

# Über die biologischen Eigenschaften von Alkinyl(phosphan)gold(I)-Komplexen\*\*

Andreas Meyer, Christoph P. Bagowski, Malte Kokoschka, Maria Stefanopoulou, Hamed Alborzinia, Suzan Can, Danielle H. Vlecken, William S. Sheldrick, Stefan Wölfl und Ingo Ott\*

Goldkomplexe werden seit einigen Jahrzehnten zur Behandlung von Symptomen der rheumatoïden Arthritis eingesetzt.<sup>[1,2]</sup> In der medikamentösen Therapie werden vorwiegend Gold(I)-Thiolate (z.B. Aurothiomalat oder Auro-nafin) an die Patienten verabreicht. Diese zählen zur Gruppe der Basistherapeutika (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) und werden zur Abschwächung des Fortschreitens der schwerwiegend verlaufenden rheumatischen Erkrankung verwendet. Interessanterweise zeigt diese Gruppe von Metallwirkstoffen in Zellkulturversuchen auch deutliches Potenzial für einen möglichen weiteren Einsatz in der Chemotherapie von Tumorerkrankungen. Zudem konnte das Enzym Thioredoxin-Reduktase (TrxR) neben anderen Biomolekülen als eine kritische Zielstruktur der Substanzwirkung identifiziert werden.<sup>[3-9]</sup> Die intensive Forschung vieler Arbeitsgruppen nach neuen Goldwirkstoffen hat inzwischen zu einer großen Zahl an neuen aktiven Derivaten geführt. Beispiele dafür sind Gold(I)-Verbindungen mit Phosphanen, Thiolaten oder Carbenen als Liganden, sowie Gold(III)-Komplexe.<sup>[3,4,10-12]</sup>

Die Herstellung unter physiologischen Bedingungen stabiler Komplexe ist jedoch ein kritischer Schritt auf der Suche nach neuen aktiven Goldverbindungen.<sup>[13-16]</sup> Eine ausreichende Stabilität der koordinativen Bindungen könnte im Fall von Alkinylgold(I)-Komplexen gegeben sein, welche bisher aufgrund ihrer katalytischen und lumineszierenden Eigenschaften eingesetzt wurden.<sup>[17]</sup> Interessanterweise wurden vor kurzer Zeit erste Arbeiten publiziert, welche diesem Typ von metallorganischen Komplexen ein gutes Potenzial für die Entwicklung neuer Chemotherapeuika gegen Krebs oder Infektionskrankheiten bescheinigen.<sup>[18]</sup> Trotz dieser aussichtsreichen Perspektiven wurden bisher lediglich drei Arbeiten veröffentlicht, die das biologische Potenzial dieser Substanzen thematisieren.<sup>[19-21]</sup>

Hier berichten wir über die Ergebnisse einer Pilotstudie, die das Ziel hatte, das biologische Profil von Alkinyl(phosphan)gold(I)-Komplexen eingehend zu untersuchen. Unsere Experimente zeigen, dass die kritische Zielstruktur TrxR effizient und selektiv gehemmt wird. Dafür scheint die Bindung an Cystein- und Selenocystein-Seitenketten des Enzyms verantwortlich zu sein. Die Aufnahme in Zellen konnte quantitativ bestimmt werden, und Effekte auf den Tumorzellmetabolismus sowie die mitochondriale Atmung konnten erfasst werden. Weiterhin wurden antiangiogene Eigenschaften in Zebrafischembryos beobachtet.

Eine Serie von sechs Alkinylgold-Komplexen (**1-6**, siehe Abbildung 1) wurde synthetisiert, indem die entsprechenden Alkine mit Chlorido(triphenylphosphan)gold(I) umgesetzt wurden. Die Strukturen wurden durch <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- und <sup>31</sup>P-NMR- sowie IR-Spektroskopie bestätigt und ihre hohe Reinheit durch Elementaranalyse bestimmt (siehe die Hintergrundinformationen). Das Verschwinden des Signals für das Alkin-Proton im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Liganden ist beispielsweise ein deutliches Indiz für die Bildung der Komplexe. Die erhaltenen Zielstrukturen sind gut löslich in organischen Lösungsmitteln wie Chloroform, Dichlormethan oder Dimethylformamid (DMF). Zur Durchführung der biologischen Versuche wurden die Verbindungen als Stammlösungen in DMF angesetzt und mit den jeweiligen Versuchsmedien oder Puffern verdünnt.

Mit MCF-7-Brustkrebszellen und HT-29-Kolonkarzinomzellen durchgeführte Zellproliferationstests bestätigten die starke zellwachstumshemmende Aktivität der Komplexe **1-6** (siehe Tabelle 1), wobei die erhaltenen IC<sub>50</sub>-Werte zwischen 0.8 und 12.0 µm vergleichbar waren mit der Aktivität von etablierten Zytostatika wie Cisplatin oder 5-Fluoruracil oder früher untersuchten Chlorido(phosphan)gold(I)-Ver-

[\*] A. Meyer, Prof. Dr. I. Ott

Institut für Medizinische und Pharmazeutische Chemie  
Technische Universität Braunschweig  
Beethovenstraße 55, 38106 Braunschweig (Deutschland)  
E-Mail: ingo.ott@tu-bs.de  
Homepage: <http://www.pharmchem.tu-bs.de/forschung/ott/>

Prof. Dr. C. P. Bagowski  
Klinik für Innere Medizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald  
Friedrich-Löffler-Straße 23a, 17475 Greifswald (Deutschland)

Dr. M. Kokoschka  
Zentrum für Elektrochemie, Ruhr-Universität Bochum  
44780 Bochum (Deutschland)

Dr. M. Stefanopoulou, Prof. Dr. W. S. Sheldrick  
Lehrstuhl für Analytische Chemie, Ruhr-Universität Bochum  
44780 Bochum (Deutschland)

Dr. H. Alborzinia, S. Can, Prof. Dr. S. Wölfl  
Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 364, 69120 Heidelberg (Deutschland)

M. Sc. D. H. Vlecken  
Institute of Biology, Department of Molecular and Cellular Biology  
Universität Leiden, AL Leiden (Niederlande)

[\*\*] Unsere Arbeiten wurden dankenswerterweise durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, Projekt FOR630), die EU und das Bundesland NRW im Rahmen von HighTech. NRW finanziell unterstützt.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201202939> zu finden.

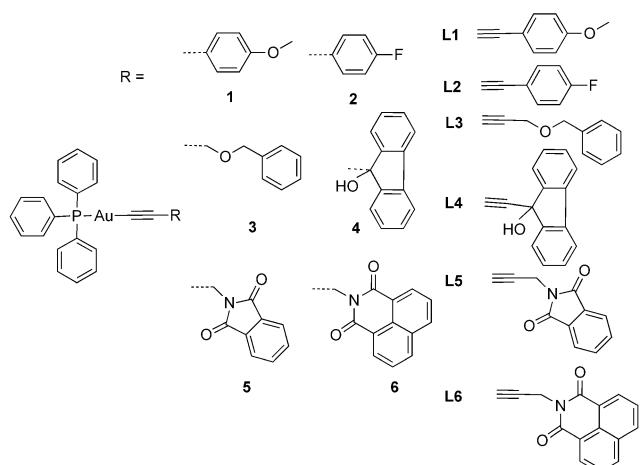


Abbildung 1. Die untersuchten Komplexe 1–6 sowie die Alkine L1–L6.

Tabelle 1: Antiproliferative Aktivität und Enzymhemmung von Alkinylgold(I)-Komplexen und den entsprechenden freien Alkinen berechnet als  $IC_{50}$ -Werte [ $\mu\text{M}$ ] aus 2–3 unabhängigen Experimenten.

	HT-29	MCF-7	TrxR	GR	GR/TrxR <sup>[a]</sup>
<b>L1</b>	> 100	> 100	> 100	> 250	n.a. <sup>[b]</sup>
<b>L2</b>	> 100	> 100	> 100	> 250	n.a. <sup>[b]</sup>
<b>L3</b>	> 100	> 100	> 100	> 250	n.a. <sup>[b]</sup>
<b>L4</b>	> 100	> 100	> 100	> 250	n.a. <sup>[b]</sup>
<b>L5</b>	> 100	> 100	> 100	> 250	n.a. <sup>[b]</sup>
<b>L6</b>	> 100	> 100	> 100	> 250	n.a. <sup>[b]</sup>
<b>1</b>	5.0 ± 0.3	1.0 ± 0.2	0.045 ± 0.034	10.3 ± 4.4	228
<b>2</b>	1.6 ± 0.7	2.2 ± 0.4	0.359 ± 0.054	19.3 ± 7.9	54
<b>3</b>	5.2 ± 1.5	0.8 ± 0.5	0.047 ± 0.007	19.1 ± 6.0	406
<b>4</b>	2.3 ± 1.2	3.8 ± 0.1	1.400 ± 0.251	65.7 ± 6.7	47
<b>5</b>	4.5 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.423 ± 0.113	14.9 ± 11.9	35
<b>6</b>	12.0 ± 3.5	2.2 ± 0.6	0.337 ± 0.113	31.1 ± 7.0	92

[a] Verhältnis der Hemmung der GR zur Hemmung der TrxR. [b] n.a.: nicht anwendbar.

bindungen.<sup>[22,23]</sup> Die freien Alkinliganden **L1–L6** wurden als Negativkontrollen in die Versuche mit einbezogen und waren wie zu erwarten inaktiv.

Um den Einfluss der Aufnahme der Substanzen in die Zellen zu untersuchen, wurde der Goldgehalt von HT-29- und MCF-7-Zellen, die für einen Zeitraum von 6 Stunden mit 5.0  $\mu\text{M}$  der Komplexe behandelt wurden, durch hochauflösende Atomabsorptionsspektroskopie (high resolution continuum source atomic absorption spectroscopy, HRCS-AAS) untersucht.<sup>[24]</sup> Diese Experimente wiesen auf eine schnellere Zellanreicherung der Komplexe mit kleineren Alkinylliganden hin (siehe die Hintergrundinformationen für weitere Details), die unterschiedlichen Aktivitäten der Komplexe hinsichtlich der Zellwachstumshemmung (Tabelle 1) konnten dadurch jedoch nicht erklärt werden.

Wie eingangs erwähnt, stellt das Enzym TrxR eine wichtige pharmakologische Zielstruktur für biologisch aktive Goldkomplexe dar und ist in pathophysiologische Prozesse involviert, die unter anderem bei Krebs und bei rheumatischen Erkrankungen von Relevanz sind.<sup>[5,25]</sup>

Neben der wahrscheinlichen Zielstruktur TrxR (aus Ratteleber) wurde die strukturell und funktionell ähnliche Glutathionreduktase (GR, aus Hefe) als Referenz für die Selektivität der Enzymhemmung mit in die Untersuchungen einbezogen. Die effektivste Hemmung konnte mit **1** und **3** erzielt werden, welche  $IC_{50}$ -Werte im niedrig nanomolaren Bereich aufwiesen (siehe Tabelle 1). Die Aktivität der GR wurde erst bei mehr als 200-fach höheren Konzentrationen im mikromolaren Bereich gehemmt. Dies verdeutlicht, dass Alkinylgold(I)-Organometallverbindungen eine enorme Selektivität für TrxR aufweisen, was Ergebnissen der Leitstruktur Auranofin (9 nm gegen TrxR und 15  $\mu\text{M}$  gegen GR im selben Testsystem)<sup>[26]</sup> sehr nahe kommt. Die Komplexe **2**, **5** und **6** waren etwa 8-fach schwächer aktiv gegen TrxR, und für **4** wurden die höchsten  $IC_{50}$ -Werte gegen TrxR erhalten (1.4  $\mu\text{M}$ ). Die unterschiedliche Aktivität (**1**, **3** > **2**, **5**, **6** > **4**) bewirkte jedoch – wie aus Tabelle 1 ersichtlich – keine stärkere Zellwachstumshemmung der Verbindungen **1** und **3** im Vergleich mit **2** und **4–6**. Die freien Alkine **L1–L6** waren wie erwartet inaktiv.

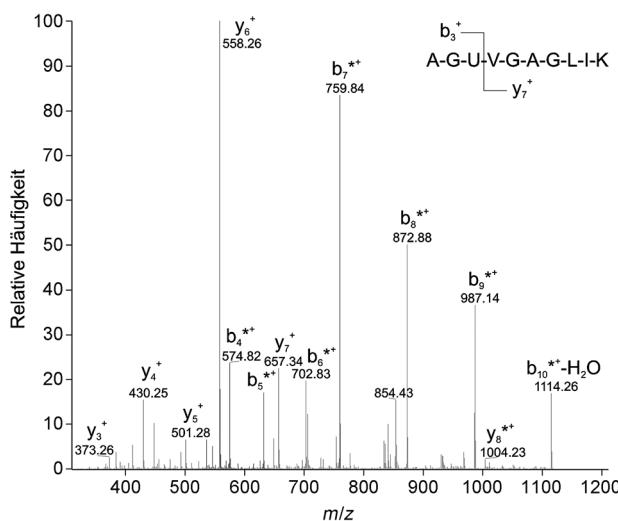
Die Wechselwirkung von Goldkomplexen mit dem aktiven Zentrum der TrxR wird vermutlich durch Ligandenaustauschreaktionen zwischen den an Gold(I) koordinierten Liganden und Cystein/Selenocystein-Seitenketten in der Bindetasche ermöglicht.<sup>[7,27,28]</sup>

Bei den oben beschriebenen Experimenten wurde TrxR für 75 Minuten mit den Komplexen inkubiert um genügend Zeit für Ligandenaustauschreaktionen zuzulassen. Um nun eine mögliche Zeitabhängigkeit der Wechselwirkung zu untersuchen, bestimmten wir die Hemmung der TrxR durch **1** in einer Konzentration nahe dem  $IC_{50}$ -Wert (0.050  $\mu\text{M}$ ) direkt nach Zugabe des Komplexes zum Enzym. In der Tat wies dieses Experiment auf einen zeitabhängigen Prozess hin, zumal die Enzymaktivität nur auf 79(±12)% in Bezug auf eine unbehandelte Kontrolle herabgesetzt wurde. Nach 10 Minuten war die Aktivität auf etwa 50% gesenkt und blieb auch nach längerer Inkubation in etwa bei diesem Wert. Diese Ergebnisse weisen auch darauf hin, dass die Wechselwirkung des Komplexes mit TrxR innerhalb weniger Minuten abläuft.

Aufgrund ihrer überaus starken Effekte gegen TrxR wurden **1** und **3** für eingehendere Untersuchungen ausgewählt. Mithilfe von Dichtefunktionaltheorie wurden die Bindungsdissoziationsenergien (BDE) der strukturell verwandten Komplexe **1–3** berechnet, um die relativen Stabilitäten der Au-C- und Au-P-Bindungen vergleichen zu können.<sup>[29–31]</sup> Die ermittelten BDE liegen für die Au-C-Bindung im Bereich von 270–278 kJ mol<sup>−1</sup> und für die Au-P-Bindung im Bereich von 173–175 kJ mol<sup>−1</sup>. Somit sind beide Bindungstypen aus theoretischer Sicht stabil, wobei die Phosphane die schwächer koordinierten Liganden darstellen. Weitere Schlussfolgerungen hinsichtlich der Kinetik der Wechselwirkung mit der TrxR sind jedoch nicht möglich, da die jeweiligen BDE zwischen den einzelnen Goldkomplexen nur geringe Unterschiede zeigen (siehe die Hintergrundinformationen für Details).

Massenspektrometrische Methoden können dazu eingesetzt werden, Bindungspartner von Biomolekülen zu identifizieren. Anhand des Selenocystein enthaltenden Modell-

peptids Ala-Gly-Sec-Val-Gly-Ala-Gly-Leu-Ile-Lys (AGUV-GAGLIK) wurde eine mögliche Bindung an Selenocystein untersucht. Dazu wurde das Selenopeptid mit den aktivsten TrxR-Hemmstoffen **1** und **3** für 75 Minuten, 24 Stunden bzw. 48 Stunden inkubiert. Die anschließenden MS-Analysen zeigten in allen Fällen Signale für ein Molekülion bei  $m/z$  1133. Dies entspricht einem „nackten“ Goldatom, das an das Peptid gebunden ist. Zusätzliche Signale wurden für die Peptidkoordination durch ein Gold(alkinyl)- sowie ein Gold(triphenylphosphan)-Fragment erhalten. MS/MS-Spektren des Molekülions bei  $m/z$  1133 enthielten entsprechend modifizierte und nichtmodifizierte Serien von  $b^+$ - und  $y^+$ -Fragmentionen und bestätigten den Selenocystein-Rest als dominierende Bindungsstelle für Gold (Abbildung 2).

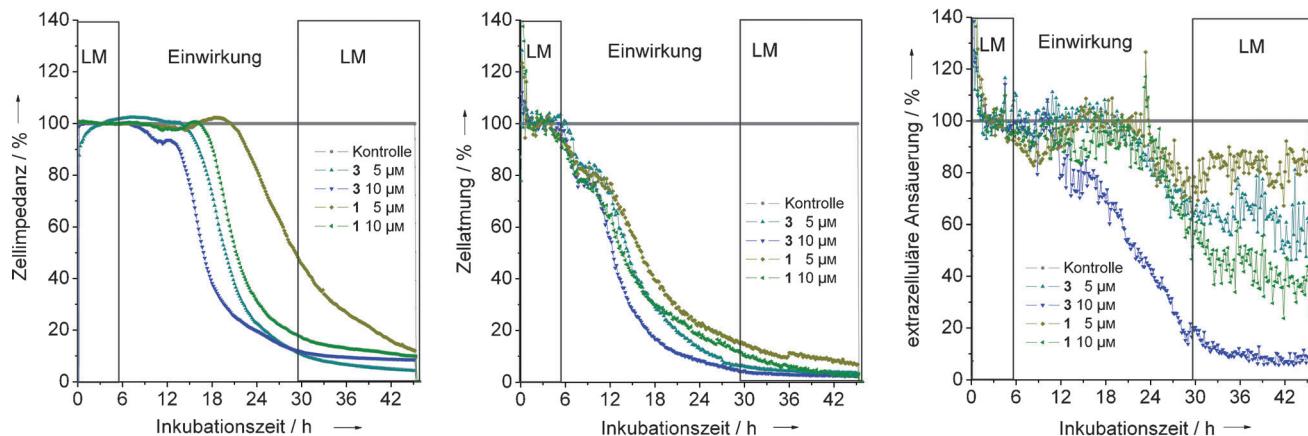


**Abbildung 2.** MS/MS-Spektrum des Molekülions [Peptid + Au] bei  $m/z$  1133, das sich nach der Ionisierung eines 1:1-Gemisches von Komplex **3** mit dem Selenopeptid H-AGUVGAGLIK-OH nach 75 Minuten bei 37°C gebildet hat. Mit einem Stern (\*) gekennzeichnete Signalgruppen entsprechen Spezies mit einem Goldatom. Ähnliche Spektren wurden nach 24 bzw. 48 Stunden Inkubation erhalten sowie auch mit Komplex **1** (siehe die Hintergrundinformationen).

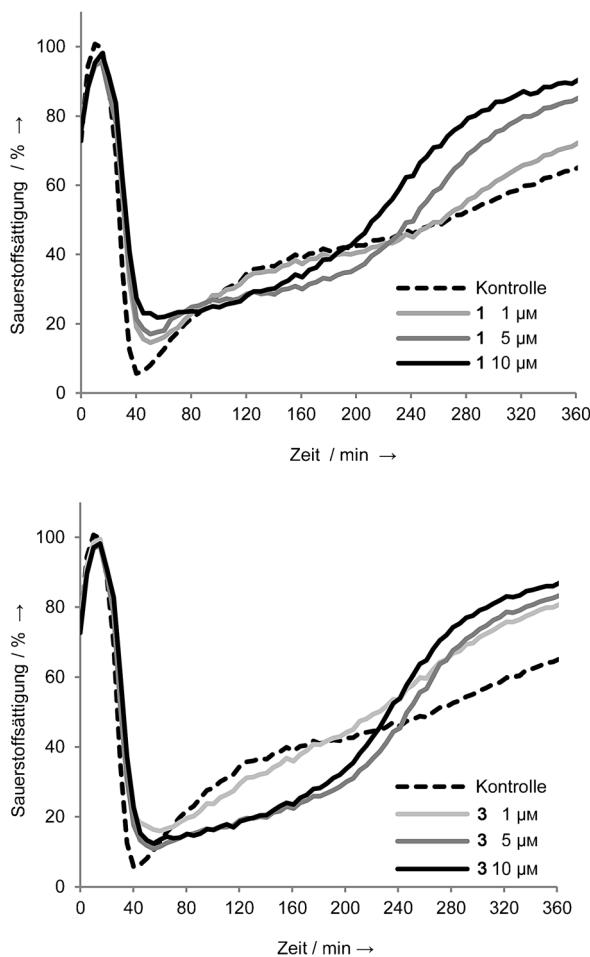
Für die kontinuierliche Beobachtung des Metabolismus von Tumorzellen stehen neuartige Sensorchip-Systeme zur Verfügung. Hier wurden die Effekte von 5 und 10  $\mu\text{M}$  der Komplexe **1** und **3** auf die Zellimpedanz, die Zellatmung und die extrazelluläre Ansäuerung von MCF-7-Zellen ermittelt (Abbildung 3). Eine Verminderung der Zellimpedanz kann sich infolge einer Beeinflussung der Zellmembraneigenschaften (z.B. Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Kontakte, Zelladhäsion) ergeben und spiegelt umfangreichere morphologische Veränderungen wider. Sowohl **1** als auch **3** waren in der Lage, die Zellimpedanz zeit- und konzentrationsabhängig zu senken, wobei **3** in beiden eingesetzten Konzentrationen stärker wirksam war. Weiterhin wurde eine deutliche Veränderung des zellulären Sauerstoffverbrauchs beobachtet, die sich als Konsequenz der sofort eintretenden Hemmung der Zellatmung durch **1** und **3** ergibt. Komplex **3** war auch bei der Senkung der extrazellulären Ansäuerung stark aktiv. Diese hängt mit einer verminderten Glykolyse zusammen. Komplex **1** wies in diesem Fall nur geringe Wirksamkeit auf. Die gleichzeitige Reduktion der Impedanz und der Glykolyse durch **3** in der Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  ist ein deutlicher Hinweis auf den einsetzenden Zelltod bei dieser Dosis.<sup>[32]</sup>

Im Vergleich mit Gold(I)-Komplexen mit N-heterocyclischen Carben-Liganden (NHC) oder Cisplatin zeigen **1** und **3** Gemeinsamkeiten aber auch Unterschiede hinsichtlich der Beeinflussung des Metabolismus von MCF-7-Zellen.<sup>[24,26,32]</sup> Sowohl Cisplatin als auch die (NHC)Gold(I)-Komplexe bewirkten eine kompensatorische Steigerung der Glykolyse bei Hemmung der Zellatmung. Dies konnte mit **1** und **3** nicht festgestellt werden. Ebenso wie **1** und **3** lösten die (NHC)Gold(I)-Komplexe eine sofortige Respirationshemmung aus, Cisplatin beeinflusste die Zellatmung dagegen erst nach längerer Einwirkungszeit. Die Zellimpedanz wurde in allen Fällen nach etwa 8–10 Stunden erniedrigt.

Die starke und unmittelbar einsetzende Hemmung der Zellatmung ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass der Stoffwechsel von Mitochondrien beeinflusst werden könnte. Dies wurde zuvor auch für andere Goldverbindungen beschrieben.<sup>[10,24,33,34]</sup> Deswegen untersuchten wir die Effekte von



**Abbildung 3.** Echtzeit-Analyse des MCF-7-Metabolismus unter Einwirkung von 5 und 10  $\mu\text{M}$  der Komplexe **1** und **3**. Zellimpedanz (links), Zellatmung (Mitte) und extrazelluläre Ansäuerung (rechts). Die Behandlung mit den Substanzen beginnt nach etwa 5 Stunden und dauert 24 Stunden an. LM: durchlaufendes Medium (keine Substanz).



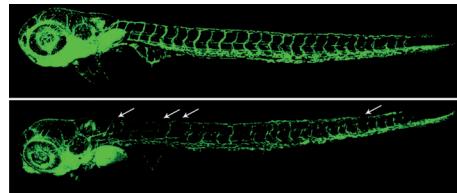
**Abbildung 4.** Zeitabhängige Erfassung der Sauerstoffsättigung einer Lösung, welche aus Mäuseleber frisch isolierte Mitochondrien umgibt. Die Testsubstanzen wurden in Konzentrationen von 1, 5 und 10  $\mu\text{M}$  zugesetzt. Oben: **1**, unten: **3**. Normale Atmungsaktivität der Mitochondrien bewirkt eine Abnahme der Sauerstoffsättigung (Kontrolle). Eine Hemmung der normalen Atmung bewirkt eine höhere Sauerstoffsättigung und eine Blockade der Atmung eine weitere Verminderung. Rotenon als Hemmstoff der Atmungskette bewirkt eine kontinuierlich hohe Sauerstoffsättigung, das Entkopplungsgens Carbonylcyanid-3-chlorphenylhydrazone (CCCP) hingegen einen verstärkten Sauerstoffverbrauch (nicht gezeigt).

**1** und **3** auf die Atmung funktionell aktiver Mitochondrien (Abbildung 4). Dazu wurden Mitochondrien aus der Leber von Mäusen isoliert und deren Sauerstoffverbrauch mithilfe eines Sauerstoffsensors ermittelt. Komplex **3** bewirkte in Konzentrationen von 5 und 10  $\mu\text{M}$  anfänglich eine Stimulierung der mitochondrialen Respiration (entsprechend einem gesteigerten Sauerstoffverbrauch) und nach längerer Inkubationszeit ( $> 200$  Minuten) deren Hemmung. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass **3** als schwaches Entkopplungsgens wirkt und erst nach längerer Inkubation die mitochondriale Aktivität blockiert. Mit dieser Eigenschaft unterscheidet sich die Verbindung von zuvor untersuchten Gold(I)-Komplexen, welche eine deutliche Hemmung der Mitochondrienatmung ausgelöst hatten.<sup>[26]</sup> Komplex **1** zeigte grundsätzlich ähnliches Verhalten, dies jedoch deutlich weniger stark ausgeprägt. Der freie Alkinyl-Ligand **L3** wurde als

Negativkontrolle eingesetzt und zeigte keine Wirksamkeit. Chlorido(triphenylphosphan)gold(I) diente als Positivkontrolle und führte in einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  zu einer deutlichen Respirationshemmung (siehe die Hintergrundinformationen für beide Kontrollen).

Die Hemmung der Angiogenese, d.h. die Reduktion der Blutgefäßbildung in wachsenden Tumoren, kann zum „Aushungern“ des wachsenden Krebsgewebes führen und stellt dadurch eine weitere sehr interessante Strategie zur Tumorbekämpfung dar.<sup>[35]</sup> Interessanterweise wurde die Auslösung von antiangiogenen Effekten schon für mehrere Metallwirkstoffe (u. a. mit Ruthenium, Gold oder Iridium als Zentralatom) beschrieben.<sup>[23,36-40]</sup> In-vivo-Untersuchungen in sich entwickelnden Zebrafischembryos haben gezeigt, dass es sich bei diesem Tiermodell um ein schnelles, zuverlässiges und praktikables Verfahren zum Screening antiangiogener Substanzen handelt, das ein vielversprechendes Potenzial für die Wirkstoff-Forschung aufweist.<sup>[41]</sup>

Durch die Verbindungen **1** und **3** konnten deutliche Effekte auf die Bildung von Blutgefäßen in Zebrafischembryos ausgelöst werden, während die freien Liganden **L1** und **L3** inaktiv waren (siehe Abbildung 5 und die Hintergrundinformationen). So konnten in nichttoxischen Konzentrationen



**Abbildung 5.** Beobachtung der Blutgefäßbildung in Zebrafischembryos (transgene Zebrafischlinie, Tg:fli1/e GFP) drei Tage nach der Befruchtung. Oben: **L1** (0.1  $\mu\text{M}$ ), unten: **3** (0.1  $\mu\text{M}$ ). Beispiele für Gefäßfehlbildungen sind mit weißen Pfeilen markiert.

von 0.1 und 1.0  $\mu\text{M}$  bei mehr als 90 % der Embryos relevante Gefäßdefekte identifiziert werden. Die bekannte antiangiogene Substanz Thalidomid<sup>[42]</sup> wurde in denselben Konzentrationen als Positivkontrolle eingesetzt und zeigte weniger Wirksamkeit (etwa die Hälfte der Embryos wies Gefäßfehlbildungen auf, siehe die Hintergrundinformationen). Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass die antiangiogene Aktivität der Goldkomplexe auf die intakten Komplexe zurückgeht. Dies ist von besonderem Interesse, da wir in früheren Untersuchungen zeigen konnten, dass Chlorido(phosphan)gold(I)-Komplexe in diesem Testsystem nicht aktiv sind und die Wirksamkeit von verwandten Gold(I)-Komplexen mit Naphthalimid-Liganden auf dem Vorliegen der Naphthalimidstruktur beruht.<sup>[23,36]</sup> Die hier erzielten Ergebnisse weisen somit darauf hin, dass die (Alkinyl)gold(I)-Teilstruktur zur Entwicklung neuer Angiogenese-Inhibitoren eingesetzt werden könnte.

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass Alkinyl(triphenylphosphan)gold(I)-Komplexe ein vielversprechendes Potenzial als neue Chemotherapeutika aufweisen. Sie lösen zellwachstumsemmende Effekte aus, sind starke Hemmstoffe des Enzyms TrxR mit deutlicher Selektivität gegenüber

GR, bewirken Effekte auf den Tumorzellmetabolismus und die mitochondriale Atmung und zeigen antiangiogene Wirkksamkeit in Zebrafischembryos. Die TrxR ist ein Enzym mit Relevanz für verschiedene physiologische und pathophysiologische Stoffwechselwege. Es ist unter anderem in die Zellproliferation, die Apoptose oder Angiogenese involviert und spielt bei verschiedenen Erkrankungen wie etwa Krebs eine Rolle.<sup>[43,44]</sup> Ob die hier beobachteten Effekte von Goldkomplexen direkt mit der Hemmung der TrxR in Zusammenhang stehen oder die Konsequenz der Wechselwirkung mit weiteren Zielstrukturen oder Stoffwechselwegen sind, muss in zukünftigen Untersuchungen weiter geklärt werden. Für die bisher biologisch untersuchten Goldverbindungen wurden mehrere molekulare Zielstrukturen identifiziert, welche auch für die hier beschriebenen Alkinyl(phosphan)gold(I)-Komplexe von Bedeutung sein könnten.<sup>[6,7]</sup> Beispiele dafür sind unter anderem die Wechselwirkung mit PARP-1,<sup>[45]</sup> Phosphatasen<sup>[46,47]</sup> oder Cathepsinen.<sup>[48,49]</sup> Die Ergebnisse unserer Pilotstudie zeigen deutlich, dass weitere Untersuchungen zu den biochemischen Eigenschaften, die Identifizierung weiterer Zielstrukturen sowie die Entwicklung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen für Alkinylgold-Organometallverbindungen von besonderem Interesse wären.

Eingegangen am 17. April 2012,  
veränderte Fassung am 14. Mai 2012  
Online veröffentlicht am 29. Juli 2012

**Stichwörter:** Angiogenese · Bioorganometallchemie · Goldkomplexe · Thioredoxin-Reduktase · Zellaufnahme

- [1] R. Eisler, *Inflammation Res.* **2003**, *52*, 487.
- [2] B. M. Sutton, E. McGusty, D. T. Walz, M. J. DiMartino, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1095.
- [3] I. Ott, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 1670.
- [4] S. Nobili, E. Mini, I. Landini, C. Gabbiani, A. Casini, L. Messori, *Med. Res. Rev.* **2010**, *30*, 550.
- [5] A. Bindoli, M. P. Rigobello, G. Scutari, C. Gabbiani, A. Casini, L. Messori, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 1692.
- [6] C. Gabbiani, L. Messori, *Anticancer Agents Med Chem.* **2011**, *11*, 929.
- [7] K. P. Bhabak, B. J. Bhuyan, G. Mugesh, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 2099.
- [8] E. Meggers, *Chem. Commun.* **2009**, 1001.
- [9] C.-M. Che, F.-M. Siu, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 255.
- [10] P. J. Barnard, S. J. Berners-Price, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 1889.
- [11] S. J. Berners-Price, A. Filipovska, *Metalomics* **2011**, *3*, 863.
- [12] C.-M. Che, R. W.-Y. Sun, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9554.
- [13] C. F. Shaw, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2589.
- [14] M. T. Coffer, C. F. Shaw, A. L. Hormann, C. K. Mirabelli, S. T. Crooke, *J. Inorg. Biochem.* **1987**, *30*, 177.
- [15] S. M. Cottrill, H. L. Sharma, D. B. Dyson, R. V. Parish, C. A. M. Auliffe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, *53*.
- [16] N. A. Malik, G. Otiko, P. J. Sadler, *J. Inorg. Biochem.* **1980**, *12*, 317.
- [17] J. C. Lima, L. Rodriguez, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5442.
- [18] J. C. Lima, L. Rodriguez, *Anticancer Agents Med. Chem.* **2011**, *11*, 921.
- [19] E. Schuh, S. M. Valiahdi, M. A. Jakupec, B. K. Keppler, P. Chiba, F. Mohr, *Dalton Trans.* **2009**, 10841.
- [20] C.-H. Chui, R. S.-M. Wong, R. Gambari, G. Y.-M. Cheng, M. C.-W. Yuen, K.-W. Chan, S.-W. Tong, F.-Y. Lau, P. B.-S. Lai, K.-H. Lam, C.-L. Ho, C.-W. Kan, K. S.-Y. Leung, W.-Y. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7872.
- [21] E. Vergara, E. Cerrada, A. Casini, O. Zava, M. Laguna, P. J. Dyson, *Organometallics* **2010**, *29*, 2596.
- [22] H. Scheffler, Y. You, I. Ott, *Polyhedron* **2010**, *29*, 66.
- [23] C. P. Bagowski, Y. You, H. Scheffler, D. H. Vlecken, D. J. Schmitz, I. Ott, *Dalton Trans.* **2009**, 10799.
- [24] R. Rubbiani, S. Can, I. Kitanovic, H. Alborzinia, M. Stefanopoulou, M. Kokoschka, S. Mönchgesang, W. S. Sheldrick, S. Wölfel, I. Ott, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8646–8657.
- [25] S. Gromer, S. Uri, K. Becker, *Med. Res. Rev.* **2004**, *24*, 40.
- [26] R. Rubbiani, I. Kitanovic, H. Alborzinia, S. Can, A. Kitanovic, L. A. Onambele, M. Stefanopoulou, Y. Geldmacher, W. S. Sheldrick, G. Wolber, A. Prokop, S. Wölfel, I. Ott, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8608.
- [27] S. Uri, K. Fritz-Wolf, R. Reau, C. Herold-Mende, K. Toth, E. Davioud-Charvet, K. Becker, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1915; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1881.
- [28] C. Gabbiani, G. Mastrobuoni, F. Sorrentino, B. Dani, M. P. Rigobello, A. Bindoli, M. A. Cinelli, G. Pieraccini, L. Messoria, A. Casini, *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 50.
- [29] Gaussian 09 (Revision A.2), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [30] K. L. Schuchardt, B. T. Didier, T. Elsethagen, L. S. Sun, V. Gurumoorthi, J. Chase, J. Li, T. L. Windus, *J. Chem. Inform. Modeling* **2007**, *47*, 1045.
- [31] D. Feller, *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 1571.
- [32] H. Alborzinia, S. Can, P. Holenya, C. Scholl, E. Lederer, I. Kitanovic, S. Wölfel, *Plos One* **2011**, *6*, e19714.
- [33] P. J. Barnard, M. V. Baker, S. J. Berners-Price, D. A. Day, *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 1642.
- [34] J. L. Hickey, R. A. Ruhayel, P. J. Barnard, M. V. Baker, S. J. Berners-Price, A. Filipovska, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12570.
- [35] E. M. Bridges, A. L. Harris, *Biochem. Pharmacol.* **2011**, *81*, 1183.
- [36] I. Ott, X. Qian, Y. Xu, D. H. W. Vlecken, I. J. Marques, D. Kubutat, J. Will, W. S. Sheldrick, P. Jesse, A. Prokop, C. P. Bagowski, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 763.
- [37] I. Ott, B. Kircher, C. P. Bagowski, D. H. W. Vlecken, E. B. Ott, J. Will, K. Bensdorf, W. S. Sheldrick, R. Gust, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1180; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1160.
- [38] P. Nowak-Sliwinska, J. R. v. Beijnum, A. Casini, A. A. Nazarov, G. Wagnieres, H. v. d. Bergh, P. J. Dyson, A. W. Griffioen, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3895.
- [39] A. Wilbuer, D. H. Vlecken, D. J. Schmitz, K. Kräling, K. Harms, C. P. Bagowski, E. Meggers, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3928; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3839.
- [40] L. Morbidelli, S. Donnini, S. Filippi, L. Messori, F. Piccioli, P. Orioli, G. Sava, M. Ziche, *Br. J. Cancer* **2003**, *88*, 1484.
- [41] K. Stoletoev, R. Klemke, *Oncogenesis* **2008**, *27*, 4509..

[42] R. J. D'Amato, M. S. Loughnan, E. Flynn, J. Foklman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 4082.

[43] A. Holmgren, J. Lu, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2010**, *396*, 120.

[44] E. S. J. Arnér, *Biochim. Biophys. Acta. Gen. Subj.* **2009**, *1790*, 495.

[45] F. Mendes, M. Groessl, A. A. Nazarov, Y. O. Tsybin, G. Sava, I. Santos, P. J. Dyson, A. Casini, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2196.

[46] M. R. Karver, D. Krishnamurthy, R. A. Kulkarni, N. Bottini, A. M. Barrios, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6912.

[47] Q. Wang, N. Janzen, C. Ramachandran, F. Jirik, *Biochem. Pharmacol.* **1997**, *54*, 703.

[48] E. Weidauer, Y. Yasuda, B. K. Biswal, M. Cherny, M. N. G. James, D. Brömmel, *Biol. Chem.* **2007**, *388*, 331.

[49] A. Chircorian, A. M. Barrios, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5113.