

Fachbereich Chemie der Universität Dortmund

**Beiträge zum Aufbau künstlicher kationischer Oligo-  
nukleotid-Analoga mit Platin(II)-Rückgrat**

Ralf Nowak

Vom Fachbereich Chemie der Universität Dortmund  
zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
genehmigte Dissertation

Referent:

Prof. Dr. B. Lippert

Korreferent:

Prof. Dr. W. S. Sheldrick

Tag der mündlichen Prüfung:

17.07.2002

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von September 1998 bis März 2002 am Lehrstuhl für Anorganische Chemie III des Fachbereichs Chemie der Universität Dortmund.

Mein besonderer Dank gilt meinem Lehrer

Herrn Prof. Dr. Bernhard Lippert

für seine hervorragende wissenschaftliche Betreuung, sein fachliches und menschliches Engagement und die freundliche Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Dr. W. S. Sheldrick danke ich herzlich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Mein Dank gilt außerdem

meinen Kolleginnen und Kollegen im Arbeitskreis, insbesondere Herrn Dr. Gunnar Kampf, Herrn Dr. Jorge A. R. Navarro und Herrn Dipl.-Chem. Michael Willermann für die stets freundschaftliche Arbeitsatmosphäre im Labor;

Frau Dr. Irene B. Rother, Frau Dipl.-Chem. Marta Morell, Herrn Dr. Marc-Sven Lüth und Herrn Dipl.-Chem. Michael Willermann für die ausgesprochen gute Büroatmosphäre;

Frau Michaela Markert, Frau Claudia Passon und Frau Birgit Thormann für ihre Unterstützung und sehr gute Zusammenarbeit;

Herrn Dr. Roland K. O. Sigel für zahlreiche fachliche Diskussionen;

Herrn Dipl.-Chem. Michael Willermann für die Durchführung und Auswertung der Röntgenstrukturanalysen;

Herrn Dr. Jens Müller, Herrn Dr. Markus Drumm und Herrn PD Dr. Burkard Costisella für die Aufnahme und Auswertung zahlreicher 2D-NMR-Spektren;

Herrn Markus Hüffner für die Durchführung der Elementaranalysen und Frau Charlotte Zweig für die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen;

meinen Wahlpraktikanten Dominik Böhme und Patrick Lax für ihre sorgfältige Mitarbeit;

sowie allen nicht namentlich genannten Institutsangehörigen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Frau Dr. Gabriele Trötscher-Kaus danke ich herzlich für sorgfältiges Korrekturlesen.

Weiterhin gilt mein Dank meinen Eltern, die mir das Studium der Chemie überhaupt erst ermöglicht haben und die mich während der ganzen Zeit in jeglicher Hinsicht unterstützt haben.

Abschließend bedanke ich mich bei meiner Freundin Doreen für ihr Verständnis und ihre Geduld während der manchmal nicht ganz einfachen Zeit.



Meiner Großmutter († 1997) gewidmet.

## Inhaltsverzeichnis

<b>A</b>	<b>Einleitung</b>	1
1	Allgemeines	1
2	Wasserstoffbrücken zwischen den Nucleobasen	3
3	<i>Antigen-</i> und <i>Antisense</i> -Strategie	5
4	Problemstellung und Ziele der Arbeit	9
<b>B</b>	<b>Hauptteil</b>	10
	<b>Kapitel I: Kationische Oligonucleotid-Analoga mit Platin(II)-Rückgrat</b>	
1	Synthesestrategie	10
2	Synthese von <i>Cisplatin</i> -Einheiten als Endglieder eines künstlichen Oligonucleotids	14
3	Synthese von <i>Transplatin</i> -Einheiten als Mittelstücke eines künstlichen Oligonucleotids	23
4	Brückenliganden als Verbindungsglieder für die Platin-Nucleobase-Einheiten	31
5	Diskussion und Ausblick	57
	<b>Kapitel II: Synthese und Charakterisierung von Platin(II)- und Palladium(II)-Komplexen mit 4,4'-Azopyridin</b>	
1	Eigenschaften des freien Liganden 4,4'-Azopyridin	60
2	Umsetzungen von 4,4'-Azopyridin mit $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}/$ $[(\text{dien})\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$	65
3	Umsetzungen von 4,4'-Azopyridin mit $[(\text{pmdien})\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$	71
4	Umsetzungen von 4,4'-Azopyridin mit <i>trans</i> - $\text{a}_2\text{Pt}^{\text{II}}$ (a = $\text{NH}_3$ oder $\text{CH}_3\text{NH}_2$ )	72
5	Diskussion und Ausblick	75

### Kapitel III:

#### Synthese und Charakterisierung von Platin(II)-Komplexen mit unsubstituiertem Guanin

1	Eigenschaften von Guanin	77
2	Umsetzung von Guanin mit $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$	80
3	Umsetzung von Guanin mit $[(\text{pmdien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$	89
4	Der zweikernige, zweifach deprotonierte Platin(II)-Komplex $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{N7-Gua-N9})\text{Pt}(\text{dien})](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ ( <b>26</b> )	91
5	Der zweikernige, einfach deprotonierte Platin(II)-Komplex $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{N7-GuaH-N9})\text{Pt}(\text{dien})](\text{ClO}_4)_3$ ( <b>27</b> )	95
6	Umsetzung von zwei Äquivalenten $[(\text{pmdien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ mit Guanin – Bildung der zweikernigen Spezies $[\text{Pt}_2\text{GuaH}](\text{ClO}_4)_3$	97
7	Diskussion und Ausblick	101
	<b>Zusammenfassung</b>	104
<b>C</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	110
1	Analysen und Meßmethoden	110
2	Allgemeine Arbeitstechniken und Chemikalien	112
3	Präparative Vorschriften	114
<b>D</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	126
	Übersicht der beschriebenen Verbindungen	133

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

### Liganden der Synthesen

a	Am(m)inligand
4,4'-Azpy	4,4'-Azopyridin
4,4'-Bipy	4,4'-Bipyridin
dien	Diethylentriamin
en	Ethylendiamin
9-EtGH	9-Ethylguanin
Gua	allgemein für Guanin
pmdien	Pentamethyldiethylentriamin
pym	Pyrimidin
pyr	Pyridin
pz	Pyrazin
TH	Thyminat (einfach deprotoniertes Thymin)
UH	Uracilat (einfach deprotoniertes Uracil)

Die Koordination der Liganden an die Metallionen wird durch die entsprechende Position gekennzeichnet. Beispielsweise bedeutet *cis*-[(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Pt(9-EtGH-*N7*)Cl]Cl eine Koordination der Platin(II)-Einheit an die *N7*-Position der Nukleobase.

Beim Guanin wird unterschieden zwischen dem freien Guanin (GuaH<sub>2</sub>), dem einfach deprotonierten Guanin (GuaH) und dem zweifach deprotonierten Guanin (Gua).

### Allgemeines

ber.	berechnet
c	Konzentration
d	Tage
DNA	Desoxyribonukleinsäure
gef.	gefunden
h	Stunden

Hz	Hertz
M	allgemein für Metall
min	Minuten
$\mu$	verbrückender Ligand
Nb	Nukleobase
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
RV	Rotationsverdampfer
t	Zeit [s]

## Spektroskopie

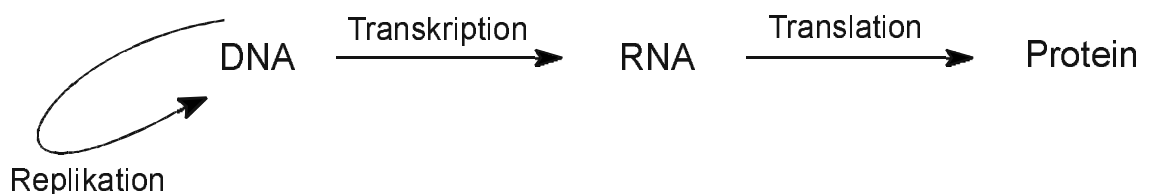
d	Dublett
$\delta$	chemische Verschiebung
DMF- $d_7$	siebenfach deuteriertes N,N-Dimethylformamid
DMSO- $d_6$	sechsfach deuteriertes Dimethylsulfoxid
HMQC	<i>Hetero Multiple Quantum Coherence</i>
J	skalare Kopplungskonstante
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>
ppm	parts per million (der verwendeten Frequenzskala)
q	Quartett
ROESY	<i>Rotating Frame Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>
s	Singulett
t	Triplett
TMS	Tetramethylsilan
TSP	Natrium-3-(trimethylsilyl)propansulfonat
v	Valenzschwingung

## A) Einleitung

### 1 Allgemeines

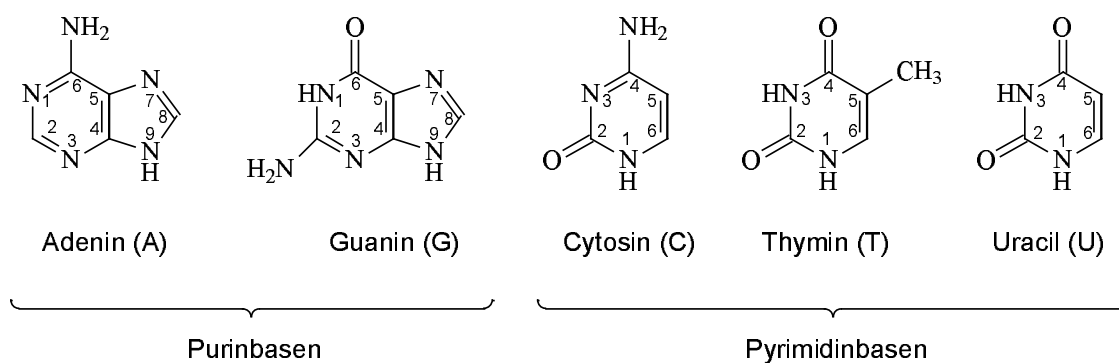
Obwohl metallische Elemente (z. B. Gold) und „einfache“ anorganische Verbindungen (wie z. B. Mineralien, die Arsen oder Quecksilber enthalten) schon seit mehreren tausend Jahren medizinisch eingesetzt wurden, entwickelt sich erst jetzt langsam eine rationale Grundlage für ihre Verwendung. Die Untersuchung der vielschichtigen Rolle von Metallzentren in biologischen Systemen (z. B. Ladungsneutralisation, Lewis-Säure/Base gestützte Katalyse, Strukturfunktion, Informationsübertragung, Elektronentransport) ist erst seit etwa 1960 Gegenstand intensiver Forschung. Besonderes Interesse gilt dabei den metallbindenden Eigenschaften von Nucleinsäure-Bestandteilen, seitdem man erkannte, daß Metalle einen deutlichen Effekt auf die Nucleinsäure-Struktur ausüben [1].

Nucleinsäuren sind hochpolymere Makromoleküle und als Bestandteil jeder tierischen und pflanzlichen Zelle eine wichtige Grundlage des Lebens. Dabei speichert die Desoxyribonucleinsäure (DNA) die genetische Information auf bestimmten Abschnitten (Genen). Sie kann sich identisch verdoppeln und damit die Geninformation unverändert weitergeben (Replikation). Die Ribonucleinsäuren (RNA) sind Hilfsstrukturen bei der Übermittlung (Transkription) und Realisation dieser Information, die sich in der ribosomalen Synthese von Proteinen ausdrückt (Translation) [2,3] (vgl. Abb. 1).



**Abb. 1:** Die Rolle von Nucleinsäuren im Rahmen der Proteinbiosynthese.

Die in den Nucleinsäuren auftretenden heterocyclischen Nucleobasen (vgl. Abb. 2) sind ambidente Liganden, die auch als Bestandteile von Nucleosiden (Nucleobase + Zucker) und Nucleotiden (Nucleobase + Zucker + Phosphatrest) über mehrere verschiedene Koordinationsstellen für Metalle verfügen. Neben einer reversiblen Metall-Koordination sind auch irreversible Veränderungen der Basen (z. B. durch Oxidationen) denkbar. Die durch die Koordination ausgelösten Effekte auf die Nucleinsäure-Struktur können dabei vielfältig sein. Neben rein sterischen Effekten (Wasserstoffbrücken-Bindungsstellen werden blockiert) und einem metallinduzierten Effekt auf das Tautomeriegleichgewicht der Nucleobasen kann z. B. auch die Veränderung der  $pK_s$ -Werte einen Verlust der Paarungsspezifität bedeuten [4].



**Abb. 2:** Die chemischen Strukturen der Nucleobasen.

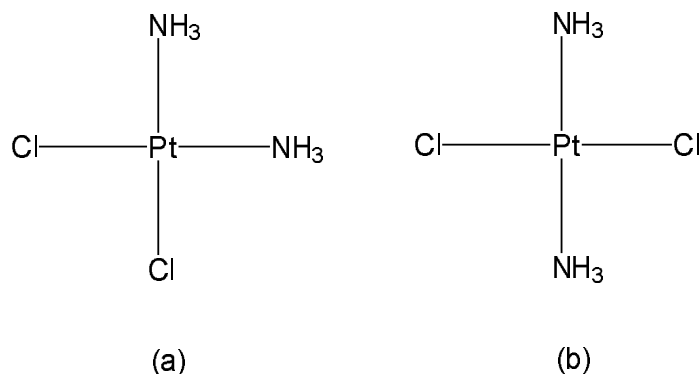
Die eher zufällige Entdeckung der Antitumoraktivität der einfachen metallhaltigen Verbindung *cis*-Diammindichloroplatin(II) (*Cisplatin*) (vgl. Abb. 3) durch Barnett Rosenberg [5,6], die heute zu den in der Krebstherapie am häufigsten verwendeten Medikamenten gehört, kann als Meilenstein in der Geschichte der Bioanorganischen Chemie verstanden werden. Als Folge dieser Entdeckung wurden und werden Platin-Verbindungen intensiv untersucht, wobei insbesondere ihre Reaktionen mit Nucleobasen Beachtung finden [7,8]. Ziel ist die Entwicklung neuer Verbindungen mit breiterem Anwendungsspektrum und geringeren Nebenwirkungen als die, die bei der Behandlung mit *Cisplatin* auftreten.

Um dieses Ziel zu erreichen, muß man versuchen, den genauen Wirkmechanismus aufzuklären. Bis jetzt konnte gezeigt werden, daß die

Desoxyribonucleinsäure (DNA) das Hauptangriffsziel der auf Platin basierenden Antitumor-Medikamente ist. Dabei sind die Stickstoffatome der Purinnukleobasen – insbesondere die *N7*-Position des Guanins – bevorzugte Koordinationsstellen [7,9].

Die Kenntnis über die Platin/DNA-Adduktbildung von *Cisplatin* (bifunktionelle Verknüpfung eines DNA-Stranges durch Koordination an zwei Nukleobasen, insbesondere Guanin-Guanin bzw. Guanin-Adenin; **1,2-intrastrand crosslinking**) führte zu einem besseren Verständnis der Wirkmechanismen *in vivo* [10].

Analoge Untersuchungen an Verbindungen mit *trans*-Geometrie wurden aufgrund der fehlenden Antitumoraktivität des *Transplatins* (vgl. Abb. 2) lange vernachlässigt. Im Gegensatz zum *Cisplatin* führt das geometrische Isomer zu einer Schmelzpunkterhöhung der DNA, was auf einer vermehrten Vernetzung von Doppelhelices beruht (bifunktionelle Verknüpfung von zwei DNA-Strängen; **interstrand crosslinking**) [11]. Aufgrund der linearen Koordinationsgeometrie wird die DNA-Doppelhelix dabei außerdem kaum abgeknickt [12].



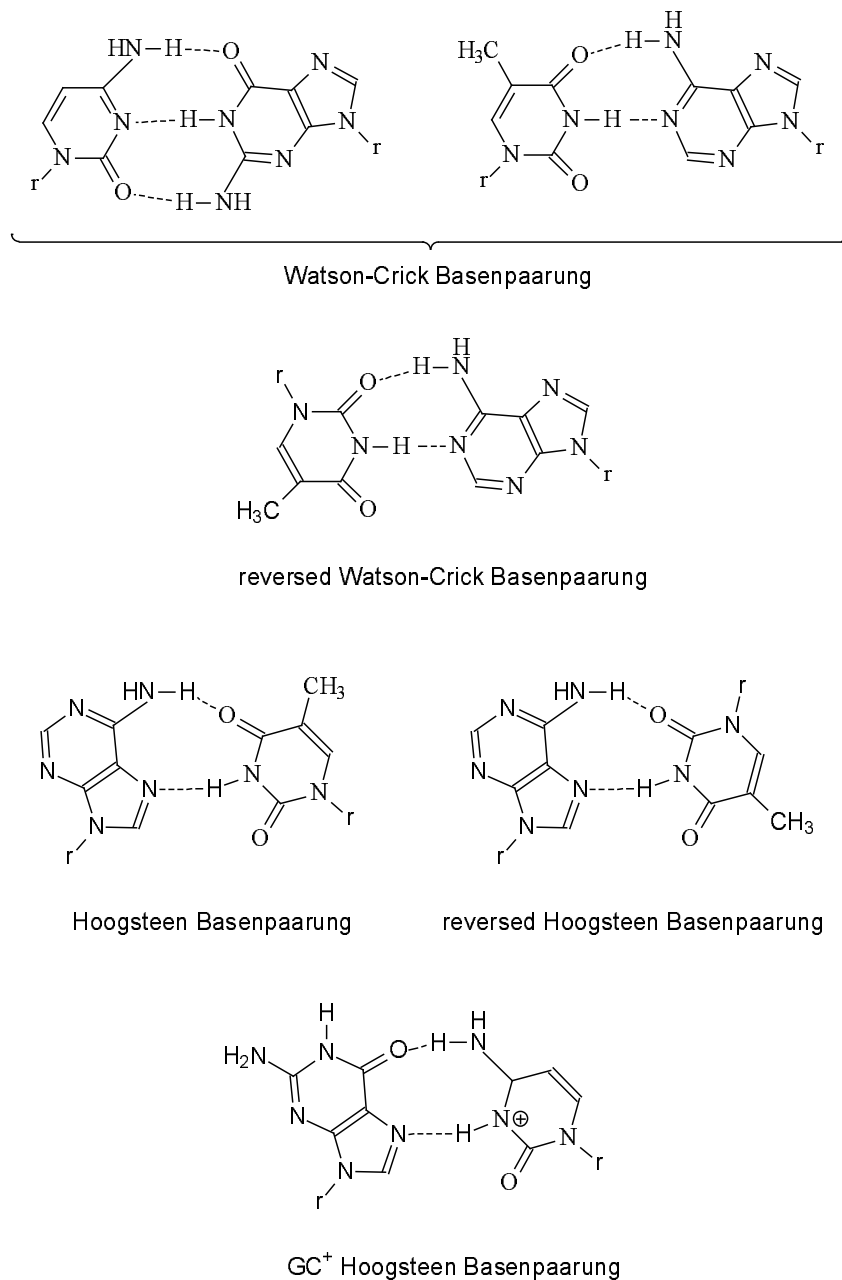
**Abb. 3:** Die schematische Darstellung der chemischen Strukturen der geometrischen Isomere (a) *Cisplatin* und (b) *Transplatin*.

## 2 Wasserstoffbrücken zwischen den Nukleobasen

Grundlegend für die molekulare Erkennung der Nucleinsäuren ist die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen den Nucleobasen. Jede der Nucleobasen ist in der Lage, eine Serie von Wasserstoffbrücken auszubilden.



Im antiparallelen B-DNA-Doppelstrang bilden sich vor allem Watson-Crick-Brückenmuster aus [13]. Dabei paart immer eine Purin-Base mit einer Pyrimidin-Base. Man unterscheidet von der Watson-Crick Basenpaarung im Fall des A-T Basenpaares noch die reversed Watson-Crick Paarung. Daneben kennt man für das A-T Basenpaar auch noch die sogenannten Hoogsteen und reversed-Hoogsteen Basenpaarungen [14], die bei der Bildung von Tripelhelices eine wichtige Rolle spielen [15]. Hierbei paart das Adenin via *N6* und *N7*. Das Guanin kann nur mit protoniertem Cytosin ein Hoogsteen Basenpaar bilden (vgl. Abb. 4).



**Abb. 4:** Die Darstellung der häufigsten Wasserstoffbrücken zwischen den Nukleobasen.

Insbesondere bei paralleler Strangorientierung liegen (in Abhängigkeit von der Zuckeranordnung) reversed Watson-Crick und reversed Hoogsteen-Basenpaarungen vor.

### 3 **Antigen- und Antisense-Strategie**

Mit der Weiterentwicklung der Molekularbiologie und dem besseren Verständnis von Krankheiten auf molekularer Ebene wird das gezielte Design von Medikamenten realisierbar. So sind für viele Krankheiten fehlerhafte genetische Informationen und deren Ausführung durch die Zellen, wie z. B. die Überproduktion bestimmter Proteine oder die Herstellung defekter Proteine, verantwortlich. Als Konsequenz daraus haben schon 1978 Zamecnik und Stephenson die Anwendung synthetischer Oligonukleotide als eine neue potentielle Therapieform auf der Stufe der Nukleinsäuren aufgezeigt [16]. Sie konnten nachweisen, daß mit Hilfe eines künstlichen Oligonukleotids mit einer zu dem genetischen Material eines Virus komplementären Sequenz die Vermehrung des Virus gehemmt werden kann. Oligonukleotide mit nicht-komplementärer Sequenz beeinflussen die Vermehrung dagegen nicht. Diese Beobachtung führte zu der Überlegung, daß das künstliche Oligonukleotid die virale DNA bzw. mRNA sequenzspezifisch erkennt und in Konkurrenz zur Bindung von Transkriptions- oder Translationsfaktoren tritt. Dadurch wird die Genexpression beeinträchtigt (vgl. Abb. 5).

In der **Antigen-Strategie** versucht man die Expression bestimmter Gene zu verhindern. Durch die Synthese eines Oligonukleotids, das mit der doppelsträngigen DNA partiell einen stabilen Tripelhelix-Strang bildet, soll auf der Ebene der DNA die Expression des Proteins verhindert werden. Die langanhaltende Anlagerung erfolgt in der großen Furche der DNA. Die Spezifität dieser Bindung wird durch die Ausbildung von Hoogsteen-Basenpaaren erreicht. Zwei wesentliche Tripelhelix-Klassen wurden charakterisiert, die sich bezüglich der Orientierung und Basenzusammensetzung des dritten Stranges unterscheiden [17,18]:

a) Pyr-Pur-Pyr Motiv (T•AT bzw. C<sup>+</sup>•GC)

Ein pyrimidinreicher Strang bindet an eine Homopurin-Homopyrimidin-Doppelhelix. Die Paarung erfolgt so, daß das Zucker-Phosphat-Rückgrat die gleiche Richtung wie der Homopurin-Strang hat (parallele Bindung). In diesem Motiv muß das Cytosin protoniert sein. Nur so kann die N3-Position des Cytosins in einen H-Donor umgewandelt werden. Die Bindung des dritten Stranges an die DNA ist somit stark pH-abhängig und bei niedrigen pH-Werten deutlich stärker.

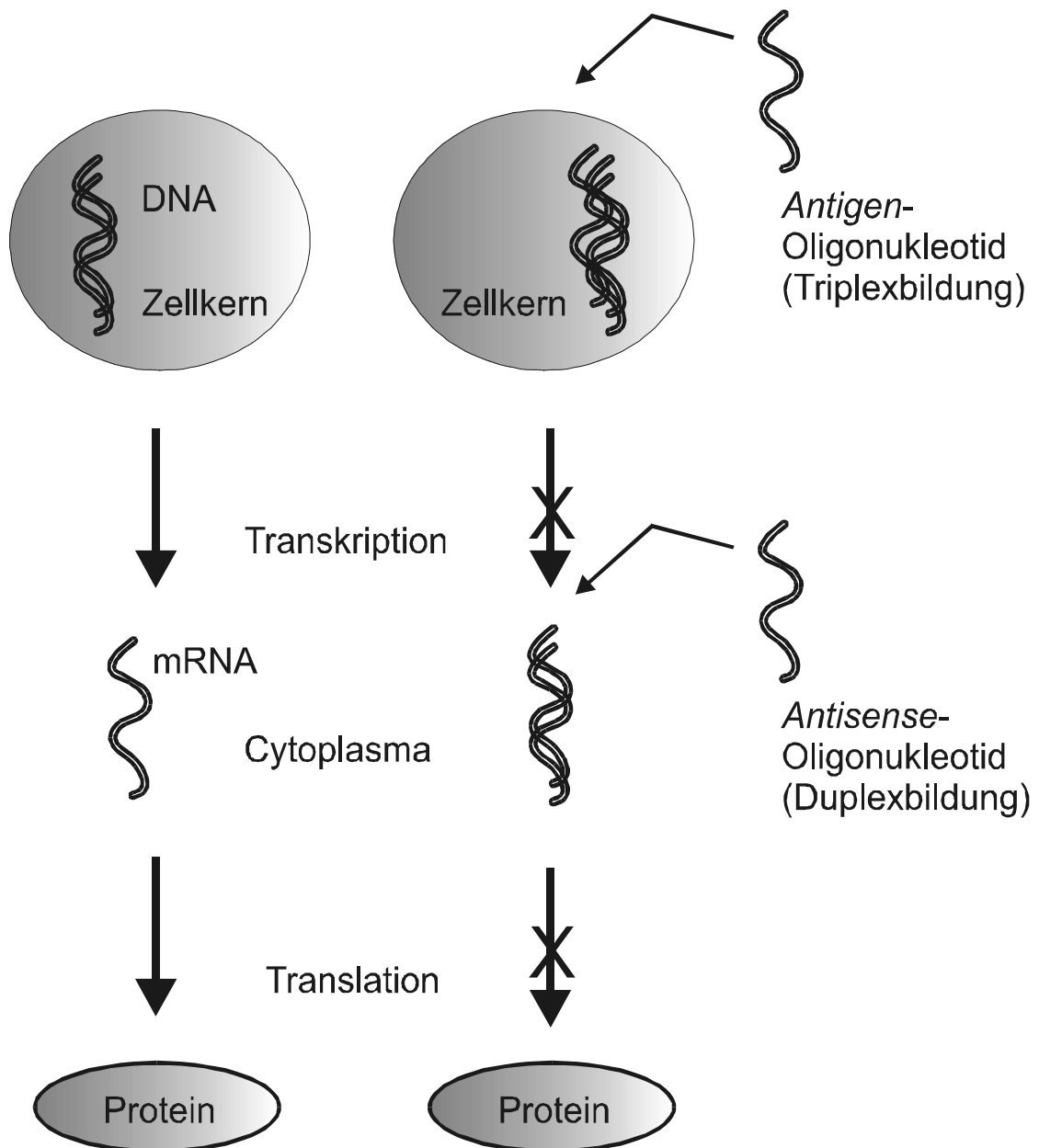
b) Pur-Pur-Pyr Motiv (A•AT bzw. G•GC)

Purinreiche Oligonukleotide binden in antiparalleler Orientierung an die DNA. Die Bildung dieser Triplex erfolgt unabhängig vom pH-Wert.

Beide Triplex-Motive müssen durch Metallionen stabilisiert werden, um die negative Ladung der einzelnen Stränge im Phosphodiester-Rückgrat auszugleichen [19].

Als **Antisense-Strategie** bezeichnet man den Eingriff in die Gen-Translation, bei der einzelsträngige mRNA im Cytoplasma durch künstliche Oligonukleotide gebunden wird. Dabei kommt es nur zu einem kurzzeitigen Kontakt mit dem Zielstrang, der anschließend katalytisch gespalten und abgebaut wird. Daneben wird auch die sterische Blockierung der mRNA als Ursache für den Abbruch der Translation diskutiert.

Die mRNA ist ein kompliziertes Molekül, das nach dem Ablesen der Information von der DNA noch stark verändert wird. So wird an beide Enden der RNA ein Oligonukleotid („cap-region“) angehängt. Diese Bereiche sind wichtig für das Einfädeln der RNA in das Ribosom. Außerdem werden bestimmte Teile in der Mitte (sogenannte Introns) herausgeschnitten. Letztlich ist die mRNA kein lineares strangförmiges Molekül, sondern faltet sich in eine dreidimensionale Struktur [2]. Alle diese Besonderheiten verkomplizieren die **Antisense-Strategie**. Es gibt jedoch bestimmte Bereiche, die mit großer Wahrscheinlichkeit einzelsträngig vorliegen. Diese wählt man als Targets.



**Abb. 5:** Die schematische Darstellung des Informationsflusses in der Zelle. *Antigen-* und *Antisense-*Oligonucleotide entfalten ihre Wirkung durch Blockade der DNA bzw. der mRNA.

Die künstlich synthetisierten Oligonucleotide müssen verschiedene Voraussetzungen erfüllen. Dazu gehören neben einer hohen Selektivität eine ausreichende Membrangängigkeit, eine gesteigerte Bindungsaffinität und eine hohe Nukleaseresistenz, um nicht selbst in der Zelle abgebaut zu werden. Außerdem sollte – aus statistischen Gründen – die Zahl der Nucleobasen bei mindestens 12-15 liegen [20], wobei die *Antisense-*Moleküle eher auch etwas kürzer aufgebaut sein können [21].

Es ist klar, daß unmodifizierte Oligonukleotide nicht allen Voraussetzungen genügen. Daher wurde in den letzten Jahren eine große Vielfalt von Oligonukleotid-Analoga synthetisiert, die im Vergleich zu den unmodifizierten Oligonukleotiden am Phosphat-Rückgrat, am Zucker oder an den Nucleobasen verändert wurden [22]. Dabei hat sich z. B. gezeigt, daß nahezu jede Änderung am Phosphat-Rückgrat eine Stabilitätserhöhung mit sich bringt. Insbesondere die Phosphorothioate, bei denen ein phosphatgebundener Sauerstoff durch ein Schwefel-Atom ersetzt wird, haben in klinischen Anwendungen bislang die größte Verbreitung gefunden [23-25]. Desweiteren gibt es zahlreiche Beispiele für Oligonukleotid-Analoga, bei denen das Zucker-Phosphat-Rückgrat vollständig durch andere Molekül-Einheiten, die neutral oder negativ/positiv geladen sein können, ersetzt wird. Unter diesen sind die ungeladenen nukleaseresistenten PNA-Moleküle (Peptide Nucleic Acids) am besten untersucht [26,27], bei denen eine auf *N*-(2-Aminoethyl)glycin basierende Einheit Anwendung findet.

#### 4 Problemstellung und Ziele der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit sollen kurze artifizielle kationische Oligonukleotid-Analoga mit Platin(II)-Rückgrat synthetisiert und charakterisiert werden. Ziel ist es, geeignete Platin(II)-Spezies zu generieren – in der Regel *trans*-(Hal)<sub>2</sub>Pt<sup>II</sup>a (Hal = Iodid bzw. Chlorid; a = NH<sub>3</sub> oder Amin) als Mittelstücke und *cis*-a<sub>2</sub>Pt<sup>II</sup> als Endgruppen – die an unsubstituierte Nucleobasen (*N1* von Pyrimidinbasen und *N9* von Purinbasen) oder im Fall von Purinen auch an *N9*-blockierten Basen (bei Metallkoordination über *N7*) koordiniert sind. Diese Einheiten sollen dann im weiteren durch geeignete Brückenliganden miteinander verknüpft werden. So gelangt man zu oligomeren kationischen Spezies, in denen die koordinierten Nucleobasen ihre Watson-Crick- und Hoogsteen-Bindungsstellen für eine Assoziation mit natürlichen anionischen Oligonukleotiden zur Verfügung stellen können.

Das Fernziel dieser Bemühungen könnte sein, dieses Syntheseprinzip auf länger-kettige Oligonukleotide auszuweiten. Somit gelangt man zu einer neuen Verbindungsklasse, die – auch aufgrund ihrer positiven Ladung und der damit verbundenen potentiell hohen Affinität zu den Polyanionen DNA und RNA – im Rahmen der *Antigen*- und *Antisense*-Strategie zum Einsatz kommen könnte.

Um dieses Ziel zu erreichen, sollen mögliche Liganden zur Verknüpfung der Platin-Nucleobase-Einheiten insbesondere im Hinblick auf ihre Koordinationschemie untersucht und charakterisiert werden. Auswahlkriterien für diese Liganden sind hierbei Flexibilität, vorhandene Donoratome, Raumerfüllung und Länge.

Außerdem soll ein Beitrag geliefert werden zum besseren Verständnis der Platin-Nucleobasen-Chemie, v. a. im Hinblick auf unsubstituiertes Guanin. Besondere Beachtung findet dabei die Auswirkung der Metall-Koordination auf das Säure-Base-Verhalten. Dazu werden monofunktionelle Platin-Komplexe (wie [(dien)Pt]<sup>2+</sup> oder [(pmdien)Pt]<sup>2+</sup>) mit Guanin umgesetzt und die Veränderung der pK<sub>S</sub>-Werte beobachtet.

## B) Hauptteil

### Kapitel I:

### Kationische Oligonukleotid-Analoga mit Platin(II)-Rückgrat

#### 1 Synthesestrategie

Da die natürlich vorkommenden Nukleinsäuren bei physiologischem pH-Wert Polyanionen (eine negative Ladung pro Phosphodiester-Einheit) darstellen, benötigen sie Kationen zur Ladungsneutralisation. Diese Aufgabe übernehmen Metallionen, protonierte Amine (Spermin, Spermidin) oder protonierte Aminosäure-Seitenketten (Lysin, Arginin). Nicht-koordinierte Alkalimetall-Ionen, die sich als positive Ladungswolke zylindrisch um die doppelhelicale DNA anordnen, führen nach der „Polyelektrolyt“-Theorie von Manning zu einer partiellen Ladungsneutralisation [28]. Trotz dieser partiellen Ladungsneutralisation besitzt die DNA weiterhin eine ausgeprägte Affinität für Kationen. Diese Eigenschaft ist grundlegend für die im folgenden dargestellten Überlegungen.

Ein hochaktuelles Forschungsgebiet bezüglich Anwendungen in der *Antisense*-Technologie beschäftigt sich mit Metall-Konjugaten. Hier sind insbesondere die Arbeiten von A. Houlton und Mitarbeitern erwähnenswert, denen es gelang, Polymere mit Metallionen im Rückgrat herzustellen („gerichtete Metallierung“) [29]. Problematisch für ihre Anwendbarkeit ist allerdings, daß es sich hierbei um kinetisch labile Spezies handelt. Ähnliches gilt für ein von B. Lippert und Mitarbeitern kürzlich beschriebenes helikales Polymer, in dem platinmodifizierte Basenpaare anstelle individueller Nukleobasen über ein Silber-Ionen enthaltendes Rückgrat verknüpft sind [30].

Im ersten Kapitel dieser Arbeit soll eine Synthesestrategie beschrieben werden für künstliche kationische Oligonukleotid-Analoga mit (kinetisch inertem) Platin(II)-Rückgrat im Hinblick auf ihre potentielle Anwendbarkeit in der *Antisense*- oder *Antigen*-Strategie.

Grundlage des Projekts ist die Annahme, daß ein positiv geladener künstlicher Oligonukleotid-Strang eine hohe Affinität zur DNA/RNA haben sollte. Voraussetzung dabei ist, daß in den Nucleobasen die Donor- und Akzeptorstellen für Wasserstoff-Brücken nach dem Watson-Crick- bzw. Hoogsteen-Muster weiterhin zur Verfügung stehen. Außerdem beruht dieser Ansatz auf der Annahme, daß die Platinierung von Nucleobasen an peripheren Positionen eine entsprechende Assoziation nicht nachhaltig verhindert.

Wie bereits in der Zielsetzung erwähnt, synthetisiert man zunächst ausgewählte Platin-Nucleobase-Komplexe. Dabei erfolgt die Metall-Koordination via *N1* bei Pyrimidin- bzw. via *N7* oder *N9* bei Purinbasen. Diese Komplexe sollen dann in einem weiteren Schritt mit geeigneten Brückenliganden verbunden werden. Die Endstücke eines so dargestellten künstlichen Oligonukleotids stellen *Cisplatin*-Einheiten  $cis-[a_2Pt^{II}(Nb)Cl]^{m+}$  dar (mit  $a = NH_3$  oder Amin und  $Nb = Nucleobase$ ). Das bzw. die wichtigen Mittelstücke werden durch *Transplatin*-Einheiten  $trans-[aPt^{II}(Nb)(Hal)_2]^{m-}$  (mit  $Hal = Chlorid$  oder Iodid) generiert. Durch Umsetzung des *Transplatin*-Komplexes mit einem Überschuß an Brückenligand sollen die Halogeno-Liganden abgespalten und durch den neuen Liganden ersetzt werden. Die *Cisplatin*-Komplexe werden durch Umsetzung mit einem Äquivalent Silbernitrat unter Abspaltung von Silberchlorid in die entsprechenden Aqua-Komplexe überführt. Im weiteren wird dann der leicht abspaltbare Aqua-Ligand durch den Brückenliganden der *Transplatin*-Einheit ersetzt. So gelangt man zu einem Trinucleotid-Analogon mit Platin(II)-Rückgrat (vgl. Abb. 6).





Eine Verlängerung der Kette zu Tetra-, Penta- und allgemein zu Oligonukleotiden scheint möglich, indem man die entsprechenden *Transplatin*-Mittelstücke mit nur einem Äquivalent des Brückenliganden zur Reaktion bringt.

Die Wahl des Brückenliganden bestimmt den Abstand zwischen den Nukleobasen in der Kette. Der Abstand zwischen den Platin-Zentren (und damit auch zwischen den Nukleobasen) sollte im Idealfall – analog zum Abstand in natürlicher B-DNA – bei etwa 3.4 Å liegen. Aber auch der doppelte Abstand ist denkbar, wobei dann allerdings nur mit jeder zweiten Nukleobase Wasserstoff-Brücken ausgebildet werden. Weiterhin kann man versuchen, den Brückenliganden in bezug auf seine Flexibilität zu variieren. Durch den Einbau flexibler Liganden (z. B. aliphatische Kettenglieder mit Einfachbindungen) kann sich der synthetisierte Strang besser auf die gewundene DNA/RNA ausrichten und so die Ausbildung von Wasserstoff-Brücken begünstigen. Andererseits könnte ein rigider Brückenligand dazu führen, daß der Zielstrang entspiralisiert wird.

Prinzipiell kann jeder Brückenligand verwendet werden, der über zwei Donoratome (insbesondere Stickstoff) verfügt.

## 2 **Synthese von *Cisplatin*-Einheiten als Endglieder eines künstlichen Oligonukleotids**

Die Endglieder eines platinmodifizierten künstlichen Oligonukleotids sollen auf der Struktur des *Cisplatin*s beruhen. Dazu verwenden wir *cis*-[(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>] und *en*PtCl<sub>2</sub> als Ausgangsverbindungen und setzen diese nach bekannten Methoden mit den Anionen der entsprechenden Pyrimidin-Nukleobasen oder mit alkylierten Nukleobasen (Modellnukleobasen) um [31,32]. In diesen ist die Position, die in der DNA an den Zucker-Phosphat-Rest gebunden ist, durch eine Alkylgruppe blockiert. Auf diese Weise wird eine Metall-Koordination an diese Position verhindert, ohne daß sich die elektronischen Eigenschaften der Heterocyclen merklich ändern.

In einem ersten Reaktionsschritt werden die Chloro-Liganden von *cis*-[(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>] und *en*PtCl<sub>2</sub> mit Hilfe von AgNO<sub>3</sub> abgespalten. In einer Nebenreaktion können die entsprechenden Hydrolyseprodukte mit Pyrimidin-Nukleobasen zu gefärbten Verbindungen reagieren. Diese „Platin-Blau-Komplexe“ bestehen aus gemischtvalenten, paramagnetischen Spezies, die Platin in formal unterschiedlichen Oxidationsstufen enthalten [33,34] und neben mono- und dinuklearen Komponenten auch oligomere Einheiten ionischen Aufbaus enthalten können [35]. Für den kontrollierten Aufbau eines mononuklearen Nukleobasen-Komplexes wird man daher versuchen, von der Monochloro-Spezies auszugehen. Weiterhin erfolgt die Reaktion mit den entsprechenden Pyrimidin-Anionen des Uracils und Thymins.

### 2.1 Uracil und Thymin: Neutralform, Mono- und Dianion

Unsubstituiertes Uracil (bzw. Thymin, das sich davon nur durch die Substitution des C(5)-Protons durch eine Methylgruppe unterscheidet) existiert in seiner Neutralform in sechs verschiedenen tautomeren Formen. Strukturelle, spektroskopische und theoretische Untersuchungen haben ergeben, daß die Diketo-Form (vgl. Abb. 2) aber deutlich überwiegt [36-38]. Allerdings kann die Lage des Tautomeriegleichgewichts durch Ring-

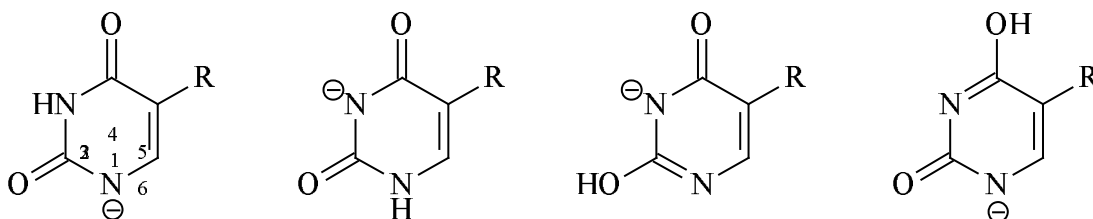
substitutionen oder Umgebungseffekte (Lösungsmittel, Temperatur) verschoben werden.

Beide Nucleobasen verfügen über jeweils zwei schwach acide Protonen. Die  $pK_S$ -Werte für die Deprotonierung zum Mono- bzw. Dianion sind in Tab. 1 zusammengefaßt [39].

**Tab. 1:** Die  $pK_S$ -Werte von Uracil und Thymin.

	$pK_{S1}$	$pK_{S2}$
Uracil	9.5	14.0
Thymin	9.9	13.5

Für die Monoanionen können vier tautomere Strukturen formuliert werden (vgl. Abb. 7). UV- und Raman-spektroskopische Untersuchungen und ihr Vergleich mit den Monoanionen von 1-Methyluracil und 3-Methyluracil lassen den Schluß zu, daß die beiden Diketo-Strukturen (I) und (II) die in wäßriger Lösung vorherrschenden Formen darstellen, und zwar etwa im Verhältnis 1 : 1 [40,41].



**Abb. 7:** Die vier möglichen tautomeren Formen der Monoanionen von Uracil und Thymin.

In absolutem Dimethylformamid wird dagegen das an *N1* deprotonierte Tautomer (I) aufgrund seiner möglichen Resonanzstrukturen bevorzugt gebildet [41].

Die NMR-Spektroskopie ist eine wertvolle Methode, um spezifische Informationen über die Wechselwirkungen von Metall-Ionen mit Liganden in Lösung zu erhalten.

Darum sind die  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopischen Eigenschaften der Pyrimidin-Nucleobasen in  $\text{D}_2\text{O}$  und  $\text{DMSO-}d_6$  von W. Brüning eingehend beschrieben

worden [32]. Eine Zusammenstellung der  $^1\text{H-NMR}$ -Resonanzen von Thymin und Uracil ist in Tab. 2 zu finden.

**Tab. 2:** Die Zusammenstellung der chemischen Verschiebung der  $^1\text{H-NMR}$ -Resonanzen von Thymin und Uracil in  $\text{D}_2\text{O}$  und  $\text{DMSO-}d_6$  in ppm.

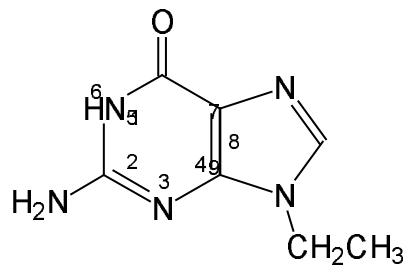
	Lösungs- mittel	H(6)	C(5)- $\text{CH}_3$	H(5)	N(1)-H	N(3)-H
Uracil	$\text{D}_2\text{O}$	7.52 (d)		5.79 (d)		
	$\text{pH}^* = 7.1$	$^3J_{\text{H(6)-H(5)}}$ = 7.2 Hz				
	$\text{DMSO-}d_6$	7.39 (dd)		5.69 (dd)	10.82 (b)	11.02 (b)
		$^3J_{\text{H(6)-N(1)-H}}$ = 5.8 Hz $^3J_{\text{H(6)-H(5)}}$ = 7.6 Hz		$^4J_{\text{H(5)-N(1)-H}}$ = 1.3 Hz $^4J_{\text{H(5)-N(3)-H}}$ = 1.3 Hz		
Thymin	$\text{D}_2\text{O}$	7.36 (s)	1.86 (s)			
	$\text{pH}^* = 7.5$					
	$\text{DMSO-}d_6$	7.26 (d)	1.72 (s)		10.59 (b)	11.02 (b)
		$^3J_{\text{H(6)-N(1)-H}}$ = 5.4 Hz				

Die Signale für die Iminoprotonen treten aufgrund des raschen Austausches mit dem Lösungsmittel in  $\text{D}_2\text{O}$  nicht auf.

Eine Deprotonierung der Nucleobasen führt allgemein zu einer Erhöhung der Elektronendichte, was eine Hochfeld-Verschiebung der NMR-Resonanzen zur Folge hat. Dieses Verhalten wird für das H(5)-Proton bei Uracil wie auch für die Methylgruppe am C(5) des Thymin beobachtet. Die H(6)-Protonen zeigen jedoch bei beiden Nucleobasen eine ungewöhnliche Tieffeld-Verschiebung. Eine Erklärung für diesen Effekt liefern quantenmechanische Berechnungen zur Verteilung der negativen Ladung im Pyrimidin-Ring [42].

## 2.2 Die Modellnucleobase 9-Ethylguanin

9-Ethylguanin ist ein Modell für das in allen Nucleinsäuren auftretende Nucleosid Guanosin. Es kann in zehn verschiedenen tautomeren Formen vorliegen, von denen unter physiologischen Bedingungen die Keto-Amino-Form (vgl. Abb. 8) die bevorzugte ist [43]. Sie ist Voraussetzung für eine korrekte Basenpaarung von Guanin mit Cytosin nach dem Watson-Crick- oder Hoogsteen-Modell.



**Abb. 8:** Die Struktur der Modellnucleobase 9-Ethylguanin.

9-Ethylguanin kann an *N7* protoniert ( $pK_s = 3.27$ ) und an *N1* deprotoniert werden ( $pK_s = 9.57$ ), in stark saurem Milieu setzt vermutlich eine zweite Protonierung an *N3* ein [44].

Die chemischen Verschiebungen der Resonanzen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind in Tab. 3 zusammengestellt. Die an Stickstoff gebundenen Protonen unterliegen einem raschen H-/D-Austausch und können daher in  $\text{D}_2\text{O}$  nicht beobachtet werden. Aus demselben Grund wird auch eine zeitliche Abnahme des H(8)-Signals beobachtet.

**Tab. 3:** Zusammenstellung der chemischen Verschiebung der  $^1\text{H-NMR}$ -Resonanzen von 9-Ethylguanin in  $\text{D}_2\text{O}$  und  $\text{DMSO-}d_6$  in ppm.

	Lösungs- mittel	H(8)	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	N(1)-H	-NH <sub>2</sub>
9-EtGH	$\text{D}_2\text{O}$ pH* = 7.0	7.80 (s)	4.06 (q)	1.40 (t)		
	$\text{DMSO-}d_6$	7.73 (s)	3.99 (q)	1.34 (t)	10.57 (b)	6.47 (b)

## 2.3 Umsetzungen mit $\text{cis-}[(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}_2]$ und $\text{enPtCl}_2$

### 2.3.1 Die Synthese von $\text{enPt}(\text{TH-}N1)\text{Cl}$ (**1**)

Die Metall-Koordination (z. B. Quecksilber, Alkalimetalle) an die neutralen Nucleobasen Thymin und Uracil erfolgt über die exocyclischen Atome, was durch zahlreiche Kristallstrukturen belegt werden kann [45-48]. In einigen wenigen Beispielen ist eine Koordination auch über  $N3$  nachgewiesen, wofür die Nucleobasen aber als seltene Oxo-/Hydroxo-Tautomere vorliegen müssen [49,50], was thermodynamisch ungünstig ist.

Bei den Monoanionen kann die Metall-Koordination prinzipiell auch an jede der vier tautomeren Formen erfolgen. Kristallographisch belegt sind metallierte Spezies mit Koordination über  $N1$  [51,52] oder  $N3$  [53,54]. Spektroskopische Untersuchungen von Platin(II)-Komplexen mit Uracil und Thymin geben klare Hinweise auf die Koexistenz der an  $N1$  und  $N3$  platinieren Tautomere.

In den im Rahmen dieser Arbeit zu synthetisierenden Komplexen soll die Koordination ausschließlich über  $N1$  erfolgen. Man wird daher von den entsprechenden Monoanionen in Form von Kaliumuracilat und Kaliumthyminat ausgehen, die durch Reaktion der entsprechenden Nucleobase mit einem Äquivalent KOH hergestellt werden. Um das Tautomeriegleichgewicht zugunsten des an  $N1$  deprotonierten Tautomers zu verschieben, wählt man absolutes Dimethylformamid als Lösungsmittel. Dadurch wird die Koordination des Platin(II)-Elektrophils an diese Stelle gelenkt. Das Lösungsmittel begünstigt zudem die Reaktion von  $\text{cis-}[(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}_2]$  und  $\text{enPtCl}_2$  mit einem

Äquivalent  $\text{AgNO}_3$  zur Monochloro-Spezies (79% in DMF gegenüber 57% in  $\text{H}_2\text{O}$ ) [32]. Die Umsetzung von  $\text{enPtCl}_2$  mit Kaliumthyminat zum einkernigen Komplex  $\text{enPt}(\text{TH-N1})\text{Cl}$  (**1**) ist beispielhaft in Abb. 9 dargestellt.

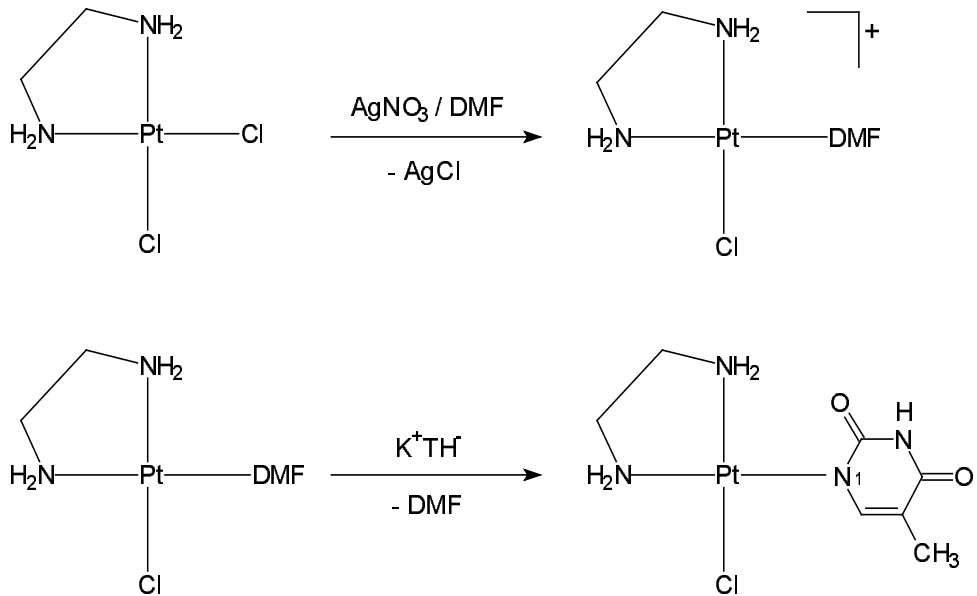


Abb. 9: Die Synthese von  $\text{enPt}(\text{TH-N1})\text{Cl}$  (**1**).

Das zugehörige  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in  $\text{DMSO-}d_6$  zeigt Abb. 10.

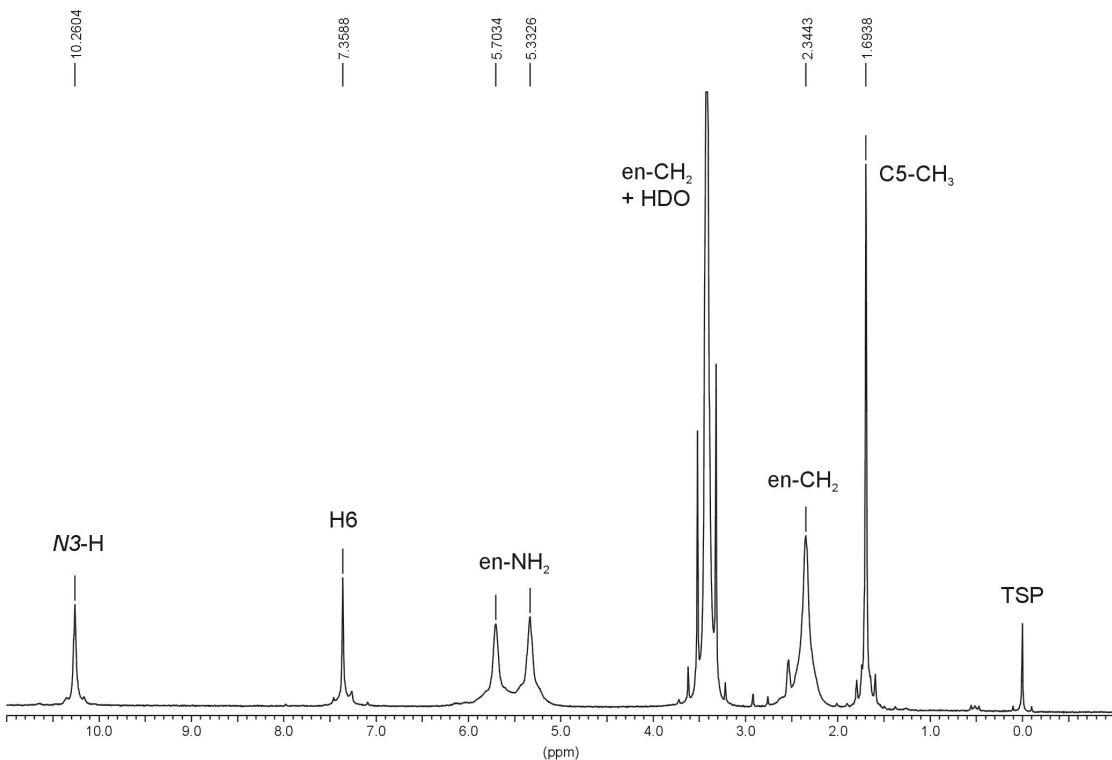


Abb. 10: Die Zuordnung der Resonanzen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **1** in  $\text{DMSO-}d_6$ .



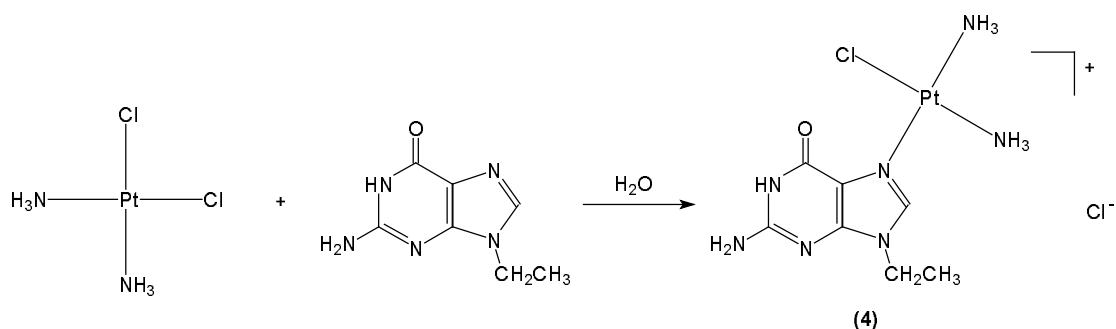
Mit Hilfe eines IR-Spektrums kann die Koordination über *N1* nachgewiesen werden. Neben der charakteristischen Pt-Cl-Streckschwingung bei  $328\text{ cm}^{-1}$  zeigt sich das für eine *N1*-Koordination typische Aufspaltungsmuster der Thymin-Bande im Bereich der Doppelbindungsstretschwingungen ( $\nu(\text{C}=\text{O})$  bzw.  $\nu(\text{C}=\text{C})$ ) bei  $1627\text{ cm}^{-1}$ . Entsprechende Komplexe mit *N3*-Koordination bilden dagegen zwei intensive Banden im Bereich von  $1550$  und  $1650\text{ cm}^{-1}$  aus [55].

In Analogie zu der hier beschriebenen Synthese von **(1)** können die *Cisplatin*-Komplexe *cis*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{TH-}N1)\text{Cl}] \cdot \text{H}_2\text{O}$  **(2)** und *cis*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{UH-}N1)\text{Cl}] \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$  **(3)** dargestellt und für die oben diskutierte Anwendung als Endglied eines künstlichen Oligonukleotids verwendet werden. Eine ausführliche Charakterisierung von **(2)** und **(3)** ist in [35] zu finden.

### 2.3.2 Die Synthese von *cis*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtGH})\text{Cl}]\text{Cl}$ **(4)**

Die Modellnucleobase 9-Ethylguanin bietet zahlreiche Angriffspunkte für Metall-Elektrophile. Dabei ist die Koordination über den endocyclischen *N7*-Stickstoff kinetisch begünstigt [56]. Hier existieren zahlreiche Untersuchungen zur Koordinationschemie mit *Cisplatin*, da *N7* die bevorzugte Bindungsstelle dieses Metalls an die DNA darstellt [7, 57, 58].

Die über *N7* koordinierte Verbindung **(4)** erfüllt die Anforderungen, die im Rahmen der o. a. Synthesestrategie an ein Oligonukleotid-Endglied gestellt werden. Durch Umsetzung von *Cisplatin* mit einem Äquivalent 9-Ethylguanin erhält man zunächst ein Produktgemisch aus *cis*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtGH})\text{Cl}]\text{Cl}$  **(4)** und *cis*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtGH})_2]\text{Cl}_2$  [59]. Nach Waschen mit Dimethylformamid kann **(4)** daraus sauber erhalten werden (vgl. Abb. 11).



**Abb. 11:** Die Synthese von *cis*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtGH})\text{Cl}]\text{Cl}$  **(4)**.

Die verringerte Elektronendichte des aromatischen Systems bei einer *N7*-Koordination zeigt sich in einer Tieffeld-Verschiebung der  $^1\text{H}$ -NMR-Resonanzen (vgl. Abb. 11), wobei das Signal des in unmittelbarer Nähe des Koordinationsortes liegenden H8-Protons den stärksten Tieffeld-Shift erfährt. Da die zu den *cis*-ständigen Ammin-Gruppen am Platin jeweils benachbarten Atomgruppen nicht identisch sind, sind auch die Ammin-Gruppen magnetisch nicht äquivalent und ergeben somit in  $\text{DMSO-}d_6$  zwei breite Signale.

Die Tieffeld-Verschiebung fällt insgesamt geringer aus, als bei der Protonierung der *N7*-Position [60].

**Tab. 4:** Die Zusammenstellung der chemischen Verschiebung der  $^1\text{H}$ -NMR-Resonanzen von *cis*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtGH})\text{Cl}]\text{Cl}$  (**4**) in  $\text{D}_2\text{O}$  und  $\text{DMSO-}d_6$  in ppm.

	Lösungs- mittel	H(8)	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	N(1)-H	$-\text{NH}_2$	Pt- $\text{NH}_3$	Pt- $\text{NH}_3$
<i>cis</i> - $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtGH})\text{Cl}]\text{Cl}$ ( <b>4</b> )	$\text{D}_2\text{O}$ pH* = 6.2	8.24 (s)	4.14 (q)	1.43 (t)				
	$\text{DMSO-}d_6$	8.37 (s)	4.10 (q)	1.33 (t)	10.90 (b)	6.92 (b)	4.59 (b)	4.27 (b)

Durch die Aufnahme von  $^{195}\text{Pt}$ -NMR-Spektren ergeben sich allgemein Hinweise über die Koordinationsumgebung von Platin-Kernen. Vergleichbare Umgebungen führen dabei zu ähnlichen chemischen Verschiebungen. Zusätzlich lassen sich dadurch auch Aussagen über die Oxidationsstufe des Platins treffen [61].

Das entsprechende  $^{195}\text{Pt}$ -NMR-Spektrum von (**4**) in  $\text{D}_2\text{O}$  zeigt eine Resonanz bei  $-2304$  ppm, womit es im erwarteten Verschiebungsbereich für eine  $\text{PtN}_3\text{Cl}$ -Umgebung liegt.

Das IR-Spektrum zeigt eine Verschiebung der  $\text{C=O}$ -Valenzschwingung zu niedrigerer Wellenzahl ( $1676\text{ cm}^{-1}$  im Vergleich zu  $1690\text{ cm}^{-1}$ ), was auf einen verstärkten Einfachbindungscharakter der betreffenden Bindung hinweist. Die Platin-Koordination sollte dagegen den Doppelbindungscharakter der Carbonyl-Bindung stärken (Elektronenzug des Metalls). Möglich ist hier eine

intramolekulare Wechselwirkung des O6-Atoms mit den Protonen in *cis*-Stellung, durch die Elektronendichte abgezogen werden kann [62].

Charakteristisch ist weiterhin die intensive Bande der Pt-Cl-Streckschwingung bei  $335\text{ cm}^{-1}$ . Sie kann zur Unterscheidung zwischen dem 1:1 und dem entsprechenden 2:1-Komplex herangezogen werden, bei dem beide Chloro-Liganden substituiert wurden.

### 3 Synthese von *Transplatin*-Einheiten als Mittelstücke eines künstlichen Oligonukleotids

Von besonderer Bedeutung für den Aufbau langer Oligonukleotid-Ketten ist die Synthese von *Transplatin*-Nukleobase-Einheiten als Mittelstücke. Zu deren Darstellung können dabei verschiedene Wege gewählt werden:

- 1) Man geht von dem relativ leicht darstellbaren *Cisplatin*-Komplex aus und versucht den analogen *Transplatin*-Komplex durch **thermische Isomerisierung** zu generieren. Diese Methode wurde von F. D. Rochon an einer Vielzahl von Platin-Pyridin-Komplexen erfolgreich erprobt [63]. Dabei geht man davon aus, daß die thermische Zersetzung von *cis*-Komplexen ihren Ausgangspunkt in einer *cis-trans*-Isomerisierung findet [64].

Bei Verwendung dieser Methode muß allerdings die Reaktionstemperatur genau beachtet werden, um eine weitergehende Zersetzungsreaktion zu vermeiden. Bei manchen Komplexen kann eine nur um 8-10 °C zu hohe Temperatur bereits zur Zersetzung des Produkts führen. Außerdem wird nicht in allen Fällen eine vorhergehende Isomerisierung beobachtet.

- 2) In Analogie zu der von  $K_2PtCl_4$  ausgehenden Darstellung von *trans*- $K_2[PtI_2(1-MeU)_2] \cdot 6 H_2O$  (mit 1-MeU = 1-Methyluracilat) [65] sollte es möglich sein, andere *Transplatin*-Nukleobase-Komplexe zu synthetisieren. Man versetzt eine  $K_2PtCl_4$ -Lösung mit überschüssiger Kaliumiodid-Lösung und läßt eine Lösung der Nukleobase oder ihres Anions zutropfen. Ausgefallenes  $PtI_2$  wird entfernt und die Reaktionslösung langsam eingeeengt.

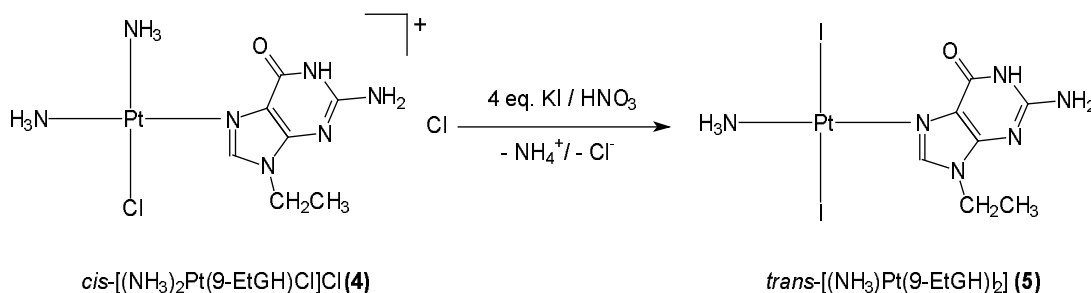
Die *trans*-Geometrie des Produkts kann auf der Grundlage des kinetischen *trans*-Effekts nicht erwartet werden. Danach sollte das *cis*-Produkt gebildet werden, wie es z. B. bei der Bildung von *cis*- $[(NH_3)_2PtI_2]$  aus  $K_2PtI_4$  und  $NH_3$  auch geschieht [66]. Andererseits gibt es in anderen Fällen auch Hinweise darauf, daß sterische Hinderungen den *trans*-Effekt überwiegen [67].

- 3) Eine synthetische Route zur Darstellung von *trans*- $[(NH_3)Pt(1-MeC)I_2]$  wurde von B. Lippert und Mitarbeitern bereits beschrieben [68].

Dabei geht man von *cis*-[(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Pt(1-MeC)Cl]Cl aus. Die Verwendung von Kaliumiodid und leicht sauren Reaktionsbedingungen steigert die Ausbeute des gewünschten *Transplatin*-Produkts deutlich.

### 3.1 Die Synthese der *trans*-Iodo-Spezies *trans*-[(NH<sub>3</sub>)Pt(9-EtGH-N7)<sub>2</sub>] (5)

Um zur *trans*-Iodo-Spezies mit der Modellnucleobase 9-EtGH zu gelangen, kann die unter 3) beschriebene Variante (vgl. S. 23) Anwendung finden [31]. Die Verbindung (4) wird als Edukt verwendet (vgl. Abb. 12). Die Umsetzung von (4) mit einem vierfachen Überschuß an Kaliumiodid bei 35 °C und einem pH-Wert von 2 liefert nahezu quantitativ (5) als braunen Feststoff. Die Löslichkeit von (5) in Wasser ist relativ gering, da es sich um einen Neutralkomplex handelt.

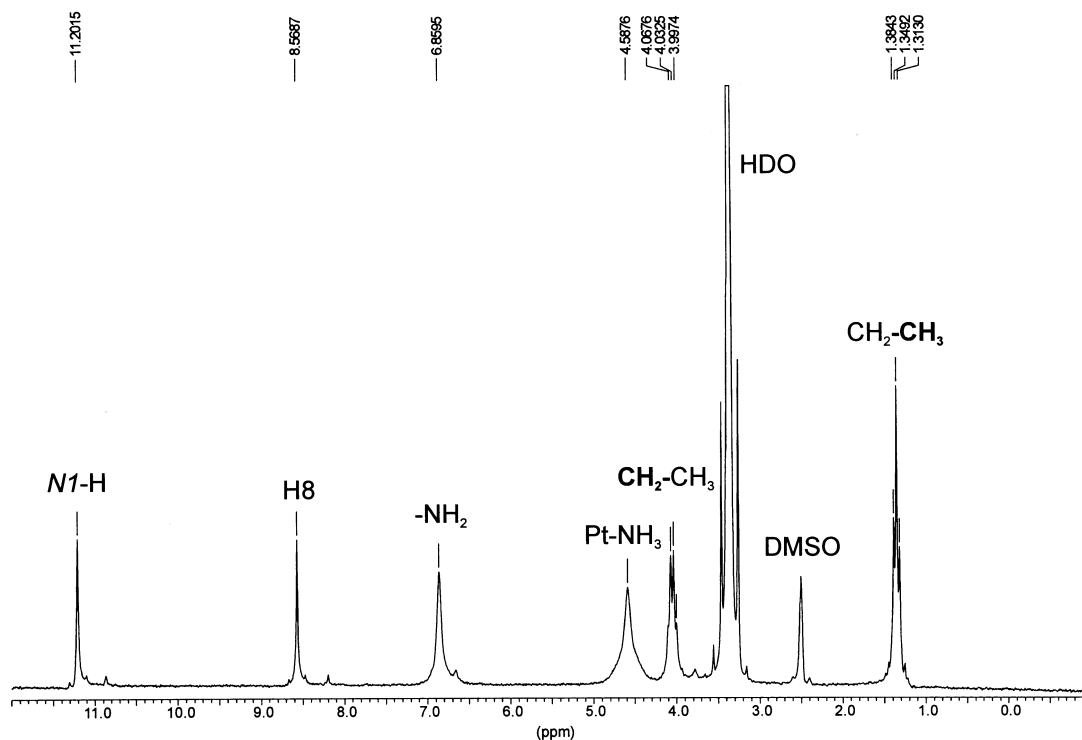


**Abb. 12:** Das Reaktionsschema zur Synthese von *trans*-[(NH<sub>3</sub>)Pt(9-EtGH)<sub>2</sub>] (5).

Die Reaktion verläuft vermutlich über folgenden Mechanismus:

- einfacher Halogenaustausch zur Zwischenstufe *cis*-[(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Pt(9-EtGH-N7)I]<sup>+</sup>
- starker kinetischer *trans*-Effekt des Iodo-Liganden ermöglicht die Substitution des Ammin-Liganden in *trans*-Stellung
- bei pH = 2 wird der Ammin-Ligand zu NH<sub>4</sub><sup>+</sup> protoniert. Dadurch wird die Rückreaktion verhindert.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von (5) in DMSO-*d*<sub>6</sub> ist in Abb. 13 dargestellt. Es zeigt die zu erwartende Ähnlichkeit mit dem entsprechenden Spektrum von (4).



**Abb. 13:** Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum und die Zuordnung der Resonanzen von **(5)** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Im IR-Spektrum von **(5)** ist die Bande der Carbonyl-Streckschwingung bei  $1700\text{ cm}^{-1}$  im Vergleich zu **(4)** zu höherer Frequenz hin verschoben (Erhöhung des Doppelbindungscharakters durch stärkere Lokalisierung der  $\pi$ -Elektronen) und von der  $\text{NH}_2$ -Deformationsschwingung bei  $1627\text{ cm}^{-1}$  getrennt. Charakteristische Gerüstschwingungen sind bei  $774$ ,  $713$  und  $689\text{ cm}^{-1}$  zu finden.

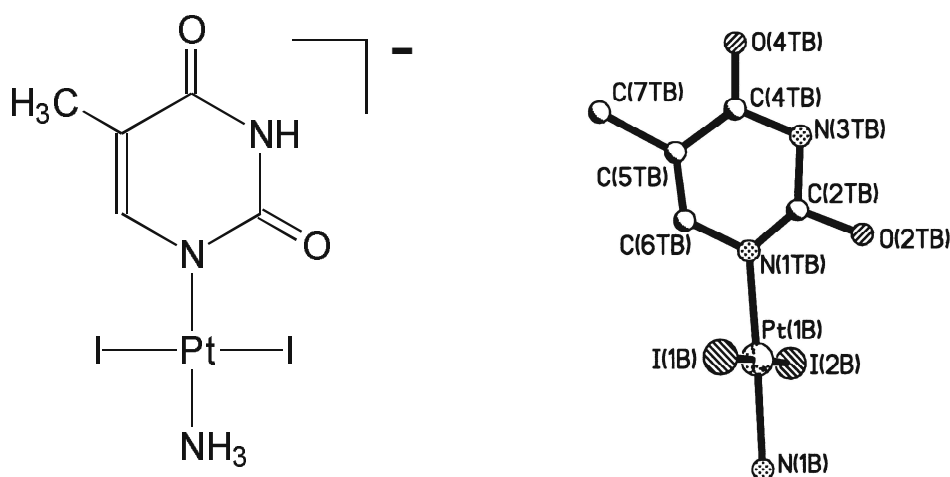
### 3.2 Die Synthese des anionischen Komplexes $\text{trans}-[(\text{NH}_3)\text{Pt}(\text{TH-N1})\text{I}_2]^-$ (**6**)

Bei der analogen Umsetzung von  $\text{cis}-[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{TH-N1})\text{Cl}]$  (**2**) mit Kaliumiodid in salpetersaurer Lösung erhält man auch nach dem langsamen Eindampfen der Reaktionslösung nicht das gewünschte Produkt. Vielmehr liegt der Komplex **(2)** unverändert vor. Daneben zeigt das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum auch Resonanzen, die aufgrund ihrer chemischen Verschiebung dem freien Thymin zugeordnet werden können. Dieser Befund kann durch die Zersetzung von **(2)** erklärt werden.

$\text{trans}-[(\text{NH}_3)\text{Pt}(\text{TH-N1})\text{I}_2]^-$  (**6**) wird dagegen erhalten, wenn man die Lösung anstatt mit Salpetersäure mit Perchlorsäure versetzt. Man kann nach

wiederholtem Waschen mit wenig Wasser farblose und wenige orangebraune Kristalle isolieren.

Die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung der farblosen Kristalle deutet auf schwerlösliches Kaliumperchlorat hin. Die Röntgenstrukturanalyse der orangebraunen Kristalle bestätigt die Vermutung, daß es sich hierbei um den gewünschten *trans*-Iodo-Komplex *trans*-NH<sub>4</sub>[(NH<sub>3</sub>)Pt(TH-N1)I<sub>2</sub>] (**6**) handelt (vgl. Abb. 14). In diesem anionischen Komplex tritt Ammonium als Gegenion auf. Aufgrund der mangelhaften Güte der erhaltenen Kristalle und dem dadurch bedingten schlechten R-Wert wird die Struktur im weiteren nicht diskutiert.

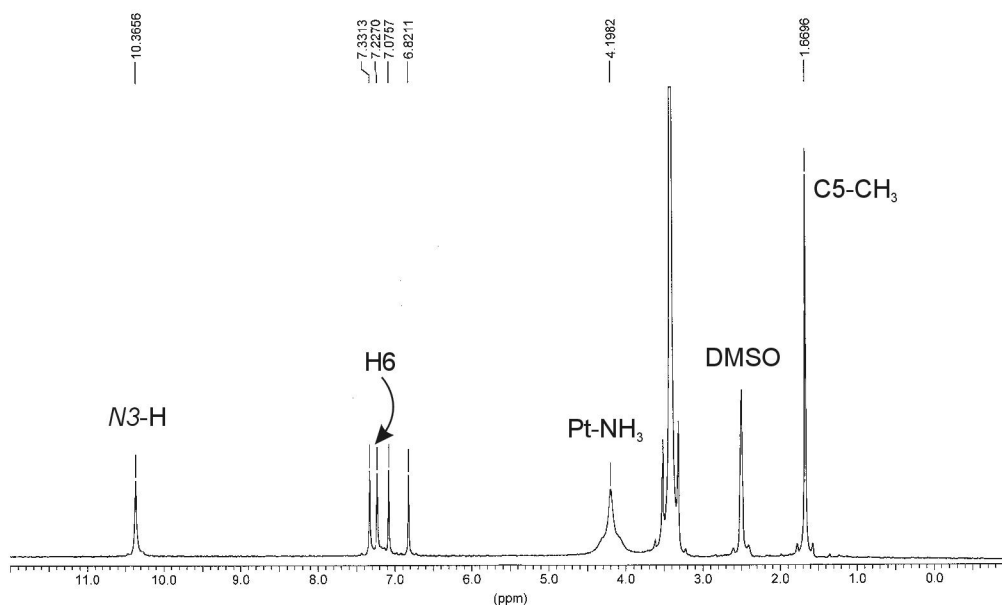


**Abb. 14:** Die schematische Darstellung der Struktur und die Röntgenstrukturanalyse von (**6**).

Das zugehörige <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in DMSO-*d*<sub>6</sub> (vgl. Abb. 15) zeigt wieder die zu erwartende Ähnlichkeit mit dem entsprechenden *Cisplatin*-Komplex (**2**). Aufgrund des größten Abstands zum Koordinationsort ist dabei der elektronische Effekt (Ersatz des Ammin-Liganden durch einen Iodo-Liganden) auf das Singulett der Methylgruppe am geringsten (1.67 ppm in (**6**); 1.69 ppm in (**2**)).

Das breite Signal der Platin-Ammin-Gruppe erscheint bei 4.20 ppm. Das H6-Singulett liegt bei 7.23 ppm und ist zu unterscheiden von dem hier zusätzlich erscheinenden Triplett des NH<sub>4</sub><sup>+</sup> mit den relativen Intensitäten 1 : 1 : 1, zentriert bei 7.08 ppm (<sup>1</sup>J (<sup>14</sup>N,<sup>1</sup>H) = 51.1 Hz) [69]. Wegen der hohen Symmetrie des NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-Ions ist in diesem Fall der Anteil der Quadrupol-

Relaxation gering genug, um noch  $^{14}\text{N}$ ,  $^1\text{H}$ -Kopplungen erkennen zu können [70]. Das Singulett bei 10.37 ppm ist dem  $N3\text{-H}$  zuzuordnen.



**Abb. 15:** Die Zuordnung der Resonanzen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **(6)** in  $\text{DMSO-}d_6$ . Zu beachten ist das bei 7.08 ppm zentrierte Triplett im Verhältnis 1: 1: 1, was dem Ammonium-Kation zuzuordnen ist.

Die beschriebene Darstellung von **(6)** hat den entscheidenden Nachteil, daß die Ausbeuten mit weniger als 10% sehr gering sind. Die Ursache dafür ist vermutlich auch hier darin zu suchen, daß unter den sauren Reaktionsbedingungen der Komplex wieder zerfällt, da das Thyminat protoniert wird. Versuche, in denen die Reaktionslösung nicht angesäuert wird, führen nicht zur Produktbildung.

### 3.3 Die Synthese von *trans*- $\text{K}_2[\text{Pt}(\text{TH-N1})_2\text{l}_2]$ (**7**)

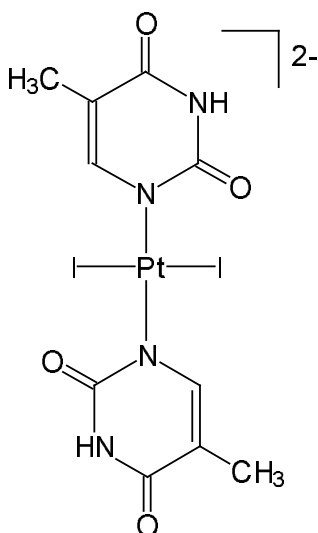
Um die geringe Ausbeute für einen *trans*-Iodo-Thyminat-Komplex im Vergleich zu der für die Darstellung von **(6)** verwendeten Methode zu erhöhen, könnte das in 2) beschriebene Verfahren (vgl. S. 23) Anwendung finden. Für die beabsichtigte Anwendung der Komplexe sollte es nicht von Bedeutung sein, welcher Ligand in *trans*-Stellung zur Nukleobase koordiniert ist.



Eine Lösung aus  $K_2PtCl_4$  und vier Äquivalenten Kaliumiodid in absolutem DMF wird tropfenweise mit 2.3 Äquivalenten einer entsprechenden Kaliumthyminat-Lösung versetzt. Die Verwendung von absolutem DMF soll auch hier dazu beitragen, die Koordination an die *N1*-Position zu lenken.

Die Reaktionsmischung wird mehrere Tage bei 30 °C gerührt. Dann wird ausgefallenes  $PtI_2$  entfernt. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der verbleibende rotbraune Feststoff in wenig Wasser aufgenommen (pH = 9.5), wobei ein Teil ungelöst bleibt. Nach dem langsamen Eindunsten über mehrere Tage erhält man *trans*- $K_2[Pt(TH-N1)_2I_2]$  (**7**) (vgl. Abb. 16) als einen bräunlich-orangen Feststoff.

Problematisch ist aber auch hier die geringe Produktausbeute von weniger als 10 %. Eine Steigerung kann eventuell durch das Aufnehmen des Feststoffs in einer größeren Menge Wasser erreicht werden.



**Abb. 16:** Die schematische Darstellung der Struktur des Anions von (**7**).

Im  $^1H$ -NMR-Spektrum von (**7**) sind alle Signale tieffeldverschoben im Vergleich zum Komplex (**6**) (vgl. Tab. 5). Außerdem erscheinen die Signale mit etwa 2.9 Hz leicht aufgespalten. Diese Aufspaltung ist vermutlich auf das Vorhandensein von Rotameren in Lösung zurückzuführen und zeigt sich auch beim analog aufgebauten *trans*- $K_2[PtI_2(1-MeU)_2] \cdot 6 H_2O$  [65].

**Tab. 5:** Die Zusammenstellung der chemischen Verschiebung der  $^1\text{H-NMR}$ -Resonanzen von *trans*- $\text{K}_2[\text{Pt}(\text{TH-}N1)_2\text{I}_2]$  (**7**) in  $\text{DMSO-}d_6$  in ppm. Die Signale sind aufgrund der Rotamerenbildung mit etwa 2.9 Hz (N(3)-H und H(6)) bzw 2.7 Hz (C(5)- $\text{CH}_3$ ) leicht aufgespalten.

	N(3)-H	H(6)	C(5)- $\text{CH}_3$
<i>trans</i> - $\text{K}_2[\text{Pt}(\text{TH-}N1)_2\text{I}_2]$ ( <b>7</b> )	11.03	7.28	1.75

Das IR-Spektrum von (**7**) zeigt das typische Aufspaltungsmuster für über *N1* koordiniertes Thymin im Bereich von  $1630\text{ cm}^{-1}$ .

Die Elementaranalyse zeigt das Vorhandensein von Kristallwasser, so daß dem Produkt die Formel *trans*- $\text{K}_2[\text{Pt}(\text{TH-}N1)_2\text{I}_2] \cdot 4\text{ H}_2\text{O}$  zugeordnet werden kann.

### 3.4 Zusammenfassung

Die bisherigen Ergebnisse zeigen, daß die Bildung des *Transplatin*-Komplexes problematischer ist, als zunächst angenommen. Während mit 9-Ethylguanin befriedigende Ausbeuten erzielt werden, konnte die Bildung des entsprechenden Thyminat-Komplexes nur mit sehr geringen Ausbeuten von unter 10 % erreicht werden. Der zur Darstellung des 9-EtGH-Komplexes (**5**) beschrittene Weg ist aufgrund der sauren Reaktionsbedingungen für den entsprechenden Thyminat-Komplex nur bedingt geeignet.

Ein anderer Weg führte – ausgehend von  $\text{K}_2\text{PtCl}_4/\text{KI}$  und Kaliumthyminat in DMF – zur Darstellung von *trans*- $\text{K}_2[\text{Pt}(\text{TH-}N1)_2\text{I}_2]$  (**7**). Hierbei wurde der saure Reaktionsschritt umgangen. Die Ausbeuten sind allerdings auch hier sehr gering, was sich aber möglicherweise durch Optimierung der Lösungsmittelmengen ändern läßt.

Neben der bereits beschriebenen Möglichkeit der thermischen Isomerisierung (vgl. S. 23) könnte die Darstellung des *Transplatin*-Thyminat-Komplexes in höheren Ausbeuten bei Umgehung des sauren Reaktionsschritts vielleicht auch auf folgende Weise gelingen:

- 1) Umsetzung von  $[(\text{NH}_3)\text{PtX}_3]^+$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{I}$ ) mit einem Äquivalent  $\text{AgNO}_3$  in absolutem DMF
- 2) Abfiltrieren von  $\text{AgX}$
- 3) Umsetzung der Mono-DMF-Spezies mit Kaliumthyminat

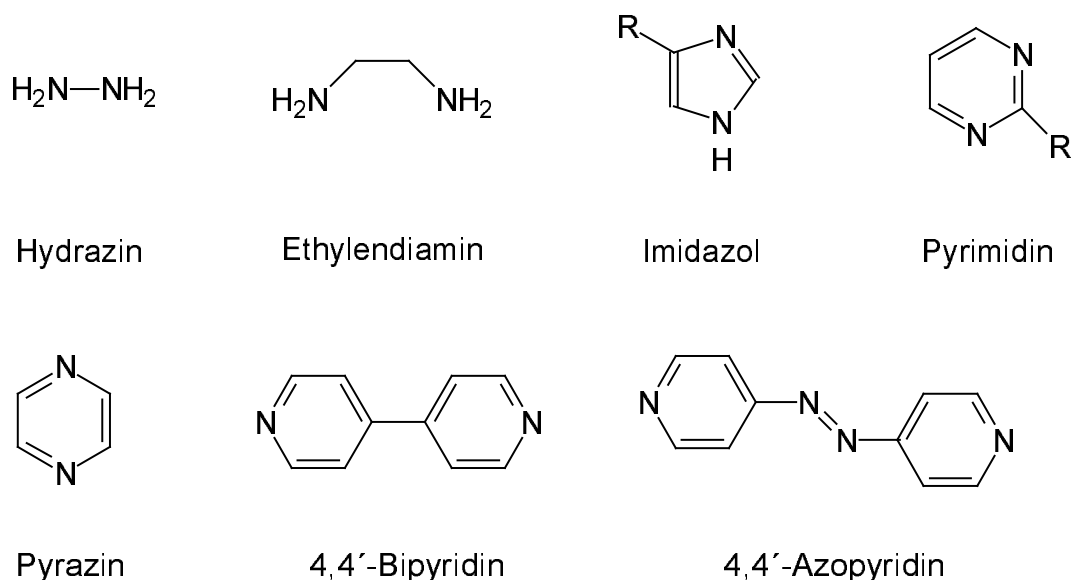
Die Darstellung eines analogen 9-EtAH-Komplexes ist unproblematisch [31], so daß der Einbau der Modellnukleobase 9-Ethyladenin in ein künstliches Oligonukleotid prinzipiell möglich erscheint. Im Rahmen dieser Arbeit wird aber nach Absprache mit der finnischen Arbeitsgruppe von J. Arpalahti auf die Durchführung von Versuchen mit 9-Ethyladenin verzichtet.

#### 4 Brückenliganden als Verbindungsglieder für die Platin-Nukleobase-Einheiten

Um die Platin-Nukleobase-Einheiten miteinander zu verknüpfen, findet man unter den organischen Liganden eine große Auswahl. Dabei können die Brückenliganden hinsichtlich ihrer Flexibilität, Länge und Raumerfüllung variiert werden. Um dem HSAB-Prinzip von Pearson zur Abschätzung der Stabilität von Komplexen Rechnung zu tragen, sollten die Donor-Atome des Liganden für Platin(II) entsprechend ausgewählt werden.

Platin(II) ist ein relativ großes, stark polarisierbares Metallion („weiche Säure“) und verbindet sich von daher bevorzugt mit weichen Basen, wie z. B. Schwefel. Da die stabile Platin-Schwefel-Bindung aber besonders gerne ausgebildet wird und somit unerwünschte Konkurrenzreaktionen mit den stickstoffkoordinierten Platin-Nukleobase-Komplexen eintreten könnten, beschränken sich die im Rahmen dieser Arbeit ausgewählten Brückenliganden auf stickstoffhaltige Moleküle.

Eine Auswahl potentiell geeigneter Liganden ist in Abb. 17 zu finden.



**Abb. 17:** Die schematische Darstellung der chemischen Strukturen möglicher Brückenliganden. Denkbar sind auch Derivate dieser Verbindungen.

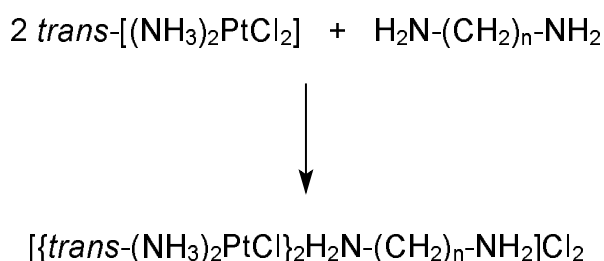
#### 4.1 Platin(II)-Komplexe mit Hydrazin

Der potentiell einfachste Brückenligand ist Hydrazin. Platin(II)-Komplexe mit Hydrazin sind bislang wenig untersucht [71]. Dieser Umstand ist wenig verwunderlich, da die hohe Reduktionskraft des Hydrazins vermutlich dazu führt, daß Redox-Prozesse mit der Substitution von Liganden konkurrieren. So werden viele Platin(II)-Komplexe durch Hydrazin zu metallischem Platin reduziert. In anderen Fällen wurden Platin-Hydrid- oder Platin(0)-Komplexe erhalten [72,73]. Diese Eigenschaften des Hydrazins läßt seine Anwendung im Rahmen der Zielsetzung dieser Arbeit ungeeignet erscheinen.

#### 4.2 Platin(II)-Komplexe mit Ethylendiamin

Untersuchungen zur Darstellung von zweikernigen Platin(II)-Komplexen, die über Diamin-Ketten der allgemeinen Formel  $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$  verbrückt sind, sind insbesondere von N. Farrell beschrieben worden [74,75]. Besondere Aufmerksamkeit erwecken diese Komplexe als Analoga des neuartigen Antitumormittels BBR3464 (dreikerniger linearer Platin-Polyamin-Komplex), das momentan Gegenstand ausgedehnter klinischer Untersuchungen (Phase II) ist [76].

Die Synthese solcher Komplexe kann dabei ausgehend von *Transplatin* erfolgen (vgl. Abb. 18):

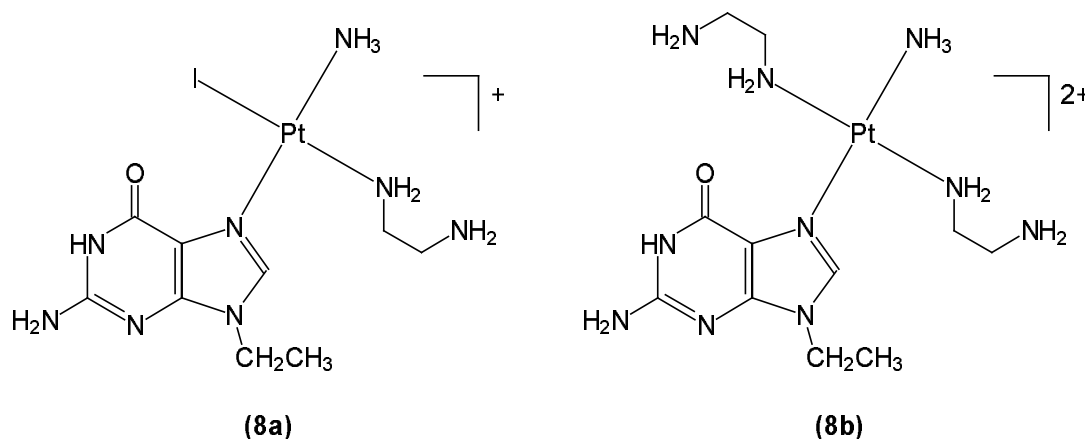


**Abb. 18:** Die von *Transplatin* ausgehende Synthese von über Diamin-Einheiten verbrückten zweikernigen Platin(II)-Komplexen.

Die analytischen Daten der erhaltenen Komplexe mit  $n = 2-4$  stehen im Einklang mit der Bildung der geplanten Diplatin(II)-Produkte. Für  $n = 5$  zeigen sich aber klare Hinweise ( $^{195}\text{Pt}$ -NMR, IR-Spektrum, Elementaranalyse) darauf,

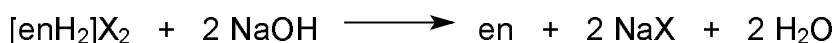
daß sich im Komplex nur ein Platinatom pro Diamin-Molekül befindet. Genauere Untersuchungen zeigen schließlich die Bildung eines Chelat-Komplexes an, bei dem das 1,5-Pentadiamin die *trans*-Positionen am Platin besetzt ( $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}_2)]\text{Cl}_2$ ). Für noch länger-kettige Diamine erhält man Produktmischungen.

Wird der Komplex *trans*- $[(\text{NH}_3)\text{Pt}(9\text{-EtGH-N7})\text{I}_2]$  (**5**) mit Ethylendiamin im Verhältnis 1 : 1 umgesetzt, so sind verschiedene Produkte denkbar. Zum Beispiel besteht die Möglichkeit, daß beide oder aber nur ein Iodo-Ligand durch die Amin-Einheit ersetzt werden, unter Bildung der Verbindungen (**8a**) und (**8b**) (vgl. Abb. 19). Daneben wäre es denkbar – und im Hinblick auf die Zielsetzung von besonderem Interesse – wenn sich ein Polymer ausbildet, bei dem mehrere dieser monomeren Einheiten miteinander verknüpft sind.



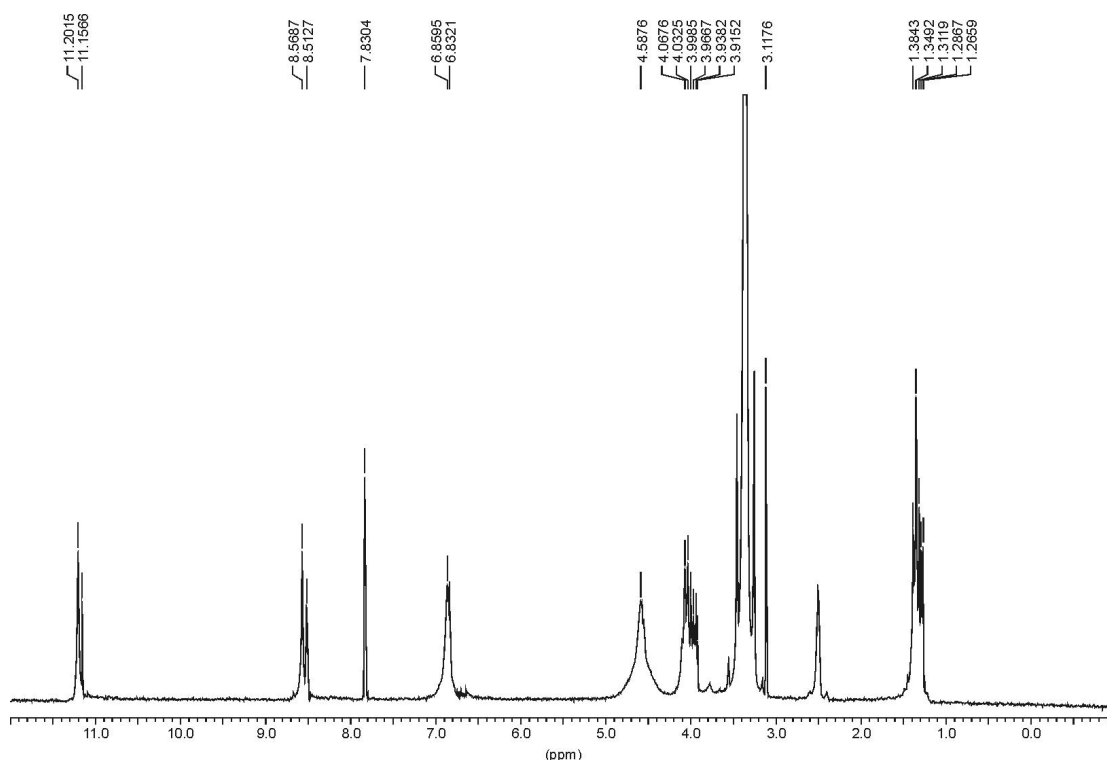
**Abb. 19:** Die schematische Darstellung der möglichen Reaktionsprodukte (**8a**) und (**8b**) nach Umsetzung von *trans*- $[(\text{NH}_3)\text{Pt}(9\text{-EtGH-N7})\text{I}_2]$  (**5**) mit Ethylendiamin.

Eine Methode zur Reindarstellung des Ethylendiamins geht von der zweifach protonierten Spezies Ethylendiammoniumdiodid aus, die nach Umsetzung mit zwei Äquivalenten NaOH das gewünschte Produkt liefert.



Wird die Reaktion des Ethylendiamins mit (**5**) im NMR-Maßstab (Lösungsmittel  $\text{D}_2\text{O}$ ) bei 40 °C durchgeführt, hat sich auch nach drei Tagen nicht alles gelöst. Der in  $\text{D}_2\text{O}$  unlösliche Feststoff wird abzentrifugiert. Die  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopische Untersuchung des klaren Zentrifugats zeigt nur die Resonanzen des

Ethylendiamins. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des in  $\text{DMSO-}d_6$  gelösten Feststoffs ist in Abb. 20 dargestellt.

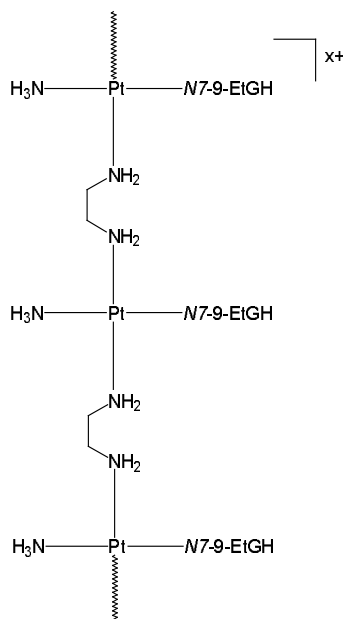


**Abb. 20:** Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des nach der Reaktion von Ethylendiamin und *trans*- $[(\text{NH}_3)\text{Pt}(9\text{-EtGH-N7})_2]$  (**5**) verbliebenen Rückstands (Lösungsmittel:  $\text{DMSO-}d_6$ ).

Neben den (größeren) Eduktsignalen von nicht abreagiertem (**5**) zeigen sich leicht hochfeldverschobene neue Resonanzen, die eine Reaktion anzeigen. Die Hochfeldverschiebung steht damit im Einklang mit dem Ersatz des Iodo-Liganden durch einen N-Donor-Liganden. Da nur je ein neues Signal bzw. (im Falle der Ethyl-Gruppe) Signalset zu finden ist, deutet das auf eine symmetrische Verbindung hin. Dafür spricht auch die Tatsache, daß die Ethylendiamin-Signale (7.83 ppm für die Amino-Gruppen und 3.12 ppm für die Ethylen-Einheit) nicht aufspalten. Eine mögliche Erklärung dafür ist die Bildung einer polymeren Verbindung (vgl. Abb. 21), wodurch sich vielleicht auch die geringe Löslichkeit in  $\text{D}_2\text{O}$  erklären läßt. Weiterhin zeigt sich im  $^{195}\text{Pt}$ -NMR-Spektrum ( $\text{DMSO-}d_6$ ) ein Signal bei -2710 ppm, was für eine  $\text{PtN}_4$ -Umgebung spricht.

Für ein Polymer ist allerdings ein komplizierteres NMR-Spektrum zu erwarten, da dort vielfältige Wechselwirkungsmöglichkeiten bzw. Produkte unterschiedlichster Molmassen/Kettenlänge zu erwarten sind. Da eine Isolierung des

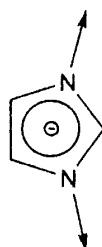
Produkts (ohne noch vorhandenes Edukt) bislang nicht gelang, ist eine endgültige Charakterisierung nicht möglich.



**Abb. 20:** Die schematische Darstellung eines möglichen Polymers nach Reaktion von Ethylendiamin mit *trans*-[(NH<sub>3</sub>)Pt(9-EtGH-N7)<sub>2</sub>] (**5**).

#### 4.3 Platin(II)-Komplexe mit Imidazol

Imidazol kann eine weitere Alternative für ein verbrückendes Linker-Molekül zwischen zwei Platin(II)-Zentren darstellen. Dabei sollten die beiden Pt-N-Vektoren einen Winkel von etwa 150° (vgl. Abb. 21) ausbilden, so daß die potentiellen Oligonukleotid-Analoga leicht „geknickt“ erscheinen.

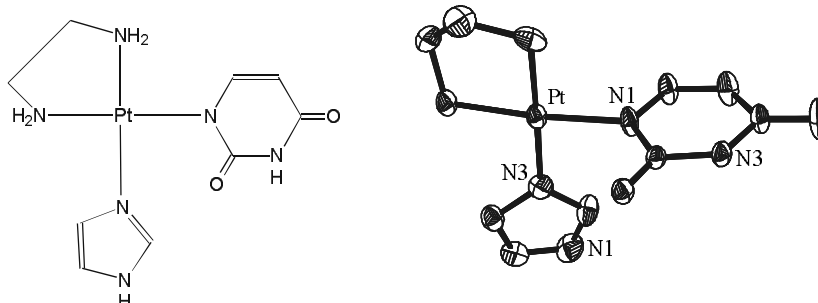


**Abb. 21:** Die schematische Darstellung der chemischen Struktur des Anions von Imidazol. Die Pt-N-Vektoren bilden einen Winkel von etwa 150°.

Versuche zur Darstellung solcher Komplexe wurden von R. K. O. Sigel beschrieben [77]. So gelang die Synthese der einkernigen Komplexe *cis*-[(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Pt(9-EtGH-N7)(ImH-N3)](ClO<sub>4</sub>) (**9**) und [enPt(UH-N1)(ImH-N3)]ClO<sub>4</sub>



**(10)** (vgl. Abb. 22) durch Umsetzung von *cis*-[(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Pt(9-EtGH-N7)Cl]Cl (**4**) bzw. [enPt(UH-N1)(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub> mit überschüssigem Imidazol in wässriger Lösung in guter Ausbeute.



**Abb. 22:** Die schematische Darstellung der chemischen Struktur und die Kristallstruktur des Kations von [enPt(UH-N1)(ImH-N3)]ClO<sub>4</sub> (**10**) [77].

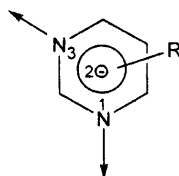
Die Kristallstruktur von **(10)** zeigt, daß die Nucleobasen in dieser Art von Komplexen in der Lage sind, Wasserstoffbrücken mit sich selbst bzw. anderen Molekülen einzugehen.

Bislang gelang es allerdings noch nicht, das Imidazol an beiden N-Atomen zu platinieren. Eine Ursache hierfür könnte sein, daß die Aciditätskonstanten für N1-Hi des Imidazols ( $pK_S = 11.1$ ) und N3-H des Uracil-Liganden ( $pK_S = 11.7$ ) ähnlich sind. Das kann zu unerwünschten Konkurrenzreaktionen zwischen den beiden deprotonierten Stellen im nächsten Platinierungsschritt führen.

Trotzdem sind imidazolverbrückte Komplexe anderer Metallionen bekannt (so z. B. mit Kupfer [78], Zink [79] oder Gold [80]). Die Verwendung aciderer Imidazolderivate (z. B. Benzimidazol) könnte eine Möglichkeit sein, die beschriebenen Schwierigkeiten zu umgehen.

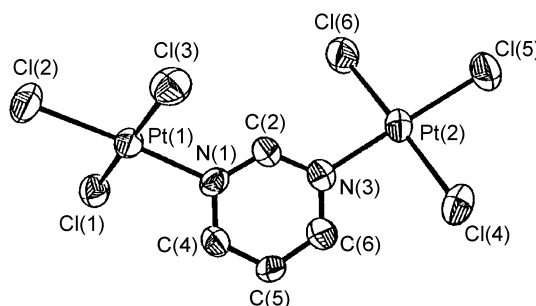
#### 4.4 Platin(II)-Komplexe mit Pyrimidin(derivaten)

Ein weiterer denkbarer Brückenligand ist Pyrimidin bzw. ein Pyrimidinderivat. Die Pt-N-Vektoren bilden hier einen Winkel von etwa 120° aus (vgl. Abb. 23).



**Abb. 23:** Die schematische Darstellung der chemischen Struktur des Dianions eines (substituierten) Pyrimidins. Die Pt-N-Vektoren bilden einen Winkel von etwa 120°.

In der Literatur findet man nur wenige Beispiele für zweikernige Platin(II)-Komplexe mit unsubstituiertem Pyrimidin [81,82]. So wurde erst kürzlich die Kristallstruktur der pyrimidinverbrückten zweikernigen Spezies  $[(PtCl_3)_2-(\mu\text{-pym})]^{2-}$  (vgl. Abb. 24) von F. D. Rochon und Mitarbeitern publiziert [83], die nach Reaktion von  $K_2PtCl_4$  mit Pyrimidin in Wasser erhalten wurde.

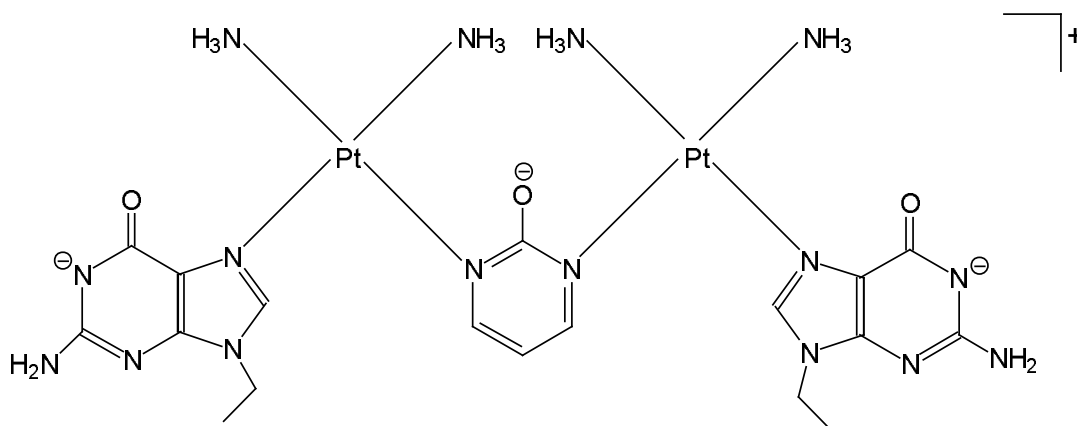


**Abb. 24:** Die Kristallstruktur des pyrimidinverbrückten Platin(II)-Komplexes  $[(PtCl_3)_2-(\mu\text{-pym})]^{2-}$  [83].

In dieser Hinsicht besser untersucht sind dagegen Platin-Komplexe von Pyrimidinderivaten, insbesondere 2-Hydroxypyrimidin [77,84]. Hier sollte der  $pK_S$ -Wert nach Koordination einer Platin-Einheit unter 7 sinken ( $pK_S(2\text{-HO-pym}) = 8.72 \pm 0.11$  [77]), so daß die Bedingungen für eine zweifache Platinierung – verglichen mit Imidazol – günstig erscheinen.

Die Arbeiten von R. K. O. Sigel sind in dieser Hinsicht vielversprechend [77]. Neben der Synthese von  $\{[cis\text{-}(NH_3)_2PtCl]_2(\mu\text{-}2\text{-O-pym-N}1,N3)\}ClO_4$  und  $[(enPtCl]_2(\mu\text{-}2\text{-O-pym-N}1,N3)Cl$  beschreibt er auch die Bildung des platinmodifizierten Dinukleotid-Analogons  $\{cis\text{-}[(NH_3)_2Pt(9\text{-EtG-N}7)]_2(\mu\text{-}2\text{-O-pym-N}1,N3)H_x\}(NO_3/Cl)_{1+x}$  (**11**) (vgl. Abb. 25), bei dem die basischen Zentren

der dreifach deprotonierten Spezies teilweise protoniert und die Nitrat-Ionen teilweise durch Chlorid ersetzt sind (Befund auf Basis der Elementaranalyse).



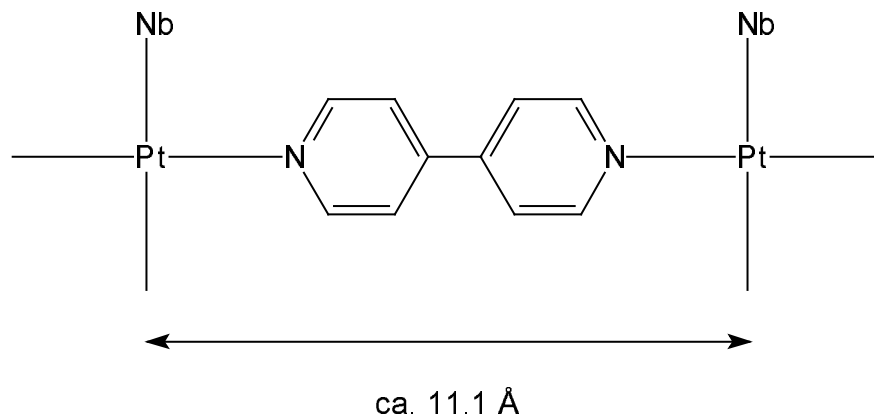
**Abb. 25:** Die schematische Darstellung der chemischen Struktur des Kations von  $\{cis-[(NH_3)_2Pt(9-EtG-N7)]_2(\mu-2-O-pym-N1,N3)H_x\}(NO_3/Cl)_{1+x}$  (**11**) (platinmodifiziertes Dinukleotid-Analogon).

Die hier beschriebenen Komplexe belegen, daß der Aufbau eines Oligonukleotids mit Hilfe von Pyrimidin(derivaten) prinzipiell möglich erscheint. Im Rahmen dieser Arbeit wurde allerdings auf die Verwendung von Pyrimidin(derivaten) verzichtet.

#### 4.5 Platin(II)-Komplexe mit 4,4'-Bipyridin

Die bisher beschriebenen Heterocyclen sollten die Struktur eines Oligonukleotides insofern verändern, als daß sie aufgrund ihres Aufbaus (Winkel der Pt-N-Vektoren) zu leicht gewinkelten Strukturen führen. Die Verwendung der bicyclischen Verbindung 4,4'-Bipyridin (bipy) führt dagegen zu linearen Strukturen, da der Winkel der Pt-N-Vektoren in diesem Fall 180° beträgt. Diese Eigenschaft hat unter anderem auch dazu geführt, daß dieser Ligand für den Aufbau von supramolekularen Strukturen („Molekulare Architektur“) eine große Bedeutung besitzt. So sind zahlreiche einfache Komplexe sowie Koordinationspolymere mit Metall-Ionen, darunter auch Platin(II), bekannt [85]. Die Platin-Atome haben dabei einen Abstand von ca. 11.1 Å voneinander. Das bedeutet im Sinne unserer Zielsetzung, daß – je nach dem Ausmaß der DNA-Entspiralisierung – eine Wechselwirkung mit

jeder dritten oder vierten Nukleobase der DNA möglich sein sollte (bei einem Nukleobasen-Abstand von etwa 3.4 Å) (vgl. Abb. 26).



**Abb. 26:** Die schematische Struktur zweier über 4,4'-Bipyridin verknüpfter Platin-Nukleobase-Einheiten (Nb = Nukleobase). Die Pt-N-Vektoren bilden einen Winkel von 180°. Der Abstand der Platin-Atome (und damit auch der Nukleobasen) beträgt etwa 11.1 Å.

Beim Aufbau von Teilstücken eines Oligonukleotid-Stranges gibt es hier zwei Möglichkeiten:

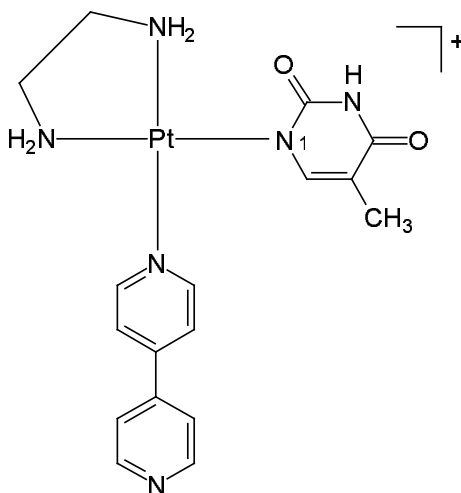
1. Man geht vom *Cisplatin*-Nukleobase-Komplex aus, spaltet das Chlorid ab (Reaktion mit  $\text{AgNO}_3$ ) und lässt den entstandenen Aqua-Komplex – unter Abspaltung des Wassermoleküls – mit 4,4'-Bipyridin reagieren.
2. Man geht vom *Transplatin*-Nukleobase-Komplex aus, spaltet das Iodid ab (Reaktion mit zwei Äquivalenten  $\text{AgNO}_3$ ) und lässt den entstandenen Diaqua-Komplex – wieder unter Abspaltung der Wassermoleküle – mit zwei Äquivalenten 4,4'-Bipyridin reagieren.

Alternativ dazu könnte in einem geeigneten Lösungsmittel auch die direkte Reaktion mit zwei Äquivalenten 4,4'-Bipyridin (ohne vorheriges Abspalten der Iodo-Liganden) zum Erfolg führen.

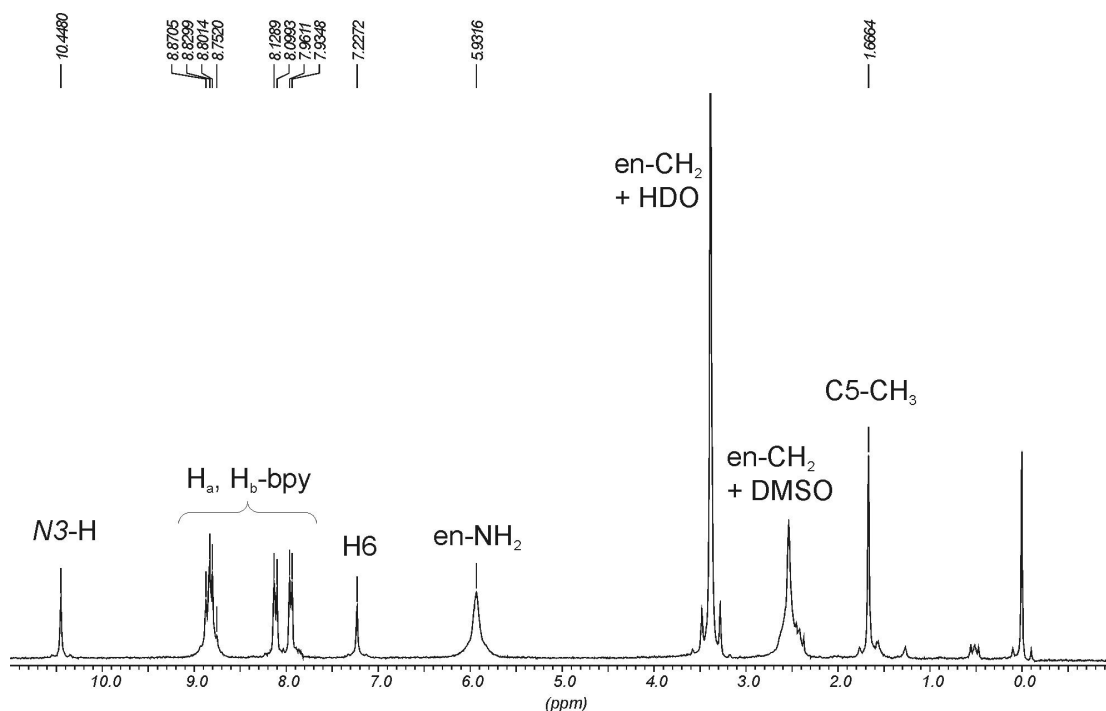
Beide Varianten sind nachfolgend beschrieben:

Setzt man die wässrige Suspension von  $\text{enPt}(\text{TH-N1})\text{Cl}$  (**1**) mit einem Äquivalent  $\text{AgNO}_3$  um, erhält man zunächst die Monoaqua-Spezies  $[\text{enPt}(\text{TH-N1})(\text{H}_2\text{O})]^+$ , die in Lösung verbleibt (d. h. nicht isoliert wird). Man gibt ein Äquivalent 4,4'-Bipyridin zu und rührt die Lösung unter leichtem Erwärmen. Nach zwei Tagen wird die Lösung auf  $\frac{1}{2}$  Volumen eingeeengt und bei Raumtemperatur gelagert. Es fällt ein kristalliner Niederschlag aus. Das

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (vgl. Abb. 28) und die Elementaranalyse der leicht gelben Kristalle belegen die Bildung von  $[\text{enPt}(\text{TH-N1})(\text{bipy})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**12**) (vgl. Abb. 27).



**Abb. 27:** Die schematische Darstellung der Struktur des Kations von  $[\text{enPt}(\text{TH-N1})(\text{bipy})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**12**).



**Abb. 28:** Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und die Zuordnung der Resonanzen von  $[\text{enPt}(\text{TH-N1})(\text{bipy})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**12**) in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die  $\text{en-NH}_2$ -Resonanzen im Gegensatz zum Spektrum von (**1**) (vgl. S. 19) nicht aufgespalten und tieffeldverschoben. Diese

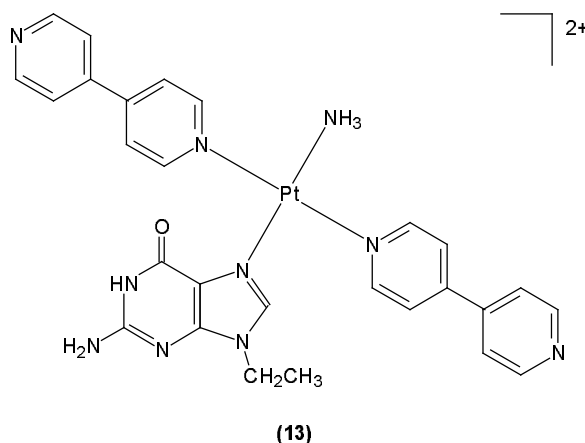
Tieffeldverschiebung ist zu erwarten, da an die Stelle des elektronenziehenden Chloro-Liganden nun der neutrale 4,4'-Bipyridin-Ligand tritt. Der Einfluß des Platin(II)-Ions auf die anderen Liganden sollte also verstärkt werden.

Die Thyminat-Resonanzen zeigen allerdings ein uneinheitliches Bild. Während das *N3*-H wie erwartet tieffeldverschoben ist, erscheint die Methyl-Gruppe fast unverändert und das H6 leicht hochfeldverschoben. Die exocyclische Methylgruppe wird erwartungsgemäß von der Änderung der Koordinationssphäre am Platin(II) am wenigsten beeinflusst. Die H6-Resonanz verhält sich hier – ähnlich wie bei der beschriebenen pH-Abhängigkeit von Thymin (vgl. S. 16) – ungewöhnlich.

Für das 4,4'-Bipyridin lassen sich die erwarteten vier Dubletts zwischen 7.9 und 8.9 ppm zuordnen, wobei zwei dieser Dubletts leicht überlagert sind. Im Vergleich zum freien Liganden (2 Dubletts bei 8.76 und 7.87 ppm;  $^3J(H_a, H_b) = 6.1$  Hz) sind die Resonanzen tieffeldverschoben.

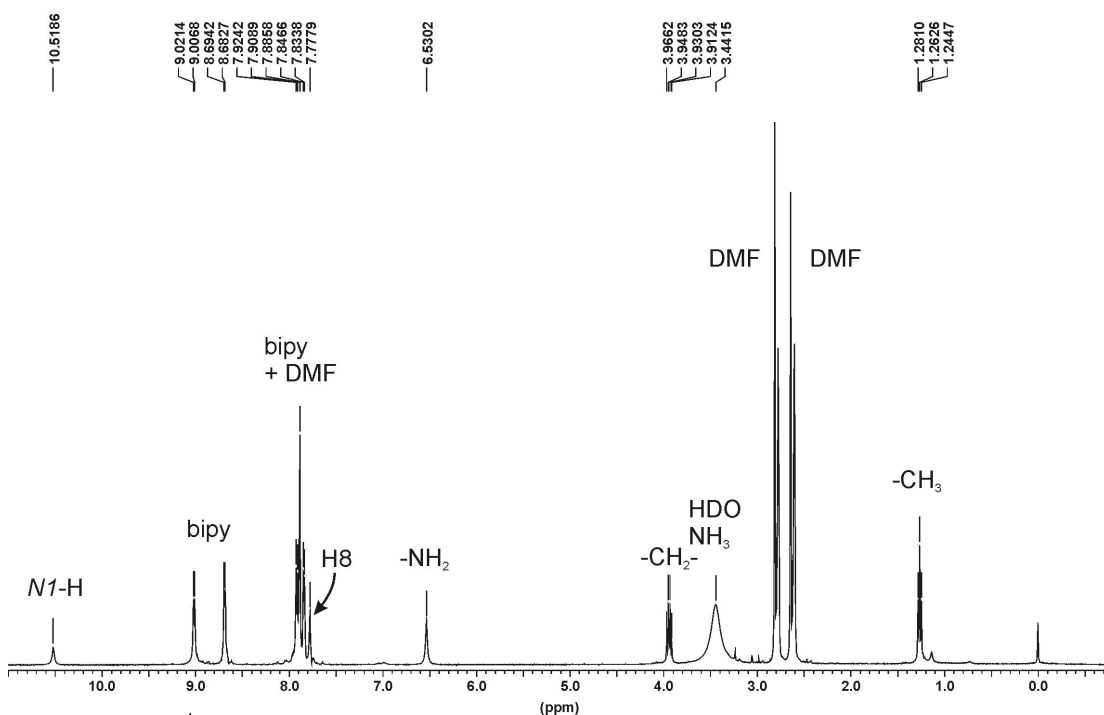
Die zweite Variante geht vom *Transplatin*-Komplex *trans*- $[(NH_3)Pt(9-EtGH-N7)I_2]$  (**5**) aus. Die Struktur der Zielverbindung ist in Abb. 29 dargestellt.

Der Neutral-Komplex wird in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) gelöst. Dazu gibt man zwei Äquivalente 4,4'-Bipyridin und rührt mehrere Tage bei 50 °C. Man erhält eine klargelbe Lösung, die zur Trockne einrotiert wird. Der verbleibende Feststoff wird in Wasser gelöst und bei 4 °C gelagert. Nach einigen Tagen fällt ein leicht gelber Feststoff aus, der  $^1H$ -NMR-spektroskopisch untersucht wird (Lösungsmittel: DMF- $d_7$ ) (vgl. Abb. 30).



**Abb. 29:** Die schematische Darstellung der chemischen Struktur des Kations von *trans*- $[(NH_3)Pt(9-EtGH-N7)(bipy)_2]_2^+$  (**13**).

Das Spektrum belegt die Bildung des gewünschten Komplexes *trans*- $[(\text{NH}_3)\text{Pt}(9\text{-EtGH-N7})(\text{bipy})_2]_2$  (**13**).



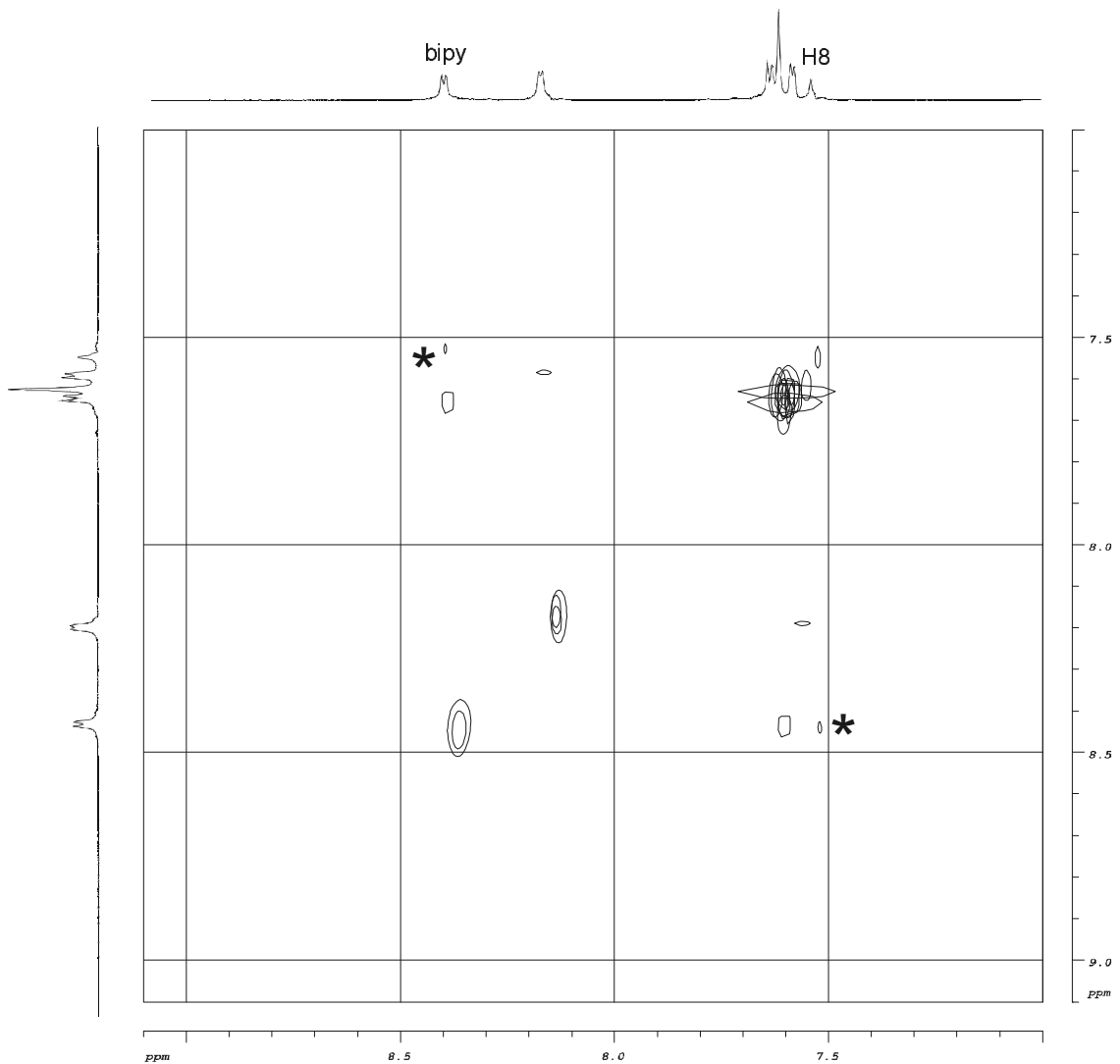
**Abb. 30:** Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum und die Zuordnung der Resonanzen von *trans*- $[(\text{NH}_3)\text{Pt}(9\text{-EtGH-N7})(\text{bipy})_2]_2$  (**13**) in  $\text{DMF-}d_7$ .

Das Spektrum zeigt alle zu erwartenden Resonanzen. Die beiden Bipyridin-Liganden sind chemisch und magnetisch äquivalent und ergeben somit erwartungsgemäß vier Dubletts, von denen zwei mit dem Formyl-Proton des Lösungsmittels fast zusammen fallen. Der Vergleich der Integrale der aufgelösten bipy-Resonanzen mit denen des 9-EtGH weist auf die Koordination von zwei bipy-Einheiten hin.

Die Zuordnung zweier Protonen-Signale kann unter anderem mit Hilfe von NOE-Experimenten (*Nuclear Overhauser Enhancement*) erfolgen, über die man die räumliche Nähe zweier Protonen nachweist (NOESY/ROESY-Experiment). Diese Kopplung über den Raum ist umso größer, je kleiner der direkte Abstand der Kerne ist. Sie ist immer dann zu beobachten, wenn der Abstand der beobachteten Kerne nicht größer als etwa 3 Ångström ist. Der Nachweis von NOE ist daher von besonderem Wert für die Bestimmung von Molekülgeometrien.

Um die vermutete Bildung von (**13**) abzusichern, wird ein zweidimensionales  $^1\text{H},^1\text{H}$ -ROESY-Spektrum (vgl. Abb. 31) aufgenommen. Im aromatischen

Bereich des Spektrums zeigen sich – neben den immer zu beobachtenden Austauschpeaks mit dem Lösungsmittel (hier mit dem Formyl-Proton) – die Crosspeaks der benachbarten Bipyridin-Protonen. Weiterhin zeigt das Spektrum den erwarteten Crosspeak der Guanin-H8-Resonanz zu einem Bipyridin-Dublett. Damit ist der Nachweis geführt, daß die Koordination des Bipyridins in der postulierten Weise stattgefunden hat.



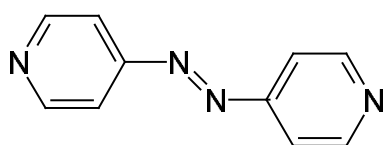
**Abb. 31:** Der aromatische Bereich des  $^1\text{H},^1\text{H}$ -ROESY-Spektrum von **(13)** in  $\text{DMF-}d_7$ . Die charakteristischen Crosspeaks zwischen bipy und Guanin-H8 sind gekennzeichnet (\*).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die hier durchgeführten Versuche zeigen, daß sich mit 4,4'-Bipyridin wichtige Bausteine eines künstlichen Oligonukleotids synthetisieren lassen. Ziel zukünftiger Arbeiten sollte es sein, diese Einheiten mit den bereits beschriebenen Endstücken (z. B. mit den Komplexen **(1)** oder **(4)**) zu verknüpfen.

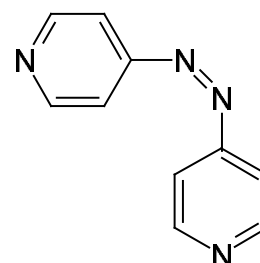


#### 4.6 Platin(II)-Komplexe mit 4,4'-Azopyridin

Ein weiterer potentieller Brückenligand stellt 4,4'-Azopyridin dar, dessen Struktur in Abb. 32 dargestellt ist. Hier sind die beiden Pyridin-Ringe über eine Azo-Gruppe miteinander verbunden. Dabei besteht durch die N=N-Doppelbindung die Möglichkeit, eine transoide oder eine cisoide Konfiguration einzunehmen. Das *trans*-4,4'-Azopyridin wird thermodynamisch bevorzugt gebildet und soll im weiteren ausschließlich betrachtet werden. Der Abstand zwischen den beiden Pyridin-Stickstoffen ist hier um etwa 2 Å größer als beim 4,4'-Bipyridin.



*trans*-4,4'-Azopyridin



*cis*-4,4'-Azopyridin

**Abb. 32:** Die schematische Darstellung der beiden isomeren Formen von 4,4'-Azopyridin.

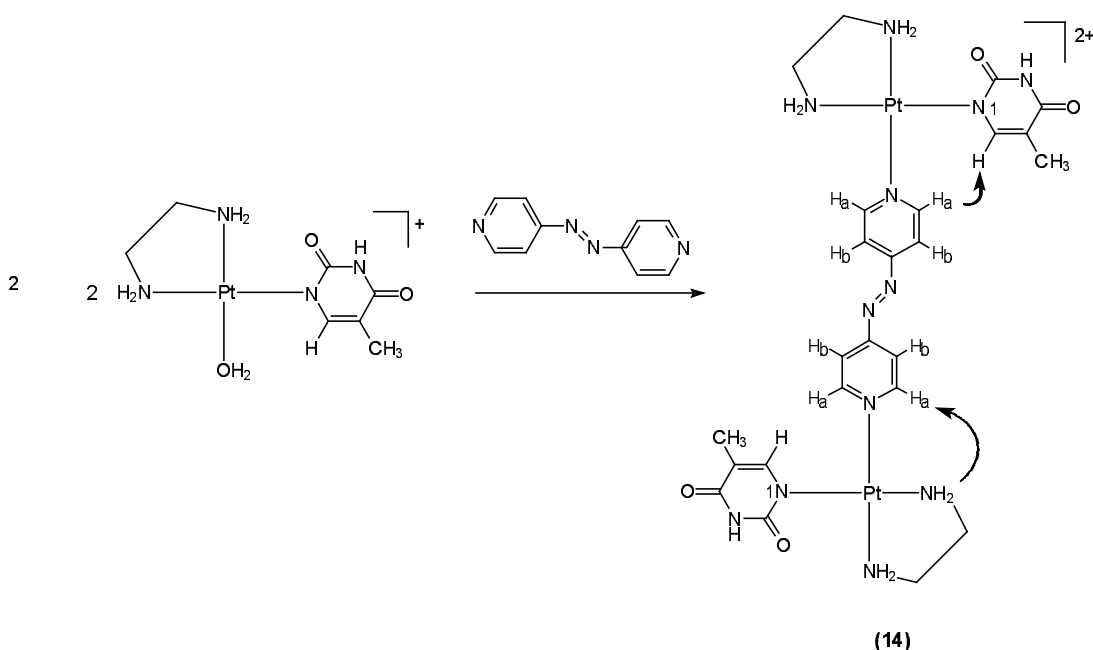
Dieser Ligand ist bislang wenig untersucht. Insbesondere zu den Säure-Base-Eigenschaften und zum Koordinationsverhalten liegen nur sehr wenige Informationen vor. Im Rahmen dieser Arbeit wurden diesbezüglich zahlreiche grundlegende Untersuchungen vorgenommen, die als Basis für die nachfolgend beschriebene Umsetzung dienten und in Kapitel II beschrieben sind. An dieser Stelle wird nur auf die Eignung als Brückenligand eingegangen.

In Analogie zu der unter 4.5 beschriebenen Vorgehensweise (vgl. S. 39/40) wird  $\text{enPt}(\text{TH-}N1)\text{Cl}$  (**1**) nach Abspaltung des Chloro-Liganden mit einem Äquivalent 4,4'-Azopyridin in Wasser umgesetzt. Zu erwarten ist die Bildung der zu (**12**) analogen Verbindung  $[\text{enPt}(\text{TH-}N1)(\text{azpy})]\text{NO}_3$ . Nach fraktionierter Kristallisation der Reaktionslösung bei Raumtemperatur erhält man zwei

Substanzen. Zunächst fällt nicht umgesetztes 4,4'-Azopyridin aus (nachgewiesen über ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum). Weiterhin erhält man ein ebenfalls orangerot gefärbtes amorphes Pulver, das  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht wird (vgl. Abb. 34).

Der aromatische Bereich des Spektrums zeigt – entgegen den vermuteten vier Dubletts (analog zu **(12)**) – nur zwei Dubletts, die den Protonen des 4,4'-Azopyridin zugeordnet werden können. Weiterhin sind diese Resonanzen um etwa 0.15 bzw. 0.03 ppm tieffeldverschoben im Vergleich zum freien Liganden.

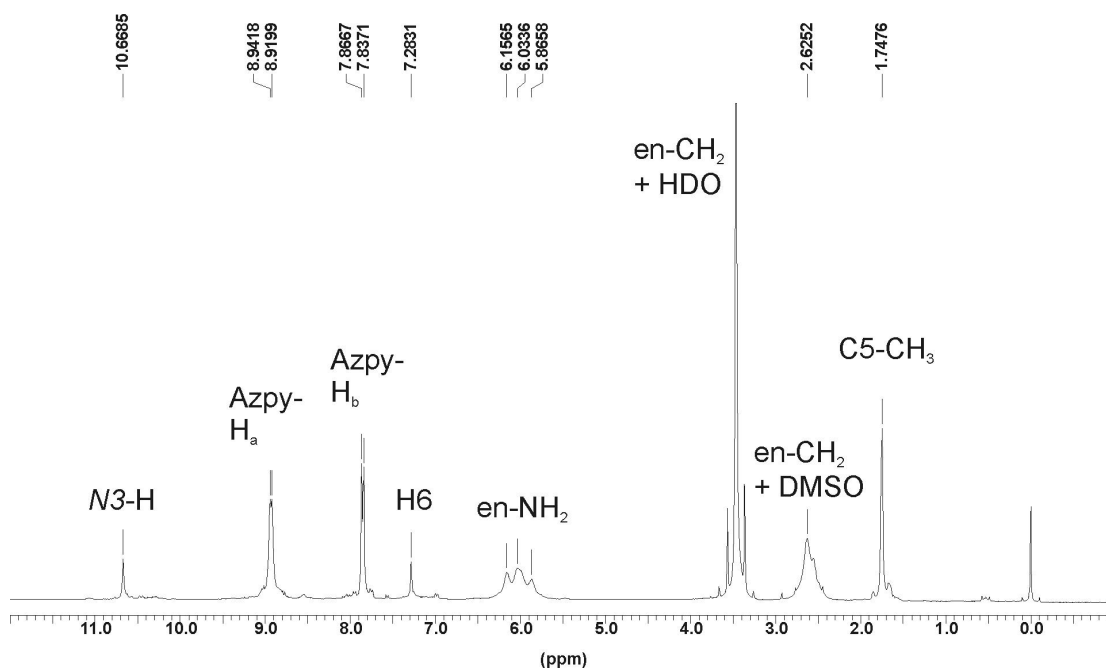
Diese Befunde deuten auf eine symmetrische Koordination der Platin-Nukleobase-Einheiten an den Brückenliganden unter Bildung von  $\{[\text{enPt}(\text{TH-N1})]_2(\mu\text{-azpy})\}(\text{NO}_3)_2$  (**(14)**) hin, wie sie in Abb. 33 dargestellt ist. Der stärkere Einfluß auf die chemische Verschiebung zeigt die Nähe von  $\text{H}_a$  zum Koordinationsort des Platin(II).



**Abb. 33:** Die Reaktion zur Bildung des platinmodifizierten Dinukleotid-Analogons  $\{[\text{enPt}(\text{TH-N1})]_2(\mu\text{-azpy})\}(\text{NO}_3)_2$  (**(14)**). Die charakteristischen NOEs sind durch Pfeile gekennzeichnet.

Die Resonanzen der Platin-Nukleobase-Einheit sind im Vergleich zum Komplex **(1)** auch hier wieder mit Ausnahme des Thyminat-H6 tieffeldverschoben. Die H6-Resonanz ist nicht aufgespalten, was vielleicht darauf zurückzuführen ist, daß eine Rotation um die Pt-N1-Achse aufgrund der benachbarten en-NH<sub>2</sub>-Gruppe gehindert ist.

Das  $^{195}\text{Pt}$ -NMR-Spektrum zeigt in  $\text{DMSO-}d_6$  ein Signal bei  $-2692$  ppm ( $\text{PtN}_4$ -Umgebung) und weist wie auch die Elementaranalyse auf **(14)** hin.



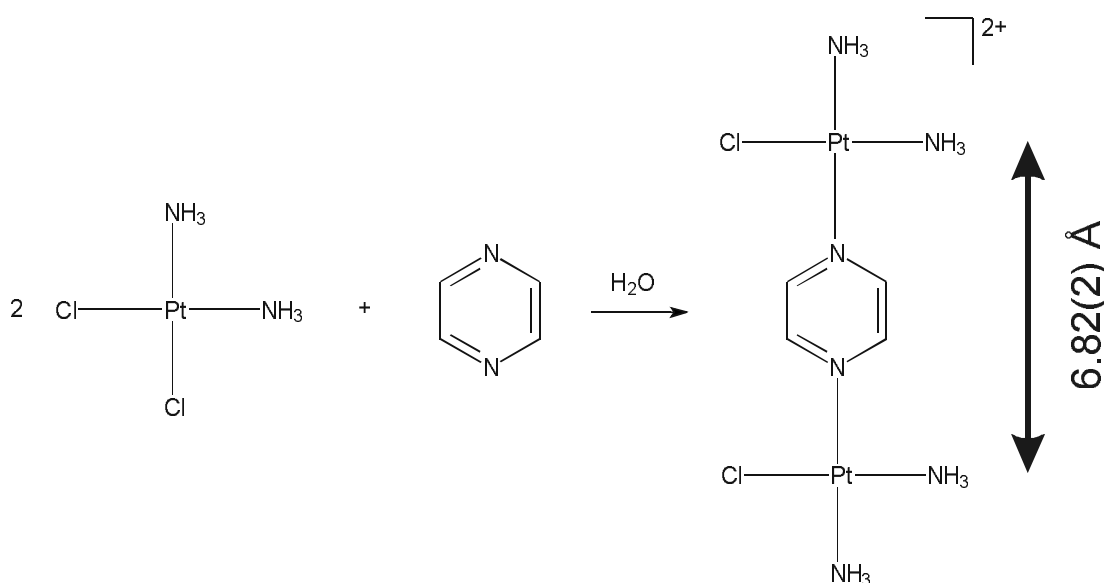
**Abb. 34:** Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum und die Zuordnung der Resonanzen von  $\{[\text{enPt}(\text{TH-}N1)]_2(\mu\text{-azpy})\}(\text{NO}_3)_2$  (**14**) in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Um das erhaltene Ergebnis abzusichern, wurde auch hier ein zweidimensionales  $^1\text{H},^1\text{H}$ -ROESY-Spektrum aufgenommen. Es zeigt die charakteristischen NOEs zwischen Azpy- $\text{H}_a$  und Thyminat-H6 bzw. zwischen Azpy- $\text{H}_a$  und en- $\text{NH}_2$ , wie sie in Abb. 33 dargestellt sind.

Das hier gezeigte Beispiel ist vielversprechend, zeigt es doch, daß die Synthese von platinmodifizierten Dinukleotid-Analoga in der vorgegebenen Weise möglich ist. Wünschenswert wäre die Bildung eines Trinukleotid-Analogons. Hierbei kann auf den Einbau des für den Aufbau längerer Oligonukleotide erforderlichen Mittelstücks (*Transplatin*-Einheit) nicht verzichtet werden.

#### 4.7 Platin(II)-Komplexe mit Pyrazin

Platin(II)-Komplexe mit verbrückendem Pyrazin (1,4-Diazin) und Derivaten sind in der Literatur bereits beschrieben [86]. Der pyrazin-verbrückte Komplex  $\{[cis-(NH_3)_2PtCl]_2(\mu\text{-pz-}N1,N4)\}^{2+}$  (**15**), in dem zwei *Cisplatin*-Einheiten über die *N1*- und *N4*-Position des Pyrazinliganden gebunden sind, weist als Perchloratsalz einen Platin-Platin-Abstand von 6.82(2) Å auf (vgl. Abb. 35). Der Abstand zwischen den beiden Chloro-Liganden ist mit 6.90(5) Å nur geringfügig größer [77].



**Abb. 35:** Die schematische Darstellung der Reaktion von zwei Äquivalenten *Cisplatin* mit Pyrazin zum Komplex  $\{[cis-(NH_3)_2PtCl]_2(\mu\text{-pz-}N1,N4)\}^{2+}$  (**15**). Der Abstand der Platin-Atome beträgt 6.82(2) Å.

Dieser Abstand erscheint nahezu ideal ( $2 \times 3.4$  Å), sollte doch somit (nach Ersatz der Chloro-Liganden durch Nucleobasen) eine Wechselwirkung mit jeder zweiten Nucleobase in natürlicher B-DNA prinzipiell möglich sein.

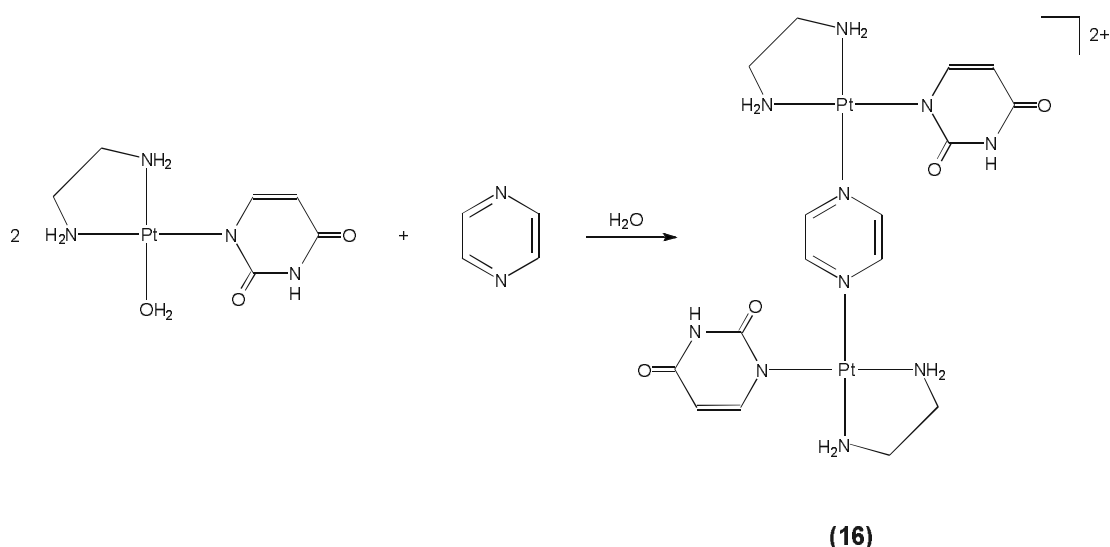
Untersuchungen von G. Kampf bezüglich der Reaktion der Diaqua-Spezies von (**15**) mit einzelsträngigen Oligonucleotiden haben anhand von Gelelektrophorese-Experimenten gezeigt, daß sich dabei 1,3-*crosslinking* Addukte mit den entsprechenden Guanin-Sequenzen ausbilden [87]. Eine weitere Verfolgung dieses Ansatzes erscheint also lohnenswert.

In Analogie zu der bereits beschriebenen Synthese des Dinukleotid-Analogons  $\{[enPt(UH-N1)]_2(\mu-pz-N1,N4)\}(NO_3)_2 \cdot 4 H_2O$  [77] soll der entsprechende Thyminat-Komplex dargestellt werden (vgl. Abb. 36).

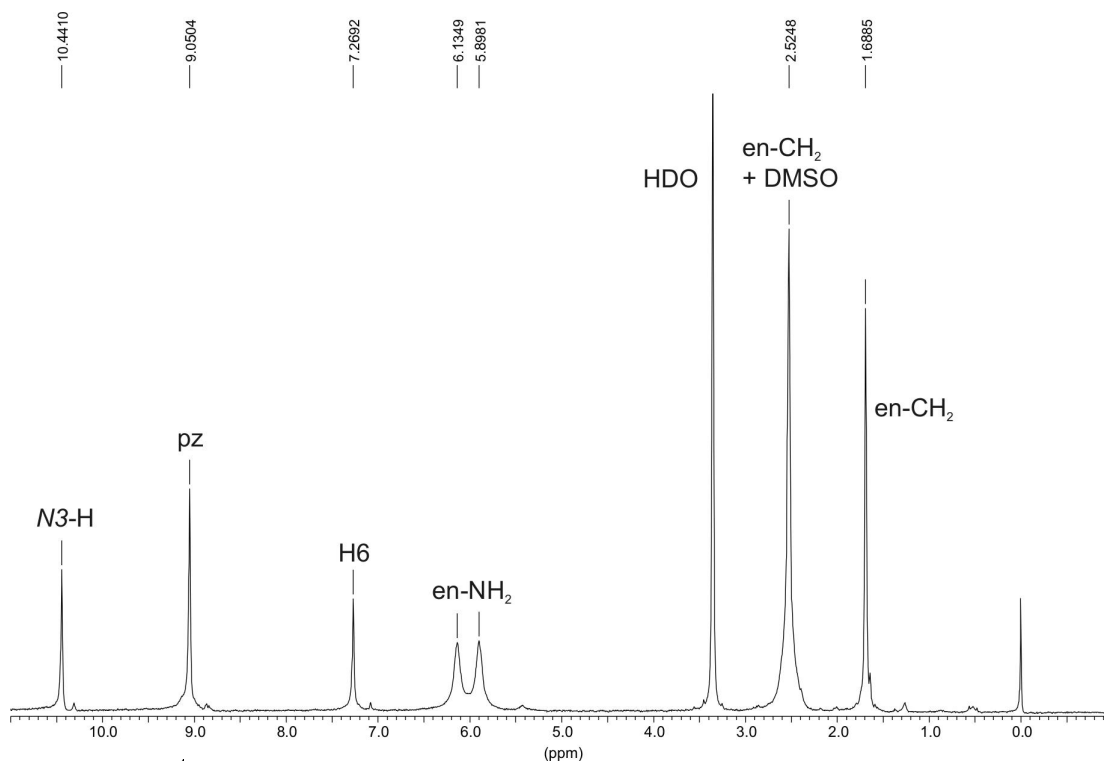
Dies ist von Interesse, hat doch die Kristallstruktur des Uracilat-Komplexes gezeigt, daß diese Art von Verbindungen in der Lage ist, mit Nucleobasen eines Oligonukleotid-Stranges auf zwei verschiedene Arten Wechselwirkungen einzugehen:

- 1) Wechselwirkung über Wasserstoffbrücken
- 2) Wechselwirkung nach Interkalation zwischen zwei Nucleobasen des Stranges (Stapeleffekte), wobei allerdings eine Rotation um die Pt( $\mu-pz-N1,N4$ )-Pt-Achse (U-Konformation) erforderlich ist

Man geht von  $enPt(TH-N1)Cl$  (**1**) aus. Nach Umsetzung mit  $AgNO_3$  und Abfiltrieren von  $AgCl$  wird die wäßrige Lösung mit  $\frac{1}{2}$  Äquivalent Pyrazin versetzt und bei  $40^\circ C$  gerührt. Die langsame Kristallisation bei Raumtemperatur führt zur Bildung eines feinkristallinen, hellgelben Niederschlags. Das  $^1H$ -NMR-Spektrum (vgl. Abb. 37) und die Elementaranalyse bestätigen die Bildung von  $\{[enPt(TH-N1)]_2(\mu-pz-N1,N4)\}(NO_3)_2 \cdot 2 H_2O$  (**16**).



**Abb. 36:** Die schematische Darstellung der Reaktion zur Bildung des pyrazin-verbrückten Dinukleotid-Analogons  $\{[enPt(TH-N1)]_2(\mu-pz-N1,N4)\}(NO_3)_2 \cdot 2 H_2O$  (**16**).



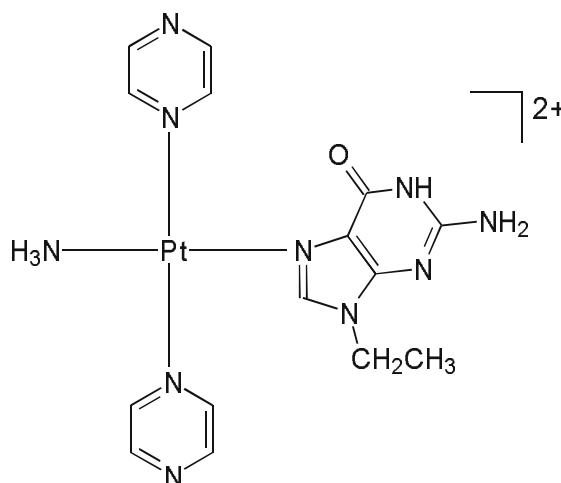
**Abb. 37:** Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum und die Zuordnung der Resonanzen von **(16)** in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zeigt die Resonanzen der enPt(TH-*N1*)-Einheit leicht verschoben im Vergleich zum entsprechenden Azpy-Komplex **(14)**. Die Pyrazin-Einheit ergibt für alle vier Protonen ein im Vergleich zum freien Pyrazin tieffeldverschobenes Signal (ca. 0.36 ppm), was die symmetrische Koordination an *N1* und *N4* bestätigt. Da auch hier keine Aufspaltung der Resonanzen zu beobachten ist, kann nicht auf die Bildung von Rotameren geschlossen werden. Allerdings kann die Rotation um die Pt-N(pz)-Bindungsachse auch im Vergleich zur NMR-Zeitskala schnell ablaufen, so daß nur gemittelte Werte zu beobachten sind.

Das  $^{195}\text{Pt}$ -NMR-Spektrum in  $\text{DMSO-}d_6$  zeigt – wie erwartet – ein Signal bei -2679 ppm.

*Transplatin*-Komplexe des Pyrazins sind ebenfalls bereits beschrieben [86b]. Darum erscheint hier auch die Synthese von *trans*- $[(\text{NH}_3)\text{Pt}(9\text{-EtGH-}N7)(\text{pz})_2]\text{I}_2$  **(17)** (vgl. Abb. 38) machbar. Ausgangsverbindung ist wieder *trans*- $[(\text{NH}_3)\text{Pt}(9\text{-EtGH-}N7)]\text{I}_2$  **(5)**. Die Suspension von **(5)** in wenig Wasser wird mit zwei Äquivalenten Pyrazin versetzt und bei 40 °C gerührt. Nach kurzer Reaktionszeit verfärbt sich die Suspension leicht gelb und es fällt ein braungelber Feststoff aus, der mit Wasser und Methanol gewaschen wird.

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (Zusammenstellung der Resonanzen vgl. Tab. 6) und die Elementaranalyse belegen die Bildung von Komplex **(17)**.



**Abb. 38:** Die schematische Darstellung der Struktur des Kations *trans*-[(NH<sub>3</sub>)Pt(9-EtGH-N7)(pz)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>.

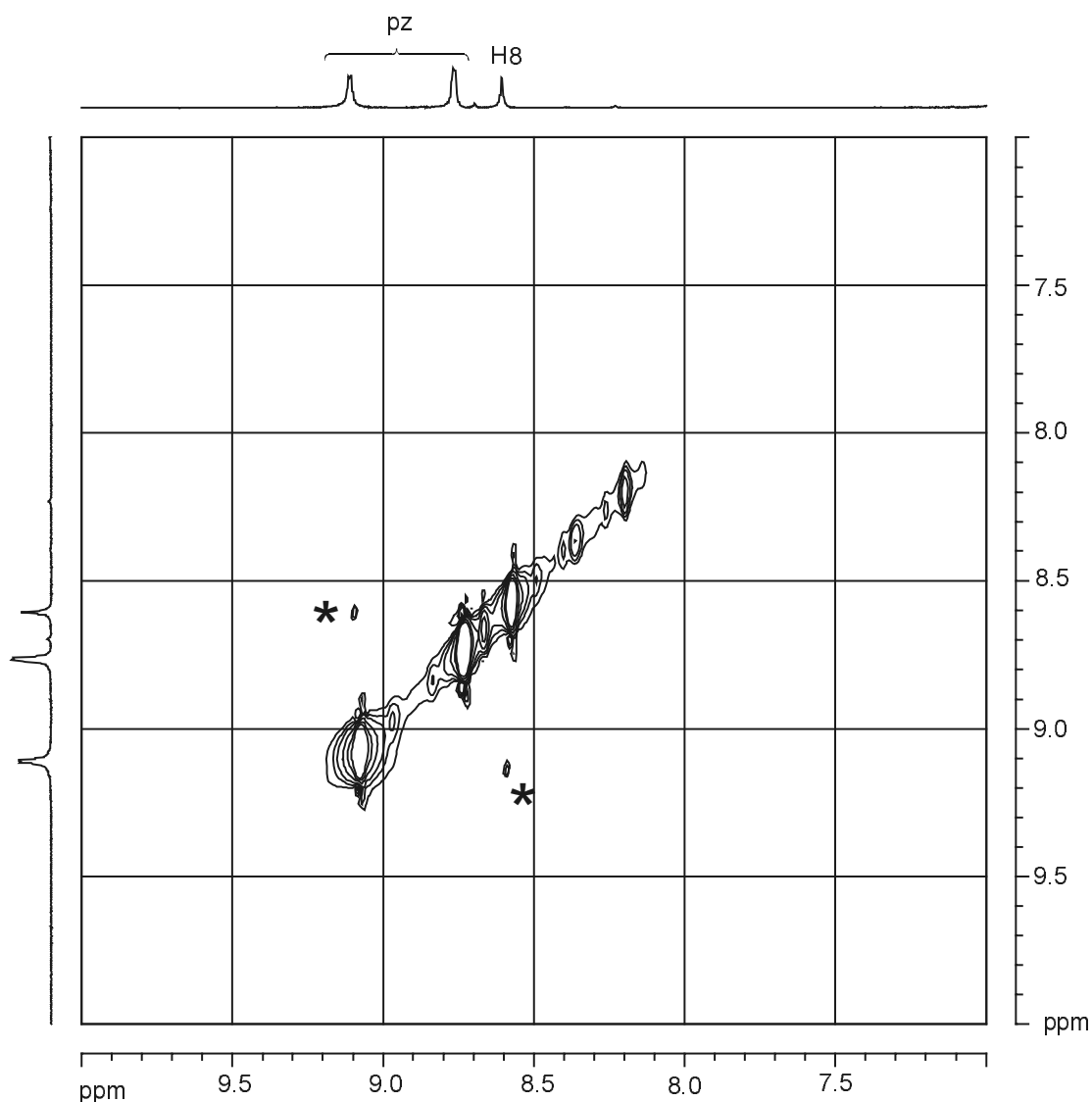
**Tab. 6:** Die Zusammenstellung der chemischen Verschiebung der  $^1\text{H}$ -NMR-Resonanzen von *trans*-[(NH<sub>3</sub>)Pt(9-EtGH-N7)(pz)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (**17**) in DMSO-*d*<sub>6</sub> in ppm.

	N(1)-H	pz	Gua- H(8)	Gua- NH <sub>2</sub>	Pt-NH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>
<b>(17)</b>	11.23 (s)	9.11 (d, <sup>3</sup> J = 2.9 Hz) 8.76 (d, <sup>3</sup> J = 2.9 Hz)	8.60 (s)	6.89 (s)	4.61 (b)	4.08 (q)	1.38 (t)

Alle Guanin-Resonanzen sind im Vergleich zum Ausgangskomplex **(5)** leicht (ca. 0.03 ppm) tieffeldverschoben. Die Pyrazin-Protonen sind nach der Koordination nicht mehr magnetisch äquivalent und spalten somit in zwei Dubletts auf. Dabei ist das stärker tieffeldverschobene Dublett den am Pt-N(pz) benachbarten Protonen zuzuordnen (was durch das  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -ROESY-Spektrum auch bestätigt wird, vgl. Abb. 39). Auch hier belegt das Integralverhältnis der Pyrazin-Protonen im Vergleich zu ausgewählten 9-EtGH-Protonen die Koordination von zwei Pyrazin-Einheiten.

Das  $^{195}\text{Pt}$ -NMR in DMSO-*d*<sub>6</sub> zeigt ein Signal bei -2810 ppm (PtN<sub>4</sub>-Umgebung). Aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit wurde auf die Aufnahme eines Spektrums in D<sub>2</sub>O verzichtet.

Wie auch schon bei dem entsprechenden Bipyridin-Komplex, kann mit Hilfe eines  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -ROESY-Spektrums (vgl. Abb. 39) der abschließende Beweis für die Bildung von **(17)** geführt werden. Es zeigt einen Crosspeak zwischen Guanin-H8 und dem bei tieferem Feld erscheinenden Pyrazin-Dublett. Dieser Befund ist außerdem ein Hinweis auf die *N7*-Koordination des 9-Ethylguanins (was allerdings für den Ausgangskomplex **(5)** auch schon vorher gesichert war), denn nur so können sich die Guanin-H8 und Pyrazin-Protonen genügend annähern. Bei einer *N1*-Koordination würden diese voneinander wegweisen und somit keinen Crosspeak ausbilden.

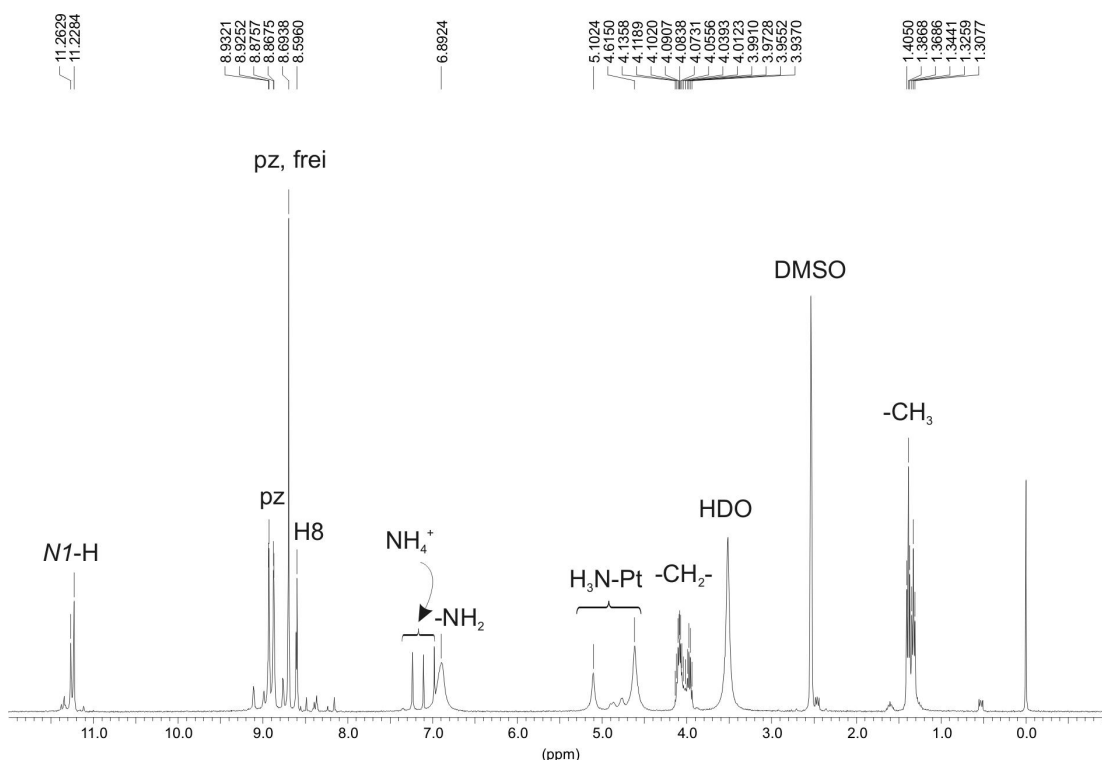


**Abb. 39:** Der aromatische Bereich des  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -ROESY-NMR von **(17)** in  $\text{DMSO}-d_6$ . Der Crosspeak zwischen Guanin-H8 und einem Pyrazin-Dublett (\*) zeigt die räumliche Nähe dieser Protonen an.



Führt man die analoge Umsetzung mit einem Äquivalent Pyrazin stark verdünnt in wässriger Lösung durch, erhält man nach Filtration der Reaktionsmischung ebenfalls **(17)**. Das Filtrat enthält noch den nicht umgesetzten Eduktkomplex **(5)**. Bisher gelang es somit nicht, einen Komplex zu synthetisieren, in dem nur ein Iodo-Ligand durch Pyrazin ersetzt ist.

In einem weiteren Versuch soll ein Komplex generiert werden, bei dem die *Transplatin*-Guanin-Einheiten über Pyrazin-Liganden zu einer polymeren Kette verknüpft sind. Dazu lässt man **(5)** zunächst mit zwei Äquivalenten  $\text{AgClO}_4$  reagieren. Die so generierte Diaqua-Spezies wird mit einem Äquivalent Pyrazin versetzt. Die Reaktionsmischung belässt man mehrere Tage bei  $40\text{ }^\circ\text{C}$ . Dabei fällt ein brauner amorpher Feststoff aus, der abfiltriert und  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht wird (vgl. Abb. 40). Aufgrund der schlechten Löslichkeit wird kein Spektrum in  $\text{D}_2\text{O}$  aufgenommen.



**Abb. 40:** Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{DMSO-}d_6$ ) und die Zuordnung der Resonanzen des amorphen Feststoffs nach der Reaktion von  $\text{trans}-(\text{NH}_3)\text{Pt}(9\text{-EtGH})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$  mit einem Äquivalent Pyrazin.

Das Spektrum in  $\text{DMSO-}d_6$  zeigt neben den (größeren) Resonanzen von nicht umgesetztem Pyrazin und  $\text{trans}-(\text{NH}_3)\text{Pt}(9\text{-EtGH})(\text{DMSO})_2]^{2+}$  auch noch Resonanzen einer neuen Verbindung. Diese Resonanzen sind – mit

Ausnahme der Ethyl-Gruppe – leicht tieffeldverschoben im Vergleich zu *trans*- $[(\text{NH}_3)\text{Pt}(9\text{-EtGH})(\text{DMSO})_2]^{2+}$ . Die (im Vergleich zu freiem Pyrazin tieffeldverschobenen) Pyrazin-Protonen des entstandenen Produkts spalten etwa im Verhältnis 1 : 1 in zwei Dubletts auf. Alle anderen Produktresonanzen sind nicht aufgespalten (es handelt sich somit nicht um Rotamere).

Wiederholt man die Messung nach einer Woche mit der gleichen NMR-Probe, so zeigt sich eine Umkehrung des Intensitätsverhältnisses von *trans*- $[(\text{NH}_3)\text{Pt}(9\text{-EtGH})(\text{DMSO})_2]^{2+}$  und Produkt, was für eine Weiterreaktion spricht.

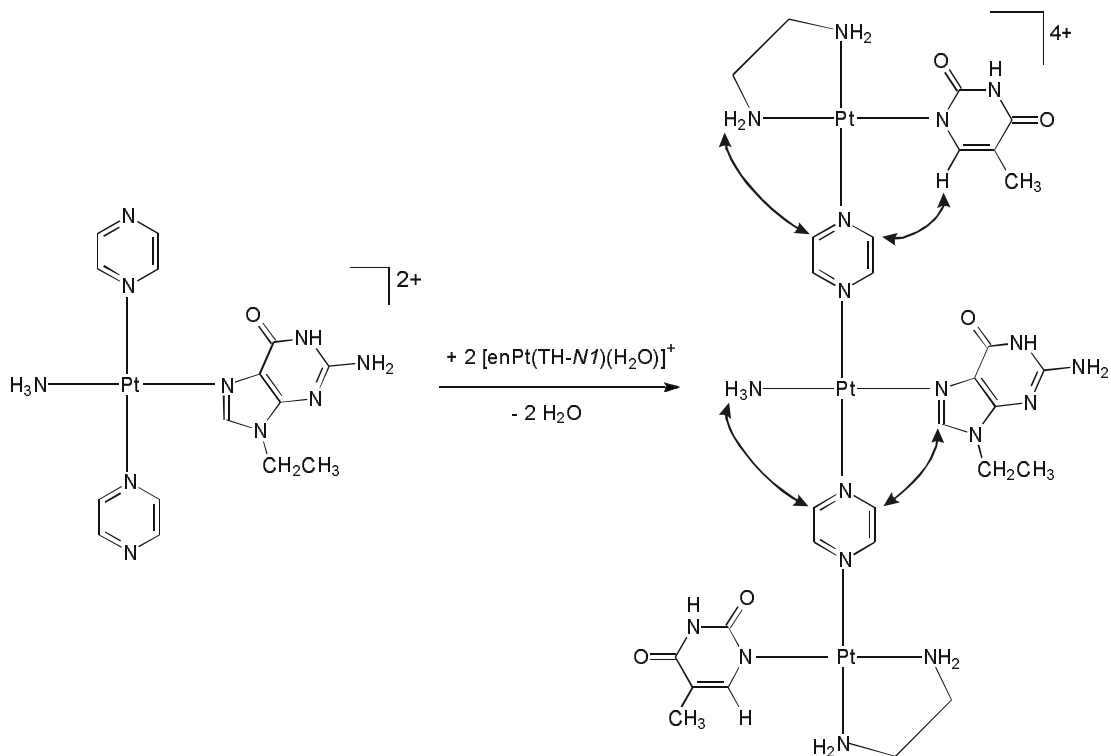
Die Bildung von zwei Pyrazin-Dubletts deutet auf eine Einfachkoordination hin. Bei der gewünschten polymeren Struktur sollte man dagegen aufgrund der symmetrischen Koordinationsumgebung nur eine Pyrazin-Resonanz erwarten. Die chemischen Verschiebungen (z. B. der pz-Dubletts; 8.93 zu 9.11 bzw. 8.87 zu 8.76) weichen aber auch deutlich ab von denen der Einfachkoordination im Komplex **(17)**.

Im Spektrum findet man außerdem noch Resonanzen, die dem Ammonium-Ion zugeordnet werden können. Die Bildung des  $\text{NH}_4^+$  in Wasser ist unter den gewählten Bedingungen (pH = 6) nicht zu erwarten, sollte doch eine Protonierung der Platin-Ammin-Gruppe erst bei stark sauren pH-Werten in Frage kommen. Wahrscheinlicher ist, daß DMSO – obwohl nicht *trans*-ständig dazu angeordnet – den Ammin-Liganden partiell substituiert.

#### 4.8 Darstellung eines platinmodifizierten artifiziellen Trinukleotid-Analogons

Die bislang beschriebenen Versuche an Platin-Komplexen zeigen die Bildung von Teilstücken eines längerkettigen künstlichen Oligonukleotids oder die Synthese von Dinukleotid-Analoga. Als besonders vielversprechend erwiesen sich dabei bislang die heterocyclischen Brückenliganden, um die Platin-Nukleobase-Teilstücke miteinander zu verbinden. Da der Platin-Platin-Abstand im Falle der Verbrückung über Pyrazin für die beabsichtigte Anwendung besonders günstig erscheint, wird im weiteren der Versuch beschrieben, ein pyrazin-verbrücktes Trinukleotid-Analogon zu generieren.

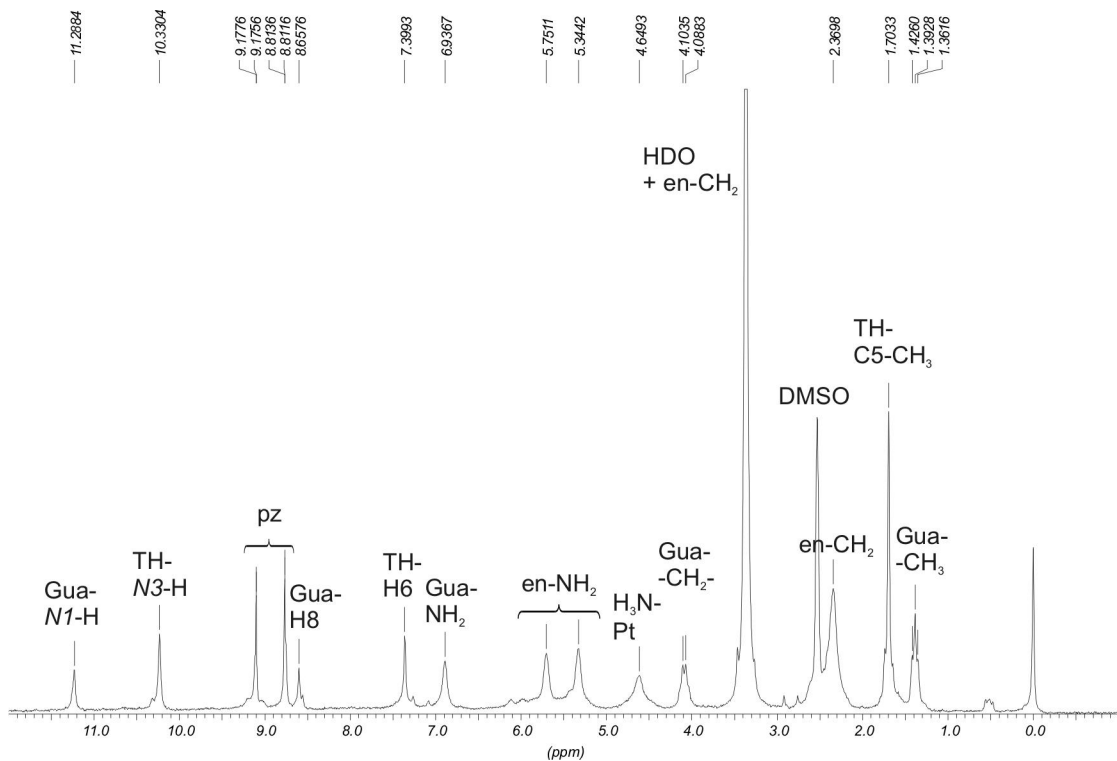
Die Synthese erfolgt dabei ausgehend von dem beschriebenen *Transplatin*-Komplex (**17**) durch Umsetzung mit zwei Äquivalenten  $[\text{enPt}(\text{TH-N1})(\text{H}_2\text{O})]^+$  (vgl. Abb. 41). Nach 7d Reaktionszeit fällt ein hellbrauner Feststoff aus, der nach Aufreinigung schließlich als das gewünschte Produkt  $[\text{en}(\text{TH-N1})\text{Pt}(\mu\text{-pz})\text{Pt}(\text{NH}_3)(9\text{-EtGH-N7})(\mu\text{-pz})\text{Pt}(\text{TH-N1})\text{en}](\text{NO}_3)_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$  (**18**) charakterisiert werden kann.



**Abb. 41:** Der Syntheseweg zur Darstellung des platinmodifizierten Trinucleotid-Analogons  $[\text{en}(\text{TH-N1})\text{Pt}(\mu\text{-pz})\text{Pt}(\text{NH}_3)(9\text{-EtGH-N7})(\mu\text{-pz})\text{Pt}(\text{TH-N1})\text{en}]^{4+}$ . Die Pfeile zeigen die im ROESY-Spektrum zu beobachtenden charakteristischen NOEs der Verbindung an.

Das zugehörige  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (vgl. Abb. 42) zeigt die Thyminat- und Guanin-Resonanzen im Verhältnis 2 : 1, wie es aufgrund der Stöchiometrie auch zu erwarten ist. Aufgrund der positiven Ladung der drei Platin-Atome sind **alle** Resonanzen tieffeldverschoben im Vergleich zu den Ausgangskomplexen. Dabei zeigt sich allerdings bei den Methylgruppen der Thyminate bzw. bei der Ethylgruppe des 9-Ethylguanins mit 0.01 ppm eine kaum signifikante Änderung, da sie von der Koordination am wenigsten beeinflusst werden. Wie erwartet werden dagegen die nahe am Koordinationsort liegenden Pyrazin-Protonen mit  $\Delta\delta = 0.06$  ppm etwas stärker beeinflusst. Wieder sind die einzelnen Resonanzen nicht aufgespalten, so daß

z. B. die Rotation um die Pt-N(pz)-Bindungsachse verglichen mit der NMR-Zeitskala vermutlich schnell abläuft.



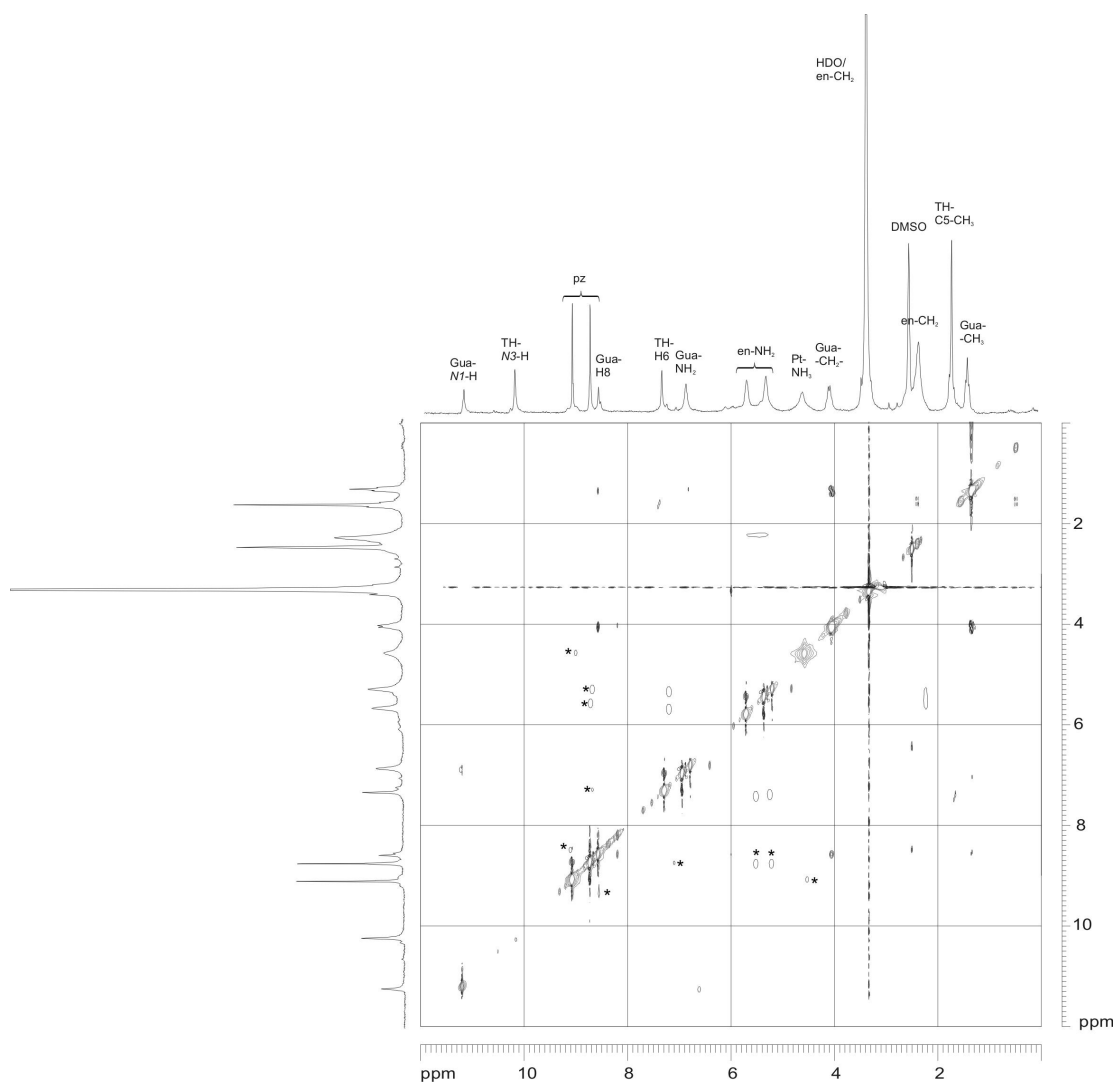
**Abb. 42:** Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum und die Zuordnung der Resonanzen des platinmodifizierten Trinukleotids (**18**) in  $\text{DMSO-}d_6$ .

Natürlich ist es bei komplexeren Strukturen immer erforderlich, die aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Experiment gewonnenen Hinweise mit Hilfe weiterer (spektroskopischer) Untersuchungen zu untermauern. Deshalb kann hier z. B. nicht auf die Messung von 2D-Spektren verzichtet werden.

So sollte auch hier ein  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -ROESY-NMR-Experiment das vermutete Ergebnis bestätigen. Insbesondere kann hier die räumliche Nähe folgender Protonen zu Crosspeaks führen (vgl. auch Abb. 41):

- Guanin-H8 zu pz-Protonen
- Platin-Ammin zu pz-Protonen
- en- $\text{NH}_2$  zu pz-Protonen
- Thyminat-H6 zu pz-Protonen

Hier sind alle genannten Kopplungen dem entsprechenden Spektrum zu entnehmen (vgl. Abb. 43), so daß die Struktur (auch bestätigt durch die relativen Intensitäten der Resonanzen sowie der Elementaranalyse) als gesichert gelten kann.



**Abb. 43:** Das  $^1\text{H},^1\text{H}$ -ROESY-NMR-Spektrum von **(18)** in  $\text{DMSO-}d_6$ . Die markierten Crosspeaks (\*) sind charakteristisch.

Wichtig ist allerdings die Bemerkung, daß die Ausbildung von Crosspeaks im allgemeinen zwar hinreichend aber nicht notwendig sind, um die Struktur zu bestätigen. So könnte es z. B. sein, daß die Kopplung so schwach ausfällt, daß sie im Untergrundrauschen verschwindet.

## 5 Diskussion und Ausblick

Es sollten kationische Oligonukleotid-Analoga synthetisiert und charakterisiert werden im Hinblick auf ihre potentielle Anwendbarkeit in der *Antigen-/Antisense*-Therapie. Die positive Ladung wird dabei durch den Einbau kinetisch inerte Platin(II)-Einheiten in ein künstliches Rückgrat bewerkstelligt.

Die synthetisierten Endglieder beruhen dabei auf der Struktur des *Cisplatin*s. Die hier beschriebenen Komplexe enthalten Thyminat-Anionen als Vertreter der Pyrimidinbasen sowie die Modellnukleobase 9-Ethylguanin als Beispiel für eine Purinbase. Die Platin-Koordination aller behandelten Komplexe findet dabei über *N1* bei Thyminat bzw. über *N7* bei 9-Ethylguanin statt. Somit können die gebundenen Nukleobasen ihre Watson-Crick- und Hoogsteen-Seiten für eine Assoziation mit natürlichen Oligonukleotiden zur Verfügung stellen. Die hier verwendeten Komplexe waren  $\text{enPt}(\text{TH-}N1)\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**1**) bzw.  $\text{cis-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtGH-}N7)\text{Cl}]\text{Cl}$  (**4**).

Die als Mittelstücke verwendbaren *Transplatin*-Einheiten sind  $\text{trans-}[(\text{NH}_3)\text{Pt}(9\text{-EtGH-}N7)_2]$  (**5**) und die anionischen Komplexe  $\text{trans-}[(\text{NH}_3)\text{Pt}(\text{TH-}N1)_2]^-$  (**6**) bzw.  $\text{trans-}K_2[\text{Pt}(\text{TH-}N1)_2]_2]$  (**7**) deren Darstellung allerdings nur in geringer Ausbeute gelingt.

Die Verbindung dieser Einheiten sollte durch geeignete Brückenliganden erfolgen. Auf die Eignung, als Brückenligand zu fungieren, wurden dabei sowohl Ethylendiamin als Beispiel für ein aliphatisches Amin wie auch stickstoffhaltige Heterocyclen untersucht.

Dabei konnte für Ethylendiamin keine reine Verbindung isoliert werden, wengleich die erhaltenen NMR-Befunde auf eine Eignung als Verbindungsglied zwischen zwei Platin-Nukleobase-Einheiten hindeuten. Beim Imidazol gelang es bislang nicht, zwei Platin-Einheiten zu koordinieren. Besser geeignet erscheinen da Pyrimidin und seine Derivate, wengleich im Rahmen dieser Arbeit auf weitere Untersuchungen dazu verzichtet wurden.

Mit Hilfe der bicyclischen Verbindung 4,4'-Bipyridin gelang die Synthese von  $[\text{enPt}(\text{TH-}N1)(\text{bipy})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**12**) und  $\text{trans-}[(\text{NH}_3)\text{Pt}(9\text{-EtGH-}N7)(\text{bipy})_2]_2]$

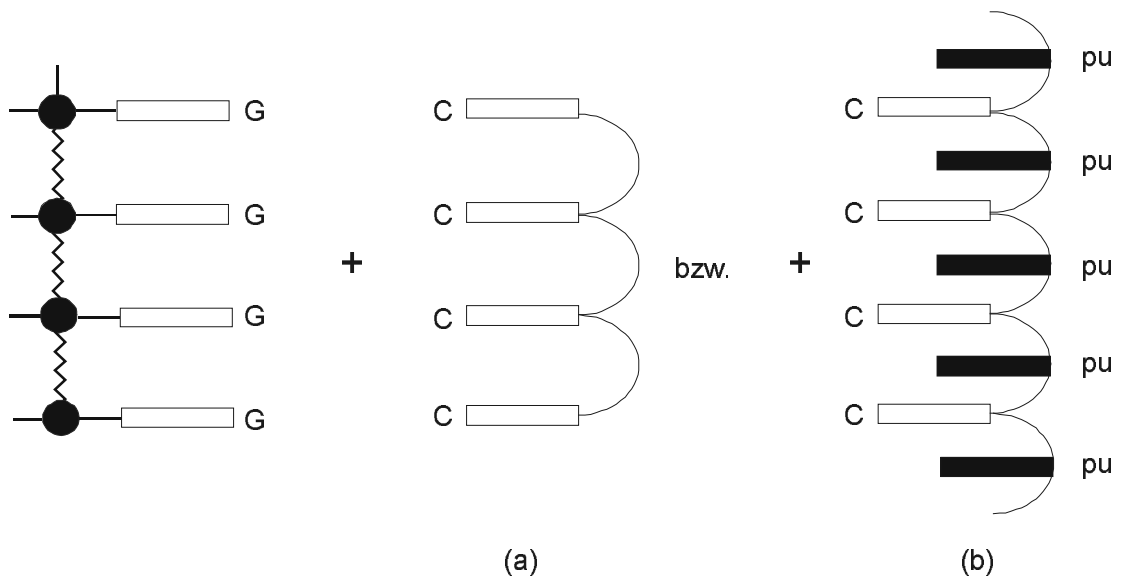
**(13)**, die als wichtige Bausteine für die Synthese längerer Oligonukleotide dienen können.

Schließlich führte die Verwendung von 4,4'-Azopyridin zur Synthese eines platinmodifizierten Dinukleotids,  $\{[enPt(TH-N1)]_2(\mu\text{-azpy})\}(\text{NO}_3)_2$  **(14)**.

Am vielversprechendsten sind bislang aber die Versuche mit Pyrazin. So gelang hier – neben der Synthese der dinuklearen Verbindung  $\{[enPt(TH-N1)]_2(\mu\text{-pz-}N1,N4)\}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  **(16)** und des *Transplatin*-Komplexes  $trans\text{-}[(\text{NH}_3)Pt(9\text{-EtGH-}N7)(\text{pz})_2]_2$  **(17)** – der Aufbau eines Trinukleotid-Analogons.  $[en(TH-N1)Pt(\mu\text{-pz})Pt(\text{NH}_3)(9\text{-EtGH-}N7)(\mu\text{-pz})Pt(TH-N1)en](\text{NO}_3)_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  **(18)**, dessen Aufbau durch Elementaranalyse und NMR-Spektroskopie abgesichert ist, stellt das erste Beispiel für einen gemischten Purin/Pyrimidin-Komplex dar. Das Modell zeigt, daß es sich hierbei um ein relativ starres Molekülkation handelt (was das  $\text{Pt}_3(\text{pz})_2$ -Rückgrat angeht), und daß der Abstand der parallelen Basen ziemlich genau dem doppelten Stapelabstand zweier Basen in der DNA entspricht. Daraus folgt, daß prinzipiell eine Kompatibilität zwischen oligomeren Platin-Nukleobasen-Komplexen mit Pyrazin-Brücken und Oligonukleotiden gegeben ist, selbst wenn nur jede zweite Base des Oligonukleotids mit den Basen des Platin-Komplexes wechselwirken sollte.

Ziel weiterer Arbeiten sollte es sein, sich auf Guanin-*N7* sowie Cytosin-*N1*-haltige Tri-, Tetra- und Pentamere zu fokussieren, primär weil für diese Systeme eine stärkere Fixierung an eine Zielsequenz durch H-Brücken möglich ist (drei H-Brücken gegenüber zwei H-Brücken mit Thyminat-Liganden). Schwierigkeiten bereitet dabei bislang die Synthese von über *N1* koordinierten Cytosin-Komplexen, aufgrund der höheren Nukleophilie der *N3*-Position gegenüber dem *N1*-Stickstoff.

In einem weiteren Schritt sollten die so dargestellten Platin-Oligomere mit entsprechenden Cytosin-Oligonukleotiden bzw. um Stapel-effekte auszunutzen, auch mit Oligonukleotiden alternierender C(pu)C(pu)-Sequenzen umgesetzt werden (vgl. Abb. 44).



**Abb. 44:** Schematische Darstellung der Umsetzung von 9-EtGH-N7-Platin-Oligomeren mit entsprechenden a) Cytosin-Oligonukleotiden bzw. b) Oligonukleotiden alternierender C(pu)C(pu)-Sequenzen.

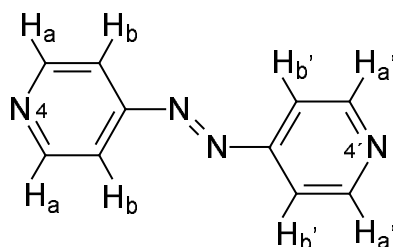


## Kapitel II:

# Synthese und Charakterisierung von Platin(II)- und Palladium(II)-Komplexen mit 4,4'-Azopyridin

## 1 Eigenschaften des freien Liganden 4,4'-Azopyridin

Wie bereits in Kapitel I, 4.6 (vgl. S. 44) beschrieben, kann *trans*-4,4'-Azopyridin (4,4'-Azpy) (vgl. Abb. 45) als Brückenligand zwischen zwei Platin-Zentren verwendet werden. Als Grundlage für diese Anwendung dienten Voruntersuchungen zu den Säure-Base-Eigenschaften wie auch zum Koordinationsverhalten, die in diesem Kapitel beschrieben werden sollen.

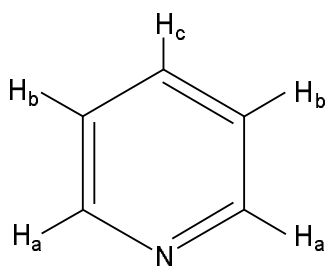


**Abb. 45:** Die schematische Darstellung der Struktur und das Numerierungsschema von *trans*-4,4'-Azopyridin.

4,4'-Azpy wird als planarer, zweizähniger Ligand für die Synthese von Koordinationspolymeren verwendet [88]. Die Topologie des gebildeten Polymers hängt dabei insbesondere ab von der Koordinationsgeometrie des Metallions, der Zahl der am Metall verfügbaren Koordinationsstellen und ihrer relativen Orientierung zueinander. Neben der Möglichkeit als Ligand über die beiden Pyridin-Stickstoffe zu koordinieren, kann 4,4'-Azpy auch als Wasserstoffbrücken-Akzeptor dienen, wodurch dann z. B. eindimensionale Koordinationspolymere miteinander verknüpft werden („*cross-linking*“) [88d]. Zweikernige [89,90] oder cyclische drei- bzw. vierkernige Spezies [91] werden erhalten, wenn die verwendeten Metall-Spezies nur eine begrenzte Zahl an Koordinationsstellen für den 4,4'-Azpy-Liganden bereitstellen.

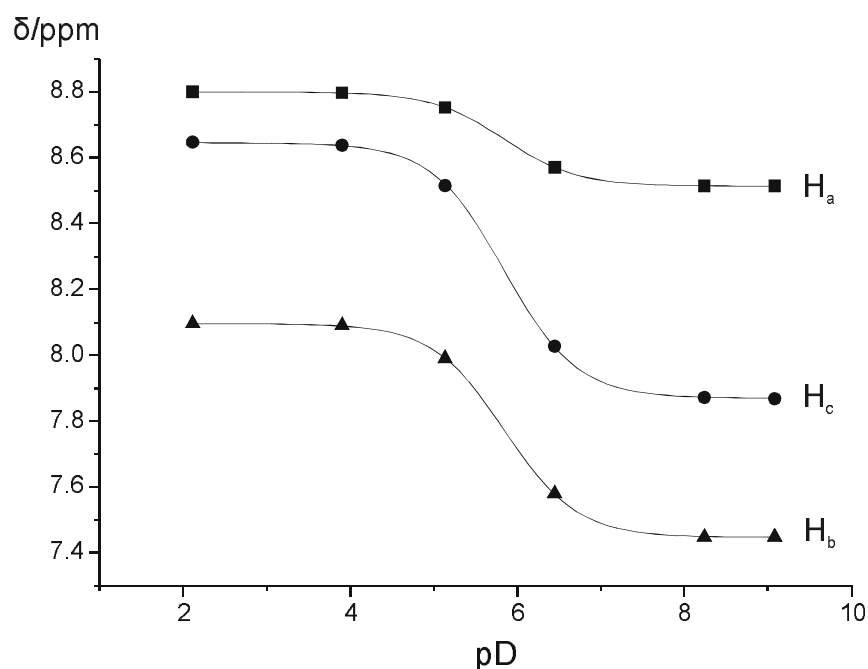
In einem ersten Schritt soll aufgrund des strukturell ähnlichen aber einfacheren Aufbaus das Säure-Base-Gleichgewicht von Pyridin anhand von  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren betrachtet werden. Die Ergebnisse sollen dann im weiteren auf 4,4'-Azpy übertragen werden.

Beim Pyridin besteht die Möglichkeit, den Stickstoff zu protonieren. Aufgrund der chemischen Struktur (vgl. Abb. 46) sind drei unterschiedliche Protonen-Signalgruppen ( $\text{H}_a$ ,  $\text{H}_b$  und  $\text{H}_c$ ) zu erwarten.



**Abb. 46:** Die schematische Darstellung der chemischen Struktur von Pyridin. Die Protonen sind im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum drei verschiedenen Signalgruppen ( $\text{H}_a$ ,  $\text{H}_b$ ,  $\text{H}_c$ ) zuzuordnen.

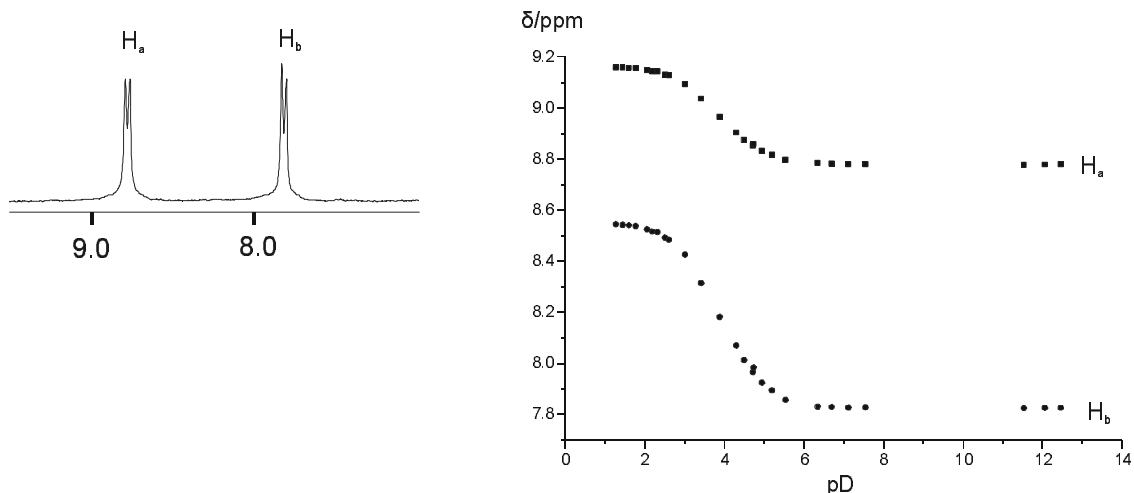
Aufgrund der verschiedenen Kopplungspartner erscheinen die Resonanzen in unterschiedlichen Aufspaltungsmustern und können von daher zweifelsfrei zugeordnet werden. So koppeln die  $\text{H}_a$ -Protonen nur mit  $\text{H}_b$  und ergeben von daher ein Dublett. Die  $\text{H}_b$ -Protonen spalten in ein Dublett von Dubletts auf (Kopplung mit  $\text{H}_a$  und  $\text{H}_c$ ). Das  $\text{H}_c$ -Proton erscheint auch als Dublett von Dubletts (Kopplung mit den  $\text{H}_b$ -Protonen), kann aber aufgrund der kleineren Signalintensität (Integral) von den zwei  $\text{H}_b$ -Protonen unterschieden werden. Die pD-Abhängigkeit ist in Abb. 47 dargestellt und ergibt für alle drei Signalsets mit  $\text{pK}_s(\text{D}_2\text{O}) = 5.84 \pm 0.04$  den gleichen Wert. Nach Umrechnung erhält man  $\text{pK}_s(\text{H}_2\text{O}) = 5.31 \pm 0.04$ .



**Abb. 47:** Die pD-Abhängigkeit der Pyridin-Protonen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.

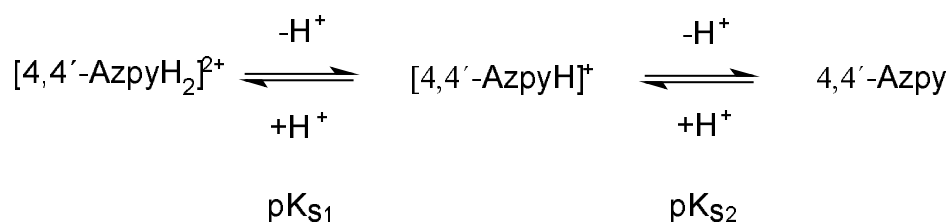
Die pD-Abhängigkeit zeigt auch, daß – ungeachtet der Protonierung des Ringstickstoffs – von allen drei Signalsets die  $H_a$ -Protonen am wenigsten beeinflusst werden. Demnach sind im Pyridinium-Kation im Vergleich zum Pyridin die *para*-Protonen ( $H_c$ ) um etwa 0.8 ppm tieffeldverschoben. Die *meta*-Protonen ( $H_b$ ) verschieben sich um ca. 0.6 ppm und die *ortho*-Protonen ( $H_a$ ) lediglich um ca. 0.3 ppm.

Die für das Säure-Base-Verhalten der Pyridin-Protonen erhaltenen Ergebnisse können auf 4,4'-Azpy übertragen werden. Bei Raumtemperatur erhält man im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Lösungsmittel:  $\text{D}_2\text{O}$ ) des freien Liganden zwei Dubletts ( $^3J = 5.9$  Hz) im Verschiebungsbereich von 7.5 – 9 ppm (vgl. Abb. 48). Beide Dubletts zeigen eine pH-Abhängigkeit der chemischen Verschiebungen infolge der Säure-Base-Gleichgewichte an den N1 und N1'-Positionen. Die Zuordnung von  $H_a$  ( $H_a'$ ) und  $H_b$  ( $H_b'$ ) folgt dabei in Analogie zum Pyridin [92], wobei aromatische Protonen in Nachbarschaft zu einem endocyclischen Stickstoff-Atom tieffeldverschoben im Vergleich zu weiter entfernten Protonen erscheinen. Bei guter Auflösung sind dem Spektrum auch long-range-Kopplungen (z. B.  $^4J$ -Kopplungen) zu entnehmen.



**Abb. 48:** Der aromatische Bereich des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums von 4,4'-Azopyridin ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{pD} = 6.0$ ,  $^3J(\text{H}_a, \text{H}_b) = 5.9 \text{ Hz}$ ) und die zugehörige  $\text{pD}$ -Abhängigkeit der beiden Dubletts der Aromatenprotonen.

Die dargestellte  $\text{pD}$ -Abhängigkeit läßt erkennen, daß die beiden Schritte für die beiden Protonierungs-/Deprotonierungsgleichgewichte (vgl. Abb. 49) nicht aufgelöst sind und insofern überlappen.



**Abb. 49:** Die Protonierungs-/Deprotonierungsgleichgewichte von 4,4'-Azopyridin.

Die potentiometrische Titration mit  $\text{HNO}_3$  ergibt einen Endpunkt nach Zugabe von zwei Äquivalenten Säure pro 4,4'-Azpy, mit einem mittleren  $\text{pK}_\text{S}$ -Wert von ca. 3.4 für beide Schritte. Auch die dargestellte  $\text{pD}$ -Abhängigkeit führt zu einem mittleren  $\text{pK}_\text{S}$ -Wert von  $3.44 \pm 0.04$ . Werden die Graphen mit Hilfe des Computerprogramms NMR-Fit für zwei einzelne überlappende Protonierungsschritte angepaßt, erhält man  $\text{pK}_\text{S}$ -Werte von  $2.94 \pm 0.04$  für  $\text{pK}_{\text{S}1}$  und  $4.15 \pm 0.05$  für  $\text{pK}_{\text{S}2}$ .

Aufgrund der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ist nicht zu entscheiden, wo die Protonierung stattfindet. Dabei sollten die folgenden Möglichkeiten bestehen:

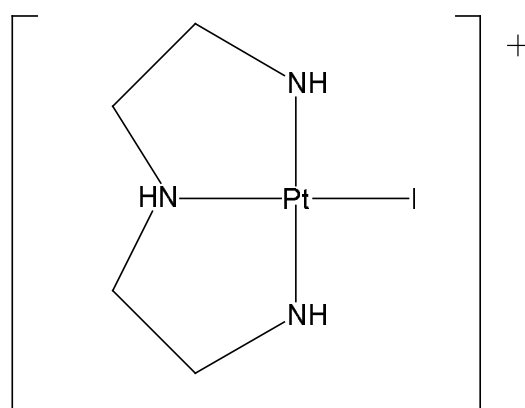
- Protonierung am Ringstickstoff
- Protonierung an den Stickstoffen der Azo-Gruppe
- Protonierung an beiden Stellen (Tautomeriegleichgewicht)

Zieht man die beträchtliche Spannweite an  $\text{pK}_\text{S}$ -Werten von substituierten Pyridinium-Salzen auf der einen Seite (-0.4 bis +9.7 [93]) und die der protonierten  $\mu$ -Azo-Gruppen auf der anderen Seite ( $\text{pK}_\text{S}$ -Wert von protoniertem Azobenzol beträgt -2.5, der des Azo-Indikators Methylorange 3.5 [94]), zeigt sich beim 4,4'-Azpy keine ausgeprägte Präferenz für einen Protonierungsort.

Wie die Abb. 48 zeigt, werden die  $\text{H}_\text{b}$ -Protonen von einer Protonierung deutlich stärker beeinflusst als die  $\text{H}_\text{a}$ -Protonen. Aber die entsprechenden Ergebnisse für Pyridin zeigen (vgl. S. 61/62), daß diese Eigenschaft nicht dahingehend interpretiert werden kann, daß die Azo-Gruppe protoniert wird.

## 2 Umsetzungen von 4,4'-Azopyridin mit $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ / $[(\text{dien})\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$

Als Ausgangsverbindung für die Untersuchung des Bindungsverhaltens von Platin(II) wird unter anderem die monofunktionelle Diethylentriaminverbindung  $[(\text{dien})\text{Pt}]\text{I}$  als Elektrophil eingesetzt [95]. Die Struktur der quadratisch-planaren Verbindung ist in Abb. 50 dargestellt. Der analog aufgebaute Palladium-Komplex reagiert deutlich schneller und weniger selektiv.



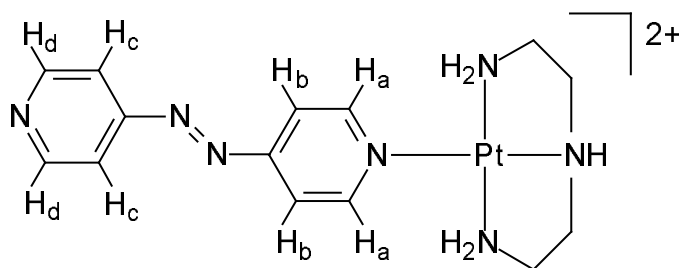
**Abb. 50:** Die quadratisch-planare Struktur von  $[(\text{dien})\text{Pt}]^+$ .

Wie bereits in Kapitel I beschrieben, wird der Iodo-Ligand mit Hilfe von Silbernitrat abgespalten und durch das entsprechende Lösungsmittelmolekül (in der Regel  $\text{H}_2\text{O}$  oder DMF) ersetzt. An die Stelle des Lösungsmittelmoleküls tritt dann in einem weiteren Reaktionsschritt die (stickstoffhaltige) Nukleobase. Natürlich kann diese Reaktion auch mit anderen stickstoffhaltigen Verbindungen durchgeführt werden, so daß sich der dien-Metall-Komplex auch zur Untersuchung des Koordinationsverhaltens von 4,4'-Azopyridin eignet. Dabei erleichtert das Vorhandensein von nur einer freien Koordinationsstelle am Metall das Verständnis der Reaktion. Weiterhin ist von Vorteil, daß Platin-Komplexe mit Aminliganden wie dien in der Regel kinetisch inert bzw. thermodynamisch stabil sind.

Die am gleichen Kohlenstoff gebundenen Protonen sind im Diethylentriamin chemisch, aber nicht magnetisch äquivalent. Aufgrund des geringen Frequenzabstandes relativ zu den Kopplungskonstanten kann das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht nach erster Ordnung interpretiert werden [96]. In  $\text{D}_2\text{O}$  zeigt

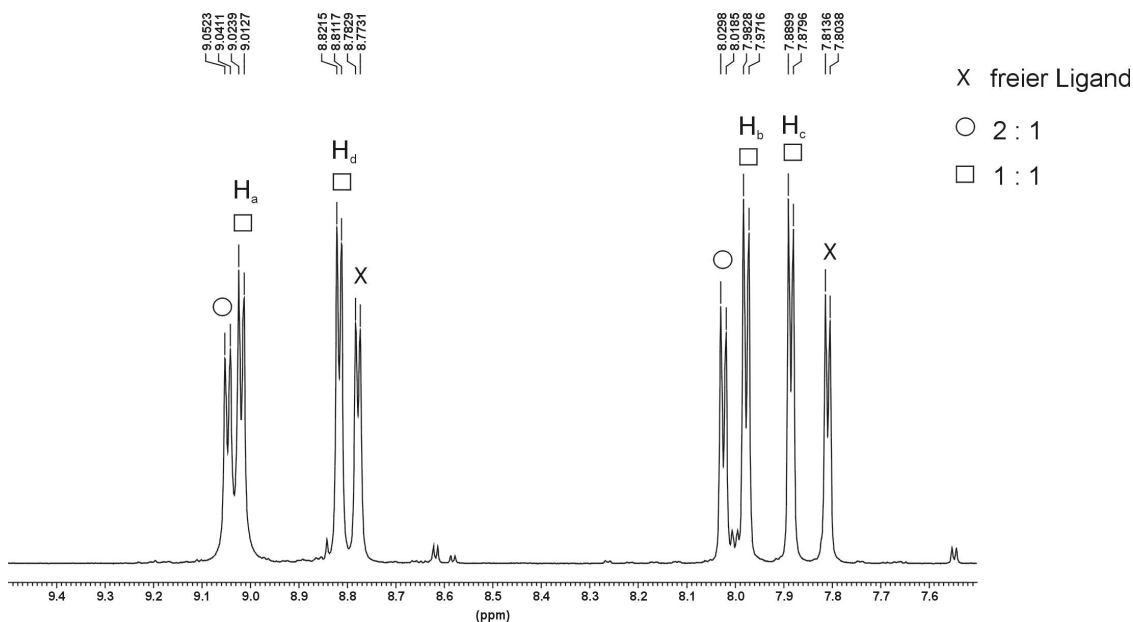
sich deshalb sowohl für [(dien)PtII] als auch für [(dien)PdII] ein komplexes Multiplett zwischen 2.7 und 3.6 ppm.

Die im NMR-Maßstab durchgeführte Reaktion von 4,4'-Azpy mit [(dien)Pt(D<sub>2</sub>O)]<sup>2+</sup> im Verhältnis 1 : 1 führt zu Signalsets, die - ausgehend von 1D-NOESY-NMR- und 2D-COSY-NMR-Spektren - interpretierbar sind als ein Gemisch aus freiem Ligand (zugeordnet aufgrund der chemischen Verschiebung bei pD = 6.8), dem einkernigen Komplex [(dien)Pt(4,4'-Azpy)]<sup>2+</sup> (**19**) (vgl. Abb. 51) bzw. dem zweikernigen Komplex [(dien)Pt(μ-4,4'-Azpy)Pt(dien)]<sup>4+</sup> (**20**).



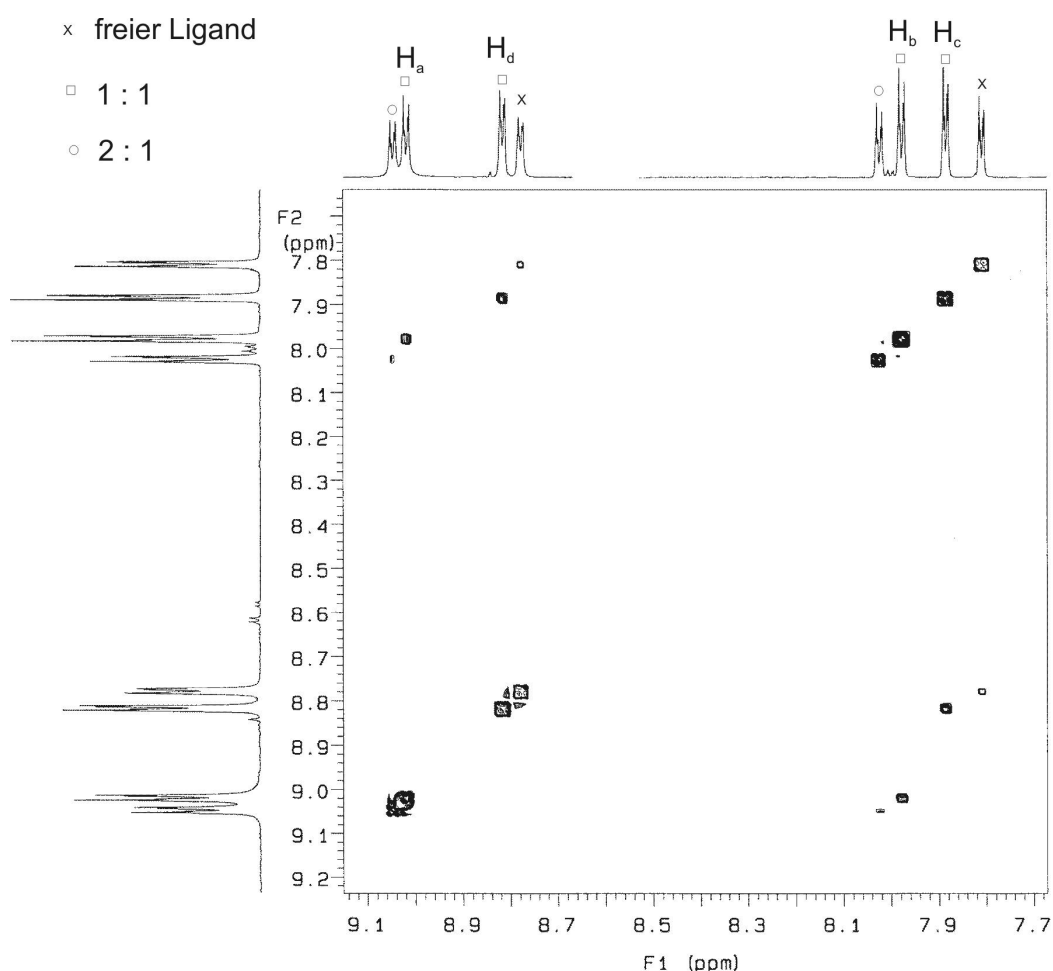
**Abb. 51:** Die schematische Darstellung der Struktur von [(dien)Pt(4,4'-Azpy)]<sup>2+</sup> (**19**).

Das zugehörige <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Lösungsmittel: D<sub>2</sub>O, pD = 6.8; 600 MHz-NMR-Gerät) ist in Abb. 52 dargestellt.



**Abb. 52:** Der aromatische Bereich des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums und die Zuordnung der Resonanzen (nach <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-COSY in Abb. 53) nach Reaktion von 4,4'-Azpy und [(dien)Pt(D<sub>2</sub>O)]<sup>2+</sup> (1 : 1) in D<sub>2</sub>O (pD = 6.8; 600 MHz-NMR-Gerät).

Dabei erscheinen die Signale des 2 : 1-Komplexes (**20**) im Vergleich zu denen des freien Liganden im Verhältnis 1 : 1, sind aber von geringerer Intensität als die vier Signalsets des 1 : 1-Komplexes (**19**). Der 1 : 1-Komplex stellt also das Hauptprodukt dar. Das entsprechende Spektrum am 200 MHz-NMR-Gerät zeigt außerdem noch  $^{195}\text{Pt}$ -Satelliten ( $^3J(^{195}\text{Pt},^1\text{H}) = 40\text{ Hz}$ ; Größenordnung typisch für Platin-N-Pyridin). Weiterhin sind die Dubletts teilweise noch mit etwa 1.6 Hz leicht aufgespalten, was vermutlich auch hier auf long-range-Kopplungen zurückzuführen ist.



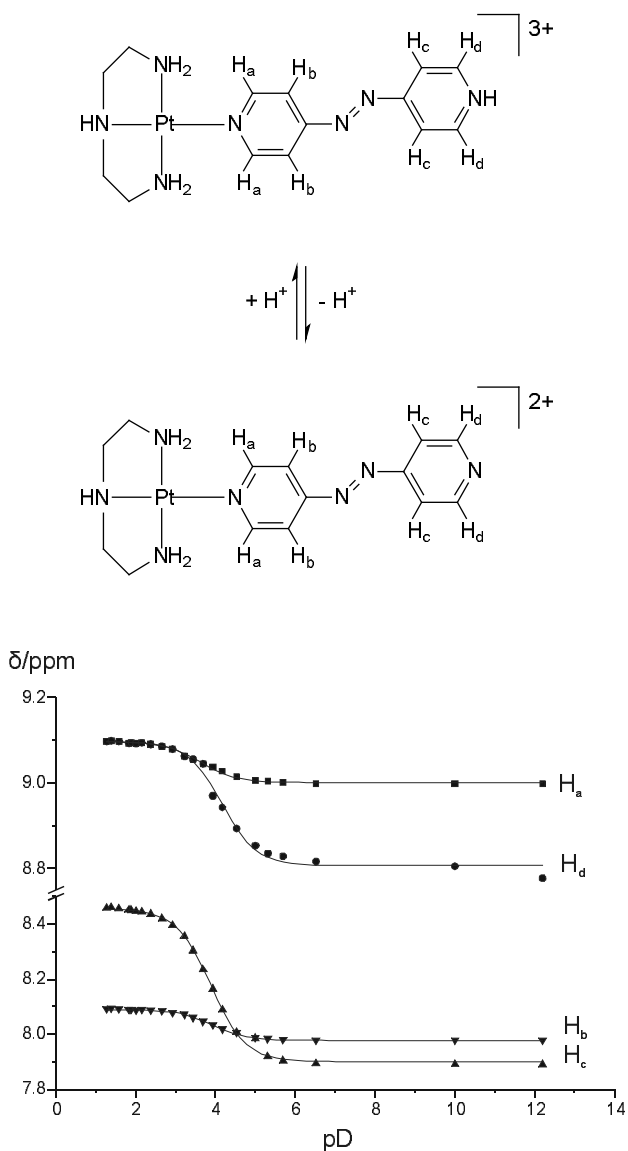
**Abb. 53:** Der aromatische Bereich des  $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY-Spektrums nach Reaktion von 4,4'-Azpy mit  $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{D}_2\text{O})]^{2+}$ . Die Signale können dem gewünschten 1:1-Komplex (**19**) zugeordnet werden. Weiterhin sind Resonanzen des 2:1-Komplexes (**20**) wie auch von freiem 4,4'-Azpy zu erkennen.



Das 2D-COSY-Spektrum (vgl. Abb. 53) zeigt die erwarteten Crosspeaks ( $H_a$  koppelt mit  $H_b$ ;  $H_c$  koppelt mit  $H_d$ ). Je nach Schnitthöhe sieht es vielfach aus, als wären Crosspeaks zwischen nahe beieinander liegenden Dubletts **unterschiedlicher** Spezies vorhanden (Peaks bei 8, 8.8 und 9 ppm; **nicht** bei 7.8-7.9 ppm). Vermutlich können diese aber als Artefakte interpretiert werden.

Die hier getroffene Zuordnung wird durch ein 1D-NOESY-Experiment bestätigt. Strahlt man auf die dien- $CH_2$ -Resonanzen ein, so zeigt sich ein NOE mit **beiden** Signalsets bei 9 ppm ( $H_a$  von **(19)** bzw. von **(20)**). Ein NOE zum weiter entfernten  $H_b$ -Proton ist nicht zu beobachten.

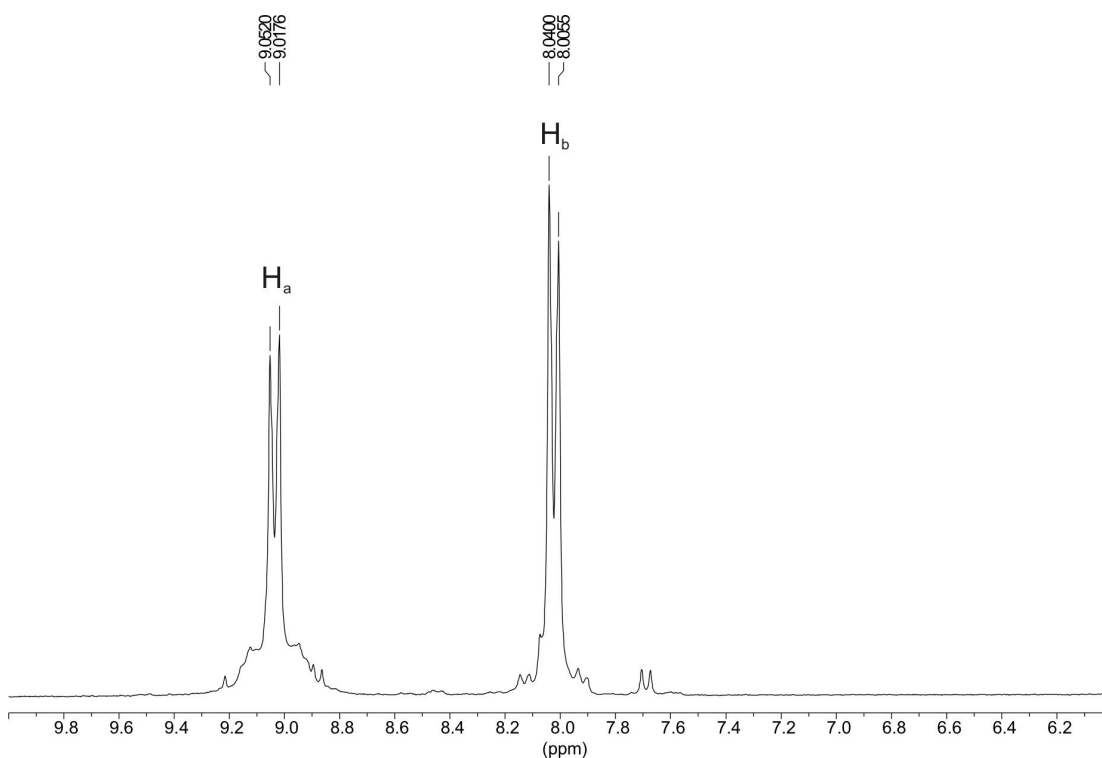
Durch die Messung von pD-abhängigen Spektren soll **(19)** im Hinblick auf seine Säure-Base-Eigenschaften untersucht werden. Die Resonanzen des zweikernigen Komplexes **(20)** sind pD-unempfindlich, wie aufgrund der Struktur auch nicht anders zu erwarten ist. Für **(19)** erwartet man eine Aciditätssteigerung aufgrund der Platin-Koordination. Man erhält einen umgerechneten  $pK_S$  ( $H_2O$ ) von 3.4 für den ersten Protonierungsschritt (vgl. Abb. 54). Dieser Wert bedeutet, daß der nicht-kordinierte Pyridin-Ring beinahe unbeeinflusst bleibt von der Platin-Einheit am anderen Ende des Moleküls. Verglichen mit der Acidifizierung von NH-Protonen in anderen metallierten Heterocyclen zeigt der Komplex **(19)** somit diesbezüglich unerwartete Eigenschaften.



**Abb. 54:** Die schematische Darstellung des Säure-Base-Gleichgewichts von **(19)** und die zugehörige pD-Abhängigkeit der aromatischen Protonen.

Die zweikernigen Komplexe **(20)** und **(20')** können im NMR-Maßstab durch Reaktion von zwei Äquivalenten  $[(\text{dien})\text{M}(\text{D}_2\text{O})]^{2+}$  ( $\text{M} = \text{Pt}$  bei **(20)**;  $\text{Pd}$  bei **(20')**) mit 4,4'-Azpy sauber dargestellt werden. Wie für einen symmetrischen Komplex nicht anders zu erwarten, zeigen die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren zwei Dubletts für die Azpy-Protonen. Beide Signalsets sind verglichen mit dem freien Liganden um ca. 0.2 ppm tieffeldverschoben. Das in Abb. 55 dargestellte Spektrum von **(20)** zeigt zusätzlich Platin-Satelliten ( $^{195}\text{Pt}$ -Kopplung mit  $\text{H}_a$ ) mit einer Kopplungskonstanten von  $^3J(^{195}\text{Pt}, ^1\text{H}_a) = 42 \text{ Hz}$ .

Die hier ermittelte  $^3J$ -Kopplungskonstante liegt gut im Bereich einer Serie von Platin(II)-Pyridin-Systemen [97,98].



**Abb. 55:** Der aromatische Bereich des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums des symmetrischen Komplexes  $[(\text{dien})\text{Pt}(\mu\text{-}4,4'\text{-Azpy})\text{Pt}(\text{dien})]^{4+}$  (**(20)**) in  $\text{D}_2\text{O}$  ( $\text{pD} = 6.7$ ). Die  $\text{H}_a$ -Protonen zeigen Pt-Satelliten mit einer Kopplungskonstanten von  $^3J(^{195}\text{Pt}, ^1\text{H}_a) = 42 \text{ Hz}$ .

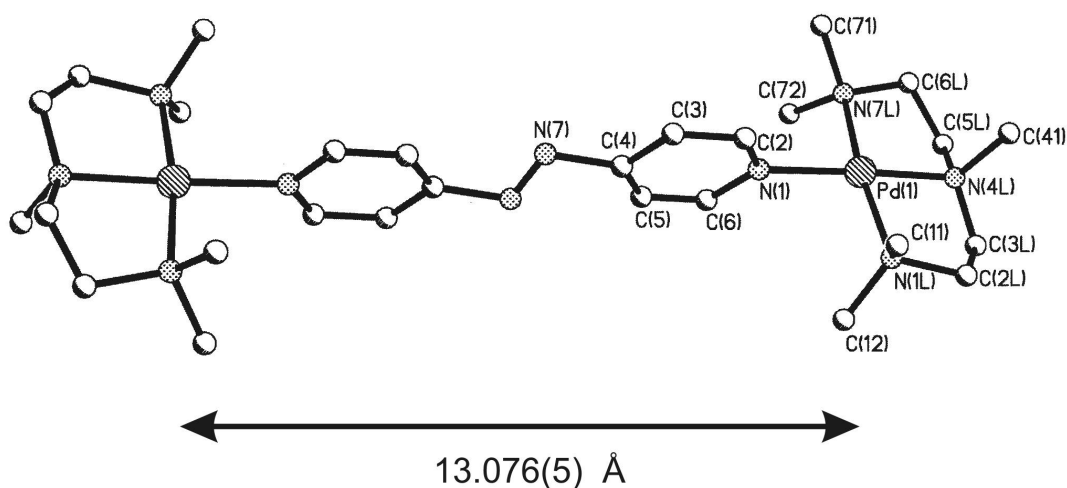
Das  $^{195}\text{Pt}$ -NMR-Spektrum (Lösungsmittel:  $\text{D}_2\text{O}$ ) zeigt nur ein Signal bei  $-2851 \text{ ppm}$  ( $\text{PtN}_4$ -Umgebung), da beide Platin-Atome eine identische Koordinationsumgebung besitzen.

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Palladium-Analogons ist annähernd gleich. So liegen beispielsweise die Protonenresonanzen von **(20')** ( $9.01 \text{ ppm H}_a$ ;  $8.00 \text{ ppm H}_b$ ;  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{pD} = 6.7$ ) leicht hochfeldverschoben im Vergleich zum analogen Platin-Komplex **(20)**.

### 3 Umsetzungen von 4,4'-Azopyridin mit $[(\text{pmdien})\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$

Werden im dien-Liganden die Protonen der Amino-/Imino-Gruppe durch Methylgruppen ersetzt, so gelangt man zum Pentamethyldiethylentriamin (pmdien). Auch mit diesem raumerfüllenden Liganden sind Platin- bzw. Palladiumspezies bereits synthetisiert und z. B. mit Pyridin umgesetzt worden [99].

Bei der Umsetzung von zwei Äquivalenten  $[(\text{pmdien})\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  mit einem Äquivalent 4,4'-Azpy (1d; 40 °C) in wässrigem Medium erhält man eine klargelbe Lösung. Die Lösung wird mehrere Tage bei Raumtemperatur unter Luftabschluß stehengelassen, wobei sich gelbe Kristallnadeln bilden. Die röntgenkristallographische Untersuchung bestätigt die Bildung von  $[(\text{pmdien})\text{Pd}(\mu\text{-4,4'-Azpy})\text{Pd}(\text{pmdien})](\text{ClO}_4)_4$  (**21**) (vgl. Abb. 56).



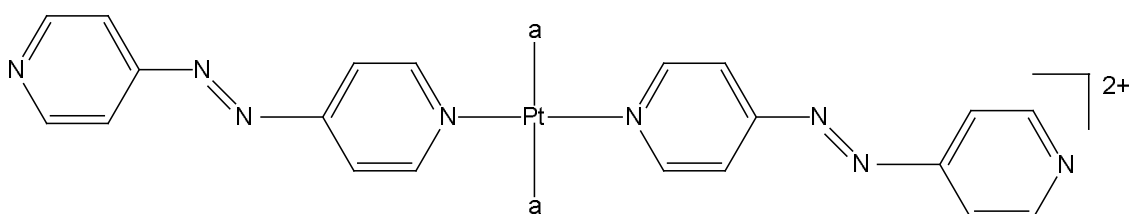
**Abb. 56:** Die Kristallstruktur des Kations von  $[(\text{pmdien})\text{Pd}(\mu\text{-4,4'-Azpy})\text{Pd}(\text{pmdien})](\text{ClO}_4)_4$  (**21**). Der Pd-Pd-Abstand beträgt 13.076 Å.

Für die in Kapitel I beschriebene Anwendung als Brückenligand ist der Pd-Pd-Abstand (13.076 Å) von entscheidender Bedeutung. Die zur Ebene des 4,4'-Azpy senkrecht stehenden Nucleobasen sollten ungefähr den gleichen Abstand zueinander besitzen, was eine Wechselwirkung mit jeder dritten oder vierten Nucleobase in der DNA ermöglichen sollte.

Die Struktur wird im weiteren allerdings nicht diskutiert, weil die Kristallqualität keine weitergehenden Aussagen zuläßt ( $R_1 = 10.36\%$ ,  $wR_2 = 30.65\%$ ).

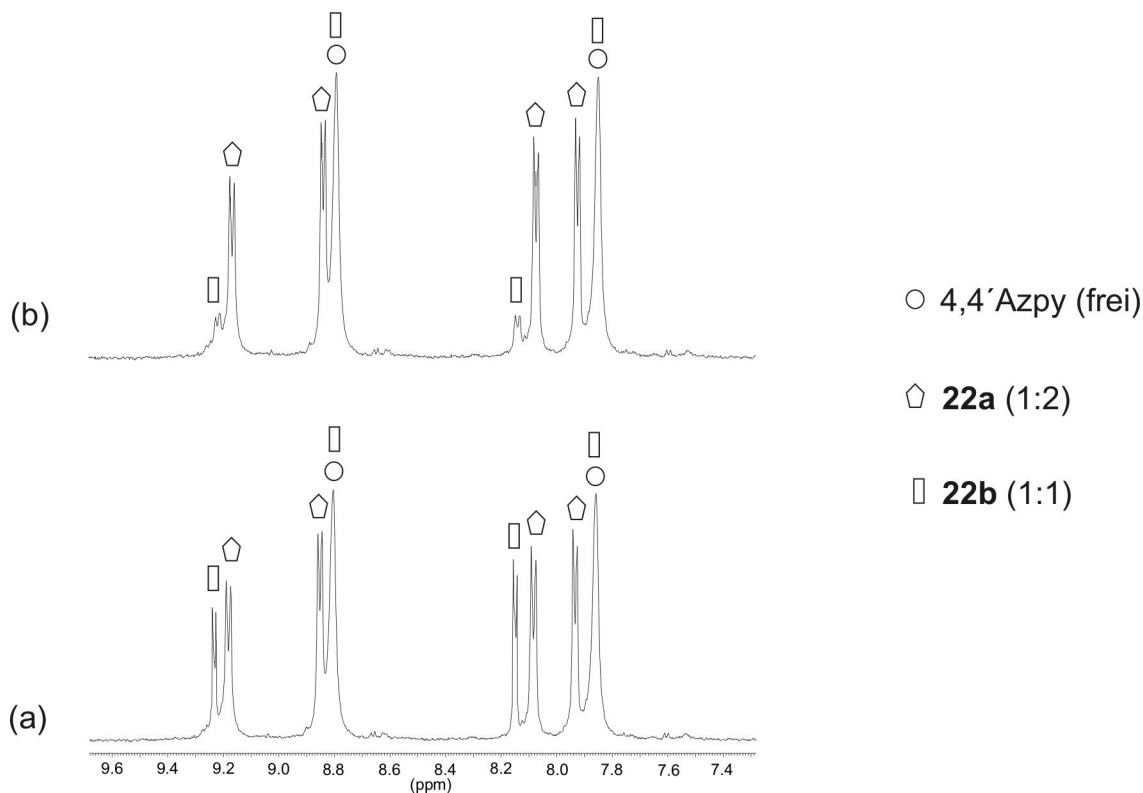
#### 4 Umsetzungen von 4,4'-Azopyridin mit $trans\text{-}a_2\text{Pt}^{\text{II}}$ ( $a = \text{NH}_3$ oder $\text{CH}_3\text{NH}_2$ )

Die Reaktion von  $trans\text{-}a_2\text{Pt}^{\text{II}}$  ( $a = \text{NH}_3$  oder  $\text{CH}_3\text{NH}_2$ ) mit einem Überschuß 4,4'-Azpy führt zur Bildung der 1 : 2 Komplexe  $trans\text{-}[a_2\text{Pt}(4,4'\text{-Azpy})_2]^{2+}$  (mit  $a = \text{NH}_3$  (**22a**) und  $a = \text{CH}_3\text{NH}_2$  (**23a**)) (vgl. Abb. 57).



**Abb. 57:** Die schematische Darstellung der Struktur von  $trans\text{-}[a_2\text{Pt}(4,4'\text{-Azpy})_2]^{2+}$  ( $a = \text{NH}_3$  oder  $\text{CH}_3\text{NH}_2$ ).

Führt man die stöchiometrische Reaktion von  $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{D}_2\text{O})_2]^{2+}$  mit 4,4'-Azpy (1 : 2) im NMR-Maßstab (Lösungsmittel:  $\text{D}_2\text{O}$ ) durch, so erhält man das in Abb. 58a dargestellte  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum.



**Abb. 58:** Der aromatische Bereich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren ( $\text{pD} = 7.0$ ) nach Reaktion von (a)  $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{D}_2\text{O})_2]^{2+}$  mit 4,4'-Azpy (1 : 2) (b)  $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{D}_2\text{O})_2]^{2+}$  mit 4,4'-Azpy (ca. 1 : 2.5).

Das Spektrum zeigt acht Signalgruppen von etwa gleicher Intensität. Für den 1 : 2-Komplex sollte man dagegen nur vier Dubletts erwarten. Um zu überprüfen, ob eine Rotamerenbildung von (**22a**) (z. B. um die Pt-N(Azpy)-Achsen oder um die C4-N-Achsen) für das erhaltene Signalmuster verantwortlich ist, wird die Reaktion mit einem nicht-stöchiometrischen Überschuß 4,4'-Azpy (ca. 1 : 2.5) wiederholt. Dabei zeigt sich die deutliche Abnahme zweier Signalsets (vgl. Abb. 58b).

Dieser Befund deutet darauf hin, daß es sich hier nicht um Rotamere handelt. Vielmehr kann man annehmen, daß hier neben dem gewünschten Bis(4,4'-Azpy)-Komplex (**22a**) die (teilweise überlagerten) Resonanzen des Mono(4,4'-Azpy)-Komplexes *trans*-[(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Pt(4,4'-Azpy)(D<sub>2</sub>O)]<sup>2+</sup> (**22b**) und des freien Liganden zu erkennen sind. Durch den Überschuß an Ligand wird in (**22b**) der D<sub>2</sub>O-Ligand unter Bildung von (**22a**) ersetzt.

In Tab. 7 sind die chemischen Verschiebungen der Resonanzen den entsprechenden Verbindungen zugeordnet.

**Tab. 7:** Die Zusammenstellung der chemischen Verschiebungen und die Zuordnung der <sup>1</sup>H-NMR-Resonanzen nach Reaktion von *trans*-[(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Pt(D<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> mit 4,4'-Azpy (1 : 2) in ppm (D<sub>2</sub>O, pD = 7).

9.23 (d, <sup>3</sup> J ≈ 6 Hz)	<b>22b</b> (1 : 1)
9.18 (d, <sup>3</sup> J ≈ 6 Hz)	<b>22a</b> (1 : 2)
8.85 (d, <sup>3</sup> J ≈ 6 Hz)	<b>22a</b> (1 : 2)
8.80 (überlagerte d)	4,4'-Azpy (frei)
	<b>22b</b> (1 : 1)
8.15 (d, <sup>3</sup> J ≈ 6 Hz)	<b>22b</b> (1 : 1)
8.08 (d, <sup>3</sup> J ≈ 6 Hz)	<b>22a</b> (1 : 2)
7.93 (d, <sup>3</sup> J ≈ 6 Hz)	<b>22a</b> (1 : 2)
7.86 (überlagerte d)	4,4'-Azpy (frei)
	<b>22b</b> (1 : 1)

Die analog durchgeführte Reaktion in DMF-*d*<sub>7</sub> führt zu dem gleichen Ergebnis. Die Zuordnung der einzelnen Protonen erfolgt mit Hilfe von 2D-COSY und 1D-NOESY-Spektren (DMF-*d*<sub>7</sub>). Im Gegensatz zu den Untersuchungen in D<sub>2</sub>O können hier auch die NH<sub>3</sub>-Resonanzen beobachtet werden. Im 1D-NOESY-

Experiment wird somit auf das Signal der NH<sub>3</sub>-Gruppe eingestrahlt und man beobachtet einen NOE auf die benachbarten Protonen des 4,4'-Azpy, wodurch die Koordination bestätigt wird.

Analoge Ergebnisse erhält man für die Reaktion von *trans*-(CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Pt<sup>II</sup> mit 4,4'-Azpy. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nach der in DMF-*d*<sub>7</sub> durchgeführten Umsetzung zeigt zwei Dubletts für den freien Liganden und zwei Signalsets (je vier Dubletts) unterschiedlicher Intensität. Diese können – bestätigt durch 2D-COSY und 1D-NOESY-Spektren (Einstrahlung auf die NH<sub>2</sub>-Gruppen) – auch hier den 1 : 2 (**23a**) – und 1 : 1-Komplexen (**23b**) zugeordnet werden. Weiterhin erscheinen eine Reihe von Resonanzen geringer Intensität, die vielleicht auf die Bildung oligomerer Spezies mit μ-4,4'-Azpy-Brücken hindeuten.

## 5 Diskussion und Ausblick

In diesem Kapitel werden die Säure-Base-Eigenschaften von 4,4'-Azopyridin als Vertreter einer Klasse von Molekülen mit zwei 4-Pyridyl-Donor-Einheiten untersucht. Weiterhin sind grundlegende Untersuchungen im Hinblick auf das Koordinationsverhalten gegenüber  $d^8$ -Metall-Ionen (wie Pt, Pd) anhand von  $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen beschrieben.

Die  $pD$ -Abhängigkeit der Resonanzen (zwei Dubletts aufgrund der Molekülsymmetrie) im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum läßt erkennen, daß die beiden Schritte für die beiden Protonierungs-/Deprotonierungsgleichgewichte nicht aufgelöst sind und insofern überlappen. So erhält man einen mittleren  $pK_S$ -Wert von  $3.44 \pm 0.04$ . Werden die Graphen für zwei einzelne überlappende Protonierungsschritte angepaßt, erhält man  $pK_S$ -Werte von  $2.94 \pm 0.04$  für  $pK_{S1}$  (zweifache Protonierung) und  $4.15 \pm 0.05$  für  $pK_{S2}$  (einfache Protonierung). Dabei kann nicht geklärt werden, wo sich die Protonierungsorte im Molekül befinden. Neben einer Protonierung am Ringstickstoff besteht die Möglichkeit der Protonierung an den Stickstoffen der Azo-Gruppe.

Die Eigenschaft des 4,4'-Azopyridins, als Brückenligand zwischen zwei Metall-Ionen zu fungieren, wird anhand der Reaktion mit den monofunktionellen Komplexen  $(\text{dien})\text{M}^{\text{II}}$  (mit  $\text{M} = \text{Pt}; \text{Pd}$ ) untersucht. Zunächst führt die im NMR-Maßstab durchgeführte Reaktion mit einem Äquivalent  $(\text{dien})\text{Pt}^{\text{II}}$  zum einkernigen Komplex  $[(\text{dien})\text{Pt}(4,4'\text{-Azpy})]^{2+}$  (**19**). Dieser Komplex zeigt unerwartete Säure-Base-Eigenschaften. Die  $pD$ -abhängigen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ergeben einen umgerechneten  $pK_S$  ( $\text{H}_2\text{O}$ ) von 3.4. Der Vergleich mit dem  $pK_S$ -Wert des freien Liganden läßt darauf schließen, daß der nicht-kordinierte Pyridin-Ring beinahe unbeeinflusst bleibt von der Platin-Einheit am anderen Ende des Moleküls.

Die zweikernigen Komplexe  $[(\text{dien})\text{M}(\mu\text{-}4,4'\text{-Azpy})\text{M}(\text{dien})]^{4+}$  (**20**) und (**20'**) erhält man im NMR-Maßstab durch Reaktion von zwei Äquivalenten  $[(\text{dien})\text{M}(\text{D}_2\text{O})]^{2+}$  mit 4,4'-Azpy. Aufgrund der Molekülsymmetrie zeigen die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zwei Dubletts. Die Palladium-Verbindung (**20'**) unterscheidet



sich nur geringfügig in den chemischen Verschiebungen vom analog aufgebauten Platin-Komplex.

Die Umsetzung mit zwei Äquivalenten  $[(\text{pmdien})\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  führt schließlich zum zweikernigen Komplex  $[(\text{pmdien})\text{Pd}(\mu\text{-}4,4'\text{-Azpy})\text{Pd}(\text{pmdien})](\text{ClO}_4)_4$  (**21**).

Die hier erhaltenen Einkristalle wurden röntgenkristallographisch untersucht. Es ergibt sich ein Metall-Metall-Abstand von ca. 13 Å.

Die Reaktion von  $\text{trans-a}_2\text{Pt}^{\text{II}}$  ( $\text{a} = \text{NH}_3$  oder  $\text{CH}_3\text{NH}_2$ ) mit einem Überschuß 4,4'-Azpy führt im NMR-Maßstab zur Bildung der 1 : 2 Komplexe  $\text{trans-}[\text{a}_2\text{Pt}(4,4'\text{-Azpy})_2]^{2+}$  (mit  $\text{a} = \text{NH}_3$  (**22a**) und  $\text{a} = \text{CH}_3\text{NH}_2$  (**23a**)).

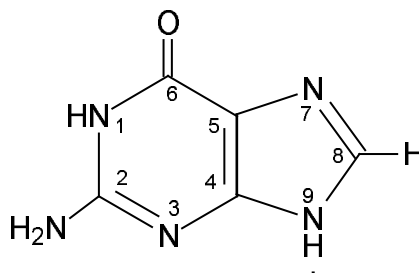
Zusammenfassend kann man feststellen, daß die N1 und N1'-Positionen des 4,4'-Azopyridins (obwohl deutlich weniger basisch als Pyridin) in der Lage sind, eine ausreichend starke Bindung von Pt(II) und/oder Pd(II) an beiden Enden des Liganden zu ermöglichen. Diese Feststellung stellt die Grundlage dar, um eine Verwendung des Liganden z. B. zur Darstellung von interessanten Koordinationspolymeren (molekulare Architektur) oder auch als Brückenligand für die in Kapitel I beschriebene Anwendung eines artifiziellen kationischen Oligonukleotides mit Platin- oder Palladium-Einheiten in Betracht zu ziehen.

## Kapitel III:

# Synthese und Charakterisierung von Platin(II)-Komplexen mit unsubstituiertem Guanin

## 1 Eigenschaften von Guanin

Die Purin-Nukleobase Guanin (vgl. Abb. 59) ist in Form von Guanosin ein Bestandteil aller Nucleinsäuren, wobei die RNA in der Regel einen höheren Guanin-Anteil besitzt als die DNA [100]. Größere Mengen Guanin finden sich in den Schuppen und in der Haut von Fischen, Amphibien und Reptilien, deren Glanz auf kristallines Guanin zurückgeführt wird. Die erste Reindarstellung von Guanin erfolgte 1846 durch Unger aus Guano [101], worauf auch der Name zurückzuführen ist.

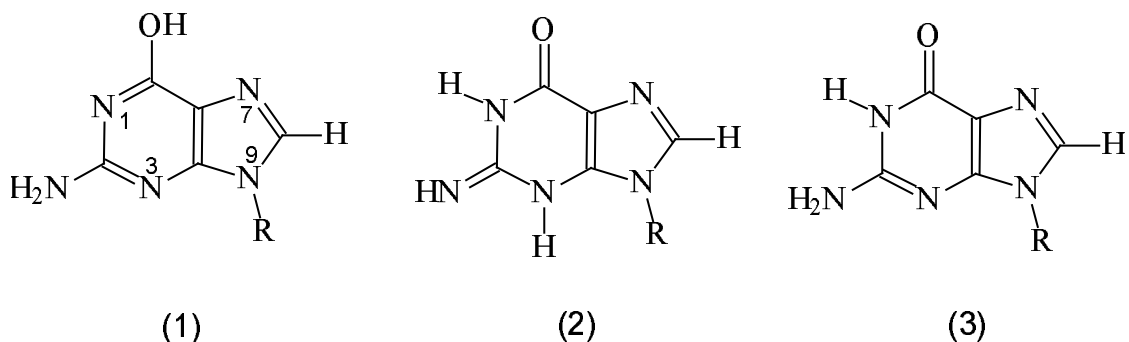


**Abb. 59:** Die Struktur von unsubstituiertem Guanin.

Das aromatische Purin-Ringsystem besteht aus einem  $\pi$ -elektronenarmen Pyrimidin-Ring und einem  $\pi$ -elektronenreichen Imidazol-Ring. Im Falle des Guanins erhöhen die Sauerstoff- und Stickstoff-Substituenten die Elektronendichte des Pyrimidin-Rings, so daß das vollständige System durch einen  $\pi$ -Elektronenüberschuß gekennzeichnet ist. Eine wichtige Eigenschaft des Guanins ist somit seine Reaktivität gegenüber einer Vielzahl von Lewis-Säuren (wie Metall-Ionen) und elektrophilen Reagenzien sowie seine leichte Oxidierbarkeit.

Guanin zeichnet sich durch eine Vielzahl an tautomeren Formen aus. Zu den wichtigen Tautomeren gehören die Amino-/Iminform sowie die Keto-/Enolform. Aufgrund von spektroskopischen Untersuchungen hat sich dabei schon

frühzeitig die Aminoform (vgl. Abb. 60) als die bevorzugte Struktur des Guanosins und anderer 9-substituierter Guanine erwiesen [100].



**Abb. 60:** Die Strukturen wichtiger Guanosin-Tautomerer: (1) Enolform; (2) Iminoform; (3) Aminoform.

Im unsubstituierten Guanin besteht noch eine zusätzliche Tautomeriemöglichkeit. Dort sorgt das NH-Proton am Imidazol-Ring dafür, daß sich sowohl die 7-H- als auch die 9-H-Form ausbilden kann. Diese strukturelle Besonderheit kann unter Umständen einen Einfluß auf das chemische Verhalten dieser Nukleobase, insbesondere in bezug auf mögliche Koordinationsstellen für Metall-Ionen, haben.

Bei neutralem pH-Wert liegen die *N1*- und *N9*-Positionen protoniert vor. Die  $pK_s$ -Werte der endocyclischen Stickstoffatome sind in Tab. 7 dargestellt, wobei der  $pK_s$ -Wert von 0 einem Übergang des Monokations zum Dikation entspricht, und vermutlich der *N3*-Position zuzuordnen ist.

**Tab. 7:** Die Zusammenstellung der  $pK_s$ -Werte von Guanin ( $\text{GuaH}_2$ ).

	$pK_s$
<i>N3</i> [102]	0
<i>N7</i> [103]	2.9
<i>N1</i> [103]	9.4
<i>N9</i> [104]	12.3

Die  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Charakterisierung des Guanins bleibt auf das Lösungsmittel  $\text{D}_2\text{O}$  beschränkt, da eine Messung in anderen gebräuchlichen Lösungsmitteln wie  $\text{DMF-}d_7$  oder  $\text{DMSO-}d_6$  aufgrund der geringen Löslichkeit

nicht möglich ist. So kann man in wäßriger Lösung nur das H8-Proton detektieren, da die Imino- und Aminoprotonen mit dem Lösungsmittel austauschen. Unter neutralen Bedingungen erscheint H8 als Singulett bei 7.68 ppm [105], wobei auch hier anzumerken ist, daß die geringe Löslichkeit des Guanins zu einem schwachen Signal führt, das nur bei Einsatz von NMR-Geräten hoher Feldstärke bzw. langlaufenden Messungen erkennbar ist.

## 2 Umsetzung von Guanin mit $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$

### 2.1 Allgemeines – spektroskopische Eigenschaften

Das Koordinationsverhalten von *N9*-substituierten Guaninen ist in der Literatur eingehend beschrieben. Dabei erfolgt die Koordination von Übergangsmetallen bevorzugt an *N7* [7, 28, 106].

Unsubstituiertes Guanin ist dagegen im Hinblick auf sein (vielfältigeres) Koordinationsverhalten wenig untersucht. Neben der Koordination über *N7* findet man hier die *N9*-Koordination (Kupfer und Cobalt [107]), welche aber auch nur in wenigen Fällen zweifelsfrei über eine Kristallstruktur gesichert ist. So wurde 1969 die Struktur eines an *N3* und *N7* protonierten Kupfer-Guanin-Komplexes gelöst, wobei die Metall-Koordination über *N9* erfolgt [108]. Die Vorliebe des Kupfers für die *N9*-Position muß also selbst unter stark sauren Bedingungen stark genug sein, um mit dem Proton konkurrieren zu können.

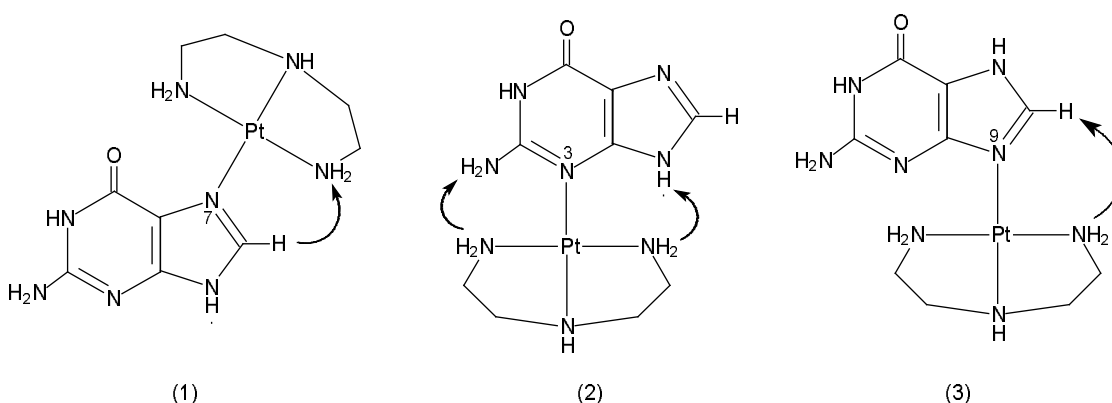
Dagegen liegen fast keine Erkenntnisse über das Koordinationsverhalten des Platins gegenüber freiem Guanin vor. Erste Versuche – insbesondere zur Koordination des schon in Kapitel II,2 beschriebenen monofunktionellen  $(\text{dien})\text{Pt}^{\text{II}}$  – sind in [109] beschrieben und sollen hier erneut aufgegriffen werden.

In einem ersten Schritt wird  $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  durch Reaktion von  $[(\text{dien})\text{PtI}]$  mit  $\text{AgClO}_4$  generiert. Nach dem Abfiltrieren des  $\text{AgI}$  wird die klare Lösung auf  $\text{pH} = 4.0$  eingestellt. Man gibt eine äquimolare Menge Guanin zu und rührt bei  $50\text{ }^\circ\text{C}$ . Die erhaltene Lösung wird – nach Abfiltrieren von nicht umgesetztem Guanin – aufkonzentriert und bei  $4\text{ }^\circ\text{C}$  unter Luftausschluß gelagert. Nach wenigen Stunden erhält man einen leicht gelben Niederschlag, der abfiltriert und getrocknet wird.

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{pD} = 7.0$ ) des in  $\text{D}_2\text{O}$  schwerlöslichen Komplexes zeigt neben den dien-Resonanzen (Multiplett zwischen 2.8 und 3.5 ppm) ein Singulett bei 8.12 ppm für das Guanin-H8-Proton. Die Koordination des Platins an die Nukleobase wird neben der zu beobachtenden Tieffeldverschiebung ( $\Delta\delta = 0.44\text{ ppm}$ ) auch noch durch die verbreiterte Basis

der H8-Resonanz in Form von Platin-Satelliten angezeigt. Aufgrund des Untergrundrauschens kann die Kopplungskonstante hier nicht ermittelt werden. Das entsprechende Spektrum in DMSO- $d_6$  zeigt die zu erwartenden Resonanzen. Eindeutig zuzuordnen sind dabei insbesondere die Signale der dien-NH<sub>2</sub>-Gruppe (5.83 ppm; breit), der Guanin-NH<sub>2</sub>-Gruppe (6.85 ppm), das dien-NH-Proton (7.35 ppm; breit), das Guanin-H8-Proton (8.34 ppm) und das Guanin-N1-H (11.37 ppm). Weiterhin erscheint ein Singulett bei auffällig tiefem Feld (13.82 ppm), das dem Guanin-N9-H oder – zieht man die oben beschriebene Tautomeriemöglichkeit in Betracht – dem Guanin-N7-H zugeordnet werden könnte. Ein Vergleich der chemischen Verschiebungen mit freiem Guanin ist hier aufgrund der schon beschriebenen Unlöslichkeit des Guanins in DMSO- $d_6$  nicht möglich.

Die Elementaranalyse stimmt gut mit einem Komplex der Form [(dien)Pt(GuaH<sub>2</sub>)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O (**24**) überein, so daß dem Kation eine zweifach positive Ladung zugeordnet werden kann. Die Koordination über N1 kann aufgrund der vorhandenen N1-Protonenresonanz ausgeschlossen werden. Mit Hilfe eines <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-ROESY-Spektrums wird versucht, den Koordinationsort näher zu bestimmen. So sollten (in DMSO- $d_6$ ) insbesondere die Kopplungen der dien-NH<sub>2</sub>-Gruppe mit den entsprechenden Guanin-Protonen beobachtbar sein. In Abb. 61 sind mögliche Komplexe dargestellt. Dabei ist zu beachten, daß die (dien)Pt<sup>II</sup>-Einheit senkrecht zur Ebene der Nucleobasen steht.



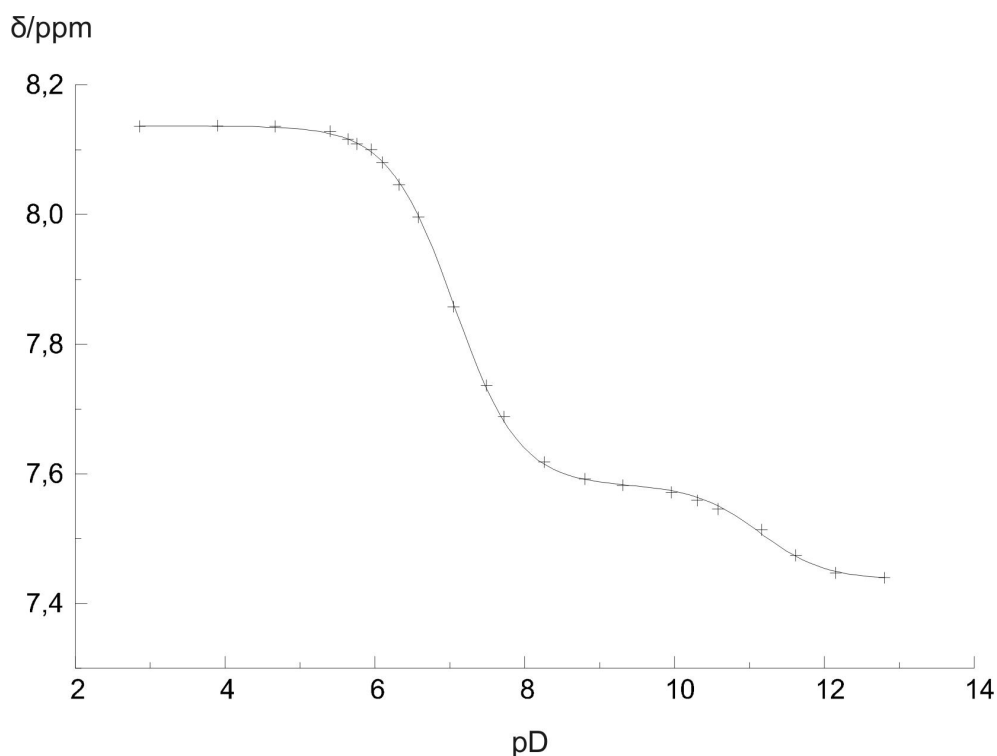
**Abb. 61:** Die Darstellung möglicher Strukturvorschläge für das Kation in Komplex (**24**). Die charakteristischen im <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-ROESY-Spektrum zu erwartenden Kopplungen bei Koordination über (1) N7; (2) N3; (3) N9 sind durch Pfeile dargestellt.

Alle hier gezeigten Strukturvorschläge sind mit den erhaltenen Ergebnissen der Elementaranalyse und den eindimensionalen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren konsistent. Das  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -ROESY-Spektrum zeigt aber nur die für die postulierten *N7*- oder *N9*-koordinierten Produkte zu erwartenden Crosspeaks. Dagegen kann eine *N3*-Koordination ausgeschlossen werden, da man z. B. keine Kopplung zwischen (dien) $\text{NH}_2$  und Guanin- $\text{NH}_2$  beobachten kann. Die dargestellte Verbindung (**24**) soll im weiteren unter anderem anhand ihres Säure-Base-Verhaltens näher charakterisiert werden.

## 2.2 Ermittlung der $\text{pK}_\text{S}$ -Werte

Im freien Guanin liegen die  $\text{pK}_\text{S}$ -Werte für *N1*-H bei 9.4 und für *N9*-H bei 12.3. Der induktive Effekt des Platin(II)-Elektrophils bewirkt eine Erniedrigung der Elektronendichte im Heterocyclus. Dies sollte zu einer merklichen Erhöhung der Acidität der Protonen führen.

Die über  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie ermittelte Titrationskurve ist in Abb. 62 dargestellt.



**Abb. 62:** Die Säure-Base-Titrationskurve von (**24**) zur Bestimmung der  $\text{pK}_\text{S}$ -Werte. Dargestellt ist die chemische Verschiebung von Guanin-H8 in ppm in Abhängigkeit vom pD-Wert.

Die Titrationskurve zeigt zwei Wendepunkte. Mit der Methode der nicht-linearen kleinsten Fehlerquadrate von Newton-Gauss lassen sich daraus die  $pK_s$ -Werte in  $D_2O$  bestimmen. Die Umrechnung ergibt die  $pK_s$ -Werte in  $H_2O$ , die bei  $6.51 \pm 0.01$  und  $10.53 \pm 0.05$  liegen.

Wie bereits beschrieben, ist eine Koordination über *N7* oder über *N9* denkbar. Die nachfolgend aufgeführten Hypothesen versuchen, die beschriebenen experimentellen Ergebnisse zu erklären. Zum einen wird dabei eine *N7*-Koordination in Betracht gezogen (Hypothese 1), in den beiden anderen Fällen eine *N9*-Koordination (Hypothesen 2 und 3).

### **Hypothese 1: Koordination über *N7***

Unter der Annahme einer *N7*-Koordination sind die erhaltenen  $pK_s$ -Werte überraschend, zeigen sie doch eine gravierende Zunahme der Acidität von ca. 2.9 log-Einheiten an *N1* und ca. 1.8 log-Einheiten an *N9*. Ein Vergleich dieses Ergebnisses mit der Aciditätssteigerung von *N1*-H bei an *N7* platinierterm 9-Ethylguanin ( $pK_s$ -Wert:  $8.14 \pm 0.06$  im Vergleich zu  $9.54 \pm 0.08$  in 9-EtGH [77]) zeigt einen in dieser Größenordnung nicht erwarteten Unterschied.

Die Frage, warum die *N1*-Position in **(24)** so ungewöhnlich acide ist, kann offensichtlich nicht auf den einfachen Ersatz einer Alkylgruppe an *N9* durch ein Proton zurückzuführen sein. Deshalb müssen für diesen Befund andere Erklärungen gesucht werden.

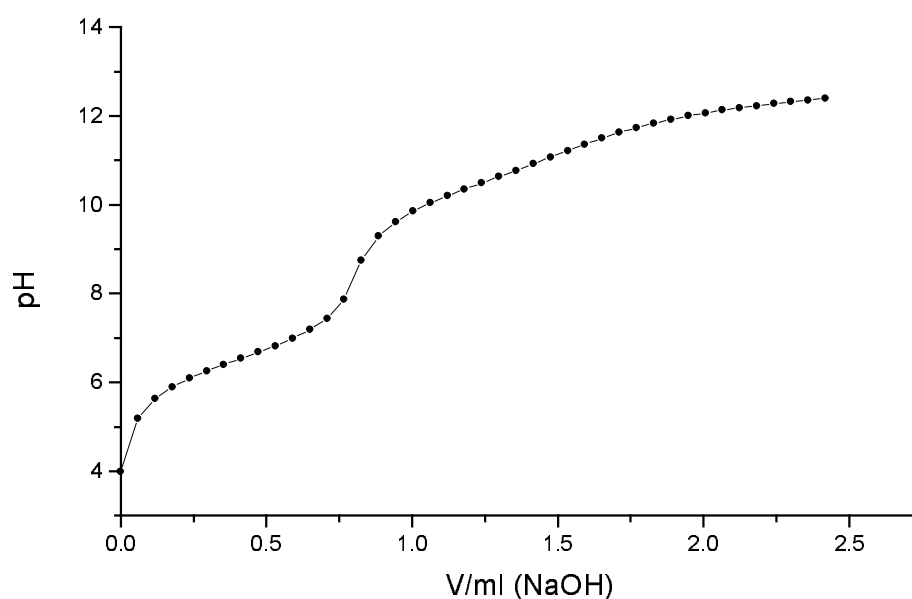
Im dien-Liganden können die Stickstoffatome deprotoniert werden. Von B. Fischer wurde beschrieben, daß bei der Chloro- wie auch bei der Hydroxo-Spezies von  $(dien)Au^{III}$  die Deprotonierung des Diethylentriamins schon im schwach aciden Medium ( $pK_s = 3.9$  bzw.  $5.8$ ) erfolgt [110]. Dabei geht das Proton am zentralen Stickstoff unter Bildung der Amido-Spezies verloren. Berücksichtigt man die stärker polarisierende Wirkung von Gold(III) im



Vergleich zu Platin(II), so erscheint für **(24)** ein etwas höherer  $pK_S$ -Wert von ca. 6.5 (also Deprotonierung des dien-Liganden) zunächst denkbar. Außerdem konnte sowohl für die Gold(III)-Spezies als auch für **(24)** mit steigendem pH-Wert eine schwache Gelbfärbung der Lösung beobachtet werden. Diese Farbänderung könnte auf charge-transfer-Übergänge ( $2p_\pi$  dien<sup>-</sup> nach  $2a_1(\sigma^*)$ ) zurückzuführen sein. Die pH-abhängigen UV-VIS-Differenzabsorptionsspektren tragen für **(24)** allerdings nicht zur Klärung dieses Sachverhalts bei, da sie keine signifikanten Verschiebungen der Absorptionsmaxima zeigen.

Zieht man eine Deprotonierung des dien-Liganden wie auch die Deprotonierung an *N1* und *N9* in betracht, müßte in der Titrationskurve noch ein dritter Wendepunkt zu detektieren sein. Dieser könnte allerdings – trotz des glatten Kurvenverlaufs – überlagert sein.

Darum wird eine potentiometrische Titration mit 0.1 M NaOH durchgeführt (vgl. Abb. 63). Hierbei sollte pro abgespaltenes Proton ein Äquivalent der Base verbraucht werden. Die oben beschriebene Annahme sollte also zu einem Gesamtverbrauch von drei Äquivalenten NaOH führen.



**Abb. 63:** Die durch potentiometrische Titration mit 0.1 M NaOH ermittelte Säure-Base-Titrationskurve von **(24)**. Die Auswertung ergibt zwei Wendepunkte.

Der dargestellte Kurvenverlauf zeigt zwei Wendepunkte. Der erste Wendepunkt (bei ca. pH = 6.5) ist nach Zugabe von einem Äquivalent NaOH zu detektieren. Dann erscheint der zweite Wendepunkt nach Zugabe eines weiteren Äquivalents der Base (bei ca. pH = 10.5). Somit werden tatsächlich nur zwei Protonen ersetzt. Dieses Ergebnis widerlegt somit die Vermutung, daß in der Säure-Base-Titrationskurve der Abb. 62 ein  $pK_S$ -Wert überlagert wird.

Eine Deprotonierung des dien-Liganden sollte vermutlich einen Effekt auf die chemische Verschiebung des  $^{195}\text{Pt}$ -Kerns haben. Anhand von pD-abhängigen  $^{195}\text{Pt}$ -NMR-Spektren wird deshalb versucht, zu klären, ob eine Veränderung der chemischen Verschiebung die aufgestellte Hypothese untermauern kann.

In der nachfolgenden Tab. 8 sind die entsprechenden chemischen Verschiebungen zu finden. Dabei zeigt sich im pD-Bereich von etwa 3-10 keine signifikante Änderung der chemischen Verschiebung. Einen deutlichen Effekt von ca. 30-50 ppm findet man erst oberhalb von pD = 12.

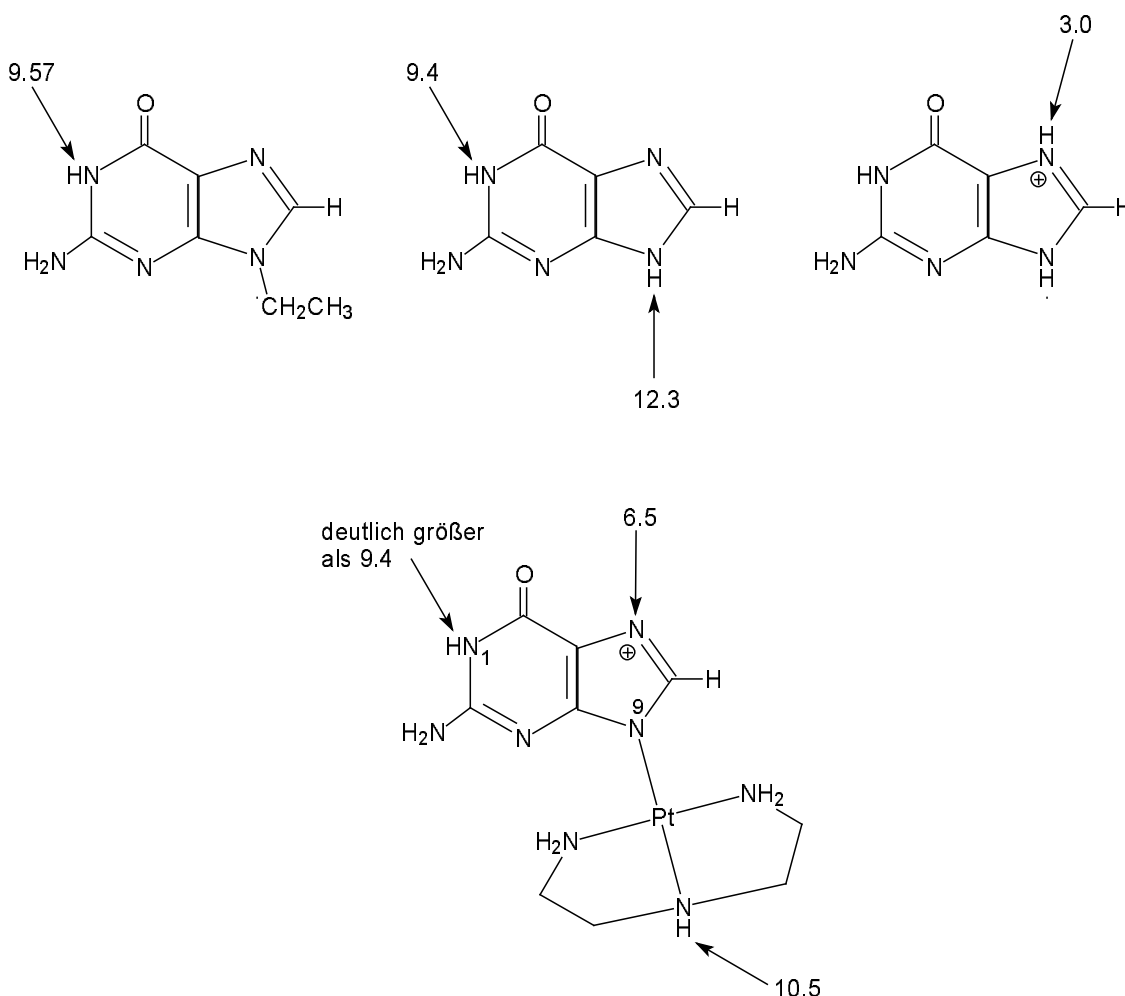
**Tab. 8:** Die Zusammenstellung der pD-abhängigen chemischen Verschiebungen (in ppm) des  $^{195}\text{Pt}$ -Kerns.

pD	$\delta/\text{ppm}$
2.80	-2947
6.38	-2953
7.88	-2953
8.85	-2954
10.42	-2958
12.03	-2989
12.81	-3010

Dieses Ergebnis spricht nicht dafür, daß der ermittelte  $pK_S$ -Wert von  $6.51 \pm 0.01$  durch eine dien-Deprotonierung zustande kommt. Es stellt sich aber die Frage, ob dieser  $pK_S$ -Wert zuverlässig über  $^{195}\text{Pt}$ -NMR-Spektren bestimmt werden kann.

## Hypothese 2: Koordination über N9

Die N1-H-Position des Guanin wird durch den Ersatz der N9-Alkyl-Gruppe durch ein Proton nur schwach acider (ca. 0.2 log-Einheiten). Für die Protonierung der N7-Position kann ein  $pK_S$ -Wert von 2.9 ermittelt werden. Ersetzt man nun das Proton an N9 durch Platin, so sollte der Effekt auf N7-H geringer ausfallen, so daß dann ein höherer  $pK_S$ -Wert zu erwarten ist (vgl. Abb. 64).

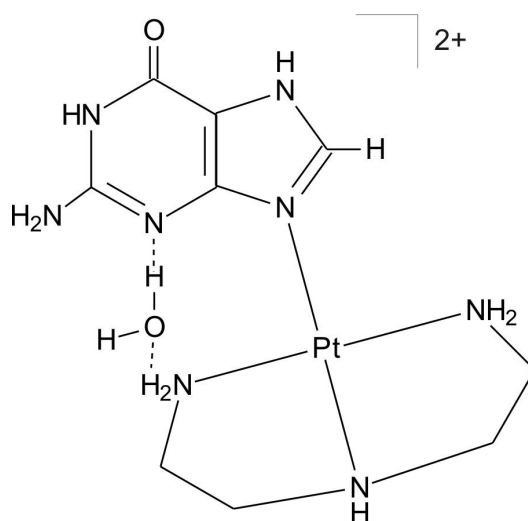


**Abb. 64:** Ein möglicher Strukturvorschlag (Koordination über N9) für Verbindung (24). In der ersten Zeile ist der dazu führende Gedankengang dargestellt.

Der zweite (detektierte)  $pK_S$ -Wert von  $10.53 \pm 0.05$  könnte in diesem Fall doch dem dien-Liganden zugeordnet werden. Der  $pK_S$ -Wert des an N1 befindlichen Protons liegt in diesem Fall vermutlich sehr hoch und würde somit durch den gewählten pD-Bereich nicht erfaßt. Der Verbrauch von zwei Äquivalenten NaOH ist also in Übereinstimmung mit der hier aufgestellten Hypothese.

### Hypothese 3: Koordination über N9 und Involvierung von H<sub>2</sub>O

Eine andere Hypothese geht wiederum vom N9-koodinierten (dien)Pt<sup>II</sup>-Komplex aus. Wie das räumliche Modell zeigt, besteht prinzipiell die Möglichkeit, ein Wassermolekül zwischen der dien-NH<sub>2</sub>-Gruppe (als H-Donor) und dem Guanin-N3 (als H-Akzeptor) einzulagern (vgl. Abb. 65). Eine solche Einbindung eines Wasser-Moleküls wird – unterstützt von Berechnungen basierend auf Molecular Modelling – auch von P. J. Sadler zur Erklärung der ungewöhnlich niedrigen pK<sub>S</sub>-Werte eines Platin(II)-Komplexes (*cis*-[Pt(2-(2-hydroxyethyl)pyridin)(NH<sub>3</sub>)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>) verwendet [111].



**Abb. 65:** Die Struktur eines über N9-koodinierten [(dien)Pt(GuaH<sub>2</sub>)]<sup>2+</sup>-Komplexes, bei dem ein Wassermolekül zwischen die dien-NH<sub>2</sub>-Gruppe (H-Donor) und dem Guanin-N3 (H-Akzeptor) eingelagert ist.

Ein solcher Strukturvorschlag könnte – durch Deprotonierung des Wasser-Moleküls – zumindest den ungewöhnlich niedrigen pK<sub>S</sub>-Wert von ca. 6.5 erklären. Allerdings müsste in diesem Fall die N1-Position basischer werden, um den zweiten (detektierten) pK<sub>S</sub>-Wert zu erklären, was unwahrscheinlich ist. Auch wäre der pK<sub>S</sub>-Wert für N7-H weiterhin unklar.

Abschließend ist zu sagen, daß die Struktur der Verbindung **(24)** bislang nicht eindeutig geklärt werden kann. Folgende Strukturaussagen können als gesichert angesehen werden:

- 1) Es erfolgt eine Koordination **einer** (dien)Pt<sup>II</sup>-Einheit an das unsubstituierte Guanin (<sup>1</sup>H-NMR; <sup>195</sup>Pt-NMR; Elementaranalyse).

- 2) Eine Koordination über *N1* oder *N3* kann ausgeschlossen werden (<sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-ROESY). Die Koordination erfolgt somit entweder über ***N7*** oder über ***N9***.
- 3) Die Gesamtladung des kationischen Komplexes beträgt 2+ (Elementaranalyse).
- 4) Die potentiometrische Titration ergibt zwei Wendepunkte (bei pH = 6.5 und pH = 10.5) nach Zugabe von ein bzw. zwei Äquivalenten NaOH. Der Komplex wird also (unter diesen pH-Bedingungen) an zwei Stellen deprotoniert.

Der unter basischen Bedingungen (d. h. unter vorheriger Deprotonierung der *N9*-Position) dargestellte Komplex [(dien)Pt(GuaH-*N9*)]ClO<sub>4</sub> [109] zeigt dagegen eine leichte Basizitätssteigerung im Vergleich zu freiem Guanin (pK<sub>s</sub> = 9.76 ± 0.06 gegenüber 9.4). Diese Beobachtung steht im Einklang mit dem zu erwartenden Ergebnis, da die negative Ladung den induktiven Effekt des Platin(II)-Elektrophils überkompensieren sollte.

### 3 Umsetzung von Guanin mit $[(\text{pmdien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$

Die Umsetzung von Guanin mit  $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  bei  $\text{pH} = 4.0$  führt zu einer Verbindung mit ungewöhnlich niedrigen  $\text{pK}_\text{S}$ -Werten. Um zu untersuchen, ob dabei die Deprotonierung des dien-Liganden eine Rolle spielt, wird Guanin unter vergleichbaren Bedingungen mit einem Äquivalent  $[(\text{pmdien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  umgesetzt. Da in der pmdien-Einheit alle Amino-/Iminoprotonen durch Methylgruppen ersetzt sind, kann hier keine Deprotonierung stattfinden.

Auch hier wird in einem ersten Schritt  $[(\text{pmdien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  durch Reaktion von  $[(\text{pmdien})\text{PtCl}]\text{ClO}_4$  mit  $\text{AgClO}_4$  generiert. Nach dem Abfiltrieren des  $\text{AgCl}$  wird die klare Lösung auf  $\text{pH} = 4.0$  eingestellt. Dann gibt man eine äquimolare Menge Guanin zu und rührt bei  $50\text{ }^\circ\text{C}$ . Die erhaltene Lösung wird – nach Abfiltrieren von nicht umgesetztem Guanin – aufkonzentriert und bei  $4\text{ }^\circ\text{C}$  unter Luftausschluß gelagert. Nach wenigen Stunden erhält man einen leicht gelben Niederschlag, der abfiltriert und getrocknet wird.

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in  $\text{D}_2\text{O}$  ( $\text{pD} = 6.7$ ) erkennt man neben einem Singulett für das Guanin-H8-Proton bei  $8.07\text{ ppm}$  noch ein breites Multiplett der pmdien-Resonanzen zwischen  $3.80$  und  $2.70\text{ ppm}$ . Das  $^{195}\text{Pt}$ -NMR-Spektrum zeigt in  $\text{D}_2\text{O}$  eine Resonanz bei  $-2826\text{ ppm}$  ( $\text{PtN}_4$ -Umgebung).

Diese spektroskopischen Daten deuten – in Verbindung mit den Ergebnissen der Elementaranalyse und dem durch rasterelektronenmikroskopische Aufnahme gefundenen Verhältnis  $\text{Pt} : \text{Cl} \approx 1 : 2$  – auf einen einkernigen Komplex mit der Formel  $[(\text{pmdien})\text{Pt}(\text{GuaH}_2)](\text{ClO}_4)_2$  (**25**) hin.

Zur Klärung der Säure-Base-Eigenschaften werden auch hier  $\text{pD}$ -abhängige  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren aufgenommen. Die entsprechende  $\text{pD}$ -Abhängigkeit ergibt zwei  $\text{pK}_\text{S}$ -Werte. Nach Umrechnung auf  $\text{H}_2\text{O}$  erhält man:

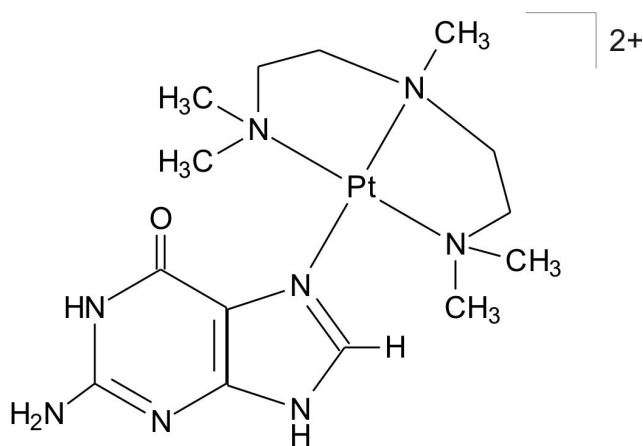
$$\text{pK}_{\text{S}1} = 7.76 \pm 0.08 \text{ und } \text{pK}_{\text{S}2} = 10.67 \pm 0.28.$$

Vergleicht man diese Werte mit den Werten für freies Guanin, zeigt sich – unter der Annahme einer  $N7$ -Koordination – an  $N1$  wie auch an  $N9$  eine Aciditätserhöhung um ca.  $1.6$  Einheiten. Dieses Ergebnis ist in guter

Übereinstimmung mit der bereits erwähnten Aciditätserhöhung von an *N7* platinisiertem 9-Ethylguanin.

Außerdem kann während der Titration hier – im Gegensatz zum Komplex **(24)** – keine Gelbfärbung der Lösung beobachtet werden.

Um das Ergebnis abzusichern wurde ein  $^{195}\text{Pt},^1\text{H}$ -HMQC-Spektrum aufgenommen. Es zeigt den erwarteten Crosspeak zwischen dem Guanin-H8-Proton und dem Platin-Kern. Die Annahme, daß es sich bei **(25)** um den einkernigen Komplex  $[(\text{pmdien})\text{Pt}(\text{GuaH}_2)](\text{ClO}_4)_2$  (vgl. Abb. 66) wird hierdurch bestätigt. Es bleibt aber auch hier unklar, ob die Koordination via *N7* oder via *N9* erfolgt.



**Abb. 66:** Die Struktur des Kations von  $[(\text{pmdien})\text{Pt}(\text{GuaH}_2)](\text{ClO}_4)_2$  (**(25)**). Die spektroskopischen Ergebnisse lassen keinen Rückschluß darüber zu, ob die Koordination über *N7* oder über *N9* erfolgt.

Das hier gefundene Ergebnis ist ein Argument dafür, daß die Ursache für die gefundenen  $\text{pK}_\text{S}$ -Werte von Komplex **(24)** eher in einer Deprotonierung des dien-Liganden zu suchen ist. Wie allerdings unter Punkt 2 beschrieben, sprechen andere Argumente nicht dafür.

Die hier verwendeten experimentellen Methoden können zwar eine Koordination der  $(\text{dien})\text{Pt}^{\text{II}}$ -Einheit über *N7* oder *N9* nachweisen. Die Frage des genauen Koordinationsortes kann allerdings nicht zufriedenstellend geklärt werden, da sich beide Koordinationsstellen in direkter Nachbarschaft zum detektierbaren Guanin-H8-Proton befinden. Vielleicht könnte die Isotopenmarkierung ein Weg sein, um dieses Problem zu lösen.

Die weitergehende Klärung dieses Sachverhaltes bleibt zukünftigen Arbeiten vorbehalten.

#### 4 Der zweikernige, zweifach deprotonierte Platin(II)-Komplex $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{N7-Gua-N9})\text{Pt}(\text{dien})](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (**26**)

Durch Reaktion des  $(\text{dien})\text{Pt}^{\text{II}}$  mit Guanin unter basischen Bedingungen soll insbesondere der Einfluß des pH-Wertes auf die Bildung der an N1 bzw. N9 deprotonierten Produkte untersucht werden. Besondere Aufmerksamkeit muß dabei auf die Tatsache gerichtet werden, daß sich unter den basischen Bedingungen die relativ inerte Hydroxo-Spezies  $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{OH})]^+$  bildet. Es ist also darauf zu achten, daß der pH-Wert nicht zu hoch gewählt wird, da die Reaktion sonst nicht ablaufen kann bzw. die Reaktionszeit stark verlängert wird.

Wie bereits erwähnt, ist der über N9 koordinierte Komplex bereits dargestellt und charakterisiert worden (vgl. S. 88). Hier soll versucht werden, einen zweikernigen Platin-Guanin-Komplex zu synthetisieren. Dazu wird  $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  mit Guanin im Verhältnis 2 : 1 umgesetzt. Der pH-Wert wird mit NaOH auf 10.0 eingestellt und die Lösung für 3 Tage bei 50 °C gerührt. Dann wird die Lösung auf etwa das halbe Volumen eingeeengt, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt, der abfiltriert und getrocknet wird. Versuche mit pH-Werten größer als zehn führen zur Schwarzfärbung der Lösung durch reduziertes Platin.

Die  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopische Untersuchung des pulverförmigen Feststoffs ergibt in  $\text{D}_2\text{O}$  (pD = 7.0) ein Singulett für das H8-Proton bei 7.62 ppm. Das Signal ist also im Vergleich zu freiem Guanin leicht hochfeldverschoben. Die chemischen Verschiebungen der Resonanzen des entsprechenden Spektrums in  $\text{DMSO-}d_6$  sind in Tab. 9 zusammengestellt.

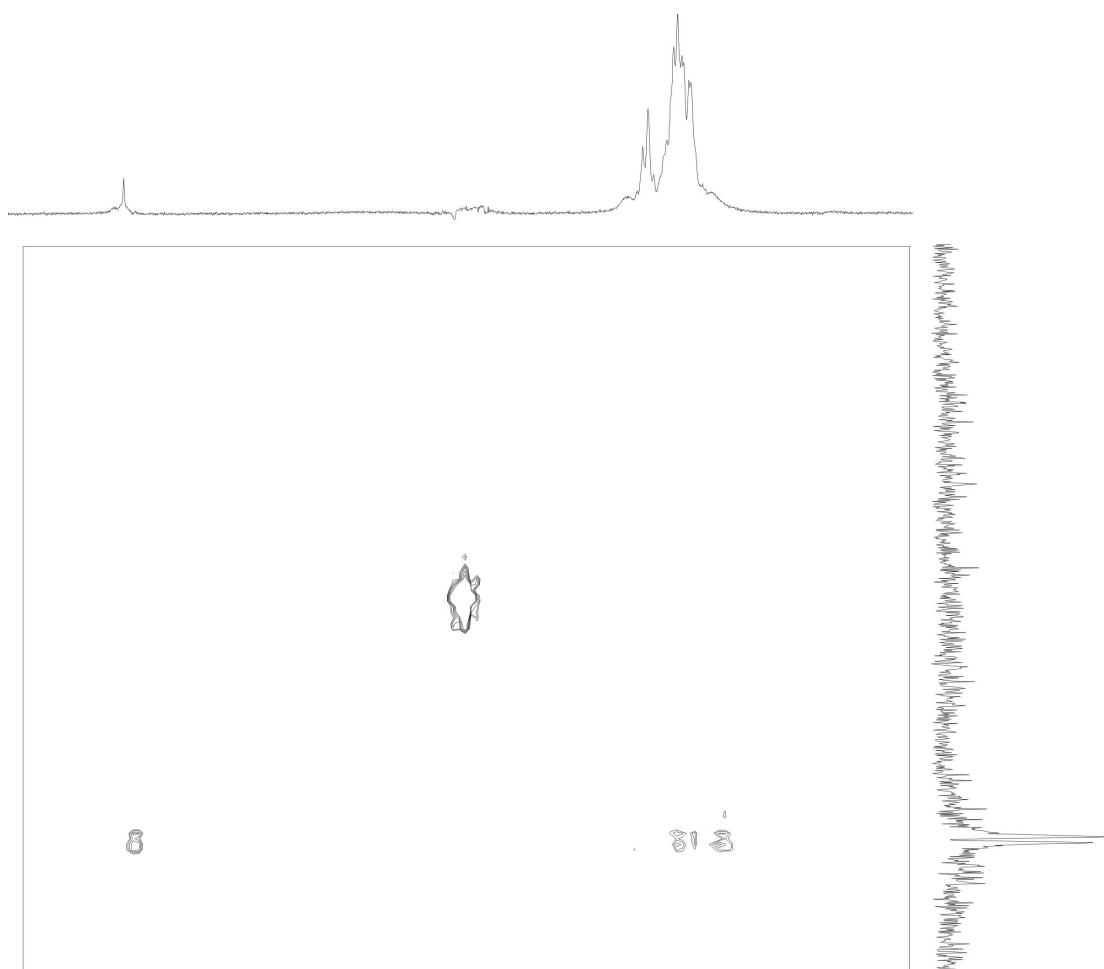
**Tab. 9:** Zusammenstellung der chemischen Verschiebung der  $^1\text{H}$ -NMR-Resonanzen von  $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{N7-Gua-N9})\text{Pt}(\text{dien})](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  (**26**) in  $\text{DMSO-}d_6$  in ppm.

	H(8)	dien-NH	Gua-NH <sub>2</sub>	dien-NH <sub>2</sub>	dien-CH <sub>2</sub>
$[(\text{dien})\text{Pt}(\text{N7-Gua-N9})\text{Pt}(\text{dien})](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ ( <b>26</b> )	7.60 (s)	7.16 (b)	6.44 (s)	5.87 (b)	3.11-2.76 (m)



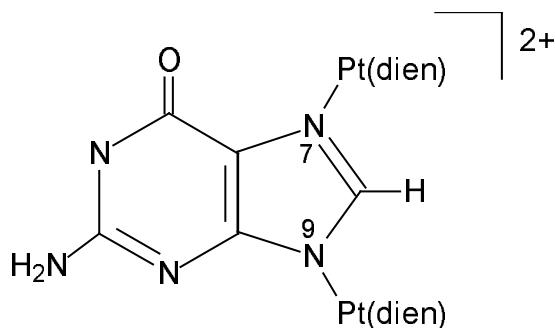
Im üblichen Verschiebungsbereich der *N1*-H- bzw. *N7*/*N9*-H-Resonanzen (um 11 ppm bzw. um 13 ppm) befinden sich keine Signale. Das zugehörige  $^{195}\text{Pt}$ -NMR-Spektrum in  $\text{D}_2\text{O}$  zeigt zwei Signale bei  $-2844$  und  $-2875$  ppm ( $\text{PtN}_4$ -Umgebung).

Diese Ergebnisse deuten – in Verbindung mit den Ergebnissen der Elementaranalyse und dem durch rasterelektronenmikroskopische Aufnahme gefundenen Verhältnis  $\text{Pt} : \text{Cl} \approx 1 : 1$  – auf den zweifach deprotonierten Komplex  $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{N7-Gua-N9})\text{Pt}(\text{dien})](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  (**26**) hin. Allerdings wäre z. B. auch eine Koordination der  $(\text{dien})\text{Pt}^{\text{II}}$ -Einheiten über *N1* und *N7* bzw. *N9* denkbar. Deshalb wird zusätzlich ein zweidimensionales  $^{195}\text{Pt}, ^1\text{H}$ -HMQC-Spektrum in  $\text{D}_2\text{O}$  aufgenommen (vgl. Abb. 67). Die Platin-Kerne koppeln aufgrund der räumlichen Nähe **nur** bei Koordination über *N7* oder *N9* mit dem Guanin-H8-Proton. Sollte ein Platin-Kern über *N1* koordiniert sein, kann man hierfür keine Kopplung beobachten.



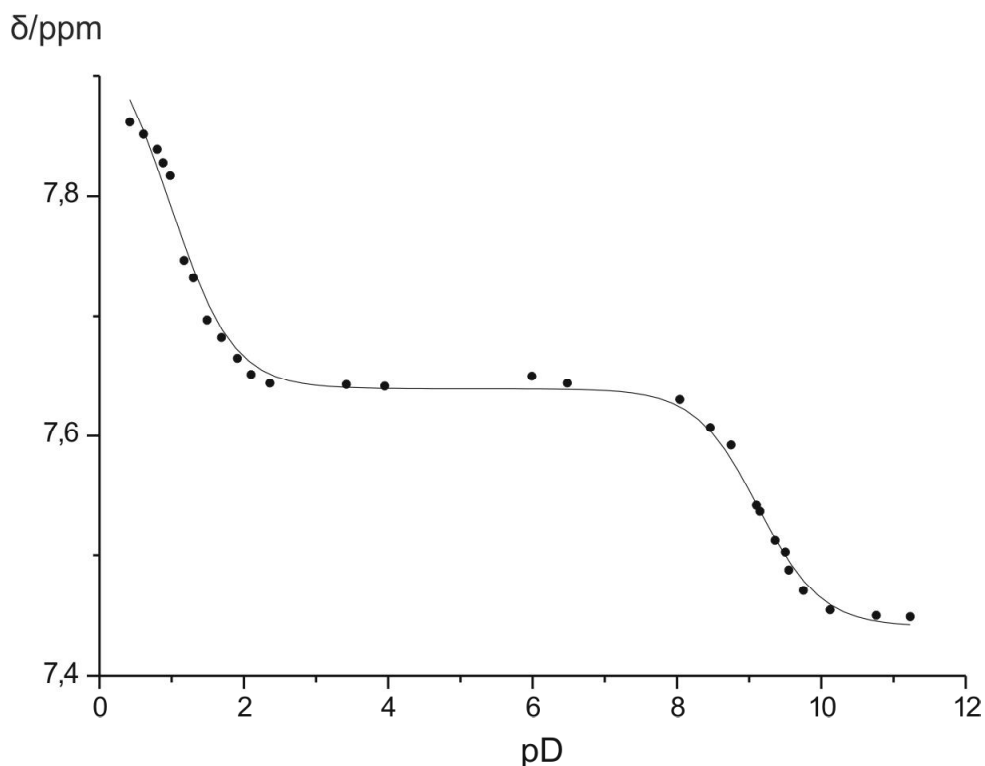
**Abb. 67:** Das  $^{195}\text{Pt}, ^1\text{H}$ -HMQC-Spektrum von (**26**) in  $\text{D}_2\text{O}$ . Die Kopplung beider Platin-Kerne mit dem Guanin-H8-Proton ist deutlich zu erkennen und spricht für eine Koordination über *N7* und *N9*.

Das Spektrum zeigt einen Crosspeak **beider** Platin-Kerne zum Guanin-H8-Proton. Somit ist der **Nachweis** erbracht, daß die (dien)Pt<sup>II</sup>-Einheiten über **N7 und N9** koordiniert sind. Die Struktur der Verbindung ist in Abb. 68 dargestellt.



**Abb. 68:** Die Struktur des Kations des zweikernigen Komplexes [(dien)Pt(N7-Gua-N9)Pt(dien)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O (**26**).

Anhand von pD-abhängigen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren soll der pK<sub>S</sub>-Wert der N1-Position bestimmt werden (vgl. Abb. 69).

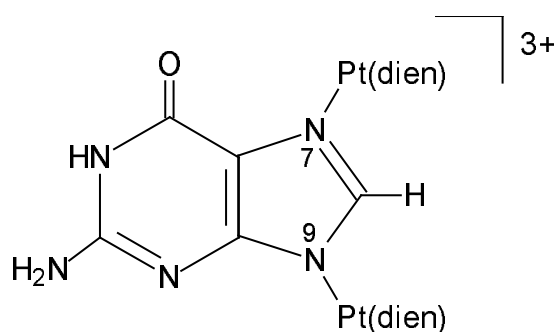


**Abb. 69:** Die Säure-Base-Titrationskurve von (**26**) zur Bestimmung des pK<sub>S</sub>-Wertes. Dargestellt ist die chemische Verschiebung von Guanin-H8 in ppm in Abhängigkeit vom pD-Wert.

Die Titrationskurve zeigt einen deutlichen Wendepunkt im Bereich von  $pD = 9$ . Die genaue Berechnung ergibt (nach der Umrechnung für  $H_2O$ )  $pK_S = 8.55 \pm 0.06$ . Im Vergleich zu freiem Guanin ist die *N1*-Position also leicht acider geworden. Im Bereich von  $pD = 1$  kann ein zweiter Wendepunkt vermutet werden. Das Anpassen der Kurve ergibt hier den für  $H_2O$  umgerechneten  $pK_S$ -Wert von  $0.52 \pm 0.07$ , der dem protonierten *N3*-Stickstoff zuzuordnen ist.

## 5 Der zweikernige, einfach deprotonierte Platin(II)-Komplex $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{N7-GuaH-N9})\text{Pt}(\text{dien})](\text{ClO}_4)_3$ (**27**)

Ausgehend von dem zweifach deprotonierten Komplex (**26**) soll im weiteren durch Wahl geeigneter pH-Bedingungen der nur einfach deprotonierte Komplex  $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{N7-GuaH-N9})\text{Pt}(\text{dien})](\text{ClO}_4)_3$  (**27**) (vgl. Abb. 70) isoliert werden. Im Unterschied zu (**26**) ist hier die *N1*-Position protoniert.



**Abb. 70:** Die Struktur des Kations des zweikernigen Komplexes  $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{N7-GuaH-N9})\text{Pt}(\text{dien})](\text{ClO}_4)_3$  (**27**). Im Vergleich zu (**26**) liegt hier die *N1*-Position protoniert vor.

Experimentell geht man dabei so vor, daß man zunächst – analog zur Bildung von (**26**) –  $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  mit Guanin im Verhältnis 2 : 1 umsetzt. Der pH-Wert wird mit NaOH auf 9.7 eingestellt und die Lösung für 3 Tage bei 50 °C gerührt. Dann bringt man den pH-Wert der Lösung auf 7 und engt die Lösung auf etwa das halbe Volumen ein. Es fällt ein leicht gelblicher Feststoff aus, der abfiltriert und getrocknet wird.

Die Aufnahme des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ergibt in  $\text{D}_2\text{O}$  (pD = 7.0) ein Singulett für das H8-Proton bei 7.62 ppm. Es unterscheidet sich also nicht von der chemischen Verschiebung von (**26**). Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, sollte doch – wie die pD-Abhängigkeit gezeigt hat – der Komplex (**26**) bei pD = 7.0 an der *N1*-Position protoniert vorliegen und von daher mit (**27**) identisch sein.

Im Gegensatz zu Verbindung (**26**) findet man für (**27**) im entsprechenden  $\text{DMSO-}d_6$ -Spektrum eine Resonanz für das *N1*-H-Proton. Außerdem ist insbesondere das H8-Proton um ca. 0.07 ppm tieffeldverschoben, was den Einfluß der Protonierung verdeutlicht. Eine Zusammenstellung der Resonanzen ist in Tab. 10 zu finden.

**Tab. 10:** Zusammenstellung der chemischen Verschiebung der  $^1\text{H}$ -NMR-Resonanzen von  $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{N7-GuaH-N9})\text{Pt}(\text{dien})](\text{ClO}_4)_3$  (**27**) in  $\text{DMSO-}d_6$  in ppm.

	<i>N1</i> -H	H(8)	dien-NH	Gua-NH <sub>2</sub>	dien-NH <sub>2</sub>	dien-CH <sub>2</sub>
$[(\text{dien})\text{Pt}(\text{N7-GuaH-N9})\text{Pt}(\text{dien})](\text{ClO}_4)_3$ ( <b>27</b> )	11.18 (s)	7.67 (s)	7.21 (b)	6.45 (s)	5.89 (b)	3.11- 2.78 (m)

Das zugehörige  $^{195}\text{Pt}$ -NMR-Spektrum in  $\text{D}_2\text{O}$  zeigt zwei Signale bei  $-2844$  und  $-2878$  ppm ( $\text{PtN}_4$ -Umgebung). Die Protonierung der *N1*-Position hat also – wie nicht anders zu erwarten ist – kaum einen Einfluß auf die chemischen Verschiebungen der Platin-Kerne an *N7* und an *N9*.

Durch ein  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -ROESY-Spektrum wird die Koordination über *N7* und *N9* bestätigt. Es zeigt sich ein Crosspeak zwischen dien-NH<sub>2</sub> und dem Guanin-H8 und **kein** Crosspeak zwischen dien-NH<sub>2</sub> und Guanin-NH<sub>2</sub> (notwendig für *N1*- oder *N3*-Koordination).

Neben der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahme (Verhältnis Pt : Cl  $\approx$  2 : 3) ist auch das Ergebnis der Elementaranalyse in Übereinstimmung mit der Formel  $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{N7-Gua-N9})\text{Pt}(\text{dien})](\text{ClO}_4)_3$ , so daß der Komplex als charakterisiert gelten kann.

## 6 Umsetzung von zwei Äquivalenten $[(\text{pmdien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ mit Guanin – Bildung der zweikernigen Spezies $[\text{Pt}_2\text{GuaH}](\text{ClO}_4)_3$

In einem weiteren Versuch soll der sterisch anspruchsvolle Komplex  $(\text{pmdien})\text{Pt}^{\text{II}}$  mit Guanin umgesetzt werden. Ziel ist es hier, einen zu **(27)** analog aufgebauten zweikernigen Komplex zu isolieren. Die Reaktionsbedingungen sollen im neutralen pH-Bereich gehalten werden.

Man setzt zwei Äquivalente  $[(\text{pmdien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  bei pH = 6.0 mit Guanin um. Nach 3 Tagen bei 50 °C wird nicht umgesetztes Guanin abfiltriert. Die verbleibende (leicht gelbe) Lösung wird auf das halbe Volumen eingeeengt. Dabei fällt ein gelber kristalliner Feststoff **(28)** aus, der abfiltriert und getrocknet wird.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erhält man in  $\text{D}_2\text{O}$  ein scharfes Singulett für das Guanin-H8-Proton mit einer chemischen Verschiebung von 7.80 ppm ( $\text{pD} = 7.0$ ). Die Anwesenheit von nur einer – im Vergleich zu freiem Guanin tieffeldverschobenen – H8-Resonanz deutet auf eine saubere Verbindung hin. Daneben erscheint noch ein komplexes Multiplett der  $\text{pmdien-CH}_2$ - und  $\text{pmdien-CH}_3$ -Protonen im Bereich von 3.52 bis 2.58 ppm.

Die in  $\text{DMSO-}d_6$  sehr schlecht lösliche Verbindung zeigt die in Tab. 11 zusammengestellten Resonanzen.

**Tab. 11:** Zusammenstellung der chemischen Verschiebung der  $^1\text{H-NMR}$ -Resonanzen der nach Umsetzung von zwei Äquivalenten  $[(\text{pmdien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  mit Guanin bei pH = 6.0 erhaltenen kristallinen Verbindung **(28)** ( $\text{DMSO-}d_6$ , in ppm).

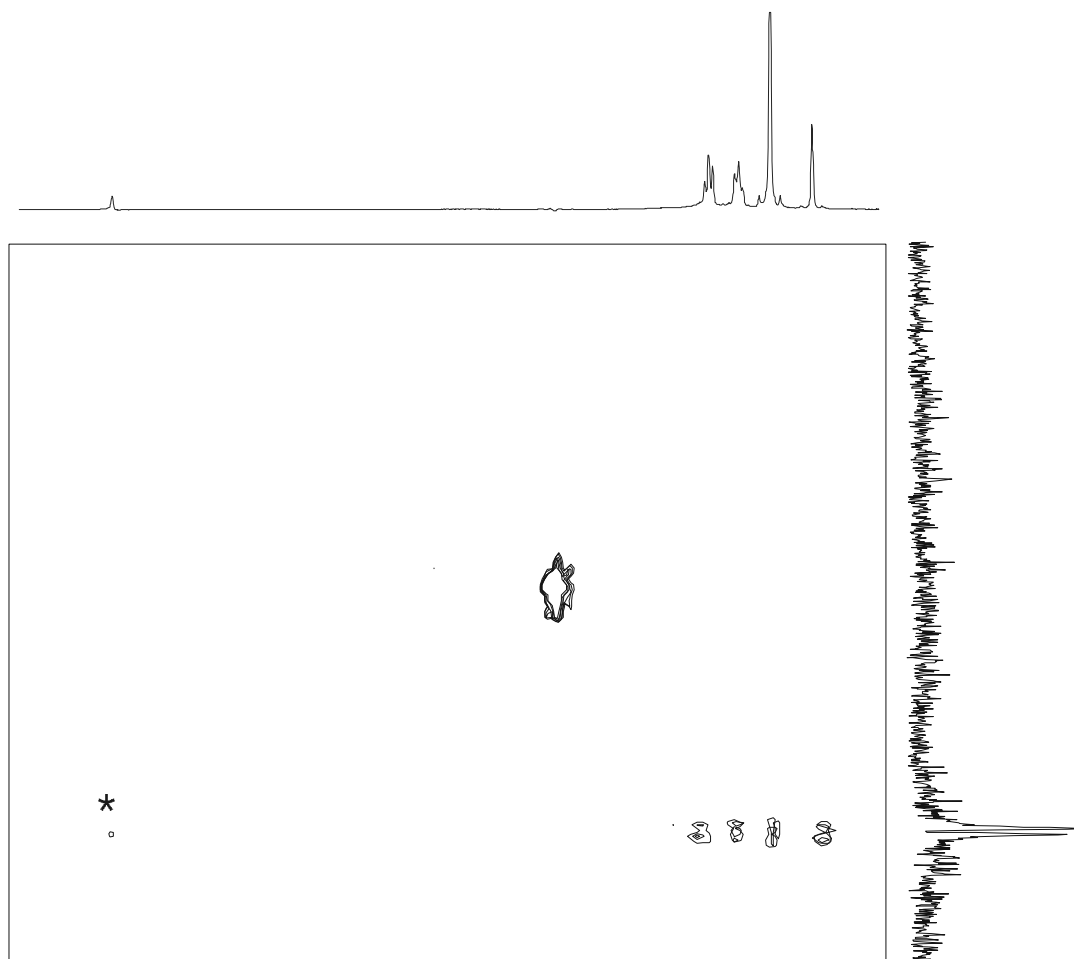
	<i>N1-H*</i>	H(8)	Gua-NH <sub>2</sub>	pmdien
<b>(28)</b>	11.55 (b)	9.03 (s)	7.08 (s)	3.70-2.75 (m)

\* vorläufige Zuordnung

Im Vergleich zum zweikernigen  $(\text{dien})\text{Pt}^{\text{II}}$ -Komplex **(27)** fällt insbesondere die deutliche Tieffeldverschiebung der H8-Resonanz ( $\Delta\delta = 1.36$  ppm) bzw. der Guanin-NH<sub>2</sub>-Gruppe ( $\Delta\delta = 0.63$  ppm) auf. Weiterhin ist auch die dem *N1-H*-Signal zugeordnete Resonanz stark verbreitert. Diese Befunde können – bei gleichen Koordinationsstellen – nicht durch den einfachen Ersatz der dien-Einheit durch die sterisch anspruchsvollere  $\text{pmdien}$ -Einheit erklärt werden.

Das zugehörige  $^{195}\text{Pt}$ -NMR-Spektrum zeigt in  $\text{D}_2\text{O}$  zwei Signale bei  $-2436$  und  $-2455$  ppm ( $\text{PtN}_4$ -Umgebung). Beide Resonanzen sind also im Vergleich zu denen von **(27)** deutlich tieffeldverschoben ( $\Delta\delta = \text{ca. } 400$  ppm). Die Elementaranalyse weist auf einen Komplex der Form  $[\text{Pt}_2\text{GuaH}](\text{ClO}_4)_3$  hin.

Alle bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, daß die hier gewählten neutralen Reaktionsbedingungen und/oder die sterisch anspruchsvollen  $(\text{pmdien})\text{Pt}^{\text{II}}$ -Einheiten zur Bildung eines zweikernigen Platin-Guanin-Komplexes führen, bei dem die Koordination der Platin-Einheiten **nicht** über *N7* und *N9* erfolgen. Zur Klärung der Koordination wird zunächst ein  $^{195}\text{Pt}, ^1\text{H}$ -HMQC-Spektrum (vgl. Abb. 71) aufgenommen.

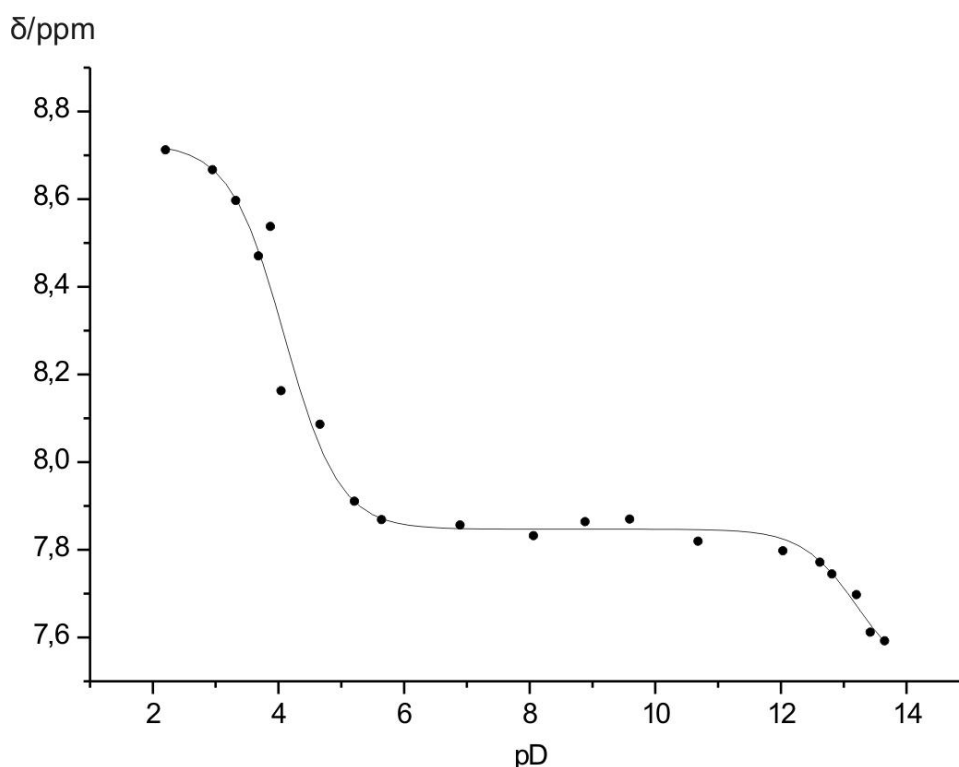


**Abb. 71:** Das  $^{195}\text{Pt}, ^1\text{H}$ -HMQC-Spektrum von **(28)** in  $\text{D}_2\text{O}$ . Das Guanin-H8 koppelt nur mit einem der beiden Platin-Kerne (\*). Somit ist eine Platin-Einheit über *N7* oder *N9* koordiniert. Die Koordination der anderen Platin-Einheit erfolgt vermutlich über *N1*.

Das Spektrum zeigt, daß hier das Guanin-H8-Proton nur mit einem der beiden Platin-Kerne koppelt. Somit ist eine Platin-Einheit über *N7* oder *N9* koordiniert.

Die zweite Platin-Einheit koordiniert über *N1* (oder *N3*), denn nur dann ist aus sterischen Gründen keine Kopplung mit dem Guanin-H8-Proton zu erwarten. Aufgrund der schlechten Löslichkeit kann kein  $^1\text{H},^1\text{H}$ -ROESY-Spektrum in  $\text{DMSO-}d_6$  aufgenommen werden. Ein entsprechendes Spektrum in  $\text{D}_2\text{O}$  würde aufgrund der in diesem Lösungsmittel nicht sichtbaren Signale (H/D-Austausch) keinen Informationsgewinn liefern.

Abschließend wird eine pD-Abhängigkeit der Guanin-H8-Resonanz aufgenommen (vgl. Abb. 72). Dabei sollten sich wegen der unterschiedlichen Koordinationsorte deutlich andere  $\text{pK}_\text{S}$ -Werte ergeben, als es für die Verbindungen **(26)**/**(27)** (Koordination über *N7* und *N9*) der Fall ist.



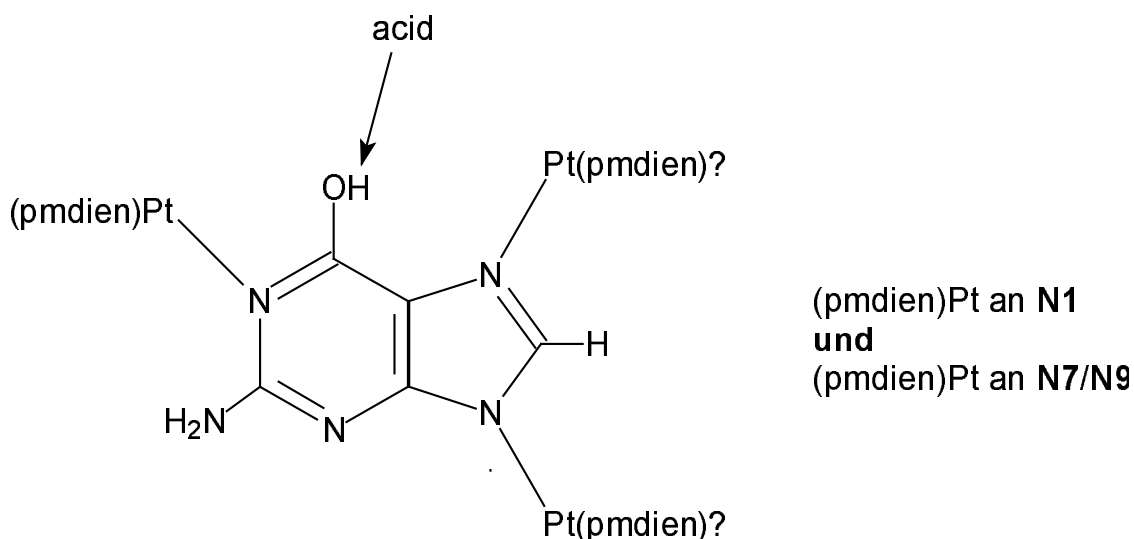
**Abb. 72:** Die Säure-Base-Titrationskurve von **(28)** zur Bestimmung des  $\text{pK}_\text{S}$ -Wertes. Dargestellt ist die chemische Verschiebung von Guanin-H8 in ppm in Abhängigkeit vom pD-Wert.

Die dargestellte Titrationskurve zeigt im pD-Bereich von 2-14 zwei  $\text{pK}_\text{S}$ -Werte. Der erste liegt im Bereich von pD = 4 und der zweite im Bereich von pD = 13. Nach dem Anpassen der Kurve erhält man die für  $\text{H}_2\text{O}$  umgerechneten  $\text{pK}_\text{S}$ -Werte:  $\text{pK}_{\text{S}1}(\text{H}_2\text{O}) = 3.62 \pm 0.08$  und  $\text{pK}_{\text{S}2}(\text{H}_2\text{O}) = 12.40 \pm 0.52$ . Der für  $\text{pK}_{\text{S}2}$  angegebene Fehler ist aufgrund der nur kleinen Anzahl an Datenpunkten relativ groß.



Ein Strukturvorschlag, der im Einklang mit den bisher beschriebenen Ergebnissen liegt, geht von der Annahme einer *N1/N7*- oder *N1/N9*-Koordination aus, wobei die besonderen Schwierigkeiten der Unterscheidung zwischen der *N7*- und *N9*-Koordination bereits beschrieben worden sind (vgl. S. 90).

In beiden Fällen (*N1/N7* bzw. *N1/N9*) könnte sich an *O6* eine OH-Gruppe ausbilden, wobei das zugehörige Proton stark acid sein sollte, was durch den niedrigen  $pK_S$ -Wert bestätigt würde. Die in  $\text{DMSO-}d_6$  zu beobachtende breite Resonanz im Bereich von 11.5 ppm wäre damit dann nicht dem *N1*-H sondern dem *O6*-H zuzuordnen (vgl. Abb. 73).



**Abb. 73:** Ein Strukturvorschlag für Komplex **(28)** der allgemeinen Form  $[\text{Pt}_2\text{GuaH}](\text{ClO}_4)_3$ .

Außerdem steht dieser Strukturvorschlag im Einklang damit, daß der zweite, im stark basischen Bereich liegende  $pK_S$ -Wert, der Amino-Gruppe zugeordnet werden kann.

## 7 Diskussion und Ausblick

Dieses Kapitel behandelt im Rahmen der Untersuchung der Koordinations-eigenschaften von Nucleobasen Wege zur Darstellung und spektroskopischen Charakterisierung von ein- und zweikernigen Platin(II)-Komplexen mit unsubstituiertem Guanin. Dabei wird, ausgehend von der freien Nucleobase und den jeweiligen monofunktionellen (dien)Pt<sup>II</sup>- bzw. (pmdien)Pt<sup>II</sup>-Komplexen, der Einfluß des pH-Wertes und der Edukt-Konzentrationen auf die Bildung der Reaktionsprodukte untersucht.

Die Reaktion von äquimolaren Mengen [(dien)Pt(H<sub>2</sub>O)]<sup>2+</sup> und Guanin in wäßriger Lösung (pH = 4.0) führt zur Bildung der Verbindung [(dien)Pt(GuaH<sub>2</sub>)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O (**24**), die zwar isoliert aber deren Struktur bislang nicht eindeutig geklärt werden kann. Aufgrund der <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Eigenschaften und der ermittelten pK<sub>S</sub>-Werte (6.51 ± 0.01 und 10.53 ± 0.05) lassen sich folgende Strukturaussagen treffen:

- 1) Es wird eine (dien)Pt<sup>II</sup>-Einheit koordiniert.
- 2) Die Koordination erfolgt über *N7* **oder** *N9*.
- 3) Der kationische Komplex hat die Gesamtladung 2+.
- 4) Die pK<sub>S</sub>-Werte für die Deprotonierung sind 6.5 und 10.5 .

Insbesondere die Deprotonierung bei pH = 6.5 (pK<sub>S</sub>-Wert ist um ca. **2.9 log Einheiten** kleiner als im freien Guanin) steht nicht im Einklang mit Ergebnissen, die für einen an *N7* koordinierten Komplex [(dien)Pt(9-EtGH-*N7*)]<sup>2+</sup> (pK<sub>S</sub>-Wert ist um ca. **1.4 log Einheiten** kleiner als im freien 9-EtGH) gefunden werden. Weitergehende Untersuchungen – so führt die analoge Umsetzung von [(pmdien)Pt(H<sub>2</sub>O)]<sup>2+</sup> mit Guanin zum einkernigen Komplex [(pmdien)Pt(GuaH<sub>2</sub>)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (**25**) mit pK<sub>S</sub>-Werten, die um ca. **1.6 log Einheiten** kleiner als im freien Guanin sind – lassen eine Deprotonierung der dien-Einheit vermuten. Andere experimentelle Befunde (wie z. B. pD-abhängige <sup>195</sup>Pt-NMR-Spektren) sprechen allerdings nach wie vor nicht dafür. Die weitergehende Klärung dieses Sachverhaltes bleibt zukünftigen Arbeiten vorbehalten.

Durch Reaktion des  $(\text{dien})\text{Pt}^{\text{II}}$  mit Guanin unter basischen Bedingungen wird insbesondere der Einfluß des pH-Wertes auf die Bildung der an *N1* bzw. *N9* deprotonierten Produkte untersucht. Während der einkernige über *N9* koordinierte Komplex bereits beschrieben ist [109], wird hier die Synthese und spektroskopische Charakterisierung des zweikernigen und zweifach deprotonierten Komplexes  $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{N7-Gua-N9})\text{Pt}(\text{dien})](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  (**26**) beschrieben. Dazu werden zwei Äquivalente  $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  mit Guanin bei  $\text{pH} = 10.0$  umgesetzt. Die zugehörige pD-Abhängigkeit ergibt einen  $\text{pK}_\text{S}$ -Wert von  $8.55 \pm 0.06$  für die *N1*-Position, die somit trotz Deprotonierung durch die zweifache Platin-Koordination im Vergleich zu freiem Guanin ( $\text{pK}_\text{S} = 9.4$ ) leicht acider geworden ist.

Führt man den gleichen Versuch durch, senkt aber den pH-Wert der Reaktionslösung im Anschluß daran auf  $\text{pH} = 7.0$  (also unterhalb des  $\text{pK}_\text{S}$ -Wertes für *N1*), so kann man den entsprechenden an *N1* protonierten Komplex  $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{N7-GuaH-N9})\text{Pt}(\text{dien})](\text{ClO}_4)_3$  (**27**) isolieren.

Nach der Umsetzung von zwei Äquivalenten  $[(\text{pmdien})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  mit Guanin unter neutralen pH-Bedingungen kann man einen zweikernigen Komplex isolieren, dem die allgemeine Formel  $[\text{Pt}_2\text{GuaH}](\text{ClO}_4)_3$  (**28**) zukommt. Hier deuten die experimentellen Befunde darauf hin, daß die Koordination einer Platin-Einheit über *N7* oder *N9* erfolgt, die andere Platin-Einheit aber über *N1* koordiniert ist. Die hierfür ermittelten  $\text{pK}_\text{S}$ -Werte ( $\text{pK}_{\text{S}1}(\text{H}_2\text{O}) = 3.62 \pm 0.08$  und  $\text{pK}_{\text{S}2}(\text{H}_2\text{O}) = 12.40 \pm 0.52$ ) stehen im Einklang mit einem Strukturvorschlag, der von einer *N1/N7*- oder *N1/N9*-Koordination ausgeht. In beiden Fällen könnte sich an *O6* eine OH-Gruppe ausbilden, wobei das zugehörige Proton stark acid sein sollte, was durch den niedrigen  $\text{pK}_\text{S}$ -Wert bestätigt würde. Der entsprechend hohe  $\text{pK}_{\text{S}2}$  wäre dann der Amino-Gruppe zuzuordnen.

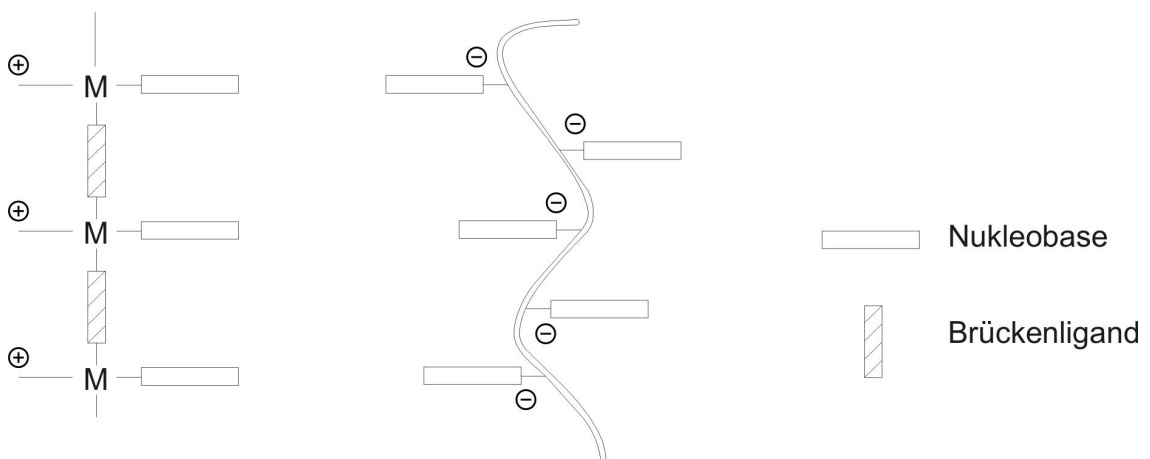
Zusammenfassend kann man feststellen, daß die hier beschriebenen Komplexe vor allem im Hinblick auf ihre  $\text{pK}_\text{S}$ -Werte unerwartete Eigenschaften besitzen. Ein Grund dafür könnte in der Verwendung des dien-Liganden liegen, der zum einen natürlich auch selbst deprotoniert werden kann und zum anderen – vor allem im Hinblick auf mehrkernige Komplexe – sterisch

anspruchsvoll ist (obwohl er senkrecht zur Ebene der Nukleobase steht). Deswegen sollte es Ziel weiterer Untersuchungen sein, andere monofunktionelle Platin(II)-Komplexe (z. B.  $(\text{NH}_3)_3\text{Pt}^{\text{II}}$ ) mit Guanin zur Reaktion zu bringen, um die Säure-Base-Eigenschaften der Reaktionsprodukte mit den hier erhaltenen Ergebnissen zu vergleichen. Bei den in dieser Richtung durchgeführten Versuchen konnten bislang allerdings keine sauberen Verbindungen erhalten werden.

Eine allgemeine Schwierigkeit beim Umgang mit unsubstituiertem Guanin ist die Schwerlöslichkeit in allen gängigen Lösungsmitteln. Dies führt dazu, daß die Verbindung zum Teil nur nach vorheriger Protonierung oder Deprotonierung in Lösung und damit in Kontakt mit dem Reaktionspartner gebracht werden kann. Dadurch werden aber mögliche Koordinationsstellen blockiert bzw. andere bevorzugt.

## Zusammenfassung

Das Hauptziel dieser Arbeit war die Synthese und Charakterisierung kurzer artifizierlicher kationischer Oligonukleotid-Analoga mit Platin(II)-Rückgrat. Eine solche Verbindungsklasse könnte aufgrund ihrer positiven Ladung und der damit verbundenen potentiell hohen Affinität zu den Polyanionen DNA und RNA im Rahmen der *Antigen-* und *Antisense-*Strategie zum Einsatz kommen (vgl. Abb. 74).

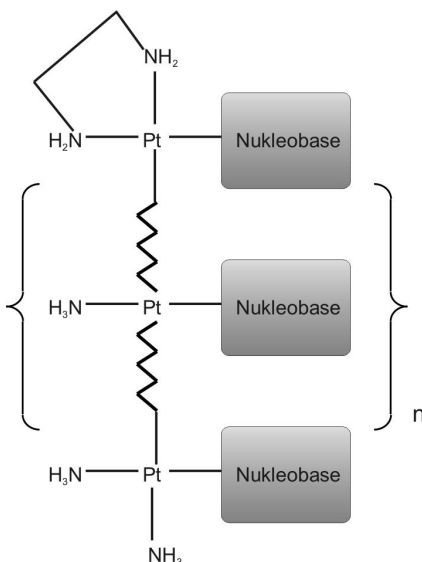


**Abb. 74:** Die schematische Darstellung der Wechselwirkungsmöglichkeit eines artifizierlichen kationischen Oligonukleotids mit den Polyanionen DNA oder RNA.

Ein weiteres Ziel war es, mögliche Brückenliganden zur Verknüpfung der Platin-Nukleobase-Einheiten im Hinblick auf ihre Koordinationschemie zu untersuchen. Weiterhin sollte ein Beitrag geliefert werden zum besseren Verständnis der Platin-Nukleobasen-Chemie, vor allem im Hinblick auf unsubstituiertes Guanin.

Fernziel aller Bemühungen war es, einen besseren Einblick in die Koordinationschemie des Platin(II) zu bekommen, um vielfältige Werkzeuge zum Aufbau oligomerer (d. h. durch Linker-Moleküle verbrückter) Platin-Nukleobase-Einheiten zur Verfügung zu haben. Von besonderem Interesse war dabei immer die Steuerung des Koordinationsortes.

Der Aufbau der Oligonukleotid-Analoga kann dabei auf drei Grundbausteine zurückgeführt werden: *Cisplatin*-Einheiten als Endglieder, N-haltige Brückenliganden und *Transplatin*-Einheiten als Mittelstücke (vgl. Abb. 75).



**Abb. 75:** Struktureller Aufbau der artifiziellen Oligonukleotid-Analoga aus *Cisplatin*-Einheiten als Endstücke, N-haltigen Brückenliganden und *Transplatin*-Einheiten als Mittelstücke.

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten (und als Endglieder geeigneten) *Cisplatin*-Einheiten enthielten Thyminat-Anionen als Vertreter der Pyrimidinbasen sowie die Modellnucleobase 9-Ethylguanin als Vertreter der Purinbasen. Wichtig war dabei immer, daß die Koordination der Platin-Einheit so erfolgte, daß die gebundenen Nucleobasen ihre Watson-Crick- und/oder Hoogsteen-Seiten für eine Assoziation mit natürlichen Oligonucleotiden weiterhin zur Verfügung stellen können. Die entsprechenden Komplexe waren  $\text{enPt}(\text{TH-N1})\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**1**) bzw.  $\text{cis}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtGH-N7})\text{Cl}]\text{Cl}$  (**4**).

Bei den *Transplatin*-Einheiten gelang die Synthese von  $\text{trans}[(\text{NH}_3)\text{Pt}(9\text{-EtGH-N7})_2\text{I}_2]$  (**5**) in guter Ausbeute. Dagegen konnten die auf Thyminat basierenden Komplexe  $\text{trans-NH}_4[(\text{NH}_3)\text{Pt}(\text{TH-N1})_2\text{I}_2]$  (**6**) bzw.  $\text{trans-K}_2[\text{Pt}(\text{TH-N1})_2\text{I}_2]$  (**7**) nur in sehr geringen Ausbeuten erhalten werden.

Von den hier getesteten Brückenmolekülen (Ethylendiamin, 4,4'-Bipyridin, 4,4'-Azopyridin, Pyrazin) stellten sich insbesondere die Heterocyclen als erfolgversprechend heraus, wenngleich beim Ethylendiamin – obwohl keine reine Verbindung isoliert werden konnte – die NMR-Befunde auch auf eine

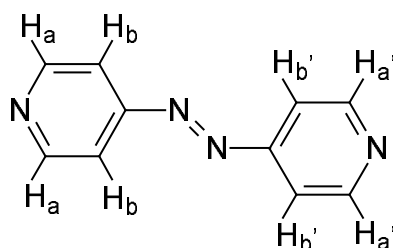
Eignung als Verbindungsglied hindeuten. Beim 4,4'-Bipyridin gelang die Synthese von  $[\text{enPt}(\text{TH-}N1)(\text{bipy})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**12**) und  $\text{trans}-[(\text{NH}_3)\text{Pt}(9\text{-EtGH-}N7)(\text{bipy})_2]_2$  (**13**), die als wichtige Bausteine für die Synthese längererkettiger Oligonukleotide dienen können.

Schließlich führte die Verwendung von 4,4'-Azopyridin zur Synthese eines platinmodifizierten Dinukleotids,  $\{[\text{enPt}(\text{TH-}N1)]_2(\mu\text{-azpy})\}(\text{NO}_3)_2$  (**14**), in dem zwei *Cisplatin*-Einheiten direkt miteinander verknüpft wurden.

Als besonders geeignet hat sich Pyrazin erwiesen. So gelang hier – neben der Synthese der dinuklearen Verbindung  $\{[\text{enPt}(\text{TH-}N1)]_2(\mu\text{-pz-}N1,N4)\}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  (**16**) und des *Transplatin*-Komplexes  $\text{trans}-[(\text{NH}_3)\text{Pt}(9\text{-EtGH-}N7)(\text{pz})_2]_2$  (**17**) – der Aufbau eines Trinukleotid-Analogons  $[\text{en}(\text{TH-}N1)\text{Pt}(\mu\text{-pz})\text{Pt}(\text{NH}_3)(9\text{-EtGH-}N7)(\mu\text{-pz})\text{Pt}(\text{TH-}N1)\text{en}](\text{NO}_3)_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$  (**18**).

Dieses Beispiel, in dem zum ersten Mal zwei *Cisplatin*-Einheiten und eine *Transplatin*-Einheit miteinander verknüpft werden konnten, zeigt, daß die eingeschlagene Synthesestrategie erfolgversprechend ist. Die Ausweitung auf Tetra-, Penta- und sogar Oligomere erscheint möglich.

Das zweite Kapitel der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich mit dem potentiellen Brückenliganden 4,4'-Azopyridin (vgl. Abb. 76), zu dem bislang im Hinblick auf seine Koordinationschemie in Komplexen mit  $d^8$  Metall-Ionen keine Informationen vorlagen.



**Abb. 76:** Die schematische Darstellung der Struktur und das Numerierungsschema von *trans*-4,4'-Azopyridin.

Die Protonierungs-/Deprotonierungsgleichgewichte wurden anhand pD-abhängiger  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren untersucht. Dabei erhielt man  $\text{pK}_S$ -Werte von  $2.94 \pm 0.04$  für  $\text{pK}_{S1}$  (zweifache Protonierung) und  $4.15 \pm 0.05$  für  $\text{pK}_{S2}$  (einfache Protonierung). Es konnte nicht geklärt werden, wo sich die

Protonierungsorte im Molekül befinden. Neben einer Protonierung am Ringstickstoff besteht die Möglichkeit der Protonierung an den Stickstoffen der Azo-Gruppe.

Die Koordinationseigenschaften wurden u. a. anhand der Reaktion mit den monofunktionellen Komplexen  $(\text{dien})\text{M}^{\text{II}}$  ( $\text{M} = \text{Pt}; \text{Pd}$ ) untersucht. Dabei konnten sowohl der einkernige Komplex  $[(\text{dien})\text{Pt}(4,4'\text{-Azpy})](\text{NO}_3)_2$  (**19**) wie auch die zweikernigen Komplexe  $[(\text{dien})\text{M}(\mu\text{-}4,4'\text{-Azpy})\text{M}(\text{dien})]^{4+}$  (**20**) und (**20'**) (NMR-Maßstab) nachgewiesen und charakterisiert werden. Die Palladium-Verbindung unterscheidet sich nur geringfügig in den chemischen Verschiebungen vom analog aufgebauten Platin-Komplex.

Bei der Umsetzung mit zwei Äquivalenten  $[(\text{pmdien})\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  konnten schließlich Einkristalle des zweikernigen Komplexes  $[(\text{pmdien})\text{Pd}(\mu\text{-}4,4'\text{-Azpy})\text{Pd}(\text{pmdien})](\text{ClO}_4)_4$  (**21**) erhalten werden. Von besonderem Interesse war hier der Metall-Metall-Abstand von ca. 13 Å im Hinblick auf die potentielle Anwendung als Brückenligand. Unter der Annahme, daß die zum Metall-Rückgrat senkrecht stehenden Nukleobasen einen ähnlichen Abstand voneinander besitzen, sollte eine Wechselwirkung mit jeder dritten oder vierten Nukleobase der natürlichen Nukleinsäuren möglich sein.

Die hier beschriebenen Untersuchungen zeigen, daß die  $N1$  und  $N1'$ -Positionen des 4,4'-Azopyridins in der Lage sind, eine ausreichend starke Bindung von Platin(II)/Palladium(II) an beiden Enden des Liganden zu ermöglichen.

Im dritten Kapitel wird die Reaktion von Platin(II)-Komplexen mit unsubstituiertem Guanin in Abhängigkeit von den Eduktkonzentrationen und vom pH-Wert beschrieben. Während zahlreiche Untersuchungen zur Koordination von Platin(II)-Elektrophilen mit alkylierten Modellnukleobasen (wie 9-Ethylguanin) bekannt sind, ist die (vielfältigere) Koordinationschemie der freien Nukleobasen relativ wenig erforscht.

Die Versuche wurden mit den monofunktionellen Platin-Komplexen  $(\text{dien})\text{Pt}^{\text{II}}$  und  $(\text{pmdien})\text{Pt}^{\text{II}}$  durchgeführt. Dabei konnten – in Abhängigkeit vom pH-Wert



und von den Eduktkonzentrationen – die nachfolgend beschriebenen Komplexe synthetisiert werden:

1) (dien)Pt<sup>II</sup> + Guanin (1 : 1; Reaktion bei pH = 4.0)

Es entstand ein einkerniger Komplex mit Koordination über *N7* oder *N9* und der Gesamtladung 2+.

Für den Komplex konnten „ungewöhnlich“ niedrige pK<sub>S</sub>-Werte (pK<sub>S1</sub> = 6.51 ± 0.01 und pK<sub>S2</sub> = 10.53 ± 0.05) ermittelt werden. Eine mögliche Erklärung könnte in der Deprotonierung des dien-Liganden zu finden sein, was aber teilweise im Widerspruch zu anderen Versuchsergebnissen (z. B. pD-Abhängigkeit der <sup>195</sup>Pt-NMR-Resonanz) steht.

2) (dien)Pt<sup>II</sup> + Guanin (2 : 1; Reaktion bei pH = 10.0)

Es entstand ein zweikerniger Komplex mit Koordination über *N7* und *N9* und der Gesamtladung 2+ ( $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{N7-Gua-N9})\text{Pt}(\text{dien})](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  (**26**)).

Die zugehörige pD-Abhängigkeit ergab einen pK<sub>S</sub>-Wert von 8.55 ± 0.06 für die *N1*-Position, die somit trotz vorheriger Deprotonierung durch die zweifache Platin-Koordination im Vergleich zu freiem Guanin (pK<sub>S</sub> = 9.4) leicht acider geworden ist.

3) (dien)Pt<sup>II</sup> + Guanin (2 : 1; Reaktion bei pH = 10.0; anschließend pH = 7.0)

Es gelang durch Absenken des pH-Wertes unterhalb des pK<sub>S</sub>-Wertes den zu (**26**) analog aufgebauten, aber an *N1* protonierten Komplex  $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{N7-GuaH-N9})\text{Pt}(\text{dien})](\text{ClO}_4)_3$  (**27**) isolieren.

4) (pmdien)Pt<sup>II</sup> + Guanin (2 : 1; Reaktion bei pH = 6.0)

Hier konnte ein zweikerniger Komplex isoliert werden, bei dem die Koordination einer Platin-Einheit über *N7* oder *N9* erfolgt und die andere Platin-Einheit über *N1* koordiniert ist. Dem Komplex konnte die allgemeine Formel  $[\text{Pt}_2\text{GuaH}](\text{ClO}_4)_3$  (**28**) zugeordnet werden.

Der ungewöhnlich niedrige pK<sub>S</sub>-Wert von 3.62 ± 0.08 könnte durch die Deprotonierung einer stark aciden OH-Gruppe an Guanin-O6 (Keto-Enol-Tautomerie) erklärt werden.

Die hier dargestellten ein- und zweikernigen Platin-Guanin-Komplexe besitzen vor allem im Hinblick auf ihre Säure-Base-Eigenschaften unerwartete Eigenschaften. Um einen Einfluß des dien-Liganden auszuschließen, sollten

im Rahmen zukünftiger Arbeiten andere monofunktionelle Platin-Einheiten Verwendung finden.

Als besonders schwierig stellte sich die NMR-spektroskopische Unterscheidung zwischen einer Koordination über *N7* und einer über *N9* heraus. Einen möglichen Ausweg stellt hier vielleicht die Isotopenmarkierung dar.

## C) Experimenteller Teil

### 1 Analysen und Meßmethoden

#### 1.1 NMR-Spektren

Eindimensionale NMR-Spektren wurden an den FT-NMR-Geräten AC 200 (200.13 MHz), DPX 300 (300.13 MHz) und DRX 400 (400.13 MHz) der Fa. Bruker bzw. an den Geräten Mercury 200 (200.13 MHz) und INOVA 600 (600.13 MHz) der Fa. Varian. Die Proben wurden in D<sub>2</sub>O, DMSO-*d*<sub>6</sub> bzw. DMF-*d*<sub>7</sub> als Lösungsmittel vermessen. Als interner Standard dienten Natrium-3-(trimethylsilyl)propansulfonat (TSP,  $\delta = 0$  ppm bezüglich TMS) für die Messungen in D<sub>2</sub>O und Tetramethylsilan (TMS) für die Messungen in DMF-*d*<sub>7</sub>. <sup>195</sup>Pt-NMR- sowie <sup>1</sup>H, <sup>195</sup>Pt-HMQC-Spektren wurden bei 42.95 MHz am Bruker AC 200 aufgenommen. Als externer Standard diente Natriumhexachloroplatinat ( $\delta = 0$  ppm). Im allgemeinen fand eine Unterdrückung des H<sub>2</sub>O-Signals durch Vorsättigung der Resonanzfrequenz bei den in D<sub>2</sub>O gemessenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren statt.

Die zweidimensionalen <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-ROESY- und <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-COSY-Spektren wurden am DRX 400 oder am INOVA 600 aufgenommen. Eindimensionale NOESY-Spektren wurden ausschließlich am INOVA 600 aufgenommen. Die Mischzeiten lagen zwischen 300 und 1500 ms.

#### 1.2 FT-IR-Spektren

Die FT-IR-Spektren wurden an einem FT-IR-Spektrometer der Fa. Bruker (Modell IFS-28) im Wellenzahlenbereich von 4000 cm<sup>-1</sup> bis 200 cm<sup>-1</sup> aufgenommen. Als Laser diente ein He-Ne-Laser mit einer Wellenlänge von  $\lambda = 633$  nm. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit dem Programm Opus, Version 2.0 (Fa. Bruker).

In allen Fällen wurden KBr-Preßlinge verwendet.

### 1.3 Elementaranalysen

Der Gehalt an Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff wurde an einem Elemental Analyser CHNS-932 der Fa. Leco bzw. dem Modell der Fa. Carlo Erba Strumentazione ermittelt.

### 1.4 Rasterelektronenmikroskopie

Die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden am Stereoscan 360 der Fa. Cambridge Instruments durchgeführt. Zur Auswertung diente ein EDX-System der Fa. Link.

### 1.5 Röntgenstrukturanalysen

Die Einkristall-Röntgenstrukturanalysen wurden von Herrn Dipl.-Chem. Michael Willermann an einem Nonius Kappa CCD Diffraktometer durchgeführt.

### 1.6 pH-/pD-Wert-Bestimmungen

Der pH-Wert wässriger Lösungen wurde an einem pH-Meter der Fa. Metrohm (Typ 632) bestimmt. Durch Addition von 0.4 pH-Einheiten zu den am pH-Meter gemessenen Werten ( $\text{pH}^*$ ) wurden entsprechende pD-Werte in  $\text{D}_2\text{O}$  erhalten ( $\text{pD} = \text{pH}^* + 0.4$ ) [112].

### 1.7 $\text{pK}_S$ -Wert-Bestimmung

Sowohl die potentiometrischen als auch die  $^1\text{H}$ -NMR-Titrations lieferten als Ergebnis zunächst eine zweidimensionale Auftragung einer gemessenen Variablen (pH-Wert bzw. chemische Verschiebung) gegen eine festgelegte

Größe (Basenverbrauch bzw. pD-Wert), von der sie abhängt. Die zu bestimmenden Konstanten lassen sich durch Anpassung (Fitting) der experimentell erhaltenen Kurven an eine theoretische Funktion ermitteln. Hierbei wurde die Methode der kleinsten Fehlerquadrate (= least squares) mit Hilfe des Computerprogramms NMR-Fit verwendet.

Durch Auftragung der chemischen Verschiebungen gegen den pD-Wert ergeben sich sigmoidale Titrationskurven mit einem Wendepunkt bei  $pD = pK_s$  ( $D_2O$ ). Die entsprechenden  $pK_s$ -Werte in  $H_2O$  können daraus über den Zusammenhang  $pK_s (D_2O) = 1.015 * pK_s (H_2O) + 0.45$  [113,114] berechnet werden.

## 2 Allgemeine Arbeitstechniken und Chemikalien

### 2.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Die durchgeführten Umsetzungen wurden, sofern nicht anders angegeben, in geschlossenen Reaktionsgefäßen (Glaskolben oder Eppendorfgefäße) durchgeführt. Das Einengen der Lösungen erfolgte im Stickstoff-Strom oder an Luft.  $^1H$ -NMR-Reaktionen wurden in Eppendorfgefäßen oder direkt im NMR-Röhrchen durchgeführt.

Reaktionen mit Silbersalzen wurden stets unter Lichtschutz gehandhabt. Die Kristallisation der Komplexverbindungen erfolgte durch langsames Eindunsten bei RT oder 4 °C. Das als Lösungsmittel verwendete Wasser wurde über einen Mischbettvollentsalzer der Fa. Seradest (Modell SD 1100) deionisiert. Dimethylformamid wurde nach Literaturvorschrift [115] gereinigt und über einem Molekularsieb 4 Å getrocknet. Alle weiteren Lösungsmittel waren handelsübliche p.a. Produkte.

## 2.2 Ausgangsverbindungen

Kaliumtetrachloroplatinat wurde von der Fa. Heraeus bezogen. 9-Ethylguanin stammte von der Fa. Chemogen, Konstanz. *cis*- $[(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}_2]$  wurde nach Literaturvorschrift [116] dargestellt und zusätzlich aus 0.1 M HCl umkristallisiert, *cis*- $[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{PtCl}_2]$  wurde in Anlehnung an [116] unter Verwendung einer 8 M Methylaminlösung hergestellt. Das Produkt wurde aus 0.1 M HCl umkristallisiert. *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}_2]$  wurde nach der Methode von Kauffman und Cowan hergestellt [117], *trans*- $[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{PtCl}_2]$  ließ sich nach Literatur [118] darstellen. Die Komplexe  $[(\text{dien})\text{PtI}]\text{I}$  und  $[(\text{pmdien})\text{PtCl}]\text{ClO}_4$  wurden nach Literaturvorschrift [119] synthetisiert. Das Palladium-Analogon  $[(\text{dien})\text{PdI}]\text{I}$  ließ sich nach Literatur [120] darstellen.

Kaliumthyminat und Kaliumuracilat wurden nach Literaturvorschrift [121] dargestellt. Die Darstellung von 4,4'-Azopyridin erfolgte in Anlehnung an [122] nach zweimaliger säulenchromatographischer Trennung über Aluminiumoxid.

### 3 Präparative Vorschriften

#### 3.1 enPt(TH-N1)Cl (1)

Zu einer Suspension von 1.630 g (5 mmol) enPtCl<sub>2</sub> in 80 ml wasserfreiem DMF gibt man 0.832 g (4.9 mmol) festes AgNO<sub>3</sub> und läßt 40 h bei RT im Dunkeln rühren. Das AgCl wird abfiltriert und die Lösung mit 0.819 g (5 mmol) Kaliumthyminat versetzt. Die Suspension wird 3 d bei RT gerührt. Das grau-weiße DMF-Addukt wird abfiltriert und das gelbe Filtrat verworfen. Das Produkt wird 2 h in 80 ml 0.01 M HCl gerührt, wobei sich der Feststoff langsam von grau-weiß nach klar-weiß verfärbt. Der weiße Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Die Reinheit wird <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch geprüft.

Ausbeute: 0.980 g (47.2 % d. Th.)

Elementaranalyse: C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>PtCl (M = 415.7 g/mol)

gef.: C 19.9 %                      H 3.3 %                      N 13.5 %

ber.: C 20.2 %                      H 3.2 %                      N 13.5 %

#### 3.2 *cis*-[(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Pt(TH-N1)Cl] · H<sub>2</sub>O (2)

Zu einer Suspension von 0.549 g (1.829 mmol) *cis*-[(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>] in 45 ml wasserfreiem DMF läßt man unter Rühren im Dunkeln über 4 h bei RT eine Lösung von 0.304 g (1.792 mmol) AgNO<sub>3</sub> in 75 ml DMF zutropfen und lagert das Gemisch über Nacht bei 4 °C. Das AgCl wird abfiltriert und die gelbe Lösung mit 0.300 g (1.829 mmol) Kaliumthyminat versetzt, wobei sich zunächst nicht alles löst. Nach 3 d Rühren bei RT wird etwas ausgefallenes Platin abfiltriert und die klargelbe Lösung am RV (i. Vak.) zur Trockne eingedampft. Man erhält ein hellbraunes Pulver, das aus etwa 100 ml H<sub>2</sub>O bei 90 °C umkristallisiert wird. Der verbleibende grau-weiße Feststoff wird getrocknet. Die Reinheit wird <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch geprüft.

Ausbeute: 0.428 g (57.4 % d. Th.)

Elementaranalyse:  $C_5H_{11}N_4O_2PtCl \cdot H_2O$  (M = 407.5 g/mol)

gef.: C 15.1 %                    H 3.1 %                    N 13.6 %

ber.: C 14.7 %                    H 3.2 %                    N 13.7 %

### 3.3 *cis*- $[(NH_3)_2Pt(UH-N1)Cl] \cdot 1/2 H_2O$ (**3**)

Zu einer Suspension von 0.629 g (2.096 mmol) *cis*- $[(NH_3)_2PtCl_2]$  in 50 ml wasserfreiem DMF läßt man unter Rühren im Dunkeln über 4 h bei RT eine Lösung von 0.348 g (2.049 mmol)  $AgNO_3$  in 75 ml DMF zutropfen und lagert das Gemisch über Nacht bei 4 °C. Das  $AgCl$  wird abfiltriert und die gelbe Lösung wird mit 0.333 g (2.096 mmol) Kaliumuracilat  $\cdot 1/2 H_2O$  versetzt, wobei sich zunächst nicht alles löst. Nach 3 d Rühren bei RT wird etwas ausgefallenes Platin abfiltriert und die klargelbe Lösung am RV (i. Vak.) zur Trockne eingedampft. Man erhält ein hellgraues Pulver, das aus etwa 100 ml  $H_2O$  bei 90 °C umkristallisiert wird. Der verbleibende grau-weiße Feststoff wird getrocknet. Die Reinheit wird  $^1H$ -NMR-spektroskopisch geprüft.

Ausbeute: 0.410 g (50.9 % d. Th.)

Elementaranalyse:  $C_4H_9N_4O_2PtCl \cdot 1/2 H_2O$  (M = 384.7 g/mol)

gef.: C 12.8 %                    H 2.5 %                    N 14.4 %

ber.: C 12.5 %                    H 2.6 %                    N 14.6 %

### 3.4 *cis*- $[(NH_3)_2Pt(9-EtGH)Cl]Cl$ (**4**)

0.900 g (3 mmol) *cis*- $[(NH_3)_2PtCl_2]$  und 0.537 g (3 mmol) 9-EtGH werden in 45 ml  $H_2O$  suspendiert und 48 h bei 40 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT abgekühlt und ein weiß-gelber Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wird mit 3 ml DMF gewaschen, bis die gelbliche Färbung verschwunden ist. Der weiße Feststoff wird getrocknet. Die Reinheit wird  $^1H$ -NMR-spektroskopisch geprüft.

Ausbeute: 0.934 g (65.0 % d. Th.)



Elementaranalyse:  $C_7H_{15}N_7OPtCl_2$  (M = 479.2 g/mol)

gef.: C 17.7 %                      H 3.3 %                      N 20.3 %

ber.: C 17.5 %                      H 3.2 %                      N 20.5 %

### 3.5 *trans*- $[(NH_3)Pt(9-EtGH-N7)]_2$ (**5**)

0.150 g (0.313 mmol) (**4**) werden in 150 ml  $H_2O$  suspendiert. Dazu gibt man 0.208 g (1.253 mmol) Kaliumiodid, gelöst in 10 ml  $H_2O$ . Durch die Zugabe von 1 M  $HNO_3$  wird der pH-Wert der Lösung auf 2 eingestellt. Nach 4 d Rühren bei 40 °C wird die bräunliche Lösung am RV auf etwa 50 ml eingengt, wobei ein brauner Feststoff ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Die Reinheit wird  $^1H$ -NMR-spektroskopisch geprüft.

Ausbeute: 0.085 g (42.1 % d. Th.)

Elementaranalyse:  $C_7H_{12}N_6OPtI_2$  (M = 645.1 g/mol)

gef.: C 12.5 %                      H 2.0 %                      N 12.7 %

ber.: C 13.0 %                      H 1.9 %                      N 13.0 %

### 3.6 *trans*- $NH_4[(NH_3)Pt(TH-N1)]_2$ (**6**)

0.150 g (0.368 mmol) (**2**) werden in 100 ml  $H_2O$  suspendiert. Dazu gibt man 0.244 g (1.472 mmol) Kaliumiodid, gelöst in 10 ml  $H_2O$ . Durch die Zugabe von 1 M  $HClO_4$  wird der pH-Wert der Lösung auf 2 eingestellt. Nach 4 d Rühren bei 40 °C wird die leicht bräunliche Lösung am RV auf etwa 10 ml eingengt, wobei ein kristalliner Feststoff ausfällt. Die farblosen und orangebraunen Kristalle werden abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung der farblosen Kristalle deutet auf schwerlösliches Kaliumperchlorat hin. Die Reinheit der orangebraunen Kristalle wird durch eine Röntgenkristallstruktur und  $^1H$ -NMR-spektroskopisch bestätigt.

Ausbeute: 0.015 g (6.9 % d. Th.)

Elementaranalyse:  $C_5H_{12}N_4O_2PtI_2$  ( $M = 609.1 \text{ g/mol}$ )

gef.: C 9.9 %                      H 2.2 %                      N 9.4 %

ber.: C 9.9 %                      H 2.0 %                      N 9.2 %

### 3.7 *trans*- $K_2[Pt(TH-N1)_2I_2]$ (**7**)

Zu einer Lösung von 0.415 g (1 mmol)  $K_2PtCl_4$  und 0.664 g (4 mmol) Kaliumiodid in 50 ml wasserfreiem DMF gibt man unter Rühren bei 30 °C langsam eine Suspension von 0.377 g (2.3 mmol) Kaliumthyminat in 50 ml DMF. Die Suspension wird 3 d bei 30 °C weitergerührt. Dann wird etwas ausgefallenes  $PtI_2$  entfernt und die Lösung am RV (i. Vak.) zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende rotbraune Feststoff wird in wenig Wasser aufgenommen, wobei ein Teil ungelöst bleibt. Man filtriert und lagert die Lösung mehrere Tage bei 4 °C. Man kann einen orange-braunen Feststoff abfiltrieren, dessen Reinheit  $^1H$ -NMR-spektroskopisch geprüft wird.

Ausbeute: 0.033 g (4.3 % d. Th.)

Elementaranalyse:  $C_{10}H_{10}N_4O_4PtI_2K_2$  ( $M = 777.3 \text{ g/mol}$ )

gef.: C 15.8 %                      H 1.4 %                      N 7.5 %

ber.: C 15.5 %                      H 1.3 %                      N 7.2 %

### 3.8 Umsetzung von Ethylendiamin mit (**5**) im NMR-Maßstab

In einem Eppendorfgefäß mit 1 ml  $D_2O$  werden 19.6 mg (0.062 mmol) Ethylendiammoniumdiiodid gelöst. Dazu gibt man zwei Äquivalente einer NaOD-Lösung. Die farblose und klare Lösung wird mit 40.0 mg (0.062 mmol) (**5**) versetzt und die Suspension 3 d bei 40 °C gerührt. Der in  $D_2O$  unlösliche Feststoff wird abzentrifugiert und in  $DMSO-d_6$   $^1H$ -NMR-spektroskopisch untersucht. Die  $^1H$ -NMR-spektroskopische Untersuchung des klaren Zentrifugats zeigt nur die Resonanzen des Ethylendiamins.

### 3.9 [enPt(TH-*N1*)(bipy)]NO<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O (**12**)

Zu einer Suspension von 0.300 g (0.722 mmol) (**1**) in 50 ml H<sub>2</sub>O gibt man 0.120 g (0.708 mmol) AgNO<sub>3</sub> und rührt 1 d bei RT im Dunkeln. Das AgCl wird abfiltriert und die leicht gelbe Lösung mit 0.113 g (0.722 mmol) 4,4'-bipy versetzt. Man rührt die Lösung 2 d bei 40 °C, kühlt dann auf RT ab und engt die klare Lösung am RV auf etwa 20 ml ein. Die verbleibende gelbe Lösung wird bei RT in einer Kristallisierschale gelagert. Nach einem Tag bilden sich feine Kristallnadeln, die abfiltriert und getrocknet werden. Die Reinheit wird <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch geprüft.

Ausbeute: 0.170 g (38.4 % d. Th.)

Elementaranalyse: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>Pt · H<sub>2</sub>O (M = 616.5 g/mol)

gef.: C 33.2 %                      H 3.9 %                      N 15.6 %

ber.: C 33.1 %                      H 3.8 %                      N 15.9 %

### 3.10 *trans*-[(NH<sub>3</sub>)Pt(9-EtGH-N7)(bipy)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (13)

19.8 mg (0.031 mmol) (5) und 9.6 mg (0.062 mmol) 4,4'-bipy werden in 10 ml DMF gelöst. Die klargelbe Lösung wird 3 d bei 50 °C gerührt und dann am RV (i. Vak.) zur Trockne eingengt. Der verbleibende leicht gelbe Feststoff wird in wenig Wasser aufgenommen und bei 4 °C gelagert. Nach 4 d fallen gelbe Kristallnadeln aus, die abfiltriert und getrocknet werden. Die Reinheit wird <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch (Lösungsmittel: DMF-*d*<sub>7</sub>) geprüft.

Ausbeute: 0.012 g (41.0 % d. Th.)

Elementaranalyse: C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>10</sub>OPt<sub>2</sub> (M = 957.5 g/mol)

gef.:	C 33.8 %	H 3.1 %	N 14.6 %
ber.:	C 33.9 %	H 3.0 %	N 14.6 %

### 3.11 {[enPt(TH-N1)]<sub>2</sub>(μ-Azpy)}(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (14)

Zu einer Suspension von 0.300 g (0.722 mmol) (1) in 50 ml H<sub>2</sub>O gibt man 0.120 g (0.708 mmol) AgNO<sub>3</sub> und rührt 1 d bei RT im Dunkeln. Das AgCl wird abfiltriert und die leicht gelbe Lösung mit 0.133 g (0.722 mmol) 4,4'-Azpy versetzt. Man rührt die orangefarbene Suspension 2 d bei 40 °C, kühlt dann auf RT ab und filtriert nicht umgesetztes 4,4'-Azpy ab. Am RV wird die Lösung (orange) auf etwa 20 ml eingengt. und bei RT in einer Kristallisierschale gelagert. Nach wenigen Stunden fällt weiteres nicht umgesetztes 4,4'-Azpy aus (nachgewiesen über ein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum). Nach 2 d fällt ein ebenfalls orangerot gefärbtes amorphes Pulver aus, das abfiltriert und getrocknet wird. Die Reinheit wird <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch geprüft.

Ausbeute: 0.126 g (32.7 % d. Th.)

Elementaranalyse: C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>14</sub>O<sub>10</sub>Pt<sub>2</sub> (M = 1068.8 g/mol)

gef.:	C 27.4 %	H 3.1 %	N 18.7 %
ber.:	C 27.0 %	H 3.2 %	N 18.4 %

### 3.12 {[enPt(TH-N1)]<sub>2</sub>(μ-pz-N1,N4)}(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O (**16**)

Zu einer Suspension von 0.141 g (0.339 mmol) (**1**) in 10 ml H<sub>2</sub>O gibt man 0.056 mg (0.330 mmol) AgNO<sub>3</sub> und rührt 1 d bei 40 °C im Dunkeln. Das AgCl wird abfiltriert und das gelbbraune Filtrat mit 0.014 g (0.169 mmol) Pyrazin versetzt. Die Lösung wird 3 d bei 40 °C gerührt, wobei sie sich zunehmend gelb färbt. Dann wird die gelbe Lösung in einer Kristallisierschale bei RT unter Luftabschluß gelagert. Nach 10 d bildet sich ein feinkristalliner, gelber Niederschlag, der abfiltriert und getrocknet wird. Die Reinheit wird <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch geprüft.

Ausbeute: 0.110 g (64.8 % d. Th.)

Elementaranalyse: C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>12</sub>O<sub>10</sub>Pt<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O (M = 1000.7 g/mol)

gef.: C 21.4 %                      H 3.4 %                      N 16.6 %

ber.: C 21.6 %                      H 3.4 %                      N 16.8 %

### 3.13 *trans*-[(NH<sub>3</sub>)Pt(9-EtGH-N7)(pz)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> I<sub>2</sub> (**17**)

Eine Suspension von 0.085 g (0.132 mmol) (**5**) in 15 ml H<sub>2</sub>O wird mit 0.021 g (0.264 mmol) Pyrazin versetzt und bei 40 °C gerührt. Nach 2 h färbt sich die Suspension leicht gelb und es fällt ein braungelber Feststoff aus, der abfiltriert und mit etwas Wasser und Methanol gewaschen wird. Die Reinheit wird <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch geprüft.

Ausbeute: 0.110 g (64.8 % d. Th.)

Elementaranalyse: C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>10</sub>OPtI<sub>2</sub> (M = 805.3 g/mol)

gef.: C 22.2 %                      H 2.8 %                      N 17.8 %

ber.: C 22.4 %                      H 2.5 %                      N 17.4 %

3.14 [en(TH-N1)Pt( $\mu$ -pz)Pt(NH<sub>3</sub>)(9-EtGH-N7)( $\mu$ -pz)Pt(TH-N1)en](NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub> · 3 H<sub>2</sub>O  
**(18)**

Eine Suspension von 0.120 g (0.289 mmol) **(1)** in 50 ml H<sub>2</sub>O wird mit 0.048 g (0.283 mmol) AgNO<sub>3</sub> versetzt und 1 d bei 40 °C im Dunkeln gerührt. Das AgCl wird abfiltriert und die gelbe Lösung mit 0.116 g (0.144 mmol) **(17)** versetzt. Dann rührt man 7 d bei 40 °C, wobei zunehmend ein hellbrauner Feststoff ausfällt. Dieser wird abfiltriert, mit kleinen Mengen Wasser und Methanol gewaschen und getrocknet. Die Reinheit wird <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch geprüft.

Ausbeute: 0.012 g (5.0 % d. Th.)

Elementaranalyse: C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>N<sub>22</sub>O<sub>17</sub>Pt<sub>3</sub> · 3 H<sub>2</sub>O (M = 1614.1 g/mol)

gef.: C 21.3 %                      H 3.0 %                      N 19.5 %

ber.: C 21.6 %                      H 3.3 %                      N 19.1 %

3.15 [(dien)Pt(4,4'-Azpy)]<sup>2+</sup> **(19)** im NMR-Maßstab

Eine Suspension von [(dien)MI]I (29 mg, 0.053 mmol) in 1 ml D<sub>2</sub>O wird in einem Eppendorfgefäß mit 17.5 mg (0.103 mmol) AgNO<sub>3</sub> versetzt. Das Gemisch wird 1 d bei 50 °C im Dunkeln gerührt. Nach dem Abzentrifugieren des AgI gibt man 9.7 mg (0.053 mmol) 4,4'-Azpy dazu und rührt 2 d bei 40 °C. Die orangefarbene Lösung enthält eine Mischung aus **(19)**, **(20)** und freiem 4,4'-Azopyridin, wie durch <sup>1</sup>H-NMR-Messungen bestätigt werden kann.

3.16 [(dien)M( $\mu$ -4,4'-Azpy)M(dien)]<sup>4+</sup> (M = Pt **(20)**, M = Pd **(20')**) im NMR-Maßstab

Eine Suspension von [(dien)MI]I (10 mg, 0.018 mmol bzw. 8.3 mg, 0.018 mmol) in 1 ml D<sub>2</sub>O wird in einem Eppendorfgefäß mit 6 mg (0.035 mmol) AgNO<sub>3</sub> versetzt. Das Gemisch wird 1 d bei 50 °C im Dunkeln gerührt. Nach dem Abzentrifugieren des AgI gibt man 1.7 mg (0.009 mmol) 4,4'-Azpy dazu

und rührt 2 d bei 40 °C. Die orangeroten Lösungen enthalten **(20)** bzw. **(20')**, wie durch <sup>1</sup>H-NMR-Messungen bestätigt werden kann.

### 3.17 [(pmdien)Pd(μ-4,4'-Azpy)Pd(pmdien)](ClO<sub>4</sub>)<sub>4</sub> **(21)**

Zu einer Suspension von 0.250 g (0.603 mmol) [(pmdien)PdCl]ClO<sub>4</sub> in 100 ml H<sub>2</sub>O gibt man eine wäßrige Lösung mit 0.95 Äquivalenten (0.573 mmol) AgClO<sub>4</sub> und rührt 1 h bei 50 °C im Dunkeln. Das AgCl wird abfiltriert. Nun gibt man 0.055 g (0.301 mmol) 4,4'-Azpy dazu und rührt 4 h bei 50 °C. Die klare Lösung wird auf RT abgekühlt und mehrere Tage unter Luftabschluß stehengelassen, wobei sich gelbe Kristallnadeln bilden, die röntgenkristallographisch untersucht werden können.

Ausbeute: 0.012 g (3.5 % d. Th.)

Elementaranalyse: C<sub>28</sub>H<sub>54</sub>N<sub>10</sub>O<sub>16</sub>Cl<sub>4</sub>Pd<sub>2</sub> (M = 1141.5 g/mol)

gef.: C 29.7 %                      H 4.6 %                      N 12.1 %

ber.: C 29.5 %                      H 4.8 %                      N 12.3 %

### 3.18 *trans*-[(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Pt(4,4'-Azpy)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> **(22a)** und *trans*-[(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Pt(4,4'-Azpy)(D<sub>2</sub>O)]<sup>2+</sup> **(22b)** im NMR-Maßstab

Eine Suspension von *trans*-[(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>] (4 mg, 0.013 mmol) in 1 ml D<sub>2</sub>O wird in einem Eppendorfgefäß mit 4.2 mg (0.025 mmol) AgNO<sub>3</sub> versetzt. Das Gemisch wird 1 d bei 50 °C im Dunkeln gerührt. Nach dem Abzentrifugieren des AgCl gibt man 4.8 mg (0.026 mmol) 4,4'-Azpy dazu und rührt 3 d bei 50 °C. Nicht umgesetztes 4,4'-Azpy wird abzentrifugiert. Die orangeroten Zentrifugate enthalten eine Mischung aus **(22a)**, **(22b)** und freiem 4,4'-Azpy, wie durch <sup>1</sup>H-NMR-Messungen bestätigt werden kann.

### 3.19 $trans\text{-}[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(4,4'\text{-Azpy})_2]^{2+}$ (**23a**) im NMR-Maßstab

Eine Suspension von  $trans\text{-}[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{PtCl}_2]$  (4 mg, 0.012 mmol) in 1 ml  $\text{D}_2\text{O}$  wird in einem Eppendorfgefäß mit 3.9 mg (0.023 mmol)  $\text{AgNO}_3$  versetzt. Das Gemisch wird 1 d bei 50 °C im Dunkeln gerührt. Nach dem Abzentrifugieren des  $\text{AgCl}$  gibt man 4.4 mg (0.024 mmol) 4,4'-Azpy dazu und rührt 3 d bei 50 °C. Nicht umgesetztes 4,4'-Azpy wird abzentrifugiert. Die orangefarbenen Zentrifugate enthalten eine Mischung aus (**22a**), (**22b**) und freiem 4,4'-Azpy, wie durch  $^1\text{H-NMR}$ -Messungen bestätigt werden kann.

### 3.20 $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{GuaH}_2)](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**24**)

Eine Suspension von 0.276 g (0.500 mmol)  $[(\text{dien})\text{Pt}]\text{I}$  in 13 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wird mit einer wässrigen Lösung von  $\text{AgClO}_4$  (0.221 g, 0.980 mmol) versetzt und im Dunkeln 5 h bei 50 °C gerührt. Dann kühlt man 1 h bei 4 °C und filtriert das  $\text{AgI}$  ab. Die klare Lösung (pH = 3.4) wird mit 0.1 M  $\text{NaOH}$  auf pH = 4.0 eingestellt. Man gibt 0.072 g (0.475 mmol) Guanin zu und rührt 8 h bei 50 °C. Die dunkelgelbe Lösung wird filtriert um etwas überschüssiges Guanin zu entfernen. Dann wird das Filtrat am RV auf etwa 6 ml eingeeengt. Nach 5 h unter Luftausschluß fällt bei 4 °C ein leicht gelber, amorpher Niederschlag aus, der abfiltriert und getrocknet wird. Die Reinheit wird  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch geprüft.

Ausbeute: 0.072 g (23.0 % d. Th.)

Elementaranalyse:  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_9\text{Cl}_2\text{Pt} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (M = 666.3 g/mol)

gef.: C 16.2 %                      H 3.0 %                      N 16.4 %

ber.: C 16.2 %                      H 3.0 %                      N 16.8 %

### 3.21 $[(\text{pmdien})\text{Pt}(\text{GuaH}_2)](\text{ClO}_4)_2$ (**25**)

Eine Suspension von 0.200 g (0.397 mmol)  $[(\text{pmdien})\text{PtCl}]\text{ClO}_4$  in 25 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wird mit einer wässrigen Lösung von  $\text{AgClO}_4$  (0.085 g, 0.378 mmol) versetzt



und im Dunkeln 5 h bei 50 °C gerührt. Dann kühlt man 1 h bei 4 °C und filtriert das AgI ab. Die klare Lösung (pH = 3.5) wird mit 0.1 M NaOH auf pH = 4.0 eingestellt. Man gibt 0.060 g (0.397 mmol) Guanin zu und rührt 8 h bei 50 °C. Die dunkelgelbe Lösung wird filtriert um etwas überschüssiges Guanin zu entfernen. Dann wird das Filtrat am RV auf etwa 10 ml eingengt. Nach 1 d unter Luftausschluß fällt bei 4 °C ein leicht gelber Niederschlag aus, der abfiltriert und getrocknet wird. Die Reinheit wird <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch geprüft.

Ausbeute: 0.060 g (21.0 % d. Th.)

Elementaranalyse: C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>Pt (M = 718.4 g/mol)

gef.: C 23.0 %                      H 3.7 %                      N 16.0 %

ber.: C 23.4 %                      H 3.9 %                      N 15.6 %

### 3.22 [(dien)Pt(N7-Gua-N9)Pt(dien)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O (**26**)

Eine Suspension von 0.845 g (1.530 mmol) [(dien)Pt]I in 20 ml H<sub>2</sub>O wird mit einer wäßrigen Lösung von AgClO<sub>4</sub> (0.671 g, 2.980 mmol) versetzt und im Dunkeln 5 h bei 50 °C gerührt. Dann kühlt man 1 h bei 4 °C und filtriert das AgI ab. Die klare Lösung (pH = 3.5) wird mit 0.1 M NaOH auf pH = 10.0 eingestellt. Man gibt 0.116 g (0.770 mmol) Guanin zu und rührt 8 h bei 50 °C. Die leicht gelbe Lösung wird filtriert um etwas überschüssiges Guanin zu entfernen. Das Filtrat wird am RV auf etwa 10 ml eingengt. Nach 5 h unter Luftausschluß fällt bei 4 °C ein farbloser, amorpher Niederschlag aus, der abfiltriert und getrocknet wird. Die Reinheit wird <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch geprüft.

Ausbeute: 0.214 g (28.3 % d. Th.)

Elementaranalyse: C<sub>13</sub>H<sub>29</sub>N<sub>11</sub>O<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>Pt<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O (M = 980.5 g/mol)

gef.: C 15.9 %                      H 3.6 %                      N 15.6 %

ber.: C 15.9 %                      H 3.4 %                      N 15.7 %

### 3.23 [(dien)Pt(N7-GuaH-N9)Pt(dien)](ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (27)

Eine Suspension von 0.845 g (1.530 mmol) [(dien)Pt]I in 20 ml H<sub>2</sub>O wird mit einer wässrigen Lösung von AgClO<sub>4</sub> (0.671 g, 2.980 mmol) versetzt und im Dunkeln 5 h bei 50 °C gerührt. Dann kühlt man 1 h bei 4 °C und filtriert das AgI ab. Die klare Lösung (pH = 3.5) wird mit 0.1 M NaOH auf pH = 9.7 eingestellt. Man gibt 0.116 g (0.770 mmol) Guanin zu und rührt 8 h bei 50 °C. Die leicht gelbe Lösung wird filtriert um etwas überschüssiges Guanin zu entfernen. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit 0.1 M HClO<sub>4</sub> auf pH = 7.0 eingestellt und am RV auf etwa 10 ml eingengt. Nach 5 h unter Luftausschluss fällt bei 4 °C ein leicht gelber, amorpher Niederschlag aus, der abfiltriert und getrocknet wird. Die Reinheit wird <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch geprüft.

Ausbeute: 0.196 g (25.2 % d. Th.)

Elementaranalyse: C<sub>13</sub>H<sub>30</sub>N<sub>11</sub>O<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>Pt<sub>2</sub> (M = 1012.5 g/mol)

gef.: C 15.1 %                      H 3.4 %                      N 15.4 %

ber.: C 15.4 %                      H 3.3 %                      N 15.2 %

### 3.24 [(pmdien)Pt(GuaH)Pt(pmdien)](ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (28)

Eine Suspension von 0.200 g (0.397 mmol) [(pmdien)PtCl]ClO<sub>4</sub> in 50 ml H<sub>2</sub>O wird mit einer wässrigen Lösung von AgClO<sub>4</sub> (0.085 g, 0.378 mmol) versetzt und im Dunkeln 5 h bei 50 °C gerührt. Dann kühlt man 1 h bei 4 °C und filtriert das AgI ab. Die klare Lösung wird mit 0.1 M NaOH auf pH = 6.0 eingestellt. Man gibt 0.030 g (0.199 mmol) Guanin zu und rührt 8 h bei 50 °C. Die leicht gelbe Lösung wird filtriert um etwas überschüssiges Guanin zu entfernen. Das Filtrat wird am RV auf etwa 15 ml eingengt, wobei ein gelber kristalliner Feststoff ausfällt, der mit etwas Wasser gewaschen, abfiltriert und getrocknet wird. Die Reinheit wird <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch geprüft.

Ausbeute: 0.196 g (25.2 % d. Th.)

Elementaranalyse: C<sub>23</sub>H<sub>50</sub>N<sub>11</sub>O<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>Pt<sub>2</sub> (M = 1185.2 g/mol)

gef.: C 23.0 %                      H 3.9 %                      N 13.4 %

ber.: C 23.3 %                      H 4.3 %                      N 13.0 %

## D) Literaturverzeichnis

- [1] G. L. Eichhorn, L. G. Marzilli (eds.) *Metal Ions in Genetic Information Transfer*, Elsevier/North-Holland, New York, **1981**.
- [2] D. Voet, J. G. Voet *Biochemistry*, Wiley&Sons, New York, **1990**.
- [3] L. Stryer *Biochemistry*, Freeman and Company, 3. Auflage, New York, **1988**.
- [4] W. Kaim, B. Schwederski *Bioanorganische Chemie*, Teubner Verlag, Stuttgart, 2. überarbeitete Auflage, **1995**.
- [5] B. Rosenberg, L. VanCamp, T. Krigas *Nature* **1965**, 205, 698-699.
- [6] B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Trosko, V. H. Mansour *Nature* **1969**, 222, 385-386.
- [7] B. Lippert (ed.) *Cisplatin, Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, VHCA, Wiley-VCH, Zürich, Weinheim, **1999**.
- [8] B. Lippert *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 182, 263-295.
- [9] a) S. E. Sherman, D. Gibson, A. H.-J. Wang, S. J. Lippard *Science* **1985**, 230, 412-417.  
b) S. E. Sherman, S. J. Lippard *Chem. Rev.* **1987**, 87, 1153-1181.
- [10] A. M. J. Fichtinger-Schepman, J. L. van der Veer, J. D. J. den Hartog, P. H. M. Lohman, J. Reedijk *Biochemistry* **1985**, 24, 707-713.
- [11] A. Eastman *Biochemistry* **1985**, 24, 5027.
- [12] H. Huang, L. Zhu, B. R. Reid, G. P. Drobny, P. B. Hopkins *Science* **1995**, 270, 1842.
- [13] J. D. Watson, F. H. C. Crick *Nature* **1953**, 171, 737.
- [14] K. Hoogsteen *Acta Crystallogr.* **1959**, 12, 822-823.
- [15] G. Felsenfeld, D. R. Davies, A. Rich *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2023-2024.
- [16] a) P. C. Zamecnik, M. L. Stephenson *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1978**, 75, 280.  
b) M. L. Stephenson, P. C. Zamecnik *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1978**, 75, 285.
- [17] K. M. Vasquez, J. H. Wilson *Trends Biochem. Sci.* **1998**, 23, 4.
- [18] N. T. Thuong, C. Hélène *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 666.

- [19] V. A. Malkov, O. N. Voloshin, V. N. Soyfer, M. D. Frank-Kamenetskii *Nucl. Acids Res.* **1993**, *21*, 585.
- [20] P. S. Miller, C. H. Agris, L. Aurelian, K. R. Blake, S. A. Glave, S.-B. Lin, A. Murakami, M. P. Reddy, C. C. Smith, S. A. Spitz, P. O. P. Ts'o *Molecular Mechanisms of carcinogenic and antitumor activity*, C. Chagas, B. Pullman (eds.), Adenine Press, Schenectady, **1987**, 169.
- [21] B. Lippert, M. Leng *Topics Biol. Inorg. Chem., Vol. 1 (Metallopharmaceuticals I)*, Springer Verlag, Berlin, **1999**, 124.
- [22] A. de Mesmaeker, R. Häner, P. Martin, H. E. Moser *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 366.
- [23] A. de Mesmaeker, K.-H. Altman, A. Waldner, S. Wendeborn *Curr. Op. Struct. Biol.* **1995**, *5*, 343.
- [24] B. F. Baker, B. P. Monia *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, *1489*, 3.
- [25] C. A. Stein, Y. C. Cheng *Science* **1993**, *261*, 1004.
- [26] a) P. E. Nielsen, M. Egholm, R. H. Berg, O. Buchardt *Science* **1991**, *254*, 1497.  
b) P. E. Nielsen, M. Egholm, O. Buchardt *Bioconjugate Chem.* **1994**, *5*, 3.
- [27] B. Hyrup, P. E. Nielsen *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 5.
- [28] B. Lippert *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200-202*, 487.
- [29] a) C. Price, M. R. J. Elsegood, W. Clegg, N. H. Rees, A. Houlton *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1823.  
b) M. A. Shipman, C. Price, M. R. J. Elsegood, W. Clegg, A. Houlton *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2450.  
c) M. A. Shipman, C. Price, A. E. Gibson, M. R. J. Elsegood, W. Clegg, A. Houlton *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4371.
- [30] I. B. Rother, E. Freisinger, A. Erxleben, B. Lippert *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *300-302*, 339.
- [31] A. Hegmans, *Diplomarbeit*, Universität Dortmund **1995**.
- [32] W. Brüning, *Dissertation*, Universität Dortmund **1997**.
- [33] J. P. Davidson, P. J. Faber, R. G. Fischer, S. Mansy, H. J. Peresie, B. Rosenberg, L. vanCamp *Cancer Chemother. Rep.* **1975**, *59*, 287.
- [34] T. Okada, T. Shimura, H. Okuno *Inorg. Chim. Acta* **1990**, *178*, 13.
- [35] a) B. Lippert, R. Pfab, D. Neugebauer *Inorg. Chim. Acta* **1979**, *37*, 1495.  
b) B. Lippert *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 4326.
- [36] R. Taylor, O. Kennard *J. Mol. Struct.* **1982**, *78*, 1.

- [37] J. Bandekar, G. Zundel *Spectrochim. Acta Part A* **1983**, 39A, 343.
- [38] a) J. S. Kwiatkowski, B. Pullman *Adv. Heterocycl. Chem.* **1975**, 18, 199.  
b) M. J. Scanlan, I. H. Hillier *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3737.  
c) P. Beak, J. M. White *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7073.
- [39] S. Ganguly, K. K. Kundu *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 1120.
- [40] K. Nakanishi, N. Suzuki, F. Yamazaki *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1961**, 34, 53.
- [41] a) K. L. Wierzchowski, E. Litonska, D. Shugar *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 462.  
b) B. Lippert *J. Raman Spectrosc.* **1979**, 8, 274.
- [42] L. C. Snyder, R. G. Shulman, D. B. Neumann *J. Chem. Phys.* **1970**, 53, 256.
- [43] G. Frommer, *Dissertation*, Universität Dortmund **1991**.
- [44] a) H. Wagner, W. v. Philipsborn *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 1543.  
b) G. Schröder, B. Lippert, M. Sabat, C. J. L. Lock, R. Faggiani, B. Song, H. Sigel *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 3767.
- [45] J. A. Carrabine, M. Sundaralingam *Biochemistry* **1971**, 10, 292.
- [46] B. A. Cartwright, M. Goodgame, K. W. Johns, A. C. Skapski *Biochem. J.* **1978**, 175, 337.
- [47] B. L. Kindberg, E. H. Griffith, E. L. Amma *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 195.
- [48] F. Zamora, P. Amo-Ochoa, B. Fischer, A. Schimanski, B. Lippert *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 2274.
- [49] B. Lippert *Inorg. Chim. Acta* **1981**, 55, 5.
- [50] H. Schöllhorn, U. Thewalt, B. Lippert *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7213.
- [51] P. Lumme, I. Mutikainen *Acta Crystallogr. Sect. B* **1980**, B36, 2251.
- [52] R. Faggiani, B. Lippert, C. J. L. Lock *Inorg. Chem.* **1980**, 19, 295.
- [53] I. Mutikainen, P. Lumme *Acta Crystallogr. Sect. B* **1980**, B36, 2237.
- [54] H. Rauter, E. C. Hillgeris, A. Erxleben, B. Lippert *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 114, 616.
- [55] a) R. Pfab, P. Jandik, B. Lippert *Inorg. Chim. Acta* **1982**, 66, 193.  
b) B. Lippert *J. Raman Spectr.* **1980**, 9, 324.
- [56] S. Eape, M. Green, I. M. Ismail *J. Inorg. Biochem.* **1985**, 24, 233.

- [57] G. Schröder, J. Kozelka, M. Sabat, M. H. Fouchet, R. Beyerle-Pfnür, B. Lippert *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1647.
- [58] G. Schröder, M. Sabat, I. Baxter, J. Kozelka, B. Lippert *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 490.
- [59] G. Raudaschl, B. Lippert *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *80*, L49.
- [60] L. G. Purnell, D. J. Hodgson *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4759.
- [61] P. S. Pregosin *Transition-Metal-NMR*, Elsevier, Amsterdam, **1991**.
- [62] G. Y. H. Chu, S. Mansy, R. E. Duncan, R. S. Tobias *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 593.
- [63] C. Tessier, F. D. Rochon *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *295*, 25.
- [64] a) T. B. T. Ha, P. Castan, J. P. Souchard, F. L. Wimmer *J. Chem. Res. (S)* **1992**, 112.  
b) V. A. Sokolenko, V. S. Bondarenko, E. D. Korniets, N. P. Kovtonyuket, N. B. Kovrova *Russ. J. Inorg. Chem.* **1989**, *34*, 869.
- [65] O. Renn, B. Lippert, I. Mutikainen *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *218*, 117.
- [66] G. Raudaschl-Sieber, B. Lippert, J. F. Britten, A. L. Beauchamp *Inorg. Chim. Acta* **1986**, *124*, 213.
- [67] a) C. J. L. Lock, M. Zvagulis *Acta Crystallogr. Sect. B* **1980**, *36*, 2140.  
b) A. M. Beja, J. A. C. Paixao, J. M. Gil, M. A. Salgado *Acta Crystallogr. Sect. C* **1991**, *47*, 2333.
- [68] T. Wienkötter, M. Sabat, G. Fusch, B. Lippert *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 1022.
- [69] R. Beyerle, B. Lippert *Inorg. Chim. Acta* **1982**, *66*, 141.
- [70] M. Hesse *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 5. überarbeitete Auflage, **1995**.
- [71] a) N. G. Kyuchnikow, F. I. Para *Russ. J. Inorg. Chem.* **1967**, *12*, 645.  
b) L. L. Nguyen, J. Kozelka, C. Bois *Inorg. Chim. Acta* **1991**, *190*, 217.  
c) J. Kozelka, E. Segal, C. Bois *J. Inorg. Biochem.* **1992**, *47*, 67.
- [72] a) J. Chatt *Science* **1968**, *160*, 723.  
b) J. Chatt, B. L. Shaw *J. Chem. Soc.* **1962**, 5075.
- [73] F. R. Hartley *The Chemistry of Platinum and Palladium*, Applied Science Publishers, London **1973**.
- [74] a) N. Farell, Y. Qu, M. P. Hacker *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2179.  
b) Y. Qu, N. Farell *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4851.  
c) Y. Qu, N. Farell *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 930.

- [75] a) A. Hegmans, Y. Qu, L. R. Kelland, J. D. Roberts, N. Farrell *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6108.  
 b) Y. Qu, J. A. Fitzgerald, H. Rauter, N. Farrell *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6324.
- [76] P. M. H. Calvert, A. N. Hughes, E. R. Plummer, A. S. T. Azzabi, M. W. Verrill, M. G. Camboni, E. Verdi, A. Berareggi, M. Zuchetti, A. M. Robinson, J. Carmichael, A. H. Calvert *Clinical Cancer Res.* **1999**, *5*, 3796.
- [77] R. K. O. Sigel *Dissertation*, Universität Dortmund **1999**.
- [78] Z. W. Mao, D. Fu, Q. W. Hang, W. X. Tang, K. B. Yu *Polyhedron* **1993**, *12*, 1465.
- [79] Z. W. Mao, K. B. Yu, D. Chen, S. Y. Han, Y. X. Sui, W. X. Tang *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 3104.
- [80] M. Wienken, B. Lippert, E. Zangrando, L. Randaccio *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 1983.
- [81] G. V. Fazakerley, K. R. Koch *Inorg. Chim. Acta* **1979**, *36*, 13.
- [82] F. D. Rochon, P.-C. Kong, R. Melanson *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 159.
- [83] N. Nédélec, F. D. Rochon *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5236.
- [84] J. A. R. Navarro, B. Lippert *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *222*, 219.
- [85] a) Y.-C. Jiang, Y.-C. Lai, S.-L. Wang, K.-H. Lii *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5320.  
 b) E. Suresh, K. Boopalan, R. V. Jasra, M. M. Bhadbhade *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 4078.  
 c) C. J. Kuehl, C. L. Mayne, A. M. Arif, P. J. Stang *Organic Letters* **2000**, *2*, 3727.  
 d) M. Aoyagi, K. Biradham M. Fujita *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2603.  
 e) P. J. Stang, D. H. Cao, S. Saito, A. M. Arif *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6273.
- [86] a) P- J. Stang, D. H. Cao *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4981.  
 b) A. Albinati, F. Isaia, W. Kauffman, C. Sorato, L. M. Venanzi *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 1112.
- [87] G. Kampf *Dissertation*, Universität Dortmund **2001**.
- [88] a) L. Carlucci, G. Ciani, D. M. Proserpio *New J. Chem.* **1998**, 1319.  
 b) M. A. Withersby, A. J. Blake, N. R. Champness, P. A. Cooke, P. Hubberstey, M. Schröder *New J. Chem.* **1999**, 573.  
 c) M. Kondo, M. Shimamura, S.-i. Noro, T. Yoshitomi, S. Minakoshi, S. Kitagawa *Chem. Lett.* **1999**, 285.  
 d) S.-i. Noro, M. Kondo, T. Ishii, S. Kitagawa, H. Matuszaka *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1569.  
 e) L. Carlucci, G. Ciani, D. M. Proserpio *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1799.

- f) M. A. Withersby, A. J. Blake, N. R. Chapness, P. A. Cooke, P. Hubberstey, A. L. Realf, S. J. Teat, M. Schröder *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 3261.
- [89] S. Hayami, K. Inoue, S. Osaki, Y. Maeda *Chem. Lett.* **1998**, 987.
- [90] W.-Y. Wong, S.-H. Cheung, S. M. Lee, S.-Y. Leung *J. Organomet. Chem.* **2000**, 596, 36.
- [91] S.-S. Sun, A. J. Lees *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8956.
- [92] H. Günter *NMR Spektroskopie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1983**, 319.
- [93] A. Albert, E. P. Serjeant *The Determination of Ionization Constants*, Chapman and Hall, London, **1984**, 154.
- [94] A. Streitwieser, Jr., C. H. Heathcock *Organische Chemie*, VCH Weinheim, **1986**, 1165.
- [95] J. H. J. den Hartog, H. van der Elst, J. Reedijk *J. Inorg. Biochem.* **1984**, 21, 83.
- [96] F. Schwarz *Dissertation*, Universität Dortmund **1990**.
- [97] G. Raudaschl, B. Lippert *Inorg. Chim. Acta* **1983**, 80, L49.
- [98] S. T. Chow, R. B. Martin *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1974**, 10, 1131.
- [99] a) M. L. Styles, , R. A. J. O'Hair, W. D. McFayden, L. Tannous, R. J. Holmes, R. W. Gable *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 93.  
b) S.-H. Kim, R. B. Martin *Inorg. Chim. Acta* **1984**, 91, 11.
- [100] R. Shapiro *Progr. Nucl. Acid Res. Mol. Biol.* **1968**, 8, 73.
- [101] a) B. Unger *Ann. Chem.* **1846**, 58, 18.  
b) B. Unger *Ann. Chem.* **1846**, 59, 58.
- [102] G. H. Beaven, E. R. Holiday, E. A. Johnson *The Nucleic Acids* **1955**, 1, 493.
- [103] R. B. Martin *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 32.
- [104] B. Pfeleiderer *Ann. Chem.* **1961**, 647, 167.
- [105] *Varian N. M. R. Spectra Catalogue* **1962**, 2, Spectrum No. 430.
- [106] B. Lippert *Progr. Inorg. Chem.* **1989**, 37, 1.
- [107] V. Swaminathan, M. Sundaralingam *CRC Critical Reviews in Biochemistry* **1979**, 6, 245.
- [108] J. A. Carrabine, M. Sundaralingam *Acta Cryst.* **1969**, B25, 369.
- [109] R. Nowak *Diplomarbeit*, Universität Dortmund **1998**.



- [110] B. Fischer *Dissertation*, Universität Dortmund **1992**.
- [111] A. C. G. Hotze, Y. Chen, T. W. Hambley, S. Parsons, N. A. Kratochwil, J. A. , Parkinson, V. P. Munk, P. J. Sadler *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1035.
- [112] R. Lumry, E. L. Schmitz, R. R. Glantz *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4335.
- [113] K. Scheller, V. Scheller-Krattinger, R. B. Martin *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6833.
- [114] R. B. Martin *Science* **1963**, 139, 1198.
- [115] Autorenkollektiv *Organikum*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, **1986**, 645.
- [116] S. C. Dhara *Indian J. Chem.* **1970**, 8, 195.
- [117] G. B. Kauffman, D. O. Cowan *Inorg. Synth.* **1993**, 7, 239.
- [118] J. Arpalathi, H. Schöllhorn, U. Thewalt, B. Lippert *Inorg. Chim. Acta* **1988**, 153, 51.
- [119] G. W. Watt, W. A. Cude *Inorg. Chem.* **1968**, 7, 335.
- [120] W. H. Baddley, F. Basolo *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 2944.
- [121] B. Lippert *Inorg. Chem.* **1981**, 20, 4326.
- [122] E. V. Brown, G. R. Granneman *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 621.

## Übersicht der beschriebenen Verbindungen

- (1)  $\text{enPt}(\text{TH-N1})\text{Cl}$
- (2)  $\text{cis}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{TH-N1})\text{Cl}] \cdot \text{H}_2\text{O}$
- (3)  $\text{cis}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{UH-N1})\text{Cl}] \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$
- (4)  $\text{cis}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtGH})\text{Cl}]\text{Cl}$
- (5)  $\text{trans}[(\text{NH}_3)\text{Pt}(9\text{-EtGH-N7})\text{I}_2]$
- (6)  $\text{trans-NH}_4[(\text{NH}_3)\text{Pt}(\text{TH-N1})\text{I}_2]$
- (7)  $\text{trans-K}_2[\text{Pt}(\text{TH-N1})_2\text{I}_2]$
- (8a)  $[(\text{NH}_3)(\text{en})\text{Pt}(9\text{-EtGH})\text{I}]^+$
- (8b)  $\text{trans}[(\text{NH}_3)(\text{en})_2\text{Pt}(9\text{-EtGH})]^{2+}$
- (9)  $\text{cis}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtGH-N7})(\text{ImH-N3})](\text{ClO}_4)$
- (10)  $[\text{enPt}(\text{UH-N1})(\text{ImH-N3})]\text{ClO}_4$
- (11)  $\{\text{cis}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtG-N7})]_2(\mu\text{-2-O-pym-N1,N3})\text{H}_x\}(\text{NO}_3/\text{Cl})_{1+x}$
- (12)  $[\text{enPt}(\text{TH-N1})(\text{bipy})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
- (13)  $\text{trans}[(\text{NH}_3)\text{Pt}(9\text{-EtGH-N7})(\text{bipy})_2]\text{I}_2$
- (14)  $\{[\text{enPt}(\text{TH-N1})]_2(\mu\text{-azpy})\}(\text{NO}_3)_2$
- (15)  $\{[\text{cis}(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}]_2(\mu\text{-pz-N1,N4})\}^{2+}$
- (16)  $\{[\text{enPt}(\text{TH-N1})]_2(\mu\text{-pz-N1,N4})\}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$
- (17)  $\text{trans}[(\text{NH}_3)\text{Pt}(9\text{-EtGH-N7})(\text{pz})_2]\text{I}_2$
- (18)  $[\text{en}(\text{TH-N1})\text{Pt}(\mu\text{-pz})\text{Pt}(\text{NH}_3)(9\text{-EtGH-N7})(\mu\text{-pz})\text{Pt}(\text{TH-N1})\text{en}](\text{NO}_3)_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
- (19)  $[(\text{dien})\text{Pt}(4,4'\text{-Azpy})]^{2+}$
- (20)  $[(\text{dien})\text{Pt}(\mu\text{-4,4}'\text{-Azpy})\text{Pt}(\text{dien})]^{4+}$
- (20')  $[(\text{dien})\text{Pd}(\mu\text{-4,4}'\text{-Azpy})\text{Pd}(\text{dien})]^{4+}$
- (21)  $[(\text{pmdien})\text{Pd}(\mu\text{-4,4}'\text{-Azpy})\text{Pd}(\text{pmdien})](\text{ClO}_4)_4$
- (22a)  $\text{trans}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(4,4'\text{-Azpy})_2]^{2+}$
- (22b)  $\text{trans}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(4,4'\text{-Azpy})(\text{D}_2\text{O})]^{2+}$
- (23a)  $\text{trans}[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(4,4'\text{-Azpy})_2]^{2+}$
- (23b)  $\text{trans}[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(4,4'\text{-Azpy})(\text{D}_2\text{O})]^{2+}$
- (24)  $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{GuaH}_2)](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$
- (25)  $[(\text{pmdien})\text{Pt}(\text{GuaH}_2)](\text{ClO}_4)_2$
- (26)  $[(\text{dien})\text{Pt}(N7\text{-Gua-N9})\text{Pt}(\text{dien})](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$
- (27)  $[(\text{dien})\text{Pt}(N7\text{-GuaH-N9})\text{Pt}(\text{dien})](\text{ClO}_4)_3$
- (28)  $[(\text{pmdien})\text{Pt}(\text{GuaH})\text{Pt}(\text{pmdien})](\text{ClO}_4)_3$

## **Lebenslauf**

Name: Ralf Nowak  
Geburtsdatum: 17.03.1972  
Geburtsort: Essen  
Familienstand: ledig

## **Schulbildung:**

1978 – 1982                      Grundschule Dortmund-Brechten  
1982 – 1991                      Helmholtz-Gymnasium Dortmund  
Abschluß: Abitur

**Wehrdienst:**                      Juli 1991 – Juli 1992

## **Studium:**

Oktober 1992 – August 1998      Studium Chemie Universität Dortmund  
17.10.1995                      Vordiplom  
Februar – August 1998              Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. B. Lippert  
Universität Dortmund  
21.08.1998                      Diplom  
September 1998 – März 2002      Dissertation im Arbeitskreis von Prof. Dr. B. Lippert  
Universität Dortmund