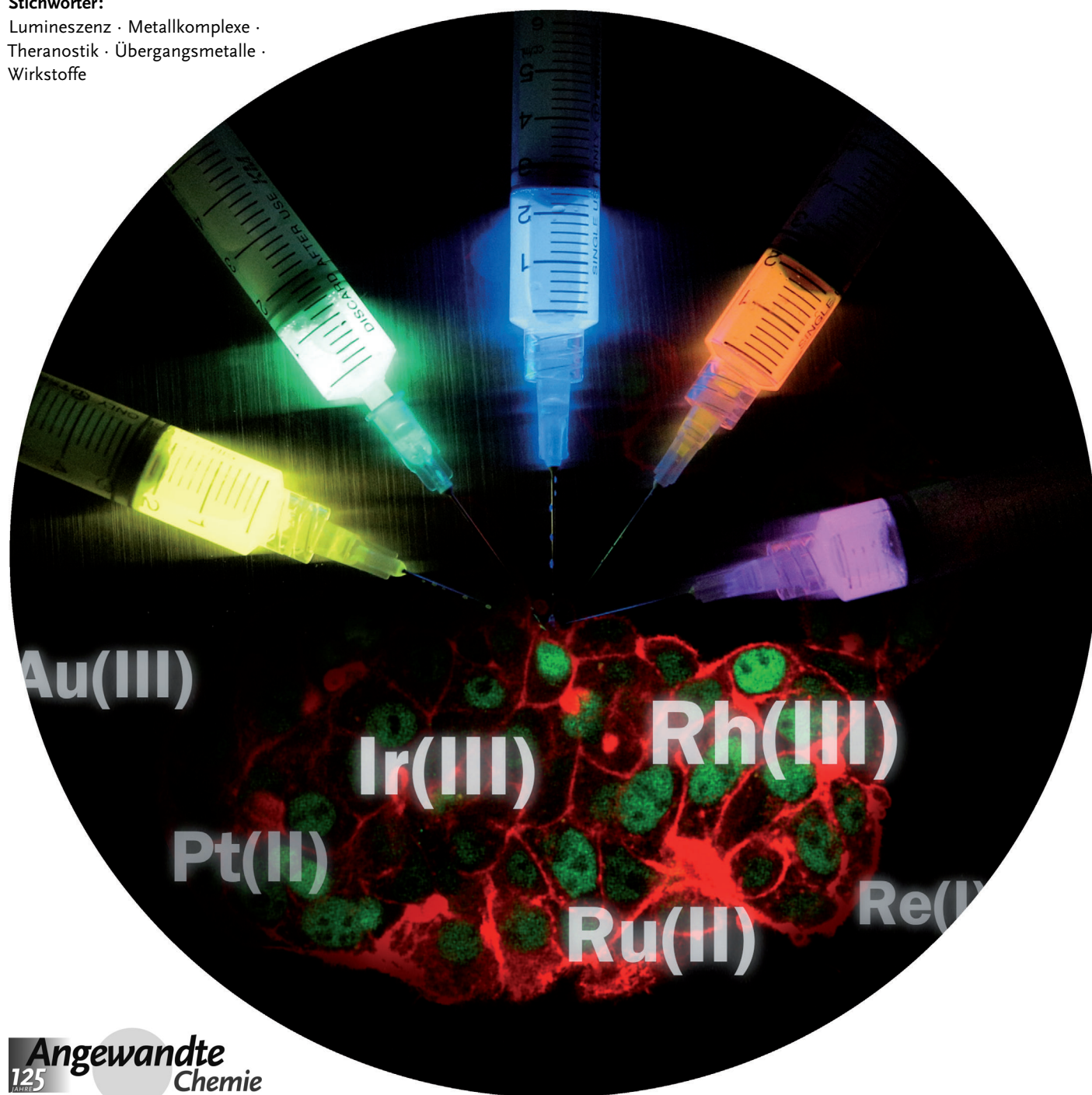


Bioaktive lumineszierende Übergangsmetallkomplexe für biomedizinische Anwendungen

Dik-Lung Ma, Hong-Zhang He, Ka-Ho Leung, Daniel Shiu-Hin Chan und Chung-Hang Leung*

Stichwörter:

Lumineszenz · Metallkomplexe ·
Theranostik · Übergangsmetalle ·
Wirkstoffe



Die zufällige Entdeckung des krebshemmenden Wirkstoffs Cisplatin festigte in den 1960er Jahren die Stellung der medizinischen anorganischen Chemie. In der Folge kam es zu einem weitverbreiteten Einsatz lumineszierender Metallkomplexe in der Sensorik, in der biologischen Bildgebung und in organischen Leuchtdioden. Übergangsmetallkomplexe weisen viele Vorteile auf, aufgrund derer sie als Therapeutika und als Lumineszenzsonden für Biomoleküle geeignet sind. Daher ist die Entwicklung neuer lumineszierender Metallkomplexe wünschenswert, die über verschiedene Bindungsmodi mit DNA wechselwirken oder auf alternative Teile der zellulären Maschinerie, z. B. auf Proteine, abzielen, um effektivere Mittel zur Überwachung von Krankheitsverläufen zur Verfügung zu stellen. Hier präsentieren wir aktuelle Beispiele biologisch aktiver lumineszierender Metallkomplexe, die auf ein spezifisches Biomolekül abzielen und dieses sondieren, und diskutieren das Potenzial dieser Verbindungen zur Erforschung und Behandlung menschlicher Erkrankungen.

Aus dem Inhalt

| | |
|--|------|
| 1. Einleitung | 7821 |
| 2. Lumineszenz von Übergangsmetallkomplexen | 7822 |
| 3. Lumineszierende Metallkomplexe, die auf DNA abzielen | 7823 |
| 4. Lumineszierende Komplexe, die auf Proteine abzielen | 7829 |
| 5. Zelluläre Aufnahme und Lokalisierung der Komplexe | 7831 |
| 6. Zusammenfassung und Ausblick | 7834 |

1. Einleitung

Der klinische Erfolg von Cisplatin^[1] regte die Suche nach neuen Metallkomplexen zur Behandlung verschiedener Erkrankungen an. Beispielsweise wurden Goldkomplexe zur Behandlung rheumatoider Arthritis entwickelt, Silberkomplexe als antimikrobielle Wirkstoffe, Antimonkomplexe zur Behandlung von Leishmaniose, Vanadium(IV)-Komplexe als antivirale und antidiabetische Wirkstoffe,^[2–5] Arsenitrioxid (Trisenox) zur Behandlung akuter Promyelozytenleukämie^[6] und metallaktiviertes Bleomycin zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms und von Hodenkrebs.^[7] Auf Übergangsmetallen basierende Therapeutika, die sich zurzeit in klinischen Studien befinden, umfassen die dritte Generation von antitumoralen Platinkomplexen wie liposomales Cisplatin (Lipoplatin), Satraplatin und Picoplatin,^[8,9] die antitumoralen Rutheniumkomplexe NAMI-A und KP-1019^[10] und den Antimalaria-Wirkstoff Ferroquin, ein Ferrocen-Chinolin-Konjugat.^[11] Diese Beispiele führen die lange Geschichte therapeutischer Metallkomplexe fort und wecken die Hoffnung, dass das Gebiet der anorganischen Medizin sich in Zukunft energisch weiterentwickeln wird.

Metallkomplexe enthalten organische Liganden, die in einer bestimmten dreidimensionalen Anordnung an das Metallzentrum gebunden sind. Im Vergleich zu niedermolekularen organischen Verbindungen bietet die Verwendung von Metallkomplexen als Therapeutika mehrere Vorteile. Die Hilfsliganden können zur Anpassung der sterischen und/oder elektronischen Eigenschaften des Komplexes leicht modifiziert werden, was potenziell eine Feinsteuerung der Selektivität und Reaktivität des Metallkomplexes für eine bestimmte krankheitsspezifische Zielstruktur ermöglicht. Die Herstellung von Metallkomplexen ist in hohem Maße modular im Vergleich zu den linearen und manchmal langwierigen Synthesen organischer Substanzen, die allzu oft auf Schutzgruppentechniken beruhen. Daher können Übergangsmetallkomplexe im Allgemeinen in weniger Schritten

und mit höherer Flexibilität in jedem einzelnen Syntheseschritt hergestellt werden. Zusätzlich können Metallionen mit variablen Oxidationsstufen in verschiedenen Geometrien an Liganden koordinieren und an zahlreichen biologischen Redoxreaktionen teilnehmen. Metallkomplexe mit labilen Liganden können ebenfalls an die krankheitsspezifische Zielstruktur koordinieren, und zwar über Ligandenaustauschreaktionen mit den Biomolekülen. Vor kurzem schlugen Alessio und Mitarbeiter vor, dass alle krebshemmenden Metallverbindungen gemäß ihrer Wirkungsweise in fünf Gruppen eingeteilt werden können: 1) funktionale Metallverbindungen, die kovalent an die biologische Zielstruktur binden, 2) strukturelle Metallverbindungen, die nichtkovalent mit dem Zielmolekül wechselwirken, 3) Träger-Metallverbindungen, die in vivo aktive Liganden überbringen, 4) bioaktive Metallkatalysatoren und 5) photoaktive Metallverbindungen.^[12] Die aktuellen Entwicklungen auf dem Gebiet metallbasierter (Chemo)Therapeutika wurden von den Gruppen von Sadler,^[13] Che,^[14] Sava,^[10,15] Dyson,^[16] Alessio^[12] und Gasser, Ott und Metzler-Nolte zusammengefasst.^[17]

Zwischenzeitlich kam es zu einem weitverbreiteten Einsatz phosphoreszierender Metallkomplexe in der Sensorik, der biologischen Bildgebung und organischen Leuchtdioden.^[18–27] Phosphoreszierende Metallkomplexe weisen mehrere vorteilhafte Eigenschaften auf, die sie als Sensoren zur Identifizierung und für die Bildgebung geeignet machen. Im Allgemeinen sind die photophysikalischen Eigenschaften von Metallkomplexen empfindlich gegenüber Änderungen

[*] Dr. D.-L. Ma, H.-Z. He, K.-H. Leung, D. S.-H. Chan
Department of Chemistry, Hong Kong Baptist University
Kowloon Tong, Hong Kong (China)
E-Mail: edmondma@hkbu.edu.hk

Dr. C.-H. Leung
State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine
Institute of Chinese Medical Sciences
University of Macau, Macao (China)

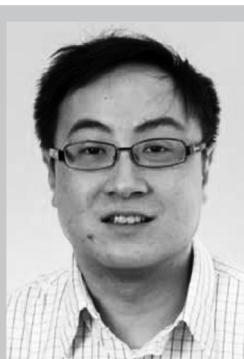
der lokalen Umgebung. Außerdem zeichnen sie sich durch eine deutliche Stokes-Verschiebung auf, die eine Selbstlöschung vermeiden kann und eine einfache Aufspaltung des Anregungs- und Emissionslichts ermöglicht. Außerdem ermöglicht die lange Lebensdauer der Phosphoreszenz von Metallkomplexen im Vergleich zu organischen Farbstoffen eine einfache Unterscheidung der Phosphoreszenz mithilfe zeitauflösender Spektroskopiemethoden oder Fluoreszenzlebensdauer-Mikroskopie in Gegenwart von endogenen Fluorophoren, die mit großer Wahrscheinlichkeit in biologischen Umgebungen vorhanden sind. Lo und Zhao haben vor kurzem den Einsatz phosphoreszierender Metallkomplexe für Anwendungen in der Sensorik und der Bildgebung zusammengefasst.^[28,29]

Die Verwendung von Metallkomplexen als Therapeutika oder als Sonden von Krankheitszuständen ist gut dokumentiert. Angesichts der Tatsache, dass viele Übergangsmetallkomplexe auch interessante photophysikalische Eigenschaften aufweisen, scheint es nicht abwegig, dass Metallverbindungen für therapeutische Aktivitäten entwickelt werden können, die über einen simultanen gezielten Angriff und die Detektion eines Biomoleküls wirken. Der Begriff „theranostisch“, der erstmals vor einem Jahrzehnt von Funkhouser postuliert wurde,^[30] wird als Kombination aus Therapie und diagnostischer Bildgebung in einer einzigen Modalität definiert. Der Vorteil dieser Vorgehensweise ist, dass die Fähigkeit zur Therapie und zur Detektion in einem einzigen Metallkomplex kombiniert wird, was eine Überwachung des Krankheitsverlaufs ohne die Erfordernis einer zusätzlichen Sonde oder eines Bildgebungsmittels ermöglicht. Außerdem können bei dieser Vorgehensweise möglicherweise die

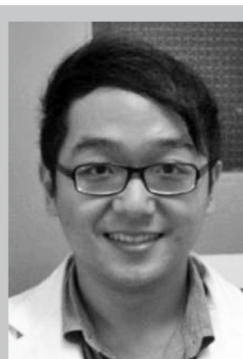
Schwierigkeiten einer unerwünschten Bioverteilung und Selektivitätsprobleme umgangen werden, die verschiedene Sonden und Therapeutika aufweisen. Das Ziel dieses Aufsatzes ist es, die Entwicklung lumineszierender Übergangsmetallkomplexe, die sich durch biologische Aktivitäten auszeichnen, zusammenzufassen. Insbesondere beschreiben wir die Wirkungsweise der Metallkomplexe und diskutieren deren Potenzial zur Behandlung von Krankheiten. Dabei soll der Leser anhand von ausgewählten Beispielen in aktuelle Strategien zur Entwicklung theranostischer lumineszierender Metallkomplexe eingeführt werden.

2. Lumineszenz von Übergangsmetallkomplexen

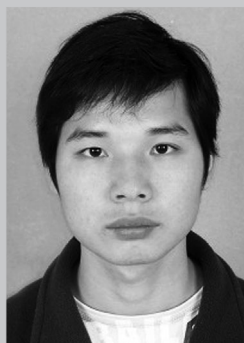
Die photophysikalischen Eigenschaften von Schwermetallkomplexen unterscheiden sich deutlich von denen organischer Fluorophore. Die angeregten Zustände lumineszierender Metallkomplexe sind im Allgemeinen komplex und werden von den folgenden verschiedenen Charge-Transfer-Reaktionen dominiert: Metall-Ligand-Charge-Transfer (MLCT), Ligand-Metall-Charge-Transfer (LMCT) und Intraligand-Charge-Transfer (ILCT). Weniger bekannte elektronische Übergänge sind der Ligand-Ligand-Charge-Transfer (LLCT), der Metall-Metall-Ligand-Charge-Transfer (MMLCT) und der Metall-Ligand-Ligand-Charge-Transfer (MLLCT). Die Emissionseigenschaften von Metallkomplexen hängen stark von der Beschaffenheit des Metallzentrums und den Hilfsliganden ab, ebenso wie von den Besonderheiten der lokalen Umgebung.^[29]



Dik-Lung Ma promovierte 2004 an der University of Hong Kong unter der Anleitung von Prof. C.-M. Che. Er verbrachte die Jahre 2005–2009 an der University of Hong Kong, the Hong Kong Polytechnic University und dem Scripps Research Institute bei Prof. C.-M. Che, Prof. K.-Y. Wong und Prof. R. Abagyan. Seine Forschungsarbeiten konzentrieren sich hauptsächlich auf Lumineszenzsensoren für Biomoleküle und Metallionen, computergestützte Pharmaforschung und anorganische Medizin. 2010 wurde er zum Assistant Professor der Hong Kong Baptist University ernannt.



Ka-Ho Leung studierte Chemie an der Hong Kong Baptist University und promovierte nun an gleicher Stelle bei Dr. Dik-Lung Ma und Dr. Chung-Hang Leung. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung metallbasierter Lumineszenzsonden für die Detektion von Biomolekülen und Metallionen.



Hong-Zhang He studierte am Wenzhou Medical College, China (MPhil 2011) und promovierte zurzeit an der Hong Kong Baptist University bei Dr. Dik-Lung Ma und Dr. Chung-Hang Leung. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung markierungsfreier Oligonucleotid-basierter Lumineszenzdetektionsverfahren für Biomoleküle.



Daniel Shiu-Hin Chan erhielt seinen B.Sc. in Chemie von der University of New South Wales in Sydney (Australien). Er ist derzeit als Research Assistant am Fachbereich für Chemie an der Hong Kong Baptist University unter der Anleitung vom Dr. Dik-Lung Ma und Dr. Chung-Hang Leung beschäftigt. Seine Forschungsinteressen umfassen die Entwicklung von auf Oligonukleotiden basierenden Lumineszenz-Assays für Biomoleküle und Metallionen.

Die photophysikalischen Eigenschaften von d^6 -, d^8 - und d^{10} -Komplexen haben besonderes Interesse hervorgerufen. Diese Komplexe weisen aufgrund des Schweratomeffekts im Allgemeinen eine ausgeprägte Spin-Bahn-Kopplung zwischen dem Singulett- und dem Triplett-Spinzustand auf, wodurch das Intersystem-Crossing des angeregten Elektrons von $^1\text{MLCT}$ auf $^3\text{MLCT}$ erleichtert wird.^[31] Die Relaxation des angeregten $^3\text{MLCT}$ -Zustands erzeugt eine starke und ausreichend langlebige Phosphoreszenz, die die Bildgebung biologischer Vorgänge ermöglicht. Da der angeregte $^3\text{MLCT}$ -Zustand von strahlungslosen Prozessen stark beeinflusst wird, wobei die Energie des angeregten Zustands aufgrund geringer Unterschiede zwischen den Energieniveaus als Wärme anstelle von Licht freigesetzt wird, können Metallkomplexe gezielt entworfen werden, die selektive Wechselwirkungen mit Biomolekülen eingehen und diese durch ihre photophysikalischen Eigenschaften zu erkennen geben. Solche Komplexe könnten simultan als selektive Sonden und Inhibitoren gegen eine biologische Zielstruktur wirken.

3. Lumineszierende Metallkomplexe, die auf DNA abzielen

Die Wechselwirkungen zwischen lumineszierenden Metallkomplexen und doppelsträngiger DNA werden seit langem untersucht, um die Mechanismen von krebshemmenden Wirkstoffen aufzuklären und das Arsenal an metallbasierten Therapeutika zu vergrößern. Nichtkanonische DNA-Strukturen wie G-Quadruplexe^[32,33] wurden im Laufe des vergangenen Jahrzehnts ebenfalls als potenzielle Zielstrukturen für chemotherapeutische Behandlungen erforscht. Das Design von Metallkomplexen, die an spezifische DNA-Topologien binden oder mit diesen wechselwirken, hat sich als ein vorrangiges Thema herausgebildet, um unspezifische Wechselwirkungen zu vermeiden. In diesem Abschnitt beschreiben wir aktuelle Entwicklungen von therapeutischen Anwendungen lumineszierender Metallkomplexe, die an der DNA angreifen, wobei wir uns besonders auf diejenigen Komplexe konzentrieren, die im Vergleich zu dem archetypischen chemotherapeutischen Metallkomplex Cisplatin alternative Wirkmechanismen bieten.



Chung-Hang Leung promovierte 2002 an der City University of Hong Kong. Nach einem fünfjährigen Forschungsaufenthalt am Fachbereich für Pharmakologie der Yale University wurde er zum Research Assistant Professor der University of Hong Kong und später der Hong Kong Baptist University ernannt. Zurzeit ist er als Assistant Professor an der University of Macau beschäftigt. Seine vorrangigen Forschungsinteressen sind die Entdeckung krebshemmender und entzündungshemmender Wirkstoffe sowie die Molekularbiologie.

3.1. Komplexe, die nichtkovalent an doppelsträngige DNA binden

Die am häufigsten unter zellulären Bedingungen gefundene DNA-Konformation ist die doppelsträngige DNA in der B-Form, die eine breite große Furche und eine schmale kleine Furche beinhaltet. Metallkomplexe können entweder über kovalente (irreversible) oder nichtkovalente (reversible) Wechselwirkungen mit der DNA wechselwirken. Der Wirkmechanismus kovalent bindender Komplexe wie Cisplatin besteht aus einer Aquatisierung gefolgt von einer Koordination in der Innensphäre mit der Ziel-DNA. Die Bildung der DNA-Metallkomplex-Addukte bricht die DNA-Konformation auf und erschwert das Abwickeln der DNA durch Polymerase, wodurch die DNA-Transkriptions- oder Replikationsvorgänge beeinträchtigt werden. Viele Krebsarten entwickelten jedoch Resistenzen gegen Cisplatin und dessen Analoga, was die Entwicklung nichtkovalent bindender Komplexe mit einer unterschiedlichen Wirkungsweise anregt.

Der Bereich der nichtkoordinativen Wechselwirkungen kann weiter in zwei Hauptarten unterteilt werden: 1) die Interkalation und 2) die Furchenbindung. Bei der Interkalation inserieren Metallkomplexe direkt in benachbarte Basenpaare der DNA, was durch π - π -Wechselwirkungen zwischen einem planaren, aromatischen Liganden des Metallkomplexes und den benachbarten Basenpaaren stabilisiert wird. Dagegen wird eine Furchenbindung hauptsächlich über günstige Van-der-Waals-Kräfte und elektrostatische Wechselwirkungen zwischen den funktionellen Gruppen des Metallkomplexes mit den Seiten und Böden der Furchen erreicht, die durch negativ geladene Phosphatrückgrate konstruiert werden. Furchenbindende Komplexe tendieren allerdings zu einem eingeschränkten Einschalten ihrer Lumineszenz („switch-on response“) auf Nukleinsäuren, was auf eine ungenügende Abschirmung des Metallzentrums innerhalb der hydrophoben Umgebung der DNA zurückzuführen ist. Aus diesem Grund handelt es sich bei den meisten mit der DNA wechselwirkenden lumineszierenden Metallkomplexen um „Metallointerkalatoren“.

Bei der Interkalation kleiner Moleküle einschließlich Metallkomplexen in die DNA handelt es sich um eine klassische Strategie zur Krebsbehandlung. Die Insertion des Metallkomplexes in die DNA behindert die DNA-Replikation, was den Zelltod bewirkt. Die DNA und der Metallkomplex können in einer Wirt-Gast-Beziehung gesehen werden, wobei die DNA als Wirt agiert und den Metallkomplex vollständig oder teilweise aufnimmt. Im Allgemeinen können Metallkomplexe mit einem großen heterocyclischen Liganden über π - π -Wechselwirkungen mit benachbarten DNA-Basen in die Doppelhelix interkalieren. Im folgenden Abschnitt beschreiben wir biologisch aktive Ruthenium-, Platin-, Rhenium- und Gold-Metallointerkalatoren, die an doppelsträngige DNA binden. Eine interessante alternative Strategie, die auf einem dreisträngigen Rutheniumhelikat basiert, wird ebenfalls diskutiert.

3.1.1. Platin(II)-Komplexe

Während chemotherapeutische Pt^{II} -Komplexe historisch am ausführlichsten hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Vernet-

zung der DNA untersucht wurden, wurden andere Pt^{II} -Komplexe beschrieben, die ihre cytotoxischen Effekte durch reversible Wechselwirkungen mit der DNA ausüben. Insbesondere reagieren einige dieser Komplexe im Fall einer Bindung mit einem Einschalten der Lumineszenz, sodass sie sich als emittierende Sonden für DNA eignen.

Che und Mitarbeiter beschrieben lumineszierende Pt^{II} -Komplexe der allgemeinen Formel $[\text{Pt}^{\text{II}}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{L}]^{n+}$ ($\text{CNN} = 2\text{-Phenyl-6,6'-bipyridin}$ oder Terpyridin) und evaluierten diese bezüglich ihrer DNA-Bindung und ihrer cytotoxischen Eigenschaften (Abbildung 1).^[34–37] Die meisten der

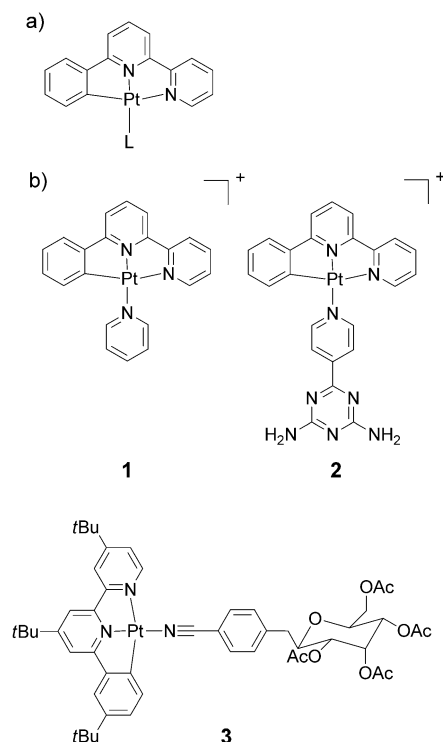


Abbildung 1. a) Allgemeine Struktur lumineszierender $\text{Pt}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N})$ -Komplexe. b) Einige Beispiele zu Platin(II)-Komplexen, die reversibel auf doppelsträngige DNA abzielen.

Pt^{II} -Komplexe binden durch Interkalation an die DNA, und zwar wahrscheinlich über eine Insertion der planaren aromatischen $\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N}$ -Chromophore in die benachbarten Basenpaare. Es wurde jedoch festgestellt, dass der Komplex **3** stattdessen mit doppelsträngiger DNA über Furchenbindungen wechselwirkte, was wahrscheinlich auf die sterische Hinderung durch den sperrigen *t*Bu₃terpy-Ligand zurückzuführen war. Üblicherweise emittieren diese Komplexe in einer wässrigen Pufferlösung gar nicht oder nur schwach, sie können aber intensiv lumineszieren, wenn sie an doppelsträngige DNA gebunden sind. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich in der Abschirmung der $[\text{Pt}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N})]$ -Einheit von der wässrigen Pufferlösung infolge der Interkalation in doppelsträngige DNA, wodurch die strahlungslosen Übergänge des angeregten Zustands durch Wechselwirkungen zwischen dem Komplex und dem Lösungsmittel unterdrückt werden. Es wurde angenommen, dass die Lumineszenzsteigerung dieser Komplexe beim Binden der DNA ihre Ursache

in der Emission nach der Anregung des $^3\text{MLCT}[\text{Pt} \rightarrow \pi^*(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N})]$ -Übergangs hat.

Vergleiche zwischen Serien ähnlicher Komplexe deuteten darauf hin, dass die DNA-Bindung und die biologischen Eigenschaften dieser Komplexe in hohem Maße von der Beschaffenheit des zusätzlichen Liganden L abhingen. Beispielsweise verbesserte die Einführung eines kationischen, in der kleinen Furche bindenden Motivs in das $[\text{Pt}^{\text{II}}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{L}]^{n+}$ -System die Bindungsaffinität des Pt^{II} -Komplexes **2** der zweiten Generation für doppelsträngige DNA gegenüber der Stammverbindung **1**. Auf ähnliche Weise erwies sich im Rahmen einer Serie von Komplexen mit Terpyridin-Liganden das glycosylierte Arylacetylidmotiv des Komplexes **3** als entscheidend für eine hohe Cytotoxizität (100mal höhere Cytotoxizität als Cisplatin).

3.1.2. Ruthenium(II)-Komplexe

Aufgrund ihrer interessanten photophysikalischen Eigenschaften wurden Ru^{II} -Diiminkomplexe im Laufe der letzten Jahrzehnte ausführlich als Lumineszenzsonden untersucht.^[29] Die propellerförmigen Ru^{II} -Komplexe können in zwei enantiomeren Formen vorliegen, die auf selektive Weise mit chiralen DNA-Molekülen wechselwirken. Frühe Untersuchungen von Barton und Mitarbeitern offenbarten, dass die Λ -Form von $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ bevorzugt mit DNA in der B-Form wechselwirkt.^[38] Außerdem wurde herausgefunden, dass Δ - $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ bevorzugt in die DNA interkaliert, wohingegen Λ - $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ in der kleinen Furche der DNA bindet. Später legten Norden und Mitarbeiter allerdings nahe, dass die für $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ beobachtete Interkalation auf einen experimentellen Artefakt zurückzuführen sei.^[39]

Durch eine Ausweitung des aromatischen Systems der Ru^{II} -Diiminkomplexe von $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ (mit bpy = Bipyridin), das in Gegenwart doppelsträngiger DNA keine Lumineszenzsteigerung aufweist, hin zu den größeren Komplexen $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{dppz})]^{2+}$ (**4**)^[40] und $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{dppz})]^{2+}$ (**5**)^[41] (dppz = Dipyrido[3,2-*a*:2',3'-*c*]phenazin, phen = 1,10-Phenanthrolin; Abbildung 2) wurden DNA-bindende „molekulare

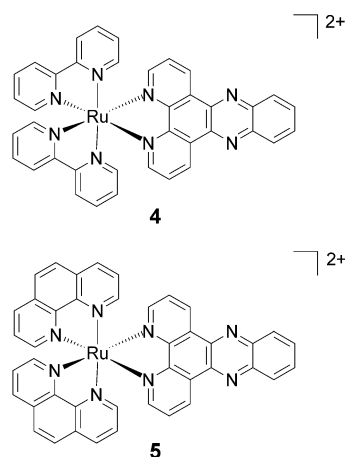


Abbildung 2. Die klassischen „molekularen Lichtschalter“ $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{dppz})]^{2+}$ (**4**) und $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{dppz})]^{2+}$ (**5**).

Lichtschalter“ erzeugt. Die starke Lumineszenzsteigerung infolge der Komplexbildung wurde dem Schutz der dppz-Gruppe vor Löschung durch das Lösungsmittel bei der Interkalation in die DNA zugeschrieben, was eine wirkungsvolle Emission des angeregten $^3\text{MLCT}$ -Zustands zur Folge hat. Photophysikalische Untersuchungen von Norden, Lincoln und Mitarbeitern mit den getrennten Enantiomeren von $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{dppz})]^{2+}$ bestätigten, dass, obwohl beide Isomere die Fähigkeit zur Interkalation in die DNA aufwiesen, die Lumineszenzquantenausbeute von Δ - $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{dppz})]^{2+}$ ca. 10 mal höher war als die der entsprechenden Λ -Form.^[42] Vor kurzem wendeten Lincoln und Mitarbeiter die Fluoreszenzlebensdauer-Mikroskopie (FLIM) auf die Δ - und Λ -Isomere von Ru^{II} -dppz-Komplexen in lebenden und fixierten Zellen an, woraus ersichtlich wurde, dass diese Komplexe möglicherweise als Sonden für biomolekulare Bindungsvorgänge und zelluläre Mikroumgebungen verwendet werden können.^[43]

Die Entwicklung von $[\text{Ru}(\text{NN})_2(\text{dppz})]^{2+}$ -Analoge oder ähnlichen Systemen wurde vor kurzem von Tuite und Mitarbeitern begutachtet.^[44] Obwohl mit Ausnahme von $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{dppn})]^{2+}$ ($\text{dppn} = \text{Benzo}[\text{dipyr}]\text{ido}[3,2\text{-a:2',3'-c}]\text{-phenazin}$) die meisten dieser Polypyridylkomplexe nur eine mäßige Cytotoxizität gegen Krebszellen aufweisen,^[45] deutet der Erfolg anderer cytotoxischer Rutheniumkomplexe wie NAMI-A und KP1019 darauf hin, dass solche lumineszierenden Metallointerkalatoren möglicherweise zu effektiven Chemotherapeutika weiterentwickelt werden können. Darüber hinaus demonstrierten aktuelle Untersuchungen von Sheldrick und Mitarbeitern das Potenzial zur Krebshemmung sowohl für substitutionsinerte als auch für labile Rhodium-(III)-Komplexe mit einer dppz-Einheit und ähnlichen Polypyridylliganden. Diese Komplexe weisen jedoch keine nützlichen Lumineszenzeigenschaften auf.^[46]

Eine neue Strategie, die die Schwierigkeiten der Kreuzresistenzen gegen krebshemmende Wirkstoffe umgeht, wurde von Hannon und Mitarbeitern beschrieben.^[47] Im Unterschied zu den meisten krebshemmenden Wirkstoffen, die über eine Interkalation oder kovalente Verknüpfungen an die DNA binden, bildet das synthetische dreisträngige Ruthenium(II)-Helikat $[\text{Ru}_2(\mathbf{6})_3]^{4+}$ (siehe Abbildung 3 für die

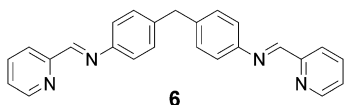


Abbildung 3. Ligand **6** der Diruthenium-Tripelhelikate.

Struktur des Liganden) einen metallocupramolekularen Zylinder, der nichtkovalent in die große Furche der DNA bindet. Der DNA-Bindungsmodus des zweikernigen Rutheniumhelikats wurde mithilfe von linearer Circular dichroismus-Spektroskopie beobachtet, die zeigte, dass der Zylinder spezifisch mit Kalbsthymus-DNA (ctDNA) durch Verbiegen oder Verdrehen der DNA wechselwirkte. Interessanterweise zeigte das Helikat eine mittelmäßige Lumineszenzantwort auf die ctDNA, die vergleichbar war mit der für den Rutheniuminterkalator $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$. Obwohl das Helikat im

Vergleich zu Cisplatin eine geringere Cytotoxizität gegen Krebszellen aufwies, kann dessen einzigartiger Bindungsmodus die meisten Mechanismen der Wirkstoffresistenzen umgehen, was darauf hindeutet, dass es möglicherweise zu einem effektiven Chemotherapeutikum gegen resistente Tumore weiterentwickelt werden kann.

Die Gruppe von Das und Thomas berichtete vor kurzem über einen furchenbindenden einkernigen Ru^{II} -Komplex mit Catechol-Seitengruppe (**7**, Abbildung 4), der sich durch eine

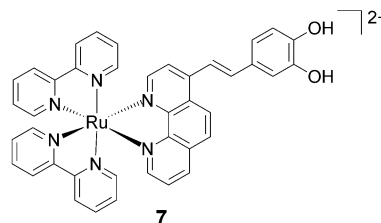


Abbildung 4. Ruthenium(II)-Komplex **7** mit einer furchenbindenden Catecholgruppe.

ausgeprägte Affinität für spezifische Sequenzen auszeichnet.^[48] Es wurde postuliert, dass die Bindung der Catecholgruppe in die kleine Furche der doppelsträngigen DNA mit Wechselwirkungen zwischen dem Ru^{II} -Zentrum und alternierenden Purin-Pyrimidin-Sequenzen in der kleinen Furche einherging, mit einer besonderen Vorliebe für AT·TA-Abschnitte ($K > 10^7 \text{ M}^{-1}$). Interessanterweise war die $^3\text{MLCT}$ -Lumineszenz dieses Komplexes nach Zugabe kleiner Mengen an ctDNA durch die Bildung von Wasserstoffbrücken mit der Catecholgruppe zunächst herabgesetzt. Nach Erreichen des Emissionsminimums führte eine weitere Zugabe von ctDNA zu einer graduellen Lumineszenzsteigerung, was auf eine Sättigung der Furchenbindestellen durch Catechol zurückzuführen war sowie auf die ausgeprägte Verschiebung des Ru^{II} -Zentrums von einer Lösungsumgebung hin zu dem hydrophoben Inneren der DNA.

3.1.3. Rhenium(I)-Komplexe

Rheniumkomplexe zur DNA-Bindung sind weniger ausführlich erforscht worden als ihre Platin- und Ruthenium-Pendants. Erste Untersuchungen bezüglich der Fähigkeiten von Rheniumkomplexen zur DNA-Bindung stammen aus den Arbeitskreisen von Schanze und Yam. Schanze und Mitarbeiter beschrieben, dass der Rhenium(I)-Dipyridophenazin-Komplex $\text{fac}[\text{Re}(\text{dppz})(\text{CO})_3(4\text{-Mepy})]^+$ als Lumineszenz-Einschaltsonde für doppelsträngige DNA wirken konnte.^[49] Unterdessen entwickelte Yams Gruppe die lumineszierenden Metallointerkalatoren $[\text{Re}(\text{dppz})(\text{CO})_3(\text{py})]^+$ und $[\text{Re}(\text{dppn})(\text{CO})_3(\text{py})]^+$ (Abbildung 5).^[50] Ähnlich den zuvor beschriebenen Ru^{II} - und Pt^{II} -Komplexen ermöglicht die polycyclische aromatische Einheit der Re^{I} -Komplexe eine effektive Interkalation in doppelsträngige DNA. Interessanterweise ist der energetisch niedrigste angeregte Zustand von $\text{fac}[\text{Re}(\text{dppz})(\text{CO})_3(4\text{-Mepy})]^+$ der phosphoreszierende Interligand-Triplettzustand (^3IL), an dem der dppz-Liganden beteiligt ist, und nicht der erwartete $^3\text{MLCT}$. Die interkalative

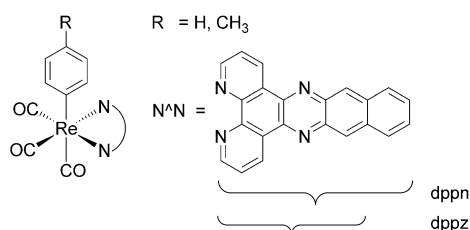


Abbildung 5. Allgemeine Strukturen lumineszierender Rhenium(I)-Metallointerkalatoren mit einem dppn- oder dppz-Ligand.

Bindung dieser Komplexe deutet darauf hin, dass diese möglicherweise zu lumineszierenden krebshemmenden Therapeutika weiterentwickelt werden können, die auf doppelsträngige DNA abzielen.

3.1.4. Goldkomplexe

Metallkomplexe von Au^{III} , einem isoelektronischen Kongener von Pt^{II} , wurden ebenfalls hinsichtlich ihrer DNA-Bindung und ihrer biologischen Eigenschaften untersucht. Vor kurzem berichteten Yan et al. über eine Serie von cyclometallierten Gold(III)-Komplexen mit N-heterocyclischen Carbenliganden einschließlich des Komplexes **8** (Abbildung 6), der eine krebshemmende Aktivität aufwies.^[51] Komplex **8** wechselwirkt mit der DNA und inhibiert die Aktivität der Topoisomerase I (TopoI). Er stabilisiert die spaltbaren TopoI-DNA-Komplexe und unterdrückt den Religations-schritt, was zu geschnittener DNA führt und die Apoptose auslöst. Komplex **8** wies eine höhere Aktivität gegen Krebszelllinien auf als Cisplatin und war deutlich weniger cytotoxisch gegen normale Lungen-Fibroblasten. In Übereinstimmung mit dem vorgeschlagenen Wirkmechanismus wurden in geringem Maße Kreuzresistenzen mit dem bekannten Topoisomerase-Hemmer beobachtet. In einem In-vivo-Modell mit Nacktmäusen unterdrückte **8** das Tumorwachstum deutlich, ohne toxische Nebeneffekte hervorzurufen. „Gel-shift“-Mobilitätsexperimente offenbarten, dass **8** über eine Interkalation mit doppelsträngiger DNA wechselwirkte, und bei der Wechselwirkung von **8** mit doppelsträngiger DNA wurde eine fünffache Erhöhung der Lumineszenzintensität beobachtet. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass der lumineszierende Gold(III)-Metallointerkalator möglicherweise zu einem effektiven Therapeutikum weiterentwickelt werden kann.

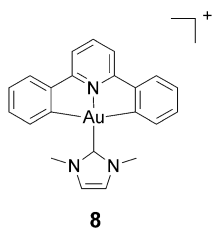


Abbildung 6. Gold(III)-NHC-Komplex **8**, der auf DNA abzielt und die TopoI-Aktivität inhibiert.

In Übereinstimmung mit dem vorgeschlagenen Wirkmechanismus wurden in geringem Maße Kreuzresistenzen mit dem bekannten Topoisomerase-Hemmer beobachtet. In einem In-vivo-Modell mit Nacktmäusen unterdrückte **8** das Tumorwachstum deutlich, ohne toxische Nebeneffekte hervorzurufen. „Gel-shift“-Mobilitätsexperimente offenbarten, dass **8** über eine Interkalation mit doppelsträngiger DNA wechselwirkte, und bei der Wechselwirkung von **8** mit doppelsträngiger DNA wurde eine fünffache Erhöhung der Lumineszenzintensität beobachtet. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass der lumineszierende Gold(III)-Metallointerkalator möglicherweise zu einem effektiven Therapeutikum weiterentwickelt werden kann.

3.2. Komplexe, die nichtkanonische DNA-Sekundärstrukturen stabilisieren

Guanin-reiche DNA-Sequenzen können eine stapelförmige viersträngige G-Quadruplex-Struktur einnehmen, in der

planare Anordnungen aus je vier Guaninen durch Hoogsteen-Wasserstoffbrücken und Monokationen stabilisiert werden (Abbildung 7).^[32,52–55] G-Quadruplex-bildende Sequenzen erwiesen sich als überrepräsentiert in verschiedenen

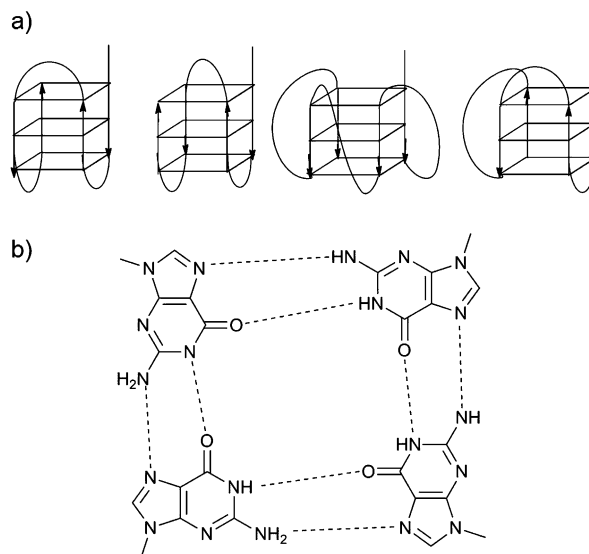


Abbildung 7. a) Einige häufige unimolekulare G-Quadruplex-Topologien. b) Coplanare Anordnung einer Guanin-Tetrade, stabilisiert durch Hoogsteen-Wasserstoffbrücken.

Bereichen des menschlichen Genoms,^[33,56,57] einschließlich den Telomeren und den Promotor-Regionen von Onkogenen wie *c-myc*,^[58] *c-kit*,^[59] *bcl-2*^[60] und *K-RAS*.^[61] Aufgrund ihrer vermuteten Bedeutung für zahlreiche biologische Prozesse wie die Regulierung der Genexpression und die Modulation der Telomerenfunktion^[62–65] entwickelte sich die G-Quadruplex-DNA zu einer potenziellen Zielstruktur für die Krebstherapie.^[66] Untersuchungen aus den Arbeitskreisen von Balasubramanian,^[67,68] Hurley,^[69,70] Neidle^[71,72] sowie aus weiteren Forschungsgruppen^[73–75] identifizieren niedermolekulare organische Verbindungen, die zu einer ausgeprägten Wechselwirkung mit G-Quadruplex-DNA fähig sind und dadurch die Telomeraseaktivität inhibieren und/oder die onkogene Transkription regulieren. Außerdem wurde beschrieben, dass auch bestimmte Metallkomplexe G-Quadruplex-bindende Aktivitäten ausüben, was kürzlich von Vilar und Mitarbeitern zusammengefasst wurde.^[76] Mehrere interessante Beispiele der letzten Jahre zeigen, dass die G-Quadruplex-Strukturen auch selektiv von lumineszierenden Metallkomplexen mit einem „Lichtschalter“-Effekt und potenziell biologischer Aktivität erkannt werden können.

3.2.1. Komplexe, die auf den menschlichen Telomer-G-Quadruplex abzielen

Menschliche Telomere sind aus TTAGGG-Wiederholungen bestehende DNA-Überhänge, und Untersuchungen der molekularen Struktur und der vermuteten In-vivo-Präsenz des menschlichen Telomer-G-Quadruplexes machten diesen wohl zu dem bis heute am ausführlichsten erforschten G-

Quadruplex.^[77] Da die Telomer-DNA bei jeder erfolgreichen Zellteilung verkürzt wird, gehen normale Zellen nach einer endlichen Zahl an Teilungen einen programmierten Zelltod ein.^[78] Telomerase, die in nahezu allen Krebszelllinien überexprimiert ist, erhält die Länge der Telomere aufrecht und verzögert somit die Apoptose.^[79] Da die Telomerase jedoch nur einsträngige Überhänge als Substrate akzeptiert, wurde eine Stabilisierung der menschlichen Telomer-G-Quadruplex-Struktur als potenzielle krebshemmende Strategie vorgeschlagen.^[80,81]

Ma et al. synthetisierten eine Serie von Pt^{II}-dppz-Komplexen. Die quadratisch-planare Koordinationsgeometrie und das heterocyclische aromatische dppz-Gerüst verliehen den Pt^{II}-Komplexen die Fähigkeit zu effektiven Stapelwechselwirkungen mit einer terminalen Fläche des menschlichen telomeren G-Quadruplexes. Das Binden an den Telomer-G-Quadruplex führte bei einigen dieser Komplexe zum Auftreten einer starken Lumineszenz, die mit dem Schutz der Pt(dppz)-Einheit durch den G-Quadruplex erklärt wurde. Der Komplex **9** (Abbildung 8) wies beim Binden an die

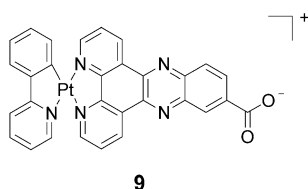


Abbildung 8. Eine ausgewählte lumineszierende Pt^{II}-dppz-Verbindung, die an den G-Quadruplex bindet.

Telomer-G-Quadruplex-DNA einen 293fachen Anstieg der Lumineszenzintensität auf und war zehnmals selektiver für G-Quadruplex-DNA gegenüber doppelsträngiger DNA. Komplex **9** zeichnete sich durch eine submolekulare Wirksamkeit gegen die Telomeraseaktivität *in vitro* aus und wirkte cytotoxisch gegen multiresistente und Cisplatin-resistente Zelllinien. Diese entscheidende Untersuchung belegte, dass der dppz-Ligand, die Schlüsselkomponente der als „molekulare Lichtschalter“ bezeichneten oktaedrisch koordinierten Ru^{II}-DNA-Metallointerkalatoren, in quadratisch-planar koordinierten Pt^{II}-Komplexen als Bindungsmotiv für G-Quadruplexe genutzt werden kann.

Thomas und Mitarbeiter beschrieben zwei zweikernige Ru-Polypyridylkomplexe, $[\{Ru(bpy)_2\}_2(tpphz)]^{4+}$ (**10**) und $[\{Ru(phen)_2\}_2(tpphz)]^{4+}$ (**11**; tpphz = Tetrapyridophenazin; Abbildung 9), die hohe Bindungsaffinitäten sowohl für doppelsträngige DNA als auch für den von menschlichen Telomerasequenzen (HTS) gebildeten antiparallelen G-Quadruplex aufweisen.^[82] Interessanterweise war die Wechselwirkung dieser Komplexe mit HTS von einem 150fachen Anstieg der Lumineszenz begleitet, verbunden mit einer Blauverschiebung des Emissionsmaximums um ca. 30 nm. Weitere Experimente offenbarten, dass die Lumineszenzantwort dieser Komplexe selektiv für ausschließlich diejenigen G-Quadruplextopologien mit diagonalen Schleifen war.^[83]

Yao und Mitarbeiter berichteten, dass ein archetypischer „molekularer Lichtschalter“, nämlich der Metallointerkalator

$[Ru(bpy)_2(dppz)]^{2+}$, ebenfalls mit hoher Affinität und signifikanter Lumineszenzantwort an den HTS-G-Quadruplex bindet.^[84] Zusätzlich fand man heraus, dass der Komplex die Bildung des G-Quadruplex-Motivs sogar in Abwesenheit stabilisierender Kationen induzieren konnte. In Anknüpfung an diese Arbeit untersuchten Mao, Ji und Mitarbeiter vor kurzem die Bindung von Ru^{II}-Komplexen mit einer doppelten dppz-Einheit an HTS.^[85] Die Lumineszenz dieser Komplexe erhöhte sich bei steigenden Konzentrationen des HTS-G-Quadruplexes, und für **12a** und **12b** (Abbildung 9) wurden Bindungskonstanten von 9×10^7 bzw. 4.5×10^7 beschrieben.

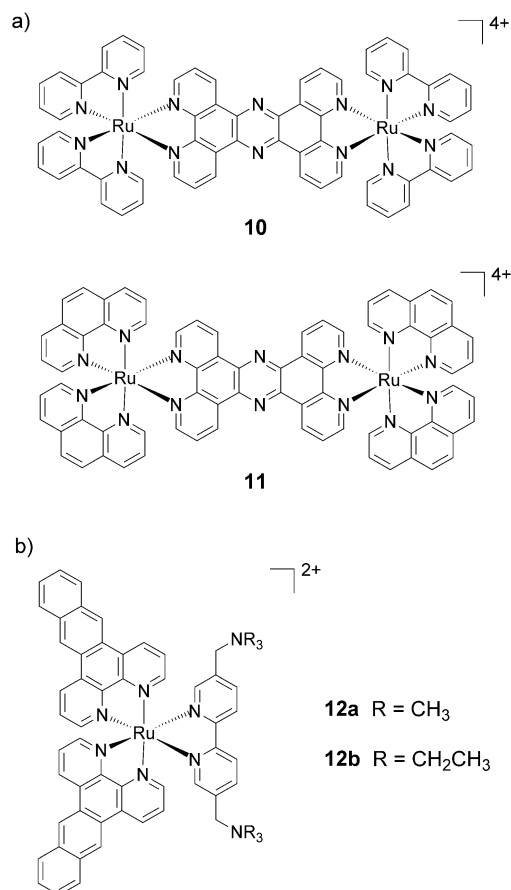


Abbildung 9. a) Zweikernige Polypyridylkomplexe mit hoher Affinität für den HTS-G-Quadruplex und doppelsträngige DNA. b) Eine HTS-G-Quadruplex-selektive Verbindung mit zwei dppz-Motiven.

Die Aktivität zur Inhibierung der Telomerase von lumineszierenden Ru^{II}-Komplexen wurde erst vor kurzem erforscht. Liu und Mitarbeiter beschrieben eine Serie an $[Ru(phen)_2(N^{\wedge}N)]$ -Komplexen (Abbildung 10; $N^{\wedge}N$ = 1,10-Phenanthrolinselenazol: **13a**; $N^{\wedge}N$ = 2-Thiophenimidazo[4,5-f][1,10]phenanthrolin: **13b**; $N^{\wedge}N$ = 2-(4-Methoxyphenyl)imidazo[4,5-f][1,10]phenanthrolin: **13c**; und $N^{\wedge}N$ = 2-(4-Hydroxyphenyl)imidazo[4,5-f][1,10]phenanthrolin: **13d**) als Lumineszenz-Lichtschalter für Telomer-DNA mit vielversprechenden Aktivitäten zur Inhibierung der Telomerase.^[86–89] Diese Komplexe hatten die Fähigkeit, mit hohen Affinitäten und einer signifikanten Lumineszenzsteigerung

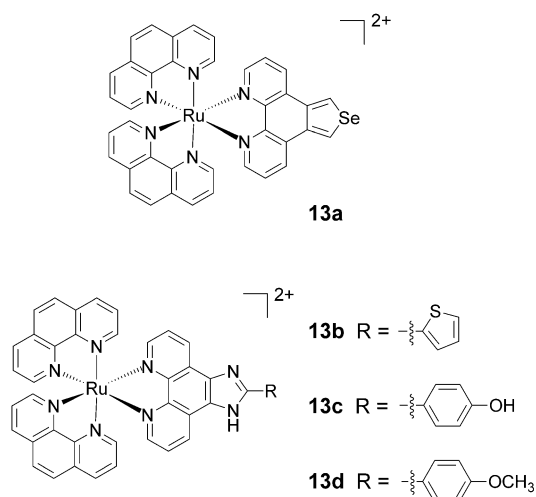


Abbildung 10. Ruthenium(II)-Komplexe, die telomere DNA erkennen und Telomeraseaktivität hemmen.

an den HTS-G-Quadruplex zu binden. Darüber hinaus wiesen einige dieser Komplexe in dem „telomeric repeat amplification protocol“ (TRAP) EC_{50} -Werte im niedrigen mikromolaren Bereich bezüglich der Telomeraseaktivität auf. Einige Komplexe zeichneten sich zudem durch ein breites Cytotoxizitätsspektrum gegen menschliche Krebszellen bei gleichzeitiger Inaktivität ($IC_{50} > 100 \mu M$) gegen normale Zelllinien aus.^[86,87] Die Autoren setzten **13c** und **13d** auch zur Zellbildung ein.^[87] Die Komplexe wurden in HepG2-Zellen aufgenommen und akkumulierten im Zellkern – eine Eigenschaft, von der festgestellt wurde, dass sie von der Chiralität des Komplexes abhängt.^[86]

3.2.2. Komplexe, die auf den *c-myc*-G-Quadruplex abzielen

Das *c-myc*-Protoonkogen spielt bei vielen zellulären Prozessen eine wichtige Rolle, einschließlich derjenigen, die mit dem Zellzyklus und der Apoptose in Zusammenhang stehen, und die Überexpression von *c-myc* wurde mit vielen Krebsarten in Verbindung gebracht.^[90–92] Die Transkriptionsaktivität von *c-myc* wird durch das Nuklease-hypersensitive Element III₁ (NHE III₁) moduliert, eine guaninreiche Sequenz, die sich in einer dem P1-Promoter vorgelagerten Position befindet.^[93–95] Die Induktion oder die Stabilisierung dieses G-Quadruplexes durch niedermolekulare Substanzen kann potenziell die *c-myc*-Transkription herabregulieren und das Krebswachstum hemmen. Dies hat die Entwicklung lumineszierender Metallkomplexe angeregt, die als Sonden für den *c-myc*-G-Quadruplex wirken und/oder die *c-myc*-Genexpression herabregulieren können.

Wu et al. beschrieben Pt^{II} -Schiff-Basen-Komplexe einschließlich **14** (Abbildung 11), die eine hohe Selektivität für den *c-myc*-G-Quadruplex gegenüber doppelsträngiger DNA aufwiesen.^[96] Durch die quadratisch-planare Koordinationsumgebung des Pt^{II} -Zentrums werden die Schiff-Base-Liganden in einem planaren Gerüst angeordnet, das über π - π -Wechselwirkungen an die terminalen G-Quadruplex-Quartette binden kann. Darüber hinaus konnten die anhängenden,

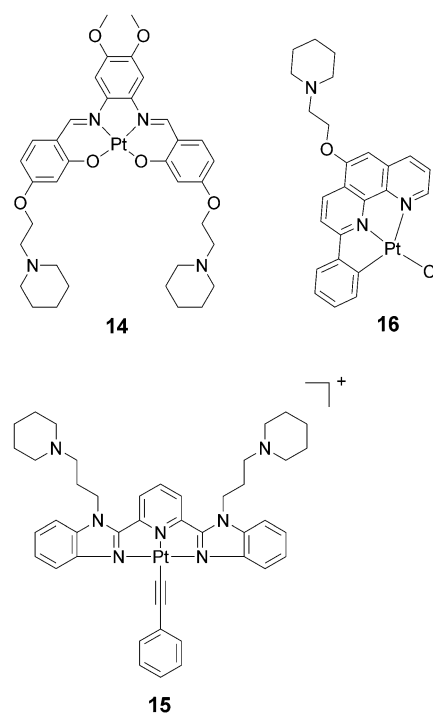


Abbildung 11. Lumineszierende auf Platin(II) basierende Stabilisatoren für den *c-myc*-G-Quadruplex.

nach Protonierung kationischen Piperidin-Seitenketten von **14** die Wasserlöslichkeit erhöhen und elektrostatische Wechselwirkungen mit den Furchen oder Schleifen des G-Quadruplexes eingehen. Der Bindungsmodus dieses Komplexes über eine Stapelwechselwirkung mit einer terminalen Fläche des *c-myc*-G-Quadruplex wurde anhand von NMR-Experimenten und Molekülmodellierungsexperimenten bestätigt. Außerdem zeigte der Komplex **14** in Gegenwart des *c-myc*-G-Quadruplexes eine deutlich gesteigerte Phosphoreszenz, sodass er als nützliche Lumineszenzsonde für den *c-myc*-G-Quadruplex dienen kann. Der Komplex wirkte gegen Krebszelllinien deutlich cytotoxisch, mit einer zu Cisplatin vergleichbaren Wirksamkeit, und war etwa zehnmal weniger cytotoxisch gegen normale Zellen. Komplex **14** stabilisierte den *c-myc*-G-Quadruplex wirksam in mikromolaren Konzentrationen in einem zellfreien System und konnte die *c-myc*-RNA-Niveaus in menschlichen Zellen reduzieren. Später berichteten Wang et al. über Pt^{II} -Komplexe mit 2,6-Bis(benzimidazol-2-yl)pyridin-Liganden (bzimpy) einschließlich **15** als biologisch aktive lumineszierende G-Quadruplex-Sonden.^[97] Ähnlich dem Schiff-Base-Komplex **14** enthielt der Pt^{II} -bzimpy-Komplex auch zwei Piperidin-Seitenketten, die einen zusätzlichen Beitrag zu den Wechselwirkungen mit der G-Quadruplex-Struktur leisten können. Die Emissionsantwort von **15** war etwa zehnmal selektiver für den *c-myc*-G-Quadruplex gegenüber doppelsträngiger DNA, was darauf hindeutet, dass dieser Komplex als selektive Lumineszenzsonde für den *c-myc*-G-Quadruplex genutzt werden könnte. Diese Komplexe waren außerdem zur Stabilisierung des *c-myc*-G-Quadruplexes in vitro fähig und konnten die *c-myc*-Expression in Krebszellen herabregulie-

ren. Insgesamt demonstrieren die Untersuchungen von Che und Mitarbeitern, dass Pt^{II} -Komplexe mit einem zentralen aromatischen Gerüst und einer Amin-Seitengruppe zu selektiven Lumineszenzsonden für die G-Quadruplex-DNA und Herabreglern für die *c-myc*-Expression in menschlichen Zellen weiterentwickelt werden können.

Unter Ausnutzung der von dem phenylsubstituierten Phenanthrolinliganden übertragenen Phosphoreszenzeigenschaften synthetisierten Vilar und Mitarbeiter einen Pt -($\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N}$)-Komplex **16**, der als „Lumineszenz-Lichtschalter“ für die *c-myc*-G-Quadruplex-DNA wirkt.^[98] Dieser Komplex bindet stark an den *c-myc*-G-Quadruplex ($K = \text{ca. } 7 \times 10^7$), mit einer 1000fach höheren Selektivität im Vergleich zu doppelsträngiger DNA. Darüber hinaus zeigte der Komplex beim Binden an den *c-myc*-G-Quadruplex eine starke Lumineszenzsteigerung. Nach Umschließen des Komplexes mit einem Hexaruthenium-Käfig konnte der Komplex erfolgreich in den Zellkern eindringen und akkumulierte in den Kernkörperchen. Cofärbungsexperimente offenbarten, dass der Komplex nicht mit der Doppelstrang-DNA-Sonde DAPI überlappte, was darauf hindeutet, dass dieser auf andere DNA-Topologien in den Zellen abzielt, beispielsweise auf G-Quadruplex-DNA.

Alzeer et al. beschrieben Tetrakis(diisopropylguanidinio)zink(II)-phthalocyanin (**17**; Zn-digp) als Lumineszenzsonde für den *c-myc*-G-Quadruplex und als Herabregler der *c-myc*-Expression.^[99] Zn-DIGP wies in Gegenwart von Nukleinsäuren einen starken „Lichtschalter“-Effekt mit einer 200fachen Lumineszenzsteigerung auf. Bemerkenswerterweise war die Verbindung selektiv für den *c-myc*-G-Quadruplex gegenüber dem menschlichen Telomer-G-Quadruplex und zeichnete sich außerdem durch eine 5000fach höhere Affinität für den *c-myc*-G-Quadruplex gegenüber ctDNA aus. Die Autoren wendeten Zn-digp auch in der Zellbildgebung an, und Cofärbungsexperimente zeigten eine geringe Überlappung mit dem Doppelstrang-bindenden Farbstoff Hoechst 33342 (Abbildung 12). Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass Zn-digp (**17**) die *c-myc*-RNA-Niveaus in einem zellulären System senkt. Diese Untersuchung deutet darauf hin, dass metallhaltige Phthalocyanine zu hochselektiven lumineszierenden Therapeutika weiterentwickelt werden können, die speziell auf die *c-myc*-Expression abzielen, was auf deren erhöhte Selektivität für den *c-myc*-G-Quadruplex gegenüber doppelsträngiger DNA, der vorherrschenden Nukleinsäurekonformation im Zellkern, zurückzuführen ist.

3.3. Photoaktive Komplexe, die DNA-Schäden verursachen

Die Photospaltung zellulärer DNA ist eine alternative Strategie zur Entwicklung von krebshemmenden Metallkomplexen. Diese Komplexe können mit DNA wechselwirken und aufgrund ihrer photophysikalischen und photochemischen Eigenschaften die DNA nach Bestrahlung mit UV/Vis-Licht spalten. Der Prozess der DNA-Spaltung kann entweder als oxidativ oder als hydrolytisch klassifiziert werden.^[100,101] In dem oxidativen Mechanismus werden DNA-Nukleobasen durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) wie $^1\text{O}_2$

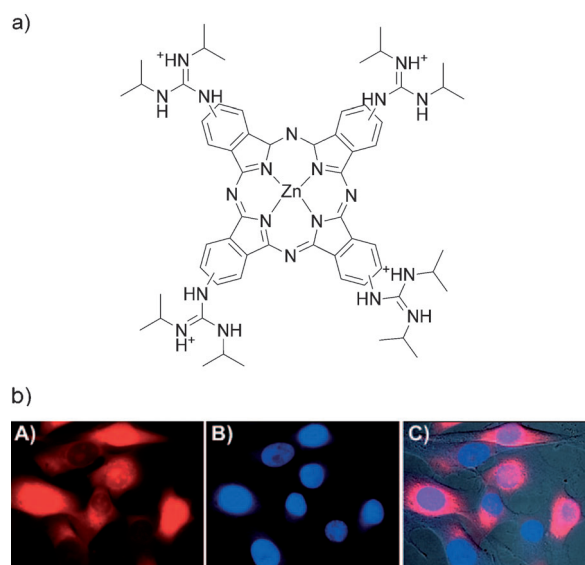


Abbildung 12. a) Das lumineszierende guanidiniumfunktionalisierte Zinkphthalocyanin Zn-digp als selektiver Stabilisator für den *c-myc*-G-Quadruplex. b) SK-Mel-28-Zellen, angefärbt mit A) $3 \mu\text{M}$ Zn-digp oder B) $8 \mu\text{M}$ Hoechst 33342. C) Überlagerung von (A) und (B) mit Weißlichtabsorption unter dem konfokalen Mikroskop. Wiedergabe nach Lit. [99].

oder $\cdot\text{OH}$ gespalten, die durch lichtaktivierte redoxaktive Metallkomplexe erzeugt wurden. Dagegen bewirkt die hydrolytische Spaltung der DNA eine Fragmentierung der Phosphodiester-Zucker-Rückgrate von Oligonukleotiden, was zu einer Zersetzung der gesamten DNA-Architektur führt.

Nach dem ersten Bericht zu DNA-spaltenden 4d- Ru^{II} -Polypyridylkomplexen von Barton und Turro^[102] wurde eine Vielzahl an weiteren photoaktivierten Metallkomplexen entwickelt. Den isoelektronischen Rhodium(II)-Analoge wurde außerdem die Fähigkeit zur Spaltung von DNA zugeschrieben. Ausführliche Übersichtsartikel zu den mechanistischen Eigenschaften dieser Komplexe wurden von den Gruppen von Schatzschneider und Barton verfasst.^[103–105] Kürzlich spielte die Gruppe von Chakravarty eine Schlüsselrolle bei den wegweisenden Entwicklungen von 3d-Übergangsmetallkomplexen für die Photospaltung (Abbildung 13).^[106–113] Im Vergleich zu den 4d-Pendants der zweiten Übergangsmetallreihe werden diese 3d-Komplexe zur Photospaltung im Allgemeinen durch Licht längerer Wellenlängen photoaktiviert, was den Vorteil eines tieferen Eindringens in biologisches Gewebe bieten kann. Ein aktueller Übersichtsartikel zu photoaktivierten Metallopharmazeutika wurde von Schiller und Mitarbeitern verfasst.^[114]

4. Lumineszierende Komplexe, die auf Proteine abzielen

Durch aktuelle Fortschritte in der Molekularbiologie konnte das Repertoire an Zielproteinen (und -enzymen) für therapeutische Eingriffe deutlich erweitert werden. Während es sich bei den meisten beschriebenen Inhibitoren um nie-

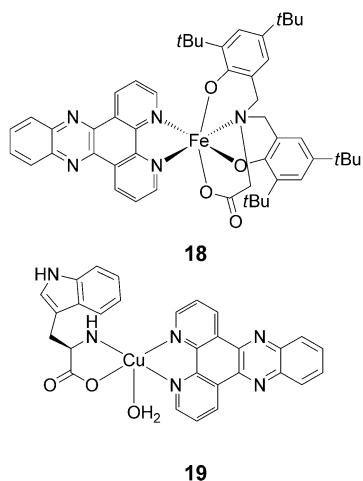


Abbildung 13. Beispiele für 3d-Übergangsmetallkomplexe zur Photospaltung von DNA.

dermolekulare organische Verbindungen handelt, haben anorganische Metallkomplexe immer größere Aufmerksamkeit erhalten, was auf ihre modulare und einfache Synthese sowie die konkrete dreidimensionale Form zurückzuführen war.^[115–117] Dyson und Mitarbeiter betonten die Bedeutung der Suche nach neuen Zielproteinen für krebshemmende Wirkstoffe in der Postgenom-Ära.^[15] Metallbasierte Inhibitoren können grob in zwei Arten eingeteilt werden: 1) Komplexe mit labilen Liganden, die an Substitutionsreaktionen mit Schlüsselresten in dem Zielprotein oder -enzym teilnehmen können, und 2) substitutionsinerte Metallkomplexe, die nichtkovalent mit Bindestellen in dem Zielprotein oder -enzym wechselwirken.

In diesem Abschnitt beschreiben wir aktuelle Beispiele zu biologisch aktiven lumineszierenden Metallkomplexen, die auf Proteine abzielen. Angesichts der Rolle bestimmter Proteine als Marker und Krankheitserreger können solche Komplexe mit Doppelfunktion möglicherweise eine Nischenrolle bei der simultanen Behandlung und Kontrolle pathologischer Entwicklungen besetzen. Diese Untersuchungen werden im Vergleich zu den zuvor behandelten Beispielen detaillierter beschrieben, da wir uns auf die Fähigkeit dieser Komplexe zur Wechselwirkung mit Zielproteinen mit einem Einschalten der Lumineszenz konzentrieren.

Ott und Mitarbeiter berichteten 2009 über den lumineszierenden Gold(I)-Phosphan-Komplex **20** (Abbildung 14) mit einem Naphthalimidligand.^[118] Zuvor wurde beschrieben, dass Goldkomplexe eine starke krebshemmende Aktivität aufweisen, die über die Inhibierung der Thiothionin-Reduktase (TrxR), einer Disulfid-Reduktase, die das Tumorentstehen und die Tumorentwicklung fördert, mit Ligandendissoziation und Bildung einer kovalenten Bindung an die Cystein- oder Selenocysteinreste des aktiven Zentrums erfolgt. Bagowski und Mitarbeiter kombinierten die anti-TrxR-Effekte des Goldions mit dem Ligand *N*-(*N*',*N*'-Dimethylaminoethyl)-4-mercapto-1,8-naphthalimid,^[119] der die wünschenswerten pharmakophoren Elemente der Naphthalimidklasse an krebshemmenden Wirkstoffen aufweist: ein

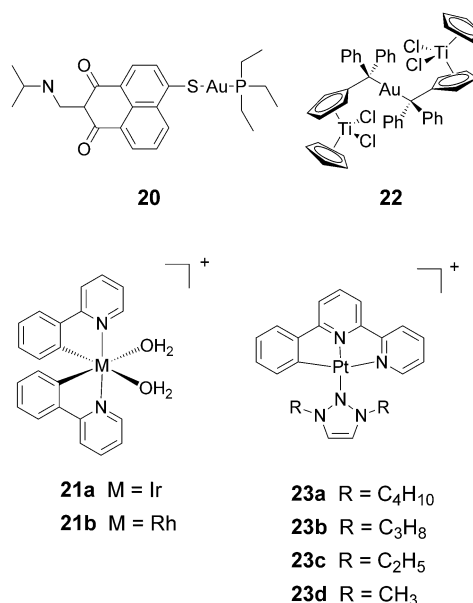


Abbildung 14. Beispiele für auf Proteine abzielende lumineszierende Metallkomplexen.

heterocyclisches Gerüst für die DNA-Interkalation und eine potenziell kationische Seitenkette für elektrostatische Wechselwirkungen mit dem Phosphat-DNA-Rückgrat. In-vitro-Assays offenbarten, dass der Komplex **20** TrxR effizient in submikromolaren Konzentrationen inhibierte, und die kovalente Bildung des Gold-Enzym-Addukts wurde durch massenspektrometrische Experimente bestätigt, die belegten, dass der Naphthalimidligand beim Binden verloren ging. Die Behandlung von Krebszellen mit **20** hatte ausgeprägte antiproliferative und proapoptotische Effekte zur Folge, die über den mitochondrialen Apoptose-Signalweg vermittelt wurden.

Der Komplex **20** fluoreszierte in unpolaren Lösungsmitteln stark, seine Emission wurde in wässrigen Lösungen aber gelöscht, wahrscheinlich weil der photoinduzierte Elektronentransfer (PET) durch Lösungsmittel unterbunden wurde. Experimente zur Bioverteilung zeigten, dass der Goldkomplex effektiv in spezifische Zellkompartimente einschließlich des Zellkerns internalisiert wurde. Im Vergleich dazu zeigte der Komplex [AuCl(PET₃)] ohne Naphthalimidgruppe eine deutlich geringere Aufnahme in den Zellkern, was darauf hindeutet, dass der interkalierende aromatische Ligand eine entscheidende Rolle beim Transport des Metalls in den Zellkern spielt. In einem In-vivo-Modell mit Zebrafischembryonen inhibierte die Behandlung mit **20** die Angiogenese, ein Prozess, der durch TrxR stimuliert wird, wohingegen [AuCl(PET₃)] nahezu inaktiv war. Das komplexe pharmakologische Profil von **20** deutet auf die Gegenwart mehrerer biologischer Angriffspunkte hin, einschließlich der DNA des Zellkerns und mitochondrialer Biomoleküle. Diese Untersuchung von Ott et al. demonstrierte, dass multifunktionale lumineszierende Metallkomplexe entwickelt werden können, indem ein interkalierender Ligand (Naphthalimid) mit einem aktiven Metallion (Gold) kombiniert wird.

Die Aggregation des β -Amyloidpeptids (A β) ist ein charakteristisches Kennzeichen der Alzheimer-Krankheit (AD).

Eine mögliche Vorgehensweise, um das Fortschreiten der AD zum Stillstand zu bringen, verläuft über die Inhibierung der Aggregation monomerer A β -Peptide zu neurotoxischen Fibrillen durch kleine Moleküle oder peptidische Wirkstoffe. Die Gruppen von Ma und Li beschrieben eine Serie an cyclometallierten Rhodium(III)- und Iridium(III)-Solvatkomplexen als Inhibitoren der A β_{1-40} -Peptidaggregation.^[120] Diese Komplexe tragen aromatische Coliganden, die mit den hydrophoben Resten um die N-terminale Domäne des A β -Peptids wechselwirken, und labile Solvatliganden, die eine kovalente Anbindung des Metallzentrums an den Imidazol-N-Donor der Histidinreste der A β -Bindungsstelle ermöglichen. Der Rhodium(III)-Komplex **21b** zeichnete sich durch eine nahezu vollständige Inhibierung der Amyloid-Fibrillogeneese bei einer Konzentration von 5 μM aus, was anhand verminderter Längen und Dichten der Fibrillen in Fluoreszenz- und TEM-Abbildungen zu beobachten war. Massenspektrometrische Experimente bestätigten die kovalente Bindung des Metallkomplexes an das A β -Peptid, was darauf hindeutet, dass die Komplexe auf effektive Weise Fibrillenkeime binden und die aktive Elongationsstelle blockieren konnten. Experimente zur Cytotoxizität offenbarten, dass antiproliferative Effekte nur bei Konzentrationen beobachtet wurden, die höher sind als die für eine vollständige Inhibierung der A β -Aggregation erforderlichen, was auf ein therapeutisches Fenster hinweist, in dem die A β -Fibrillogeneese ohne signifikante Schädigung von Hirnzellen begrenzt werden kann. Der Iridium(III)-Komplex **21a** wies in Gegenwart von Histidin oder A β -Peptiden eine starke Lumineszenzsteigerung auf, und die Lumineszenzantwort auf aggregiertes A β hin war nahezu dreimal so hoch wie für eine äquivalente Massenkonzentrationen an monomeren A β -Peptiden. Dies deutet darauf hin, dass der Komplex zur Unterscheidung zwischen monomeren und fibrillären Formen von A β eingesetzt werden kann, oder zur Kontrolle der A β -Fibrillogeneese.

Heterokern-Metallkomplexe haben Aufmerksamkeit erregt aufgrund ihrer besonderen Redox Eigenschaften und ihrer Wechselwirkungen mit Biomolekülen sowie ihrer bemerkenswert unterschiedlichen Hydrolysekinetiken bedingt durch eine erhöhte Gesamtladung. Vor kurzem berichtete die Gruppe von Picquet und Casini über eine Serie an Au-Ti-Komplexen als potenzielle krebshemmende Wirkstoffe.^[121] Interessanterweise wies der Komplex **22** im Festkörper zwei intensive Emissionen im blauen und roten Bereich auf. **22** war zehnmal cytotoxischer gegen Zelllinien des Ovarialkarzinoms als Cisplatin. Weitere Untersuchungen offenbarten, dass dieser Komplex nicht in erster Linie mit der DNA wechselwirkt, sondern durch Koordination des dissoziierten Au^{III}-Ions an Aminosäurereste auf zelluläre Proteine oder Enzyme abzielt.

Sun et al. beschrieben eine Serie an lumineszierenden cyclometallierten Pt^{II}-Komplexen (**23**) mit N-heterocyclischen Carbenliganden als krebshemmende Wirkstoffe.^[122] Im Unterschied zu den meisten Metallinterkalatoren band **23a** nur schwach an ctDNA mit einer relativ geringen Bindungskonstante ($4.8 \times 10^3 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$). Der Komplex wirkte in nanomolaren Konzentrationen cytotoxisch gegen Krebszelllinien, war aber etwa 200mal weniger cytotoxisch gegen nor-

male Zellen. Der Komplex **23a** war ca. 300mal wirksamer gegen HeLa-Zellen als Cisplatin und zeigte außerdem einen synergistischen krebshemmenden Effekt mit Cisplatin. Darüber hinaus konnte dieser Komplex das Wachstum von Tumor-Fremdtransplantaten in Nacktmäusen deutlich eindämmen, ohne eine Verminderung des Körpergewichts zu bewirken. Interessanterweise wurde durch Fluoreszenzmikroskopie eine Akkumulation von **23a** im Cytoplasma der Krebszellen gefunden und nicht im Zellkern. Der cytotoxische Effekt dieses Komplexes wurde der Inhibierung des Survivin-Signalwegs zugeordnet. Survivin ist ein Inhibitor der Apoptose und in Krebszellen stärker exprimiert als in normalen Zellen.^[123] Western-Blot-Experimente deuteten darauf hin, dass der Komplex **23a** Survivin inhibieren und Caspase-3 sowie Poly(ADP-Ribose)polymerase dosisabhängig in HeLa-Zellen aktivieren konnte, wodurch die Apoptose induziert wurde. Diese Ergebnisse lassen auf einen alternativen Wirkmechanismus für Pt^{II}-Therapeutika über andere biologische Zielstrukturen als die DNA schließen und könnten ein effektives Mittel zur Bewältigung von Resistenzen gegen krebshemmende Wirkstoffe sein und/oder zum Erzielen synergistischer Effekte mit kovalent oder nichtkovalent an DNA bindenden Platinwirkstoffen. Angesichts der Lumineszenzeigenschaften dieser Komplexe wäre es interessant, auch zu erforschen, ob diese Komplexe als selektive Sonden für Survivin verwendet werden können. Als ein isoelektronisches Analogon von **23d** kann der zuvor beschriebene Gold(III)-Metallinterkalator **8** möglicherweise eine ähnliche Aktivität bezüglich des Survivin-Signalwegs aufweisen. Nach unserer Auffassung verdient es die Fähigkeit des Komplexes **8**, über alternative Mechanismen cytotoxische Effekte gegen Krebszellen auszuüben, weiter erforscht zu werden.

5. Zelluläre Aufnahme und Lokalisierung der Komplexe

Die in diesem Aufsatz beschriebenen starken und selektiven Wechselwirkungen zwischen lumineszierenden Metallkomplexen einerseits und DNA oder Proteinen andererseits deuten darauf hin, dass solche theranostischen Komplexe möglicherweise zu Mitteln für die biologische Bildgebung oder Therapeutika weiterentwickelt werden können. Hierfür müssen diese Verbindungen erfolgreich in die Zelle eintreten und den gewünschten Ort erreichen können, um ihre Funktion(en) auszuüben. Allgemeine Methoden anhand derer die Moleküle die Phospholipid-Doppelschicht von Zellen durchdringen können, sind die passive Diffusion, der Transport durch Membranproteine oder die Endocytose. In diesem Abschnitt bieten wir einen Überblick über diese Strategien, die dazu eingesetzt wurden, die Effizienz der zellulären Aufnahme zu verbessern und eine Lokalisierung oder einen spezifischen Angriff/Erkennung innerhalb der Zelle zu erreichen.

5.1. Hydrophobie und zelluläre Aufnahme

Barton und Mitarbeiter erforschten die zelluläre Aufnahme und Lokalisierung des $[\text{Ru}(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{dppz})]^{2+}$ -Systems in HeLa-Zellen unter Verwendung von Durchflusszytometrie und konfokaler Mikroskopie.^[124] Es wurde beobachtet, dass die Effizienz der zellulären Aufnahme mit der Hydrophobie des zusätzlichen $\text{N}^{\wedge}\text{N}$ -Liganden korrelierte. Der hydrophobere Komplex $[\text{Ru}(\text{dip})_2(\text{dppz})]^{2+}$ (**24**, Abbildung 15;

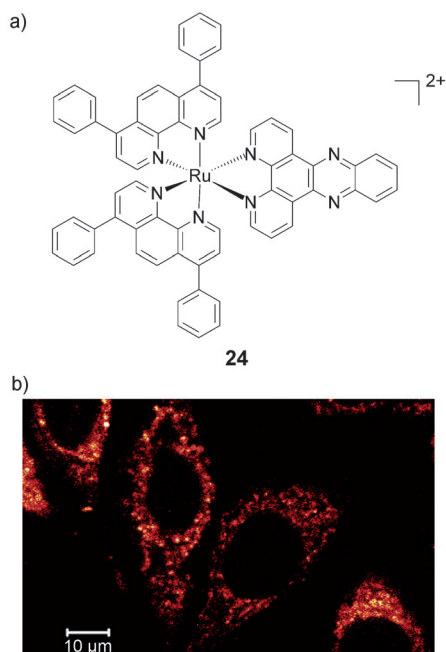


Abbildung 15. a) Strukturformel von $[\text{Ru}(\text{dip})_2(\text{dppz})]^{2+}$ und b) dessen Aufnahme durch Lokalisierung in HeLa-Zellen. Wiedergabe nach Lit. [124].

dip = 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin) wurde effizienter aufgenommen als andere Komplexe, und er lokalisierte sich im Cytosol und nicht im Zellkern.^[124] Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen von Untersuchungen durch Sheldrick^[46] und Lo^[125] überein, die eine Korrelation zwischen der Hydrophobie von Ir^{III} -/ Rh^{III} -Komplexen und deren Cytotoxizität beschrieben. In anderen Berichten demonstrierten Svensson und Mitarbeiter, dass die Einführung lipophiler Alkylseitenketten in die Ru^{II} -dppz-Komplexe die zelluläre Lokalisierung dieser Komplexe verändert und zu einer geringeren Effizienz bei der Kernlokalisierung führt.^[126,127] Während Komplexe mit kürzeren Alkylketten sich im Kern lokalisierten, wurden Komplexe mit längeren Ketten in den hydrophoben Membranen im Cytoplasma eingeschlossen.

Ausführliche Untersuchungen von Thomas und Mitarbeitern zeigten, dass der zweikernige Komplex $[(\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{tpphz}))^{4+}]^{[128]}$ und der einkernige Komplex $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{tpphz})]^{2+}$ ^[129] von Zellen über einen aktiven, nichtendocytotischen Mechanismus internalisiert werden und rasch in den Zellkern von MCF-7-Krebszellen eindringen. Diese Komplexe wirken auch in hohem Maße cytotoxisch gegen eine Reihe von menschlichen Krebszelllinien, ein-

schließlich Cisplatin-resistenter Ovarialkarzinome, was darauf hindeutet, dass diese Ru^{II} -Polypyridylkomplexe möglicherweise zu Agentien für die Zellbildung der DNA und/oder Therapeutika weiterentwickelt werden können.

5.2. Biokonjugation

Es konnte gezeigt werden, dass es sich bei der Konjugation von Metallkomplexen mit bioaktiven organischen Resten um eine praktikable Strategie zur Erzeugung neuer krebshemmender Wirkstoffe mit erhöhter Cytotoxizität, verbesserter Verabreichung und spezifischer Lokalisierung handelt. Durch die Verknüpfung von Biomolekülen mit Metallkomplexen kann eine spezifische Lokalisierung oder ein gezielter Einsatz erreicht werden. Verschiedenste Substanzen, wie kurze Peptide, Kohlenhydrate, Hormone und kleine Moleküle, können kovalent an Metallkomplexe gebunden werden. Beispielsweise synthetisierten Dyson und Mitarbeiter ein Hybridreagens, welches einen Ru^{II} -Aren-Komplex und die bioaktive Ethacrynsäure enthielt, und sich durch verbesserte antiproliferative Wirkung gegen einer Reihe an Krebszellen auszeichnete.^[130] Darüber hinaus demonstrierten Barton und Mitarbeiter, dass die Akkumulation eines Octarginin-Ruthenium(II)-Konjugats im Zellkern durch eine Fluoreszenzmarkierung mit einem organischen Fluorophor erreicht werden kann.^[131] In diesem Abschnitt präsentieren wir einige Strategien zur Verbesserung der Cytotoxizität oder zum Erreichen einer spezifischen Erkennung durch die lumineszierenden Metallkomplexe.

Untersuchungen von Lo und Mitarbeitern demonstrieren, dass eine bessere zelluläre Aufnahme und Lokalisierung erreicht werden kann, indem verschiedene Biomoleküle wie Indol,^[132,133] Biotin^[134,135] und Estradiol^[136] über eine Alkyl-einheit an Metallkomplexe konjugiert werden. In einer aktuellen Arbeit beschrieben Lo und Kollegen eine Serie von lumineszierenden Re^{I} -Polypyridin-PEG-Aminkomplexen (**25**, Abbildung 16) als gezielte Agentien für die Zellbildung mit einer zu Cisplatin vergleichbaren Cytotoxizität.^[137] Das Anhängen von PEG-Einheiten an diese Komplexe verleiht nicht nur eine höhere Wasserlöslichkeit, sondern kann nach Aktivierung mit Thiophosgen auch spezifisch *n*-Butylamin, Rinderserumalbumin (BSA) und Polyethylenimin (PEI) markieren. Interessanterweise reduzierte allerdings eine PEG-Konjugation von Ir^{III} -Komplexen ihre Cytotoxizität gegen Krebszellen deutlich.^[138] Auf eine ähnliche Weise synthetisierte die Gruppe von Doyle einen lumineszierenden mit Folat funktionalisierten Re^{I} -Tricarbonylkomplex,^[139] der sich als aktiv gegen die Cisplatin-resistenten Folatrezeptor(FR)-überexprimierenden Krebszelllinien erwies, aber nicht cytotoxisch gegen FR-negative Zellen wirkte. Die hohe Cytotoxizität könnte der Fähigkeit dieses Komplexes zur Wechselwirkung mit der DNA über eine Bindung in die kleine Furche zuzuschreiben sein, sowie dessen anschließender Inhibierung der TopoI-Aktivität.

Eine weitere Strategie zur Verbesserung der cytotoxischen Effekte ist das Anhängen eines krebshemmenden Peptids an Metallkomplexe. Vor kurzem beschrieb die Gruppe von Lippard ein Pt^{IV} -Chlorotoxin(CTX)-Konjugat, das selektiv

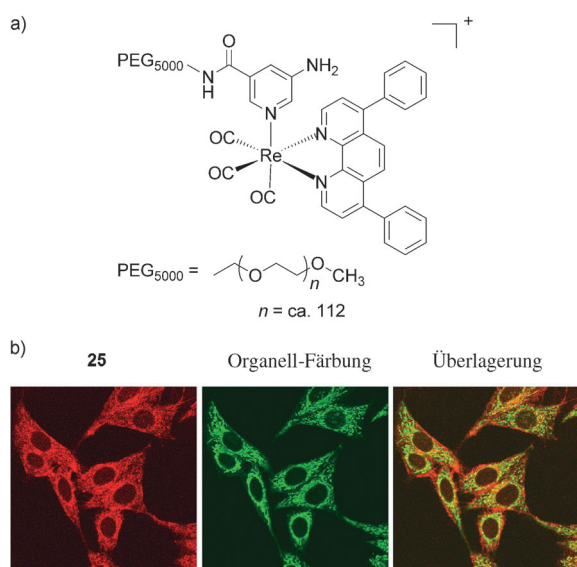


Abbildung 16. a) Strukturformel des Rhenium(I)-Polypyridin-PEG-Aminkomplexes **25**. b) Konfokalmikroskopische Abbildungen von HeLa-Zellen, die mit **25** und Organell-Färbemitteln behandelt wurden. Wiedergabe nach Lit. [137].

Gliome und ähnliche Tumore angreifen kann.^[140] Die selektive Zielsetzung dieser Krebszellen wurde durch eine spezifische Wechselwirkung zwischen CTX und der Matrix-Metalloproteinase 2 (MMP2) erreicht, einem in diesen Tumorzellen deutlich hochregulierten Protein.^[141] Die Gruppe von Ravera beschrieb eine ähnliche Vorgehensweise durch Anhängen von Neurotensin(NT)- oder Somatostatin-Analoga an das Pt^{IV}-Motiv.^[142] Die konjugierten Pt^{IV}-Komplexe wiesen im Vergleich zu dem nichtkonjugierten Stammkomplex eine erhöhte Cytotoxizität gegen Krebszelllinien auf, die die NT- oder Somatostatin-Rezeptoren überexprimierten. Bei diesen aktuellen Beispielen handelt es sich um spannende Entwicklungen, die die Verabreichung, die Selektivität und die Wirksamkeit solcher Komplexe erhöhen können. Wie gehen davon aus, dass ähnliche Vorgehensweisen auf lumineszierende Metallkomplexe übertragen werden können, um Agentien für die Zellbildgebung oder therapeutische Wirkstoffe mit verbesserter Selektivität zu erzeugen.

Eine alternative Strategie zum Erreichen der zellulären Lokalisierung ist die Funktionalisierung der Metallkomplexe mit künstlichen Peptid-Nukleinsäuren (PNAs). Die Gruppe von D'Alfonso und Licandro etablierte eine zuverlässige Festphasensynthesemethode für das lumineszierende zweikernige Re^I-PNA-Konjugat **26** (Abbildung 17) zur Zellbildgebung über Zweiphotonenabsorption.^[143] Von Bedeutung ist, dass der Komplex **26** photostabil und nicht cytotoxisch ist, leicht in lebende Zellen eindringt und das Cytoplasma und den Zellkern mit unterschiedlichen Farben anfärbt. Erst vor kurzem synthetisierte die Gruppe von Gasser und Metzler-Nolte den lumineszierenden nicht cytotoxischen mit PNA funktionalisierten einkernigen Rhenium(I)-Komplex **27** mithilfe der Kupfer(I)-katalysierten Huisgen-Cycloaddition eines Azids mit einem Alkin. Der Rhenium(I)-Komplex **27** zeichnete sich durch eine große Stokes-Verschiebung, gute Quantenausbeuten und eine lange Fluoreszenzlebensdauer

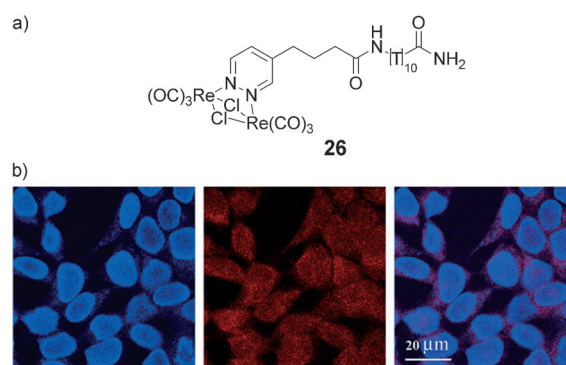


Abbildung 17. a) Strukturformel des zweikernigen Rhenium(I)-PNA-Konjugats **26**. b) Konfokalmikroskopische Abbildungen von HEK-293-Zellen, die etwa 10 min mit **26** behandelt wurden, aufgenommen durch einen 485/30- (links) und einen 600/40-Bandpassfilter (Mitte). Rechtes Bild: Überlagerung. Wiedergabe nach Lit. [143].

aus, was ihn zum Anfärben von Zellen geeignet machte (Abbildung 18).^[144] Darüber hinaus deuten erste Ergebnisse mit genetisch modifizierten HeLa-Zellen daraufhin, dass die

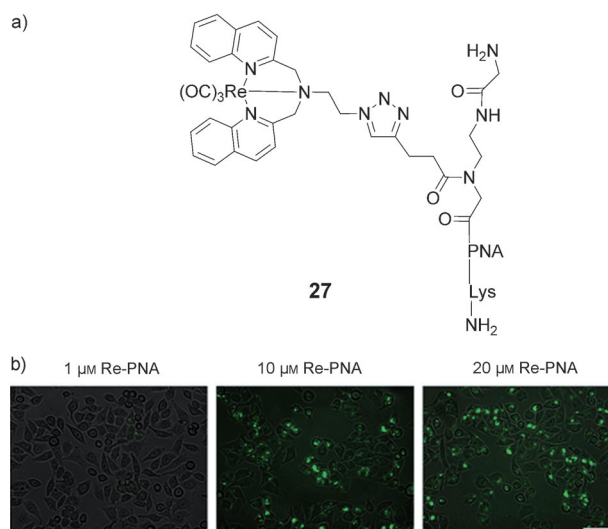


Abbildung 18. a) Strukturformel des Rhenium(I)-PNA-Konjugats **27**. b) Fluoreszenzmikroskopische Abbildungen von HeLa-Zellen 24 h nach Zuführung von drei verschiedenen Konzentrationen an Re-PNA durch Elektroporation. Wiedergabe nach Lit. [144].

Metall-PNA-Konjugate als Antisense-Agentien verwendet werden könnten. Nach unserer Auffassung verdient diese relative neue Strategie zur Erhöhung der Aufnahme in Zellen/Zellkernen unter Verwendung peptid- oder PNA-funktionalisierter Komplexe es, im Hinblick auf eine Verbesserung der biologischen und/oder Färbereigenschaften lumineszierender Übergangsmetallkomplexe weiter erforscht zu werden. Umfassende Übersichten von Barton,^[145] Coogan,^[146] Thomas^[147] sowie Gasser und Metzler-Nolte^[148] beschreiben die Strategien, die dafür entwickelt wurden, die zelluläre Aufnahme und die Lokalisierung zu verbessern ebenso wie die Prinzipien, die für gezielte therapeutische oder bildgebende anorganische Agentien eine Rolle spielen.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Bedingt durch den klinischen Erfolg von Cisplatin und dessen Derivaten konnte sich die anorganische medizinische Chemie mit Recht als unabhängige Disziplin etablieren. Die Vorteile lumineszierender Übergangsmetallkomplexe gegenüber niedermolekularen organischen Verbindungen sind: 1) eine einfache und modulare Synthese, 2) die Fähigkeit zur Feineinstellung der sterischen und elektronischen Eigenschaften des Komplexes durch Optimierung der Hilfsliganden, 3) eine präzise dreidimensionale Anordnung der Liganden, die durch die Koordinationsgeometrie vorgeschrieben wird, 4) die Fähigkeit, Ligandenaustauschreaktionen mit biomolekularen Zielstrukturen einzugehen, 5) photophysikalische Eigenschaften, die hochempfindlich auf Änderungen der lokalen Umgebung reagieren und 6) eine lange Phosphoreszenzlebensdauer, die mithilfe zeitauflösender Spektroskopie einfach von einer Hintergrundfluoreszenz unterschieden werden kann. Trotz dieser Vorteile sind es jedoch noch immer organische Molekülverbindungen, die am häufigsten für biologische Anwendungen und in der Sensorik eingesetzt werden. Um die medizinische anorganische Chemie weiter voranzubringen, sollten Forscher ihre Bemühungen auf die Entwicklung lumineszierender Metallkomplexe konzentrieren, die über spezifische Wechselwirkungen mit definierten biomolekularen Zielstrukturen die grundlegenden Mechanismen von Krankheiten sondieren und/oder diese Krankheiten behandeln können. Die Kombination der therapeutischen und der erkennenden Funktionen in einem einzigen, „theranostischen“ Metallkomplex könnte eine simultane Behandlung und Kontrolle eines Krankheitszustands ermöglichen, ohne die Zugabe externer Markierungs- oder Bildgebungsagentien zu erfordern, wodurch möglicherweise Interferenzen zwischen dem Wirkstoff und der Sonde vermieden werden können.

In diesem Aufsatz haben wir aktuelle Beispiele für lumineszierende Übergangsmetallkomplexe präsentiert, die sich durch nützliche biologische Aktivitäten auszeichnen. Wir haben die Metallkomplexe grob in diejenigen eingeteilt, die auf die DNA abzielen und diejenigen, die Proteine als Zielmoleküle haben, und außerdem die Wirkungsweise eines jeden Komplexes diskutiert. Darüber hinaus haben wir Strategien zur Verbesserung der zellulären Aufnahme und/oder der Lokalisierung der Metallkomplexe erörtert. Unserer Meinung nach handelt es sich beim Finden und Erforschen neuer Wirkungsweisen für existierende biomolekulare Zielstrukturen um eine der größten Herausforderungen für die Weiterentwicklung der anorganischen medizinischen Chemie. Die Eröffnung neuer Wege für therapeutische Interventionen kann Wirkstoffresistenzen bekämpfen und neue Möglichkeiten für synergistische Effekte bieten. Darüber hinaus ist bekannt, dass die große Mehrheit an Lumineszenzsonden für Bildgebungsverfahren in vivo ungeeignet ist, was auf die geringe Eindringtiefe von sichtbarem Licht in Gewebe zurückzuführen ist. Mit Blick in die Zukunft wären lumineszierende Metallkomplexe mit einer Emission im Nahinfrarot (NIR)-Bereich zur Erforschung des „optischen Fensters“ (700–900 nm), in dem die Lichtabsorption von Gewebe minimal ist, besonders attraktiv. Hierzu demonstrierten Prasad und Mit-

arbeiter die Verwendung eines Pt^{II} -Komplexes mit einem Emissionsmaximum bei 903 nm, eingekapselt in einer PEG-modifizierten Phospholipidmizelle, für die Lumineszenzbildgebung in vivo von Tumorgewebe in lebenden Mäusen.^[149]

Angeichts der langen Geschichte von Studien der Wechselwirkungen von Metallverbindungen mit der DNA überrascht es nicht, dass die meisten hier vorgestellten Komplexe im Hinblick auf ihre krebshemmenden Eigenschaften erforscht wurden. Die meisten herkömmlichen metallbasierten krebshemmenden Therapeutika wirken nicht gerichtet auf molekulare Ziele, sondern sie zeigen eine „Schrotflinten-Cytotoxizität“ gegen ein breites Spektrum verschiedener Tumorarten. Während dieser unselektive Wirkmechanismus für viele der hier beschriebenen DNA-bindenden Wirkstoffe gefunden wurde, zeichneten sich einige Komplexe durch eine selektive Erkennung nichtkanonischer DNA-Strukturen wie das G-Quadruplex-Motiv aus, und können dadurch potenziell eine spezifische Inhibierung der Telomeraseaktivität oder der onkogenen Transkription ermöglichen.

Moderne Trends in der anorganischen medizinischen Chemie konzentrierten sich auf die gezielte Bildgebung und Therapie. Bahnbrechende Untersuchungen von Meggers und Mitarbeitern haben gezeigt, dass inerte metallorganische Gerüste als Kinaseinhibitoren mit hervorragender Affinität und Selektivität entwickelt werden können, wenn auch die meisten dieser Komplexe nicht lumineszierten.^[150–152] Daher verdienen theranostische Metallkomplexe, die ihre biologischen Effekte über spezifische Angriffsziele abgesehen von der DNA ausüben, besondere Aufmerksamkeit. Die von Sun et al. beschriebenen Platin(II)-NHC-Komplexe zielten auf den Survivin-Signalweg ab und erreichten mit Cisplatin einen synergistischen krebshemmenden Effekt.^[122] Der von Ott et al. erörterte Gold(I)-Phosphan-Komplex mit einem Naphthalimidligand hatte einen dualen Wirkmechanismus: Das Goldion zielte über eine Koordination an Cystein auf die Thioredoxinreduktase ab, während das Naphthalimid die Aufnahme in den Zellkern über eine Interkalation in die DNA förderte.^[118] Neben der krebshemmenden Aktivität wurden lumineszierende Metallkomplexe auch zur Inhibierung der Amyloid-Aggregation für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit eingesetzt, was vor kurzem von unserer eigenen Gruppe beschrieben wurde.^[120] Nach unserer Auffassung sollten diese neuen Erkenntnisse dazu animieren, neue Zielproteine zu erforschen, die von lumineszierenden Metallkomplexen angegriffen werden können. Wir gehen davon aus, dass theranostische Metallkomplexe in Zukunft eine größere Rolle bei der Erforschung und Behandlung menschlicher Erkrankungen spielen könnten und sollten.

Diese Arbeit wurde von der Hong Kong Baptist University (FRG2/11-12/009), dem Centre for Cancer and Inflammation Research, der School of Chinese Medicine (CCIR-SCM, HKBU), dem Health and Medical Research Fund (HMRF/11101212), dem Research Grants Council (HKBU/201811 und HKBU/204612), dem Science and Technology Development Fund, der Macao SAR (001/2012/A) und der University of Macau (MYRG091(Y1-L2)-ICMS12-LCH und MYRG121-(Y1-L2)-ICMS12-LCH) unterstützt.

Eingegangen am 18. Oktober 2012

Online veröffentlicht am 13. Juni 2013

Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen

- [1] B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature* **1969**, 222, 385–386.
- [2] N. Farrell in *Uses of Inorganic Chemistry in Medicine*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1999**, S. 136–138.
- [3] K. H. Thompson, C. Orvig, *Science* **2003**, 300, 936–939.
- [4] S. J. Lippard, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, 2, 504–507.
- [5] R. W.-Y. Sun, D.-L. Ma, E. L.-M. Wong, C.-M. Che, *Dalton Trans.* **2007**, 4884–4892.
- [6] K. H. Antman, *Oncologist* **2001**, 6, 1–2.
- [7] H. R. Lucas, K. D. Karlin, *Metal-Carbon Bonds in Enzymes and Cofactors*, Bd. 6, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2009**, S. 295–361.
- [8] N. J. Wheate, S. Walker, G. E. Craig, R. Oun, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 8113–8127.
- [9] E. Gallerani, J. Bauer, D. Hess, S. Boehm, C. Droege, S. Jecckelmann, M. Miani, R. Herrmann, S. Marsoni, S. Sperka, C. Sessa, *Acta Oncol.* **2011**, 50, 1105–1110.
- [10] A. Bergamo, G. Sava, *Dalton Trans.* **2011**, 40, 7817–7823.
- [11] F. Dubar, J. Khalife, J. Brocard, D. Dive, C. Biot, *Molecules* **2008**, 13, 2900–2907.
- [12] T. Gianferrara, I. Bratsos, E. Alessio, *Dalton Trans.* **2009**, 7588–7598.
- [13] S. H. van Rijt, A. F. A. Peacock, R. D. L. Johnstone, S. Parsons, P. J. Sadler, *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 1753–1762.
- [14] C.-M. Che, F.-M. Siu, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, 14, 255–261.
- [15] G. Sava, A. Bergamo, P. J. Dyson, *Dalton Trans.* **2011**, 40, 9069–9075.
- [16] C. G. Hartinger, P. J. Dyson, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 391–401.
- [17] G. Gasser, I. Ott, N. Metzler-Nolte, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3–25.
- [18] D. S.-H. Chan, H.-M. Lee, C.-M. Che, C.-H. Leung, D.-L. Ma, *Chem. Commun.* **2009**, 45, 7479–7481.
- [19] B. Y.-W. Man, D. S.-H. Chan, H. Yang, S.-W. Ang, F. Yang, S.-C. Yan, C.-M. Ho, P. Wu, C.-M. Che, C.-H. Leung, D.-L. Ma, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8534–8536.
- [20] D.-L. Ma, T. Xu, D. S.-H. Chan, B. Y.-W. Man, W.-F. Fong, C.-H. Leung, *Nucleic Acids Res.* **2011**, 39, e67.
- [21] H.-Z. He, D. S.-H. Chan, C.-H. Leung, D.-L. Ma, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9462–9464.
- [22] C.-H. Leung, D. S.-H. Chan, H.-Z. He, Z. Cheng, H. Yang, D.-L. Ma, *Nucleic Acids Res.* **2012**, 40, 941–955.
- [23] H.-Z. He, D. S.-H. Chan, C.-H. Leung, D.-L. Ma, *Nucleic Acids Res.* **2013**, 41, 4345–4359.
- [24] H.-Z. He, K.-H. Leung, H. Yang, D. S.-H. Chan, C.-H. Leung, J. Zhou, A. Bourdoncle, J.-L. Mergny, D.-L. Ma, *Biosens. Bioelectron.* **2013**, 41, 871–874.
- [25] K.-H. Leung, H.-Z. He, V. P.-Y. Ma, D. S.-H. Chan, C.-H. Leung, D.-L. Ma, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 771–773.
- [26] K.-H. Leung, H.-Z. He, V. P.-Y. Ma, H.-J. Zhong, D. S.-H. Chan, J. Zhou, J.-L. Mergny, C.-H. Leung, D.-L. Ma, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5630–5632.
- [27] D.-L. Ma, H.-Z. He, K.-H. Leung, H.-J. Zhong, D. S.-H. Chan, C.-H. Leung, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 3427–3440.
- [28] K. K.-W. Lo, M.-W. Louie, K. Y. Zhang, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254, 2603–2622.
- [29] Q. Zhao, C. Huang, F. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2508–2524.
- [30] J. Funkhouser, *Curr. Drug Discovery* **2002**, 2, 17–19.
- [31] K. Kikuchi, M. Hoshi, T. Niwa, Y. Takahashi, T. Miyashi, *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 38–42.
- [32] T. Simonsson, *Biol. Chem.* **2001**, 382, 621–628.
- [33] J. L. Huppert, S. Balasubramanian, *Nucleic Acids Res.* **2007**, 35, 406–413.
- [34] H.-Q. Liu, T.-C. Cheung, C.-M. Che, *Chem. Commun.* **1996**, 1039–1040.
- [35] C.-M. Che, M. Yang, K.-H. Wong, H.-L. Chan, W. Lam, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3350–3356.
- [36] D.-L. Ma, C.-M. Che, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 6133–6144.
- [37] D.-L. Ma, T. Y.-T. Shum, F. Zhang, C.-M. Che, M. Yang, *Chem. Commun.* **2005**, 4675–4677.
- [38] J. K. Barton, A. Danishefsky, J. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2172–2176.
- [39] H.-K. Kim, B. Norden, *Chem. Commun.* **1997**, 2375–2376.
- [40] A. E. Friedman, J. C. Chambron, J. P. Sauvage, N. J. Turro, J. K. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4960–4962.
- [41] C. Turro, S. H. Bossmann, Y. Jenkins, J. K. Barton, N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9026–9032.
- [42] C. Hiort, P. Lincoln, B. Norden, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3448–3454.
- [43] F. R. Svensson, M. Abrahamsson, N. Strömberg, A. G. Ewing, P. Lincoln, *J. Phys. Chem. Lett.* **2011**, 2, 397–401.
- [44] A. W. McKinley, P. Lincoln, E. M. Tuite, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2676–2692.
- [45] U. Schatzschneider, J. Niesel, I. Ott, R. Gust, H. Alborzinia, S. Wölfl, *ChemMedChem* **2008**, 3, 1104–1109.
- [46] Y. Geldmacher, M. Oleszak, W. S. Sheldrick, *Inorg. Chim. Acta* **2012**, 393, 84–102.
- [47] G. I. Pascu, A. C. G. Hotze, C. Sanchez-Cano, B. M. Kariuki, M. J. Hannon, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4452–4456; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4374–4378.
- [48] A. Ghosh, P. Das, M. R. Gill, P. Kar, M. G. Walker, J. A. Thomas, A. Das, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2089–2098.
- [49] H. D. Stoeffler, N. B. Thornton, S. L. Temkin, K. S. Schanze, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7119–7128.
- [50] V. W.-W. Yam, K. K.-W. Lo, K.-K. Cheung, R. Y.-C. Kong, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 2067–2072.
- [51] J. J. Yan, A. L.-F. Chow, C.-H. Leung, R. W.-Y. Sun, D.-L. Ma, C.-M. Che, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3892–3895.
- [52] D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Levett, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2229–2260.
- [53] G. N. Parkinson, M. P. H. Lee, S. Neidle, *Nature* **2002**, 417, 876–880.
- [54] J. T. Davis, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 684–716; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 668–698.
- [55] S. Burge, G. N. Parkinson, P. Hazel, A. K. Todd, S. Neidle, *Nucleic Acids Res.* **2006**, 34, 5402–5415.
- [56] J.-L. Mergny, C. Helene, *Nat. Med.* **1998**, 4, 1366–1367.
- [57] A. T. Phan, J. L. Mergny, *Nucleic Acids Res.* **2002**, 30, 4618–4625.
- [58] A. Rangan, O. Y. Fedoroff, L. H. Hurley, *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 4640–4646.
- [59] H. Fernando, A. P. Reszka, J. Huppert, S. Ladame, S. Rankin, A. R. Venkitaraman, S. Neidle, S. Balasubramanian, *Biochemistry* **2006**, 45, 7854–7860.
- [60] T. S. Dexheimer, D. Sun, L. H. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5404–5415.
- [61] S. Cogoi, M. Paramasivam, B. Spolaore, L. E. Xodo, *Nucleic Acids Res.* **2008**, 36, 3765–3780.
- [62] K. J. Neaves, J. L. Huppert, R. M. Henderson, J. M. Edwardson, *Nucleic Acids Res.* **2009**, 37, 6269–6275.
- [63] A. Verma, V. K. Yadav, R. Basundra, A. Kumar, S. Chowdhury, *Nucleic Acids Res.* **2009**, 37, 4194–4204.
- [64] H. J. Lipps, D. Rhodes, *Trends Cell Biol.* **2009**, 19, 414–422.
- [65] D. Sun, K. Guo, Y.-J. Shin, *Nucleic Acids Res.* **2011**, 39, 1256–1265.
- [66] A. Siddiqui-Jain, C. L. Grand, D. J. Bearss, L. H. Hurley, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 11593–11598.

- [67] Z. A. E. Waller, S. A. Sewitz, S.-T. D. Hsu, S. Balasubramanian, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12628–12633.
- [68] S. Müller, D. A. Sanders, M. Di Antonio, S. Matsis, J.-F. Riou, R. Rodriguez, S. Balasubramanian, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6537–6546.
- [69] J. Seenisamy, S. Bashyam, V. Gokhale, H. Vankayalapati, D. Sun, A. Siddiqui-Jain, N. Streiner, K. Shin-ya, E. White, W. D. Wilson, L. H. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2944–2959.
- [70] M.-Y. Kim, H. Vankayalapati, K. Shin-ya, K. Wierzb, L. H. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2098–2099.
- [71] K. M. Rahman, A. P. Reszka, M. Gunaratnam, S. M. Haider, P. W. Howard, K. R. Fox, S. Neidle, D. E. Thurston, *Chem. Commun.* **2009**, 4097–4099.
- [72] J. E. Redman, J. M. Granadino-Roldan, J. A. Schouten, S. Ladame, A. P. Reszka, S. Neidle, S. Balasubramanian, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 76–84.
- [73] M.-K. Cheng, C. Modi, J. C. Cookson, I. Hutchinson, R. A. Heald, A. J. McCarroll, S. Missailidis, F. Tanious, W. D. Wilson, J.-L. Mergny, C. A. Laughton, M. F. G. Stevens, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 963–975.
- [74] H.-M. Lee, D. S.-H. Chan, F. Yang, H.-Y. Lam, S.-C. Yan, C.-M. Che, D.-L. Ma, C.-H. Leung, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4680–4682.
- [75] F. Hamon, E. Lary, A. Guédin-Beaurepaire, M. Rouchon-Dagois, A. Sidibe, D. Monchaud, J.-L. Mergny, J.-F. Riou, C.-H. Nguyen, M.-P. Teulade-Fichou, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8904–8908; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8745–8749.
- [76] S. N. Georgiades, N. H. Abd Karim, K. Suntharalingam, R. Vilar, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4114–4128; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4020–4034.
- [77] R. K. Moyzis, J. M. Buckingham, L. S. Cram, M. Dani, L. L. Deaven, M. D. Jones, J. Meyne, R. L. Ratliff, J. R. Wu, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 6622–6626.
- [78] C. B. Harley, A. B. Futcher, C. W. Greider, *Nature* **1990**, *345*, 458–460.
- [79] C. W. Greider, E. H. Blackburn, *Cell* **1985**, *43*, 405–413.
- [80] L. H. Hurley, *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2*, 188–200.
- [81] A. De Cian, L. Lacroix, C. Douarre, N. Temime-Smaali, C. Trentesaux, J.-F. Riou, J.-L. Mergny, *Biochimie* **2008**, *90*, 131–155.
- [82] C. Rajput, R. Rutkaite, L. Swanson, I. Haq, J. A. Thomas, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4611–4619.
- [83] T. Wilson, M. P. Williamson, J. A. Thomas, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2617–2621.
- [84] S. Shi, X. Geng, J. Zhao, T. Yao, C. Wang, D. Yang, L. Zheng, L. Ji, *Biochimie* **2010**, *92*, 370–377.
- [85] J. Sun, Y. An, L. Zhang, H.-Y. Chen, Y. Han, Y.-J. Wang, Z.-W. Mao, L.-N. Ji, *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 149–154.
- [86] Q. Yu, Y. Liu, C. Wang, D. Sun, X. Yang, Y. Liu, J. Liu, *PLoS One* **2012**, *7*, e50902.
- [87] D. Sun, Y. Liu, D. Liu, R. Zhang, X. Yang, J. Liu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4285–4295.
- [88] D. Liu, Y. Liu, C. Wang, S. Shi, D. Sun, F. Gao, Q. Zhang, J. Liu, *ChemPlusChem* **2012**, *77*, 551–562.
- [89] Q. Li, D. Sun, Y. Zhou, D. Liu, Q. Zhang, J. Liu, *Inorg. Chem. Commun.* **2012**, *20*, 142–146.
- [90] C. A. Spencer, M. Groudine, *Advances in Cancer Research*, Bd. 56 (Hrsg.: F. V. W. George, K. George), Academic Press, Seattle, **1991**, S. 1–48.
- [91] K. B. Marcu, S. A. Bossone, A. J. Patel, *Annu. Rev. Biochem.* **1992**, *61*, 809–858.
- [92] S. Pelengaris, B. Rudolph, T. Littlewood, *Curr. Opin. Genet. Dev.* **2000**, *10*, 100–105.
- [93] T. Tomonaga, D. Levens, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 5830–5835.
- [94] T. Simonsson, M. Kubista, P. Pecinka, *Nucleic Acids Res.* **1998**, *26*, 1167–1172.
- [95] T. Simonsson, M. Pribylova, M. Vorlickova, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *278*, 158–166.
- [96] P. Wu, D.-L. Ma, C.-H. Leung, S.-C. Yan, N. Zhu, R. Abagyan, C.-M. Che, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13008–13021.
- [97] P. Wang, C.-H. Leung, D.-L. Ma, S.-C. Yan, C.-M. Che, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6900–6911.
- [98] K. Suntharalingam, A. Łęczkowska, M. A. Furrer, Y. Wu, M. K. Kuimova, B. Therrien, A. J. P. White, R. Vilar, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16277–16282.
- [99] J. Alzeer, B. R. Vummidi, P. J. Roth, N. W. Luedtke, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9526–9529; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9362–9365.
- [100] F. Mancin, P. Scrimin, P. Tecilla, U. Tonellato, *Chem. Commun.* **2005**, 2540–2548.
- [101] Q. Jiang, N. Xiao, P. Shi, Y. Zhu, Z. Guo, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 1951–1972.
- [102] M. B. Fleisher, K. C. Waterman, N. J. Turro, J. K. Barton, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 3549–3551.
- [103] K. E. Erkkila, D. T. Odom, J. K. Barton, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2777–2796.
- [104] B. M. Zeglis, V. C. Pierre, J. K. Barton, *Chem. Commun.* **2007**, 4565–4579.
- [105] U. Schatzschneider, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 1451–1467.
- [106] P. K. Sasmal, S. Saha, R. Majumdar, R. R. Dighe, A. R. Chakravarty, *Chem. Commun.* **2009**, 1703–1705.
- [107] A. K. Patra, T. Bhowmick, S. Ramakumar, M. Nethaji, A. R. Chakravarty, *Dalton Trans.* **2008**, 6966–6976.
- [108] M. Roy, T. Bhowmick, R. Santhanagopal, S. Ramakumar, A. R. Chakravarty, *Dalton Trans.* **2009**, 4671–4682.
- [109] S. Roy, S. Saha, R. Majumdar, R. R. Dighe, A. R. Chakravarty, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 9501–9509.
- [110] A. K. Patra, T. Bhowmick, S. Roy, S. Ramakumar, A. R. Chakravarty, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2932–2943.
- [111] M. Roy, R. Santhanagopal, A. R. Chakravarty, *Dalton Trans.* **2009**, 1024–1033.
- [112] S. Saha, R. Majumdar, M. Roy, R. R. Dighe, A. R. Chakravarty, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2652–2663.
- [113] B. Maity, M. Roy, S. Saha, A. R. Chakravarty, *Organometallics* **2009**, *28*, 1495–1505.
- [114] D. Crespy, K. Landfester, U. S. Schubert, A. Schiller, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6651–6662.
- [115] E. Meggers, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 287–292.
- [116] E. Meggers, *Chem. Commun.* **2009**, 1001–1010.
- [117] C. L. Davies, E. L. Dux, A.-K. Duhme-Klair, *Dalton Trans.* **2009**, 10141–10154.
- [118] I. Ott, X. Qian, Y. Xu, D. H. Vlecken, I. J. Marques, D. Kubutat, J. Will, W. S. Sheldrick, P. Jesse, A. Prokop, C. P. Bagowski, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 763–770.
- [119] C. P. Bagowski, Y. You, H. Scheffler, D. H. Vlecken, D. J. Schmitz, I. Ott, *Dalton Trans.* **2009**, 10799–10805.
- [120] B. Y.-W. Man, H.-M. Chan, C.-H. Leung, D. S.-H. Chan, L.-P. Bai, Z.-H. Jiang, H.-W. Li, D.-L. Ma, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 917–921.
- [121] M. Wenzel, B. Bertrand, M.-J. Eymin, V. Comte, J. A. Harvey, P. Richard, M. Groessl, O. Zava, H. Amrouche, P. D. Harvey, P. Le Gendre, M. Picquet, A. Casini, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 9472–9480.
- [122] R. W.-Y. Sun, A. L.-F. Chow, X.-H. Li, J. J. Yan, S. S.-Y. Chui, C.-M. Che, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 728–736.
- [123] D. C. Altieri in *Advances in Cancer Research*, Bd. 88 (Hrsg.: F. V. W. George, K. George), Academic Press, Worcester, **2003**, S. 31–52.
- [124] C. A. Puckett, J. K. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 46–47.
- [125] K. K.-W. Lo, K. Y. Zhang, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 12069–12083.
- [126] F. R. Svensson, M. Matson, M. Li, P. Lincoln, *Biophys. Chem.* **2010**, *149*, 102–106.

- [127] M. Matson, F. R. Svensson, B. Nordén, P. Lincoln, *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 1706–1711.
- [128] M. R. Gill, J. Garcia-Lara, S. J. Foster, C. Smythe, G. Battaglia, J. A. Thomas, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 662–667.
- [129] M. R. Gill, H. Derratt, C. G. W. Smythe, G. Battaglia, J. A. Thomas, *ChemBioChem* **2011**, *12*, 877–880.
- [130] W. H. Ang, A. De Luca, C. Chapuis-Bernasconi, L. Juillerat-Jeanneret, M. Lo Bello, P. J. Dyson, *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1799–1806.
- [131] C. A. Puckett, J. K. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8738–8739.
- [132] K. K.-W. Lo, K.-S. Sze, K. H.-K. Tsang, N. Zhu, *Organometallics* **2007**, *26*, 3440–3447.
- [133] J. S.-Y. Lau, P.-K. Lee, K. H.-K. Tsang, C. H.-C. Ng, Y.-W. Lam, S.-H. Cheng, K. K.-W. Lo, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 708–718.
- [134] K. K.-W. Lo, M.-W. Louie, K.-S. Sze, J. S.-Y. Lau, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 602–611.
- [135] K. Y. Zhang, K. K.-W. Lo, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 6011–6025.
- [136] K. K.-W. Lo, T. K.-M. Lee, J. S.-Y. Lau, W.-L. Poon, S.-H. Cheng, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 200–208.
- [137] A. W.-T. Choi, M.-W. Louie, S. P.-Y. Li, H.-W. Liu, B. T.-N. Chan, T. C.-Y. Lam, A. C.-C. Lin, S.-H. Cheng, K. K.-W. Lo, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 13289–13302.
- [138] S. P.-Y. Li, H.-W. Liu, K. Y. Zhang, K. K.-W. Lo, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8329–8339.
- [139] N. Viola-Villegas, A. E. Rabideau, J. Cesnavicious, J. Zubieta, R. P. Doyle, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1387–1394.
- [140] N. Graf, T. E. Mokhtari, I. A. Papayannopoulos, S. J. Lippard, *J. Inorg. Biochem.* **2012**, *110*, 58–63.
- [141] J. Deshane, C. C. Garner, H. Sontheimer, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 4135–4144.
- [142] L. Gaviglio, A. Gross, N. Metzler-Nolte, M. Ravera, *Metallomics* **2012**, *4*, 260–266.
- [143] E. Ferri, D. Donghi, M. Panigati, G. Prencipe, L. D'Alfonso, I. Zanoni, C. Baldoli, S. Maiorana, G. D'Alfonso, E. Licandro, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6255–6257.
- [144] G. Gasser, A. Pinto, S. Neumann, A. M. Sosniak, M. Seitz, K. Merz, R. Heumann, N. Metzler-Nolte, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 2304–2313.
- [145] C. A. Puckett, R. J. Ernst, J. K. Barton, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 1159–1170.
- [146] F. L. Thorp-Greenwood, R. G. Balasingham, M. P. Coogan, *J. Organomet. Chem.* **2012**, *714*, 12–21.
- [147] M. R. Gill, J. A. Thomas, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3179–3192.
- [148] G. Gasser, A. M. Sosniak, N. Metzler-Nolte, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 7061–7076.
- [149] R. Kumar, T. Y. Ohulchanskyy, I. Roy, S. K. Gupta, C. Borek, M. E. Thompson, P. N. Prasad, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2009**, *1*, 1474–1481.
- [150] S. Blanck, J. Maksimoska, J. Baumeister, K. Harms, R. Marmorstein, E. Meggers, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5335–5338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5244–5246.
- [151] L. Feng, Y. Geisselbrecht, S. Blanck, A. Wilbuer, G. E. Atila-Gokcumen, P. Filippakopoulos, K. Kräling, M. A. Celik, K. Harms, J. Maksimoska, R. Marmorstein, G. Frenking, S. Knapp, L.-O. Essen, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5976–5986.
- [152] E. Meggers, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2490–2497; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2442–2448.