurde die Zytotoxizität der Verbindungen **3C/3aD/1G**, **6C/5aD/2G**, **3bD/3G** und **5bD/4G** mit einem Trimethylenspacer und einer Sulfid- bzw. Sulfoxidgruppe gegenüber humanen MRC5-Lungenfibroblasten ermittelt. Die Selektivität (F) ergibt sich aus dem Quotienten der  $IC_{50}$ -Werte von Fibroblasten und Tumorzelllinien. Die Selektivität F der Verbindungen **3C/3aD/1G**, **6C/5aD/2G**, **3bD/3G** und **5bD/4G** wird zum einen durch Abbildung 13 (Vergleich  $IC_{50}(\text{Tumorzelllinie})$  vs.  $IC_{50}(\text{Fibroblasten})$ ) und zum anderen durch Tabelle 3 veranschaulicht, in welcher die Selektivität der einzelnen Verbindungen dokumentiert ist. Exemplarisch ist der Vergleich der Zytotoxizitäten der neutralen Rutheniumkomplexe gegenüber der Tumorzelllinie MCF-7 und den Fibroblasten MRC-5, da sich an dieser Stelle deutlich die Selektivität für die Tumorzelllinie MCF-7 abzeichnet (**3C/3aD/1G**,  $F = 4$ ; **6C/5aD/2G**,  $F = 22$ ). Der Vergleich mit den analogen kationischen Rutheniumkomplexen **3bD/3G** ( $F = 12$ ) und **5bD/4G** ( $F = 25$ ) zeigt, dass im Fall der Zelllinien MCF-7 und MRC-5 die zusätzliche



**Abbildung 13.** Vergleich der IC<sub>50</sub>-Konzentrationen (in μM) der Ruthenium(II)-Komplexe **3C/3aD/1G**, **6C/5aD/2G**, **3bD/3G** und **5bD/4G** und der Iridium(III)-Komplexe **1F/5G**, **2F/6G**, **4F/7G** und **5F/8G** gegenüber den Tumorzelllinien (Mittelwert über die fünf verwendeten Tumorzelllinien) und der humanen Lungenfibroblasten (MCR-5). Zum Vergleich sind die Werte für Cisplatin angefügt.

Koordination des Schwefelatoms ( $\kappa S$ ) zu einer Verbesserung der Selektivität führt. Die Betrachtung der Selektivität der analogen Iridiumkomplexe **1F/5G**, **2F/6G**, **4F/7G** und **5F/8G** liefert ein ähnliches Bild, so dass die Selektivitäten im Bereich von 7 bis 17 liegen (**1F/5G**, F = 10; **2F/6G**, F = 7; **4F/7G**, F = 16; **5F/8G**, F = 17).

**Tabelle 3.** Selektivität F (IC<sub>50</sub>(MRC-5)/IC<sub>50</sub>(Tumorzelllinie)) der Ruthenium(II)- und Iridium(III)-Komplexe der Typen [Ru( $\eta^6$ -*p*-Cym)Cl<sub>2</sub>{Ph<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>x</sub>Ph- $\kappa P$ }]/[Ru( $\eta^6$ -*p*-Cym)Cl{Ph<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>x</sub>Ph- $\kappa P, \kappa S$ }][PF<sub>6</sub>] bzw. [Ir( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>)Cl<sub>2</sub>{Ph<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>x</sub>Ph- $\kappa P$ }]/[Ir( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>)Cl{Ph<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>x</sub>Ph- $\kappa P, \kappa S$ }][PF<sub>6</sub>] mit  $n = 3$  und  $x = 0, 1$ . Zum Vergleich ist die Selektivität für Cisplatin angefügt.

Verbindung	$x^a$ in S(O) <sub>x</sub>	518A2	8505C	A253	MCF-7	SW480
<b>3C/3aD/1G</b>	0 ( $\kappa P$ )	2.5	2.0	1.9	4.1	2.7
<b>6C/5aD/2G</b>	1 ( $\kappa P$ )	2.8	3.3	2.8	21.9	3.3
<b>3bD/3G</b>	0 ( $\kappa P, \kappa S$ )	1.5	1.5	5.4	11.8	1.5
<b>5bD/4G</b>	1 ( $\kappa P, \kappa S$ )	3.7	3.7	2.9	25.4	4.1
<b>1F/5G</b>	0 ( $\kappa P$ )	6.3	9.5	9.5	9.5	3.2
<b>2F/6G</b>	1 ( $\kappa P$ )	2.9	3.4	4.1	6.8	2.1
<b>4F/7G</b>	0 ( $\kappa P, \kappa S$ )	6.3	12.5	15.6	15.6	6.3
<b>5F/8G</b>	1 ( $\kappa P, \kappa S$ )	4.3	5.7	5.7	17.0	1.9
Cisplatin		0.4	0.1	0.8	0.3	0.3

<sup>a</sup> In Klammern ist der Koordinationsmodus des bidentaten Liganden angegeben.

*Mechanismus der Zellschädigung von Ruthenium- und Iridiumkomplexen*

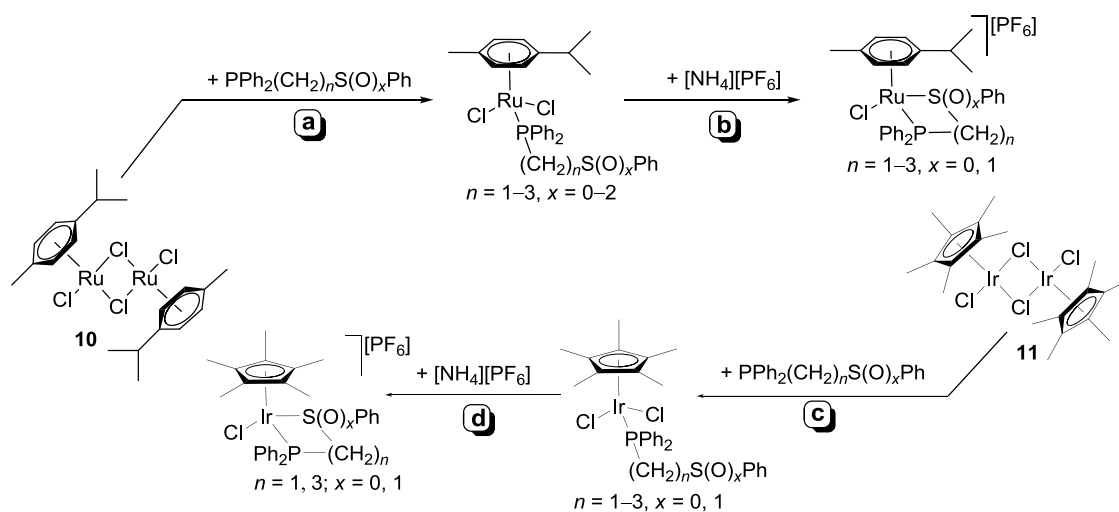
Um den Mechanismus der Zellschädigung (Apoptose vs. Nekrose) ermitteln und unterscheiden zu können, wurden sowohl die Ruthenium- und Iridiumkomplexe **3C/3aD/1G**, **6C/5aD/2G**, **3bD/3G**, **5bD/4G**, **2E/S2F** und **5F/8G**, als auch Cisplatin gegenüber der Zelllinie 8505C in weitere Untersuchungen einbezogen. Der Annexin V–FITC/Propidiumiodid-Assay ist ein probates Mittel um auf den Mechanismus des Zelltodes zu schließen. Grundlage dafür ist, dass Annexin eine hohe Affinität zu Phosphatidylserinen aufweist, welche sich im Ausgangszustand auf der Innenseite der Zellmembran befinden. Während der Apoptose wird Phosphatidylserin auf die Außenseite der Membran verlagert, was zur Folge hat, dass Annexin an Phosphatidylserin bindet. Die auf diese Weise mit dem Annexinfarbstoff markierten Zellen werden dem apoptotischen Zelltod zugeordnet. Insofern der Zelltod durch Nekrose eintritt, führt dies zu einer gesteigerten Permeabilität der Zellmembran, woraufhin Propidiumiodid (PI) in die Zellen eindringen kann. Die kombinierte Verwendung beider Farbstoffe führt zur Möglichkeit apoptotische von nekrotischen Zellen unterscheiden zu können. Allgemein gilt, dass apoptotische Zellen Annexin V-positiv und PI-negativ bzw. nekrotische Zellen ausschließlich PI-positiv sind. Eine Detektion beider Farbstoffe spricht für eine spätere Phase der Apoptose bzw. sekundäre Nekrose. Der Annexin V–FITC/Propidiumiodid-Assay für die neutralen und kationischen Ruthenium(II)-Komplexe **3C/3aD/1G**, **6C/5aD/2G**, **3bD/3G** und **5bD/4G** deutet auf eine verzögerte Induzierung des Zelltodes hin. Erst eine Erhöhung der mittleren inhibitorischen Konzentration ( $2 \times IC_{50}$ ) führt zu einer Aktivierung des Zelltodes, hervorgerufen durch frühe und späte Apoptose. Ein entscheidender Bestandteil des programmierten Zelltodes sind die „Cysteinyl aspartate specific proteases“ (Caspasen), welche durch Applikation der metallbasierten Zytostatika ausgelöst werden können. Dies führt im weiteren Verlauf zur Induzierung einer Kaskade, was wiederum eine Nuklease und somit die DNA-Fragmentierung zur Folge hat. Letztendlich wird der programmierte Zelltod eingeleitet. Die Aktivierung der Caspasen für Zelllinie 8505C wurde erst ab einer erhöhten  $IC_{50}$ -Konzentration der jeweiligen neutralen und kationischen Ruthenium(II)-Komplexe beobachtet. Ein weiteres Indiz welches mit dem programmierten Zelltod einhergehen kann, ist die Autophagie. Im Fall der Ruthenium(II)-Komplexe wurde selbst bei Verwendung der doppelten  $IC_{50}$ -Konzentration kein Anzeichen für Autophagie beobachtet.

Die Ergebnisse des Annexin V–FITC/Propidiumiodid-Assay für die Iridium-Verbindungen **2E/S2F** und **5F/8G** belegen die Induzierung des frühen und späten apoptotischen Zelltodes. Ein weiteres signifikantes Merkmal für den apoptotischen Zelltod ist die für **2E/S2F** und **5F/8G** nachgewiesene Steigerung der Caspasenaktivität. Die Apoptose als vorwiegender Mechanismus der Zellschädigung konnte des Weiteren durch die durchgeführte Zellzyklusanalyse belegt werden. Anhand der durchgeführten zytometrischen Durchflussmessung kann auf die Verteilung der Zellen im Zellzyklus geschlossen werden. Der mit **2E/S2F** und **5F/8G** durchgeführte Assay zeigt einen DNA-Abbau während der subG1-Phase im Zellzyklus. Der dadurch bedingte verringerte DNA-Gehalt der untersuchten Zellen ist ein weiteres Indiz für den apoptotischen Mechanismus der Zellschädigung. Der für **2E/S2F** aufgezeigte autophagi-

sche Zelltod konnte für **5F/8G** nicht nachgewiesen werden. Die zu behandelnden Zellen der Zelllinie 8505C wurden mit dem Farbstoff Dihydrorhodamin 123 (DHR) angefärbt, um den Einfluss von oxidativem Stress, bedingt durch die zytotoxische Wirkung der Ruthenium- und Iridiumkomplexe, zu untersuchen. Der gewählte Farbstoff ist sensitiv gegenüber der reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS/RNS), wodurch eine Quantifizierung hinsichtlich der Bildung der beiden reaktiven Spezies möglich ist. Sowohl für die Rutheniumkomplexe **3C/3aD/1G**, **6C/5aD/2G**, **3bD/3G**, **5bD/4G** als auch für die Iridiumkomplexe **2E/S2F** und **5F/8G** konnte eine signifikante Reduzierung der ROS/RNS in den behandelten Zellen nach 48 h ermittelt werden.

### 2.2.5. Diskussion der Ergebnisse

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind die Synthese und das biologische Potential von Ruthenium(II)- und Iridium(III)-Komplexen des Typs  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P}\}]$ ,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P}, \kappa\text{S}\}][\text{PF}_6]$ ,  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P}\}]$  und  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P}, \kappa\text{S}\}][\text{PF}_6]$  mit  $\omega$ -phosphinofunktionalisierten Alkylphenylsulfiden ( $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{SPh}$ ;  $n = 1, \mathbf{1}$ ;  $2, \mathbf{2}$ ;  $3, \mathbf{3}$ ); Alkylphenylsulfoxiden  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{Ph}$  ( $n = 1, \mathbf{4}$ ;  $2, \mathbf{5}$ ;  $3, \mathbf{6}$ ) und Alkylphenylsulfonen ( $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{Ph}$ ;  $n = 1, \mathbf{7}$ ;  $2, \mathbf{8}$ ;  $3, \mathbf{9}$ ) betrachtet worden.



**Schema 8.**

#### Zur Synthese der Ruthenium(II)- und Iridium(III)-Komplexe

Die Darstellung der  $\kappa\text{P}$ -koordinierten Verbindungen erfolgte in Anlehnung an Schema 8 (Reaktionswege **a** und **c**) durch Spaltung der Cl–Ru–Cl-Brücken respektive Cl–Ir–Cl-Brücken der Präkursorkomplexe **10** und **11**. Die monodentate Bindung ( $\kappa\text{P}$ ) der  $P$ -funktionalisierten Liganden geht, im Vergleich mit den freien Liganden, mit einer Tieffeldverschiebung der Phosphorresonanzen um bis zu 50 ppm einher. Die Umsetzung der erhaltenen Neutralkomplexe mit  $[\text{NH}_4][\text{PF}_6]$  führte zur Bildung der kationischen Komplexe mit bidentat gebundenen Liganden (Schema 8, Reaktionswege **b** und **d**). In Abhängigkeit von der Größe der gebildeten Ruthena- bzw. Iridacyclen erfolgte die Verschiebung der Phosphorresonanzen hin zu tiefem oder hohem Feld im Vergleich mit den Neutralkomplexen. Sowohl für die neutralen Rutheni-



um(II)- und Iridium(III)-Komplexe, als auch für die kationischen Verbindungen konnte mit Hilfe der Röntgeneinkristallstrukturanalysen die Halbsandwichstruktur („Piano-Stool“) bestätigt werden.

#### *Zur antiproliferativen Aktivität der Ruthenium- und Iridiumkomplexe*

Im Rahmen dieser Arbeit wurden *in vitro* Studien durchgeführt, mit dem Ziel die Wirksamkeit von Ruthenium(II)- und Iridium(III)-Komplexen gegenüber mehreren Tumorzelllinien (512A2 Melanom, 8505C Schilddrüsenkarzinom, A253 Kopf- und Halskarzinom, MCF-7 Brustkarzinom und SW480 Dickdarmkarzinom) zu untersuchen. Mit Hilfe des SRB-Assays wurden die IC<sub>50</sub>-Werte der Komplexe ermittelt und der Vergleich mit Cisplatin ermöglichte die Einordnung der erhaltenen Zytotoxizitätsdaten. So verfügen im Fall der neutralen Rutheniumkomplexe, mit Ausnahme von **5C/4aD**, nur die Verbindungen des Typs [Ru( $\eta^6$ -*p*-Cym)-Cl<sub>2</sub>{Ph<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SPh- $\kappa$ P}] mit einer Thioethergruppe über eine vergleichbare antiproliferative Aktivität wie Cisplatin. Für die analogen kationischen Rutheniumkomplexe des Typs [Ru( $\eta^6$ -*p*-Cym)Cl{Ph<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>x</sub>Ph- $\kappa$ P, $\kappa$ S}][PF<sub>6</sub>] (**1bD** – **5bD/4G**) konnte gezeigt werden, dass diese sogar teilweise eine höhere Aktivität als Cisplatin aufweisen. Hervorzuheben ist die ausgesprochen hohe Wirksamkeit der kationischen Ruthenium(II)-Komplexe gegenüber den cisplatinresistenten Zelllinien 8505C, MCF-7 und SW480 (Abbildung 12). Für Komplex **5bD/4G** konnte die höchste Wirksamkeit (IC<sub>50</sub>-Wert = 0.1  $\mu$ M) gegenüber der Tumorzelllinie MCF-7 der in der Serie der neutralen und kationischen Ru(II)-Komplexe untersuchten Verbindungen ermittelt werden. Differenzierter fällt die Betrachtung der Zytotoxizität der Iridium(III)-Komplexe aus. Mit Ausnahme von **2E/S2F** zeigen die Komplexe mit einem Methylenspacer ( $n = 1$ , **1E/S1F**, **3E/S3F**, **4E/S4F**) nur eine moderate antiproliferative Aktivität (IC<sub>50</sub> = 10 – 42  $\mu$ M). Anders verhält es sich für die neutralen und kationischen Ir(III)-Komplexe mit einem Trimethylenspacer ( $n = 3$ , **1F/5G**, **2F/6G**, **3F**, **4F/7G**, **5F/8G**), deren Wirksamkeit in einigen Fällen vergleichbar ist mit Cisplatin und teilweise sogar höher ausfällt. In der Serie der untersuchten Iridiumkomplexe weist Komplex **5F/8G** die höchste Aktivität gegenüber Zelllinie MCF-7 (IC<sub>50</sub>-Wert = 0.1  $\mu$ M) auf.

#### *Zum Einfluss der Spacerlänge $-(CH_2)_n-$ auf die Zytotoxizität*

Durch Modifizierung der Spacerlänge  $-(CH_2)_n-$  der *P*-funktionalisierten Alkylphenylsulfide, -sulfoxide und -sulfone des Typs Ph<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>x</sub>Ph konnte die antiproliferative Aktivität der Ru(II)- und Ir(III)-Komplexe direkt beeinflusst werden. Mit Ausnahme der Rutheniumverbindungen **1C/1aD**, **2C/2aD** und **3C/3aD/1G** geht die Elongation des Spacers von  $n = 1$  auf  $n = 3$  mit einer Erhöhung der Zytotoxizität einher. Verdeutlicht wird dieser Zusammenhang durch den Vergleich der IC<sub>50</sub>-Werte der jeweiligen neutralen Ruthenium(II)- bzw. Iridium(III)-Komplexe. So führt die Verlängerung des Spacers in den Rutheniumkomplexen **4C** ( $n = 1$ ,  $x = 1$ )  $\rightarrow$  **6C/5aD/2G** ( $n = 3$ ,  $x = 1$ ) zu einer achtzehnfach höheren antiproliferativen Aktivität gegenüber der Zelllinie MCF-7. Im Fall der neutralen Iridiumkomplexe **1E/S1F** ( $n = 1$ ,  $x = 0$ ) und **1F/5G** ( $n = 3$ ,  $x = 0$ ) wirkt sich die Elongation des Spacers in Form einer nahezu hundertfach höheren Wirksamkeit aus (Zelllinie: MCF-7). Für den Vergleich der Zytotoxizitätsdaten der kationischen Ru(II)- und Ir(III)-Komplexe zeichnet sich dieselbe Ten-

denz ( $n = 3 > n = 1$ ) ab, wie sie bereits für die neutralen Komplexe dargelegt wurde. Dies äußert sich unter anderem in der gesteigerten Aktivität des kationischen Ru(II)-Komplexes **3bD/3G** ( $n = 3, x = 0$ ;  $IC_{50} = 0.4 \mu\text{M}$ , Zelllinie: A253) gegenüber Komplex **1bD** ( $n = 1, x = 0$ ;  $IC_{50} = 1.3 \mu\text{M}$ , Zelllinie: A253). Einen Ansatz, um den Zusammenhang zwischen der Länge des Spacers  $-(\text{CH}_2)_n-$  und der Zytotoxizität der Verbindungen zu verstehen, könnte die Betrachtung der Lipophilie der Komplexe liefern. Um die Korrelation zwischen der Wirksamkeit und der Lipophilie der in dieser Arbeit untersuchten Verbindungen aufzeigen zu können, sind weiterführende Experimente mit der Bestimmung der  $\log P$ -Werte aus der Octanol-Wasserverteilung notwendig, was aufgrund der geringen Löslichkeit der Komplexe in Wasser experimentell nicht zugänglich war.

#### *Zum Einfluss der Oxidationsstufe des Schwefelatoms auf die Zytotoxizität*

Die Variation der Oxidationsstufe des Schwefelatoms der  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_x\text{Ph}$ -Liganden ( $-\text{S}(\text{O})_2\text{Ph}^{+\text{VI}}$  vs.  $-\text{S}(\text{O})\text{Ph}^{+\text{IV}}$  vs.  $-\text{SPh}^{+\text{II}}$ ) hat für die neutralen Ruthenium- und Iridiumkomplexe eine direkte Korrelation mit der biologischen Aktivität der Komplexe zur Folge, die sich wie folgt abzeichnet: Die Reduktion der Schwefelfunktionalisierung geht im Fall der Ru(II)-Komplexe mit einer gesteigerten Wirksamkeit der Verbindungen einher, die sich in einer siebzehnfach höheren Aktivität des Komplexes **1C/1aD** ( $-\text{SPh}^{+\text{II}}$ ,  $IC_{50} = 6.6 \mu\text{M}$ , Zelllinie: MCF-7) gegenüber Komplex **7C** ( $-\text{S}(\text{O})_2\text{Ph}^{+\text{VI}}$ ,  $IC_{50} = 115.0 \mu\text{M}$ , Zelllinie: MCF-7) widerspiegelt. Wenn der Einfluss der Oxidationsstufe des Schwefelatoms auf die Zytotoxizität der neutralen Ir(III)-Komplexe mit  $n = 1$  betrachtet wird, erhält man hier ein anderes Bild. Es ergibt sich folgende Reihenfolge:  $\text{S}(\text{O})_2 < \text{S} < \text{S}(\text{O})$ , was durch die achtzehnfach höhere zytotoxische Aktivität von **2F/S2G** ( $-\text{S}(\text{O})\text{Ph}^{+\text{IV}}$ ,  $IC_{50} = 1.9 \mu\text{M}$ , Zelllinie: A253) gegenüber **3E/S3F** ( $-\text{S}(\text{O})_2\text{Ph}^{+\text{VI}}$ ,  $IC_{50} = 34.6 \mu\text{M}$ , Zelllinie: A253) verdeutlicht wird. Werden hingegen die Ergebnisse der antiproliferativen Aktivität für die Ir(III)-Komplexe mit  $n = 3$  betrachtet, so ergibt sich folgende Tendenz:  $\text{S}(\text{O})_2 < \text{S}(\text{O}) < \text{S}$ , was durch die mehr als dreißigfach höhere Wirksamkeit des Komplexes **1F/5G** ( $-\text{SPh}^{+\text{II}}$ ,  $IC_{50} = 0.2 \mu\text{M}$ , Zelllinie: MCF-7) gegenüber **3F** ( $-\text{S}(\text{O})_2\text{Ph}^{+\text{VI}}$ ,  $IC_{50} = 6.7 \mu\text{M}$ , Zelllinie: MCF-7) veranschaulicht wird. Eine Erklärung für die dargelegten Tendenzen kann in der Variation der Hydrophilie durch Modifikation der Schwefelfunktionalisierung des koordinierten Liganden des Typs  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_x\text{Ph}$  gesehen werden. Des Weiteren kann die Wirksamkeit der Ruthenium- und Iridiumkomplexe mit einer möglichen Wasserstoffbrücke zwischen der Sulfinyl-Gruppe ( $-\text{S}(\text{O})\text{Ph}$ , H-Akzeptor) und der DNA begründet werden. Die gesteigerte antiproliferative Aktivität durch Ausbildung von H-Brücken konnte unter anderem für Ru(II)-Komplexe des Typs  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{Cl}][\text{X}]$  bestätigt werden [25].

#### *Zum Einfluss des Koordinationsmodus und des Zentralatoms auf die Zytotoxizität*

Die zusätzliche Koordination des Schwefelatoms am Ruthenium führt gegenüber allen betrachteten Zelllinien zu einer gesteigerten Aktivität der kationischen Ru(II)-Komplexe im Vergleich mit den analogen Neutralkomplexen. So äußert sich die Besetzung der Koordinationssphäre des Rutheniumatoms in **4bD** ( $\kappa\text{P},\kappa\text{S}$ ;  $n = 2, x = 1$ ) in einer siebenundzwanzigfach

höheren Wirksamkeit im Vergleich mit **5C/4aD** ( $\kappa P$ ;  $n = 2$ ,  $x = 1$ ) gegenüber der Tumorzelllinie MCF-7. Die Ergebnisse der *in vitro* Studien für die Iridiumkomplexe ließen keinerlei Tendenz in diese Richtung erkennen. Die hohe antiproliferative Aktivität der kationischen Ruthenium(II)-Komplexe des Typs  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{Cl}][\text{X}]$  wurde unter anderem auf die Wechselwirkung der negativ geladenen DNA mit den positiv geladenen Komplexen zurückgeführt [25].

Der Vergleich der antiproliferativen Aktivität der Ruthenium(II)-Komplexe mit den analogen Iridium(III)-Komplexe lieferte für die neutralen Verbindungen folgendes Bild: Der Austausch des Zentralatoms vom Ruthenium zum Iridium führte für die Verbindungen mit einem Methylenspacer ( $n = 1$ ) und einer Sulfid- bzw. Sulfonylgruppe zu einer Abnahme der Wirksamkeit. Nur im Fall der Komplexe mit einer Sulfinylgruppe und einem Methylenspacer geht der Austausch des Zentralatoms mit einer Verbesserung der Zytotoxizität einher. Für die neutralen Ru(II)- und Ir(III)-Komplexe mit einem Trimethylenspacer ergibt sich ein vollkommen anderes Bild. Der Wechsel des Zentralatoms vom Ruthenium zum Iridium hat für alle Komplexe diesen Typs auf allen Zelllinien eine um bis zu dreißigfach höhere Aktivität zur Folge (Ru: **6C/5aD/2G**  $\text{IC}_{50} = 13.9 \mu\text{M}$  vs. Ir: **2F/6G**  $\text{IC}_{50} = 0.5 \mu\text{M}$ ; Zelllinie A253). Die für die Neutralkomplexe angedeutete Tendenz der Überlegenheit der Iridiumkomplexe gegenüber den Rutheniumkomplexen konnte für die kationischen Verbindungen nicht bestätigt werden. Hier ergibt sich ein konträres Bild, da der Vergleich für die Komplexe mit einem Methylenspacer die bessere Wirksamkeit der Ru(II)-Komplexe darlegt. Exemplarisch spiegelt sich dies in einer vierzigfach höheren Aktivität des entsprechenden Rutheniumkomplexes im Vergleich zum analogen Iridiumkomplex wider (Ru: **1bD**  $\text{IC}_{50} = 0.4 \mu\text{M}$  vs. Ir: **4E/S4F**  $\text{IC}_{50} = 16.0 \mu\text{M}$ ; Zelllinie MCF-7). Anhand der Ergebnisse für die kationischen Verbindungen mit einem Trimethylenspacer lässt sich keinerlei Verbesserung der Wirksamkeit durch den Austausch des Zentralatoms konstatieren.

Generell kann festgehalten werden, dass die hohe antiproliferative Aktivität der metallbasierten Zytostatika unter anderem in Relation zur Geschwindigkeit des Ligandenaustauschs in wässriger Lösung steht. Die Austauschraten der Hydrolyse können je nach Zentralatom zwischen  $10^{-6}$  bis  $10^{-2} \text{ s}^{-1}$  liegen [14]. Die Austauschrate der platinbasierte Zytostatika sind entscheidend für die Wirksamkeit der Komplexe in der Zelle, denn die Hydrolyse ist der initiierende Schritt für die antiproliferative Aktivität. So ist die Hydrolyse im Blutplasma unterdrückt ( $\text{Cl}^-$ -Konzentration: 100 mM), sobald aber das Zytoplasma der Zellen erreicht ist, erfolgt die Hydrolyse der Platinkomplexe, bedingt durch die niedrige  $\text{Cl}^-$ -Konzentration ( $\sim 4 \text{ mM}$ ). Der Aqua-Ligand selbst ist anfällig für einen weiteren Austausch, woraufhin die Koordination eines Biomoleküls (Glutathion, Guanin, Adenin...) möglich wird. Die nachgewiesene Koordination eines Biomoleküls erklärt in den meisten Fällen die Wirksamkeit der platinbasierten Zytostatika wie Cisplatin [60].

Für Ruthenium wurden ähnliche Wasseraustauschraten wie für Platin bestimmt und im Fall der Rutheniumkomplexe des Typs  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{Cl}][61]$  konnte nach erfolgter Hydrolyse die Koordination des N7-Atoms des Guanins beobachtet werden. In Hinblick auf Iridium ist festzuhalten, dass die Verbindungen aufgrund der  $5d^6$ -Elektronenkonfiguration als inert

angesehen werden. So kann der Ligandenaustausch von  $[\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+3}$  auf einer Zeitskala von hunderten von Jahren beobachtet werden [53]. Nichtsdestotrotz konnte im Rahmen dieser Arbeit durch Variation der Koordinationssphäre Ir(III)-Komplexe mit hoher antiproliferativer Aktivität synthetisiert werden.

#### *Zur Selektivität der Ruthenium- und Iridiumkomplexe*

Da die in dieser Arbeit dargelegten Ergebnisse zur antiproliferativen Aktivität der Ruthenium- und Iridiumkomplexe in erster Linie unspezifisch sind, wurde die Hemmung der Proliferation gegenüber normalen Lungenfibroblasten (MCR-5) durch die Ru(II)- und Ir(III)-Komplexe ermittelt (Ru: **3C/3aD/1G**,  $\kappa P$ ,  $n = 3$ ,  $x = 0$ ; **6C/5aD/2G**,  $\kappa P$ ,  $n = 3$ ,  $x = 1$ ; **3bD/3G**,  $\kappa P, \kappa S$ ,  $n = 3$ ,  $x = 0$ ; **5bD/4G**,  $\kappa P, \kappa S$ ,  $n = 3$ ,  $x = 1$ ; Ir: **1F/5G**,  $\kappa P$ ,  $n = 3$ ,  $x = 0$ ; **2F/6G**,  $\kappa P$ ,  $n = 3$ ,  $x = 1$ ; **4F/7G**,  $\kappa P, \kappa S$ ,  $n = 3$ ,  $x = 0$ ; **5F/8G**,  $\kappa P, \kappa S$ ,  $n = 3$ ,  $x = 1$ ). Auf diese Weise war es möglich abzuschätzen, inwiefern die verwendeten Verbindungen selektiv gegen die jeweiligen Tumorzelllinien wirken oder nicht (Selektivität  $F = \text{IC}_{50}(\text{Fibroblasten})/\text{IC}_{50}(\text{Tumorzelllinie})$ ). Allgemein kann festgehalten werden, dass die eingesetzten Ruthenium- und Iridiumkomplexe eine selektive Zytotoxizität gegenüber allen untersuchten Tumorzelllinien zeigen. Dies lässt sich unter anderem durch den Vergleich der  $\text{IC}_{50}$ -Werte des kationischen Rutheniumkomplexes **5bD/4G** für die Tumorzelllinie MCF-7 und den humanen Lungenfibroblasten belegen. Der Vergleich zeigt, dass der kationische Komplex selektiv gegen die Tumorzelllinie MCF-7 reagiert ( $F = 25$ ). Die Selektivität der Rutheniumkomplexe kann auf die Ähnlichkeit von Ruthenium und Eisen zurückgeführt werden, was aufgrund des hohen Eisenbedarfs der Krebszellen einen selektiven Transport der Ru(II)-Komplexe mit Hilfe des Eisen-Transporter-Proteins Transferrin bedingt [62]. Die Selektivität gegenüber Krebszelllinien, begründet durch die Mimikry des Eisens durch Ruthenium, wurde unter anderem für den Ru(II)-Komplex KP1019 beobachtet [63].

#### *Über den Mechanismus des Zelltodes durch Ruthenium- und Iridiumkomplexe*

Der Mechanismus der hinter der zytotoxischen Wirksamkeit der Ruthenium- und Iridiumkomplexe steht, wurde mit Hilfe von weiteren Untersuchungen gegenüber der Zelllinie 8505C ergründet. Der Annexin-V-FITC/Propidiumiodid-Assay stellt ein adäquates Mittel dar, um Rückschlüsse auf den Mechanismus des Zelltodes zu erhalten. Die Ergebnisse des Annexin V-FITC/Propidiumiodid-Assay der Rutheniumkomplexe **3C/3aD/1G**, **6C/5aD/2G**, **3bD/3G** und **5bD/4G** zeigen, dass der apoptotische Zelltod erst bei höheren Konzentrationen ( $2 \times \text{IC}_{50}$ ) induziert wird. Herbeigeführt wird die Apoptose durch verschiedene Cysteinproteasen (Caspasen). Die Aktivierung der Caspasen durch die Ru(II)-Komplexe **3C/3aD/1G**, **6C/5aD/2G**, **3bD/3G** und **5bD/4G** wurde erst ab einer Erhöhung der mittleren inhibitorischen Konzentration ( $2 \times \text{IC}_{50}$ ) eingeleitet. Autophagie, welche ebenfalls ein Bestandteil des programmierten Zelltodes sein kann, wurde für die ausgewählten Ru(II)-Komplexe gegenüber Zelllinie 8505C allerdings nicht beobachtet.

Im Gegensatz zu den Rutheniumkomplexen konnte für die Iridiumkomplexe **2E/S2F** ( $\kappa P$ ,  $n = 1$ ,  $x = 1$ ) und **5F/8G** ( $\kappa P, \kappa S$ ,  $n = 3$ ,  $x = 1$ ) die Aktivierung des apoptotischen Zelltodes bereits bei der Applikation der  $\text{IC}_{50}$ -Konzentration beobachtet werden. Die Induzierung der

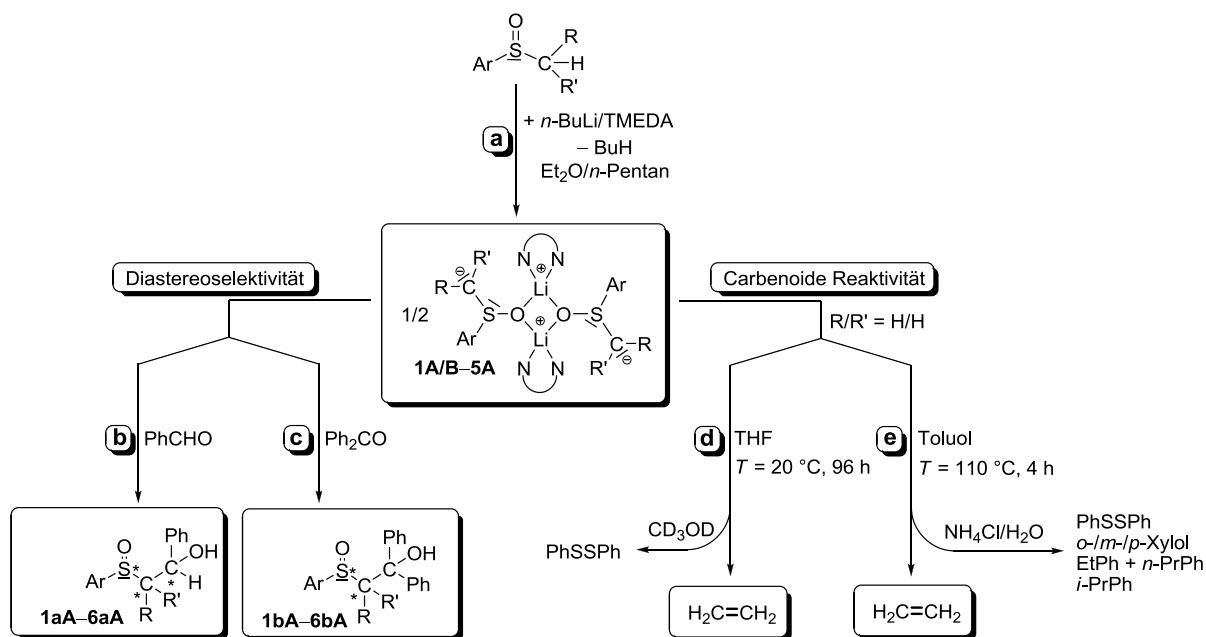
Apoptose steht hier im direkten Zusammenhang mit der gesteigerten Caspasenaktivität. Ein weiteres Indiz für den apoptotischen Zelltod ist der mit Hilfe der Zellzyklusanalyse beobachtete DNA-Abbau während der subG1-Phase des Zellzykluses. Autophagie, wie sie für den Ir(III)-Komplex **2E/S2F** aufgezeigt wurde, konnte für **5F/8G** nicht ermittelt werden. Der Vergleich der Mechanismen des Zelltodes, welcher durch die verwendeten Ruthenium- und Iridiumkomplexe hervorgerufen wird, belegt die Überlegenheit der Iridiumkomplexe. Wenn die Geschwindigkeit betrachtet wird, mit welcher der apoptotische Zelltod eingeleitet wird, ist klar festzustellen, dass die Iridiumkomplexe den Rutheniumkomplexen überlegen sind. Die Induzierung der Apoptose wird bereits bei der Applikation der IC<sub>50</sub>-Konzentration der jeweiligen Ir(III)-Komplexe nach 48 Stunden beobachtet. Dies ist nicht der Fall bei der Verwendung der Rutheniumkomplexe **3C/3aD/1G**, **6C/5aD/2G**, **3bD/3G** und **5bD/4G**, für welche die Induzierung der Apoptose erst nach Verwendung der erhöhten IC<sub>50</sub>-Konzentration nach 72 Stunden erfasst wird.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden ausgehend von den Präkursorkomplexen [ $\{\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cym})\text{Cl}_2\}_2$ ] und [ $\{\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2\}_2$ ] Ruthenium(II)- und Iridium(III)-Komplexe mit monodentat und bidentat koordinierten Liganden des Typs  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_x\text{Ph}$  synthetisiert und spektroskopisch sowie strukturell umfassend charakterisiert. Das strukturgebende Hauptmerkmal der Verbindungen ist die Halbsandwich- oder auch Klavierstuhl-Struktur, wobei die Arylliganden (*p*-Cym, Cp<sup>\*</sup>) den „Sitz“ bilden und die Chlor- und P- bzw. P<sup>^</sup>S(O)<sub>x</sub>Ph-Liganden die „Stuhlbeine“ darstellen. Der Einfluss des Spacers  $-(\text{CH}_2)_n-$  wie auch der des Zentralatoms auf die biologische Aktivität der Komplexe wurde eingehend untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchungen legen einerseits die vielfältigen Struktur-Aktivitätsbeziehungen offen und untermauern andererseits die hohe biologische Aktivität der Komplexe in Hinblick auf ihre Zytotoxizität und Selektivität. Hervorzuheben ist die höhere Aktivität und Selektivität der überwiegenden Anzahl der Ruthenium(II)- und Iridiumkomplexe im Vergleich mit Cisplatin.

### 3. Zusammenfassung

Die große Vielfalt von Organoschwefelverbindungen und Metallkomplexen mit schwefelhaltigen Liganden zeichnen sich durch zahlreiche Anwendungen in der Forschung und Industrie sowie einer essentiellen Bedeutung für viele Lebensformen aus. So bedingt die Wahl des Heteroatoms bzw. der Funktionalisierung maßgeblich die Stabilität, Struktur und Reaktivität von  $\alpha$ -heteroatomfunktionalisierten Alkylolithiumverbindungen des Typs  $\text{Li-CHR-Y(O)}_x\text{R}'_n$ . Insbesondere  $\alpha$ -sulfinylfunktionalisierte Alkylolithiumverbindungen des Typs  $[\text{Li}_2\{\text{CRR}'\text{S(O)Ar}\}_2(\text{TMEDA})_2]$  sind wegen der chiralen Sulfinylgruppe von besonderem Interesse, aber bislang vergleichsweise wenig bearbeitet worden. Untersuchungen zu Synthese, Charakterisierung und Reaktivität dieser Verbindungen sind ein Schwerpunkt dieser Arbeit. Ein weiterer Schwerpunkt befasst sich mit der Untersuchung, Synthese und Charakterisierung von Ruthenium- und Iridiumkomplexen mit heterobidentaten *P*-funktionalisierten Alkylphenylsulfid-, -sulfoxid- und -sulfon-Liganden sowie der antiproliferativen Aktivität dieser Komplexe. Die dabei erzielten Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen.

*Zur Synthese, Charakterisierung und Reaktivität lithierter Sulfoxide*



Schema

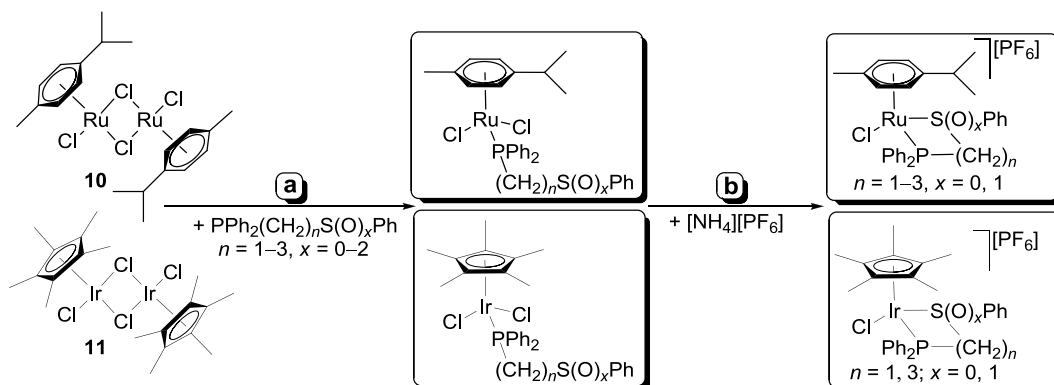
1. *Reaktionspfad a.* Alkylarylsulfoxide des Typs  $\text{H-CRR}'\text{S(O)Ar}$  ( $\text{R} = \text{H, Me, Ph}$ ;  $\text{R}' = \text{H, Me, Ph}$ ;  $\text{Ar} = \text{Ph, } p\text{-Tol}$ ) sind durch Oxidation der entsprechenden Alkylarylsulfide (synthetisiert ausgehend von  $\text{ArSH}$  und  $\text{HCRR}'\text{Br}$ ) mit Wasserstoffperoxid erhalten und vollständig mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie charakterisiert worden. Die Deprotonierung der Sulfoxide erfolgte durch Umsetzung mit  $n\text{-BuLi/TMEDA}$  in Diethylether/*n*-Pentan, wodurch die Lithiumverbindungen **1A/1B – 5A** erhalten wurden. Die lithiierten Sulfoxide wurden als stark luft- und hydrolyseempfindliche Kristalle in Ausbeuten von 61 bis 84 % isoliert und vollständig durch die  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und  $^7\text{Li}$ -NMR-Spektroskopie charakterisiert.

2. Röntgeneinkristallstrukturanalysen der Lithiumverbindungen **1A/1B** – **4A** (**1A/1B**, R/R' = H/H, Ar = Ph; **2A** R/R' = H/H, Ar = *p*-Tol; **3A**, R/R' = Me/Me, Ar = Ph; **4A** R/R' = H/Ph, Ar = Ph) zeigen, dass in Kristallen dinukleare Moleküle mit viergliedrigen Li<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Ringern vorliegen. Des Weiteren treten keine Kontakte zwischen den Li- und den α-C-Atomen (Li...C<sub>α</sub> 3.769(7)–4.144(4) Å) auf, sodass "freie" Carbanionen vorliegen. Mit Hilfe von quantenchemische Rechnungen auf DFT-Niveau kann die Konfiguration am α-C-Atom in Abhängigkeit von den jeweiligen Substituenten als pyramidalisiert oder trigonal-planar beschrieben werden. Die signifikante Verkürzung und die damit einhergehende Verstärkung der S–C<sub>α</sub>-Bindung, welche durch die Analyse des Wiberg-Bindungsindex offensichtlich wird, kann auf die negative Hyperkonjugation zurückgeführt werden.

3. Temperaturabhängige <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Untersuchungen legen nahe, dass für die lithiierten Sulfoxide in Lösung (THF) ein dynamischer Prozess, welcher durch einen intermolekularen Austausch gekennzeichnet ist (Dimer–Monomer–Dimer-Gleichgewicht), zugrunde gelegt werden kann. Des Weiteren zeigen <sup>1</sup>H-DOSY-NMR-spektroskopische Messungen, dass auch in Lösung das lithiierte Sulfoxid als Dimer vorliegt, der TMEDA-Ligand aber partiell abgespalten ist.

4. *Reaktionspfade b und c.* Durch Umsetzung der lithiierten Sulfoxide mit Benzaldehyd und Benzophenon konnte durch asymmetrische Knüpfung der C–C-Bindung diastereoselektiv die jeweiligen Produkte des Typs ArS(O)CRR'CHPhOH (**1aA** – **6aA**) und ArS(O)CRR'CPh<sub>2</sub>OH (**1aA** – **6aA**) erhalten werden. Alle Produkte wurden mit Hilfe der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie charakterisiert und teilweise (**3aA**, **4aA**, **4bA**) auch mittels Röntgeneinkristallstrukturanalyse. Die ausgesprochen hohe Diastereoselektivität (*de* > 94 %) für die Knüpfung der C–C-Bindung kann insbesondere durch die Umsetzung eines achiralen carbanionischen Zentrums mit einem prochiralen Elektrophil (Typ A) und vice versa (Typ B) erreicht werden. Auf Grundlage des „Ionenpaarstruktur“-Modells, der Bildung sechsgliedriger ZIMMERMANN-TRAXLER-Übergangszustände und der möglichen stabilisierenden π...π-Interaktion der aromatischen Ringe der lithiierten Sulfoxide kann die Diastereoselektivität der Umsetzungen verstanden werden.

5. *Reaktionspfade d und e.* Das lithiierte Sulfoxid **1A/1B** (R/R' = H/H, Ar = Ph) zersetzt sich in THF als Lösungsmittel bei Raumtemperatur (96 h) im Sinne einer dimerisierenden α-Eliminierung unter Bildung von Ethylen. In Toluol (110 °C, 4 h) finden außerdem C–H-Insertionsreaktionen statt, wobei Xylol, Ethylbenzol, Isopropylbenzol sowie *n*-Propylbenzol gebildet werden. In Gegenwart von Cyclohexen konnte keine Bildung von Norcaran beobachtet werden. Die dimerisierende α-Eliminierung und die C–H-Insertionsreaktionen beim Zerfall von **1A/1B** belegen erstmalig eine carbenoide Reaktivität bei lithiierten Sulfoxiden.

Zur biologischen Aktivität von Ruthenium- und Iridiumkomplexen mit  $P^{\wedge}S(O)_xPh$ -Liganden

Schema

6. *Reaktionspfade a und b.* Umsetzungen der Präkursorkomplexe **10** und **11** mit  $P^{\wedge}S(O)_xPh$ -Liganden führten unter Spaltung der Cl–Ru–Cl- und Cl–Ir–Cl-Brücken zu Ruthenium- und Iridiumkomplexen mit monodentat gebundenen ( $\kappa P$ ) *P*-funktionalisierten Alkylphenylsulfid-, -sulfoxid- und -sulfon-Liganden. Durch Umsetzung der Neutralkomplexe mit  $[NH_4][PF_6]$  waren die entsprechenden kationischen Komplexe mit bidentat ( $\kappa P, \kappa S$ ) gebundenen Liganden zugänglich. Die Komplexe wurden mit Hilfe der  $^1H$ -,  $^{13}C$ - und der  $^{31}P$ -NMR-Spektroskopie charakterisiert und die Halbsandwichstruktur („Piano-Stool“) der Verbindungen konnte mit Hilfe der Röntgeneinkristallstrukturanalysen belegt werden.

7. Untersuchungen der antiproliferativen Aktivität gegenüber fünf Tumorzelllinien zeigten, dass die neutralen und kationischen Ruthenium- und Iridiumkomplexe im Vergleich mit Cisplatin über eine vergleichbare und in einigen Fällen sogar höhere Aktivität verfügen. Hervorzuheben sind die Aktivitäten des kationischen Rutheniumkomplexes **5bD/4G**  $[Ru(\eta^6-p-Cym)Cl\{Ph_2P(CH_2)_3S(O)Ph-\kappa P, \kappa S\}][PF_6]$  und des kationischen Iridiumkomplexes **5F/8G**  $[Ir(\eta^5-C_5Me_5)Cl\{Ph_2P(CH_2)_3S(O)Ph-\kappa P, \kappa S\}][PF_6]$ , welche beide gegenüber der cisplatinresistenten Zelllinie MCF-7 einen  $IC_{50}$ -Wert von 0.1  $\mu M$  aufweisen.

8. Im Allgemeinen erhöht sich die antiproliferative Aktivität der Ru(II)- und Ir(III)-Komplexe, wenn der Spacer  $-(CH_2)_n-$  der *P*-funktionalisierten Alkylphenylsulfide-, -sulfoxid- und -sulfon-Liganden des Typs  $Ph_2P(CH_2)_nS(O)_xPh$  verlängert wird. So weist z. B. der neutrale Iridiumkomplex des Typs  $[Ir(\eta^5-C_5Me_5)Cl_2\{Ph_2P(CH_2)_nSPh-\kappa P\}][PF_6]$  **1F/5G** mit  $n = 3$  eine nahezu hundertfach höhere Wirksamkeit im Vergleich mit dem Iridiumkomplex **1E/S1F** ( $n = 1$ ) auf (Zelllinie: MCF-7). Des Weiteren hängt die zytostatische Aktivität ausgesprochen stark von der Oxidationsstufe des Schwefelatoms im  $P^{\wedge}S(O)_xPh$ -Liganden ab, ohne dass eine für alle untersuchten Ru- und Ir-Komplexe einheitliche Struktur-Wirkungsbeziehung erkennbar ist.

9. Bei allen untersuchten Zelllinien weisen die kationischen Rutheniumkomplexe mit den  $\kappa P, \kappa S$ -koordinierten Liganden eine höhere Zytotoxizität auf als die entsprechenden Neutral-



komplexe mit  $\kappa P$ -koordinierten Liganden. Eine analoge Tendenz konnte für die Iridium(III)-Komplexe nicht festgestellt werden. Der Austausch des Zentralatoms vom Ruthenium zum Iridium führte insbesondere bei den Komplexen mit einem Trimethylenspacer ( $-(\text{CH}_2)_n- = 3$ ) zu einer höheren Aktivität. Der Vergleich der Aktivitäten der kationischen Komplexe ließ einen solchen Trend nicht erkennen.

10. Die neutralen und kationischen Rutheniumkomplexe (**3C/3aD/1G**, **6C/5aD/2G**, **3bD/3G** und **5bD/4G**) sowie die analogen Iridiumkomplexe (**1F/5G**, **2F/6G**, **4F/7G** und **5F/8G**) erweisen sich als ausgesprochen selektiv gegenüber allen untersuchten Tumorzellen. Untersuchungen zum Mechanismus, durch den der Zelltod eingeleitet wird, zeigten, dass sowohl für die Ru(II)-Komplexe als auch die Ir(III)-Komplexe der apoptotische Zelltod maßgeblich ist. Bei Applikation der  $\text{IC}_{50}$ -Konzentrationen wird die Apoptose bei den Iridiumkomplexen bedeutend schneller als bei den Rutheniumkomplexen induziert.

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen zur Darstellung, Charakterisierung und Struktur von lithiierten Alkylphenylsulfoxiden zeigen den dinuklearen Charakter wie auch das Vorhandensein eines „freien“ Carbanions als maßgebliche Strukturmerkmale. Studien zur Reaktivität dieser Verbindungen belegen das Potential für diastereoselektive Synthesen und erstmalig den carbenoiden Charakter von  $\alpha$ -sulfinylfunktionalisierten Methylithiumverbindungen. Untersuchungen zur Synthese, Charakterisierung und zu ihren antiproliferativen Eigenschaften von Ruthenium- und Iridiumkomplexen mit heterobidentaten *P*-funktionalisierten Alkylphenylsulfid-, -sulfoxid- und -sulfon-Liganden führten zu teilweise auch gegenüber cisplatinresistenten Zelllinien hochaktiven Komplexen, wobei einige allgemeingültige Struktur-Aktivitätsbeziehungen abgeleitet werden konnten.

#### 4. Literaturverzeichnis

- [1] a) E. Block (Eds. A. T. Blomquist, H. H. Wasserman), *Organic Chemistry: Reactions of Organosulfur Compounds*, Academic Press, New York 37, 1978. b) R. J. Cremllyn, *An Introduction to Organosulfur Chemistry*, 1. Auflage, Wiley, Chichester 1996.
- [2] A. R. Wellburn, U. Gramm, D. Mennecke-Bühler, *Luftverschmutzung und Klimaänderung: Auswirkungen auf Flora, Fauna und Mensch*, 1. Auflage, Springer 1997.
- [3] a) G. Wächtershäuser, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1990**, 87, 200. b) G. Wächtershäuser, *Science* **2000**, 289, 1307.
- [4] a) W. C. Zeise, *Journal für Chemie und Physik* **1822**, 35, 173. b) W. C. Zeise, *Journal für Chemie und Physik* **1822**, 36, 1.
- [5] W. C. Zeise, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1834**, 11, 1.
- [6] a) E. Schaumann, *Top. Curr. Chem.* **2007**, 247, 1. b) S. Patai, Z. Rappoport, *The Chemistry of Sulphur-Containing Functional Groups*, Wiley, Chichester 1993.
- [7] a) R. Luisi, V. Capriati, *Lithium Compounds in Organic Synthesis: From Fundamentals to Application*, 1. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim 2014. b) G. L. Edwards, in: A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees, *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations 1*, Elsevier, Oxford 1995.
- [8] A. Krief, *Tetrahedron* **1980**, 36, 2531.
- [9] a) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, 62, 5559. b) G. Solladié, *Synthesis* **1981**, 185. c) A. J. Walker, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 961. d) H. L. Holland, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 473. e) K. Nakamura, M. Higaki, S. Adachi, S. Oka, A. Ohno, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1414.
- [10] a) P. Ehrlich, *Dtsch. Med. Wochenschr.* **1910**, 1893. b) P. Ehrlich, A. Bertheim, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 756.
- [11] a) G. Domagk, *Dtsch. Med. Wochenschr.* **1935**, 61, 250. b) G. Domagk, *Angew. Chem.* **1935**, 48, 657. c) J. Tréfouël, T. Tréfouël, F. Nitti, D. Bovet, *C. R. Soc. Biol.* **1935**, 120, 756.
- [12] A. Fleming, *Brit. J. Exp. Pathol.* **1929**, 10, 226.
- [13] a) B. Rosenberg, L. Van Camp, T. Krigas, *Nature* **1965**, 205, 698. b) B. Rosenberg, L. Van Camp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature* **1969**, 222, 385.
- [14] J. C. Dabrowiak, *Metals in Medicine*, 1. Auflage, Wiley, Chichester 2009.
- [15] M. Peyrone, *Ann. Chem. Pharm.* **1844**, 51, 1.
- [16] A. Werner, *Z. anorg. allg. Chem.* **1893**, 3, 267.
- [17] a) G. Chu, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 787. b) E. Wong, C. M. Giandomenico, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2451. c) M. Galanski, M. A. Jakupec, B. K. Keppler, *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 2075.
- [18] I. Ott, R. Gust, *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, 35, 124.
- [19] a) B. Lippert (Ed.), *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, 1. Auflage, WILEY-VCH, Weinheim 1999. b) M. A. Jakupec, M. Galanski, B. K. Keppler, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **2003**, 146, 1.

- [20] a) M. J. Abrams, B. A. Murrer, *Science* **1993**, *261*, 725. b) M. A. Jakupec, B. K. Keppler, *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 1575. c) H. Köpf, P. Köpf-Maier, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 477. d) P. Köpf-Maier, B. Hesse, R. Voigtländer, H. Köpf, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1980**, *97*, 31. e) P. Köpf-Maier, H. Köpf, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1137.
- [21] E. R. T. Tiekink, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2002**, *42*, 225.
- [22] a) T. M. Simon, D. H. Kunishima, G. J. Vibert, A. Lorber, *Cancer* **1979**, *44*, 1965. b) C. K. Mirabelli, R. K. Johnson, D. T. Hill, L. F. Faucette, G. R. Girard, G. Y. Kuo, S. T. Crooke, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 218.
- [23] a) S. J. Berners-Price, P. J. Sadler, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 3822. b) C. K. Mirabelli, D. T. Hill, L. F. Faucette, F. L. McCabe, G. R. Girard, D. B. Bryan, B. M. Sutton, J. O. Bartus, S. T. Crooke, R. K. Johnson, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2181.
- [24] a) R. E. Morris, R. E. Aird, P. del Socorro Murdoch, H. Chen, J. Cummings, N. D. Hughes, S. Parsons, A. Parkin, G. Boyd, D. I. Jodrell, P. J. Sadler, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3616. b) R. E. Aird, J. Cummings, A. A. Ritchie, M. Muir, R. E. Morris, H. Chen, P. J. Sadler, D. I. Jodrell, *Br. J. Canc.* **2002**, *86*, 1652. c) A. Bergamo, A. Masi, P. J. Dyson, G. Sava, *Int. J. Oncol.* **2008**, *33*, 1281. d) S. Das, S. Sinha, R. Britto, K. Somasundaram, A. G. Samuelson, *J. Inorg. Biochem.* **2010**, *104*, 93.
- [25] a) R. Gagliardi, G. Sava, S. Pacor, G. Mestroni, E. Alessio, *Clin. Exp. Metastasis* **1994**, *12*, 93. b) G. Sava, A. Bergamo, *Int. J. Oncol.* **2000**, *17*, 353. c) M. Cocchietto, G. Sava, *Pharmacol. Toxicol.* **2000**, *87*, 193. d) J. M. Rademaker-Lakhai, D. Van Den Bongard, D. Pluim, J. H. Beijnen, J. H. M. Schellens, *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 3717. e) M. A. Jakupec, V. B. Arion, S. Kapitza, E. Reisner, A. Eichinger, M. Pongratz, B. Marian, N. Graf v. Keyserlingk, B. K. Keppler, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **2005**, *43*, 595. f) C. G. Hartinger, S. Zorbas-Seifried, M. A. Jakupec, B. Kynast, H. Zorbas, B. K. Keppler, *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 891.
- [26] Y. Geldmacher, I. Kitanovic, H. Alborzinia, K. Bergerhoff, R. Rubbiani, P. Wefelmeier, A. Prokop, R. Gust, I. Ott, S. Wölfl, W. S. Sheldrick, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 429.
- [27] G. Ludwig, *Diplomarbeit* Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 2010.
- [28] a) P. Beak, D. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 275. b) D. Steinborn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 401.
- [29] V. Capriati, S. Florio, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4152.
- [30] a) G. Köbrich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 41. b) G. Köbrich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 473.
- [31] T. Ruffer, C. Bruhn, A. H. Maulitz, D. Ströhl, D. Steinborn, *Organometallics* **2000**, *19*, 2829.
- [32] D. Seebach, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 487.
- [33] a) T. Durst, R. R. Fraser, M. R. McClory, R. B. Swingle, R. Viau, Y. Y. Wigfield, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 2148. b) T. Durst, R. Viau, M. R. McClory, *J. Am. Chem.*

- Soc.* **1971**, 93, 3077. c) J. F. Biellmann, J. J. Vicens, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 2915. d) J. F. Biellmann, J. J. Vicens, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 467. e) G. Chassaing, R. Lett, A. Marquet, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 471. f) G. Demailly, C. Greck, G. Sol-ladie, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4113. g) T. Sato, T. Itoh, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5677. h) S. G. Pyne, G. Boche, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2663. i) H. Sakuraba, S. Ushiki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5349. j) M. Higaki, M. Goto, A. Ohno, *Heteroatom. Chem.* **1990**, 1, 181. k) A. Ohno, M. Higaki, M. Okamura, *Heteroatom. Chem.* **1992**, 3, 513. l) S. Kusuda, Y. Ueno, T. Toru, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1045. m) S. Nakamura, H. Takemoto, Y. Ueno, T. Toru, T. Kakumoto, T. Hagiwara, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 469. n) E. Cadoni, M. Arca, M. Usai, C. Fattuoni, E. Perra, M. G. Cabiddu, S. De Montis, S. Cabiddu, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6349.
- [34] G. Boche, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, 28, 277.
- [35] a) S. Wolfe, A. Stolow, L. A. LaJohn, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4071. b) S. Wolfe, A. Stolow, L. A. LaJohn, *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 1470.
- [36] M. Marsch, W. Massa, K. Harms, G. Baum, G. Boche, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 1011.
- [37] F. Shi, M. K. Tse, H. M. Kaiser, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2425.
- [38] Cambridge Structural Database (ConQuest), Version 1.11, Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Cambridge UK 2009.
- [39] a) E. Cances, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 3032. b) B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, 106, 5151. c) M. Cossi, V. Barone, B. Mennucci, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* **1998**, 286, 253.
- [40] a) B. Antalek, *Concepts Magn. Reson.* **2007**, 30A, 219. b) A. Macchioni, G. Ciancaleoni, C. Zuccaccia, D. Zuccaccia, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 479. c) D. Li, I. Keresztes, R. Hopson, P. G. Williard, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 270.
- [41] J. Bernstein, R. E. Davis, L. Shimoni, N.-L. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1555.
- [42] a) G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford 1997. b) T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 48.
- [43] a) R. Lett, G. Chassaing, A. Marquet, *J. Organomet. Chem.* **1976**, 111, C17. b) G. Chassaing, A. Marquet, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1399.
- [44] M. A. Viswamitra, K. K. Kannan, *Nature* **1966**, 209, 2016.
- [45] P. v. R. Schleyer, A. J. Kos, *Tetrahedron* **1983**, 39, 1141.
- [46] A. Ohno, M. Higaki, S. Oka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 1721.
- [47] J. Sandström, *Dynamic NMR Spectroscopy*, Academic Press, New York 1982.
- [48] P. C. Andrews, N. D. R. Barnett, R. E. Mulvey, W. Clegg, P. A. O'Neil, D. Barr, L. Cowton, A. J. Dawson, B. J. Wakefield, *J. Organomet. Chem.* **1996**, 518, 85.
- [49] a) C. H. Heathcock, *Mod. Synth. Methods* **1992**, 6, 1. b) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. Garcia, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 36. c) N. Krause, *Metallorganische Chemie: Selektive Synthesen mit metallorganischen Verbindungen*, 2. Auflage, Spektrum, Berlin 2008.

- [50] a) T. Satoh, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1561. b) T. Satoh, *Heterocycles* **2012**, *85*, 1. c) T. Satoh, *Chem. Rec.* **2004**, *3*, 329. d) T. Satoh, Y. Hayashi, Y. Mizu, K. Yamakawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 1412. e) T. Satoh, Y. Hayashi, Y. Mizu, K. Yamakawa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7181.
- [51] a) A. K. Renfrew, A. D. Philips, A. E. Egger, C. G. Hartinger, S. S. Bosquain, A. A. Nazarov, B. K. Keppler, L. Gonsalvi, M. Peruzzini, P. J. Dyson, *Organometallics* **2009**, *28*, 1165. b) M. G. Mendoza-Ferri, C. G. Hartinger, M. A. Mendoza, M. Groessel, A. E. Egger, R. E. Eichinger, J. B. Mangrum, N. P. Farrell, M. Maruszak, P. J. Bednarski, F. Klein, M. A. Jakupec, A. A. Nazarov, K. Severin, B. K. Keppler, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 916. c) A. F. A. Peacock, P. J. Sadler, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1890. d) I. Berger, M. Hanif, A. A. Nazarov, C. G. Hartinger, R. O. John, M. L. Kuznetsov, M. Groessel, F. Schmitt, O. B. F. Zava, V. B. Arion, M. Galanski, M. A. Jakupec, L. Juillerat-Jeanneret, P. J. Dyson, B. K. Keppler, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9046. e) A. Garza-Ortiz, P. U. Maheswari, M. Siegler, A. L. Spek, J. Reedijk, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 6964. f) M. G. Mendoza-Ferri, C. G. Hartinger, R. E. Eichinger, N. Stolyarova, M. A. Jakupec, A. A. Nazarov, K. Severin, B. K. Keppler, *Organometallics* **2008**, *27*, 2405. g) B. Therrien, G. Suess-Fink, P. Govindaswamy, A. K. Renfrew, P. J. Dyson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3773. h) S. J. Dougan, A. Habtemariam, S. E. McHale, S. Parsons, P. J. Sadler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 11628. i) R. Schuecker, R. O. John, M. A. Jakupec, V. B. Arion, B. K. Keppler, *Organometallics* **2008**, *27*, 6587. j) K. Karidi, J. Reedijk, N. Hadjiliadis, A. Garoufis, *J. Inorg. Biochem.* **2007**, *101*, 1483.
- [52] a) M. J. Clarke, S. Bitler, D. Rennert, M. Buchbinder, A. D. Kelman, *J. Inorg. Biochem.* **1980**, *12*, 79. b) P. Schluga, C. G. Hartinger, A. Egger, E. Reisner, M. Galanski, M. A. Jakupec, B. K. Keppler, *Dalton Trans.* **2006**, *14*, 1796.
- [53] L. Helm, A. E. Merbach, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *187*, 151.
- [54] G. Marcon, A. Casini, P. Mura, L. Messori, A. Bergamo, P. Orioli, *Met.-Based Drugs* **2000**, *7*, 195.
- [55] a) A. Casini, F. Edafe, M. Erlandsson, L. Gonsalvi, A. Ciancetta, N. Re, A. Ienco, L. Messori, M. Peruzzini, P. J. Dyson, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 5556. b) Z. Liu, A. Habtemariam, A. M. Pizarro, S. A. Fletcher, A. Kisova, O. Vrana, L. Salassa, P. C. A. Bruijninx; G. J. Clarkson, V. Brabec, P. J. Sadler, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3011.
- [56] S. Schäfer, I. Ott, R. Gust, W. S. Sheldrick, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *19*, 3034.
- [57] a) Z. Liu, L. Salassa, A. Habtemariam, A. M. Pizarro, G. J. Clarkson, P. J. Sadler, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 5777. b) Z. Liu, A. Habtemariam, A. M. Pizarro, G. J. Clarkson, P. J. Sadler, *Organometallics* **2011**, *30*, 4702.
- [58] M. Valderrama, R. Contreras, D. Boys, *Polyhedron* **1997**, *16*, 1811.
- [59] P. Skehan, R. Storeng, D. Scudiero, A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J. T. Warren, H. Bokesch, S. Kenney, M. R. Boyd, *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, *82*, 1107.
- [60] X.-L. Yang, A. H.-J. Wang, *Pharmacol. Ther.* **1999**, *83*, 181.

- 
- [61] a) H. Chen, J. A. Parkinson, R. E. Morris, P. J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 173. b) A. C. G. Hotze, E. P. L. van der Geer, S. E. Caspers, H. Kooijman, A. L. Spek, J. G. Haasnoot, J. Reedijk, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 4935. c) G. Jaouen, *Bioorganometallics*, 1. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim 2006.
- [62] a) C. S. Allardyce, P. J. Dyson, *Platinum Met. Rev.* **2001**, *45*, 62. b) A. R. Timerbaev, C. G. Hartinger, S. S. Aleksenko, B. K. Keppler, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2224.
- [63] a) E. S. Antonarakis, A. Emadi, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2010**, *66*, 1. b) A. Bergamo, G. Sava, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 7817. c) W. Go, W. Zheng, Q. Luo, X. Li, Y. Zhao, S. Xiong, F. Wang, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 5328.

**Anhang – Publikationen zur Arbeit**

*Veröffentlichungen als Erstautor und als Anlagen A – G beigelegt:*

- A** G. Ludwig, T. Rüffer, A. Hoppe, T. Walther, H. Lang, S. G. Ebbinghaus, D. Steinborn, *Dalton Trans.* **2013**, Doi:10.1039/C4DT02238F.

"Lithiated Sulfoxides:  $\alpha$ -Sulfinyl Functionalized Carbanions"

- B** G. Ludwig, D. Ströhl, H. Schmidt, D. Steinborn, *Inorg. Chim. Acta*, – submitted –.

"[Li<sub>2</sub>{CH<sub>2</sub>S(O)Ph}<sub>2</sub>(TMEDA)<sub>2</sub>] – An  $\alpha$ -Sulfinyl-Functionalized Methyllithium Carbenoid "

- C** G. Ludwig, G. N. Kaluđerović, M. Bette, M. Block, R. Paschke, D. Steinborn, *J. Bioinorg. Chem.* **2012**, *113*, 77 – 82.

"Highly active neutral ruthenium(II) arene complexes: Synthesis, characterization, and investigation of their anticancer properties"

- D** G. Ludwig, G. N. Kaluđerović, T. Rüffer, M. Bette, M. Korb, M. Block, R. Paschke, H. Lang, D. Steinborn, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 3771 – 3774.

"Cationic arene ruthenium(II) complexes with chelating *P*-functionalized alkyl phenyl sulfide and sulfoxide ligands as potent anticancer agents"

- E** G. Ludwig, S. Mijatović, I. Randjelović, M. Bulatović, D. Miljković, D. Maksimović-Ivanić, M. Korb, H. Lang, D. Steinborn, G. N. Kaluđerović, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 216 – 222.

"Biological activity of neutral and cationic iridium(III) complexes with  $\kappa P$  and  $\kappa P, \kappa S$  coordinated Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>S(O)<sub>x</sub>Ph ( $x = 0-2$ ) ligands"

- F** G. Ludwig, I. Randjelović, D. Maksimović-Ivanić, S. Mijatović, M. Bulatović, D. Miljković, M. Korb, H. Lang, D. Steinborn, G. N. Kaluđerović, *ChemMedChem* **2014**, *9*, 1586 – 1593.

"Anticancer Potential of (Pentamethylcyclopentadienyl)chloridoiridium(III) Complexes Bearing  $\kappa P$  and  $\kappa P, \kappa S$ -Coordinated Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>x</sub>Ph ( $x = 0-2$ ) Ligands"

- G** G. Ludwig, M. Mojić, D. Steinborn, M. Bulatović, S. Mijatović, D. Maksimović-Ivanić, G. N. Kaluđerović, – not yet submitted –.

"Biological Potential of Halfsandwich Ruthenium(II)- and Iridium(III) Complexes"

*Weitere Veröffentlichungen im Rahmen der Dissertation.*

G. Ludwig, M. Korb, T. Ruffer, H. Lang, D. Steinborn, *Acta Crystallogr. Sect. E.-Struct Rep. Online* **2012**, 68, m858.

"Chlorido[1-diphenylphosphanyl-3-(phenylsulfanyl)propane- $\kappa^2P,S$ ]( $\eta^5$ -pentamethylcyclopentadienyl)iridium(III) chloride monohydrate"

G. Ludwig, M. Block, C. Wagner, D. Steinborn, *Acta Crystallogr. Sect. E.-Struct Rep. Online* **2012**, 68, m149.

"[3-Methoxy-1-(phenylsulfanyl)propyl]triphenyltin(IV) benzene 0.17-solvate"



**Lithiated sulfoxides:  $\alpha$ -sulfinyl functionalized carbanions**

Gerd Ludwig <sup>a</sup>, Tobias Rüffer <sup>b</sup>, André Hoppe <sup>a</sup>, Till Walther <sup>a</sup>, Heinrich Lang <sup>b</sup>, Stefan G. Ebbinghaus <sup>a</sup> and Dirk Steinborn <sup>\*a</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Chemistry, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Kurt-Mothes-Straße 2, D-06120 Halle, Germany.*

<sup>b</sup>*Institute of Chemistry, Chemnitz University of Technology, Straße der Nationen 62, D-09107 Chemnitz, Germany.*

**Abstract.** Reactions of alkyl aryl sulfoxides H–CRR'S(O)Ar with n-BuLi–TMEDA (TMEDA = N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine) afforded  $\alpha$ -sulfinyl functionalized alkyl aryl lithium compounds of the type [Li<sub>2</sub>{CRR'S(O)Ar}<sub>2</sub>(TMEDA)<sub>2</sub>] (**1**, R/R' = H/H, Ar = Ph; **2**, R/R' = H/H, Ar = p-Tol; **3**, R/R' = Me/Me, Ar = Ph; **4**, R/R' = H/Ph, Ar = Ph; **5**, R/R' = Me/Ph, Ar = Ph). The compounds were characterized by <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and <sup>7</sup>Li NMR spectroscopy and, except for **5**, by single-crystal X-ray diffraction analyses. In crystals of **1**, **2**, **3** and **4**·Et<sub>2</sub>O dinuclear molecules with four-membered Li<sub>2</sub>O<sub>2</sub> rings were found. There are no Li···C <sub>$\alpha$</sub>  contacts, thus, “free” carbanions are the main structural feature. Reactions of **1–6** (**6**, R/R' = H/Me, Ar = Ph) with benzaldehyde and benzophenone afforded the corresponding sulfoxides of the type ArS(O)CRR'CHPhOH (**1a–6a**) and ArS(O)CRR'CPh<sub>2</sub>OH (**1b–6b**), respectively. The reactions yielding **1a/3a** and **4b/6b** proceeded with high diastereoselectivities. By X-ray diffractometry it has been shown that in the case of **3a** and **4b** the diastereomers consisting of the two enantiomers S<sub>S</sub>R<sub>C</sub> and R<sub>S</sub>S<sub>C</sub> were formed.

DOI: [10.1039/C4DT02238F](https://doi.org/10.1039/C4DT02238F).

**[Li<sub>2</sub>{CH<sub>2</sub>S(O)Ph}<sub>2</sub>(TMEDA)<sub>2</sub>] – An  $\alpha$ -Sulfinyl-Functionalized Methyllithium Carbenoid**

Gerd Ludwig, Dieter Ströhl, Harry Schmidt, Dirk Steinborn

*Institute of Chemistry, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Kurt-Mothes-Straße 2, D-06120 Halle, Germany.*

**Abstract.** The aggregation state of the  $\alpha$ -sulfinyl-functionalized methyllithium compound [Li<sub>2</sub>{CH<sub>2</sub>S(O)Ph}<sub>2</sub>(TMEDA)<sub>2</sub>] (**1**) in solution and its carbenoid reactivity is presented. Temperature dependent NMR measurements of **1** in THF-d<sub>8</sub> revealed the presence of an intermolecular dynamic process (dimer–monomer–dimer equilibrium) with a Gibbs free energy of activation of about 45 kJ/mol. <sup>1</sup>H DOSY NMR measurements exhibited that in THF-d<sub>8</sub> solution the coligands TMEDA are partially cleaved off. Furthermore, the decomposition of **1** in THF-d<sub>8</sub> (room temperature, 96 h) led to the formation of ethylene and PhSSPh. In refluxing toluene **1** decomposed with formation of ethylene, PhSSPh, xylenes, ethylbenzene, *n*-propylbenzene and isopropylbenzene. The dimerizing  $\alpha$ -elimination yielding ethylene and the C–H insertion reactions observed in boiling toluene give proof of a carbenoid reactivity of **1**.

DOI: [10.1016/j.ica.2015.01.034](https://doi.org/10.1016/j.ica.2015.01.034)

## Highly active neutral ruthenium(II) arene complexes: Synthesis, characterization, and investigation of their anticancer properties

Gerd Ludwig<sup>a</sup>, Goran N. Kaluderović<sup>a,b</sup>, Martin Bette<sup>a</sup>, Michael Block<sup>a</sup>, Reinhard Paschke<sup>b</sup>,  
Dirk Steinborn<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Chemistry, Martin Luther University of Halle-Wittenberg, Kurt-Mothes-Straße 2, D-06120 Halle, Germany*

<sup>b</sup>*Biocenter, Martin Luther University of Halle-Wittenberg, Weinbergweg 22, D-06120 Halle, Germany*

**Abstract.** Reactions of  $\omega$ -diphenylphosphino-functionalized alkyl phenyl sulfides  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{SPh}$  ( $n = 1$ , **L1**; 2, **L2**; 3, **L3**), sulfoxides  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{Ph}$  ( $n = 1$ , **L4**; 2, **L5**; 3, **L6**) and sulfones  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{Ph}$  ( $n = 1$ , **L7**; 2, **L8**; 3, **L9**) with the dinuclear chlorido bridged ruthenium(II) complex  $[\{\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Cl}_2\}_2]$  afforded mononuclear ruthenium(II) complexes of the type  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa P\}]$  ( $n/x = 1/0$ , **1**; 2/0, **2**; 3/0, **3**; 1/1, **4**; 2/1, **5**; 3/1, **6**; 1/2, **7**; 2/2, **8**; 3/2, **9**) having the  $\text{P}^{\text{O}}\text{S}(\text{O})_x$  ligands  $\kappa P$  coordinated. The complexes were characterized by  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy. The crystal structures of complexes **2**, **7**· $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and **8** were determined by X-ray diffraction analysis. All complexes have been screened for cytostatic activity against cell lines 518A2, 8505C, A253, MCF-7, and SW480. In vitro biological experiments demonstrate that these compounds are active toward the used cell lines. The ruthenium(II) complex  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{SPh-}\kappa P\}]$  (**2**) is the most active compound in the human cancer cell line MCF-7 with the  $\text{IC}_{50}$  value 1.4  $\mu\text{M}$  lower than cisplatin (2.0  $\mu\text{M}$ ).

DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2012.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.04.003)

**Cationic arene ruthenium(II) complexes with chelating *P*-functionalized alkyl phenyl sulfide and sulfoxide ligands as potent anticancer agents**

Gerd Ludwig,<sup>a</sup> Goran N. Kaluderović,<sup>ab</sup> Tobias Ruffer,<sup>c</sup> Martin Bette,<sup>a</sup> Marcus Korb,<sup>c</sup>  
Michael Block,<sup>a</sup> Reinhard Paschke,<sup>b</sup> Heinrich Lang<sup>c</sup> and Dirk Steinborn<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Chemistry, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Kurt-Mothes-Straße 2, D-06120 Halle, Germany*

<sup>b</sup>*Biocenter, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Weinbergweg 22, D-06120 Halle, Germany*

<sup>c</sup>*Institute of Chemistry, Chemnitz University of Technology, Straße der Nationen 62, D-09111 Chemnitz, Germany*

**Abstract.** The synthesis and characterization of cationic ruthenium(II) complexes of the type  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P},\kappa\text{S}}\}][\text{PF}_6]$  ( $n = 1\text{--}3$ ;  $x = 0, 1$ ;  $p\text{-cym} = p\text{-cymene}$ ) are presented. Furthermore, their high biological potential even against cisplatin-resistant tumor cell lines and their structure–activity relationships are discussed.

DOI: [10.1039/C3DT33064H](https://doi.org/10.1039/C3DT33064H)

**Biological activity of neutral and cationic iridium(III) complexes with  $\kappa P$  and  $\kappa P, \kappa S$  coordinated  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{S(O)}_x\text{Ph}$  ( $x = 0-2$ ) ligands**

Gerd Ludwig<sup>a</sup>, Sanja Mijatović<sup>b</sup>, Ivan Randelović<sup>b</sup>, Mirna Bulatović<sup>b</sup>, Djordje Miljković<sup>b</sup>, Danijela Maksimović-Ivanić<sup>b</sup>, Marcus Korb<sup>c</sup>, Heinrich Lang<sup>c</sup>, Dirk Steinborn<sup>a</sup>, Goran N. Kaluderović<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Chemistry, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Kurt-Mothes-Straße 2, D-06120 Halle, Germany*

<sup>b</sup>*Institute for Biological Research "Sinisa Stankovic", University of Belgrade, Bulevar despota Stefana 142, 11060 Belgrade, Serbia*

<sup>c</sup>*Institute of Chemistry, Chemnitz University of Technology, Straße der Nationen 62, D-09111 Chemnitz, Germany*

**Abstract.** Neutral iridium(III) complexes of the type  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{S(O)}_x\text{Ph-}\kappa P\}]$  (**1–3**) with diphenylphosphino-functionalized methyl phenyl sulfides, sulfoxides, and sulfones  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{S(O)}_x\text{Ph}$  ( $x = 0$ , **L1**; 1, **L2**; 2, **L3**) and the cationic complex  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{SPh-}\kappa P, \kappa S\}][\text{PF}_6]$  (**4**) were synthesized and fully characterized analytically and spectroscopically. Furthermore, the structure of **2** was determined by X-ray diffraction analysis. The biological potential of the neutral and cationic iridium(III) complexes was tested *in vitro* against the cell lines 8505C, A253, MCF-7, SW480 and 518A2. Complex  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{S(O)}\text{Ph-}\kappa P\}]$  (**2**), with ligand **L2**  $\kappa P$  coordinated containing a pendent sulfinyl group, is the most active one ( $\text{IC}_{50}$  values of about 3  $\mu\text{M}$ ), thus, with activities comparable to cisplatin. Complex **2** proved to have an even a higher antiproliferative activity than cisplatin against 8505C and SW480 cell lines, used as a model system of highly anaplastic cancers with low sensitivity to conventional chemotherapeutics such as cisplatin. Additional experiments demonstrated that apoptosis and autophagic cell death contribute to the drug's tumoricidal action.

DOI: [10.1016/j.ejmech.2013.08.025](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.08.025)

**Anticancer Potential of (Pentamethylcyclopentadienyl)chloridoiridium(III) Complexes Bearing  $\kappa P$  and  $\kappa P, \kappa S$ -Coordinated  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)}_x\text{Ph}$  ( $x=0-2$ ) Ligands**

Gerd Ludwig<sup>1</sup>, Ivan Randelović<sup>2</sup>, Dr. Danijela Maksimović-Ivanić<sup>2</sup>, Dr. Sanja Mijatović<sup>2</sup>, Mirna Z. Bulatović<sup>2</sup>, Dr. Djordje Miljković<sup>2</sup>, Prof. Marcus Korb<sup>3</sup>, Prof. Dr. Heinrich Lang<sup>3</sup>, Prof. Dr. Dirk Steinborn<sup>1</sup> and Prof. Dr. Goran N. Kaluderović<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Chemistry, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Kurt-Mothes-Straße 2, 06120 Halle (Germany)*

<sup>2</sup>*Institute for Biological Research "Sinisa Stankovic", University of Belgrade, Bulevar despota Stefana 142, 11060 Belgrade (Serbia)*

<sup>3</sup>*Institute of Chemistry, Chemnitz University of Technology, Straße der Nationen 62, 09111 Chemnitz (Germany)*

**Abstract.** Iridium(III) complexes of the type  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)}_x\text{Ph-}\kappa P\}]$  ( $x=0-2$ ; **1-3**) and  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)}_x\text{Ph-}\kappa P, \kappa S\}][\text{PF}_6]$  ( $x=0-1$ ; **4** and **5**) with 3-(diphenylphosphino)propyl phenyl sulfide, sulfoxide, and sulfone ligands  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)}_x\text{Ph}$  were designed, synthesized, and characterized fully, including X-ray diffraction analyses for complexes **3** and **4**. In vitro studies against human thyroid carcinoma (8505C), submandibular carcinoma (A253), breast adenocarcinoma (MCF-7), colon adenocarcinoma (SW480), and melanoma (518A2) cell lines provided evidence for the high biological potential of the neutral and cationic iridium(III) complexes. Neutral iridium(III) complex **5** proved to be the most active, with  $\text{IC}_{50}$  values up to about 0.1  $\mu\text{M}$ , representing activities of up to one order of magnitude higher than cisplatin. Using 8505C cells, apoptosis was shown to be the main mechanism through which complex **5** exerts its tumoricidal action. The described iridium(III) complexes represent potential leads in the search for novel metal-based anticancer agents.

DOI: [10.1002/cmdc.201300479](https://doi.org/10.1002/cmdc.201300479)

## Biological Potential of Halfsandwich Ruthenium(II)- and Iridium(III) Complexes

Gerd Ludwig<sup>a</sup>, Marija Mojić<sup>b</sup>, Dirk Steinborn<sup>a</sup>, Mirna Z. Bulatović<sup>b</sup>, Sanja Mijatović<sup>b</sup>, Danijela Maksimović-Ivanić<sup>b</sup> and Goran N. Kaluđerović<sup>a,1</sup>

<sup>a</sup>Institute of Chemistry, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Kurt-Mothes-Straße 2, D-06120 Halle, Germany

<sup>b</sup>Institute for Biological Research "Sinisa Stankovic", University of Belgrade, Bulevar despota Stefana 142, 11060 Belgrade, Serbia

– Not yet submitted –

### Abstract

*In vitro* studies with the ruthenium(II) complexes of the type  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{-Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa P\}]$  and  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa P, \kappa S\}][\text{PF}_6]$  (**1–4**) and with the analogous iridium(III) complexes of the type  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{-Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa P\}]$  and  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa P, \kappa S\}][\text{PF}_6]$  (**5–8**) revealed the high selectivity toward the cancer cell lines 8505C, A253, MCF-7, SW480 and 518A2. Thus, the cationic ruthenium complex **4** proved to be the most selective one. In case of the neutral and cationic ruthenium complexes **1–4** the caspase-dependent apoptotic cell death was proven as the main cause of the drug's tumoricidal action on 8505C cell line.

*Keywords:* ruthenium(II) complexes, iridium(III) complexes, biological potential.

---

1Corresponding author: G.N. Kaluđerović, Tel.: +49 345 5525678; fax: +49 345 5527028. E-mail: goran.kaluderovic@chemie.uni-halle.de

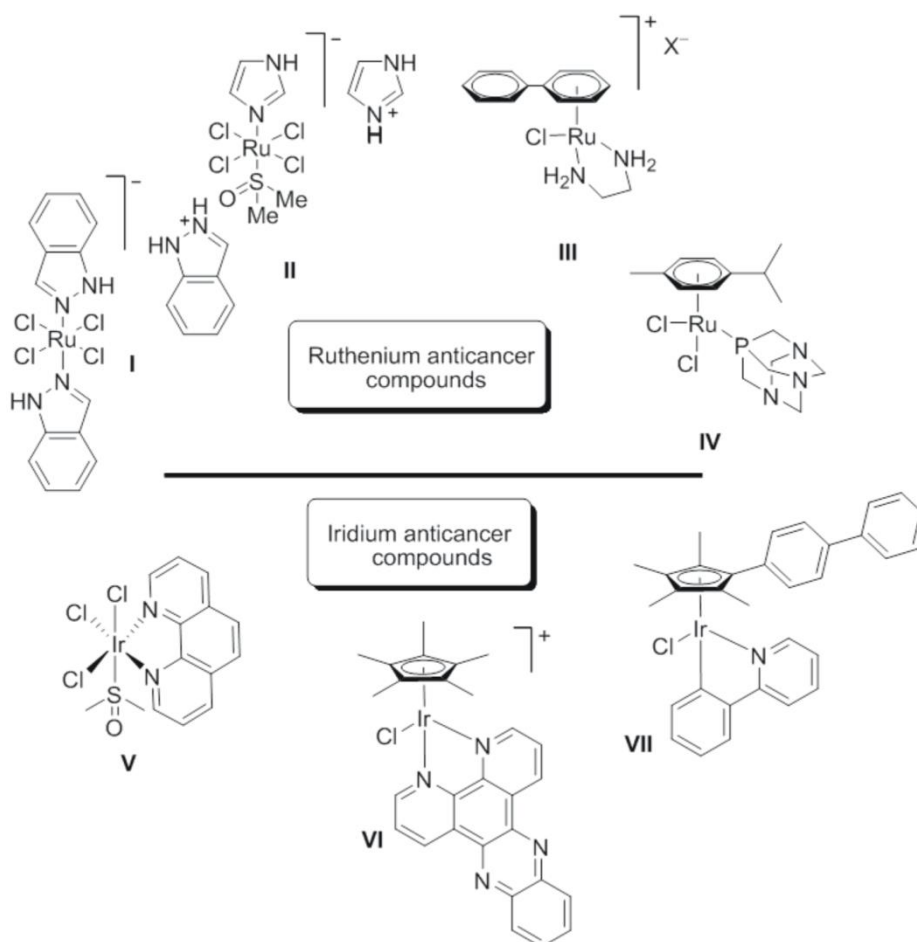
## 1. Introduction

The fascinating field of the bioinorganic chemistry has created a variety of novel metal-based compounds for the therapeutic treatment of cancer [1]. In this regard the discovery of the antiproliferate activity of cisplatin by Rosenberg in 1965 can be stated as initial spark for the therapeutic use of metal complexes as anticancer drugs [2, 3]. Since this time cisplatin is still the standard and prototype for all the metal-based anticancer agents that followed [4]. Despite the success of cisplatin, the dose depending side effects (neuro-, hepato- and nephrotoxicity) as well as the resistance of some carcinomas against different platinum based drugs have limited the clinical application [5–10]. Thus, a wide range of novel transition metal complexes were screened for their antiproliferate activity ( $M = \text{Ti, Au, Ru, \dots}$ ) [11]. Ruthenium-based anticancer agents like the octahedral ruthenium(III) complexes  $[\text{imiH}]\text{trans-}[\text{Ru}(\text{imi-}\kappa\text{N})(\text{dmsO-}\kappa\text{S})\text{Cl}_4]$  (imi = imidazole) and  $[\text{indH}]\text{trans-}[\text{Ru}(\text{ind-}\kappa\text{N})_2\text{Cl}_4]$  (ind = indazole) were established and have reached clinical trials for cancer treatment (type **I** and **II** in Figure 1) [12–17]. Further steps on the field of ruthenium-based anticancer agents were taken by the research groups of Sadler, Dyson and Keppler [18–27]. Thus, *in vitro* studies on the ruthenium(II) complexes of the type  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{Cl}]\text{X}$  ( $\text{N}^{\wedge}\text{N}$  = diamine chelating ligand;  $\text{X} = \text{Cl, PF}_6, \text{BPh}_4$ ; type **III** in Fig. 1) and  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})\text{Cl}_2(\text{PTA})]$  (type **IV**; PTA: 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane) revealed the cytotoxic activity of these complexes [28–30]. In contrast, the development of the iridium-based anticancer agents is until now not yet so advanced [31–38]. This can be, at least in part, attributed to the relatively high kinetic inertness of iridium(III) complexes due to their low-spin  $d^6$  valence electron configuration [39]. Therefore, it is easy to understand that the iridium(III) complexes  $[\text{imiH}]\text{trans-}[\text{Ir}(\text{imi-}\kappa\text{N})(\text{dmsO-}\kappa\text{S})\text{Cl}_4]$  and  $[\text{indH}]\text{trans-}[\text{Ir}(\text{ind-}\kappa\text{N})_2\text{Cl}_4]$  possess no cytotoxic activity [40]. Nevertheless, first promising steps on the field of iridium-based anticancer agents were taken by the research groups of Sheldrick and Sadler. For instance, the ability to decrease the cell viability was proven for the iridium(III) complexes of the type *fac*- $[\text{Ir}(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{dmsO-}\kappa\text{S})\text{Cl}_3]$  ( $\text{N}^{\wedge}\text{N}$  = diimine type ligand as in **V**, Figure 1) [41]. Despite iridium(III) complexes like  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}(\text{X}^{\wedge}\text{Y})]^{n+}$  ( $\text{X}^{\wedge}\text{Y}$  = ethylenediamine, 2,2'-bipyridine, 1,10-phenanthroline) and  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2(\text{PTA})]$  (PTA = 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane) showed nearly no cytotoxicity in the first instance [42, 36] Sheldrick et al. [43] and Sadler et al. [42] found that the functionalization of the bipyridine or phenanthroline ligand and  $\text{C}_5\text{Me}_5$  ligand, respectively, results in an increase of the cytotoxicity (*cf.* Fig. 1, example **VI**). Another possibility to tune the biolog-



ical potential consists in the incorporation of an anionic N<sup>⊖</sup>C ligand instead of the neutral diimine type ligand (complex **VII**, Figure 1) [44, 45].

Previously, our group has reported on neutral and cationic ruthenium(II) and iridium(III) complexes with ω-diphenylphosphino-functionalized alkyl phenyl sulfides, sulfoxides and sulfones that exhibit promising biological potential [46–49]. Here, we report on the biological potential of ruthenium(II) complexes of the type  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P}\}]$  and  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P},\kappa\text{S}\}][\text{PF}_6]$  as well as on the tumoricidal action of these anticancer drugs. Furthermore these ruthenium(II) complexes and the analogous iridium(III) complexes of the type  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P}\}]$  and  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P},\kappa\text{S}\}][\text{PF}_6]$  were tested *in vitro* against lung fibroblasts MRC-5.

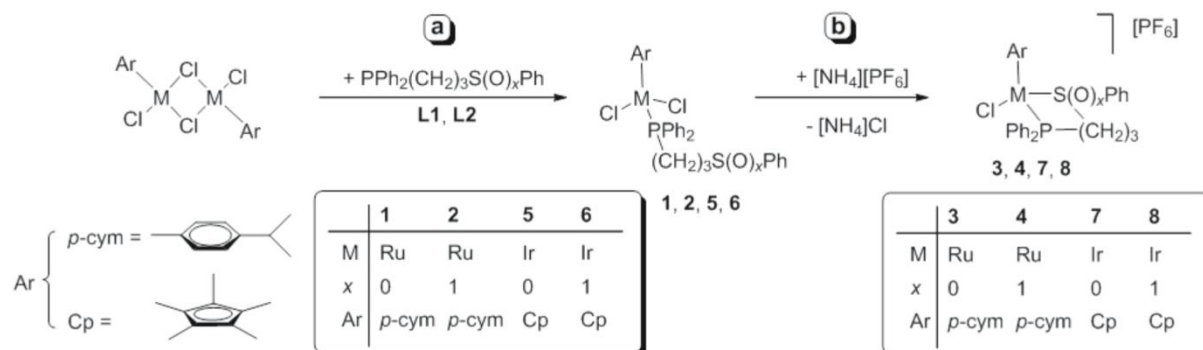


**Figure 1.** Examples of ruthenium- and iridium-based anticancer drugs.

## 2. Results and discussion

### 2.1. Syntheses and characterization

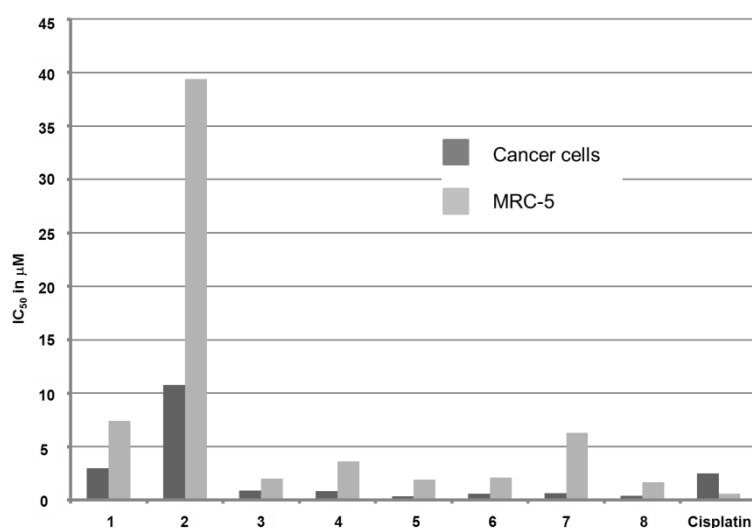
On the basis of our previous studies the neutral ruthenium(II) complexes of the type  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P}\}]$  (**1**, **2**) have been synthesized from the precursor  $[\{\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Cl}_2\}_2]$  and the respective diphenylphosphino-functionalized trimethyl phenyl sulfides and sulfoxides  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_x\text{Ph}$  ( $x = 0$ , **L1**; **1**, **L2**) (Scheme 1, reaction pathway **a**). By means of an chlorido abstraction with  $[\text{NH}_4][\text{PF}_6]$  the cationic ruthenium(II) complexes of the type  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P},\kappa\text{S}\}][\text{PF}_6]$  (**3**, **4**) were gained (Scheme 1, reaction pathway **b**) [46, 47]. The same routine was adapted for the analogous iridium(III) complexes of the types  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P}\}]$  and  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P},\kappa\text{S}\}][\text{PF}_6]$  (**5–8**, cf. Scheme 1) [48, 49]. Based on the  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR results and under consideration of the crystallographicall characterization, the typical half sandwich (“three-legged piano stool”) geometry was confirmed for the neutral and the cationic ruthenium and iridium complexes [46–49].



**Scheme 1.** Synthetic routes to ruthenium(II) and iridium(III) complexes bearing  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P}$  ligand (**1**, **2** and **5**, **6**) and  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P},\kappa\text{S}$  ligand (**3**, **4** and **7**, **8**), respectively.

## 2.2. Biological studies

In our previous studies the cytotoxicity of the mentioned ruthenium and iridium complexes (**1–8**) was measured by SRB assay against the 8505C human thyroid carcinoma, A253 submandibular carcinoma, MCF-7 breast adenocarcinoma, SW480 colon adenocarcinoma, and 518A2 melanoma cell line and the cell viability was estimated after 96 h of action [46, 47, 49, 50]. The  $IC_{50}$  values of complexes **1–8** are listed in Table S1 and the activities of cisplatin are included for comparison. To determine if the growth inhibitory effect of the ruthenium and iridium complexes **1–8** is specific to cancer cells, MRC-5, primary lung fibroblast cells were further used to assess on the toxicity of this compounds. The toxic effect of **1–8** on the MRC-5 cells was evaluated by SRB assay [50]. The selectivity index (SI) results from the quotient  $IC_{50}(\text{MRC-5})/IC_{50}(\text{tumour cell line})$ . In Table 1 the SI of the compounds **1–8** are presented. For all complexes a lower toxicity on lung fibroblasts than on cancer cell lines was determined which can be exemplified by the comparison of the  $IC_{50}$  values (SI) of **1–8** against the cancer cell line MCF-7 and the normal cell line MRC-5. Thus, the SI for the neutral ruthenium(II) complexes are varying from 4 (**1**) to 22 (**2**). The highest selectivity was found for the cationic ruthenium(II) complex **4**, which possesses an up to 25 times higher activity against cancer cell line MCF-7 ( $IC_{50} = 0.14 \mu\text{M}$ ) than against normal cells MRC-5 ( $IC_{50} = 3.60 \mu\text{M}$ ). In case of the neutral and cationic iridium complexes **5–8** the selectivity ranged between 7 and 16 (**5**, SI = 10; **6**, SI = 7; **7**, SI = 16; **8**, SI = 17).



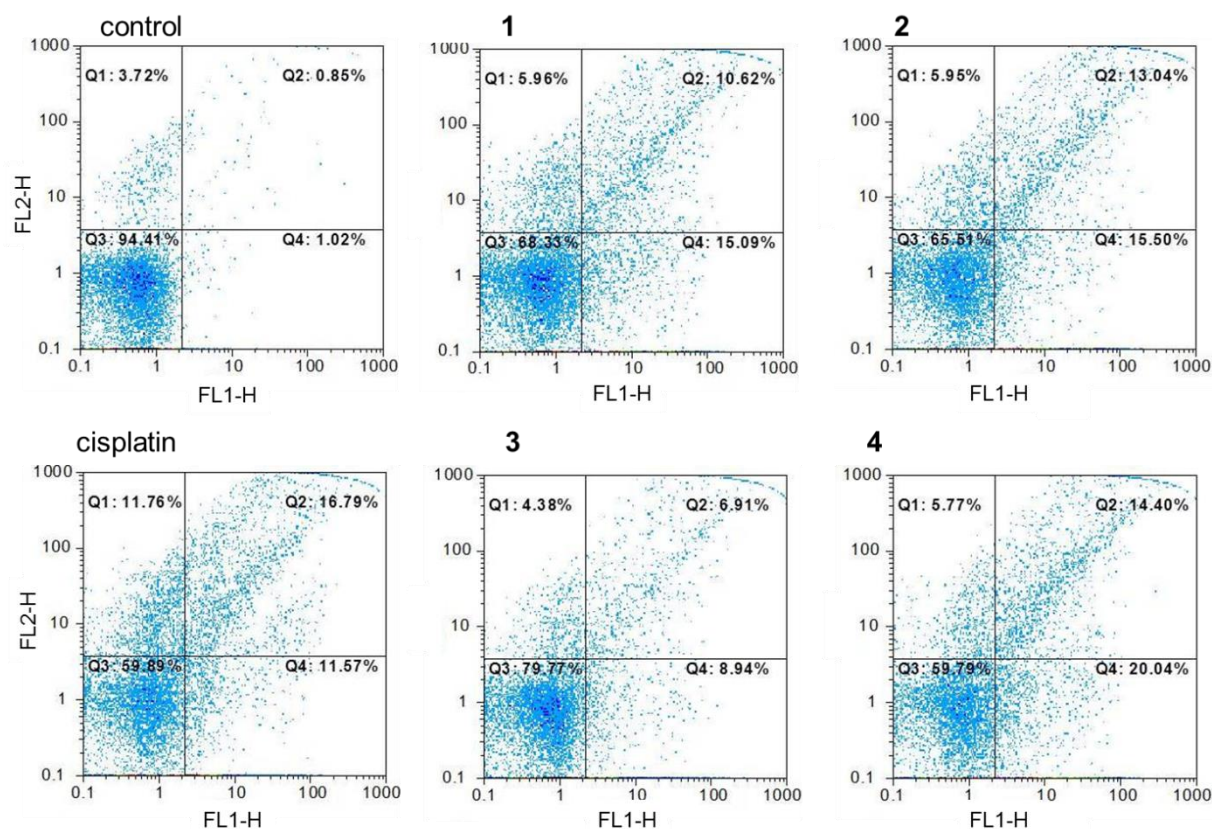
**Figure 2.**  $IC_{50}$  values (in  $\mu\text{M}$ ) of the ruthenium(II) (**1–4**) and iridium(III) complexes (**5–8**) determined on the cancer cell lines (presented are average values from 5 cell lines) and the lung fibroblasts (MCR-5). For comparison the values for cisplatin are given.

**Table 1.** SI, selectivity index, ( $IC_{50}(\text{MRC-5})/IC_{50}(\text{cancer cell line})$ ) of ruthenium(II) and iridium(III) complexes **1–8** in comparison with cisplatin.

Compound	$x^a$	<b>518A2</b>	<b>8505C</b>	<b>A253</b>	<b>MCF-7</b>	<b>SW480</b>
<b>1</b>	0	2.5	2.0	1.9	4.1	2.7
<b>2</b>	1	2.8	3.3	2.8	21.9	3.3
<b>3</b>	0	1.5	1.5	5.4	11.8	1.5
<b>4</b>	1	3.7	3.7	2.9	25.4	4.1
<b>5</b>	0	6.3	9.5	9.5	9.5	3.2
<b>6</b>	1	2.9	3.4	4.1	6.8	2.1
<b>7</b>	0	6.3	12.5	15.6	15.6	6.3
<b>8</b>	1	4.3	5.7	5.7	17.0	1.9
cisplatin		0.4	0.1	0.8	0.3	0.2

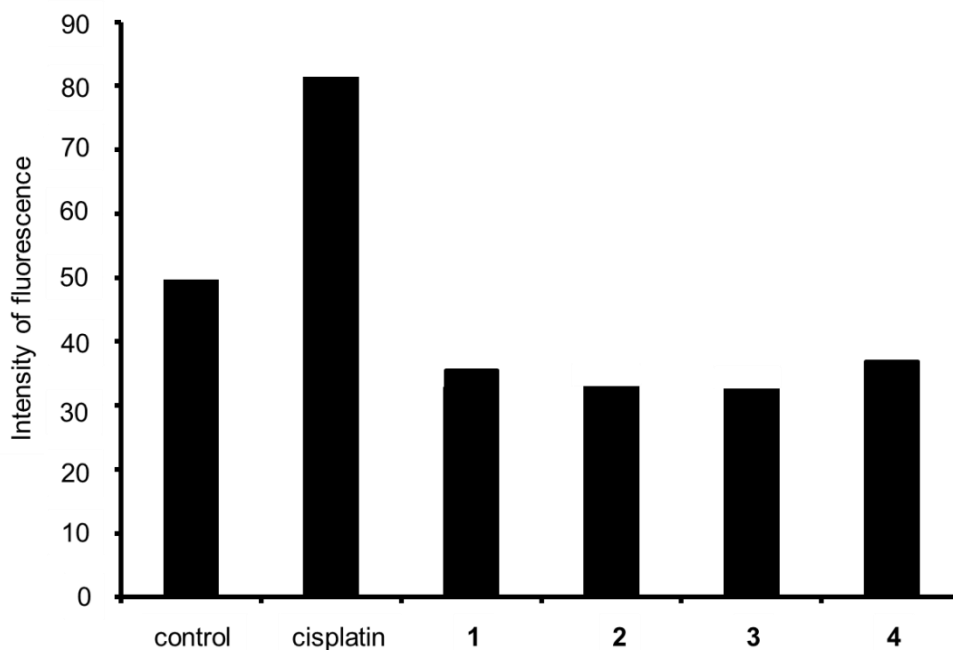
<sup>a</sup> The coordination mode of the ligand is given in parentheses.

To explore the mechanism of action of the neutral and cationic ruthenium complexes **1–4**, 8505C cells were treated with the  $IC_{50}$  dose and increased concentrations ( $2 \times IC_{50}$  dose) of these complexes for 72 h. Then, the presence of early and late apoptotic cells were analyzed by double Annexin-V/PI staining. As can be seen in Fig. S1, in comparison to control (nontreated cells), 72 h treatment with the  $IC_{50}$  dose of **1–4** show nearly no sign of both early apoptotic cells marked by externalization of phosphatidylserin and late apoptotic/necrotic cells stained by both Annexin-V and PI. Nevertheless, in contrast to the non-treated cells (early apoptosis 1.0%, late apoptosis/necrotic cells 0.9%) the accumulation of apoptotic cells was induced through increased concentrations ( $2 \times IC_{50}$  dose) of the ruthenium(II) complexes **1–4** (early apoptotic **1** 15.1%, **2** 15.5%, **3** 8.9%, **4** 20.0%; late apoptotic/necrotic cells **1** 10.6%, **2** 13.0%, **3** 6.9%, **4** 14.4%; *cf.* Figure 3). Furthermore, when the 8505C cells were treated with the  $IC_{50}$  dose of the complexes **1–4** only in the case of **4** enhanced activation of caspases was detected (*cf.* Figure S2). In so far as the doubled concentration of the  $IC_{50}$  value of the ruthenium(II) complexes was applied, an elevated caspase activity after treatment of 8505C cells has been confirmed (*cf.* Figure S2). An autophagic process was not intensified in comparison to nontreated controls, even as the 8505C cells were applied with the  $2 \times IC_{50}$  concentrations of complexes **1–4**, indicating that an autophagic process is not involved in drugs action neither in protective nor destructive manner. (*cf.* Figure S3). In comparison with the results for the iridium(III) complex **8** it is obvious that the iridium compound is superior to the analogous ruthenium complex. This is due to the fact that apoptosis is much faster induced by the iridium complex **8** after treatment with the  $IC_{50}$  dose for 48h [49]. Superior potential of this iridium complex is further proven through the activation of caspases after 48h exposure of the 8505C cells to the  $IC_{50}$  dose of **8** [49].



**Figure 3.** The effect of ruthenium(II) complexes **1–4** on malignant cell death. 8505C cells were exposed to  $2 \times IC_{50}$  doses of compound **1–4** and apoptosis was evaluated by Annexin V-FITC/PI assay.

First attempts with the iridium(III) complexes  $[Ir(\eta^5-C_5Me_5)Cl_2\{Ph_2PCH_2S(O)Ph-\kappa P\}]$  and **8** demonstrated, that these iridium complexes tend to decrease level of free radicals (ROS – reactive oxygen species and RNS – reactive nitrogen species) in 8505C cells [48, 49]. With an attempt to explore the involvement of oxidative stress in the cytotoxicity of the ruthenium(II) complexes **1–4**, cells were stained with specific dye DHR (dihydrorhodamine 123) which became fluorescent in contact with reactive oxygen (ROS) and nitrogen species (RNS). The cumulative effect was measured after 48 h of exposure to **1–4**. In contrast to cisplatin, decreased level of free radicals were determined upon the treatment with all ruthenium(II) complexes (Figure 4). The observed phenomenon was previously described in thyroid cancer cells treated with proteasome inhibitor (bortezomib) and explained with cell specific response to toxic stimuli [51, 52]. Scavenging of ROS by thyroid cancer cells in response to cytotoxic stimuli could be at least in part assigned to elevated redox protection. Nonetheless, as proven for the iridium(III) complexes  $[Ir(\eta^5-C_5Me_5)Cl_2\{Ph_2PCH_2S(O)Ph-\kappa P\}]$  and **8**, this protection of the cells against oxidative stress did not compromise the effectiveness of the drug but indicated that ROS production is not the cause of drug tumoricidal action.



**Figure 4.** Investigation of the production of ROS (reactive oxygen species) and RNS (reactive nitrogen species) after exposure of 8505C cells to ruthenium(II) complexes 1–4 for 48h.

### 2.3. Conclusion

In this study, ruthenium(II) complexes of the type  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{-Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P}\}]$  and  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P,}\kappa\text{S}\}][\text{PF}_6]$  as well as iridium(III) complexes of the type  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2\{\text{Ph}_2\text{P-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P}\}]$  and  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}\{\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_x\text{Ph-}\kappa\text{P,}\kappa\text{S}\}][\text{PF}_6]$  with coordinated diphenylphosphino-functionalized trimethyl phenyl sulfide and sulfoxide ligands, were tested for their biological potential. The following conclusions can be drawn:

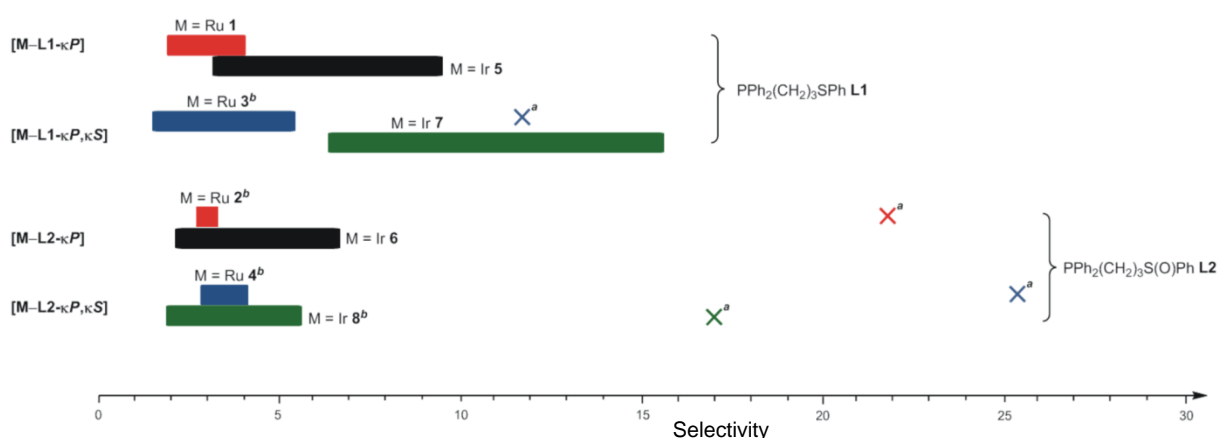
1. In case of the ruthenium compounds complex **4** with a sulfinyl functionalized-ligand possesses the highest selectivity meaning that this complex is 25 times more toxic towards cell line MCF-7 ( $\text{IC}_{50} = 0.14 \mu\text{M}$  [47]) than for the fibroblast ( $\text{IC}_{50} = 3.60 \mu\text{M}$ ). For the iridium(III) complexes the highest selectivity was detected for complex **8** against the cancer cell line MCF-7 ( $F = 17$ ;  $\text{IC}_{50}(\text{MCF-7}) = 0.10 \mu\text{M}/\text{IC}_{50}(\text{MRC-5}) = 1.70 \mu\text{M}$ ). The graphical comparison is revealed in Figure 5.

2. The iridium(III) complexes **5** and **7** with a coordinated sulfide-functionalized ligand showed an up to eight times higher selectivity on all cell lines than the analogous ruthenium(II) complexes **1** and **3**. The same tendency was not retrieved for the comparison of the iridium(III) complexes **6** and **8** with a sulfoxide-functionalized ligand and the analogous the ruthenium(II) complexes **2** and **4** (*cf.* Figure 5).

3. A direct correlation between the selectivity towards the cancer cell lines and the oxidation state of the sulfur ( $-\text{SPh}$  vs.  $-\text{S(O)Ph}$ ) in the ligands was observed. Thus, the ruthenium(II) complexes **2** and **4** with the pendant sulfoxide group exhibited an up to five times higher selectivity comparison with complexes **1** and **3**. The reverse tendency was observed for the analogous iridium(III) complexes (**5** vs. **6** and **7** vs. **8**; cf. Figure 5).

4. In comparison of the results of the biological experiments for the ruthenium(II) complexes (**1–4**) and the iridium(III) complexes (**5–8**), it is important to note that the iridium complexes are superior to the ruthenium complexes. Namely, the time kinetic of Ir complex **8** tumoricidal action is remarkably higher [49].

Summing up, *in vitro* tests revealed that for both the ruthenium(II) complexes **1–4** as well as the iridium(III) complexes **5–8** a selectivity towards all tested cancer cell lines was established. Moreover, experiments performed on cell line 8505C confirmed the relevance of the caspase-dependent apoptosis for drugs tumoricidal action. It should be pointed out that ROS are not responsible for the ruthenium(II) complexes **1–4** tumoricidal action since they significantly decreased the level of free radicals.



**Figure 5.** Range of the selectivity (based on the values for the five cancer cell lines and the MRC-5 cell line under investigation) of the ruthenium(II) complexes **1–4** ( $[\text{Ru}] = \text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Cl}_x$ ;  $x = 1, 2$ ) and of the related iridium(III) complexes **5–8** ( $[\text{Ir}] = \text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_x$ ;  $x = 1, 2$ ).

<sup>a</sup> Selectivity of **2**, **3**, **4** and **8** against cell line MCF-7. <sup>b</sup> Selectivity of **2**, **3**, **4** and **8** against the four cell lines 518A2, 8505C, A253 and SW 480.

### 3. Experimental

#### 3.1 General Comments

*Reagents and cells.* Fetal calf serum (FCS), RPMI-1640, phosphate-buffered saline (PBS), dimethyl sulfoxide (DMSO), and propidium iodide (PI) were obtained from Sigma (St. Louis, MO). Annexin V-FITC (AnnV) was from Biotium (Hayward, CA). Acridin orange (AO) was from Labo-Moderna (Paris, France). Apostat was purchased from R&D (R&D Systems, Minneapolis, MN USA). Human thyroid carcinoma 8505C, submandibular gland carcinoma A253, breast adenocarcinoma MCF7, melanoma 518A2 and colon cancer SW480 were from ATCC. Cells are routinely maintained in HEPES-buffered RPMI-1640 medium supplemented with 10% FCS, 2 mM l-glutamine, 0.01% sodium pyruvate, and antibiotics (culture medium) at 37 °C in a humidified atmosphere with 5% CO<sub>2</sub>. After standard trypsinization, cells were seeded at  $1 \times 10^3 - 2.5 \times 10^3$  / well in 96-well plates for viability determination and  $1.5 \times 10^5$  / well in 6-well plate for flow cytometry.

*3.2 Determination of cell viability by sulphorhodamine assay (SRB).* The viability of adherent viable cells was measured by SRB assay [50]. Cells were exposed to a wide range of doses of the drugs for 96 h and then fixed with 10% of TCA for 2 h at 4 °C. After fixation, cells were washed in distilled water, stained with 0.4% SRB solution 30 min at RT, washed and dried overnight. The dye was dissolved in 10 mM TRIS Buffer and the absorbance was measured at 540 nm with the reference wavelength at 640 nm. Results are expressed as percentage of control that was arbitrarily set to 100%.

*3.3 AnnexinV-FITC/PI, AO staining and Caspase detection.* Cells were exposed to IC<sub>50</sub> and the 2×IC<sub>50</sub> dose of **1–4** for 72 h. After trypsinization cells were stained with AnnV-FITC/PI (Biotium, Hayward, CA) or Apostat according to the manufacturer's instruction. Alternatively, cells were stained with solution of 100 μM AO 15 min at 37°C. Cells were analysed with CyFlow® Space Partec with Partec FloMax® software.

*3.4 Measurement of ROS Generation.* The production of reactive oxygen and nitrogen species was determined by redox-sensitive dye, dihydrorhodamine 123 (DHR). The cells were stained with 1 μM DHR for 20 min before treatment with **1–4**. After 48 h incubation, cells were detached, washed in PBS, and the fluorescence intensity was analysed with a CyFlow® Space Partec using Partec FloMax® software.



## Acknowledgments

G. L. gratefully acknowledges financial support from Graduiertenförderung des Landes Sachsen-Anhalt. The authors (University of Belgrade) would like to acknowledge financial support from the Ministry of Science and Technological Development of the Republic of Serbia (Grant No. 173013).

## References

- [1] G. Jaouen, *Bioorganometallics*, 1<sup>st</sup> edn. Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- [2] B. Rosenberg, L. van Camp, T. Krigas, *Nature* 205 (1965) 698–699.
- [3] B. Rosenberg, L. van Camp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature* 222 (1969) 385–386.
- [4] B. Lippert, *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, 1<sup>st</sup> edn. Wiley-VCH, Weinheim, 1999.
- [5] G. Chu, *J. Biol. Chem.* 269 (1994) 787–790.
- [6] E. Wong, C. M. Giandomenico, *Chem. Rev.* 99 (1999) 2451–2466.
- [7] M. Galanski, M. A. Jakupec, B. K. Keppler, *Curr. Med. Chem.* 12 (2005) 2075–2094.
- [8] S. H. v. Rijt, P. J. Sadler, *Drug Discovery Today* 14 (2009) 1089–1097.
- [9] M. J. Clarke, F. Zhu, D. R. Frasca, *Chem. Rev.* 99 (1999) 2511–2534.
- [10] Z. Guo, P. J. Sadler, *Angew. Chem., Int. Ed.* 38 (1999) 1512–1531.
- [11] J. C. Dabrowiak, *Metals in Medicine*, 1<sup>st</sup> edn. Wiley-VCH, Weinheim, 2009.
- [12] M. Cocchietto, G. Sava, *Pharmacol. Toxicol.* 87 (2000) 193–197.
- [13] G. Sava, A. Bergamo, *Int. J. Oncol.* 17 (2000) 353–365.
- [14] R. Gagliardi, G. Sava, S. Pacor, G. Mestroni, E. Alessio, *Clin. Exp. Metastasis* 12 (1994) 93–100.
- [15] C. G. Hartinger, S. Zorbas-Seifried, M. A. Jakupec, B. Kynast, H. Zorbas, B. K. Keppler, *J. Inorg. Biochem.* 100 (2006) 891–904.

- [16] J. M. Rademaker-Lakhai, D. van den Bongard, D. Pluim, J. H. Beijnen, J. H. M. Schellens, *Clin. Cancer Res.* 10 (2004) 3717–3727.
- [17] M. A. Jakupec, V. B. Arion, S. Kapitza, E. Reisner, A. Eichinger, M. Pongratz, B. Marian, N. Graf v. Keyserlingk, B. K. Keppler, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 43 (2005) 595–596.
- [18] K. Renfrew, A. D. Philips, A. E. Egger, C. G. Hartinger, S. Sylvain, A. A. Nazarov, B. K. Keppler, L. Gonsalvi, M. Peruzzini, P. J. Dyson, *Organometallics* 28 (2009) 1165–1172.
- [19] M. G. Mendoza-Ferri, C. G. Hartinger, M. A. Mendoza, M. Groessl, A. E. Egger, R. E. Eichinger, J. B. Mangrum, N. P. Farrell, M. Maruszak, P. J. Bednarski, F. Klein, M. A. Jakupec, A. A. Nazarov, K. Severin, B. K. Keppler, *J. Med. Chem.* 52 (2009) 916–925.
- [20] A. F. A. Peacock, P. J. Sadler, *Chem. Asian J.* 3 (2008) 1890–1899.
- [21] I. Berger, M. Hanif, A. A. Nazarov, C. G. Hartinger, R. O. John, M. L. Kuznetsov, M. Groessl, F. Schmitt, O. B. F. Zava, V. B. Arion, M. Galanski, M. A. Jakupec, L. Juillerat-Jeanneret, P. J. Dyson, B. K. Keppler, *Chem. Eur. J.* 14 (2008) 9046–9057.
- [22] A. Garza-Ortiz, P. U. Maheswari, M. Siegler, A. L. Spek, J. Reedijk, *Inorg. Chem.* 47 (2008) 6964–6973.
- [23] M. G. Mendoza-Ferri, C. G. Hartinger, R. E. Eichinger, N. Stolyarova, K. Severin, M. A. Jakupec, A. A. Nazarov, B. K. Keppler, *Organometallics* 27 (2008) 2405–2407.
- [24] B. Therrien, G. Suess-Fink, P. Govindaswamy, A. K. Renfrew, P. J. Dyson, *Angew. Chem. Int. Ed.* 47 (2008) 3773–3776.
- [25] S. J. Dougan, A. Habtemartam, S. E. McHale, S. Parsons, P. J. Sadler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105 (2008) 11628–11633.
- [26] R. Schuecker, R. O. John, M. A. Jakupec, V. B. Arion, B. K. Keppler, *Organometallics* 27 (2008) 6587–6595.
- [27] K. Karidi, J. Reedijk, N. Hadjiliadis, A. Garoufis, *J. Inorg. Biochem.* 101 (2007) 1483.
- [28] R. E. Morris, R. E. Aird, P. d. S. Murdoch, H. Chen, J. Cummings, N. D. Hughes, S. Parsons, A. Parkin, G. Boyd, D. I. Jodrell, P. J. Sadler, *J. Med. Chem.* 44 (2001) 3616–3621.
- [29] R. E. Aird, J. Cummings, A. A. Ritchie, M. Muir, R. E. Morris, H. Chen, P. J. Sadler, D. I. Jodrell, *Br. J. Cancer* 86 (2002) 1652–1657.

- [30] C. S. Allardyce, P. J. Dyson, D. J. Ellis, S. L. Heath, *Chem. Commun.* (2001) 1396–1397.
- [31] S. J. Lucas, R. M. Lord, R. L. Wilson, R. M. Phillips, V. Sridharan, P. C. McGowan, *Dalton Trans.* 41 (2012) 13800–13802.
- [32] K. K. W. Lo, K. Y. Zhang, *RSC Advances* 2 (2012) 12069–12083.
- [33] Y. Geldmacher, M. Oleszak, W. S. Sheldrick, *Inorg. Chim. Acta* 393 (2012) 84–102.
- [34] H. Amouri, J. Moussa, A. K. Renfrew, P. J. Dyson, M. N. Rager, L.-M. Chamoreau, *Angew. Chem., Int. Ed.* 49 (2010) 7530–7533.
- [35] S. Wirth, C. J. Rohbogner, M. Cieslak, J. Kazmierczak-Baranska, S. Donevski, B. Nawrot, I. P. Lorenz, *J. Biol. Inorg. Chem.* 15 (2010) 429–440.
- [36] A. Casini, F. Edafe, M. Erlandsson, L. Gonsalvi, A. Ciancetta, N. Re, A. Ienco, L. Messori, M. Peruzzini, P. J. Dyson, *Dalton Trans.* 39 (2010) 5556–5563.
- [37] M. Gras, B. Therrien, G. Süß-Fink, A. Casini, F. Edafe, P. J. Dyson, *J. Organomet. Chem.* 695 (2010) 1119–1125.
- [38] C. G. Hartinger, *Angew. Chem., Int. Ed.* 49 (2010) 8304–8305.
- [39] L. Helm, A. E. Merbach, *Coord. Chem. Rev.* 187 (1999) 151–181.
- [40] G. Marcon, A. Casini, P. Mura, L. Messori, A. Bergamo, P. Orioli, *Metal-Based Drugs* 7 (2000) 195–200.
- [41] Y. Geldmacher, I. Kitanovic, H. Alborzina, K. Bergerhoff, R. Rubbiani, P. Wefelmeier, A. Prokop, R. Gust, I. Ott, S. Wölfl, W. S. Sheldrick, *ChemMedChem* 6 (2011) 429.
- [42] Z. Liu, A. Habtemariam, A. M. Pizarro, S. A. Fletcher, A. Kisova, O. Vrana, L. Salassa, P. C. A. Bruijninx; G. J. Clarkson, V. Brabec, P. J. Sadler, *J. Med. Chem.* 54 (2011) 3011–3026.
- [43] S. Schäfer, I. Ott, R. Gust, W. S. Sheldrick, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2007) 3034–3046.
- [44] Z. Liu, L. Salassa, A. Habtemariam, A. M. Pizarro, G. J. Clarkson, P. J. Sadler, *Inorg. Chem.* 50 (2011) 5777–5783.

- 
- [45] Z. Liu, A. Habtemariam, A. M. Pizarro, G. J. Clarkson, P. J. Sadler, *Organometallics*, 30 (2011) 4702–4710.
- [46] G. Ludwig, G. N. Kaluđerović, M. Bette, M. Block, R. Paschke, D. Steinborn, *J. Inorg. Biochem.* 113 (2012) 77–82.
- [47] G. Ludwig, G. N. Kaluđerović, T. Ruffer, M. Bette, M. Korb, M. Block, R. Paschke, H. Lang, D. Steinborn, *Dalton Trans.* 42 (2013) 3771–3774.
- [48] G. Ludwig, S. Mijatović, I. Randelović, M. Bulatović, D. Miljković, D. Maksimović-Ivanić, M. Korb, H. Lang, D. Steinborn, G. N. Kaluđerović, *Eur. J. Med. Chem.* 69 (2013) 216–222.
- [49] G. Ludwig, I. Randelović, D. Maksimović-Ivanić, S. Mijatović, M. Bulatović, D. Miljković, M. Korb, H. Lang, D. Steinborn, G. N. Kaluđerović, *ChemMedChem* DOI: 10.1002/cmdc.201300479.
- [50] P. Skehan, R. Storeng, D. Scudiero, A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J. T. Warren, H. Bokesch, S. Kenney, M. R. Boyd, *J. Natl. Cancer Inst.* 82 (1990) 1107–1112.
- [51] Z. X. Du, H. Y. Zhang, X. Meng, Y. Guan, H. Q. Wang, *BMC Cancer* 9 (2009) 56.
- [52] Z. X. Du, Y. Yan, H. Y. Zhang, B. Q. Liu, Y. Y. Gao, X. F. Niu, X. Meng, H. Q. Wang, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96 (2011) E763–E771.

## Danksagung

*Meinem sehr verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. D. Steinborn, möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des interessanten Themas und für die gewährte Freiheit bei dessen Bearbeitungen danken. Weiterhin bin ich für stete Diskussionsbereitschaft sowie seine Hinweise und Anregungen beim Anfertigen der Arbeit zu großem Dank verpflichtet. Für die Gewährung eines Forschungsaufenthalts in Spanien möchte ich mich ebenso bedanken.*

*Dem Team um Herrn Dr. G. Kaluderovic danke ich für die durchgeführten Zelltests und die stete Diskussionsbereitschaft, welche einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.*

*Mein besonderer Dank gilt Dr. T. Ruffer für die Anfertigung der Röntgeneinkristallstrukturanalysen und der gewährten Hilfe bei deren Auswertung. Die Diskussionen und die sehr gute Zusammenarbeit haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.*

*Besonderer Dank gilt Herrn M.Sc. A. Hoppe und M.Sc. S. Arlt die im Rahmen Ihrer Masterarbeit mit viel Fleiß Teile des hier vorgestellten Themas bearbeitet haben.*

*Bei den Herren Dr. M. Bette und Dr. C. Wagner bedanke ich mich für die Anfertigung der Röntgeneinkristallstrukturanalysen.*

*Herrn Dr. H. Schmidt danke ich für die immer gewährte Diskussions- und Gesprächsbereitschaft, die mitunter über das Spektrum der Chemie hinausging.*

*Dem NMR-Team um Herrn Dr. D. Ströhl, Frau R. Flächsenhaar und Frau Y. Schiller danke ich für die Erfüllung von diversen Sonderwünschen, der Aufnahme der zahlreichen Spektren, sowie der Möglichkeit diese selbständig aufzunehmen.*

*Für das sehr angenehme Arbeitsklima und die ausgesprochen große Hilfsbereitschaft möchte ich mich bei allen ehemaligen und aktiven Mitgliedern der Arbeitsgruppe um Prof. Steinborn bedanken. Hervorzuheben ist hierbei die kollegiale Zusammenarbeit mit Frau K. Schwarzer, Frau R. Herzog, Herrn Dipl.-Chem. S. Richter, Frau Dipl.-Chem. K. Rühlig, Herrn M.Sc. T. Walther und Herrn M.Sc. D. Edeler. Der Glasbläserei um Herrn T. Schurig und der Feinmechanischen Werkstatt um Herrn Dipl.-Ing. D. Reese danke ich für die Erfüllung meiner zahlreichen Sonderwünsche. Außerdem danke ich allen Mitgliedern des Institutes, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.*

*Für Ihren Rückhalt und Ihr Verständnis, möchte ich Sarah danken. Meinen Eltern und meinen Großeltern sowie meiner Familie möchte ich für die stets gewährte Unterstützung und Ihren Rückhalt an dieser Stelle danken. Ohne sie wäre die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.*

---

**Lebenslauf**

Name	Gerd Ludwig
Geburtsdatum	05.07.1984
Geburtsort	Blankenburg/Harz
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Wohnanschrift	Pfälzer Straße 1, 06108 Halle (Saale)
10/2010 – 10/2014	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg im Arbeitskreis von Prof. Dr. Steinborn
05/2013 – 07/2013	Forschungsaufenthalt bei Dr. Santiago Gomez Ruiz in Madrid (Spanien), Universidad Rey Juan Carlos
10/2005 – 07/2010	Studium der Chemie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Abschluss: Diplom-Chemiker
10/2004 – 06/2005	Zivildienst
08/1999 – 08/2004	Allgemeine Hochschulreife, Gymnasium Wolfen-Stadt

Halle (Saale), 14. November 2014

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, das ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe.

Diese Arbeit wurde bisher an keiner anderen Universität oder Hochschule vorgelegt.

Halle (Saale), 14. November 2014