

Fachbereich Chemie der Universität Dortmund

**Metallmodifizierte Nukleobasen-Triplets und Quartets:
Potentielle Rezeptormoleküle und Telomerase-Inhibitoren**

Marc Sven Lüth

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. H. Sigel

Tag der mündlichen Prüfung:

03.12.1999

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von September 1996 bis August 1999 am Lehrstuhl für Anorganische Chemie III des Fachbereichs Chemie der Universität Dortmund und am Institut für Anorganische Chemie der Universität Basel, Schweiz.

Mein besonderer Dank gilt meinen Lehrern

Herrn Prof. Dr. Bernhard Lippert

und

Herrn Prof. Dr. Helmut Sigel

für ihre hervorragende wissenschaftliche Betreuung, ihr fachliches und menschliches Engagement und die freundliche Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Dr. H. Sigel danke ich herzlich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Mein Dank gilt außerdem

meinen Kolleginnen und Kollegen im Arbeitskreis, insbesondere Frau Dipl.-Chem. Irene Rother, Frau Dr. Andrea Erxleben und Herrn Dr. Roland Sigel für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre im Labor;

Frau Klaudia Passon und Frau Birgit Thormann für ihre Unterstützung und sehr gute Zusammenarbeit;

Frau Dipl.-Chem. Eva Freisinger, Herrn Dipl.-Chem. Frank Glahé und Herrn Dipl.-Chem. Michael Willermann für die Durchführung und Auswertung der Röntgenstrukturanalysen;

Herrn Dr. Matthias Janik, Herrn Dr. Jens Müller und Herrn Dipl.-Chem. Markus Drumm für die Aufnahme und Auswertung zahlreicher 2D-NMR-Spektren;

Herrn M. Hüffner für die Durchführung der Elementaranalysen sowie Frau C. Zweig für die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen;

Frau W. Buß für die Aufnahme der Ramanspektren;

Herrn Dr. Matthias Janik für die Aufnahme der ESI-MS Massenspektren;

Herrn Dipl.-Chem. Gunnar Kampf für die Durchführung einiger potentiometrischer Titrationsen;

meinem Wahlpraktikanten Gereon Franzen für seine sorgfältige Mitarbeit;

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

Für die erfahrene Unterstützung durch den Schweizerischen Nationalfonds und das Bundesamt für Bildung und Wissenschaft (Bern) während meines elfmonatigen Aufenthalts im Rahmen der COST-D8-Aktion in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. H. Sigel an der Universität Basel, Schweiz danke ich herzlich.

In diesem Zusammenhang danke ich allen Mitarbeitern seiner Gruppe, insbesondere Frau Dr. Larisa Kapinos, Frau Dr. Claudia Blindauer und Herrn Prof. Dr. Bin Song, für die instruktive und geduldige Einarbeitung in neue Arbeitsmethoden.

Frau Dr. Gabriele Trötscher-Kaus und Herrn Dr. Roland Sigel danke ich herzlich für sorgfältiges Korrekturlesen.

Weiterhin gilt mein Dank meiner Mutter für ihre Unterstützung während meines gesamten Studiums.

Abschließend bedanke ich mich bei meiner Frau Verena für ihr Verständnis während der manchmal nicht ganz einfachen Zeit.

Meinem Vater († 1976) und meinem Großvater († 1998) gewidmet

ONE

*I CAN'T REMEMBER ANYTHING
CAN'T TELL IF THIS IS TRUE OR DREAM
DEEP DOWN INSIDE I FEEL TO SCREAM
THIS TERRIBLE SILENCE STOPS ME*

*NOW THAT THE WAR IS THROUGH WITH ME
I'M WAKING UP, I CANNOT SEE
THAT THERE'S NOT MUCH LEFT OF ME
NOTHING IS REAL BUT PAIN NOW*

*HOLD MY BREATH AS I WISH FOR DEATH
OH PLEASE GOD, WAKE ME*

*BACK IN THE WOMB IT'S MUCH TOO REAL
IN PUMPS LIFE THAT I MUST FEEL
BUT CAN'T LOOK FORWARD TO REVEAL
LOOK TO THE TIME WHEN I'LL LIVE*

*FED THROUGH THE TUBE THAT STICKS IN ME
JUST LIKE A WARTIME NOVELTY
TIED TO MACHINES THAT MAKE ME BE
CUT THIS LIFE OFF FROM ME*

*HOLD MY BREATH AS I WISH FOR DEATH
OH PLEASE GOD, WAKE ME*

*NOW THE WORLD IS GONE I'M JUST ONE
OH GOD, HELP ME HOLD MY BREATH AS I WISH FOR DEATH
OH PLEASE GOD, HELP ME*

*DARKNESS IMPRISONING ME
ALL THAT I SEE
ABSOLUTE HORROR
I CANNOT LIVE
I CANNOT DIE
TRAPPED IN MYSELF
BODY MY HOLDING CELL*

*LANDMINE HAS TAKEN MY SIGHT
TAKEN MY SPEECH
TAKEN MY HEARING
TAKEN MY ARMS
TAKEN MY LEGS
TAKEN MY SOUL
LEFT ME WITH LIFE IN HELL*

(Hetfield, Ulrich)

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Liganden der Synthesen

a	Am(m)inligand
dien	Diethylentriamin
9-MeA	9-Methyladenin
9-MeA ⁻	N6-deprotoniertes 9-Methyladeninat
9-MeAH ⁺	N1-protoniertes 9-Methyladeninium
9-EtA	9-Ethyladenin
9-EtAH ⁺	N1-protoniertes 9-Ethyladeninium
1-MeC	1-Methylcytosin
1-MeC ⁻	N4-deprotoniertes 1-Methylcytosinat
9-MeGH	9-Methylguanin
9-MeG	N1-deprotoniertes 9-Methylguaninat
9-MeG ²⁻	N1,N2-zweifachdeprotoniertes 9-Methylguaninat
9-EtGH	9-Ethylguanin
1-MeTH	1-Methylthymin
1-MeT	N3-deprotoniertes 1-Methylthyminat
1-MeUH	1-Methyluracil
1-MeU	N3-deprotoniertes 1-Methyluracilat
A	allgemein für Adenin
C	allgemein für Cytosin
G	allgemein für Guanin
T	allgemein für Thymin
U	allgemein für Uracil

Die Koordination der Liganden an die Metallionen wird durch die entsprechende Position gekennzeichnet. Beispielsweise bedeutet *trans*-(NH₃)₂Pt(1-MeU-*N3*)Cl eine Koordination der Pt²⁺-Einheit an die deprotonierte *N3*-Position der Nukleobase.

Potentiometrische Untersuchungen

AMP ²⁻	Adenosin-5'-monophosphat
arm	aromatisches Amin (bipy oder phen)
bipy	2,2'-Bipyridin
dGMP ²⁻	2'-Desoxyguanosin-5'-monophosphat
dGuo	2'-Desoxyguanosin
<i>I</i>	Ionenstärke
<i>k</i>	Mikrostabilitätskonstante
<i>K</i>	Makrostabilitätskonstante
<i>K_I</i>	intramolekulare Stabilitätskonstante
M ²⁺	zweiwertiges Metallion
phen	1,10-Phenanthrolin
T	Temperatur [°C]

Die Indizierung der Stabilitätskonstanten bezieht sich auf die entsprechende chemische Reaktion. So beschreibt beispielsweise $K_{M(dGMP)}^M$ die Gleichgewichtskonstante der Reaktion von M²⁺ mit dGMP²⁻ zu dem binären Komplex M(dGMP). Ähnliches gilt für die Indizierung der Aziditätskonstanten, nur handelt es sich dort um eine Dissoziationsreaktion.

Allgemeines

Abl	Protein Kinase
ber.	berechnet
c	Konzentration
d	Tag(e)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
ErbB2	<i>Epidermal Growth Factor Related Binding Protein</i>
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
gef.	gefunden
h	Stunde(n)

Hz	Hertz
$k_{\text{hin}}, k_{\text{rück}}$	Geschwindigkeitskonstante der Hin- bzw. Rückreaktion
K	Gleichgewichtskonstante
M	allgemein für Metall
min	Minute(n)
μ	verbrückender Ligand
MLH1	DNA mismatch repair Protein
MSH2	DNA mismatch repair Protein
Nb	Nukleobase
PKC- α	Protein Kinase C
PMS1	DNA mismatch repair Protein
Ras	GTP-bindendes Proto-Onkoprotein
Raf	Protein Kinase, Effektor von Ras
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
RV	Rotationsverdampfer
Src	Protein Kinase (Sarcoma)
t	Zeit [s]
T	absolute Temperatur [K]
TS	Trockenschrank

Spektroskopie

d	Dublett
δ	chemische Verschiebung
DMF- d_7	siebenfach deuteriertes 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
TMA	Tetramethylammoniumtetrafluoroborat
TMS	Tetramethylsilan
TSP	Natrium-3-(trimethylsilyl)propansulfonat
v	Valenzschwingung

Inhaltsverzeichnis

A	Einleitung und Zielsetzung	1
1	Einleitung	1
2	Zielsetzung	5
B	Verwendete Liganden	8
1	9-Alkyladenin	8
2	9-Alkylguanin	10
3	1-Methylcytosin	12
4	1-Methyluracil und 1-Methylthymin	14
C	Hauptteil	16

Kapitel I

Quantifizierung der intramolekularen Stapelwechselwirkungen in den aus Cu^{2+} , 2,2'-Bipyridin oder 1,10-Phenanthrolin, und 2'-Desoxyguanosin-5'-monophosphat gebildeten ternären Komplexen in wässriger Lösung

1	Einführende Betrachtungen	16
2	Experimentell bestimmte Gleichgewichtskonstanten und ihr theoretischer Hintergrund	19
3	Strukturelle Überlegungen bezüglich des einfachprotonierten binären $\text{Cu}(\text{H};\text{dGMP})^+$ -Komplexes	21
4	Strukturelle Überlegungen bezüglich der einfachprotonierten ternären $\text{Cu}(\text{arm})(\text{H};\text{dGMP})^+$ -Komplexe	25
5	Einige Anmerkungen über den binären $\text{Cu}(\text{dGMP})$ -Komplex, und Beweis für eine erhöhte Stabilität der ternären $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})$ -Komplexe	30
6	Analyse der erhöhten Stabilitäten der $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})$ -Komplexe und Folgerungen für ihre Strukturen in Lösung	34

7	Nachweis der <i>gestackten</i> $\text{Cu}(\text{phen})(\text{dGMP})_{\text{st}}$ -Spezies durch UV-Spektroskopie	40
8	Abschließende Diskussion der Ergebnisse	42

Kapitel II

Quantifizierung der intramolekularen Stapelwechselwirkungen in den aus dem platinmodifizierten Nukleotid *cis*- $(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(2'\text{-Desoxyguanosin-N7})(\text{dGMP-N7})$ und $\text{Cu}(\text{bipy})^{2+}$ oder $\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$ gebildeten sexternären Komplexen

1	Grundlagen	45
2	Definition der Gleichgewichtskonstanten und Bestimmung der Aziditätskonstanten	47
3	Stabilitätskonstanten der sexternären Komplexe	49
4	Evaluierung der Stabilitäten der sexternären Komplexe und Beweis für eine intramolekulare Stapelwechselwirkung	51
5	Spektrophotometrischer Nachweis einer Stapelwechselwirkung im $\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})/\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$ -System	55
6	Bestimmung der Ausbildungsgrade der <i>gestackten</i> Komplexe	59
7	Abschließende Diskussion und Strukturbetrachtungen	60

Kapitel III

Molekulare Architektur metallmodifizierter Nukleobasenquartetts als potentielle Telomerase-Inhibitoren

1	Einführende Betrachtungen	64
2	Synthese und Charakterisierung der Makrozyklen-Vorstufen <i>trans</i> - $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeGH-N7})\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ (1), <i>trans</i> - $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeA-N7})(9\text{-MeGH-N7})](\text{NO}_3)_2\cdot \text{H}_2\text{O}$ (2), <i>trans</i> - $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtAH-N7})(9\text{-MeGH-N7})](\text{NO}_3)_3$ (3a) und <i>trans</i> - $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtA-N7})(9\text{-MeGH-N7})](\text{NO}_3)_2\cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$ (3b)	68
3	Syntheseroute I auf dem Weg zu einem molekularen Rechteck: Darstellung und Charakterisierung der diplatinierten A-G-Basenpaare <i>trans,trans</i> - $\{[\text{Cl}(\text{NH}_3)_2\text{Pt}](\text{NI-}\mu\text{-9-MeA-N7})\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(9\text{-MeGH-N7})\}(\text{ClO}_4)_3\cdot 1.8\text{H}_2\text{O}$ (4a) und <i>trans,trans</i> - $\{[\text{Cl}(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}](\text{NI-}\mu\text{-9-MeA-N7})\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(9\text{-MeGH-N7})\}(\text{ClO}_4)_3\cdot \text{H}_2\text{O}$ (4b)	75

- 4 $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Nachweis eines molekularen Rechtecks nach Route I: Dimerisierung von zwei Molekülen (**4a**) zu *all-trans*- $\{[(\text{N}1-\mu-9\text{-MeA-N}7)\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{N}7-\mu-9\text{-MeG-N}1)]_2[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2]_2\}^{6+}$ (**5**) 85
- 5 Syntheseroute II auf dem Weg zu einem molekularen Rechteck: Synthese und Charakterisierung der „offenen“ $\text{A}_2\text{-G}_2$ -Nukleobasenquartetts *trans,trans,trans*- $\{\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{N}1-\mu-9\text{-MeA-N}7)_2[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(9\text{-MeGH-N}7)]_2\}(\text{NO}_3)_6 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (**6a**) und *trans,trans,trans*- $\{\text{Pt}(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2(\text{N}1-\mu-9\text{-MeA-N}7)_2[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(9\text{-MeGH-N}7)]_2\}(\text{NO}_3)_6 \cdot 6.25\text{H}_2\text{O}$ (**6b**) 88
- 6 Syntheseroute II auf dem Weg zu einem molekularen Rechteck: Darstellung und Charakterisierung der geschlossenen metallmodifizierten $\text{A}_2\text{-G}_2$ -Nukleobasenquartetts *trans,trans,trans*- $\{(\text{NH}_3)_2\text{PtHg}[(\text{N}1,\text{N}6-\mu-9\text{-MeA}^- \text{-N}7)(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{N}7-\mu-9\text{-MeG}^{2-} \text{-N}1,\text{N}2)]_2\text{Hg}_2\}^{6+}$ (**7a**) und *trans,trans,trans*- $\{(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{PtHg}(\text{H}_2\text{O})_2[(\text{N}1,\text{N}6-\mu-9\text{-MeA}^- \text{-N}7)(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{N}7-\mu-9\text{-MeG}^{2-} \text{-N}1,\text{N}2)]_2\text{Hg}_2(\text{ONO}_2)\}(\text{NO}_3)_5 \cdot 13\text{H}_2\text{O}$ (**7b**) 108
- 7 Syntheseroute II auf dem Weg zu einem molekularen Rechteck: Darstellung und vorläufige Charakterisierung des geschlossenen metallmodifizierten $\text{A}_2\text{-G}_2$ -Nukleobasenquartetts *all-trans*- $\{[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}]_{1-x}[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})(\text{y})]_x[(\text{N}6,\text{N}1-\mu-9\text{-MeA-N}7)(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{N}7-\mu-9\text{-MeG-N}1)]_2\text{PdCl}_2\}(\text{NO}_3)_4$ (**8**) mit $x = 0-1$ und $y = \text{H}_2\text{O}$ oder NH_3 116
- 8 Diskussion der Ergebnisse 120

Kapitel IV

Metallmodifizierte Nukleobasenquartetts mit helikaler Struktur

- 1 Einführung 123
- 2 Synthese und Charakterisierung der Bis-Adenin- und Guanin-Komplexe *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtAH-N}7)]_2(\text{NO}_3)_4$ (**9a**), *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtA-N}7)]_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**9b**), *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeGH-N}7)]_2(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**10a**) und *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeGH-N}7)]_2\text{SiF}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**10b**) 124

3	Synthese und Charakterisierung der dreifachplatinieren A-A-Basenpaare <i>trans,trans,trans</i> -{[Cl(NH ₃) ₂ Pt] ₂ (<i>NI</i> -μ-9-MeA- <i>N7</i>) ₂ Pt(NH ₃) ₂ }(ClO ₄) ₄ ·H ₂ O (11a) und <i>trans,trans,trans</i> -{[Cl(CH ₃ NH ₂) ₂ Pt] ₂ (<i>NI</i> -μ-9-EtA- <i>N7</i>) ₂ Pt(NH ₃) ₂ }(ClO ₄) ₄ ·H ₂ O (11b) als Vorstufe für helikale Quartetts	135
4	Synthese und Charakterisierung der metallmodifizierten Nukleobasenquartetts <i>trans,trans,trans</i> -{(NH ₃) ₂ Pt(<i>N7</i> -μ-9-MeA- <i>NI</i>) ₂ [(NH ₃) ₂ Pt(9-EtGH- <i>N7</i>)] ₂ }(ClO ₄) ₆ ·6H ₂ O (12a) und <i>trans,trans,trans</i> -{(NH ₃) ₂ Pt(<i>N7</i> -μ-9-EtA- <i>NI</i>) ₂ [(CH ₃ NH ₂) ₂ Pt(9-MeGH- <i>N7</i>)] ₂ }(ClO ₄) ₆ (12b) mit möglicher helikaler Struktur	139
5	Die metallmodifizierten A ₂ -U ₂ - und A ₂ -T ₂ -Quartetts <i>trans,trans,trans</i> -{(NH ₃) ₂ Pt(<i>N7</i> -μ-9-EtA- <i>NI</i>) ₂ [(CH ₃ NH ₂) ₂ Pt(1-MeU- <i>N3</i>)] ₂ }(ClO ₄) ₄ ·4H ₂ O (13a) und <i>trans,trans,trans</i> -{(NH ₃) ₂ Pt(<i>N7</i> -μ-9-EtA- <i>NI</i>) ₂ [(NH ₃) ₂ Pt(1-MeT- <i>N3</i>)] ₂ }(ClO ₄) ₄ ·11H ₂ O (13b)	146
6	Zusammenfassung und Diskussion	157

Kapitel V

Metallmodifizierte Tripletts mit Rezeptoreigenschaften

1	Allgemeine Einführung	160
2	Der Grundbaustein <i>trans,trans</i> -{[Cl(CH ₃ NH ₂) ₂ Pt] ₂ (μ-9-EtA- <i>NI</i> , <i>N7</i>)}(ClO ₄) ₂ (14)	162
3	Nachweis eines Watson-Crick-Basenpaares von 1-MeC mit einem <i>N7</i> -platinieren Guaninderivat in Lösung und im Festkörper: <i>trans</i> -[(NH ₃) ₂ Pt(9-EtA- <i>N7</i>)(9-MeGH- <i>N7</i>)≡1-MeC](ClO ₄) ₂ ·3H ₂ O (15)	164
4	Die L-förmigen Cytosinrezeptoren <i>trans,trans</i> -{[(CH ₃ NH ₂) ₂ Pt(1-MeU- <i>N3</i>)](<i>NI</i> -μ-9-EtA- <i>N7</i>)Pt(NH ₃) ₂ (9-MeGH- <i>N7</i>)}(ClO ₄) ₃ ·5H ₂ O (16a) und <i>trans,trans</i> -{[(NH ₃) ₂ Pt(1-MeT- <i>N3</i>)](<i>NI</i> -μ-9-MeA- <i>N7</i>)Pt(NH ₃) ₂ (9-MeGH- <i>N7</i>)}(ClO ₄) ₃ ·5.5H ₂ O (16b)	170
5	Platinieren U-A-G- und T-A-G-Tripletts als Cytosin-Rezeptoren: Nachweis der Fixierung von 1-MeC über fünf H-Brücken sowohl in Lösung als auch im Festkörper	177
6	Synthese und Charakterisierung des metallmodifizierten A-A-G-Tripletts <i>trans,trans</i> -{[(CH ₃ NH ₂) ₂ Pt(9-EtA- <i>N7</i>)](<i>NI</i> -μ-9-MeA- <i>N7</i>)Pt(NH ₃) ₂ (9-MeGH- <i>N7</i>)}(ClO ₄) ₄ ·2.5H ₂ O (18)	184

7	Diskussion	189
D	Zusammenfassung	191
E	Experimenteller Teil	196
1	Meßgeräte und spektroskopische Aufnahmebedingungen	196
1.1	pH/pD-Wert-Bestimmung	196
1.2	NMR-Spektren	196
1.3	Elektronenspray-Ionisations-Massenspektrum (ESI-MS)	197
1.4	IR-Spektren	197
1.5	CHN-Analysen	197
1.6	Rasterelektronenmikroskopie	197
1.7	Röntgenstrukturanalysen	198
1.8	Gelaustauschchromatographie	198
1.9	UV-Vis-Spektroskopie	198
2	Potentiometrische pH-Titrationsen	199
2.1	Materialien	199
2.2	Bestimmung der Aziditätskonstanten von $\text{H}_2(\text{dGMP})^\pm$ und der Stabilitätskonstanten der binären Cu^{2+} - und ternären $\text{Cu}(\text{arm})^{2+}$ -Komplexe	200
2.3	Bestimmung der Aziditätskonstanten von Imidazol sowie 1-Methylimidazol und der Stabilitätskonstanten der binären Cu^{2+} - und ternären $\text{Cu}(\text{arm})^{2+}$ -Komplexe	201
2.4	Bestimmung der Aziditätskonstanten von <i>cis</i> - $(\text{NH}_3)_2\text{Pt}$ (2'-Desoxyguanosin- <i>N7</i>)(<i>dGMP-N7</i>) [$\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})$] und der Stabilitätskonstanten des quinternären Cu^{2+} - und der sexternären $\text{Cu}(\text{arm})^{2+}$ -Komplexe	201
2.5	Bestimmung der Aziditätskonstanten der metallmodifizierten Nucleobasenquartetts <i>trans,trans,trans</i> - $\{\text{Pt}(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2(\text{NI}-\mu\text{-9-MeA-N7})_2[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(9\text{-MeGH-N7})]_2\}(\text{NO}_3)_6 \cdot 6.25\text{H}_2\text{O}$ (6b), <i>trans,trans,trans</i> - $\{(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{N7}-\mu\text{-9-MeA-NI})_2[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtGH-N7})]_2\}(\text{ClO}_4)_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (12a), <i>trans,trans,trans</i> - $\{(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{N7}-\mu\text{-9-EtA-NI})_2[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(9\text{-MeGH-N7})]_2\}(\text{ClO}_4)_6$ (12b) und <i>trans,trans,trans</i> - $\{(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{N7}-\mu\text{-9-EtA-NI})_2[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(1\text{-MeT-N3})]_2\}(\text{ClO}_4)_4 \cdot 11\text{H}_2\text{O}$ (13b)	202

2.6	Verfahren zur Auswertung der experimentellen Daten:	
	<i>Non-linear least square fits</i>	202
2.7	Statistische Behandlung der Messergebnisse	205
3	Mittels ^1H -NMR-Spektroskopie ermittelte Aziditäts- und Assoziationskonstanten	208
3.1	Aziditätskonstanten	208
3.2	Assoziationskonstanten	209
4	Allgemeine Arbeitstechniken und Ausgangsverbindungen der Synthesen	211
4.1	Allgemeine Arbeitstechniken	211
4.2	Ausgangsverbindungen	211
5	Präparative Vorschriften	212
F	Literaturverzeichnis	223
G	Übersicht der beschriebenen Verbindungen	235

A Einleitung und Zielsetzung

1 Einleitung

Krebs - diese Diagnose bedeutet auch in der heutigen Zeit noch vielfach eine stark verkürzte Lebensdauer. Es handelt sich hierbei um keine einheitliche Krankheit, sondern „Krebs“ stellt einen Oberbegriff für mehr als hundert verschiedene Formen bösartiger Erkrankungen dar. Nahezu jedes Gewebe unseres Körpers kann krebsartige Entartungen hervorbringen und jedes dieser Leiden hat seine eigenen Merkmale. Zusätzliche Gefahr entsteht durch die Fähigkeit dieser abnormen Veränderungen, ihren Ursprungsort zu verlassen und im ganzen Körper weiteres Gewebe anzugreifen (Bildung von Metastasen). Trotz dieser Verschiedenartigkeit entstehen alle Tumoren offenbar durch recht ähnliche grundlegende Prozesse.¹

Zwei Klassen von Genen, die zusammen nur einen kleinen Anteil der gesamten Ausstattung einer Zelle ausmachen, spielen für die Krebsentstehung eine wesentliche Rolle: Proto-Onkogene (Krebs-Vorläufer) und Tumorsuppressor-Gene. In ihrer normalen Form dirigieren sie den Lebenszyklus der Zelle - sie steuern die verwickelte Abfolge von Vorgängen, durch die sich eine Zelle vergrößert und bei Bedarf teilt. Proto-Onkogene fördern das Zellwachstum, Tumorsuppressor-Gene bremsen es. Mutationen in der Regulator- oder Strukturregion dieser Gene führen zum Verlust dieser Balance. Zusammen sind diese beiden Klassen für einen Großteil der unkontrollierten Zellvermehrungsprozesse in menschlichen Tumoren verantwortlich.² Weitere bedeutende Rollen kommen den Cyclinen und cyclin-abhängigen Kinasen (CDK), die miteinander interagieren und den Eintritt in die einzelnen Phasen des Zellzyklus einleiten, sowie den DNA-Reparaturenzymen zu.³ Störungen in allen erwähnten Bereichen bilden die Grundlage für die Entstehung von Krebs.^{4,5,6}

Um die genauen Ursachen für Krebserkrankungen zu ermitteln, bedienen sich die Forscher auch der Methoden der Epidemiologie. Sie spüren Gemeinsamkeiten in Vor- und Krankheitsgeschichte sowie Lebensweise von Krebsopfern auf und bewerten ihre Befunde im Lichte des gegenwärtigen biologischen Wissensstandes. So lassen sich Indizien dafür zusammentragen, welche Umstände oder Substanzen als ursächlich für das Entstehen einer bestimmten Krebsform anzusehen sind.⁷ Offenbar gibt es zwei Gruppen von Karzinogenen, die auf verschiedene Weise Krebs verursachen. Eine umfasst Verbindungen, welche die an den Kontrollmechanismen für die Vermehrung und Wanderung von Zellen beteiligten Gene schädigen. Zur zweiten Gruppe gehören Stoffe, die das Wachstum von Tumorzellen oder

ihren Vorläufern selektiv verstärken.⁸ Faktoren wie Tabakrauch, falsche Ernährung, Strahlenbelastung, Umweltverschmutzung, Viren und genetisch bedingte Mutationen sind für die Entstehung und Ausbreitung von Krebs verantwortlich.

Die Bekämpfung und Therapie dieser gefährlichen Krankheit ist eine große Herausforderung, die eine Zusammenarbeit vieler Forschungsrichtungen erfordert.

Neben Operation und Bestrahlung stellt die Chemotherapie ein wirksames Mittel zur Behandlung von krebsartigen Erkrankungen dar. Beispielsweise wird *cis*-Diammindichloroplatin(II) (Cisplatin) seit Jahren als Anti-Tumormittel eingesetzt,^{9,10} obwohl der genaue Wirkungsmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist. Es wird angenommen, dass Cisplatin bzw. dessen Hydrolyseprodukte durch Bindung an die Nukleobasen der DNA stabile Addukte bildet, welche die Replikation oder Transkription der DNA hemmen können.¹¹ Weiterhin finden Antimetabolite, Topoisomerase-Hemmer, alkyliernde Wirkstoffe und pflanzliche Alkaloide ihre Anwendung.¹²

Moderne Verfahren zur Krebstherapie basieren auf den großen Fortschritten der Molekularbiologie der letzten Jahre. Die Identifikation der krebs-assoziierten Gene und ihrer entsprechenden Proteine ermöglicht die Entwicklung neuer Therapien auf der Basis der molekularen Mechanismen. **Tabelle 1** gibt einen Überblick über aktuelle gentherapeutische Ansätze.¹³

Tabelle 1: Molekulare Ansätze in der Krebstherapie.

Ursache für Krebs	Molekulares Angriffsziel	Therapeutika
Onkogen-Aktivierung bedingt übermäßige Aktivität des Ras-Proteins oder von Protein-kinasen	Ras-Proteine	Farnesyltransferase-Inhibitoren
	Abl, EGF-Rezeptor, Erb-B2, Src-Kinasen	Tyrosinkinase-Inhibitoren
	PKC- α , Raf, cyclin-abhängige Kinasen	Serin/Threoninkinase-Inhibitoren
Verlust von Tumorsuppressor-Genen	Die Gene <i>APC</i> , <i>AT</i> , <i>DCC</i> , <i>RB</i> , <i>p53</i>	Gentherapie zur Wiederherstellung der normalen Suppressor-genfunktion, Antisense-Blocker der E2F-Synthese
Gestörte DNA-Reparatur-mechanismen	DNA-Reparaturenzyme (für Fehlpaarungen): MSH2, MLH1, PMS1	Gentherapie zur Wiederherstellung normaler Enzymaktivität
Keine Alterung (Seneszenz) von Tumorzellen	Telomerase	Telomerase-Inhibitoren
Angiogenese (Wachstum von Blutgefäßen)	FGF-, VEGF-Wachstumsfaktor, Integrinrezeptoren	TNP-470, Suramin
Metastasen	Metallproteasen, Kollagenasen	Protease- und Kollagenase-Inhibitoren

Die in **Tabelle 1** hervorgehobene Telomerase-Hemmung stellt ein besonders interessantes Gebiet dar.

Die Replikation linearer Chromosomen ist aus prinzipiellen Gründen erschwert. Bekanntlich ist bei diesem Vorgang nur die Synthese des Leitstranges vom 5'- zum 3'-Ende kontinuierlich, während der Folgestrang mit Hilfe von RNA-Startermolekülen (Primer) in der zur Bewegung der Replikationsgabel entgegengesetzten Richtung diskontinuierlich synthetisiert wird. Der RNA-Primer am 5'-Ende eines fertigen Folgestranges kann nicht durch DNA ersetzt werden, da es den dazu notwendigen Primer nicht gibt.¹⁴ Wie werden dann die DNA-Sequenzen am Ende eukaryontischer Chromosomen, die Telomere (nach griechisch *telos*, Ende, und *meros*, Teil), repliziert?

Telomer-DNA besteht aus bis zu tausend oder mehr Wiederholungen einer einfachen, speziesabhängigen, G-reichen Sequenz am 3'-Ende eines DNA-Stranges.^{15,16} Beim Menschen besteht der Überhang von 130-210 Basen¹⁷ aus der wiederholten Sequenz 5'-TTAGGG-3'.^{18,19} Die Telomere dienen als eine Art Puffer, der wichtige Gene der Chromosomen vor Abbau und Rekombination schützt.^{20,21} Unterstützend wirken dabei spezielle Telomerbindende Proteine.^{22,23,24} Durch den konventionellen Replikationsmechanismus führt jede Zellteilung zu einer Verkürzung dieser Enden. Dieser Vorgang ist bei normalen somatischen Zellen ganz natürlich und stellt eine mögliche Erklärung für den Alterungsprozess dar.²⁵ Bei sich schnell teilenden Krebszellen allerdings würde diese Restriktion, eine Art „innere Uhr“, unweigerlich zum Absterben der Tumorzellen führen. Dies umgehen fast alle Krebsarten^{26,27} durch die Expression eines Ribonukleoproteins, der terminalen Telomertransferase (kurz Telomerase), welches mittels eines einzigartigen Mechanismus den G-reichen Strang der Telomer-DNA synthetisiert. Die RNA dieses Enzyms enthält einen der Telomer-DNA komplementären Sequenzbereich, der als Matrize dient^{28,29} und am 3'-Überhang mittels Watson-Crick-Paarung andocken kann. Die endständige 3'-OH-Gruppe dient dann als Primer für die Verlängerung des G-reichen Stranges¹⁶ (**Bild 1**).

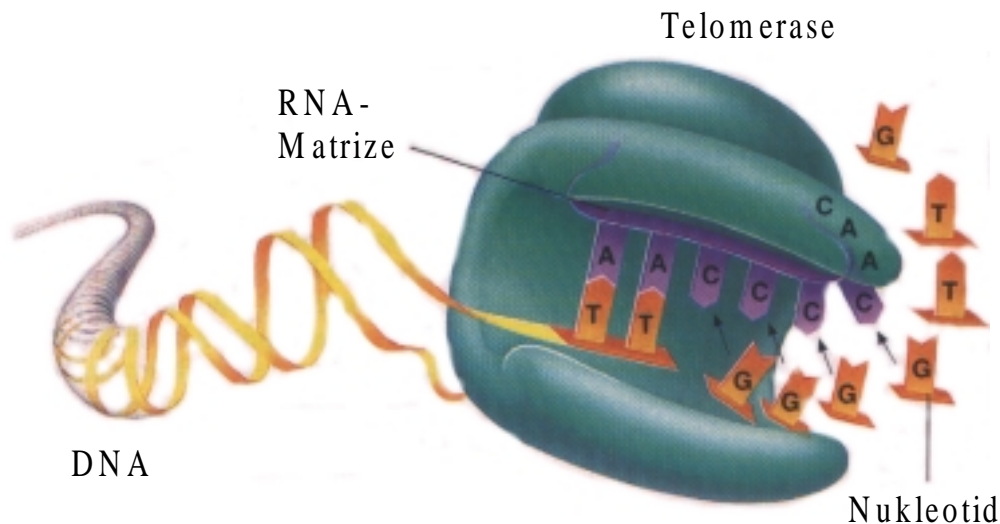


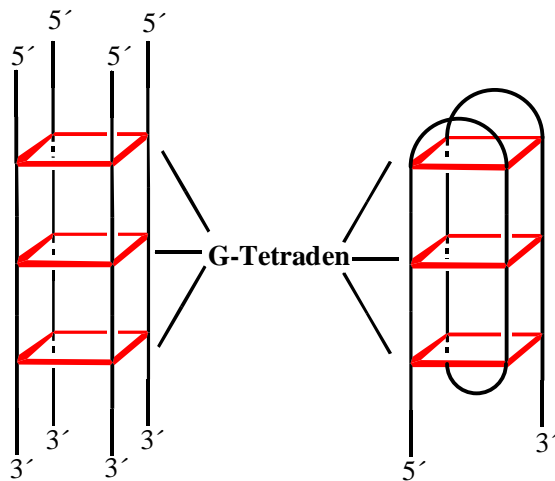
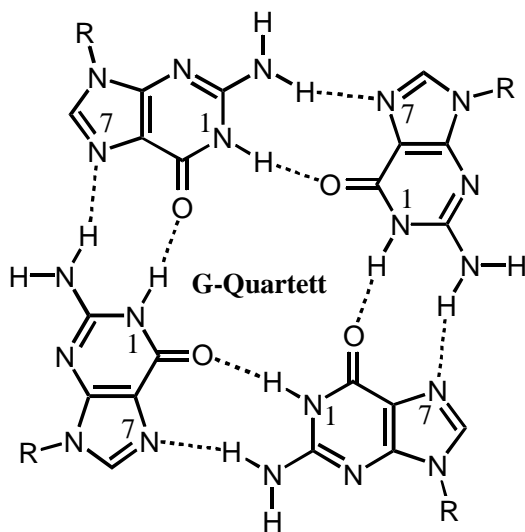
Bild 1: Mechanismus der Telomerase. Dargestellt ist die Synthese der Sequenz TTGGGG zur Verlängerung eines Telomers bei einem Einzeller der Gattung *Tetrahymena*. Das Enzym klinkt sich mit seiner Matrize (violett) in die beiden letzten Bausteine des DNA-Folgestranges ein und koppelt ihm weitere an.³⁰

Die von der Telomerase katalysierte Reaktion hat somit Ähnlichkeit mit einer reversen Transkription. Der Gegenstrang wird durch übliche Folgestrangsynthese erzeugt.

Die Expression des Enzyms Telomerase ist somit die Lösung fast aller Tumorzellen zur Sicherung ihrer „Unsterblichkeit“. Seine Transkription wird direkt von dem Onkoprotein Myc reguliert.^{31,32} Ein wirksamer Telomerase-Inhibitor hätte also den großen Vorteil der universellen Einsetzbarkeit gegen die verschiedensten Krebsformen. De Lange und DePinho haben die Thematik sehr treffend im Hinblick auf ein Auto zusammengefasst:³³ Wenn die Onkogen-Aktivierung ein durchgetretenes Gaspedal darstellt, und die Tumorsuppressor-Inaktivierung den Verlust der Bremsen symbolisiert, so sind die Telomere der Benzintank. Benzin ist weder zum Fahren oder Beschleunigen eines Autos notwendig, noch hat es einen Einfluss auf die Bremsen; aber wenn es verbraucht ist stoppt das Fahrzeug, ungeachtet des Status der Bremsen oder wie hart das Gaspedal durchgetreten wird.

2 Zielsetzung

Untersuchungen zur Reaktion von Oligonukleotiden mit Telomer-DNA-Sequenzen spiegeln die auffallende Tendenz dieser Nukleinsäurefragmente wider, vielfältige intra- und intermolekulare Sekundärstrukturen auszubilden.^{34,35,36,37,38} An Stabilität gewinnen diese speziell durch die enthaltenen Guaninbasen; diese Nukleobase neigt zu ausgeprägten intermolekularen Wechselwirkungen über Wasserstoffbrücken oder/und Basenstapelung mit den unterschiedlichsten Assoziationsmustern.^{39,40,41} Neben sogenannten *hairpin-loops*³⁸ sind DNA-Quadruplexstrukturen von großer Bedeutung. Übereinandergestapelte Guanin-Quartetts



**Intermolekulare
G-Quadruplex**

**Intramolekulare
G-Quadruplex**

Bild 2: Guanin-Quartett (oben) und zwei mögliche inter- und intramolekulare Quadruplexstrukturen (unten) von G-reichen Telomer-Sequenzen.

(G-Tetraden, **Bild 2**) ermöglichen die Bildung dieser außergewöhnlich stabilen Anordnungen. Je nach Sequenz und Länge des Oligonukleotids sind verschiedene intra- und intermolekulare Strukturen nachweisbar.^{38,42,43,44} In **Bild 2** sind unten zwei Möglichkeiten schematisch dargestellt.

Damit das Enzym Telomerase eine ausreichende Aktivität erreicht, muss der G-reiche 3'-Überhang der Telomer-DNA als Einzelstrang vorliegen. Eine Stabilisierung der Sequenzen mittels intra- oder intermolekularer Anordnungen, wie beispielsweise Quadruplexbildung, führt bei verschiedenen untersuchten Telomerasen diverser Eukaryonten zu einer Hemmung der Elongation, da die RNA-Matrize nicht an ihre komplementäre Sequenz binden kann.^{28,45,46}

Ein Schwerpunkt dieser Arbeit liegt in der Synthese und Charakterisierung mehrkerniger *trans*- $a_2Pt(II)$ -Modellnukleobasenkomplexe, die über Basenstapelwechselwirkungen mit G-Tetraden verschiedene Quadruplexstrukturen stabilisieren und somit Telomerase möglicherweise hemmen können. Das Synthesekonzept beruht dabei auf der Entdeckung, dass die Pt-N1, Pt-N7-Vektoren im zweifach platinieren Komplex *trans,trans*- $\{[Cl(CH_3NH_2)_2Pt]_2(\mu\text{-}9\text{-MeA-N1,N7})\}(ClO_4)_2$ annähernd einen 90° -Winkel aufspannen (siehe Schema in **Bild 3**).⁴⁷ Über die Substitution der Chloroliganden durch weitere geeignete Purinbasen sollten sich zwei verschiedene zyklische Systeme, ein Quadrat und ein Rechteck (**Bild 4**), generieren lassen.

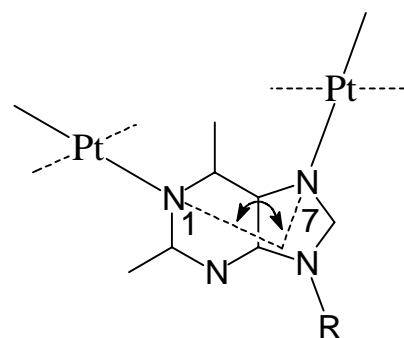


Bild 3: Nahezu rechter Winkel N1,N7-platinierter Purinbasen.

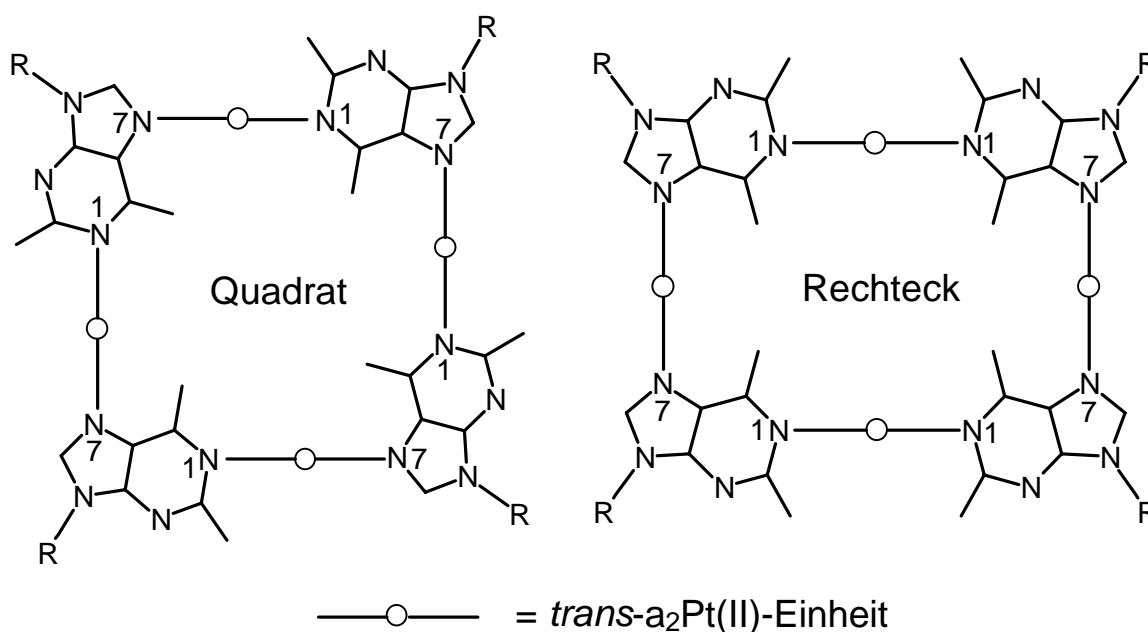


Bild 4: Mögliche zyklische Modellnukleobasenquartetts mit vier Purinbasen und vier linear verbrückenden *trans*- $a_2Pt(II)$ -Einheiten. Die unterschiedlichen Geometrien ergeben sich aus den Koordinationsabfolgen der Basen, alternierend N1,N7 führt zu einem Quadrat (links), paarweise N1,N1 und N7,N7 zu einem Rechteck (rechts).

Diese Komplexe stellen ebenfalls Nukleobasenquartetts dar, was eine Assoziation mit den strukturell verwandten Zielkomponenten erleichtern müsste. Unterstützend sollte sich hierbei

auch die unterschiedliche Ladung der beiden Aggregate auswirken, da es sich bei den mehrkernigen metallmodifizierten Quartetts um kationische Verbindungen handelt, die konsequenterweise mit den anionischen G-Tetraden eine anziehende Wechselwirkung eingehen.

Bevor allerdings ein Einsatz zur Stabilisierung diverser Quadruplexnukleinsäuren in Frage kommt, ist zu klären, ob und in welchem Maße metallmodifizierte Quartetts beziehungsweise Nukleobasen Stapelwechselwirkungen ausbilden. Dazu werden die Stabilitätskonstanten und der Anteil an gestapelter Spezies in Lösung von Cu^{2+} /bipy oder phen/5'-dGMP-Komplexen, welche als Referenzsystem dienen, ermittelt und mit denen eines platinmodifizierten Nukleotids, hier *cis*-(NH_3)₂Pt(2'-dGuo-N7)(5'-dGMP-N7), verglichen. Letzteres stellt ein weiteres Thema dieser Arbeit dar.

Neben der Verwendung als Stabilisatoren für diverse Nukleinsäurestrukturen weisen die rechteckigen und quadratischen Makrozyklen, aber auch die verschiedenen Synthesestufen wie metallmodifizierte Tripletts, möglicherweise Rezeptoreigenschaften auf. Die Generierung künstlicher Rezeptoren für Biomoleküle ist ein aktives Forschungsgebiet.⁴⁸ Erkennung und Selektion von Substratmolekülen erfolgt hierbei durch geeignete Donor-Akzeptor Wasserstoffbrückenbindungen zwischen NH-, OH- oder NH₂-Gruppen mit N- oder O-Positionen, oft kombiniert mit Stapelung. In Modellnukleobasen sind zahlreiche dieser Atomgruppen vorhanden und sie erfüllen daher die Voraussetzungen für gute Wirtmoleküle.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit ist somit die molekulare Architektur von Rezeptoren, welche aus *trans*-a₂Pt(II)-Einheiten und Nukleobasen bestehen. Wie schon angedeutet (siehe **Bild 3**), ermöglichen die Koordinationseigenschaften des Metalls zusammen mit den geeigneten Nukleinsäurebausteinen einen sehr gezielten Aufbau gewünschter Geometrien.⁴⁹

B Verwendete Liganden

1 9-Alkyladenin

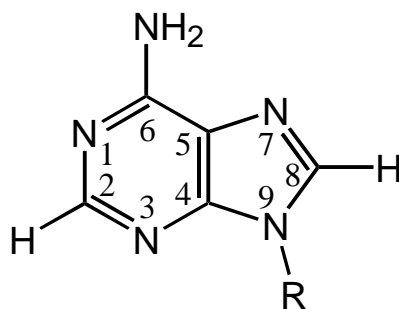


Bild 5: Amino-Form der *N*9-alkylierten Nukleobase Adenin.

9-Methyl- (R = CH₃, 9-MeA) oder 9-Ethyladenin (R = CH₂CH₃, 9-EtA) (**Bild 5**) sind einfache Modelle für das natürlich vorkommende Nucleosid Adenosin. Der Ersatz des Zuckerrestes an der *N*9-Position des Imidazolringes durch Alkylgruppen vereinfacht die spektroskopische und röntgenographische Charakterisierung der Umsetzungsprodukte. Neue Untersuchungen für das in wässriger Lösung bevorzugte Amino-Tautomer liefern folgende p*K*_a-Werte (**Tabelle 2**):⁵⁰

Tabelle 2: Mittels UV-Spektroskopie [für N7-(9-MeAH⁺-N1)] und Potentiometrie bestimmte negative Logarithmen der Aziditätskonstanten von 9-MeA.^a

Position	p <i>K</i> _a -Werte
N1 (bei 9-MeA)	4.10 ± 0.01
N7 (bei 9-MeAH ⁺ -N1)	-0.37 ± 0.06
N1 (bei 9-MeAH ⁺ -N7) ^b	1.30 ± 0.31
N7 (bei 9-MeA) ^b	2.43 ± 0.30
Exozyklische Aminogruppe NH ₂	16.7 ⁵¹

^a Für eine genaue Beschreibung der experimentellen Bedingungen siehe Referenz 50. ^b Nicht direkt messbare und deshalb abgeschätzte, sogenannte Mikro-Konstanten p*K*_a-Werte.

Für 9-EtA sind ähnliche Werte anzunehmen, da die zusätzliche Methylengruppe einen nur unwesentlichen Einfluss auf die entsprechenden Säure-Base-Gleichgewichte hat. Wie auch die anderen Nukleobasen, besitzen die 9-Alkyladenine die Fähigkeit Metallionen mehrere Koordinationsmöglichkeiten anzubieten. Diese Eigenschaft ist besonders attraktiv im Hinblick auf die Synthese von mehrkernigen homo- aber auch heteronuklearen Komplexverbindungen. Ausschlaggebende Faktoren für den Angriffsort eines Elektrophils sind Basizität des Donoratoms, pH-Wert der Reaktionslösung, Charakter des Metalls sowie sterische Faktoren. Neben monofunktionaler *N1*-^{52,53} bzw. *N7*-Koordinat^{49,53,54,55} sind auch verschiedene *N1,N7*-verbrückte Komplexe^{47,49} strukturell charakterisiert. Beispiele für eine Chelatbildung über *N1,N6* bzw. *N6,N7* sind ebenfalls bekannt.^{56,57} Weiterhin gelang die Isolierung und Charakterisierung eines metallmodifizierten Imino-Tautomers von 9-MeA mit Hg(II)-*N6*-Koordinat.⁵⁸ Reaktionen an der *N3*-Position konnten bisher nur für *N6*-methylierte Derivate des 9-Methyladenins nachgewiesen werden.^{59,60} Neue Untersuchungen zeigen allerdings die Existenz einer Verbindung mit Ag(I)-*N3*-Koordinat von 9-MeA (bei gleichzeitiger Platinierung von *N1,N7*).⁶¹

Die chemischen Verschiebungen der einzelnen Protonen im ¹H-NMR-Spektrum von freiem 9-MeA, 9-EtA und *N7*-platinier^{tem} 9-MeA sind in **Tabelle 3** zusammengestellt.

Tabelle 3: Chemische Verschiebungen [ppm] in D₂O von freiem 9-MeA (a), 9-EtA (b) und *trans*-[a₂Pt(9-MeA-*N7*)₂](NO₃)₂ (c).

Verbindung	CH ₃	CH ₂	H(2)	H(8)	pD
a	3.79 (s)	-	8.19 (s)	8.06 (s)	6.0
b	1.32 (t, ³ J = 8 Hz)	3.97 (q, ³ J = 8 Hz)	7.80 (s)	7.84 (s)	6.9
c	3.98 (s)	-	8.43 (s)	8.96 (s)	5.6

Ein H/D-Austausch des H(8)-Protons führt insbesondere im Alkalischen mit der Zeit zu einer Intensitätsabnahme des entsprechenden Signals. Dieser Isotopenaustauschprozess ist auch der Grund, warum in D₂O keine Resonanzen für stickstoffgebundene Protonen auftreten. Sowohl *N1*- und *N7*-Koordinat als auch *N1,N7*-Verbrückung führen aufgrund des elektronenziehenden Effektes des Elektrophils zu einer Tieffeldverschiebung der Protonenresonanzen.⁴⁹ Für eine Unterscheidung dieser Bindungsmuster mittels NMR-Spektroskopie kann die pH-Abhängigkeit der ¹H-NMR-Resonanzen herangezogen werden,

die den jeweiligen Einfluss des Koordinationsmusters auf die Protonierungsgleichgewichte am Heterozyklus widerspiegelt.⁶² Eine elegantere Methode bezieht das zweidimensionale ^1H - ^1H -NOESY-NMR-Spektrum mit ein, da dort eine Zuordnung des H(8)-Protons aufgrund eines intensiven Cross-Peaks mit der entsprechenden Alkylgruppe leicht möglich ist. Einen gewissen Einfluss auf die Lage der Signale in den NMR-Spektren üben Basenstapelwechselwirkungen aus. Diese verursachen eine konzentrationsabhängige Hochfeldverschiebung der ^1H -NMR-Resonanzen.⁶²

Schwingungsspektroskopische Untersuchungen liefern nur in begrenztem Maße Informationen über Adeninkomplexe, da zahlreiche Kopplungen und Überlagerungen der Absorptionsbanden die Interpretation erschweren. Qualitative Aussagen sind in erster Linie anhand der NH_2 -Deformationsschwingung^{63,64} und der Streckerschwingungen des aromatischen Ringsystems möglich. Bei monofunktionaler Koordination von Pt(II) eignen sich die *out of plane*-Ringdeformationsschwingungen im Bereich von $600\text{-}800\text{ cm}^{-1}$ zur Unterscheidung von *N1*- und *N7*-koordinierten Produkten.⁶⁵ In den freien Nucleobasen erscheinen die Banden bei 719 und 796 cm^{-1} , wohingegen eine *N7*-Koordination eine geringfügige Verschiebung zu niedriger Energie verursacht.⁶⁶ Die entsprechende *N1*-platinierte Spezies absorbiert bei etwa 730 und $750\text{-}760\text{ cm}^{-1}$.

2 9-Alkylguanin

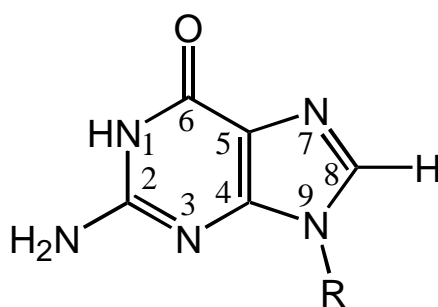


Bild 6: Keto-Amino-Form der *N9*-alkylierten Nucleobase Guanin.

9-Methyl- ($\text{R} = \text{CH}_3$, 9-MeGH) oder 9-Ethylguanin ($\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_3$, 9-EtGH) (**Bild 6**) sind die dem natürlich vorkommenden Nucleosid Guanosin entsprechenden Modellverbindungen. In wässriger Lösung liegen die 9-Alkylguanine bevorzugt in der Keto-Amino-Form vor,

welche die Voraussetzung zur Ausbildung des Watson-Crick-Basenpaares mit der komplementären Base Cytosin darstellt.⁶⁷ **Tabelle 4** enthält eine Aufstellung der gemessenen pK_a -Werte von 9-Ethylguanin.^{68,69} Aufgrund der annähernd gleichen induktiven Effekte einer Ethyl- und Methylgruppe sollten die Werte für 9-MeGH nur geringe Unterschiede aufweisen. 9-EtGH bzw. 9-MeGH bieten zahlreiche Angriffspunkte für Metallelektrophile. Kinetisch begünstigt ist die Reaktion am endozyklischen *N7*-Stickstoff.⁷⁰ Gerade bezüglich dieser Position

Tabelle 4: Potentiometrisch bestimmte pK_a -Werte von 9-EtGH.^{68,69}

Position	pK_a -Werte
N7	3.27 ± 0.04
N1	9.57 ± 0.04
N3	$\leq 0^a$

^aMittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie abgeschätzt

existieren zahlreiche Untersuchungen zur Koordinationschemie mit dem Antitumormittel *cis*- a_2PtCl_2 , da der *N7*-Stickstoff die bevorzugte Bindungsstelle dieses Metalles mit der DNA darstellt.^{11,71,72} Eine Metallkoordination an diese Position erniedrigt die Elektronendichte im aromatischen Ringsystem, erkennbar an der Erhöhung der Azidität des endozyklischen *N1*-Stickstoffatoms um 1 - 2.3 logarithmische Einheiten.⁷³ Der Ersatz des Protons der *N1*-Position durch eine Metalleinheit lässt die pK_a -Werte des *N7*-Stickstoffes steigen, was eine erhöhte Basizität bedeutet.^{54,74} Weitere Positionen, die für einen elektrophilen Angriff in Frage kommen und mittels Röntgenstrukturanalyse verifiziert wurden, sind *N3* (bei gleichzeitiger *N1,N7*-Koordination)⁷⁵ und *O6* (verbrückend mit *N7*).⁷⁶

In **Tabelle 5** sind die chemischen Verschiebungen der Protonen von freiem 9-MeGH und 9-EtGH sowie *N7*-platinierter 9-MeGH im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zusammengestellt.

Tabelle 5: Chemische Verschiebungen [ppm] in D_2O von freiem 9-MeGH (a), 9-EtGH (b) und *trans*- $[\text{a}_2\text{Pt}(9\text{-MeGH-}N7)\text{Cl}]\text{Cl}$ (c).

Verbindung	CH_3	CH_2	H(8)	pD
a	3.64 (s)	-	7.74 (s)	5-8
b	1.40 (t, $^3\text{J} = 8 \text{ Hz}$)	4.06 (q, $^3\text{J} = 8 \text{ Hz}$)	7.81 (s)	6.9
c	3.73 (s)	-	8.26 (s)	7.2

Die verringerte Elektronendichte des aromatischen Systems bei einer *N7*-Koordinat ion spiegelt sich in einer Tieffeldverschiebung der Signale wider (siehe **Tabelle 5**). Im Gegensatz

dazu führt der Ersatz des N1-Protons durch ein Metallelektrophil im Vergleich zur freien Nukleobase zu einer Hochfeldverschiebung der Resonanzen.⁷⁴

Die IR- und Ramanspektren der 9-Alkylguanine liefern wichtige Informationen über die Bindungsverhältnisse in den Komplexen. Vor allem anhand der Doppelbindungsvalenzschwingungen der Carbonylgruppe sind folgende Aussagen möglich: Eine Erniedrigung der Elektronendichte im Heterozyklus führt zu einer stärkeren Lokalisierung der Doppelbindung, was sich in einer Verschiebung der entsprechenden Banden zu höheren Frequenzen widerspiegelt. Deprotonierung bzw. Substitution eines Protons durch ein Metallatom führt wie an den NMR-Resonanzen erkennbar zu einem gegenläufigen Effekt.^{65,77,78}

3 1-Methylcytosin

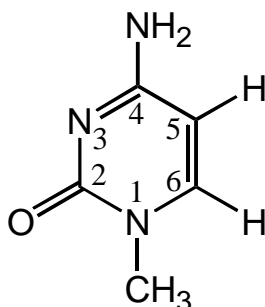


Bild 7: Keto-Amino-Form der Modellnukleobase 1-Methylcytosin.

1-Methylcytosin (1-MeC, **Bild 7**) ist eine Modellverbindung für das in RNA und DNA vorkommende Nukleosid Cytidin bzw. 2'-Desoxycytidin. In den Pyrimidinbasen ist die N1-Position der Verknüpfungspunkt mit dem Zuckerphosphatrest der Nukleotide, welcher hier durch eine Methylgruppe ersetzt ist. Letztere dient außerdem der Verhinderung von Metallwechselwirkungen mit diesem Stickstoffatom, die im unsubstituierten Cytosin auftreten können. Die Keto-Amino-Form, die in wässriger Lösung das vorherrschende Tautomer darstellt, kann an der N3-Position protoniert ($pK_{a1} = 4.9$)⁷⁹ und an der exozyklischen Aminogruppe deprotoniert werden ($pK_{a2} = 16.7$).⁵¹

Die Koordination von Metallelektrophilen erfolgt bevorzugt an die am stärksten basische Position, den endozyklischen N3-Stickstoff.⁶² Die Folge ist eine Erniedrigung der Elektronendichte im Heterozyklus, erkennbar an einer Erhöhung der Azidität der N4-Position

($pK_{a2} \approx 14.5$).⁸⁰ Für *N3*-metalliertes 1-Methylcytosin sind auch zahlreiche Koordinationsmuster unter Einbeziehung der exozyklischen Gruppen belegt: *N3,N4*-chelatisierende Koordination⁸¹ ist ebenso nachgewiesen wie verbrückende Bindungsmuster von *N3* mit *N4* bzw. *O2*.^{82,83,84} Auch eine dreifache Verbrückung über *N3,N4* und *O2* ist bekannt.⁸⁵ Die Metallkoordination an *N4* erfolgt dabei stets unter Deprotonierung der Aminogruppe, da das freie Elektronenpaar dieser Position im Pyrimidinring delokalisiert ist und keine nukleophilen Eigenschaften besitzt. Eine monofunktionelle *N4*-Koordinat ion eines neutralen 1-Methylcytosins ist nur für das Keto-Imino-Tautomer des Liganden beschrieben.⁸⁶

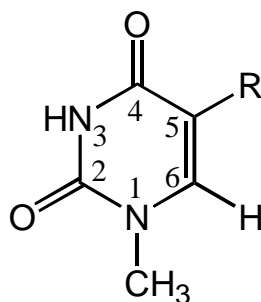
Die Auswirkung einer Metallkoordination auf das Ringsystem von 1-MeC lässt sich ¹H-NMR-spektroskopisch verfolgen. So führt eine *N3*-Koordinat ion aufgrund der schon angesprochenen Reduzierung der Elektronendichte zu einer Tieffeldverschiebung der Signale. Im Gegensatz dazu verursacht eine Komplexierung unter gleichzeitiger Deprotonierung der *N4*-Position in der Regel eine Hochfeldverschiebung der Resonanzen, da entsprechende Metallkationen geringere elektronenziehende Eigenschaften als das Proton besitzen und somit den abschirmenden Effekt erhöhen. **Tabelle 6** verdeutlicht dies.^{82,84}

Tabelle 6: Chemische Verschiebungen [ppm] in D₂O von freiem 1-MeC (a), *trans*-[a₂Pt(1-MeC-*N3*)₂](NO₃)₂ (b) und *trans*-[a₂Pt(1-MeC⁻-*N3,N4*)₂PdCl]NO₃ (c).

Verbindung	CH ₃	H(5)	H(6)	³ J [Hz]	pD
a	3.35 (s)	5.95 (d)	7.55 (d)	8	7.0
b	3.45 (s)	6.07 (d)	7.65 (d)	8	7.4
c	3.30 (s)	5.57 (d)	7.01 (d)	8	5.0

Schwingungsspektroskopische Untersuchungen liefern ebenfalls Hinweise zur Koordinationschemie dieses Liganden. So treten Verschiebungen der Ringdeformations- und Ringvalenzschwingungen im Vergleich zum freien 1-MeC zu höheren Wellenzahlen auf.^{65,87} Weiterhin wird eine chelatisierende Koordination über *N3,N4* durch Lage und Form der Carbonylbande sichtbar. Bei einer einfachen *N3*-Komplexierung ist diese charakteristisch intensitätsgleich aufgespalten, wohingegen im Fall der Chelatbildung die Bande nur mit einer Schulter versehen ist.⁷⁹

4 1-Methyluracil und 1-Methylthymine



R = CH₃, 1-MeTH
R = H, 1-MeUH

Bild 8: Lactam-Form der Modellnucleobasen 1-Methyluracil bzw. 1-Methylthymine.

1-Methyluracil (1-MeUH) und 1-Methylthymine (1-MeTH) sind die entsprechenden Modelle für die in RNA vorkommenden Nucleoside Uridin und Thymin. 1-MeTH besitzt im Unterschied zu 1-MeUH eine zusätzliche Methylgruppe am C5-Kohlenstoff. Bei physiologischem pH-Wert liegen die Nucleobasen in der Lactam-Form vor, welche die Voraussetzung für die korrekte Basenpaarung von Uracil bzw. Thymin mit Adenin nach dem Watson-Crick-Muster darstellt.⁶⁷ Im Gegensatz zu 1-Methylcytosin ist der endozyklische N3-Stickstoff protoniert ($pK_a = 9.8$ für 1-MeUH; $pK_a = 10.3$ für 1-MeTH),^{88,89} so dass diese Pyrimidinbasen als anionische Liganden reagieren. Da die meisten Metallelektrophile einen geringeren induktiven Effekt als ein Proton ausüben, erhöht eine N3-Koordination eines Metalls die Elektronendichte im Heterozyklus. Dieser Effekt zeigt sich deutlich durch eine Hochfeldverschiebung der Protonenresonanzen im ¹H-NMR-Spektrum (**Tabelle 7**). Neben der monofunktionellen N3-Koordination sind N3,O4 bzw. N3,O2,O4-verbrückende Bindungsmuster^{83,90,91,92} mit zum Teil sehr interessanten polynuclearen Aggregaten (*Platinum blues*) bekannt.⁹³ Auch eine Metallbindung an den C5-Kohlenstoff ist röntgenographisch nachgewiesen.⁹⁴

Tabelle 7: Chemische Verschiebungen [ppm] in D₂O von freiem 1-MeUH (a), 1-MeTH (b) und *cis*-a₂Pt(1-MeU-N3)₂ (c).

Verbindung	N(1)-CH ₃	C(5)-CH ₃	H(5)	H(6)	³ J [Hz]	pD
a	3.37 (s)	-	5.80 (d)	7.60 (d)	8	7.4
b	3.33 (s)	1.86 (s)	-	7.45 (s)	-	7.4
c	3.26 (s)	-	5.51 (d)	7.43 (d)	8	1-7

Aussagen über das Bindungsmuster von 1-MeUH und 1-MeTH mittels Schwingungsspektroskopie sind anhand der intensiven Carbonylstreckschwingungen im Bereich von 1660 bis 1680 cm⁻¹ möglich. Eine Koordination als anionischer Ligand erhöht die Elektronendichte im Pyrimidinring und verstärkt den Einfachbindungsanteil der CO-Bindung, so dass die Absorption bei niedrigerer Frequenz mit zusätzlicher Aufspaltung je nach Komplexierung eintritt.^{90,95}

C Hauptteil

Kapitel I

Quantifizierung der intramolekularen Stapelwechselwirkungen in den aus Cu^{2+} , 2,2'-Bipyridin oder 1,10-Phenanthrolin, und 2'-Desoxyguanosin-5'-monophosphat gebildeten ternären Komplexen in wässriger Lösung

1 Einführende Betrachtungen

Schwache, nicht-kovalente Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrückenbindungen^{96,97} oder Stapelwechselwirkungen aromatischer Reste (sogenanntes π -stacking) sind essentiell für die hohe Spezifität und Effektivität biochemischer Reaktionen.^{96,98} Sie stellen somit wichtige Aspekte der molekularen Erkennung dar. Beispiele hierfür finden sich in den aktiven Zentren von DNA Polymerasen^{99,100} und Kinasen,¹⁰¹ wo besonders Purinbasen mit entsprechenden aromatischen Seitenketten der Aminosäuren des Proteins stabilisierende hydrophobe Stapelwechselwirkungen eingehen. In der Ribonuklease T1 wird die Erkennung eines Guaninrestes unter anderem über π -stacking mit einer Tyrosin-Seitengruppe vermittelt.¹⁰² Weiterhin interagieren die Mg^{2+} und Mn^{2+} -Ionen dieser Metalloenzyme nicht nur mit der Phosphatkette der Nukleosid-5'-triphosphat-Substrate, sondern auch mit geeigneten Koordinationsstellen des Proteins.^{99,100,101}

Aus diesen Gründen ist die Untersuchung von Nukleosiden und Nukleotiden im Hinblick auf die Ausbildung derartiger π -stacks von großem Interesse. Die Anzahl der Studien mit Modellsystemen, welche eine detaillierte Beschreibung und Quantifizierung erlauben, ist immer noch recht limitiert.^{98,103,104,105,106,107} Neben der ^1H -NMR-Spektroskopie bei diamagnetischen Ionen¹⁰⁸ und der UV-Vis-Spektroskopie¹⁰⁹ hat sich besonders die Bestimmung der Stabilitäten ternärer Metallkomplexe mittels potentiometrischer pH-Titration als elegante und präzise Methode zur Erfassung der Wechselwirkung zweier Liganden innerhalb der Koordinationssphäre eines Metallions erwiesen. Für die Untersuchung der stacking-Eigenschaften von Nukleotiden eignen sich die aromatischen Amine 2,2'-Bipyridin (bipy) und 1,10-Phenanthrolin (phen) als Referenzstandard. Die Strukturen dieser Verbindungen sind in **Bild 9** unten abgebildet. Da Nukleotide neben der entsprechenden

Nukleobase ebenfalls eine Phosphatgruppe besitzen, können Metallionen durch gleichzeitige Koordination an die Stickstoffatome der heteroaromatischen Amine (arm = bipy oder phen) und die Nukleotid-Phosphatgruppe eine Brücke zwischen den aromatischen Liganden bilden, welche dann eine *intramolekulare* Stapelwechselwirkung eingehen. Frühere Studien bestätigen diese metallionenregulierte Förderung von π -stacks.^{98,104}

Kapitel I beschäftigt sich nun mit der Quantifizierung der Stapelwechselwirkungen, die in den ternären Komplexen bestehend aus Cu^{2+} , bipy oder phen und dem Nukleotid 2'-Desoxyguanosin-5'-monophosphat (dGMP^{2-} , **Bild 9** oben) in wässriger Lösung auftreten.¹¹⁰ Die Ergebnisse benötigt man unter anderem als Referenz für die entsprechenden Messungen mit einem platinmodifizierten dGMP^{2-} , deren Resultate im folgenden Kapitel vorgestellt werden. Der anschließende Vergleich beider Untersuchungen erlaubt dann eine signifikante Aussage über die Fähigkeit zur Ausbildung von π -stacks metallmodifizierter Nukleobasen bzw. Nukleotide.

Aus den Untersuchungen der binären Metallion/dGMP-Komplexe¹¹¹ ist die Fähigkeit zur Ausbildung von Makrochelaten¹¹² bekannt. Dabei treten an die Phosphatgruppe koordinierte Ionen wie Cu^{2+} zusätzlich mit der N7-Position der Nukleobase in Wechselwirkung. Diesen Sachverhalt verdeutlicht Gleichgewicht (1).

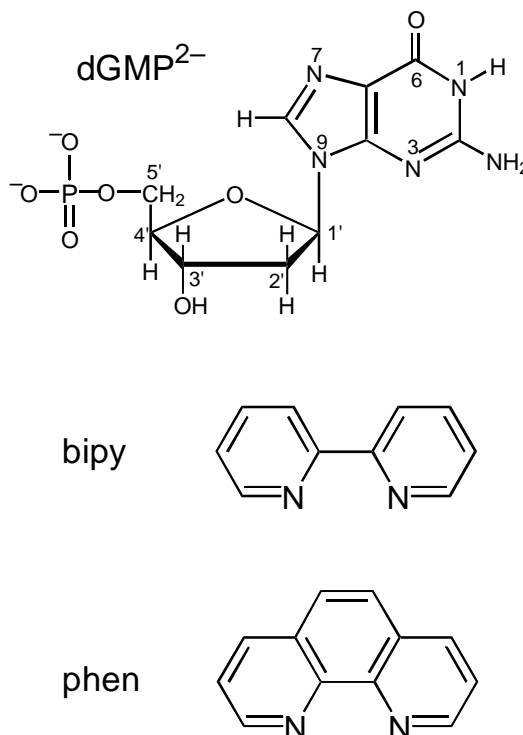
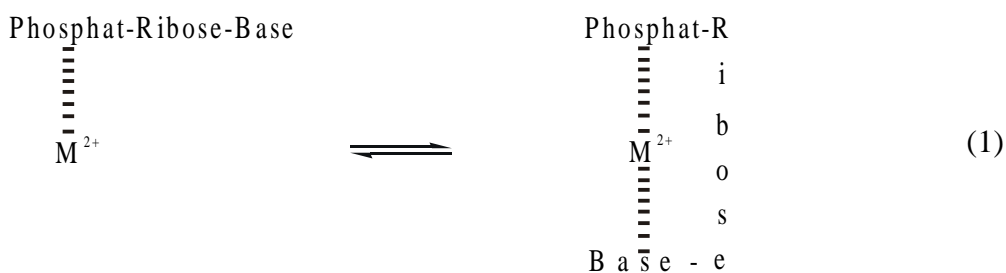
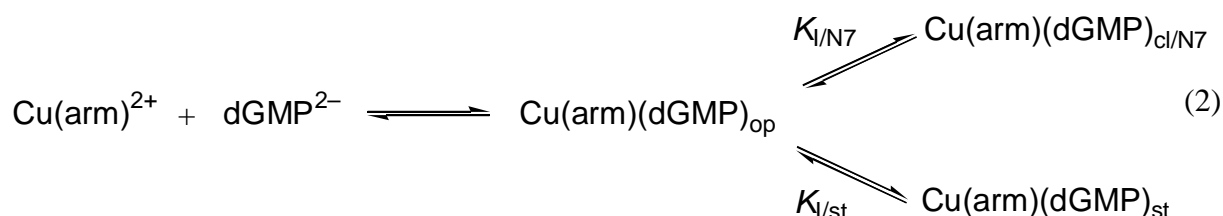


Bild 9: Strukturen der verwendeten Liganden: 2'-Desoxyguanosin-5'-monophosphat (dGMP^{2-}), 2,2'-Bipyridin (bipy) und 1,10-Phenanthrolin (phen); bei dGMP^{2-} ist die dominierende *anti*-Konformation gezeigt.¹¹⁰

Liegt der Komplex in einer *gestackten* Konformation vor, ist eine gleichzeitige Wechselwirkung mit dem *N7*-Stickstoff nicht möglich.

Daher gilt für die entsprechenden ternären Systeme Gleichgewicht (2):



Unter der Voraussetzung der hohen Stabilität der binären Cu(arm)^{2+} -Komplexe¹¹³ führt die

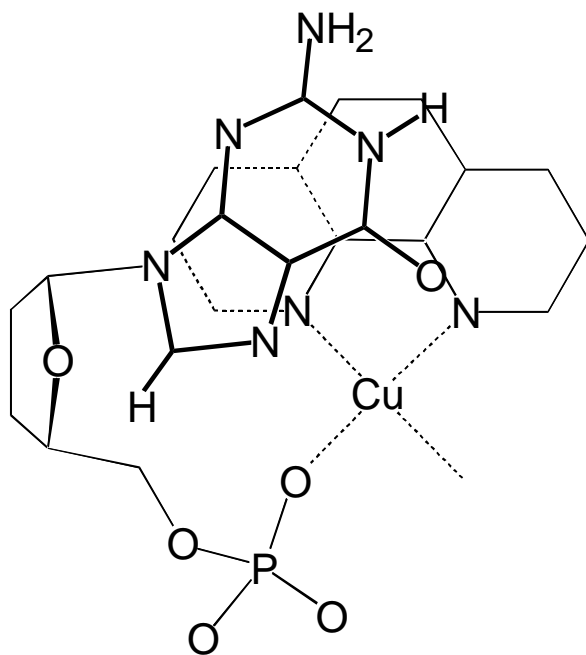


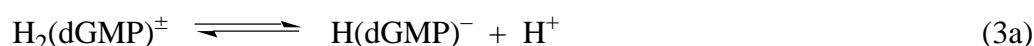
Bild 10: Vereinfachte Struktur einer Spezies mit intramolekularer Stapelwechselwirkung für Cu(phen)(dGMP) in Lösung. Die Orientierung der aromatischen Ringe ist relativ variabel; *gestackte* Komplexe in Lösung sind keine starren Anordnungen.

Reaktion dieser Spezies mit der PO_3^{2-} -Gruppe von dGMP^{2-} primär zum „offenen“ Isomer, $\text{Cu(arm)(dGMP)}_{\text{op}}$. In diesem Isomer kann nun Cu^{2+} an *N7* binden, was zur „geschlossenen“ Spezies $\text{Cu(arm)(dGMP)}_{\text{cl/N7}}$ führt. Weiterhin besteht für die aromatischen Ringe die Möglichkeit zur Ausbildung einer gestapelten (*st*) Konformation, also tritt noch das dritte Isomer $\text{Cu(arm)(dGMP)}_{\text{st}}$ auf. Eine vereinfachte Struktur dieser *gestackten* Spezies zeigt **Bild 10**. Kapitel I enthält die Analyse der Positionen der verschiedenen Gleichgewichte.

2 Experimentell bestimmte Gleichgewichtskonstanten und ihr theoretischer Hintergrund

Zur Sicherung konkreter Vergleiche mit den ternären Systemen steht zu Beginn die erneute Messung der Aziditätskonstanten von $\text{H}_2(\text{dGMP})^\pm$ sowie der Stabilitätskonstanten der binären $\text{Cu}(\text{H;dGMP})^+$ und $\text{Cu}(\text{dGMP})$ -Komplexe mittels potentiometrischer pH-Titrationen.

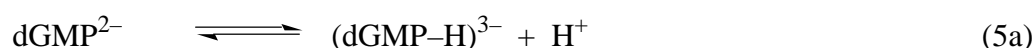
N7 protonierte 2'-Desoxyguanosin-5'-monophosphorsäure (**Bild 9**) ist eine dreiprotonige Säure mit der Möglichkeit zur Abspaltung zweier Protonen von der Phosphatgruppe und eines weiteren von N7 der Guaninbase. Der $\text{p}K_a$ -Wert des ersten Protons von $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ in $\text{H}_3(\text{dGMP})^+$ beträgt ca. 0.3^{114} und ist daher für die in diesem Kontext diskutierten Reaktionen nicht relevant. Das nächste Proton stammt von der (N7) H^+ -Position,^{111,115} gefolgt von dem der $\text{P}(\text{O})_2(\text{OH})^-$ -Gruppe. Darüberhinaus kann noch ein Proton von der (N1)H-Position dissoziieren. Die korrespondierenden Deprotonierungsreaktionen sind in den Gleichgewichten (3)-(5) zusammengefasst:



$$K_{\text{H}_2(\text{dGMP})}^{\text{H}} = [\text{H}(\text{dGMP})^-][\text{H}^+]/[\text{H}_2(\text{dGMP})^\pm] \quad (3b)$$



$$K_{\text{H}(\text{dGMP})}^{\text{H}} = [\text{dGMP}^{2-}][\text{H}^+]/[\text{H}(\text{dGMP})^-] \quad (4b)$$



$$K_{\text{dGMP}}^{\text{H}} = [(\text{dGMP-H})^{3-}][\text{H}^+]/[\text{dGMP}^{2-}] \quad (5b)$$

Alle Resultate der drei Aziditätskonstanten, $\text{p}K_{\text{H}_2(\text{dGMP})}^{\text{H}} = 2.65 \pm 0.03$, $\text{p}K_{\text{H}(\text{dGMP})}^{\text{H}} = 6.29 \pm 0.01$ und $\text{p}K_{\text{dGMP}}^{\text{H}} = 9.57 \pm 0.02$, stimmen exzellent mit den Literaturwerten überein.^{111,115}

Die experimentellen Daten der potentiometrischen pH-Titrationen des $\text{M}^{2+}/\text{dGMP}$ -Systems [$\text{M}^{2+} = \text{Cu}^{2+}$, $\text{Cu}(\text{bipy})^{2+}$ oder $\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$] lassen sich vollständig durch die erwähnten Aziditätskonstanten von $\text{H}_2(\text{dGMP})^\pm$ [Gl. (3b) und (4b)] sowie die folgenden Gleichgewichte (6) und (7) beschreiben:



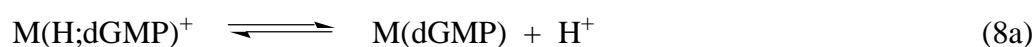
$$K_{\text{M}(\text{H;dGMP})}^{\text{M}} = [\text{M}(\text{H;dGMP})^+]/([\text{M}^{2+}][\text{H}(\text{dGMP})^-]) \quad (6b)$$



$$K_{M(dGMP)}^M = [M(dGMP)] / ([M^{2+}][dGMP^{2-}]) \quad (7b)$$

Allerdings schränkt die Bildung von Hydroxo-Komplexen den für die Auswertung zur Verfügung stehenden pH-Bereich ein, was bei den Rechnungen zu beachten ist.

Die Gleichgewichte (6a) und (7a) sind über Gleichgewicht (8a) miteinander verknüpft. Daraufhin lässt sich die korrespondierende Aziditätskonstante mittels Gleichung (9) berechnen:



$$K_{M(H;dGMP)}^H = [M(dGMP)][H^+] / [M(H;dGMP)^+] \quad (8b)$$

$$pK_{M(H;dGMP)}^H = pK_{H(dGMP)}^H + \log K_{M(H;dGMP)}^M - \log K_{M(dGMP)}^M \quad (9)$$

Tabelle 8 enthält die gemessenen und berechneten Konstanten. Die Werte des binären $Cu^{2+}/dGMP$ -Systems zeigen wieder eine hervorragende Übereinstimmung mit den früher ermittelten Resultaten.¹¹¹

Tabelle 8: Logarithmen der Stabilitätskonstanten von $M(H;dGMP)^+$ - [Gleichung (6b)] und $M(dGMP)$ -Komplexen [Gleichung (7b)] [$M^{2+} = Cu^{2+}$, $Cu(bipy)^{2+}$ oder $Cu(phen)^{2+}$], bestimmt durch potentiometrische pH-Titrationen in wässriger Lösung, zusammen mit den negativen Logarithmen der Aziditätskonstanten von $M(H;dGMP)^+$ [Gleichungen (8b) und (9)] bei 25 °C und $I = 0.1$ M ($NaNO_3$).^{a,b}

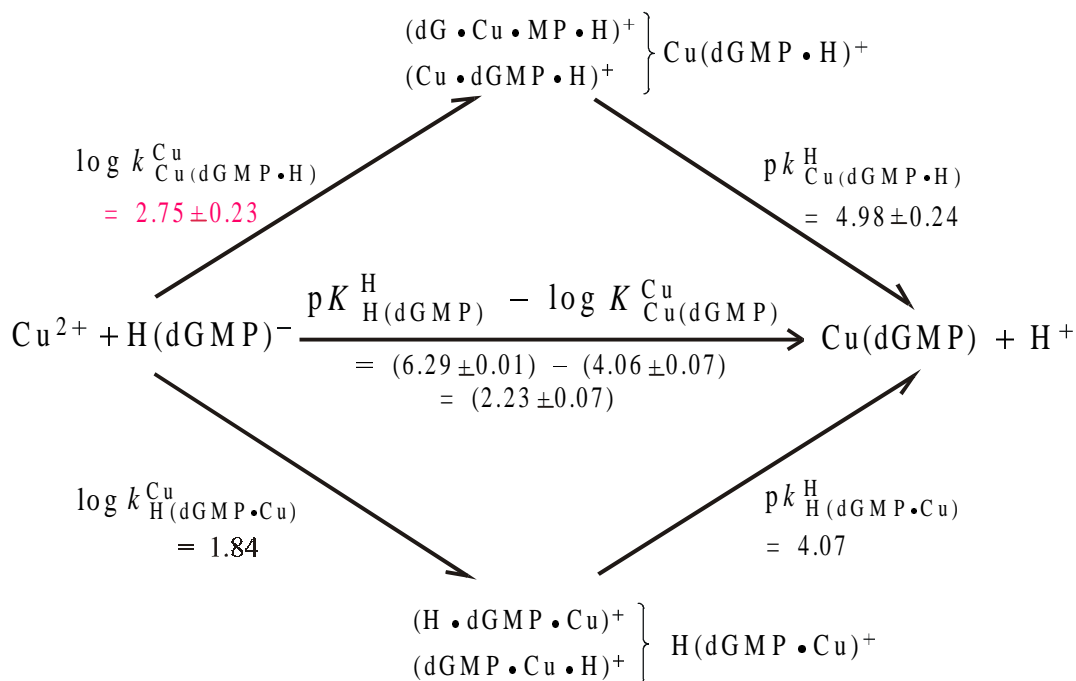
M^{2+}	$\log K_{M(H;dGMP)}^M$	$\log K_{M(dGMP)}^M$	$pK_{M(H;dGMP)}^H$
Cu^{2+}	2.80 ± 0.10	4.06 ± 0.07	5.03 ± 0.12
$Cu(bipy)^{2+}$	2.65 ± 0.09	4.13 ± 0.05	4.81 ± 0.10
$Cu(phen)^{2+}$	2.70 ± 0.09	4.27 ± 0.08	4.72 ± 0.12

^a Die Aziditätskonstanten von $H_2(dGMP)^{\pm}$ sind $pK_{H_2(dGMP)}^H = 2.65 \pm 0.03$, $pK_{H(dGMP)}^H = 6.29 \pm 0.01$ und $pK_{dGMP}^H = 9.57 \pm 0.02$.^b ^b Alle angegebenen Fehler entsprechen dem dreifachen Standardfehler. Die Fehler (3σ) der abgeleiteten Werte wurden nach dem Gauss'schen Fehlerfortpflanzungsgesetz berechnet.

3 Strukturelle Überlegungen bezüglich des einfachprotonierten binären $\text{Cu}(\text{H};\text{dGMP})^+$ -Komplexes

Eine Analyse der potentiometrischen pH-Titrationen liefert immer nur die Konzentration und Zusammensetzung der verschiedenen geladenen Spezies. Daher benötigt eine Lokalisierung der Bindungsstellen des Protons und des Metallions in $\text{Cu}(\text{H};\text{dGMP})^+$ zusätzliche Informationen. Ein Vergleich der Aziditätskonstanten von $\text{H}_2(\text{dGMP})^\pm$, $\text{p}K_{\text{H}_2(\text{dGMP})}^{\text{H}} = 2.65$ und $\text{p}K_{\text{H}(\text{dGMP})}^{\text{H}} = 6.29$, mit derjenigen des $\text{Cu}(\text{H};\text{dGMP})^+$ -Komplexes von $\text{p}K_{\text{Cu}(\text{H};\text{dGMP})}^{\text{H}} = 5.03$ (**Tabelle 8**), lässt den Schluss zu, dass das Proton an der Phosphatgruppe lokalisiert ist, da die Koordination eines Metallions eine Azidifizierung zur Folge hat.¹¹⁶ Es bleibt aber weiterhin die Frage offen, ob das Cu^{2+} -Ion ebenfalls an der Phosphatgruppe oder aber an der Nukleobase gebunden ist.

Zum Verständnis der entsprechenden Situation in den ternären Komplexen ist die Lösung dieses Problems von großem Interesse. Ein Weg dorthin führt über die Betrachtung von Mikrokonstanten. Das korrespondierende Schema ist in **Bild 11** dargestellt. Seine Entwicklung basiert auf ähnlichen, in der Vergangenheit diskutierten Problemen.^{117,118} Das Bild zeigt die Reaktion zwischen Cu^{2+} und $\text{H}(\text{dGMP})^-$, die zu $\text{Cu}(\text{dGMP})$ und H^+ über verschiedene Isomere von $\text{Cu}(\text{H};\text{dGMP})^+$ führt. Im unteren Teil repräsentiert das Symbol $\text{H}(\text{dGMP}\cdot\text{Cu})$ eine Spezies, in der das Metallion an die Phosphatgruppe koordiniert und das Proton entweder an die *N7*-Position oder aber auch an die Phosphatgruppe bindet, also $(\text{H}\cdot\text{dGMP}\cdot\text{Cu})^+$ beziehungsweise $(\text{dGMP}\cdot\text{Cu}\cdot\text{H})^+$. Die Spezies $(\text{H}\cdot\text{dGMP}\cdot\text{Cu})^+$ mit dem Proton an der Nukleobase spielt, wie im vorherigen Abschnitt gefolgert, in der Realität kaum eine Rolle und wird hier nur der Vollständigkeit halber angegeben. Somit bestimmt das $(\text{dGMP}\cdot\text{Cu}\cdot\text{H})^+$ -Isomer die Konzentration von $\text{H}(\text{dGMP}\cdot\text{Cu})$. Im oberen Teil von **Bild 11** steht das Symbol $\text{Cu}(\text{dGMP}\cdot\text{H})^+$ für die Spezies, in der das Proton an die Phosphatgruppe bindet. Diese beinhaltet ein Isomer mit Cu^{2+} -Koordination an *N7*, bezeichnet mit $(\text{Cu}\cdot\text{dGMP}\cdot\text{H})^+$, sowie einer weiteren Spezies, in der dieses Cu^{2+} -Ion ein Makrochelates mit der $\text{P}(\text{O})_2(\text{OH})$ -Gruppe ausbildet, $(\text{dG}\cdot\text{Cu}\cdot\text{MP}\cdot\text{H})^+$. Natürlich ist die Ausbildung dieses Makrochelates auch über $(\text{dGMP}\cdot\text{Cu}\cdot\text{H})^+$ durch Wechselwirkung des Phosphat-koordinierten Cu^{2+} mit dem *N7*-Stickstoff möglich. Die genaue Analyse des Schemas wird jedoch die untergeordnete Rolle von $(\text{dGMP}\cdot\text{Cu}\cdot\text{H})^+$ hervorheben. Somit muss die Konzentration des $(\text{dG}\cdot\text{Cu}\cdot\text{MP}\cdot\text{H})^+$ -Makrochelates noch geringer sein.



$$(a) \quad K_{\text{Cu}(\text{H};\text{dGMP})}^{\text{Cu}} = k_{\text{Cu}(\text{dGMP} \cdot \text{H})}^{\text{Cu}} + k_{\text{H}(\text{dGMP} \cdot \text{Cu})}^{\text{Cu}}$$

$$(b) \quad \frac{1}{K_{\text{Cu}(\text{H};\text{dGMP})}^{\text{H}}} = \frac{1}{k_{\text{Cu}(\text{dGMP} \cdot \text{H})}^{\text{H}}} + \frac{1}{k_{\text{H}(\text{dGMP} \cdot \text{Cu})}^{\text{H}}}$$

$$\begin{aligned}
 (c) \quad K_{\text{Cu}(\text{dGMP})}^{\text{Cu}} \cdot K_{\text{H}(\text{dGMP})}^{\text{H}} &= k_{\text{Cu}(\text{dGMP} \cdot \text{H})}^{\text{Cu}} \cdot k_{\text{Cu}(\text{dGMP} \cdot \text{H})}^{\text{H}} \\
 &= k_{\text{H}(\text{dGMP} \cdot \text{Cu})}^{\text{Cu}} \cdot k_{\text{H}(\text{dGMP} \cdot \text{Cu})}^{\text{H}}
 \end{aligned}$$

Bild 11: Das Gleichgewichtsschema zeigt die Wechselwirkungen zwischen den monoprotinierten binären $\text{Cu}(\text{H};\text{dGMP})^+$ -Spezies, wobei das Metallion entweder an die Phosphatgruppe [unterer Teil, $\text{H}(\text{dGMP} \cdot \text{Cu})^+$] oder aber an *N7* der Guaninbase [oberer Teil, $\text{Cu}(\text{dGMP} \cdot \text{H})^+$] koordiniert. Das Schema definiert ebenfalls die einzelnen Mikrokonstanten (k) und gibt ihre Beziehungen zu den Makrokonstanten K [Gl. (4), (6), (7) und (8)] wieder; die Pfeile geben die Richtungen an, in welche die Aziditäts- und Stabilitätskonstanten definiert sind. Die Makrokonstanten stammen aus **Tabelle 8**; die Mikrokonstanten ergeben sich aus den Gleichungen (a), (b) und (c) zusammen mit der abgeschätzten Konstante $\log k_{\text{Cu}(\text{dGMP} \cdot \text{H})}^{\text{Cu}} = 2.75 \pm 0.23$ (rot markiert, Ableitung siehe Text). Die Fehlergrenzen der verschiedenen Konstanten werden nach dem Gauss'schen Fehlerfortpflanzungsgesetz berechnet, sie entsprechen dem dreifachen Standardfehler.

Drei unabhängigen Gleichungen (a), (b) und (c) (siehe **Bild 11** unten) stehen vier unbekannte Mikrokonstanten gegenüber. Daher muss eine der Unbekannten abgeschätzt oder auf anderem Wege gemessen werden. In diesem Fall leitet sich ein Wert für $\log k_{\text{Cu}(\text{dGMP}\cdot\text{H})}^{\text{Cu}}$ auf der Basis des $\text{Cu}(\text{2}'\text{-Desoxyguanosin})^{2+}$ -Komplexes wie folgt ab: Der Logarithmus der Stabilitätskonstante für $\text{Cu}(\text{2}'\text{-Desoxyguanosin})^{2+}$, $\log K_{\text{Cu}(\text{dGuo})}^{\text{Cu}} = 2.12 \pm 0.14$,¹¹⁹ lässt sich mit Hilfe der Steigung ($m = 0.38$) der linearen Regressionsgeraden von $\log K$ gegen $\text{p}K_{\text{a}}$ -Diagrammen¹²⁰ der Imidazol-Liganden auf die unterschiedlichen Basizitäten der *N*7-Stickstoffe in $\text{H}(\text{dGMP})^-$ und $\text{2}'\text{-Desoxyguanosin}$ korrigieren [$\Delta \text{p}K_{\text{a}} = \text{p}K_{\text{H}_2(\text{dGMP})}^{\text{H}} - \text{p}K_{\text{H}(\text{dGuo})}^{\text{H}} = (2.65 \pm 0.03) - (2.30 \pm 0.04)$]¹¹⁹ = 0.35 ± 0.05]. Somit lautet der erste „korrigierte“ Wert $(2.12 \pm 0.14) + (0.13 \pm 0.05) = 2.25 \pm 0.15$. Die nächste Korrektur berücksichtigt nun den Ladungseffekt, den die $\text{PO}_2(\text{OH})^-$ -Gruppe auf das positiv geladene Cu^{2+} -Ion an der *N*7-Position ausübt [die Einbindung des äquivalenten Effektes auf $\text{H}^+(\text{N}7)$ spiegelt sich in der Berechnung mit $\Delta \text{p}K_{\text{a}}$ wider]. Aus vergleichbaren Fällen mit ähnlichen Abständen zwischen den positiven und negativen Ladungen¹²¹ ergibt sich eine Stabilitätserhöhung von 0.40 ± 0.15 logarithmischen Einheiten. Eine abschließende Betrachtung schließt noch das Ausmaß der Makrochelatformung durch Wechselwirkung des *N*7-kordinierten Cu^{2+} -Ions mit der $\text{PO}_2(\text{OH})^-$ -Gruppe mit ein. Angenommen, das Makrochelat bildet sich mit einem Anteil von 20%, was eine Existenz des intramolekularen Gleichgewichts $(\text{Cu}\cdot\text{dGMP}\cdot\text{H})^+ \rightleftharpoons (\text{dG}\cdot\text{Cu}\cdot\text{MP}\cdot\text{H})^+$ bedeutet, so ergibt sich eine abschließende Stabilitätserhöhung von 0.10 ± 0.10 logarithmischen Einheiten. Eine Zusammenfassung der Korrekturen liefert für die abgeschätzte Mikrokonstante einen Wert von $\log k_{\text{Cu}(\text{dGMP}\cdot\text{H})}^{\text{Cu}} = (2.25 \pm 0.15) + (0.40 \pm 0.15) + (0.10 \pm 0.10) = 2.75 \pm 0.23$, welcher zusammen mit seiner (abgeschätzten) Fehlergrenze oben links im Schema von **Bild 11** (rot markiert) eingetragen ist. Die Fehlergrenze von 0.10 des letzten Summanden beinhaltet auf der einen Seite den maximal möglichen Grad der Ausbildung des Makrochelates und auf der anderen Seite die Situation ohne Makrochelatformung. Zu beachten ist, dass bei einem Ausbildungsgrad von 29% die Mikrokonstante $\log k_{\text{Cu}(\text{dGMP}\cdot\text{H})}^{\text{Cu}}$ in die Makrokonstante $\log K_{\text{Cu}(\text{H};\text{dGMP})}^{\text{Cu}} = 2.80$ (siehe **Tabelle 8**) übergeht, womit dann nur noch der obere Reaktionsweg in **Bild 11** existiert. Abschließend lassen sich jetzt die anderen drei Mikrokonstanten berechnen.

Die Resultate sind an den verschiedenen Pfeilen in **Bild 11** abgebildet.ⁱ Sie erlauben eine Abschätzung des Verhältnisses R [Gl. (10)] der Spezies $\text{Cu}(\text{dGMP}\cdot\text{H})^+$ zu $\text{H}(\text{dGMP}\cdot\text{Cu})^+$, welche entweder das Proton oder (und) das Metallion an der Phosphatgruppe tragen. Einsetzen der Mikrokonstanten aus **Bild 11** in Gl. (10) liefert folgende Werte:

$$R = \frac{[\text{Cu}(\text{dGMP}\cdot\text{H})^+]}{[\text{H}(\text{dGMP}\cdot\text{Cu})^+]} = \frac{k_{\text{Cu}(\text{dGMP}\cdot\text{H})}^{\text{Cu}}}{k_{\text{H}(\text{dGMP}\cdot\text{Cu})}^{\text{Cu}}} \quad (10a)$$

$$= \frac{10^{2.75}}{10^{1.84}} = 10^{0.91} \quad (10b)$$

$$= \frac{8.13}{1} = \frac{89}{11} \left(\frac{93}{7}; \frac{83}{17} \right) \quad (10c)$$

Das Endresultat in Gl. (10c) gibt das ungefähre Verhältnis der prozentualen Verteilung der zwei Isomere wider. Der erste Wert in Klammern repräsentiert die obere Grenze, gefolgert aus $\log k_{\text{Cu}(\text{dGMP}\cdot\text{H})}^{\text{Cu}} = 2.75 + 0.23 = 2.98$, wohingegen der zweite Wert die untere Grenze, aus $\log k_{\text{Cu}(\text{dGMP}\cdot\text{H})}^{\text{Cu}} = 2.75 - 0.23 = 2.52$, darstellt. Aus den Resultaten ist deutlich die Dominanz des oberen Reaktionsweges in **Bild 11** mit $(\text{Cu}\cdot\text{dGMP}\cdot\text{H})^+$ ersichtlich. Diese Schlussfolgerung steht im Einklang mit früheren Annahmen,^{111,112} und sie bestätigt die untergeordnete Rolle der $\text{H}(\text{dGMP}\cdot\text{Cu})^+$ -Spezies [oder genauer $(\text{dGMP}\cdot\text{Cu}\cdot\text{H})^+$, siehe Text weiter oben], die, falls überhaupt, nur in sehr geringen Konzentrationen auftritt.

ⁱ Das Gauss'sche Fehlerfortpflanzungsgesetz liefert für $\log k_{\text{H}(\text{dGMP}\cdot\text{Cu})}^{\text{Cu}} = 1.84$ (unterer linker Teil in **Bild 11**) den besonders großen Fehler von 1.97 logarithmischen Einheiten. Der Grund hierfür liegt in der Berechnung dieses Wertes laut Gl. (a) von **Bild 11** mit $k_{\text{H}(\text{dGMP}\cdot\text{Cu})}^{\text{Cu}} = K_{\text{Cu}(\text{H};\text{dGMP})}^{\text{Cu}} - k_{\text{Cu}(\text{dGMP}\cdot\text{H})}^{\text{Cu}} = 10^{(2.80 \pm 0.10)} - 10^{(2.75 \pm 0.23)}$, wo die Differenz zweier großer sehr ähnlicher Zahlen mit überlappenden Fehlergrenzen gebildet wird. Mit anderen Worten, das Resultat 1.84 ± 1.97 ist „sinnlos“, aber es weist auf einen *kleinen* Wert für $k_{\text{H}(\text{dGMP}\cdot\text{Cu})}^{\text{Cu}}$ hin. Somit muss die Reaktion überwiegend gemäß dem oberen Weg in **Bild 11** ablaufen.

4 Strukturelle Überlegungen bezüglich der einfachprotonierten ternären Cu(arm)(H;dGMP)⁺-Komplexe

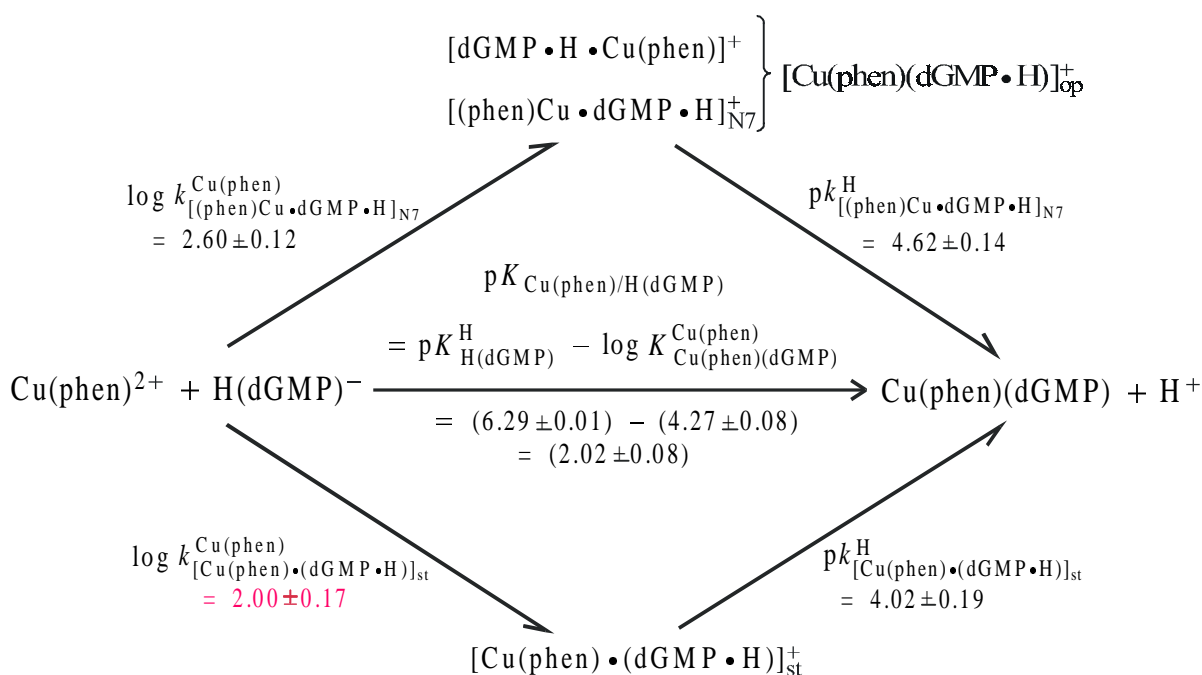
An welcher Position befinden sich Proton und Metallion in den entsprechenden ternären Cu(arm)(H;dGMP)⁺-Spezies? Bezüglich des Protons und seines Ortes treffen die gleichen Argumente wie im ersten Paragraphen von Abschnitt 3 zu; anhand der Aziditätskonstanten aus **Tabelle 8** bindet das Proton in beiden Komplexen Cu(bipy)(dGMP·H)⁺ und Cu(phen)(dGMP·H)⁺ an die Phosphatgruppe.

Trotz der Lokalisierung des Protons an der Phosphatgruppe in den Cu(arm)(dGMP·H)⁺-Komplexen können diese Spezies prinzipiell in zwei verschiedenen Formen existieren. Zum einen hat die Cu(arm)²⁺-Einheit die Möglichkeit, mit der Purinbase eine *gestackte* Konformation einzugehen, bezeichnet mit [Cu(arm)·(dGMP·H)]_{st}⁺. Zum anderen koordiniert Cu(arm)²⁺ einfach an die N7-Position des 2'-Desoxyguanosinrestes, [(arm)Cu·dGMP·H]_{N7}⁺, oder aber an die protonierte Phosphatgruppe, [dGMP·H·Cu(arm)]⁺. Die beiden zuletzt genannten, nicht gestapelten Isomere werden unter [Cu(arm)(dGMP·H)]_{op}⁺ zusammengefasst. An diesem Punkt lohnt sich eine erneute Betrachtung der Ergebnisse des binären Systems. Dort tritt die Spezies, wo Proton *und* Metallion an die Phosphatgruppe gebunden sind, nur in geringer Konzentration [siehe Gl. (10c)] auf. Übertragen auf die ternären Komplexe bedeutet dies, dass die [Cu(arm)(dGMP·H)]_{op}⁺-Spezies hauptsächlich aus dem [(arm)Cu·dGMP·H]_{N7}⁺-Isomer besteht. Jedoch bleibt die Frage offen, wie hoch dessen Konzentration in wässriger Lösung ist.

Das analog zu Abschnitt 3 aufgestellte Mikrokonstantenschema für das Cu(phen)²⁺/H(dGMP)⁻-System, welches in **Bild 12** zu sehen ist und die oben erwähnten Betrachtungen zusammenfasst, ermöglicht die Beantwortung dieser Frage. Cu(phen)²⁺ und H(dGMP)⁻ können über den oberen und/oder den unteren Reaktionsweg aus **Bild 12** miteinander reagieren. Wie schon im Kontext eines ähnlichen Problems (siehe Abschnitt 3) wird eine der vier unbekanntenen Mikrokonstanten abgeschätzt. Basierend auf früheren Erkenntnissen ist dies für die Mikrostabilitätskonstante des *gestackten* Isomers, [Cu(phen)·(dGMP·H)]_{st}⁺, möglich: Addukte zwischen phen und Guanosin oder GMP²⁻ besitzen annähernd die gleiche Stabilität¹²² wie Anordnungen zwischen phen und Adeninderivaten, also $K \approx 40 \pm 6 \text{ M}^{-1}$ oder $\log K = 1.60 \pm 0.07$. Dieser Wert bedarf noch einer Korrektur, da die Stabilität von π -stacks zwischen der positiv geladenen Cu(phen)²⁺-Einheit und der Purinnukleobase der negativ geladenen H(dGMP)⁻-Spezies gesucht ist. Der letzte Punkt stabilisiert die erwähnte Purin/phen-Stapelung aufgrund der anziehenden Coulomb-Wechselwirkung (+2/-1) zusätzlich, was auch die Bildung von Ionenpaaren

beinhaltet.¹²³ Abgeleitet aus früheren Messungen mit räumlichen Ladungseffekten^{121,123} ergibt sich somit ein stabilisierender Effekt von 0.40 ± 0.15 logarithmischen Einheiten, was einem Faktor von 2.5 entspricht. Für die Konstante gilt also $\log k_{[\text{Cu}(\text{phen})\cdot(\text{dGMP}\cdot\text{H})]_{\text{st}}}^{\text{Cu}(\text{phen})} = (1.60 \pm 0.07) + (0.40 \pm 0.15) = 2.00 \pm 0.17$. Dieser Wert ist neben dem linken Pfeil im unteren Teil von **Bild 12** abgebildet (rot markiert). Anschließend liefert die Anwendung der drei unten angegebenen Gleichungen (d), (e) und (f) in Analogie zu **Bild 11** die drei fehlenden Mikrokonstanten, welche neben den entsprechenden Pfeilen in **Bild 12** zu sehen sind.^{ii,124}

ⁱⁱ Abschnitt 3 hat gezeigt, dass in $\text{Cu}(\text{H};\text{dGMP})^+$ das Metallion hauptsächlich an die N7-Position der Guaninbase koordiniert. Somit folgt die Komplexbildung bevorzugt dem oberen Weg in **Bild 11** und es gilt $\log k_{\text{Cu}(\text{dGMP}\cdot\text{H})}^{\text{Cu}} = (2.75 \pm 0.23) \approx \log K_{\text{Cu}(\text{H};\text{dGMP})}^{\text{Cu}} = (2.80 \pm 0.10)$. Übertragung dieses Bindungsschemas auf $\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$ und $\text{H}(\text{dGMP})^-$ (**Bild 12**, linker oberer Weg) zeigt einen interessanten Vergleich auf: Die Stabilitätsdifferenz $\Delta \log K^* = \log k_{[\text{Cu}(\text{phen})(\text{dGMP}\cdot\text{H})]_{\text{op}}}^{\text{Cu}(\text{phen})} - \log K_{\text{Cu}(\text{H};\text{dGMP})}^{\text{Cu}} = (2.60 \pm 0.12) - (2.80 \pm 0.10) = -0.20 \pm 0.16$ stimmt hervorragend mit der entsprechenden Differenz des entsprechenden $\text{Cu}^{2+}/\text{phen}/\text{Xanthosin}$ -Systems¹²⁴ überein, welches Bindungsstellen der gleichen Art enthält. Für die $\text{Cu}(\text{bipy})^{2+}$ -Komplexe führen analoge Vergleiche zum gleichen Resultat. Diese Beobachtung verifiziert die Gültigkeit der Annahmen, die für die Mikrokonstanten aus den Abschnitten 3 und 4 nötig sind.



$$(d) \quad K_{\text{Cu}(\text{phen})(\text{H};\text{dGMP})}^{\text{Cu}(\text{phen})} = k_{[\text{Cu}(\text{phen})(\text{dGMP} \cdot \text{H})]_{\text{op}}^+}^{\text{Cu}(\text{phen})} + k_{[\text{Cu}(\text{phen}) \cdot (\text{dGMP} \cdot \text{H})]_{\text{st}}^+}^{\text{Cu}(\text{phen})}$$

$$(e) \quad \frac{1}{K_{\text{Cu}(\text{phen})(\text{H};\text{dGMP})}^{\text{H}}} = \frac{1}{k_{[\text{Cu}(\text{phen})(\text{dGMP} \cdot \text{H})]_{\text{op}}^+}^{\text{H}}} + \frac{1}{k_{[\text{Cu}(\text{phen}) \cdot (\text{dGMP} \cdot \text{H})]_{\text{st}}^+}^{\text{H}}}$$

$$\begin{aligned}
 (f) \quad K_{\text{Cu}(\text{phen})(\text{dGMP})}^{\text{Cu}(\text{phen})} \cdot K_{\text{H}(\text{dGMP})}^{\text{H}} &= k_{[\text{Cu}(\text{phen})(\text{dGMP} \cdot \text{H})]_{\text{op}}^+}^{\text{Cu}(\text{phen})} \cdot k_{[\text{Cu}(\text{phen})(\text{dGMP} \cdot \text{H})]_{\text{op}}^+}^{\text{H}} \\
 &= k_{[\text{Cu}(\text{phen}) \cdot (\text{dGMP} \cdot \text{H})]_{\text{st}}^+}^{\text{Cu}(\text{phen})} \cdot k_{[\text{Cu}(\text{phen}) \cdot (\text{dGMP} \cdot \text{H})]_{\text{st}}^+}^{\text{H}}
 \end{aligned}$$

Bild 12: Das Gleichgewichtsschema zeigt die Wechselwirkungen zwischen den monoprotonierten ternären $\text{Cu}(\text{phen})(\text{H};\text{dGMP})^+$ -Spezies (siehe Text in Abschnitt 4); zum einen gebildet durch Stapelung der aromatischen Ringsysteme beider Liganden (unterer Teil in **Bild 12**), bezeichnet mit $[\text{Cu}(\text{phen}) \cdot (\text{dGMP} \cdot \text{H})]_{\text{st}}^+$, zum anderen mittels Koordination der $\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$ -Einheit an N7 (welches das dominierende Isomer darstellt; siehe zweiten Paragraph in Abschnitt 4) oder die $\text{P}(\text{O})_2(\text{OH})^-$ -Gruppe von $\text{H}(\text{dGMP})^-$ (oberer Teil des Schemas), $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{dGMP} \cdot \text{H})]_{\text{op}}^+$, sowie die anderen Spezies im Gleichgewicht mit diesen Komplexen. Das Schema definiert auch die Mikrokonstanten (k) und gibt ihre Beziehungen zu den Makrokonstanten K [Gl. (4), (6), (7) und (8)] wider; die Pfeile geben die Richtungen an, in denen die Aziditäts- und Stabilitätskonstanten definiert sind. Die Fehlergrenzen (3σ) der verschiedenen Konstanten errechnen sich nach dem Gauss'schen Fehlerfortpflanzungsgesetz.

Eine ähnliche Abschätzung gestattet die Berechnung der entsprechenden Mikrokonstante für das $\text{Cu}(\text{bipy})^{2+}/\text{H}(\text{dGMP})^{-}$ -System. Es gilt $\log k_{[\text{Cu}(\text{bipy})\cdot(\text{dGMP}\cdot\text{H})]_{\text{st}}}^{\text{Cu}(\text{bipy})} = (1.30 \pm 0.11) + (0.40 \pm 0.15) = 1.70 \pm 0.19$. Der erste Term stammt von der Stabilität der Purin/bipy-*stacks* ($K \approx 20 \pm 5 \text{ M}^{-1}$), die somit halb so stabil sind wie die Purin/phen-Addukte,¹⁰⁷ und der zweite Term berücksichtigt den oben im Text diskutierten Ladungseffekt (+2/-1). Die Werte der kompletten Analyse des $\text{Cu}(\text{bipy})^{2+}/\text{H}(\text{dGMP})^{-}$ -Systems sind in **Tabelle 9** zusammengestellt. Zur Erleichterung von Vergleichen und besserer Identifizierung der verschiedenen Mikrokonstanten enthält die Tabelle ebenfalls die Konstanten der $\text{Cu}(\text{phen})^{2+}/\text{H}(\text{dGMP})^{-}$ -Isomere aus **Bild 12**. Mit Hilfe der Mikrokonstanten der Spalten 2 und 6 aus **Tabelle 9** ist nun die Berechnung des Verhältnisses R [Gl. (11)] von offener zu *gestackter* Spezies, $[\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP}\cdot\text{H})]_{\text{op}}^{+}$ und $[\text{Cu}(\text{arm})\cdot(\text{dGMP}\cdot\text{H})]_{\text{st}}^{+}$ (siehe **Bild 12**), möglich:

$$R = \frac{[[\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP}\cdot\text{H})]_{\text{op}}^{+}]}{[[\text{Cu}(\text{arm})\cdot(\text{dGMP}\cdot\text{H})]_{\text{st}}^{+}]} \quad (11a)$$

$$= \frac{k_{[\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP}\cdot\text{H})]_{\text{op}}}^{\text{Cu}(\text{arm})}}{k_{[\text{Cu}(\text{arm})\cdot(\text{dGMP}\cdot\text{H})]_{\text{st}}}^{\text{Cu}(\text{arm})}} \approx \frac{[[(\text{arm})\text{Cu}\cdot\text{dGMP}\cdot\text{H}]_{\text{N7}}^{+}]}{[[\text{Cu}(\text{arm})\cdot(\text{dGMP}\cdot\text{H})]_{\text{st}}^{+}]} \quad (11b)$$

Die entsprechenden Resultate stehen in Spalte 8 von **Tabelle 9**. In Spalte 9 finden sich die prozentualen Verteilungen der $[\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP}\cdot\text{H})]_{\text{op}}^{+}$ -Isomere, welche hauptsächlich aus $[\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP}\cdot\text{H})]_{\text{N7}}^{+}$ bestehen. Aus den Ergebnissen ist klar die Dominanz der Isomere mit Koordination von $\text{Cu}(\text{bipy})^{2+}$ - und $\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$ -Einheiten an die N7-Position des $(\text{dGMP}\cdot\text{H})^{-}$ -Restes ersichtlich. Sie sind schätzungsweise zu 90 bzw. 80% vorhanden. Die *gestackten* Spezies, $[\text{Cu}(\text{arm})\cdot(\text{dGMP}\cdot\text{H})]_{\text{st}}^{+}$, spielen somit in den monoprotinierten ternären Komplexen nur eine untergeordnete Rolle, obwohl die Konzentration im $\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$ -System erwartungsgemäß (siehe Text in Abschnitt 8) einen höheren Wert erreicht.

Tabelle 9: Resultate der Analyse bezüglich der Mikrokonstanten für die Reaktion von $\text{Cu}(\text{arm})^{2+}$ mit $\text{H}(\text{dGMP})^-$ zu $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})$ und H^+ über die Isomere von $\text{Cu}(\text{arm})(\text{H};\text{dGMP})^+$. Alle unten aufgelisteten Konstanten sind analog zu den in **Bild 12** auf den verschiedenen Pfeilen gezeigten Konstanten definiert (25°C ; $I=0.1\text{ M}$, NaNO_3). Ebenfalls angegeben sind die Verhältnisse R [Gl. (11)] und die prozentualen Anteile der $[\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP} \cdot \text{H})]^+$ Spezies, in der $\text{Cu}(\text{arm})^{2+}$ zum überwiegenden Teil an $N7$ der Nukleobase koordiniert (siehe Text in Abschnitt 4).^a

M^{2+}	$\log k_{[\text{M} \cdot (\text{dGMP} \cdot \text{H})]_{\text{op}}}^{\text{M}}$	$\text{p}K_{\text{M}/\text{H}(\text{dGMP})}^{\text{b}}$	$\text{p}k_{[\text{M} \cdot (\text{dGMP} \cdot \text{H})]_{\text{st}}}^{\text{H}}$	$\log K_{\text{M}(\text{H};\text{dGMP})}^{\text{M}}$	$\log k_{[\text{M}(\text{dGMP} \cdot \text{H})]_{\text{op}}}^{\text{M}}$	$\text{p}k_{[\text{M}(\text{dGMP} \cdot \text{H})]_{\text{op}}}^{\text{H}}$	R^{h}	$\%[\text{M}(\text{dGMP} \cdot \text{H})]_{\text{op}}^+$
$\text{Cu}(\text{bipy})^{2+}$	1.70 ± 0.19	2.16 ± 0.05	3.86 ± 0.20	2.65 ± 0.09	2.60 ± 0.10	4.76 ± 0.11	7.9 ± 3.9	$89 (91; 86)$
$\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$	2.00 ± 0.17	2.02 ± 0.08	4.02 ± 0.19	2.70 ± 0.09	2.60 ± 0.12	4.62 ± 0.14	4.0 ± 1.9	$80(84; 75)$

^a Siehe Fußnote b in **Tabelle 8**. ^b Bezüglich der Abschätzung dieser Werte siehe Text in Abschnitt 4. ^c Berechnet gemäß der Definition auf dem horizontalen Pfeil des Schemas in **Bild 12** mit den Makrokonstanten aus **Tabelle 8**. ^d Siehe den rechten Pfeil im unteren Teil des Schemas in **Bild 12**; mit den beiden anderen bekannten Konstanten folgen die Werte für diese Mikrokonstante aus den Eigenschaften für zyklische Systeme [Gl. (f) in **Bild 12**]. ^e Aus Spalte 2 in **Tabelle 8**.

^f Siehe den linken Pfeil im oberen Teil von **Bild 12**. Diese Konstanten berechnen sich durch Anwendung von Gl. (d) in **Bild 12** mit den Werten aus Spalte 2 und 5 von dieser Tabelle. ^g Berechnet mit Gl. (f) aus **Bild 12** in Analogie zur Beschreibung von Fußnote d. ^h Berechnet mit Gl. (11). ⁱ Prozentsatz $[\text{M}(\text{dGMP} \cdot \text{H})]_{\text{op}}^+ = 100 \times R / (1 + R)$. Die Werte in Klammern repräsentieren die obere (erster Wert) und untere (zweiter Wert) Grenze dieser Spezies, basierend auf den Fehlergrenzen von $\log k_{[\text{M}(\text{dGMP} \cdot \text{H})]_{\text{op}}}^{\text{M}}$ (Spalte 6).

5 Einige Anmerkungen über den binären Cu(dGMP)-Komplex, und Beweis für eine erhöhte Stabilität der ternären Cu(arm)(dGMP)-Komplexe

Einen Weg zur Quantifizierung der Stabilität ternärer Komplexe^{125,126} eröffnet die Einbeziehung von Gl. (12a); die entsprechende Gleichgewichtskonstante [Gl. (12b)] lässt sich mittels Gl. (13) berechnen:



$$10^{\Delta \log K} = \frac{[\text{Cu(arm)(dGMP)}][\text{Cu}^{2+}]}{[\text{Cu(arm)}^{2+}][\text{Cu(dGMP)}]} \quad (12b)$$

$$\Delta \log K = \log K_{\text{Cu(arm)(dGMP)}^{\text{Cu(arm)}}} - \log K_{\text{Cu(dGMP)}^{\text{Cu}}} \quad (13)$$

Zusätzliche Identifizierung von $\Delta \log K$ für bestimmte Gleichgewichte wird durch das Anfügen bezeichnender Indizes, wie beispielsweise $\Delta \log K_{\text{Cu/arm/dGMP}}$, verdeutlicht.

Gemäß der generellen Regel für Komplexstabilitäten, $K_1 > K_2$, sollte Gleichgewicht (12a) auf der linken Seite liegen, womit, in Übereinstimmung mit statistischen Überlegungen, negative Werte für $\Delta \log K$ resultieren ($\Delta \log K_{\text{Cu/statist}} \approx -0.5$).¹²⁶ Die entsprechenden Werte der in diesem Kapitel betrachteten bipy- und phen-Systeme lauten [berechnet mit Gl. (13)]:

$$\begin{aligned} \Delta \log K_{\text{Cu/bipy/dGMP}} &= (4.13 \pm 0.05) - (4.06 \pm 0.07) \\ &= 0.07 \pm 0.09 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Delta \log K_{\text{Cu/phen/dGMP}} &= (4.27 \pm 0.08) - (4.06 \pm 0.07) \\ &= 0.21 \pm 0.11 \end{aligned}$$

Diese Resultate sind für beide Systeme eindeutig größer als der statistisch erwartete Wert; mehr noch, da aus $\Delta \log K_{\text{Cu/arm/dGMP}} \approx 0$ für die Gleichgewichtskonstante $10^{\Delta \log K} \approx 1$ folgt, liegt Gleichgewicht (12a) in der Mitte oder sogar leicht auf der rechten Seite. Konsequenterweise besitzen die ternären Komplexe also eine erhöhte Stabilität. Allerdings ist es schwierig, nur anhand dieser Daten Schlussfolgerungen im Hinblick auf ihre Struktur in Lösung zu ziehen, da auch der binäre Cu(dGMP)-Komplex in verschiedenen isomeren

Formen [siehe Gl. (1)] existiert.¹¹¹ Somit ist schon Cu(dGMP) stabiler als auf der Basis der Basizität der $-\text{PO}_3^{2-}$ -Gruppe von dGMP^{2-} erwartet.

Ein anderer Weg die möglichen erhöhten Stabilitäten der binären Cu(dGMP)- und ternären Cu(arm)(dGMP)-Komplexe unabhängig voneinander zu evaluieren, basiert auf den linearen Regressionsgeraden, welche sich aus den Auftragungen von $\log K_{\text{Cu}(\text{R-PO}_3)}^{\text{Cu}}$ oder $\log K_{\text{Cu}(\text{arm})(\text{R-PO}_3)}^{\text{Cu}(\text{arm})}$ gegen $\text{p}K_{\text{H}(\text{R-PO}_3)}^{\text{H}}$ [Gl. (14)-(16)] ergeben.¹²⁷ Dabei repräsentiert R- PO_3^{2-} einen Phosphatester oder Phosphonatliganden, dessen Rest R *nicht* mit Cu^{2+} oder $\text{Cu}(\text{arm})^{2+}$ wechselwirken kann:

$$\log K_{\text{Cu}(\text{R-PO}_3)}^{\text{Cu}} = 0.465 \times \text{p}K_{\text{H}(\text{R-PO}_3)}^{\text{H}} - 0.015 \quad (14)$$

$$\log K_{\text{Cu}(\text{bipy})(\text{R-PO}_3)}^{\text{Cu}(\text{bipy})} = 0.465 \times \text{p}K_{\text{H}(\text{R-PO}_3)}^{\text{H}} + 0.009 \quad (15)$$

$$\log K_{\text{Cu}(\text{phen})(\text{R-PO}_3)}^{\text{Cu}(\text{phen})} = 0.465 \times \text{p}K_{\text{H}(\text{R-PO}_3)}^{\text{H}} + 0.018 \quad (16)$$

Die Fehlergrenzen der mit gegebenen $\text{p}K_{\text{H}(\text{R-PO}_3)}^{\text{H}}$ -Werten und den Gl. (14), (15) und (16) berechneten Logarithmen der Stabilitätskonstanten betragen ± 0.06 , ± 0.07 und ± 0.06 (3σ) logarithmische Einheiten im pH-Bereich von 5-8.^{107,128}

Gleichung (14) basiert auf den gemessenen Gleichgewichtskonstanten^{128,129} der einfachen Phosph(on)atliganden 4-Nitrophenylphosphat, Phenylphosphat, n-Butylphosphat, D-Ribose-5-monophosphat, Uridin-5'-monophosphat, Thymidin-5'-monophosphat,¹²⁹ Methylphosphonat und Ethylphosphonat¹²⁸ sowie der resultierenden $\log K_{\text{Cu}(\text{R-PO}_3)}^{\text{Cu}}$ gegen $\text{p}K_{\text{H}(\text{R-PO}_3)}^{\text{H}}$ -Auftragung. Für die Gleichungen (15) und (16) haben hingegen nur Liganden, die keine Möglichkeit zur Ausbildung von aromatischen π -stacks oder hydrophoben Wechselwirkungen haben, Verwendung gefunden. Dazu zählen D-Ribose-5-monophosphat, Methylphosphonat und Ethylphosphonat. Außerdem korrelieren die Wertepaare des Methylphosphat-Systems ausgezeichnet mit den $\log K_{\text{Cu}(\text{arm})(\text{R-PO}_3)}^{\text{Cu}(\text{arm})} / \text{p}K_{\text{H}(\text{R-PO}_3)}^{\text{H}}$ -Auftragungen.¹³⁰

Die durch die Gl. (14), (15) und (16) definierten Referenzgeraden sind in **Bild 13** gezeigt. Ebenso finden sich dort die entsprechenden Punkte der Stabilitätskonstanten $\log K_{\text{Cu}(\text{dGMP})}^{\text{Cu}}$ und $\log K_{\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})}^{\text{Cu}(\text{arm})}$, die gegen den negativen Logarithmus der Aziditätskonstante $\text{p}K_{\text{H}(\text{dGMP})}^{\text{H}}$ aufgetragen sind. Diese liegen sowohl für den binären Cu(dGMP)- als auch für die ternären Cu(arm)(dGMP)-Komplexe deutlich oberhalb der jeweiligen Referenzgeraden, was in allen drei Fällen eine erhöhte Komplexstabilität beweist. Somit müssen^{104,131} neben der Phosphat- Cu^{2+} -Koordination weitere intramolekulare Wechselwirkungen in Lösung auftreten. Die gerade diskutierten vertikalen Differenzen zwischen den gemessenen Datenpunkten und

ihren Referenzgeraden können mit Hilfe von Gl. (17) quantitativ erfasst und analysiert werden [mit $M^{2+} = \text{Cu}^{2+}$, $\text{Cu}(\text{bipy})^{2+}$ oder $\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$]:

$$\log \Delta_{\text{M/dGMP}} = \log K_{\text{M(dGMP)}}^{\text{M}} - \log K_{\text{M(dGMP)calc}}^{\text{M}} \quad (17a)$$

$$= \log K_{\text{M(dGMP)}}^{\text{M}} - \log K_{\text{M(dGMP)op}}^{\text{M}} \quad (17b)$$

Der erste Ausdruck auf der rechten Seite ist die experimentell bestimmte Stabilitätskonstante [analog zu Gl. (7)], wohingegen Einsetzen der Aziditätskonstante $pK_{\text{H(dGMP)}}^{\text{H}}$ in die Geradengleichungen (14)-(16) einen Wert für $\log K_{\text{M(dGMP)calc}}^{\text{M}}$ [Gl. (17a)] liefert. Letzterer quantifiziert selbstverständlich die Stabilität der „offenen“ binären $\text{Cu}(\text{dGMP})$ - und ternären $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})$ -Komplexe, in denen Cu^{2+} oder $\text{Cu}(\text{arm})^{2+}$ ausschließlich an den Phosphatrest von dGMP^{2-} koordiniert ist; diese Spezies $\text{Cu}(\text{dGMP})_{\text{op}}$ und $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{op}}$ sind schematisch auch auf der linken Seite in Gleichgewicht (1), beziehungsweise in der Mitte von Gleichgewicht (2) für die ternären Systeme, wiedergegeben. Im einleitenden Abschnitt 1 erhielten sie die Kennzeichnung „offen“, womit Gl. (17a) konsequenterweise in Gl. (17b) umgeformt werden kann. In **Tabelle 10** sind die Werte der einzelnen Termini von Gl. 17 für die binären und ternären dGMP^{2-} -Komplexe aufgeführt. Die Ergebnisse aus Spalte 4 von **Tabelle 10** bestätigen die Schlussfolgerungen aus **Bild 13**.

Tabelle 10: Stabilitätskonstantenvergleich der $\text{Cu}(\text{dGMP})$ - und $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})$ -Komplexe zwischen den gemessenen Stabilitätskonstanten (exp) aus **Tabelle 8** (Spalte 3) und den berechneten Stabilitätskonstanten (calc), basierend auf der Basizität der PO_3^{2-} -Gruppe in dGMP^{2-} [$pK_{\text{H(dGMP)}}^{\text{H}} = 6.29$ (**Tabelle 8**)] und den Referenzgeradengleichungen (14)-(16) ($25\text{ }^\circ\text{C}$; $I = 0.1\text{ M}$, NaNO_3).^a

M^{2+}	$\log K_{\text{M(dGMP)}}^{\text{M}}$		$\log \Delta_{\text{M/dGMP}}$
	exp	calc	
Cu^{2+}	4.06 ± 0.07	2.91 ± 0.06	1.15 ± 0.09
$\text{Cu}(\text{bipy})^{2+}$	4.13 ± 0.05	2.93 ± 0.07	1.20 ± 0.09
$\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$	4.27 ± 0.08	2.94 ± 0.06	1.33 ± 0.10

^a Siehe Fußnote b in **Tabelle 8**.

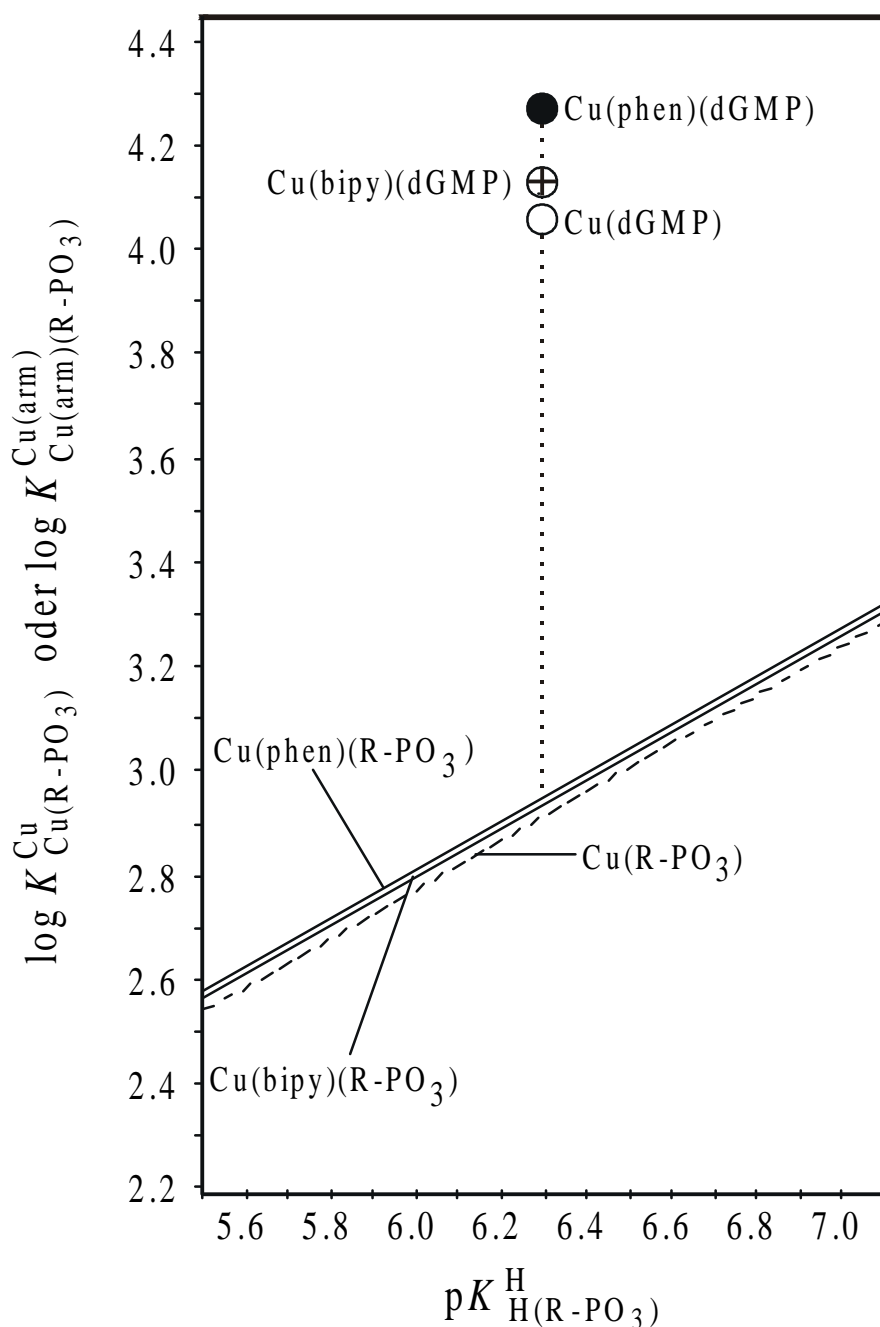


Bild 13: Beweis für eine erhöhte Stabilität der binären $\text{Cu}(\text{dGMP})$ - (O) und ternären $\text{Cu}(\text{bipy})(\text{dGMP})$ - (\oplus) oder $\text{Cu}(\text{phen})(\text{dGMP})$ - (\bullet) Komplexe, basierend auf der Beziehung zwischen $\log K_{\text{Cu}(\text{R-PO}_3)}^{\text{Cu}}$ oder $\log K_{\text{Cu}(\text{arm})(\text{R-PO}_3)}^{\text{Cu}(\text{arm})}$ und $\text{p}K_{\text{H}(\text{R-PO}_3)}^{\text{H}}$ in wässrigem Milieu bei $I = 0.1 \text{ M}$ (NaNO_3) und $25 \text{ }^\circ\text{C}$. Die abgebildeten Werte stammen aus **Tabelle 8**. Die drei Referenzgeraden repräsentieren die $\log K / \text{p}K_{\text{a}}$ -Beziehung für $\text{Cu}(\text{R-PO}_3)$ - [Gl. (14)] und $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})$ -Komplexe [Gl. (15) und (16)]. R-PO_3 symbolisiert hierbei Phosph(on)atliganden mit einem Rest R, welche keinerlei hydrophobe oder Stapelwechselwirkungen eingehen können.

Anwendung von $\log \Delta_{\text{Cu/dGMP}} = 1.15 \pm 0.09$ (**Tabelle 10**, Spalte 4) erlaubt, wie in der Literatur gezeigt,^{111,114} die Bestimmung der Position von Gleichgewicht (1). Für die entsprechende, dimensionslose, intramolekulare Gleichgewichtskonstante ergibt sich ein Wert von $K_I = 10^{\log \Delta_{\text{Cu/dGMP}}} - 1 = 13.13 \pm 2.93$ und daraus folgt ein Prozentsatz an geschlossener Spezies, $\text{Cu(dGMP)}_{\text{cl/N7}}$ (Makrochelate), von $92.9 \pm 1.5\%$. Diese Resultate zeigen eine hervorragende Übereinstimmung mit den Literaturdaten.¹¹¹

6 Analyse der erhöhten Stabilitäten der $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})$ -Komplexe und Folgerungen für ihre Strukturen in Lösung

Jede Art der Chelatbildung^{128,131,132} oder intramolekularer Ligand-Ligand-Wechselwirkung^{98,104,107,126,131} muss sich in einer erhöhten Komplexstabilität widerspiegeln. Somit sind in diesen Fällen positive Werte für die Stabilitätsdifferenz $\log \Delta_{\text{Cu/arm/dGMP}}$ [Gl. (17)] zu erwarten, was in der Tat auch für die $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})$ -Komplexe (**Tabelle 10**, Spalte 4) zu beobachten ist.

Die Analyse der monoprotonierten binären $\text{Cu}(\text{H;dGMP})^+$ - und ternären $\text{Cu}(\text{arm})(\text{H;dGMP})^+$ -Komplexe in den Abschnitten 3 und 4 hat gezeigt, dass Cu^{2+} und $\text{Cu}(\text{arm})^{2+}$ entweder an den N7-Stickstoff von H(dGMP)^- koordinieren oder aber Purin/bipy- oder phen-stacks möglich sind.¹⁰⁷ Daher sind in der Evaluierung der erhöhten Komplexstabilitäten sowohl das Makrochelate $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{cl/N7}}$ als auch die gestackte Form $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{st}}$ zu berücksichtigen. Es handelt sich hierbei um ein Drei-Isomeren-Problem, was auch schon Gleichgewichtsschema (2) im einführenden Abschnitt 1 aussagt.

Basierend auf letzterem lautet die Definition^{107,127} der entsprechenden Gleichgewichtskonstanten [Gl. (18)-(20)]:

$$K_{\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{op}}}^{\text{Cu}(\text{arm})} = \frac{[\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{op}}]}{[\text{Cu}(\text{arm})^{2+}][\text{dGMP}^{2-}]} \quad (18)$$

$$K_{\text{I/N7}} = [\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{cl/N7}}]/[\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{op}}] \quad (19)$$

$$K_{\text{I/st}} = [\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{st}}]/[\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{op}}] \quad (20)$$

Mit diesen Definitionen ist folgende Umformung der experimentell zugänglichen Gleichgewichtskonstanten (7b) zu Gl. (21) möglich:

$$K_{\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})}^{\text{Cu}(\text{arm})} = \frac{[\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})]}{[\text{Cu}(\text{arm})^{2+}][\text{dGMP}^{2-}]}$$

$$= \frac{[\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{op}}] + [\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{cl/N7}}] + [\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{st}}]}{[\text{Cu}(\text{arm})^{2+}][\text{dGMP}^{2-}]} \quad (21a)$$

$$= K_{\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{op}}}^{\text{Cu}(\text{arm})} + K_{\text{I/N7}} \cdot K_{\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{op}}}^{\text{Cu}(\text{arm})} + K_{\text{I/st}} \cdot K_{\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{op}}}^{\text{Cu}(\text{arm})} \quad (21b)$$

Da $\log \Delta_{\text{Cu/arm/dGMP}}$ [Gl. (17)] die gesamte Stabilitätssteigerung definiert, gestattet diese die zusätzliche Definition einer „totalen“ intramolekularen Gleichgewichtskonstanten $K_{\text{I/tot}}$, welche sämtliche gebildeten Isomere beinhaltet. Konsequenterweise bezieht sich $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{int/tot}}$ dann auf die Summe aller Spezies mit einer intramolekularen (int) Wechselwirkung:

$$K_{\text{I/tot}} = \frac{K_{\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})}^{\text{Cu}(\text{arm})}}{K_{\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{op}}}^{\text{Cu}(\text{arm})}} - 1 = 10^{\log \Delta_{\text{Cu/arm/dGMP}}} - 1 \quad (22a)$$

$$= \frac{[\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{int/tot}}]}{[\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{op}}]} \quad (22b)$$

$$= \frac{[\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{cl/N7}}] + [\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{st}}]}{[\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{op}}]} \quad (22c)$$

$$= K_{\text{I/N7}} + K_{\text{I/st}} \quad (22d)$$

In den Fällen, wo keine gestapelte Konformation existiert, reduzieren sich die oberen Gleichungen zu einem Zwei-Isomeren-Problem gemäß Gleichgewicht (1), wie kurz im letzten Paragraphen von Abschnitt 5 erläutert.

Die bekannten Werte für $\log \Delta_{\text{Cu/arm/dGMP}}$ [Gl. (17)] aus **Tabelle 10** (Spalte 4) gestatten laut Gl. (22a) nun die Berechnung von $K_{\text{I/tot}}$ [Gl. (22)]. Diese $K_{\text{I/tot}}$ -Werte sind in der dritten Spalte von **Tabelle 11** zusammen mit den jetzt zugänglichen Daten der prozentualen Anteile von $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{int/tot}}$ sowie besonders $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{op}}$ (**Tabelle 11**, Spalte 5)

aufgelistet. Zur Berechnung des Ausbildungsgrades der Spezies mit einem Makrochelat an $N7$, $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{cl}/N7}$ [Gl. (19)], sind die folgenden Annahmen notwendig.

Eine annähernd exakte Lösung dieses Problems würden die analogen Messungen an 7-Deaza-2'-desoxyguanosin-5'-monophosphat (7-Deaza-dGMP^{2-}) ermöglichen. Die Strukturformel ist in **Bild 14** gezeigt. Der Ersatz des $N7$ -Stickstoffs durch eine C-H-Gruppe vereinfacht die Deutung der dort zu erwartenden Stabilitätserhöhung, da nun keine Spezies mit einem Makrochelat an $N7$ mehr realisierbar ist und $K_{I/N7}$ [Gl. 22(c) und 22(d)] logischerweise wegfällt. Somit ist in Gl. (22d) $K_{I/\text{tot}} = K_{I/\text{st}}$ und mit der Annahme, dass die Substitution der $N7$ -Position die *stacking*-Eigenschaften des aromatischen Purins kaum beeinflusst, gestattet die Bestimmung von $\log \Delta_{\text{Cu/arm}/7\text{-Deaza-dGMP}}$ direkt die Berechnung von $K_{I/\text{st}}$ für $\text{Cu}(\text{arm})(7\text{-Deaza-dGMP})$ -Komplexe. Dieser Wert könnte anschließend für die $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})$ -Systeme in Gl. (22d) eingesetzt werden, wo er den Anteil repräsentieren würde, der von der gesamten Stabilitätserhöhung auf die Bildung von π -*stacks* zurückzuführen ist.

Leider steht diese Verbindung nicht zur Verfügung. Daher findet zur Quantifizierung von $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{cl}/N7}$ eine Abschätzung von $K_{I/N7}$ statt. Zu diesem Zweck dienen Imidazol (Im) und 1-Methylimidazol (MIm) als Modellliganden.ⁱⁱⁱ Die Messung der Affinitäten dieser Heterozyklen zu Cu^{2+} und $\text{Cu}(\text{bipy})^{2+}$ oder $\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$ erlaubt die Berechnung folgender $\Delta \log K_{\text{Cu/arm/L}}$ -Werte (L = Im oder MIm):

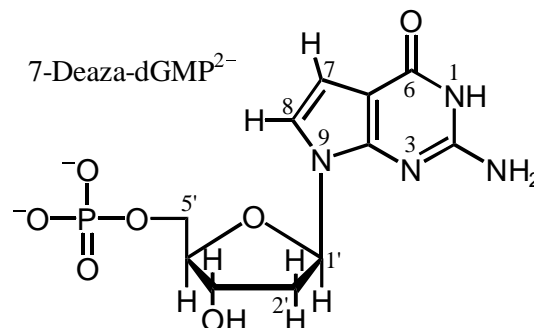


Bild 14: Struktur des Liganden 7-Deaza-2'-desoxyguanosin-5'-monophosphat in der *anti*-Konformation analog zu dGMP^{2-} (siehe **Bild 9**).

ⁱⁱⁱ Die Problematik besteht in der Wahl eines Liganden, dessen Stickstoffposition so genau wie möglich die gleichen Bindungseigenschaften wie $N7$ von Guanin aufweist, und der auf der anderen Seite keine oder nur geringe Tendenz zur Ausbildung von π -*stacks* zeigt. Der Kompromiss ist Im und MIm, da diese beiden letztere Bedingung gut erfüllen.¹⁰⁶ Die Aziditätskonstanten von $\text{H}(\text{Im})^+$ und $\text{H}(\text{MIm})^+$ sind $\text{p}K_{\text{H}(\text{Im})}^{\text{H}} = 7.08 \pm 0.03$ und $\text{p}K_{\text{H}(\text{MIm})}^{\text{H}} = 7.16 \pm 0.01$ (25 °C; $I = 0.1 \text{ M}$, NaNO_3).

$$\Delta \log K_{\text{Cu/arm/L}} = \log K_{\text{Cu(arm)(L)}^{\text{Cu}}} - \log K_{\text{Cu(L)}^{\text{Cu}}} \quad (23)$$

$$\Delta \log K_{\text{Cu/bipy/Im}} = (3.75 \pm 0.03) - (4.18 \pm 0.05) \quad (24a)$$

$$= -0.43 \pm 0.06 \quad (24b)$$

$$\Delta \log K_{\text{Cu/phen/Im}} = (3.78 \pm 0.04) - (4.18 \pm 0.05) \quad (25a)$$

$$= -0.40 \pm 0.06 \quad (25b)$$

$$\Delta \log K_{\text{Cu/bipy/MIm}} = (3.68 \pm 0.05) - (4.11 \pm 0.02) \quad (26a)$$

$$= -0.43 \pm 0.05 \quad (26b)$$

$$\Delta \log K_{\text{Cu/phen/MIm}} = (3.76 \pm 0.04) - (4.11 \pm 0.02) \quad (27a)$$

$$= -0.35 \pm 0.05 \quad (27b)$$

Da die gezeigten Resultate innerhalb der Fehlergrenzen identisch sind, wird für die folgenden Annahmen der Mittelwert der Werte aus Gl. (24b)-(27b) verwendet und es ergibt sich somit für $\Delta \log K_{\text{Cu/arm/L}} = -0.40 \pm 0.06$ (3σ). Dieses Ergebnis repräsentiert die reduzierte Affinität einer freien *N7*-Position zu Cu(arm)^{2+} im Vergleich mit Cu^{2+} . Die Stabilitätserhöhung $\log \Delta_{\text{Cu/dGMP}} = 1.15$ (**Tabelle 10**, Spalte 4), welche der Bildung eines Makrochelates des an der Phosphatgruppe koordinierten Cu^{2+} -Ions mit *N7* zuzuschreiben ist, reduziert sich in einem ersten Schritt also um $\Delta \log K_{\text{Cu/arm/L}}$ zur Berücksichtigung der Makrochelatabildung mit Cu(arm)^{2+} . Es ist allerdings noch eine weitere Korrektur angebracht. Die sterische Umgebung des *N7*-Stickstoffes der dGMP^{2-} -Einheit ist wesentlich anspruchsvoller als diejenige des koordinierenden Stickstoffatoms in Im oder MIm, was eine sterische Hinderung der Cu(arm)^{2+} -(*N7*)-Wechselwirkung zur Folge hat. In der Tat zeigen Studien entsprechender Röntgenstrukturanalysen, dass die aromatischen Ringebenen der an *N7*-koordinierten Cu(arm)^{2+} -Komplexe nicht koplanar sind (in einem Beispiel liegt der Winkel bei 60.8°).^{110a,133,134} Weiterhin deuten *Space-Filling-Modelle* auf die Spannung des Makrochelates in dieser Orientierung hin. Der Korrekturterm für diese sterische Hinderung liegt in einer Größenordnung von -0.40 ± 0.25 logarithmischen Einheiten, wobei der große Fehler von ± 0.25 logarithmischen Einheiten die Ungenauigkeit dieser Abschätzung berücksichtigt und Werte von -0.15 bis -0.60 zulässt. An dieser Stelle erwähnenswert ist die Tatsache, dass trotz der großen Fehler sehr aussagekräftige Ergebnisse erhalten werden (siehe unten im Text). Zusammenfassend ergibt sich für die Stabilitätserhöhung in den ternären Komplexen aufgrund der Makrochelatabildung ein Wert von:

$$\begin{aligned}
 \log \Delta_{\text{Cu/arm/dGMP/N7}} &= \log \Delta_{\text{Cu/dGMP}} + \Delta \log K_{\text{Cu/arm/L}} + \log(\text{sterischer Effekt}) \\
 &= (1.15 \pm 0.09) + (-0.40 \pm 0.06) + (-0.40 \pm 0.25) \\
 &= 0.35 \pm 0.27
 \end{aligned}$$

Aus diesem Resultat folgt gemäß $K_{\text{I/N7}} = 10^{\log \Delta_{\text{Cu/arm/dGMP/N7}}} - 1 = 1.24 \pm 1.39$; dieses Ergebnis ist in Spalte 6 von **Tabelle 11** aufgelistet und zusammen mit $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{op}}$ [Gl. (19)] ist nun die Berechnung des Ausbildungsgrades von $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{cl/N7}}$ (**Tabelle 11**, Spalte 8) möglich. Die Kenntnis von $K_{\text{I/tot}}$ und $K_{\text{I/N7}}$ gestattet mittels Gl. (22d) die Ermittlung der letzten intramolekularen Gleichgewichtskonstanten $K_{\text{I/st}}$ und logischerweise den Ausbildungsgrad der $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{st}}$ -Spezies. Selbstverständlich liefert die Differenz zwischen 100 und der Summe der prozentualen Anteile von $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{op}}$ und $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{cl/N7}}$ ebenfalls % $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})_{\text{st}}$. Die Resultate dieser Berechnungen sind auch in **Tabelle 11** gezeigt, ihre Diskussion erfolgt im abschließenden Absatz von Kapitel I.

Tabelle 11: Intramolekulare Gleichgewichtskonstanten für die Bildung der drei strukturell unterschiedlichen Cu(arm)(dGMP)-Spezies, definiert laut Gleichgewichtsschema (2), zusammen mit den prozentualen Anteilen dieser Isomere in wässriger Lösung bei 25 °C und $I=0.1$ M(NaNO₃).^a

arm	$\log \Delta_{\text{Cu(arm)/dGMP}}$	$K_{I/\text{tot}}$	Cu(arm)(dGMP) _{int/tot} (%)	Cu(arm)(dGMP) _{op} (%)	$K_{I/\text{N7}}$	$K_{I/\text{st}}$	Cu(arm)(dGMP) _{cl/N7} (%) ^b	Cu(arm)(dGMP) _{st} (%) ^c
bipy	1.20±0.09	14.85±3.28	93.69±1.31	6.31±1.31	1.24 ±1.39	13.61 ±3.56	8±9	86±9
phen	1.33±0.10	20.38±4.92	95.32±1.08	4.68±1.08	1.24 ±1.39	19.14 ±5.11	6±7	89±7

^a Siehe Fußnote b in **Tabelle 8**. Die Werte der zweiten Spalte sind aus **Tabelle 10** (Spalte 4). Aus Gl. (22a) folgen nun die Resultate für $K_{I/\text{tot}}$ und $\% \text{Cu(arm)(dGMP)}_{\text{int/tot}} = 100 \times K_{I/\text{tot}} / (1 + K_{I/\text{tot}})$. Die Werte in der fünften Spalte resultieren aus $100 - \% \text{Cu(arm)(dGMP)}_{\text{int/tot}} = \% \text{Cu(arm)(dGMP)}_{\text{op}}$. Die Abschätzung der Konstanten $K_{I/\text{N7}}$ aus Spalte 6 erfolgt wie im Text in Abschnitt 6 beschrieben; mit Gl. (22d) und den jetzt bekannten Werten für $K_{I/\text{tot}}$ und $K_{I/\text{N7}}$ wird $K_{I/\text{st}}$ ausgerechnet (Spalte 7). ^b Gl. (19) gestattet mit $K_{I/\text{N7}}$ und $\% \text{Cu(arm)(dGMP)}_{\text{op}}$ die Berechnung dieser Resultate. ^c Die Werte für $\% \text{Cu(arm)(dGMP)}_{\text{st}}$ folgen aus der Differenz $\% \text{Cu(arm)(dGMP)}_{\text{int/tot}} - \% \text{Cu(arm)(dGMP)}_{\text{cl/N7}}$; sie sind auch über Gl. (20) mit $K_{I/\text{st}}$ und $\% \text{Cu(arm)(dGMP)}_{\text{op}}$ zugänglich.

7 Nachweis der *gestackten* $\text{Cu}(\text{phen})(\text{dGMP})_{\text{st}}$ -Spezies durch UV-Spektroskopie

Während der potentiometrischen pH-Titrations erregte eine spezielle Beobachtung Aufmerksamkeit. Zu Beginn jeder Titration liegen die pH-Werte der zu titrierenden Lösungen im sauren Bereich und es wird Lauge, hier NaOH verschiedenster Konzentration, hinzugefügt. Für die entsprechenden Metallkomplexe bedeutet dies ein Ansteigen ihrer Konzentration im Laufe des Experiments, da die Neutralisationsreaktion die konkurrierenden Teilchen um die Ligandenpositionen, die Protonen, zurückdrängt. Auffallend in diesem Zusammenhang ist die Farbe der Lösungen, welche $\text{Cu}(\text{arm})^{2+}$ und dGMP^{2-} enthalten. Am Anfang der Titration, bei saurem pH und sehr geringer Konzentration an $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})$, ist die wässrige Lösung blau-türkis, hervorgerufen durch die intensive Eigenfarbe der $[\text{Cu}(\text{arm})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ -Einheit. Während des Experiments ist nun eine Farbänderung von blau-türkis nach dunkelgrün zu beobachten. Da die Eigenfarbe der $\text{Cu}(\text{arm})^{2+}$ -Einheiten immer noch vorhanden ist (da ein Überschuss dieser Spezies eingesetzt wird; siehe Text weiter unten und Experimenteller Teil), *muss* die Grünfärbung durch eine Überlagerung der blauen Farbe mit einer zusätzlich auftretenden Gelbfärbung zustandekommen. Letztere wird mittels Absorption von Licht nahe dem UV-Bereich (violetter Bereich des sichtbaren Spektrums) durch Moleküle der Lösung erzeugt. Die Substitution der Aqua-Liganden durch Phosphatsauerstoffe bei der Bildung von $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})$ kann nicht für diesen Effekt verantwortlich sein, da sich die koordinierenden Atome zu ähnlich sind (bei beiden handelt es sich um mehr oder weniger negativ polarisierte Sauerstoffe), um diese drastische Verschiebung des Absorptionsmaximums bezogen auf das zentrale Cu^{2+} -Ion hervorzurufen. Aus dem selben Grund scheidet auch die Substitution durch den N7-Stickstoff in $\text{Cu}(\text{arm})(\text{H;dGMP})^+$ aus. Folglich *muss* eine spezielle Konformation der gebildeten Komplexe die Absorption verursachen. Eine Möglichkeit stellen *Charge-Transfer-Übergänge* zwischen aromatischen Ringen in gestapelten Addukten dar. So eine Konformation ist auch in den hier untersuchten $\text{Cu}(\text{arm})(\text{H;dGMP})^+$ - und $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})$ -Komplexen vorhanden, wie die Auswertungen der potentiometrischen Daten in den vorherigen Abschnitten gezeigt haben.

Basierend auf früheren Messungen ist die Bildung *gestackter* Spezies mit der Beobachtung von *Charge-Transfer-Banden* verknüpft.^{109,135,136,137} In der Tat erfüllen die durchgeführten spektrophotometrischen Messungen des $\text{Cu}^{2+}/\text{phen}/\text{dGMP}$ -Systems diese Erwartungen. Die Ergebnisse sind in **Bild 15** zusammengefasst.

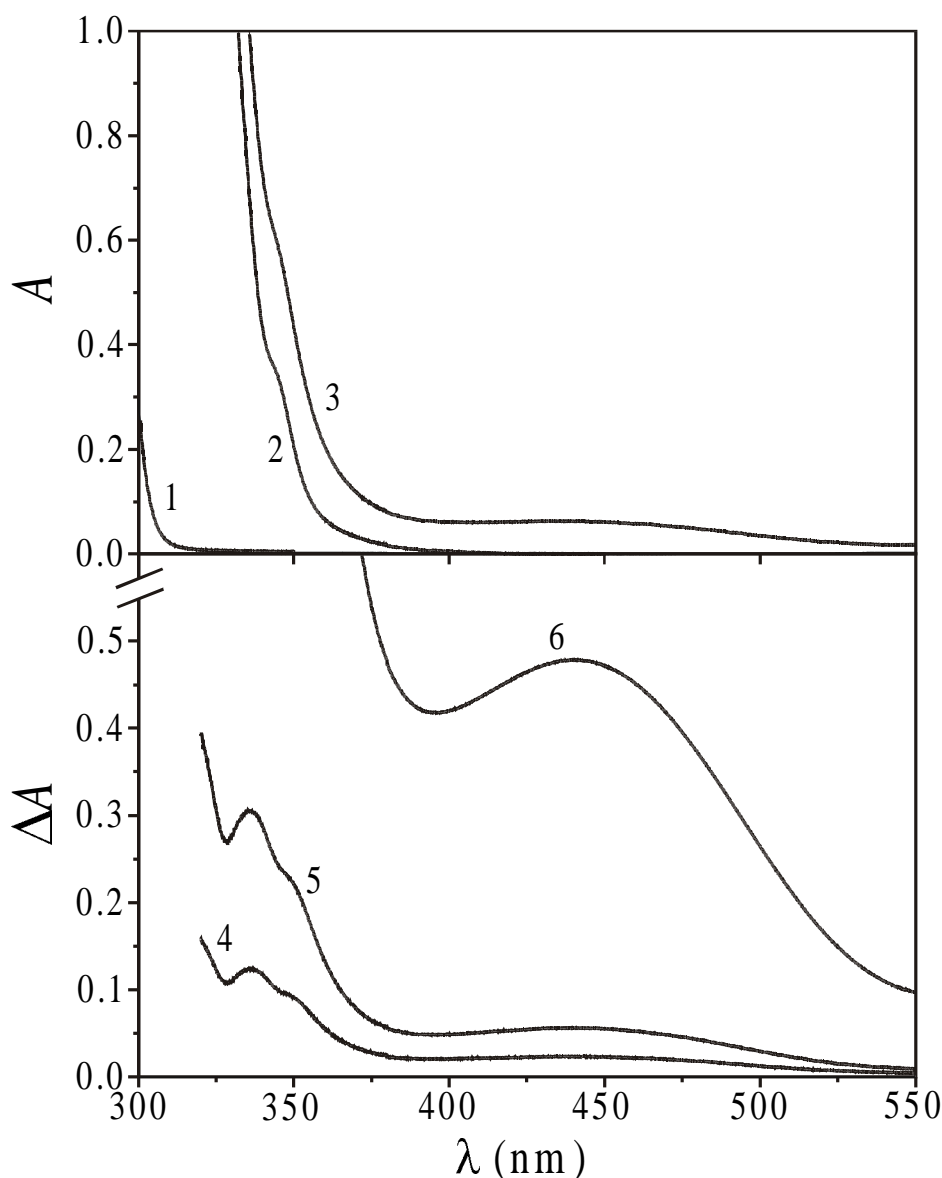


Bild 15: Oberer Teil: Absorptionsspektren (A) von (1) dGMP ($2 \cdot 10^{-3}$ M), (2) $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2/\text{phen}$ [jeweils $3 \cdot 10^{-3}$ M; $\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$ ist unter den gegebenen Bedingungen vollständig gebildet; siehe Experimenteller Teil] und (3) einer Mischung dieser Komponenten (immer) bei pH 4.50 in wässriger Lösung (25°C ; $I = 0.1$ M, NaNO_3) gemessen in 0.5 cm Quarzküvetten gegen 0.1 M NaNO_3 .

Unterer Teil: Differenzabsorptionsspektren (ΔA) des ternären Systems [für den Ausbildungsgrad von $\text{Cu}(\text{phen})(\text{dGMP})$ siehe Text im abschließenden Abschnitt] mit den gegebenen Konzentrationen gemessen in (4) 0.2, (5) 0.5 und (6) 4 cm Küvetten. Der Referenzstrahl enthält eine Küvette mit $\text{Cu}^{2+}/\text{phen}$ und eine zweite mit dGMP; der Primärstrahl enthält eine Küvette mit dem ternären System sowie eine weitere mit Wasser. NaNO_3 wird zur Einhaltung der Ionenstärke $I = 0.1$ M zu allen vier Lösungen zugegeben und der pH-Wert immer auf 4.50 ± 0.02 eingestellt (bei höheren Werten tritt die Bildung von Hydroxo-Komplexen auf).

Die Differenzspektren offenbaren das Auftreten neuer Absorptionsbanden bei ca. 335, 350 (Schulter) und 440 nm, übereinstimmend mit Beobachtungen an verschiedenen $\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$ - (siehe Referenz 136) und $\text{Cu}(\text{bipy})^{2+}$ - (siehe Referenz 135) Nukleotid-Systemen. Unter den experimentellen Bedingungen von **Bild 15** sind nur ca. 22% des gesamten dGMP im System zu $\text{Cu}(\text{phen})(\text{dGMP})$ umgesetzt, zusammen mit ca. 37% $\text{Cu}(\text{phen})(\text{H;dGMP})^+$. Die zuletzt erwähnte protonierte Spezies liegt aber nur zu einem geringen Teil in der gestapelten Konformation vor, wie die Analyse in Abschnitt 4 gezeigt hat. Somit reflektieren die Differenzspektren in **Bild 15** fast ausschließlich die Eigenschaften der $\text{Cu}(\text{phen})(\text{dGMP})_{\text{st}}$ -Spezies, welche somit durch eine zusätzliche spektroskopische Methode nachweisbar ist.

8 Abschließende Diskussion der Ergebnisse

Die Betrachtung von Gleichgewicht (2) und den aufgelisteten Resultaten in **Tabelle 11** verdeutlicht folgende Aspekte: (I) Alle drei strukturell verschiedenen Spezies von $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})$ treten in wässriger Lösung auf, wenn auch in höchst unterschiedlichem Ausmaß. (II) Die *gestackten* Isomere (**Bild 10**) dominieren mit prozentualen Anteilen von 86 bzw. 89% eindeutig. (III) Konsequenterweise wird der Ausbildungsgrad der Makrochelate mit N7 auf 8 bzw. 6% zurückgedrängt, verglichen mit 93% im $\text{Cu}(\text{dGMP})$ -System (siehe letzter Paragraph in Abschnitt 5). (IV) In den monoprotonierten $\text{Cu}(\text{arm})(\text{H;dGMP})^+$ -Komplexen spielen π -stacks zwischen den Heterozyklen und dem Nukleotid nur eine untergeordnete Rolle (siehe Abschnitt 4). Diese Fakten demonstrieren eindrucksvoll, wie die Koordination eines weiteren Liganden an einen Metallkomplex die Bindungsmuster beeinflusst und welche Rolle Protonen spielen können. **Bild 16** zeigt durch einfaches *Molecular Modelling* (Minimierung der sterischen Energie) erhaltene Strukturmodelle für die einzelnen $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})$ -Spezies aus Gleichgewicht (2). Auffallend ist die Orientierung der aromatischen Ringebenen im $\text{Cu}(\text{phen})(\text{dGMP})_{\text{cl/N7}}$ -Isomer. Sie sind stark gegeneinander verdreht und stehen fast senkrecht aufeinander. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den schon in Abschnitt 6 erwähnten Röntgenstrukturanalysen vergleichbarer Komplexe.^{133,134} Ebenso zeigt das Modell der *gestackten* $\text{Cu}(\text{phen})(\text{dGMP})_{\text{st}}$ -Spezies eine gewisse Ähnlichkeit mit der Röntgenstruktur von $\{\text{Cu}(\text{bipy})[1-(2\text{-Amino-2-carboxyethyl})\text{adenin}]\}\text{Cl}$, wo signifikante intramolekulare π -stacks zwischen bipy und dem aromatischen Adenin auftreten.¹³⁸

Weiterhin bemerkenswert ist die Tatsache, dass die Werte für K_{Ist} von $\text{Cu}(\text{bipy})(\text{dGMP})$ und $\text{Cu}(\text{phen})(\text{dGMP})$ trotz ihrer relativ großen Fehler den erwarteten Trend reflektieren. Das ausgedehntere π -System in phen sollte besser mit der Purinbase Stapelwechselwirkungen ausbilden als bipy (siehe **Bild 10** und die Bildungskonstanten in Abschnitt 4). Die Ausbildungsgrade der korrespondierenden $\text{Cu}(\text{bipy})(5'\text{-AMP})$ - und $\text{Cu}(\text{phen})(5'\text{-AMP})$ -Systeme erreichen mit $81 (\pm 4)$ sowie $90 (\pm 2)\%$ absolut vergleichbare Werte.^{108a}

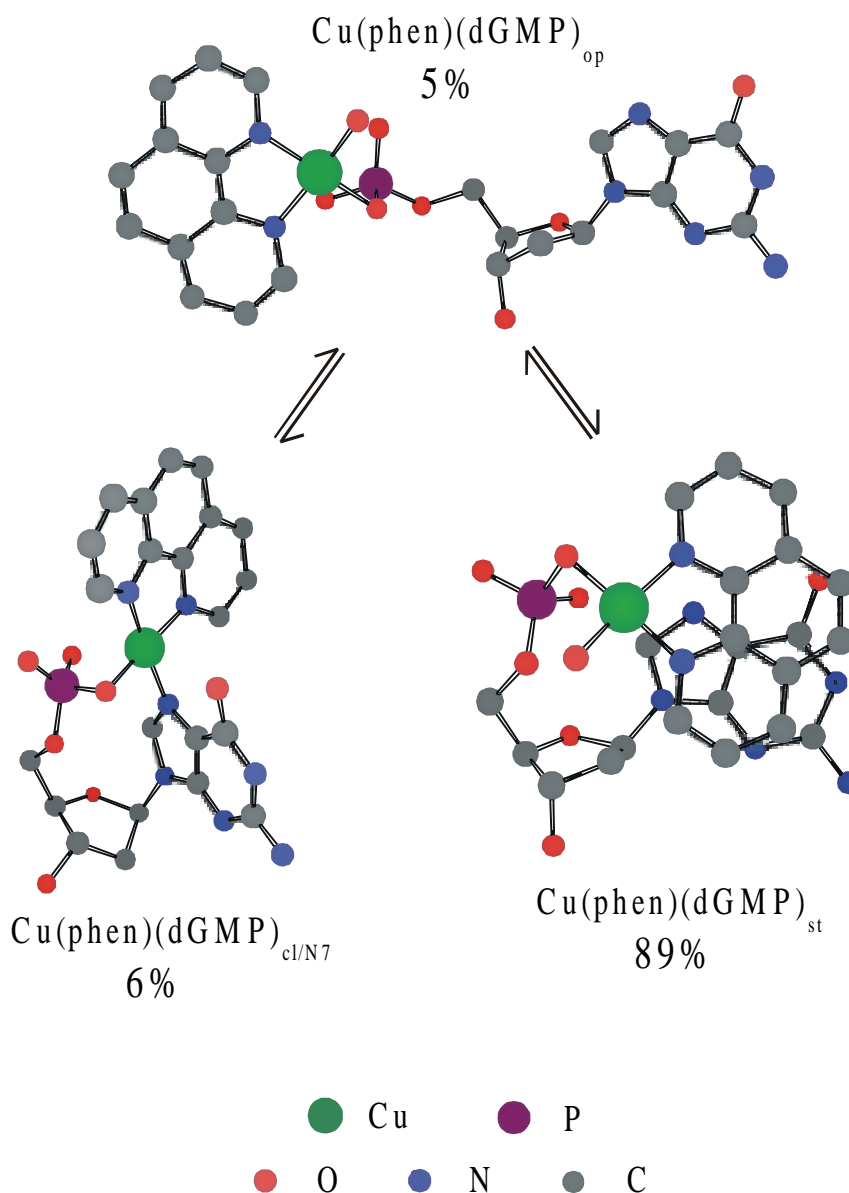


Bild 16: Modellerte Strukturen der drei strukturell verschiedenen Isomere von $\text{Cu}(\text{phen})(\text{dGMP})$ zusammen mit ihren prozentualen Verteilungen aus **Tabelle 11**. Die Modellierung der Strukturen erfolgt mit Hilfe des Programms Chem3D (CambridgeSoft Corporation) unter Anwendung des MM2 Kraftfeldes.¹³⁹ Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber weggelassen und die Farbkodierung erfolgt nach dem CPK-Schema.

Die Analyse dieser Daten gestattet nun die Untersuchung der Tendenz zur Ausbildung von π -stacks platinmodifizierter Nukleotide, was Gegenstand des nächsten Kapitels ist.

Neben der Aufgabe als Referenzsystem für relevante Vergleiche zu dienen, kommt den in diesem Kapitel vorgestellten Ergebnissen auch große biologische Bedeutung zu. Sie zeigen eindrucksvoll, wie die Selektivität und Diskriminierung enzymatischer Systeme mit Nukleotiden erreichbar ist: Einerseits über Metallionenbindung an *N7*, was zu einer speziellen sterischen Orientierung führt, und andererseits durch Stapelwechselwirkungen mit entsprechend erreichbaren hydrophoben oder aromatischen Resten, die beispielsweise in den Seitenketten der Aminosäuren Leucin und Tryptophan¹⁰⁴ vorhanden sind. Desweiteren stehen die eingesetzten $\text{Cu}(\text{bipy})^{2+}$ - und $\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$ - sowie verwandte Komplexe in letzter Zeit im Blickpunkt umfangreicher Forschungen, da sie künstliche Nukleasen für den schnellen und selektiven Abbau von RNA-Molekülen darstellen.¹⁴⁰

Kapitel II

Quantifizierung der intramolekularen Stapelwechselwirkungen in den aus dem platinmodifizierten Nukleotid *cis*-(NH₃)₂Pt(2'-Desoxyguanosin-*N*7)(dGMP-*N*7) und Cu(bipy)²⁺ oder Cu(phen)²⁺ gebildeten sexternären Komplexen

1 Grundlagen

Kapitel I zeigt, wie eine exakte Analyse der intramolekularen Stapelwechselwirkungen innerhalb der ternären Cu(arm)(H;dGMP)⁺- und Cu(arm)(dGMP)-Systeme möglich ist. Dabei erfüllen die Heterozyklen bipy und phen zwei Aufgaben: Erstens ist die Stabilität der Cu(arm)²⁺-Komplexe so groß,¹¹³ dass sie als Einheit in die Gleichgewichte mit dGMP²⁻ eingehen, was die Evaluierung der Daten stark vereinfacht. Zweitens verfügen beide über ein delokalisiertes π -System, welches die Ausbildung und Stabilisierung *gestackter* Konformerer mit entsprechenden Nucleobasen ermöglicht.

Aufbauend auf den Ergebnissen der Referenzsysteme des vorangegangenen Kapitels ist nun die Aufgabe herauszufinden, ob und wie stark ein an die *N*7-Position einer Purinbase koordiniertes Metallion die Eigenschaften zur Ausbildung von π -stacks beeinflusst. Dieser Art der Wechselwirkung kommt in biologischen Prozessen eine bedeutende Rolle zu. Zum einen wird sie in einer enzymatischen Reaktion von Adenosin-5'-triphosphat (ATP⁴⁻) mit Zn²⁺ vermutet,¹⁴¹ zum anderen in einem Mg²⁺-abhängigen Ribozym.¹⁴² Definitiv nachgewiesen ist sie für die Koordination von a₂Pt²⁺-Einheiten an *N*7 der Guaninbasen in DNA.^{143,144}

Für die Studien in dieser Arbeit fällt die Wahl auf die *cis*-(NH₃)₂Pt²⁺-Einheit, welche Bestandteil des bekannten Antitumormittels *cis*-(NH₃)₂PtCl₂ ist,^{143,144,145} und führt anschließend die Synthese des quaternären Komplexes *cis*-(NH₃)₂Pt(2'-Desoxyguanosin-*N*7)(dGMP-*N*7) [abgekürzt als Pt(dGuo)(dGMP)] durch.¹⁴⁶ Diese Verbindung repräsentiert ein einfaches Modell¹⁴⁶ für die Koordinationssphäre des bevorzugten Adduktes von *cis*-(NH₃)₂Pt²⁺ mit DNA, einem sogenannten *intrastrand cross-link* zwischen zwei benachbarten Guaninbasen.^{143,144} In Gegenwart des binären Cu(phen)²⁺-Komplexes fungiert der quaternäre Komplex über seine Phosphatgruppe als Ligand, analog zum unmodifizierten Nucleotid

dGMP²⁻ aus Kapitel I. Hier entsteht der sechternäre Komplex [Pt(dGuo)(dGMP)·Cu(phen)]²⁺ (**Bild 17**):^{110,iv,147}

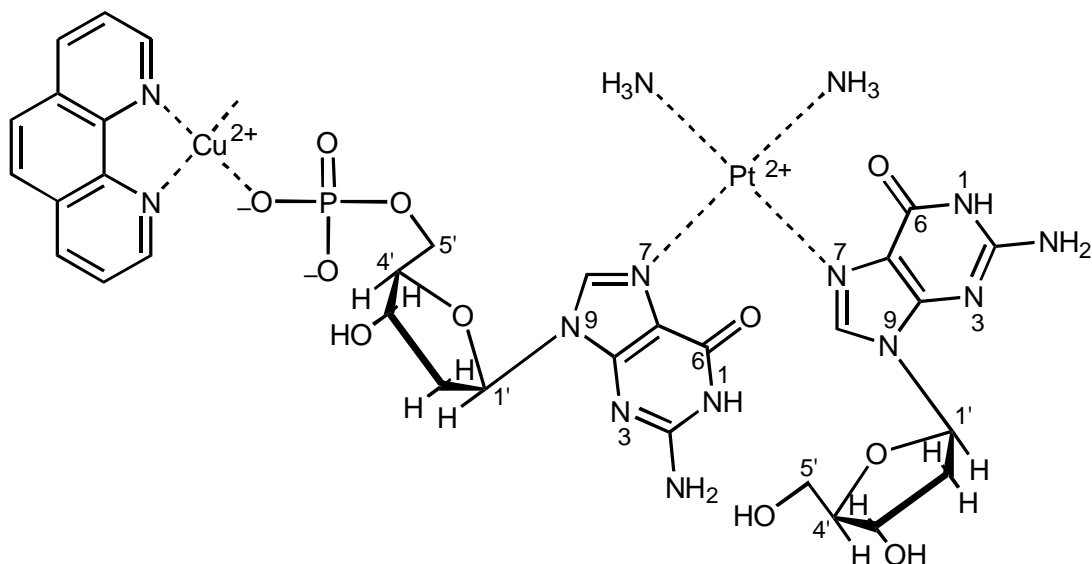


Bild 17: Chemische Struktur des sechternären [cis-Pt(dGuo)(dGMP)·Cu(phen)]²⁺-Komplexes. Die dGuo- und dGMP²⁻-Liganden sind in ihrer *anti*-Konformation gezeigt, welche üblicherweise dominierend für Purin-Nukleotide ist.¹¹⁰ In Komplexen der hier gezeigten Art nehmen die zwei Guaninreste üblicherweise eine *Kopf-Schwanz*-Konfiguration¹⁴⁷ mit einem Nukleobase-PtN₄-Winkel nahe 50° ein. Diese Situation liegt üblicherweise im *interstrand cross-link* vor.

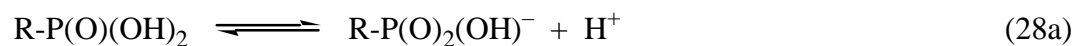
Dieser besitzt die Möglichkeit, intramolekulare Stapelwechselwirkungen zwischen den aromatischen Ringen des phen und der Guaninbase(n) auszubilden. Das Gleiche gilt selbstverständlich für das entsprechende Cu(bipy)²⁺-System. Noch besser der Situation der Bindung von *cis*-(NH₃)₂Pt²⁺ mit DNA entsprechen würde der korrespondierende [Pt(dGMP)₂]²⁻-Komplex. Letzterer enthält aber zwei äquivalente Phosphatgruppen, was eine Analyse der Daten erschwert, da sie beide als Ligand fungieren könnten. Eine Stapelwechselwirkung (st) nach dem gezeigten Muster *muss* sich in einer erhöhten Komplexstabilität^{131,148} verglichen mit derjenigen des „offenen“ (op) Isomers, wo nur eine Phosphatkoordination von Cu(bipy)²⁺ und Cu(phen)²⁺ stattfindet, widerspiegeln.

^{iv} Die Bezeichnung *Kopf-Schwanz* bedeutet, dass die H8-Atome der Guaninbasen sich auf entgegengesetzten Seiten der Pt(II)-Koordinations Ebene befinden.¹⁴⁷

Um eine aussagekräftige Evaluierung und Diskussion der gemessenen Stabilitätskonstanten der sechternären Systeme durchzuführen, ist es notwendig, die Gleichgewichtskonstanten der verschiedenen Untereinheiten zu bestimmen. Nur dann sind sinnvolle Vergleiche und signifikante Aussagen möglich. Wie schon in Kapitel I gesehen bilden die Beziehungen zwischen den Logarithmen der Stabilitätskonstanten von $M(R-PO_3)$ -Komplexen, $\log K_{M(R-PO_3)}^M$, und den negativen Logarithmen der Aziditätskonstanten der entsprechenden monoprotonierten $H(R-PO_3)^-$ -Spezies, $pK_{H(R-PO_3)}^H$, einfacher Phosphatmonoester-Liganden^{128,129} die Grundlage dafür. Aus den daraus erstellten Referenzgeraden lassen sich die erhöhten Stabilitäten der Untereinheiten $Cu(dGMP)$,¹¹¹ $Cu(bipy)(dGMP)$ und $Cu(phen)(dGMP)$ (siehe Kapitel I) ableiten. Von besonderem Interesse ist jedoch die Bestimmung der Affinität der Phosphatgruppe aus $Pt(dGuo)(dGMP)$ zu Cu^{2+} , was zur Ausbildung des quinternären Komplexes $[Pt(dGuo)(dGMP) \cdot Cu]^{2+}$ führt.¹⁴⁶ Die Zusammenfassung all dieser Ergebnisse gestattet nun eine Analyse der Daten der sechternären Systeme (**Bild 17**) und den Nachweis der *gestackten* Isomere $[Pt(dGuo)(dGMP) \cdot Cu(arm)]_{st}^{2+}$ in wässriger Lösung. Der abschließende Vergleich mit den Resultaten der ternären Systeme erlaubt dann eine konkrete quantitative Aussage über die Fähigkeit platinmodifizierter Nukleotide bzw. Nukleobasen, stabilisierende Stapelwechselwirkungen einzugehen. Letzteres ist besonders im Hinblick auf die potentiellen Telomerase-Inhibitoren des folgenden Kapitels von entscheidender Bedeutung.

2 Definition der Gleichgewichtskonstanten und Bestimmung der Aziditätskonstanten

Die Phosphatgruppe des $Pt(dGuo)(dGMP)$ -Komplexes kann zwei Protonen binden. Somit sind die folgenden zwei Deprotonierungsreaktionen von Bedeutung:



$$K_{R-P(O)(OH)_2}^H = [R-P(O)_2(OH)^-][H^+]/[R-P(O)(OH)_2] \quad (28b)$$



$$K_{R-P(O)_2(OH)}^H = [R-PO_3^{2-}][H^+]/[R-P(O)_2(OH)^-] \quad (29b)$$

Der Komplex $\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})$ besitzt allerdings noch zwei (N1)H-Positionen an den Guaninbasen, die sich deprotonieren lassen. Daraus folgen die Gleichgewichte (30a) und (31a):

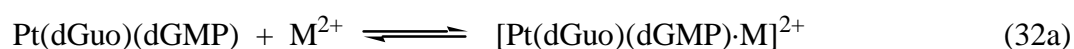


$$K_{\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})}^{\text{H}} = \frac{[[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\text{-H}]^-][\text{H}^+]}{[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})]} \quad (30b)$$



$$K_{[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\text{-H}]^-}^{\text{H}} = \frac{[[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\text{-2H}]^{2-}][\text{H}^+]}{[[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\text{-H}]^-]} \quad (31b)$$

Während der Komplexbildung mit $\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})$ als Ligand koordinieren weitere Metallspezies an der Phosphatgruppe, was durch Gleichgewicht (32a) repräsentiert wird:



$$K_{[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\cdot\text{M}]^{2+}}^{\text{M}} = \frac{[[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\cdot\text{M}]^{2+}]}{[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})][\text{M}^{2+}]} \quad (32b)$$

In Gleichgewicht (32a) und in Gleichung (32b) steht M^{2+} für Cu^{2+} , $\text{Cu}(\text{bipy})^{2+}$ oder $\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$. Unter den experimentellen Bedingungen der in diesem Kapitel behandelten Systeme ist die Bildung der $\text{Cu}(\text{arm})^{2+}$ -Komplexe praktisch vollständig (siehe Abschnitt 1, Kapitel II).

Der $\text{p}K_{\text{a}}$ -Wert des ersten Protons der $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ -Gruppe in $\text{H}_2[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})]^{2+}$ liegt unter 1.5, wie aus Messungen an $\text{CH}_3\text{OPO}(\text{OH})_2$ und verwandten Säuren¹⁴⁹ zu schließen ist. Somit ist diese Reaktion und ihre Aziditätskonstante für die weitere Evaluierung nicht relevant. Für die Deprotonierung des zweiten Protons der gleichen Gruppe gemäß Gleichgewicht (29a) läßt sich ein Wert von $\text{p}K_{\text{H}[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})]}^{\text{H}} = 5.85 \pm 0.04$ ermitteln, welcher exzellent mit dem Literaturwert übereinstimmt.¹⁴⁶ Die $\text{p}K_{\text{a}}$ -Werte der folgenden Deprotonierungsreaktionen [Gleichgewichte 30a) und (31a)] liegen in Übereinstimmung mit früheren Messungen¹⁴⁶ bei 8.20 ± 0.03 und 9.05 ± 0.10 . Der erste Wert stammt zum größten Teil von der (N1)H-Deprotonierung des dGuo und der zweite von der entsprechenden

Position im dGMP.^v Da beide Reaktionen in einem pH-Bereich ablaufen, der für die Komplexbildung mit der Phosphatgruppe nicht relevant ist, spielen beide Aziditätskonstanten im Rahmen der weiteren Analyse keine Rolle.

Alle angegebenen Fehler innerhalb dieses Kapitels entsprechen dem dreifachen Standardfehler. Die Fehler der abgeleiteten Größen berechnen sich nach dem Gauss'schen Fehlerfortpflanzungsgesetz.

3 Stabilitätskonstanten der sexternären Komplexe

Die Messung sämtlicher oben erwähnter Aziditätskonstanten geschieht mittels potentiometrischen pH-Titrationen (25 °C; $I = 0.1 \text{ M}$, NaNO_3). Dies gilt ebenso für die Bestimmungen der Stabilitäten der verschiedenen Komplexe. Alle experimentellen Daten der Titrationen der $\text{M}^{2+}/\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})$ -Systeme lassen sich vollständig durch die Berücksichtigung der Konstanten der Gleichgewichte (29a) und (32a) erfassen, vorausgesetzt die Evaluierung der Daten wird nur bis zu einem pH-Bereich durchgeführt, wo die Bildung von Hydroxo-Komplexen noch nicht einsetzt. Die gemessenen Stabilitätskonstanten gemäß Gl. (32b) sind:

$$\log K_{[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\text{-Cu}]^{\text{Cu}}} = 2.60 \pm 0.08 \quad (33)$$

$$\log K_{[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\text{-Cu}(\text{bipy})]^{\text{Cu}(\text{bipy})}} = 2.75 \pm 0.06 \quad (34)$$

$$\log K_{[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\text{-Cu}(\text{phen})]^{\text{Cu}(\text{phen})}} = 2.93 \pm 0.09 \quad (35)$$

Die aufgelistete Stabilitätskonstante des quinternären Komplexes (Gl. 33) stammt aus früheren Arbeiten.¹⁴⁶ Sie wird jedoch innerhalb der gegebenen Fehlergrenzen in dieser Studie bestätigt und daher sind Vergleiche mit den Stabilitäten der sexternären Komplexe legitim.

^v Die beiden $\text{p}K_{\text{a}}$ -Werte unterscheiden sich nur um $\Delta \text{p}K_{\text{a}} = 0.85 \pm 0.10$ und daher überlappen die entsprechenden Pufferregionen. Eine detaillierte Analyse der Situation mittels eines Mikroaziditätskonstantenschemas enthält Referenz 146.

Ein Weg zur Quantifizierung der Stabilität von Komplexen mit verschiedenen Liganden beinhaltet Gleichgewicht (36a); dessen Gleichgewichtskonstante [Gl. (36b)] sich mit Gl. (37) berechnen läßt:



$$10^{\Delta \log K_{\text{Cu/arm/Pt(dGuo)(dGMP)}}} = \frac{[[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\cdot\text{Cu}(\text{arm})]^{2+}][\text{Cu}^{2+}]}{[\text{Cu}(\text{arm})^{2+}][[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\cdot\text{Cu}]^{2+}]} \quad (36b)$$

$$\begin{aligned} \Delta \log K_{\text{Cu/arm/Pt(dGuo)(dGMP)}} &= \log K_{[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\cdot\text{Cu}(\text{arm})]}^{\text{Cu}(\text{arm})} \\ &\quad - \log K_{[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\cdot\text{Cu}]}^{\text{Cu}} \end{aligned} \quad (37)$$

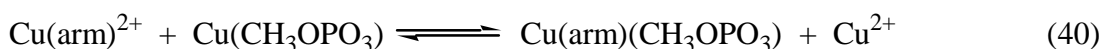
Gemäß der generellen Regel für Komplexstabilitäten, $K_1 > K_2$, sollte Gleichgewicht (36a) auf der linken Seite liegen, womit, in Übereinstimmung mit statistischen Überlegungen, negative Werte für $\Delta \log K$ resultieren ($\Delta \log K_{\text{Cu/statist}} \approx -0.5$; siehe Text in Abschnitt 5, Kapitel I).¹²⁶ Die Resultate für die entsprechenden bipy- und phen-Systeme lauten [Gl. (37)]:

$$\begin{aligned} \Delta \log K_{\text{Cu/bipy/Pt(dGuo)(dGMP)}} &= (2.75 \pm 0.06) - (2.60 \pm 0.08) \\ &= 0.15 \pm 0.10 \end{aligned} \quad (38)$$

$$\begin{aligned} \Delta \log K_{\text{Cu/phen/Pt(dGuo)(dGMP)}} &= (2.93 \pm 0.09) - (2.60 \pm 0.08) \\ &= 0.33 \pm 0.12 \end{aligned} \quad (39)$$

Diese Werte sind für beide Systeme deutlich größer als statistisch erwartet; mehr noch, da $\Delta \log K_{\text{Cu/arm/Pt(dGuo)(dGMP)}} > 0$, ist das Gleichgewicht (9a) signifikant auf die rechte Seite verschoben. Konsequenterweise zeigen diese sexternären Komplexe eine erhöhte Stabilität. An dieser Stelle dürfen allerdings keine voreiligen Schlüsse gezogen werden, denn eine Stabilitätserhöhung läßt sich generell für diese Art von Komplexen, die aus einem zweiwertigen Übergangsmetallion, einer heteroaromatischen Stickstoffbase und einem Sauerstoffdonor-Liganden bestehen, beobachten.^{125,126,150} Jedoch ergibt sich für das folgende

Gleichgewicht mit Methylphosphat (Gl. 40) ein Wert von $\Delta \log K_{\text{Cu}/\text{phen}/\text{CH}_3\text{OPO}_3} = 0.03 \pm 0.04$.¹³⁰



Da die Resultate der Gl. (38) und (39) eindeutig größer sind, deutet dies erstmalig das Auftreten einer direkten intramolekularen Ligand-Ligand Wechselwirkung innerhalb der sexternären Komplexe an. An dieser Stelle hervorzuheben ist die Tatsache, dass die gewählten Konzentrationen von $\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})$ und der $\text{Cu}(\text{arm})^{2+}$ -Spezies in den Experimenten eine Selbstassoziation ausschließen (basierend auf den internen Stapelwechselwirkungen von Guaninresten).^{107,108b,114}

4 Evaluierung der Stabilitäten der sexternären Komplexe und Beweis für eine intramolekulare Stapelwechselwirkung

Ein anderer Weg zur Analyse der Stabilitäten von Cu^{2+} -Komplexen mit Phosphatresten basiert auf der schon in Kapitel I vorgestellten linearen Regressionsgeraden für $\log K_{\text{Cu}(\text{R-PO}_3)}^{\text{Cu}}$ gegen $\text{p}K_{\text{H}(\text{R-PO}_3)}^{\text{H}}$ [siehe Gl. (14) in Abschnitt 5]. Diese Referenzgerade ist in **Bild 18** zusammen mit den Datenpunkten der $[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\cdot\text{Cu}]^{2+}$ -, $[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\cdot\text{Cu}(\text{bipy})]^{2+}$ - und $[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\cdot\text{Cu}(\text{phen})]^{2+}$ -Komplexe [Gl. (33)-(35)] abgebildet.

Der Wert des quinternären Komplexes liegt eindeutig unterhalb der Geraden (**Bild 18**), was auf einen stabilitätshemmenden Effekt hindeutet. In der Tat reflektiert die negative Stabilitätsdifferenz (-0.11 ± 0.10) ¹⁴⁶ die Abstoßung zwischen Cu^{2+} und dem zweifach positiv geladenen Pt(II)-Zentrum an *N7* von dGMP^{2-} .¹⁴⁶ Da jedoch der gleiche abstoßende Effekt auch in den sexternären Komplexen wirksam ist, muss ihre Stabilität direkt mit derjenigen der quinternären Verbindung verglichen werden. Um nun die Stabilitätserhöhung, verursacht durch intramolekulare π -stacks, zu erhalten, ist der Beitrag der simplen $\text{Cu}(\text{arm})^{2+}/\text{O}$ -Donor Wechselwirkung zu berücksichtigen (siehe letzter Paragraph in Abschnitt 3 oder die Lage der Referenzgeraden in **Bild 13**; diejenigen der $\text{Cu}(\text{arm})^{2+}$ -Systeme liegen um einen geringen Betrag höher, also bei größeren Stabilitäten). Letzterer wird somit von der gesamten Stabilitätserhöhung abgezogen und es gilt Gl. (41):

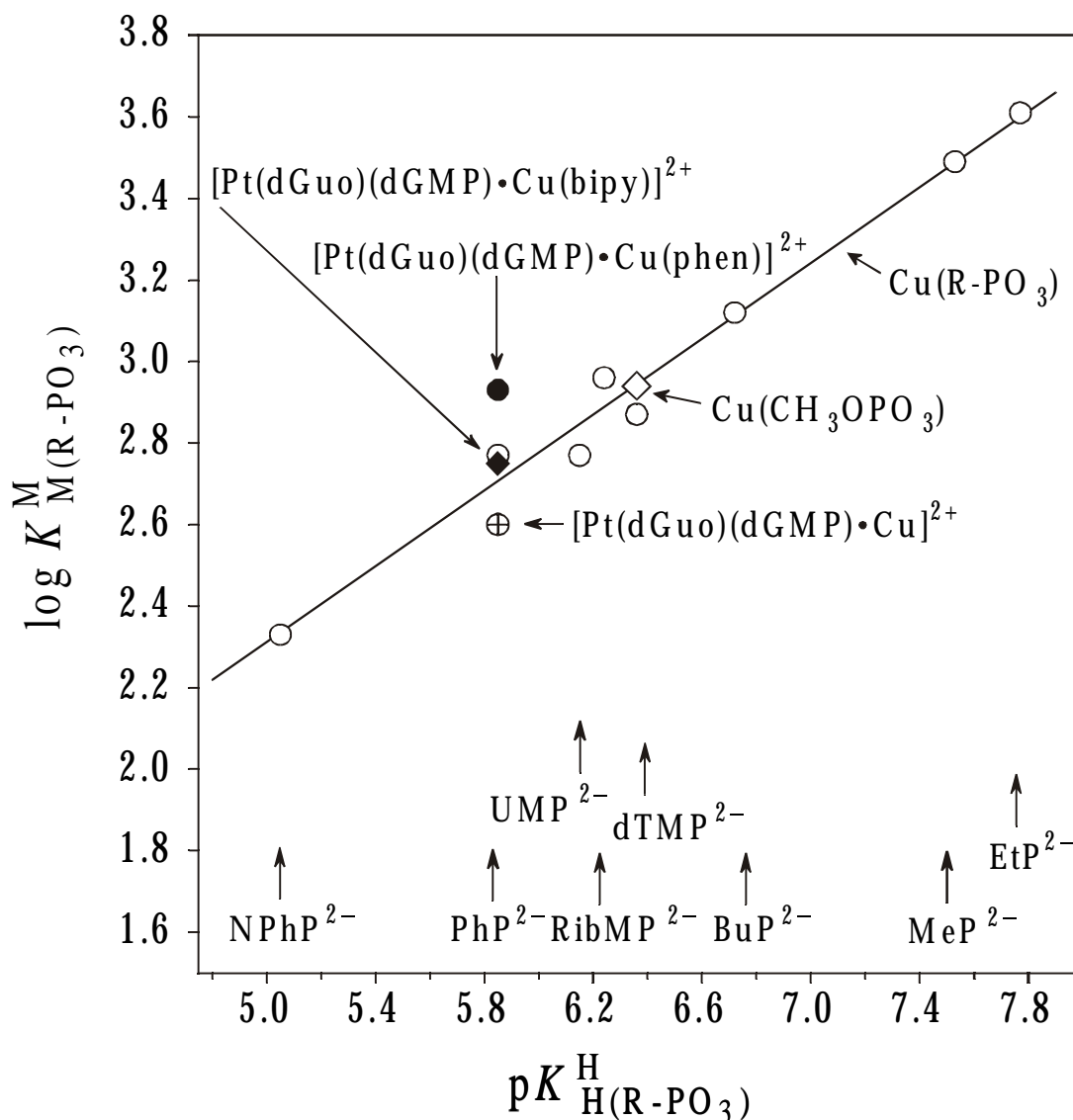


Bild 18: Vergleich der Stabilitäten der sechternären $[cis-(NH_3)_2Pt(dGuo)(dGMP)·Cu(arm)]^{2+}$ -Komplexe (\blacklozenge, \bullet) mit derjenigen des quinternären $[cis-(NH_3)_2Pt(dGuo)(dGMP)·Cu]^{2+}$ -Komplexes (\oplus) sowie der Beziehung zwischen $\log K_{Cu(R-PO_3)}^{Cu}$ und $pK_{H(R-PO_3)}^H$ für die 1:1 Komplexe von Cu^{2+} mit einigen Phosphatmonoestern oder Phosphonatliganden ($R-PO_3^{2-}$) (O): 4-Nitrophenylphosphat ($NPhP^{2-}$), Phenylphosphat (PhP^{2-}), Uridin-5'-monophosphat (UMP^{2-}), D-Ribose-5-monophosphat ($RibMP^{2-}$), Thymidin [= 1-(2'-Desoxy- β -D-ribofuranosyl)thymin]-5'-monophosphat ($dTMP^{2-}$), n-Butylphosphat (BuP^{2-}), Methylphosphonat (MeP^{2-}) und Ethylphosphonat (EtP^{2-}) (von links nach rechts). Die Referenzgerade, auf der auch der Datenpunkt von $Cu^{2+}/CH_3OPO_3^{2-}$ (\diamond) liegt,¹³⁰ stammt von Gleichung (14). Die Punkte der Gleichgewichtskonstanten der $M^{2+}/cis-(NH_3)_2Pt(dGuo)(dGMP)$ -Systeme ($\oplus, \blacklozenge, \bullet$) basieren auf $pK_{H[Pt(dGuo)(dGMP)]}^H = 5.85$ und den Werten aus Gl. (33)-(35). Sämtliche eingezeichneten Gleichgewichtskonstanten beziehen sich auf wässrige Lösungen bei 25 °C und $I = 0.1$ M ($NaNO_3$).

$$\log \Delta_{st/arm} = \log K_{[Pt(dGuo)(dGMP) \cdot Cu(arm)]}^{Cu(arm)} - \log K_{[Pt(dGuo)(dGMP) \cdot Cu]}^{Cu} - \Delta \log K_{Cu/arm/R-PO_3} \quad (41a)$$

$$= \Delta \log K_{Cu/arm/Pt(dGuo)(dGMP)} - \Delta \log K_{Cu/arm/R-PO_3} \quad (41b)$$

Gleichung (41b) ergibt sich aus der Kombination der Gleichungen (37) und (41a). Werte für $\Delta \log K_{Cu/arm/R-PO_3}$ sind nur für solche Komplexe mit verschiedenen Liganden repräsentativ, in denen keine intramolekularen Ligand-Ligand Wechselwirkungen zwischen $Cu(arm)^{2+}$ und den Resten R der $R-PO_3^{2-}$ -Liganden auftreten. Solche Liganden sind D-Ribose-5'-monophosphat, Methylphosphonat und Ethylphosphonat. Die in der Vergangenheit durchgeführten Messungen mit diesen Verbindungen¹⁰⁷ haben folgende Werte etabliert:

$$\Delta \log K_{Cu/bipy/R-PO_3} = 0.02 \pm 0.04 \quad (42)$$

$$\Delta \log K_{Cu/phen/R-PO_3} = 0.03 \pm 0.03 \quad (43)$$

Diese Resultate zeigen eine exzellente Übereinstimmung mit den ermittelten Daten des korrespondierenden Systems mit Methylphosphat [siehe Gl. (40) und den dort gegebenen $\Delta \log K$ -Wert].¹³⁰

Kombination der Konstanten aus den Gleichungen (33)-(35) und (42), (43) führen zusammen mit Gleichung (41) zu den folgenden Ergebnissen:

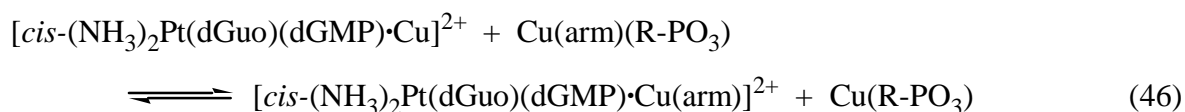
$$\begin{aligned} \log \Delta_{st/bipy} &= (2.75 \pm 0.06) - (2.60 \pm 0.08) - (0.02 \pm 0.04) \\ &= 0.13 \pm 0.11 \end{aligned} \quad (44)$$

$$\begin{aligned} \log \Delta_{st/phen} &= (2.93 \pm 0.09) - (2.60 \pm 0.08) - (0.03 \pm 0.03) \\ &= 0.30 \pm 0.12 \end{aligned} \quad (45)$$

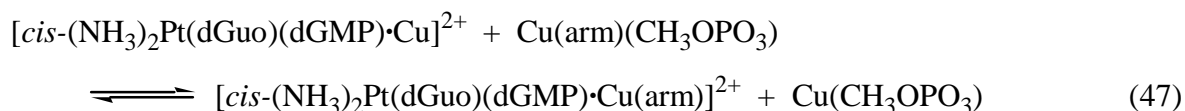
Da in den sexternären $[cis-(NH_3)_2Pt(dGuo)(dGMP) \cdot Cu(arm)]^{2+}$ -Komplexen (**Bild 17**) keine andere intramolekulare Ligand-Ligand Wechselwirkung möglich ist, sind die beobachteten Stabilitätserhöhungen [siehe Gl. (44) und (45)] *eindeutig* der Ausbildung von π -stacks zwischen den aromatischen Ringen von bipy oder phen und dem(n) Guaninrest(en)

zuzuschreiben.

Hilfreich im gegenwärtigen Kontext ist die weiterführende Bedeutung der erhöhten Komplexstabilität $\log \Delta_{st/arm}$ zu beleuchten, welche die Intensität der intramolekularen Stapelwechselwirkung (siehe auch Abschnitt 6 in diesem Kapitel) reflektiert. Die Konstante $10^{\log \Delta_{st/arm}}$ ist das Verhältnis zweier Gleichgewichtskonstanten [Gl. (41b)]; konsequenterweise stellt somit $10^{\log \Delta_{st/arm}}$ selbst eine Konstante zur Definition der Position eines Gleichgewichtes [genauer Gl. (46)] dar:



In Gleichgewicht 20 repräsentiert der Ligand $R-PO_3^{2-}$ einen Phosphatmonoester mit einer Gruppe R, die keinerlei Wechselwirkungen eingeht. Ein konkretes Beispiel mit Methylphosphat zeigt Gleichung (47):



Die Koordinationssphären der Cu^{2+} -Ionen sind auf beiden Seiten der Gleichgewichte (46) und (47) identisch. Daher stellen die Werte für $\log \Delta_{st/arm}$ [Gl. (41), (44), (45)] eine echte Reflektion des Ausmaßes an intramolekularer Stapelwechselwirkungen in den sexternären $[cis-(NH_3)_2Pt(dGuo)(dGMP) \cdot Cu(arm)]^{2+}$ -Spezies dar. Selbstverständlich bedeutet $\log \Delta_{st/arm} > 0$ (also $10^{\log \Delta_{st/arm}} > 1$) eine Verschiebung der Gleichgewichte (46) oder (47) auf die rechte Seite.

5 Spektrophotometrischer Nachweis einer Stapelwechselwirkung im Pt(dGuo)(dGMP)/Cu(phen)²⁺-System

Die vorgestellten Resultate aus Abschnitt 4 liefern über Vergleiche von entsprechenden Stabilitätskonstanten indirekte Beweise für die Ausbildung von π -stacks. Den Erhalt direkter Beweise für ihre Bildung ermöglichen einerseits ¹H-NMR-Shift Experimente^{98,108,151,152} und andererseits spektrophotometrische Messungen^{98,109,135,136,137}, wie schon in Abschnitt 7 von Kapitel I für das Cu²⁺/phen/dGMP-System gezeigt. Aufgrund der Linienverbreiterung durch das paramagnetische Cu²⁺-Ion scheidet die erste Methode auch jetzt wieder aus, wohingegen die UV-Spektroskopie in Analogie zu dem ternären Cu²⁺/phen/dGMP-System zum Nachweis der *Charge-Transfer-Banden* im sechternären Pt(dGuo)(dGMP)/Cu(phen)²⁺-Komplex ausgezeichnet geeignet ist (siehe ebenfalls Abschnitt 7, Kapitel I).

In **Bild 19** sind die Ergebnisse der entsprechenden Messungen zusammengefasst. Sie bestätigen die Bildung einer *gestackten* Konformation im sechternären [cis-(NH₃)₂Pt(dGuo)(dGMP)·Cu(phen)]²⁺-Komplex. Die Differenzspektren offenbaren das Auftreten neuer Absorptionsbanden bei ca. 340 und 350 nm sowie einer breiten Schulter bei 400-440 nm. Diese Werte und die Spektren zeigen eine große Ähnlichkeit mit den analogen Ergebnissen des ternären Cu²⁺/phen/dGMP-Systems (Abschnitt 7 und **Bild 15**, Kapitel I), und es tritt auch hier während aller Experimente die Farbänderung von blau zu grün auf.

Um eine quantitative Beziehung der Stabilitätskonstanten des sechternären [cis-(NH₃)₂Pt(dGuo)(dGMP)·Cu(phen)]²⁺-Komplexes aus den potentiometrischen pH-Titrationen mit den spektrophotometrischen Experimenten herzustellen, ist die Durchführung weiterer Messungen mit verschiedenen Überschüssen an Cu(phen)²⁺ zu Pt(dGuo)(dGMP) notwendig. Logischerweise sollte bei größeren Mengen Cu(phen)²⁺ die Absorption (*A*) der *Charge-Transfer-Banden* ansteigen, da der Ausbildungsgrad des sechternären Komplexes wächst. In der Tat tritt diese erwartete Beobachtung ein, wie anhand der individuellen Datenpunkte bei 360, 400 und 440 nm in **Bild 20** zu sehen ist. Das Diagramm zeigt die Auftragung der Differenzabsorption (ΔA) in Abhängigkeit von der Konzentration an Cu(phen)²⁺. Eine detaillierte Evaluierung der Resultate ist jedoch noch von der Berücksichtigung des pH-Wertes der spektrophotometrischen Messungen abhängig.

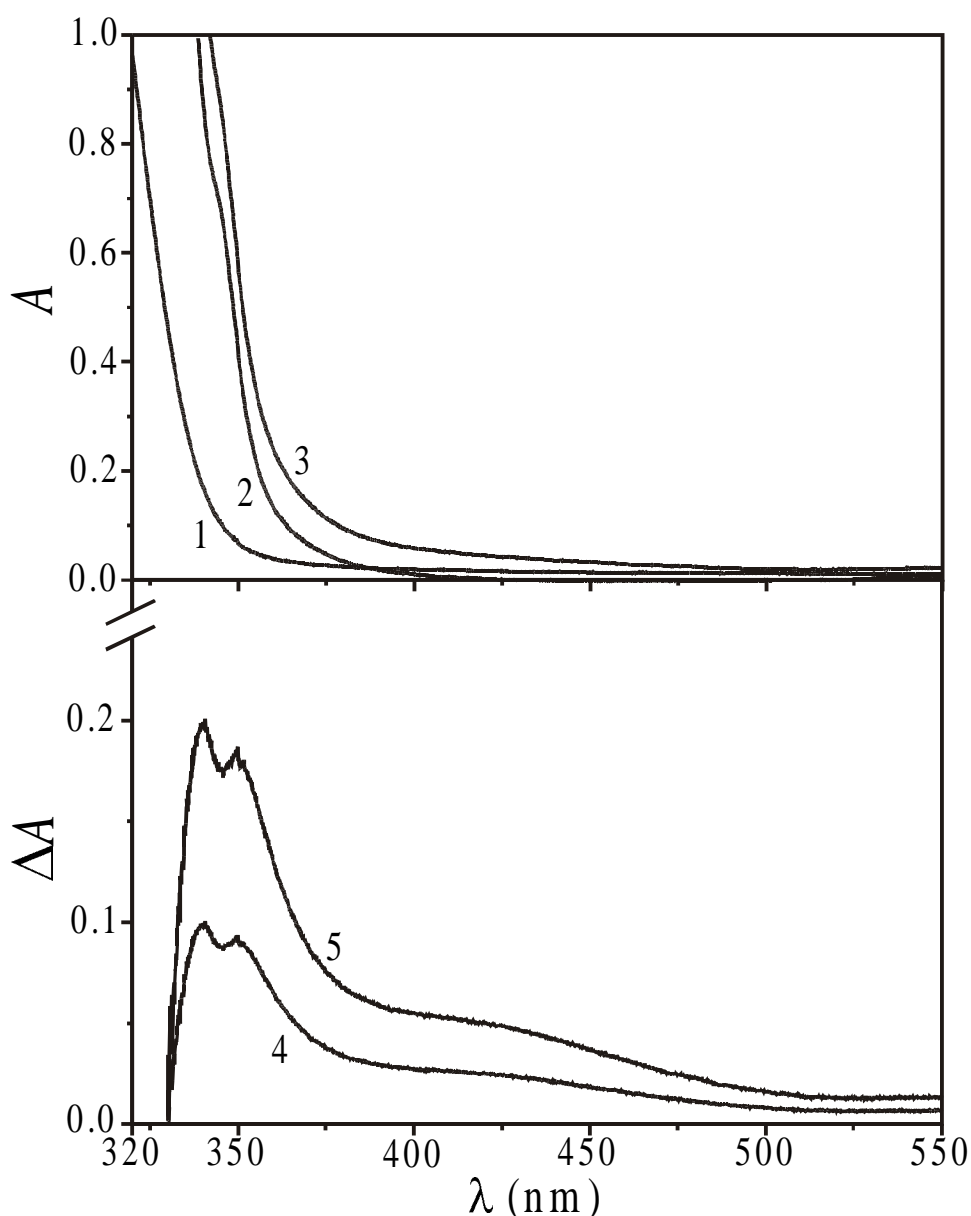


Bild 19: Oberer Teil: Absorptionsspektren (A) von (1) $cis\text{-}(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})$ ($2 \cdot 10^{-3}$ M), (2) $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2/\text{phen}$ [jeweils $3 \cdot 10^{-3}$ M; $\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$ ist unter den gegebenen Bedingungen vollständig gebildet; siehe Experimenteller Teil] und (3) einer Mischung dieser Komponenten (immer) bei pH 4.50 in wässriger Lösung (25°C ; $I = 0.1$ M, NaNO_3) gemessen in 1 cm Quarzküvetten gegen 0.1 M NaNO_3 .

Unterer Teil: Differenzabsorptionsspektren (ΔA) des sexternären Systems mit den gegebenen Konzentrationen gemessen in (4) 1 cm Küvetten. Der Referenzstrahl enthält eine Küvette mit $\text{Cu}^{2+}/\text{phen}$ und eine zweite mit $cis\text{-}(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})$; im Primärstrahl befindet sich eine Küvette mit dem sexternären System sowie eine weitere mit Wasser. NaNO_3 wird zur Einhaltung der Ionenstärke $I = 0.1$ M zu allen vier Lösungen addiert und der pH-Wert immer auf 4.50 ± 0.02 eingestellt (bei höheren Werten tritt die Bildung von Hydroxo-Komplexen auf). Spektrum (5) entsteht aus (4) durch Multiplikation mit dem Faktor 2.

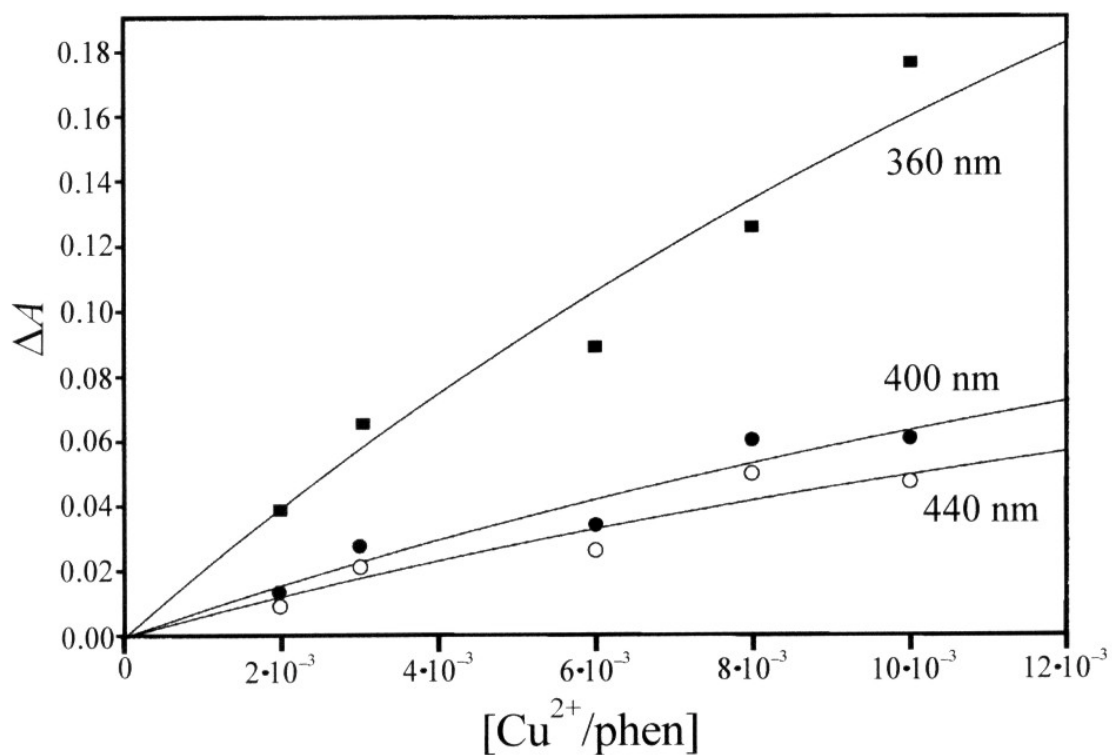


Bild 20: Evaluierung der UV-Absorptionsdifferenzspektren für das *cis*-(NH_3) $_2$ Pt(dGuo)(dGMP)/ Cu^{2+} /phen-System. Alle Bedingungen sind identisch mit denen aus **Bild 19**, in diesem Fall werden jedoch die verschiedenen Datenpunkte durch Messungen bei unterschiedlichen Cu^{2+} /phen 1:1 Mischungen ermittelt. Die durchgezogenen Kurven stellen die computerkalkulierten besten Anpassungen nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate unter Anwendung von $\log K_{\text{app}} = 1.56$ [Gl. (49), siehe Text in Abschnitt 5] dar.

Da dieser bei 4.5 liegt, existiert eine signifikante Konkurrenz zwischen H^+ und $\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$ um die Bindung an die $-\text{PO}_3^{2-}$ -Gruppe von $\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})$.^{vi} Die Berechnung sogenannter „scheinbarer“ Stabilitätskonstanten [engl. *apparent* (app)]¹⁵³ gemäß Gleichung (48) bezieht diese Konkurrenzreaktionen quantitativ mit ein, diese Konstanten gelten also nur für den gegebenen pH-Wert:

$$\log K_{\text{app}} = \log K_{[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\cdot\text{Cu}(\text{phen})]}^{\text{Cu}(\text{phen})} - \log (1 + [\text{H}^+]/K_{\text{H}[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})]}^{\text{H}}) \quad (48)$$

Gl. (48) stellt nun die quantitative Beziehung zwischen den beiden experimentellen Methoden her, denn $\log K_{[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\cdot\text{Cu}(\text{phen})]}^{\text{Cu}(\text{phen})}$ stammt aus den potentiometrischen pH-Titrationsen, wohingegen $\log K_{\text{app}}$ die Ergebnisse der UV-Messungen beschreiben sollte. Einsetzen der Aziditätskonstanten $\text{p}K_{\text{H}[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})]}^{\text{H}} = 5.85$ und der Stabilitätskonstanten aus Gl. (35) ergibt bei einem pH von 4.5 für den $[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\cdot\text{Cu}(\text{phen})]^{2+}$ -Komplex den folgenden Logarithmus der „scheinbaren“ Stabilitätskonstanten:

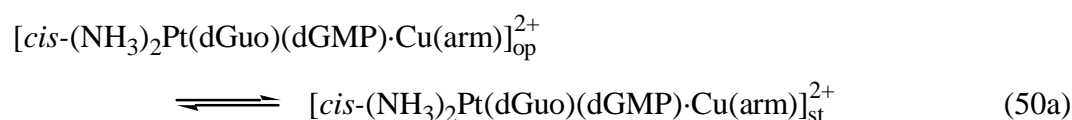
$$\begin{aligned} \log K_{\text{app}} &= 2.93 - \log [1 + (10^{-4.5}/10^{-5.85})] \\ &= 2.93 - \log (1 + 10^{1.35}) \\ &= 2.93 - 1.37 = 1.56 \end{aligned} \quad (49)$$

Die Kurvenanpassungen an die Datenpunkte in **Bild 20** sind mittels Computer nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate unter Berücksichtigung der „scheinbaren“ Stabilitätskonstanten aus Gleichung (49) berechnet. Sie sind trotz der Streuung der experimentellen Datenpunkte exzellent, und bestätigen somit die Verbindung der Resultate der sehr unterschiedlichen experimentellen Methoden untereinander.

^{vi} Die Stabilität der unverbrückten π -stacks zwischen $\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$ und Guaninbasen ist relativ gering (siehe Abschnitt 4, Kapitel I); dies gilt besonders hier, da in diesem Fall zusätzlich der abstoßende Effekt des N7-koodinierten Pt(II) einen Einfluss ausübt.

6 Bestimmung der Ausbildungsgrade der *gestackten* Komplexe

Die vorangegangenen Abschnitte haben den Nachweis für die Existenz einer *gestackten* (st) Konformation in den sexternären $[cis-(NH_3)_2Pt(dGuo)(dGMP) \cdot Cu(arm)]^{2+}$ -Spezies erbracht. Natürlich liegt diese in Analogie zu den ternären Komplexen aus Kapitel I im Gleichgewicht mit ihrer entsprechenden „offenen“ (op) Form vor. Gleichgewicht (50a) berücksichtigt diese intramolekulare Reaktion:



$$K_I = \frac{[[cis-(NH_3)_2Pt(dGuo)(dGMP) \cdot Cu(arm)]_{st}^{2+}]}{[[cis-(NH_3)_2Pt(dGuo)(dGMP) \cdot Cu(arm)]_{op}^{2+}}} \quad (50b)$$

Die dimensionslose Konstante K_I dieses Gleichgewichtes ist durch Gl. (50b) definiert.¹⁴⁸ Werte für K_I lassen sich durch Gl. (51) berechnen (siehe Abschnitte 5 und 6 in Kapitel I):

$$K_I = 10^{\log \Delta_{st/arm} - 1} \quad (51)$$

Die Stabilitätsdifferenz $\log \Delta_{st/arm}$ aus Gl. (51) ist bereits aus Gl. (41) bekannt, und die Resultate für die sexternären Komplexe sind in den Gl. (44) und (45) gegeben. Diese gestatten nun die Ermittlung von K_I sowie anschließend der prozentualen Anteile der gestapelten Spezies von Gl. (50a) mit Hilfe der Gl. (52):

$$\% [cis-(NH_3)_2Pt(dGuo)(dGMP) \cdot Cu(arm)]_{st}^{2+} = 100 \times K_I / (1 + K_I) \quad (52)$$

Die Resultate der Berechnungen von Gl. (51) und (52) sind in **Tabelle 12** zusammengefasst. Zur Erleichterung von Vergleichen enthalten die Zeilen 4 und 5 nochmals die Werte der ternären Cu(arm)(dGMP)-Komplexe. Anhand der Daten aus **Tabelle 12** lassen sich zwei Ergebnisse sofort ableiten: (I) Ein Vergleich der Daten aus den Zeilen 2 und 4 sowie 3 und 5 demonstriert, dass eine N7-koodinierte $cis-(NH_3)_2Pt^{2+}$ -Einheit Stapelwechselwirkungen hemmt. (II) Trotz der relativ großen Fehlergrenzen reflektieren die Resultate wieder den erwarteten Trend bezüglich der *stacking*-Eigenschaften von phen und

bipy (siehe Abschnitt 8 in Kapitel I). Letzteres bildet aufgrund seines kleineren π -Systems einen geringeren Anteil an *gestackter* Konformation aus.

Tabelle 12: Ausmaß der Ausbildung intramolekularer Stapelwechselwirkungen in den seexternären $[cis-(NH_3)_2Pt(dGuo)(dGMP)\cdot Cu(arm)]^{2+}$ -Komplexen (siehe **Bild 17**), berechnet anhand der Stabilitätskonstantendifferenzen $\log \Delta_{st/arm}$ [Gl. (41), (44), (45)] sowie intramolekulare und dimensionslose Gleichgewichtskonstanten K_I [Gl. (50b), (51)] und prozentuale Verteilungen [Gl. (52)] der *gestackten* Spezies in wässriger Lösung bei $I = 0.1$ M ($NaNO_3$) und 25 °C. Die entsprechenden Resultate der ternären $Cu(arm)(dGMP)$ -Spezies sind zu Vergleichszwecken mitangegeben.^a

Komplex	$\log \Delta_{st/arm}$	K_I	% <i>gestackte</i> Spezies
$[Pt(dGuo)(dGMP)\cdot Cu(bipy)]^{2+}$	0.13 ± 0.11	0.35 ± 0.34	26 ± 19
$[Pt(dGuo)(dGMP)\cdot Cu(phen)]^{2+}$	0.30 ± 0.12	1.00 ± 0.55	50 ± 14
$Cu(bipy)(dGMP)$		13.61 ± 3.56	86 ± 9
$Cu(phen)(dGMP)$		19.14 ± 5.11	89 ± 7

^a Bezüglich der Fehlergrenzen siehe den letzten Paragraphen in Abschnitt 2.

7 Abschließende Diskussion und Strukturbetrachtungen

Wie sieht nun die Struktur einer *gestackten* Konformation in den $[cis-(NH_3)_2Pt(dGuo)(dGMP)\cdot Cu(arm)]^{2+}$ -Komplexen aus? Zur Beantwortung dieser Frage ist es notwendig den Aussagen die vereinfachte Struktur in **Bild 10** betreffend, nochmals Beachtung zu schenken. In Lösung ist keine fixierte Anordnung eines *gestackten* Isomers zu erwarten, sondern die aromatischen Ringe der π -stacks sind wohl von Fall zu Fall leicht gegeneinander verdreht und verschoben, was das Auftreten vieler eng verwandter Strukturen mit nahezu identischem Energieinhalt erwarten lässt.

Für die hier untersuchten Komplexe scheint die im Festkörper¹⁴⁷ beobachtete Struktur von $[(en)Pt(H;dGMP-N7)_2]\cdot 9H_2O$ sehr relevant zu sein: In diesem Komplex nehmen die zwei Guaninbasen eine *Kopf-Schwanz*-Anordnung mit einem Diederwinkel von 36° ein, was auf ein gewisses Maß an intramolekularer Basenstapelwechselwirkungen hinweist. Daher ist für

die untersuchten sexternären Komplexe eine Struktur, in der bipy oder phen zwischen die beiden Guaninbasen von dGuo und dGMP interkalieren, als höchst unwahrscheinlich anzusehen, da für letztere eine ähnliche Anordnung wie in der Röntgenstruktur von $[(en)Pt(H;dGMP-N7)_2] \cdot 9H_2O$ anzunehmen ist. Stattdessen sollten die Ringe der aromatischen Heterozyklen mit dem Guaninrest des dGMP-Liganden π -stacks ausbilden, weil diese Purinbase im Vergleich zu der des dGuo sterisch gesehen wesentlich leichter innerhalb des $[cis-(NH_3)_2Pt(dGuo)(dGMP) \cdot Cu(arm)]^{2+}$ -Komplexes erreichbar scheint. **Bild 21** zeigt ein Strukturmodell der „offenen“ $[cis-(NH_3)_2Pt(dGuo)(dGMP) \cdot Cu(phen)]_{op}^{2+}$ -Spezies, erstellt analog zu den Isomeren des ternären $Cu(phen)(dGMP)$ -Komplexes (**Bild 16**) mittels einfachem *Molecular Modelling*. Es unterstützt die These der *Kopf-Schwanz*-Anordnung der beiden Guaninbasen (siehe oben). Die Gestaltung eines Modells der entsprechenden *gestackten* Spezies ist ebenfalls möglich, aber die Darstellung ist zu unübersichtlich und daher an dieser Stelle für eine sinnvolle Aussage nicht brauchbar. Allerdings bestätigt sie die Restriktion der π -stacks auf den dGMP-Teil des Komplexes, eine Struktur mit Stapelung von phen und Guanin des dGuo-Liganden ist nicht modellierbar.

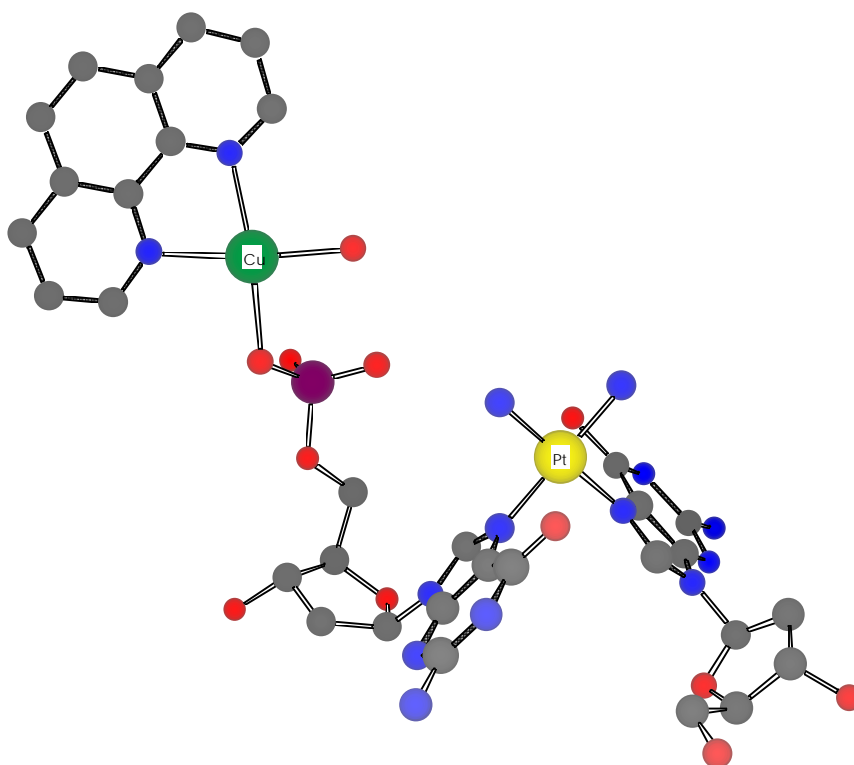


Bild 21: Modellierte Struktur der „offenen“ $[cis-(NH_3)_2Pt(dGuo)(dGMP) \cdot Cu(phen)]_{op}^{2+}$ -Spezies. Die Modellierung erfolgt in Analogie zu **Bild 16** mit Hilfe des Programms Chem3D (CambridgeSoft Corporation) unter Anwendung des MM2 Kraftfeldes.¹³⁹ Die Wasserstoffatome sind der Übersicht halber weggelassen.

Eine Möglichkeit zur weiteren Eingrenzung dieses Problems könnten Messungen an $(\text{NH}_3)_3\text{Pt}(\text{dGMP}-N7)$ eröffnen. Die Struktur dieser Verbindung ist in **Bild 22** gezeigt. Sie

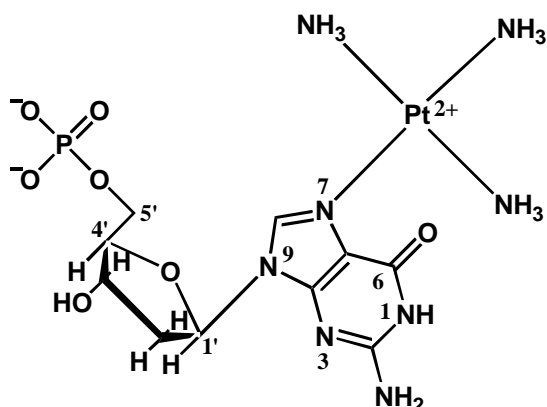


Bild 22: Struktur des $(\text{NH}_3)_3\text{Pt}(\text{dGMP}-N7)$ -Komplexes. Das Nukleotid dGMP^{2-} ist in seiner dominierenden *anti*-Konformation gezeigt (siehe **Bild 9**).

stellt ein gutes Modell des in dieser Arbeit verwendeten quaternären *cis*- $(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})$ -Komplexes dar, da die Substitution des 2'-Desoxyguanosins durch einen Amminliganden die chemischen Eigenschaften der Verbindung kaum verändert, aber nun nur noch eine Guaninbase zur Ausbildung von π -stacks zur Verfügung steht. Unter der Voraussetzung, dass die Werte für die *gestackte* Spezies des $[(\text{NH}_3)_3\text{Pt}(\text{dGMP}-N7)\cdot\text{Cu}(\text{arm})]^{2+}$ -Komplexes in der gleichen Größenordnung wie die in **Tabelle 12** aufgelisteten Resultate liegen,

wäre die oben anhand der Modelle getroffene Annahme bestätigt und der dGuo-Ligand spielt dann bei der Bildung der *gestackten* Konformationen in den sexternären Komplexen keine Rolle.

Alle Versuche, röntgenfähige Kristalle zur Strukturbestimmung der ternären und sexternären Komplexe im Festkörper zu erhalten, sind bisher leider erfolglos geblieben. Jedoch lässt sich die folgende wichtige Aussage aus den bisher gezeigten Ergebnissen, unabhängig von der detaillierten Struktur der *gestackten* Spezies, ableiten: *Eine an die N7-Position einer Guaninbase gebundene cis- $(\text{NH}_3)_2\text{Pt}^{2+}$ -Einheit verhindert nicht die Ausbildung von Stapelwechselwirkungen dieses Restes mit anderen aromatischen Ringsystemen in wässriger Lösung!* Es ist nur eine Verminderung des Ausbildungsgrades dieser Konformation im Vergleich zum Referenzsystem $\text{Cu}(\text{arm})(\text{dGMP})$ zu erkennen. Dafür sind zwei Gründe denkbar. Zum einen könnten die sterisch anspruchsvollen Amminliganden des Pt(II)-Zentrums eine abstoßende Wechselwirkung auf die aromatischen Heterozyklen bipy oder phen ausüben. Zum anderen führt die Metallion-N7-Koordination zu einer Umverteilung der Elektronendichte im Purinringsystem. Dies hat, wie kürzlich ausführlich gezeigt,¹⁵⁴ gravierende Auswirkungen auf die Wasserstoffbrückenbindungseigenschaften der Nukleobase und ebenso eine Änderung der Donor-Akzeptor-Eigenschaften des π -Systems bezüglich der Ausbildung von π -stacks zur Folge. Da eine signifikante Änderung der Energieübergänge der *Charge-Transfer-Banden* nicht beobachtet wird (siehe **Bild 15** und **Bild 19**; annähernd gleiche Wellenlängen), ist die sterische Hinderung zu favorisieren.

Abschließend lassen sich folgende Aspekte der in den Kapiteln I und II durchgeführten Untersuchungen hervorheben: Die experimentellen Methoden potentiometrische pH-Titration und UV-Spektroskopie gestatten über die Bestimmung von Gleichgewichtskonstanten einen signifikanten Vergleich der *stacking*-Eigenschaften des Nukleotids dGMP^{2-} mit einem entsprechenden platinmodifizierten dGMP^{2-} in wässriger Lösung. Hier liegt ein großer Vorteil dieser experimentellen Methodik, denn bei den analysierten Konformationen handelt es sich um Lösungsstrukturen. Das gefundene Ergebnis der geschwächten, aber trotz Metallionenkoordination noch möglichen Ausbildung von π -*stacks*, ist von großer Bedeutung im Hinblick auf die potentielle Telomerase-Hemmung, die Thema des nächsten Kapitels ist. Weitere Relevanz erlangen diese Resultate durch zwei Röntgenstrukturanalysen, die Lippard und Mitarbeiter durchgeführt haben. Einerseits existieren trotz Koordination einer *cis*- $(\text{NH}_3)_2\text{Pt}^{2+}$ -Einheit an ein Duplex-DNA-Dodecamer noch Stapelwechselwirkungen zwischen den Nukleobasen.^{144b} Andererseits zeigt die Kristallstruktur eines Assoziates von einem HMG (engl. *high-mobility-group*) Protein mit platinierter DNA, wie ein Phenylalaninrest mit einer hydrophoben Kerbe wechselwirkt und sich dort einlagert.¹⁵⁵ Diese molekulare Erkennung einer platinierter Nukleinsäure stellt vielleicht den entscheidenden Schritt auf dem Weg zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus des Antitumormittels *cis*- $(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}_2$ dar.

Kapitel III

Molekulare Architektur metallmodifizierter Nukleobasenquartetts als potentielle Telomerase-Inhibitoren

1 Einführende Betrachtungen

Wie schon in der Einleitung erwähnt, machen die vielen Variationen der Krankheitsformen die Gefahr bei Krebs aus und einheitlich anwendbare Antitumormittel sind daher nur schwer zu finden. Das Ribonukleoprotein Telomerase stellt ein sehr attraktives Ziel für die Entwicklung neuer Medikamente dar, denn im Gegensatz zu normalen somatischen Zellen lässt es sich in über 90% aller Krebszellen nachweisen.¹⁵⁶ Letztere sichern ihr Überleben durch die Expression des Proteins,^{157,158,159} da es die Enden der linearen Chromosomen, die Telomere, synthetisiert und somit wichtige kodierende Gene vor ihrem Abbau bei der konventionellen Zellteilung schützt (siehe **Bild 1** und Text in der Einleitung). Eine Verminderung der Telomeraseaktivität könnte bei Krebszellen also die Zellalterung beschleunigen (Seneszens) und so auch ihr Absterben einleiten.

Erste Ansätze in diese Richtung haben das Enzym, genauer den Nukleinsäureteil, als potentiellen Ansatzpunkt für eine Inhibierung zum Ziel. Ein geeignetes Antisense-Oligonukleotid¹⁶⁰ könnte die für die Aktivität des Proteins essentielle RNA-Sequenz¹⁶¹ blockieren und somit das Zellwachstum hemmen.

Auf der anderen Seite ist natürlich auch das Substrat für die Elongationsreaktion, der 3'-Überhang der DNA, hinsichtlich einer Aktivitätsminderung interessant. Da es sich hierbei ebenfalls um eine einsträngige Nukleinsäure handelt, kann auch hier eine geeignete Antisense-Strategie zum Erfolg führen. Der Überhang beinhaltet aber weit mehr Potential, denn er besteht in vielen Eukaryonten aus G-reichen Sequenzen.^{15,16} Diese ermöglichen den Nukleinsäurefragmenten Mehrfachassoziate, sogenannte DNA-Quadruplices oder G4-Strukturen, auszubilden. Ihr außergewöhnliches Strukturfragment stellen die über Stapelung miteinander wechselwirkenden G-Tetraden (**Bild 2** oben) dar, in denen vier Guaninbasen planar über Hoogsteen-Wasserstoffbrückenbindungsmuster zyklisch miteinander verbunden sind.^{44a} Diese Anordnung verleiht diesen speziellen Mehrfachnukleinsäuren eine besondere Stabilität. Hier liegt jetzt eine weitere Möglichkeit, die Aktivität der Telomerase zu verringern. Das Enzym kann nur dann die Verlängerung des 3'-Überhangs durchführen, wenn dieser als *Einzelstrang* vorliegt. Ist das Substrat hingegen in Quadruplexstrukturen eingebunden, so behindert das den Reaktionszyklus.^{45,46} Daher repräsentieren Substanzen, die

G4-Strukturen stabilisieren oder ihre Bildung beschleunigen, höchstwahrscheinlich gute Telomerase-Inhibitoren.

In den letzten zehn Jahren hat dieser Forschungsbereich einiges Interesse geweckt. Zu Beginn konzentrierte sich die Arbeit vornehmlich auf die unterschiedlichen Strukturen der DNA-Quadruplexe. Je nach Art und Sequenz des verwendeten G-reichen Oligonukleotids sind verschiedene Anordnungen bezüglich Molekularität und Strangorientierung (5'-3'-Richtung) möglich. Ein Nukleinsäurefragment mit nur einem G-reichen Gebiet kann eine tetramolekulare G-Quadruplex ausbilden, wobei die einzelnen Stränge parallel oder antiparallel zueinander angeordnet sind.¹⁶² Zusätzlich zu dieser Struktur kann eine Sequenz mit zwei G-reichen Wiederholungen zuerst einen intramolekularen G-G-*hairpin loop* bilden, welcher anschließend intermolekular zu G4-Strukturen mit unterschiedlichen Isomeren dimerisiert.^{36,37,42} In **Bild 23** sind diese Gleichgewichtsreaktionen schematisch dargestellt.

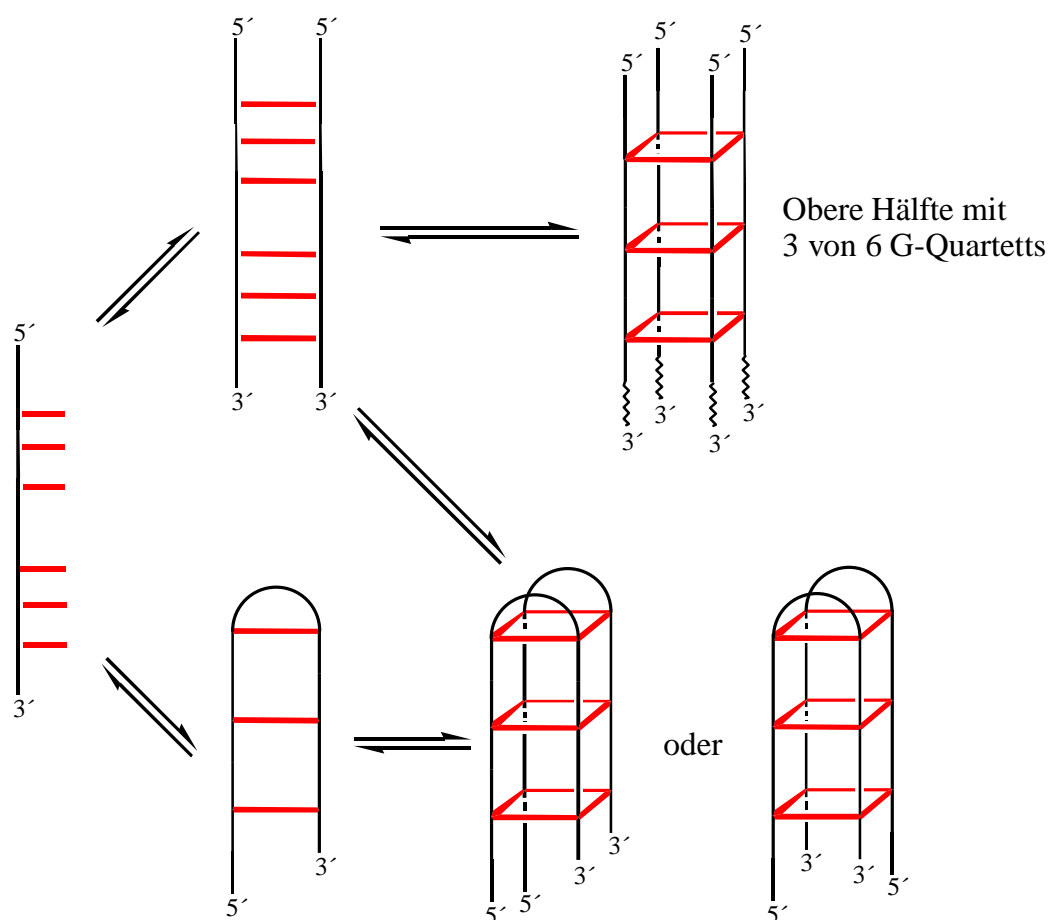


Bild 23: Schema der im Gleichgewicht vorliegenden möglichen Assoziante eines Oligonukleotids mit einer sich wiederholenden G-reichen Sequenz. Neben den gezeigten Quadruplexstrukturen sind noch weitere Isomere denkbar. Die Kennzeichnungen beschreiben die Strangrichtungen und die Guaninbasen sind schematisch rot hervorgehoben.

Enthalten die Oligonukleotide jedoch Sequenzen mit vier oder mehr Wiederholungen, so kommt noch die Möglichkeit der Assoziation zu einer antiparallelen intramolekularen Quadruplex hinzu (**Bild 2** unten rechts).^{38,163,164,165} Da die 3'-Überhänge in vielen Eukaryonten recht lang sind (beim Menschen 130-210 Basen¹⁷), kommen sämtliche gezeigten G4-Strukturen in Frage.

Im Hinblick auf eine mögliche Telomerase-Hemmung mittels Quadruplexbildung gehen die Untersuchungen seit drei Jahren neue Wege. Das Interesse gilt nun Substanzen, welche spezifisch eine Wechselwirkung mit G4-Strukturen eingehen und diese stabilisieren. Erste Erfolge lieferten schon früher einfache Kationen wie Na^+ oder insbesondere K^+ . Sie lagern sich ähnlich wie bei Kronenethern durch die Koordination von acht Carbonylsauerstoffatomen zwischen zwei G-Tetraden ein.^{44b,166} Weitere Arbeiten auf diesem Gebiet zeigen, wie kleine organische Moleküle mit einem ausgedehnten π -System über

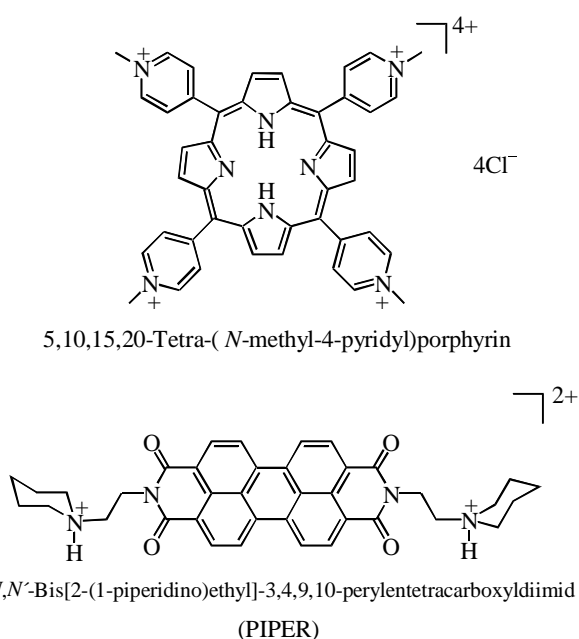


Bild 24: Chemische Strukturen eines Porphyrin- und Perylenderivates, die eine Stabilisierung von G-Quadruplex-DNA bewirken.

wechselwirken sehr spezifisch mit G-Quadruplex-DNA und katalysieren zusätzlich ihre Assoziation. Neben den genannten Proteinen ist dieses Verhalten erstmalig auch für ein synthetisiertes organisches Molekül nachweisbar. Das Perylenderivat PIPER (Struktur siehe **Bild 24** unten) bewirkt eine schätzungsweise um den Faktor 100 beschleunigte Ausbildung bestimmter G4-Strukturen¹⁷¹ und es ist ein wirksamer Telomerase-Inhibitor.¹⁷² Diese drei

stacking mit den G-Tetraden interagieren und somit zur Stabilität dieser Anordnungen beitragen. Beispiele sind bestimmte Porphyrine (**Bild 24** oben) oder Anthrachinone,^{164,165,167,168} und der Einsatz dieser Verbindungen führt in der Tat zu einer Verminderung der Telomerase-Aktivität. Noch effektiver wirken Substanzen, die nicht nur die Stabilität erhöhen, sondern auch noch katalytische Fähigkeiten besitzen und die Bildung bestimmter G4-Strukturen beschleunigen. Zwei Beispiele hierfür liefert die Natur. Die β -Untereinheit eines sogenannten *telomere-binding protein* (TBP- β) aus *Oxytricha*¹⁶⁹ sowie RAP1 von *Saccharomyces cerevisiae*¹⁷⁰

Substanzen verhalten sich also ähnlich wie die sogenannten *chaperone*-Proteine (Hilfsproteine), die die korrekte Faltung anderer Proteine unterstützen.

Eine genaue Betrachtung des entscheidenden Strukturmerkmals der Quadruplex-DNA, die G4-Tetraden (**Bild 2** oben), lässt nun die Frage aufkommen, ob nicht entsprechend stabilisierte Nucleobasenquartette noch geeigneter für eine Wechselwirkung sind. Der Ersatz einer Wasserstoffbrücke durch eine linear verbrückend koordinierende Metalleinheit ist ein schon lange etabliertes Konzept zum besseren Verständnis der Wechselwirkungen von Metallen mit Nucleinsäuren bzw. ihrer Fragmente. Ausgezeichnet eignen sich beispielsweise die beiden freien Koordinationsstellen der *trans*-(NH₃)₂Pt²⁺-Einheit, abgeleitet von *trans*-(NH₃)₂PtCl₂, und es ergeben sich thermodynamisch stabile metallmodifizierte Basenpaare, die sowohl dem Watson-Crick-, Hoogsteen- oder auch anderen Mustern entsprechen.^{49,53,173}

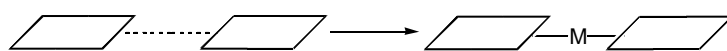


Bild 25 vermittelt einen schematischen Eindruck dieser Substitution. Ein weiterer

Bild 25: Schematisch dargestellte Substitution einer Wasserstoffbrücke (gestrichelt) durch eine linear verbrückend koordinierende Metalleinheit.

Vorteil liegt in der kinetischen Inertheit dieser Pt-Nucleobase-Komplexe, die daher bequem isolier- und charakterisierbar sind. Selbstverständlich lässt sich dieses Konzept auch auf Triplet- und Quartettstrukturen erweitern.^{49,174,175} Speziell auf die Purinmodellnucleobasen 9-MeA, 9-EtA, 9-MeGH und 9-EtGH angewandt, ist in Kombination mit dem rechten Winkel bei *N1,N7*-Platinierung dieser Basen (siehe **Bild 3**) die molekulare Architektur mehrkerniger Triplets und Quartetts mit den unterschiedlichsten Geometrien denkbar. In **Bild 26** sind

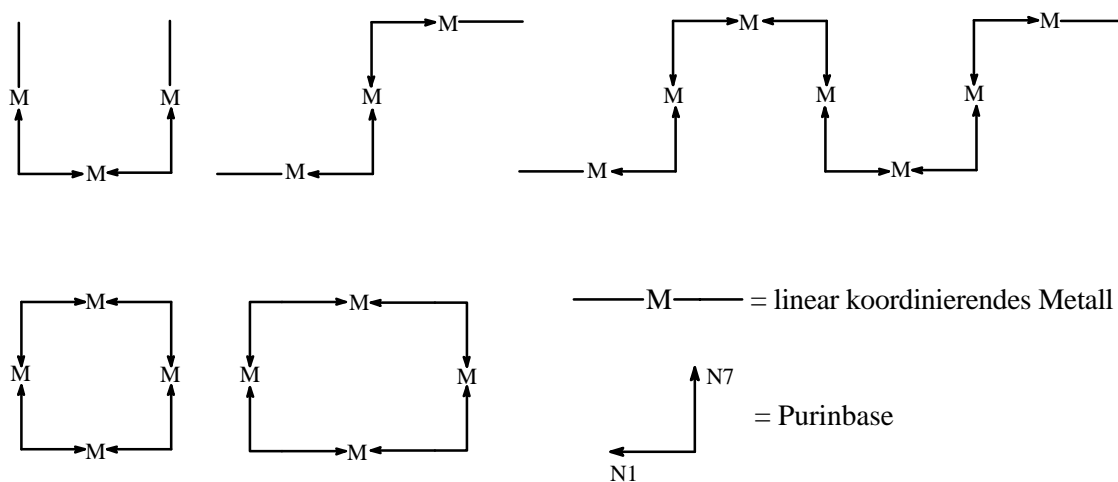


Bild 26: Mögliche mehrkernige Aggregate mit linear verbrückend koordinierenden Metalleinheiten und Purinmodellnucleobasen.

einige Beispiele wie U- und Z-Formen, Meander oder aber auch die zyklischen Aggregate (vergleiche **Bild 4**) aufgeführt. Letztere sollten eine ähnliche Größe wie die G4-Tetraden haben und folglich ebenfalls π -stacks mit ihnen ausbilden können. Dass metallmodifizierte Nucleotide bzw. Nucleobasen zu dieser Art von Wechselwirkungen befähigt sind, zeigen die Ergebnisse der Kapitel I und II. Dieses Kapitel stellt nun die Resultate bezüglich der Synthese und strukturellen Charakterisierung der möglichen mehrkernigen Makrozyklen vor.

2 Synthese und Charakterisierung der Makrozyklen-Vorstufen *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeGH-N7)Cl]Cl·1.5H₂O (**1**), *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](NO₃)₂·H₂O (**2**), *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-EtA-N7)(9-MeGH-N7)](NO₃)₃ (**3a**) und *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-EtA-N7)(9-MeGH-N7)](NO₃)₂·1.4H₂O (**3b**)

2.1 Röntgenstrukturanalyse von *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeGH-N7)Cl]Cl·1.5H₂O (**1**)

Die Synthese und spektroskopische Charakterisierung (siehe **Tabelle 5**) des Komplexes (**1**) sind schon seit geraumer Zeit aus der Literatur bekannt.¹⁷⁶ Im Rahmen dieser Arbeit ist erstmalig die Durchführung einer Röntgenstrukturanalyse möglich. Röntgenfähige Kristalle sind durch Umkristallisation des Komplexes (**1**) in D₂O erhältlich. **Bild 27** zeigt das Kation mit entsprechendem Numerierungsschema.

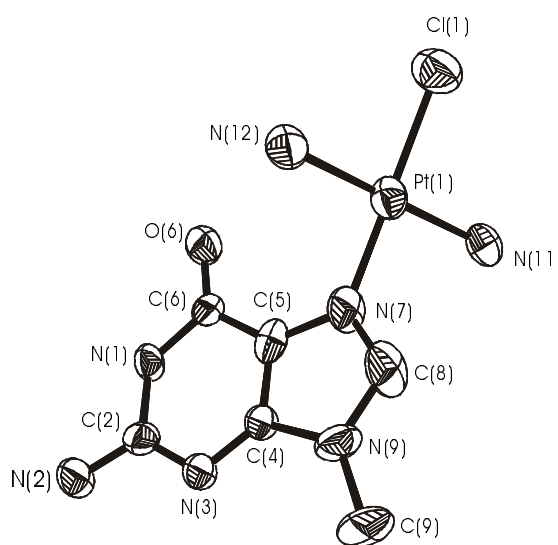


Bild 27: Kation der Röntgenstruktur von (**1**) mit Numerierungsschema.

Die Analyse bestätigt die erwartete Zusammensetzung. Pt(II) ist über die N7-Position des Imidazolringes an 9-MeGH gebunden, die weiteren Koordinationsstellen besetzen zwei zueinander *trans*-ständige Amminliganden sowie ein Chloroligand. Die Koordinationsgeometrie des Pt(II)-Zentrums ist quadratisch-planar und sämtliche Abstände und Winkel stimmen mit entsprechenden Werten vergleichbarer Komplexe überein.^{49,60,72}

2.2 Die metallmodifizierten A-G-Basenpaare *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](NO₃)₂·H₂O (**2**), *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-EtAH-N7)(9-MeGH-N7)](NO₃)₃ (**3a**) und *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-EtA-N7)(9-MeGH-N7)](NO₃)₂·1.4H₂O (**3b**)

Synthesen: Die Darstellung von Komplex (**2**) ist ebenfalls schon aus der Literatur bekannt.⁴⁹ In Analogie zu der dort angegebenen Vorgehensweise ist (**3a**) durch Umsetzung der Aquaspezies von (**1**) mit einem dreifachen Überschuss an 9-EtAH⁺ (pH der Reaktionslösung = 1-1.4) gemäß dem Schema in **Bild 28** zugänglich. Verbindung (**3b**) lässt sich durch Einengen einer neutralen wässrigen Lösung von (**3a**) gewinnen.

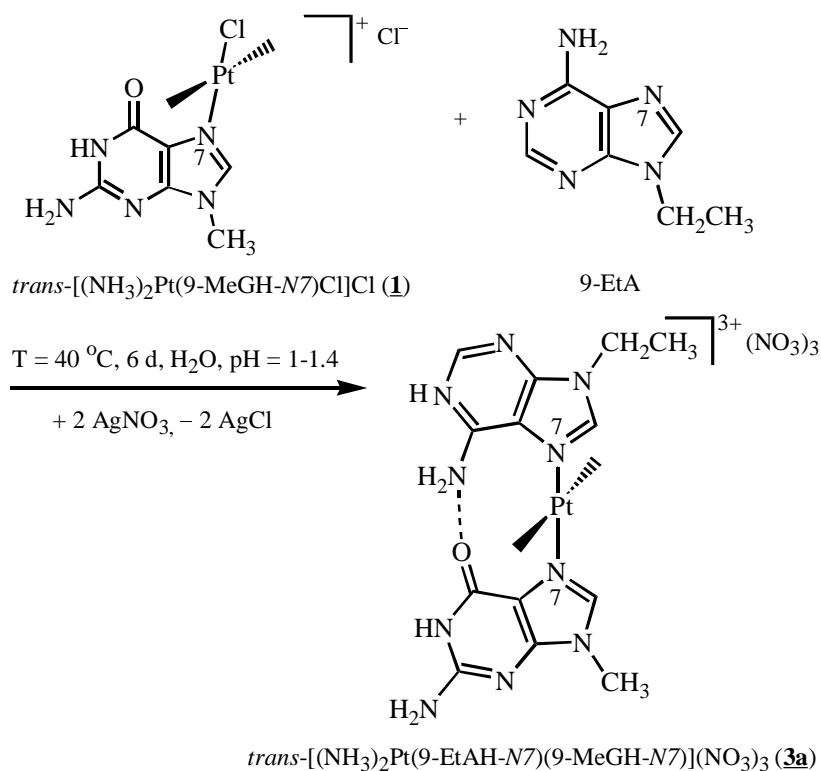


Bild 28: Reaktionsschema zur Darstellung von Komplex (**3a**). Die Amminliganden sind der Übersicht halber weggelassen.

Aufgrund der besseren Wasserlöslichkeit von 9-EtA bzw. 9-EtAH⁺ im Vergleich zu ihren Methylanaloga lässt sich der notwendige Adeninbasenüberschuss (siehe Referenz 49) leichter entfernen, was vorteilhaft für die Darstellung von **(3a)** ist und die Ausbeute erhöht.

Röntgenstrukturanalysen von (2) und (3b): Die in der entsprechenden Literatur⁴⁹ durchgeführte Analyse des Komplexes **(2)** ist aufgrund einer starken Fehlordnung der Kationen nicht sehr aussagekräftig. Daher wird hier nochmals eine Bestimmung der

Festkörperstruktur von durch Umkristallisation aus D₂O erhaltenen Kristallen durchgeführt. Das Ergebnis ist in **Bild 29** gezeigt. Die Koordinationsgeometrie von Pt(II) ist quadratisch-planar und das Metall ist über die N7-Stickstoffatome der Imidazolringe an 9-MeA und 9-MeGH

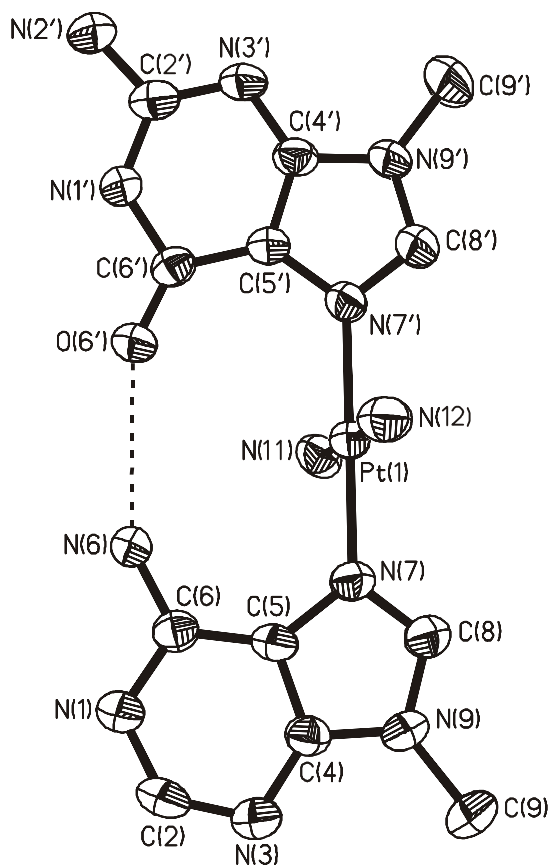


Bild 29: Kation der Festkörperstruktur von Komplex **(2)** mit Numerierungsschema.

gebunden. **Tabelle 13** enthält zu Vergleichszwecken eine Aufstellung der Kristalldaten und ausgewählter Bindungsabstände sowie -winkel der beiden gemischten Bispurinkomplexe **(2)** und **(3b)**. **Bild 30** zeigt das entsprechende Kation der analogen 9-EtA-Verbindung. Es treten in

beiden Fällen keine nennenswerten Abweichungen bei den strukturellen Daten und keinerlei Fehlern auf. Die zwei Nukleobasen in **(2)** und **(3b)** sind jeweils fast koplanar. Die

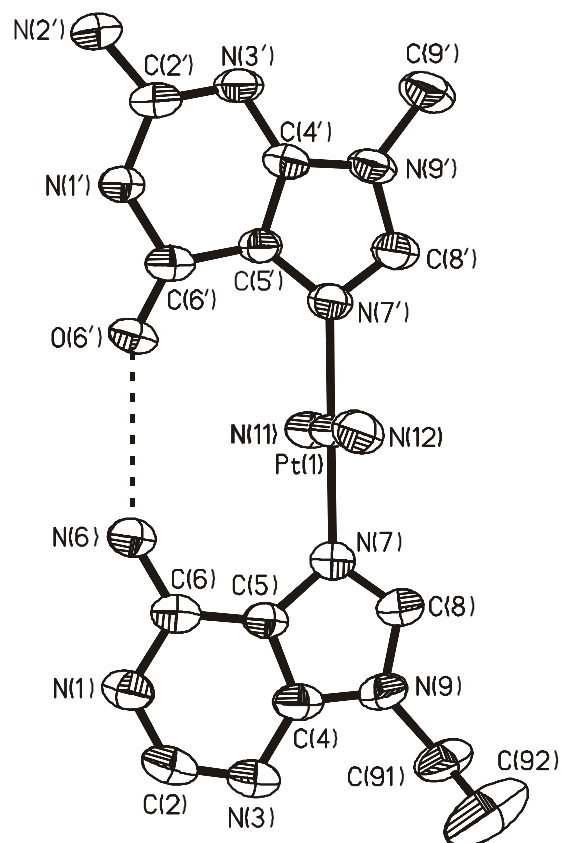


Bild 30: Kation der Festkörperstruktur von Verbindung **(3b)** mit Numerierungsschema.

Winkel zwischen den besten gewichteten Ebenen betragen $1.4(2)^\circ$ [(**2**)] sowie $0.4(2)^\circ$ [(**3b**)]. Bezüglich der *N*9-Substituenten nehmen die Heterozyklen eine *Kopf-Kopf*-Anordnung ein, stabilisiert durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen N(6) von 9-MeA oder 9-EtA und O(6') von 9-MeGH. Die Abstände sind $2.911(5)$ Å in (**2**) und $3.042(6)$ Å in (**3b**). Signifikante intermolekulare Wasserstoffbrücken existieren in beiden Strukturen zwischen den protonierten N(1')-Positionen der Guaninliganden und einem Sauerstoffatom der Nitrat-Anionen mit Abständen von $2.899(6)$ Å für (**2**) und $2.915(6)$ Å für (**3b**) sowie zwischen N(2')-9-MeGH und N(3)-9-MeA bzw. 9-EtA [$2.902(6)$ Å in (**2**), $2.998(7)$ Å in (**3b**)].

Tabelle 13: Vergleich einiger kristallographischen Daten der Komplexe (**2**) und (**3b**).

	(2)	(3b)
Summenformel	$C_{12}H_{22}N_{14}O_8Pt$	$C_{13}H_{21.8}N_{14}O_{8.4}Pt$
Farbe und Aussehen	farblose Quader	farblose Platten
Kristallsystem	triklin	triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
Dimension der Einheitszelle	$a = 8.567(2)$ Å $\alpha = 83.15(3)^\circ$ $b = 10.888(2)$ Å $\beta = 86.14(3)^\circ$ $c = 12.199(2)$ Å $\gamma = 86.04(3)^\circ$	$a = 8.622(2)$ Å $\alpha = 109.83(3)^\circ$ $b = 11.292(2)$ Å $\beta = 93.06(3)^\circ$ $c = 13.173(3)$ Å $\gamma = 92.62(3)^\circ$
Volumen	$1125.1(4)$ Å ³	$1202.0(4)$ Å ³
Z	2	2
Molmasse	685.53 g mol ⁻¹	703.73 g mol ⁻¹
Dichte (ber.)	2.024 g cm ⁻³	1.944 g cm ⁻³
Absorptionskoeffizient	6.308 mm ⁻¹	5.909 mm ⁻¹
F(000)	668	686
R-Werte (beob. Daten)	$R_1 = 0.0263$; $wR_2 = 0.0521$	$R_1 = 0.0285$; $wR_2 = 0.0645$

Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von **(2)** und **(3b)**

	(2)	(3b)
Pt(1)-N(7)	2.010(3)	2.008(4)
Pt(1)-N(7')	2.004(3)	1.999(4)
Pt(1)-N(11)	2.027(4)	2.027(4)
Pt(1)-N(12)	2.029(4)	2.038(4)
N(7)-Pt(1)-N(7')	179.0(2)	179.4(2)
N(7)-Pt(1)-N(11)	91.0(1)	89.3(2)
N(11)-Pt(1)-N(12)	179.3(1)	179.1(2)
N(7')-Pt(1)-N(12)	89.4(2)	89.8(2)

NMR-Spektroskopie: Die Struktur der gemischten Adenin-Guanin-Komplexe **(2)**, **(3a)** und **(3b)** in Lösung lässt sich mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie in aprotischen Lösungsmitteln wie DMSO-*d*6 oder DMF-*d*7 bestimmen. Aus der Schlichtheit der Spektren (einfacher Satz von Resonanzen bei 25 °C) sind zwei mögliche Konformationen ableitbar: Entweder existiert in Lösung analog zum Festkörper (**Bild 30**) nur ein Rotamer mit einer fixierten *Kopf-Kopf*-Anordnung, welche durch die intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen den exozyklischen Gruppen stabilisiert wird, oder es erfolgt eine freie Rotation der Nucleobasen um die N(7)-Pt-N(7')-Bindung. Daher gilt der chemischen Verschiebung der A-NH₂-Gruppe besonderes Interesse. Diese erweist sich als eine Art Sensor bezüglich des Platinierung/Protonierung-Status der Base *und* der Einbindung der NH₂-Protonen in intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen (vorausgesetzt, die Konzentration ist zu klein für intermolekulare Assoziationen), wie vergleichbare Untersuchungen in der Vergangenheit gezeigt haben.⁴⁹ **Tabelle 14** enthält eine Auflistung der chemischen Verschiebungen der ^1H -NMR-Resonanzen der exozyklischen A-NH₂-Gruppe von **(2)**, $[(\text{NH}_3)_3\text{Pt}(9\text{-MeA-N7})]^{2+}$ (beide aus Referenz 49) sowie **(3a)** und **(3b)** in DMSO-*d*6.

Tabelle 14: Chemische Verschiebungen [ppm] der exozyklischen Aminprotonen verschiedener Adeninliganden in $[(\text{NH}_3)_3\text{Pt}(9\text{-MeA-N7})]^{2+}$ und den gemischten Adenin-Guanin-Basenpaaren (**2**), (**3a**) und (**3b**) in DMSO-*d*₆ (25 °C; 0.02 M), zusammen mit der Anzahl gebundener Pt^{2+} -Einheiten und vorhandener intramolekularen Wasserstoffbrücken.

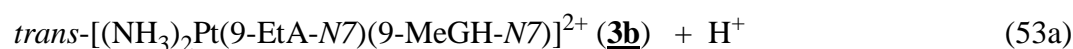
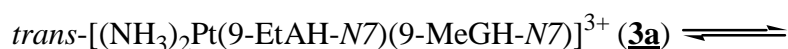
Komplex	Pt/Adenin	H-Brücken	$\delta(\text{A-NH}_2)$
(2) ^a	1	1	8.55
$[(\text{NH}_3)_3\text{Pt}(9\text{-MeA-N7})]^{2+a}$	1	-	8.04
(3a)	1	1	8.67
(3b)	1	1	8.57

^aAus Referenz 49.

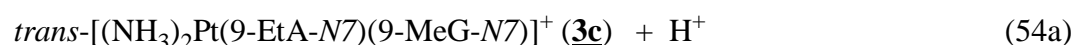
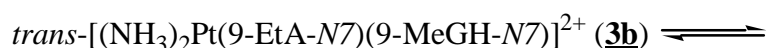
Der Vergleich der chemischen Verschiebung $\delta(\text{A-NH}_2)$ von Verbindung (**3b**) mit dem Wert für den einfachen Adeninkomplex (Zeile 3 in **Tabelle 14**) zeigt eine Tieffeldverschiebung der Resonanz von 0.53 ppm, die eindeutig auf die intramolekulare Wasserstoffbrücke in Lösung hindeutet, da eine derartige Wechselwirkung in dem ansonsten hinsichtlich Ladung und Koordinationssphäre vergleichbaren Adeninkomplex nicht möglich ist. Einen ähnlichen Wert liefert auch die analoge Methyladenin-Verbindung (**2**) (Zeile 2 in **Tabelle 14**). Weiterhin führt die Protonierung der N1-Position des 9-EtA in (**3a**) zu einem weiteren Tieffeldshift von 0.10 ppm verglichen mit (**3b**). Folglich ist die in **Bild 30** gezeigte Festkörperstruktur für (**3b**) auch in Lösung anzunehmen.

Das entsprechende ¹H-NMR-Spektrum von (**3b**) in D₂O zeigt ebenfalls ein einfaches Set von Signalen. Die chemischen Verschiebungen der einzelnen Protonen liegen bei H(8)-A, 8.82 (s); H(8)-G, 8.37 (s); H(2)-A, 8.36 (s); CH₂-A, 4.39 (q, ³J = 8 Hz); CH₃-G, 3.78 (s); CH₃-A, 1.53 (t, ³J = 8 Hz) ppm (pD = 5.4, 25 °C, 0.02 M). Die Zuordnung der Signale erfolgt mit Hilfe eines ¹H-¹H-NOESY-Spektrums, da die H(8)-Protonen der Purine aufgrund der räumlichen Nähe zu den Protonen der Alkylgruppen einen intensiven Cross-Peak erzeugen.

Eine Untersuchung der pD-Abhängigkeit der ¹H-NMR-Resonanzen ermöglicht die Bestimmung der pK_a-Werte verschiedener Säure-Base-Gleichgewichte (siehe Experimenteller Teil). Für den Komplex (**3b**) sind folgende Gleichgewichte von Bedeutung:



$$K_{\text{(3a)}}^{\text{H}} = \frac{[(\text{3b})][\text{H}^+]}{[(\text{3a})]} \quad (53b)$$



$$K_{\text{(3b)}}^{\text{H}} = \frac{[(\text{3c})][\text{H}^+]}{[(\text{3b})]} \quad (54b)$$

Gleichgewicht (53a) beschreibt die Deprotonierung der 9-EtA-N1-Position, während Gleichgewicht (54a) sich auf die Deprotonierung des 9-MeGH-N1-Stickstoffs bezieht. In D₂O sind die austauschbaren Protonen durch Deuterium zu ersetzen. Leider ist nur die Konstante aus Gl. (53b) zugänglich, da im Laufe des Experimentes ab einem pD-Wert von ca. 8 ein schwer löslicher weißer Niederschlag ausfällt, der die Aufnahme eines ¹H-NMR-Spektrums unmöglich macht. Auch die weitere Erhöhung des pD-Wertes führt nicht zur Auflösung des Feststoffes. Hierbei handelt es sich wie bei der analogen 9-Methyladenin-Verbindung um ein Addukt aus (3b) und (3c) mit einem sehr stabilen Guanin-Guaninat-Basenpaarungsmuster, welches sich über drei Wasserstoffbrücken zwischen GH≡G ausbildet.^{49,78,177} Konsequenterweise liegt der Kurvenanpassung der NMR-Daten die Gleichung, welche nur einen Deprotonierungsschritt berücksichtigt (siehe Experimenteller Teil), zugrunde. Die individuellen pK_{(3a)/D₂O}^D-Werte basierend auf der Evaluierung der einzelnen Protonen sind in **Tabelle 15** aufgelistet. Durch Bildung des gewichteten Mittels dieser Daten ergibt sich pK_{(3a)/D₂O,av}^D. Diese Aziditätskonstante (genauer der negative Logarithmus), welche die Situation in D₂O beschreibt, kann mit Hilfe von Gleichung (55) auf wässrige Lösung (H₂O) übertragen werden:¹⁷⁸

$$\text{p}K_{\text{D}_2\text{O}} = (1.015 \cdot \text{p}K_{\text{H}_2\text{O}}) + 0.45 \quad (55)$$

Tabelle 15: Negative Logarithmen der Aziditätskonstante von (**3a**) in D₂O bei 25 °C und $I = 0.1$ M (NaNO₃). Die Fehlergrenzen von $pK_{(3a)/D_2O}^D$ der individuellen Protonen entsprechen dem einfachen Standardfehler (1σ). Das Resultat $pK_{(3a)/D_2O,av}^D$ ist das gewichtete Mittel der einzelnen Werte für $pK_{(3a)/D_2O}^D$; durch Anwendung von Gl. (55) ergibt sich das abschließende Ergebnis für $pK_{(3a)}^H$ mit einer Fehlergrenze von 3σ des Mittelwertes.

	$pK_{(3a)/D_2O}^D$ basierend auf		$pK_{(3a)/D_2O,av}^D$	$pK_{(3a)}^H$
	H(8)-A	H(2)-A		
9-EtA-N1	2.29 ± 0.05	2.34 ± 0.10	2.30 ± 0.15	1.82 ± 0.15

Im ¹⁹⁵Pt-NMR-Spektrum (D₂O, T = 25 °C, 0.02 M) von (**3b**) wird ein Signal bei -2458 ppm detektiert. Diese chemische Verschiebung ist typisch für eine Pt-N₄-Koordinationsphäre,¹⁷⁹ wie sie in Komplex (**3b**) vorliegt.

3 Syntheseroute I auf dem Weg zu einem molekularen Rechteck: Darstellung und Charakterisierung der diplatinieren A-G-Basenpaare *trans,trans*-{[Cl(NH₃)₂Pt](*NI-μ-9-MeA-N7*)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)}(ClO₄)₃·1.8H₂O (**4a**) und *trans,trans*-{[Cl(CH₃NH₂)₂Pt](*NI-μ-9-MeA-N7*)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)}(ClO₄)₃·H₂O (**4b**)

Einführung: Es stellt sich natürlich die Frage, warum gerade die in Abschnitt 2 vorgestellten metallmodifizierten A-G-Basenpaare als Ausgangspunkte für die Synthese der angestrebten Makrozyklen dienen. Prinzipiell ist auch die Darstellung über einen selbstorganisatorischen Prozess denkbar, wie er zum Aufbau zahlreicher supramolekularer Aggregate dient. Die Selbstorganisation ist eine spontane Zusammenlagerung von molekularen Untereinheiten, die hinsichtlich ihrer Geometrie, elektronischen Eigenschaften und Bindungsmöglichkeiten komplementär zueinander sind. Der Selbstorganisationsprozess beinhaltet drei Phasen, in denen sich die Einzelkomponenten *erkennen* und dabei so *orientieren*, dass eine *Bindung* möglich ist, die dann zu dem gewünschten supramolekularen Produkt führt.¹⁸⁰ In der Regel entsteht bei der Selbstorganisation synthetischer und biologischer Systeme das thermodynamisch bevorzugte Produkt,¹⁸¹ da eine solche Struktur

aus vielen schwachen nichtkovalenten Wechselwirkungen aufgebaut ist und Reorganisationsprozesse möglich sind. Es sind aber auch wenige Beispiele bekannt, in denen das selbstorganisierte Produkt unter kinetischer Kontrolle gebildet wird.¹⁸² Entscheidend hierfür ist die Stabilität der Bindungen zwischen den molekularen Einheiten. Ein Teilgebiet der supramolekularen Architektur beschäftigt sich mit dem gezielten Design von mehrkernigen Komplexen bestimmter Geometrien wie beispielsweise Quadraten und Rechtecken. So führt die spontane Reaktion geeigneter „Ecken“ wie enPd/Pt(II) mit entsprechenden „Kanten“, 4,4'-Bipyridin, zu einem molekularen Quadrat.¹⁸³ **Bild 31** verdeutlicht dies.

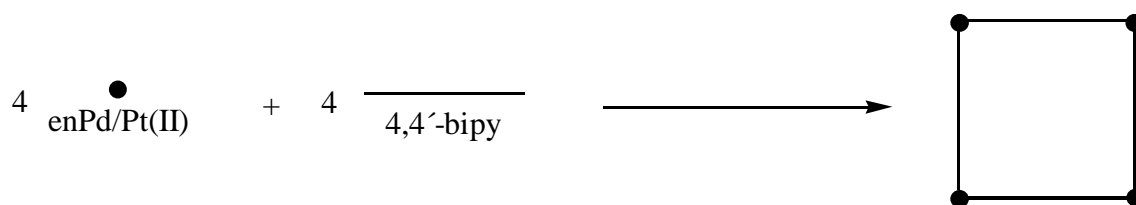


Bild 31: Schematische Darstellung der Synthese eines molekularen Quadrates mittels Selbstorganisation.

Übertragen auf die in dieser Arbeit angestrebten Makrozyklen ist ein solcher Reaktionsverlauf ebenfalls mit vertauschten Rollen denkbar, da hier die Purinbasen die „Ecken“ (vergleiche **Bild 3**) und die *trans*-a₂Pt²⁺-Einheiten die „Kanten“ darstellen. Das Problem liegt aber in den beiden Koordinationsstellen der Adenin- und Guaninbasen. Die N1- und N7-Stickstoffe sind nicht äquivalent, was in einem selbstorganisatorischen Prozess eine Vielzahl von Produkten liefert.

Eine Möglichkeit zur Lösung dieses Problems bietet der einfache 1:1 Komplex *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeGH-N7)Cl]Cl·1.5H₂O (**1**) an. Die Festlegung einer Koordinationsstelle erhöht die Symmetrie des Eckbausteins bezüglich der Zyklisierung, womit vier Komplexmoleküle zu einem Quadrat (**Bild 4** links) reagieren könnten. Dieses Konzept ist aber auch nicht realisierbar, da sich in wässriger Lösung sehr leicht der stabile 2:1 Komplex *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeGH-N7)₂]²⁺ bildet. Letzterer nimmt in Lösung eine *Kopf-Schwanz*-Konformation ein (siehe nachfolgendes Kapitel), was bei weiterer Koordination von *trans*-a₂Pt²⁺-Einheiten zu einer meanderartigen Struktur führt. Gleiches gilt für den entsprechenden 1:1 Komplex mit 9-MeA, welcher noch schwieriger zu synthetisieren ist.¹⁸⁴ Somit stellen die

in Abschnitt 2 präsentierten gemischten A-G-Basenpaare mit der nachgewiesenen *Kopf-Kopf*-Anordnung die einzig sinnvolle Alternative dar.

Prinzipiell versprechen zwei Syntheserouten ausgehend von (**2**) oder (**3b**) Erfolg auf dem Weg zur Darstellung molekularer Rechtecke aus vier Purinbasen und vier linear verbrückend koordinierenden $trans\text{-}a_2Pt^{2+}$ -Einheiten. **Bild 32** gibt einen Überblick über die weitere Vorgehensweise.

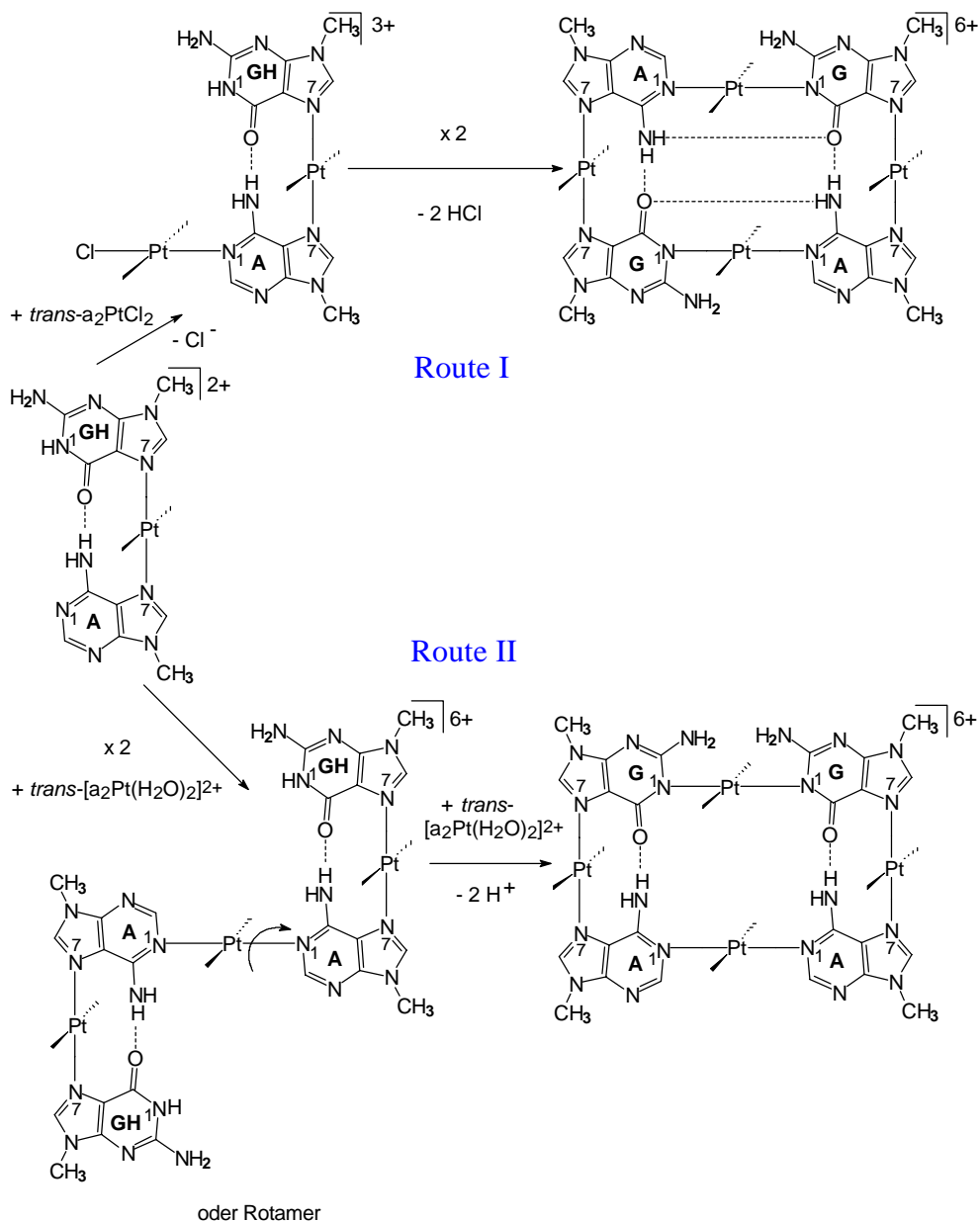


Bild 32: Mögliche Syntheserouten zum Aufbau molekularer Rechtecke mit vier Purinbasen und vier linear koordinierenden $trans\text{-}a_2Pt^{2+}$ -Einheiten. Route I zeigt den Weg über ein diplatinisiertes A-G-Basenpaar, welches anschließend zum gewünschten Produkt dimerisiert. Route II eröffnet zu Beginn die Synthese eines „offenen“ metallmodifizierten A₂-G₂-Quartetts, worauf die anschließende Zyklisierung mit der vierten $trans\text{-}a_2Pt^{2+}$ -Einheit folgt.

Auf der einen Seite (Route I) besteht die Möglichkeit zur Generierung eines diplatinierten A-G-Basenpaares, welches anschließend in einer Dimerisierungsreaktion unter Abspaltung von zwei HCl-Molekülen entweder ein Rechteck oder einen „offenen“ Meander (nicht gezeigt) bilden könnte. Auf der anderen Seite (Route II) führt die Verknüpfung zweier Eduktmoleküle mit einer dritten $trans\text{-}a_2\text{Pt}^{2+}$ -Einheit zu einem „offenen“ metallmodifizierten $A_2\text{-}G_2$ -Modellnukleobasenquartett. Letzteres sollte nach Reaktion mit der vierten Metalleinheit den gewünschten Makrozyklus oder aber auch „offene“ Meander (nicht gezeigt) ergeben. Dieser Abschnitt und die folgenden stellen nun die Ergebnisse der gezeigten Syntheserouten vor. Wie schon in der Überschrift erwähnt, wird zu Beginn Route I behandelt.

Synthesen: Die Generierung der diplatinierten A-G-Basenpaare (**4a**) und (**4b**) erfolgt gemäß dem in **Bild 33** gezeigten Schema.

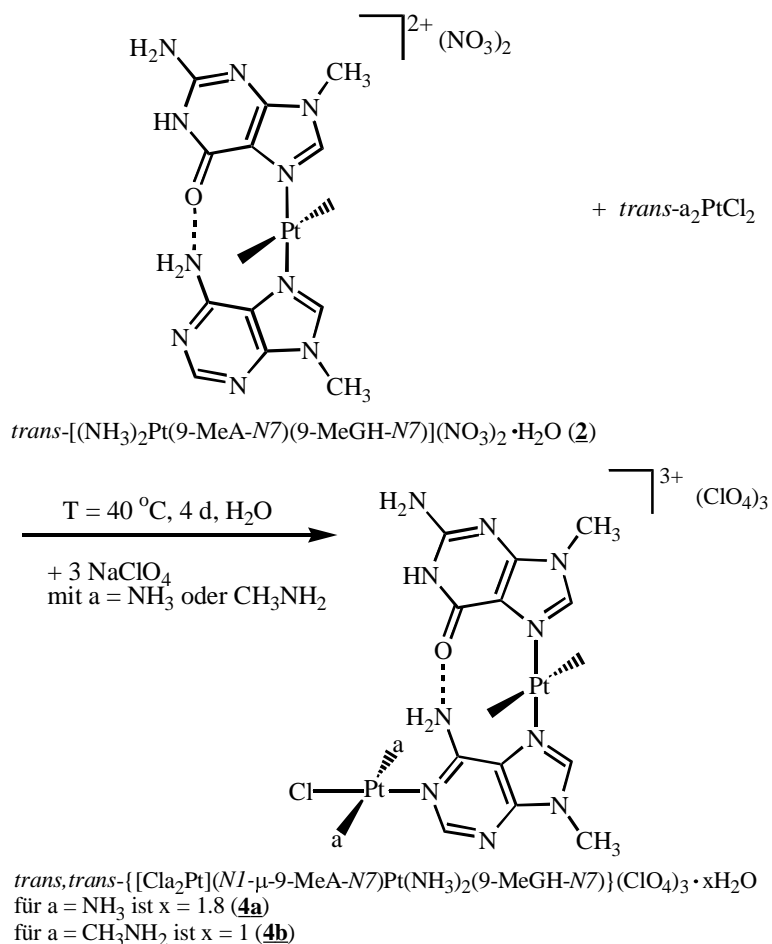


Bild 33: Reaktionsschema zur Darstellung der diplatinierten A-G-Basenpaare (**4a**) und (**4b**). Die übrigen Amminliganden sind der Klarheit halber weggelassen.

Ein Überschuss an $trans\text{-}a_2\text{PtCl}_2$ ist notwendig, um eine Verknüpfung einzelner A-G-Basenpaare entsprechend Route II zu unterdrücken. Aufgrund ihrer Schwerlöslichkeit in Wasser lassen sich nicht abreagierte $trans\text{-}a_2\text{PtCl}_2$ -Moleküle nach Abschluss der Reaktion leicht entfernen. Die Komplexe (**4a**) und (**4b**) sind anschließend durch Aussalzen mit NaClO_4 zugänglich.

Röntgenstrukturanalysen von (4a**) und (**4b**):** Umkristallisation in D_2O liefert geeignete Einkristalle zur Durchführung einer Strukturbestimmung. Die Ergebnisse sind in **Bild 34** gezeigt.

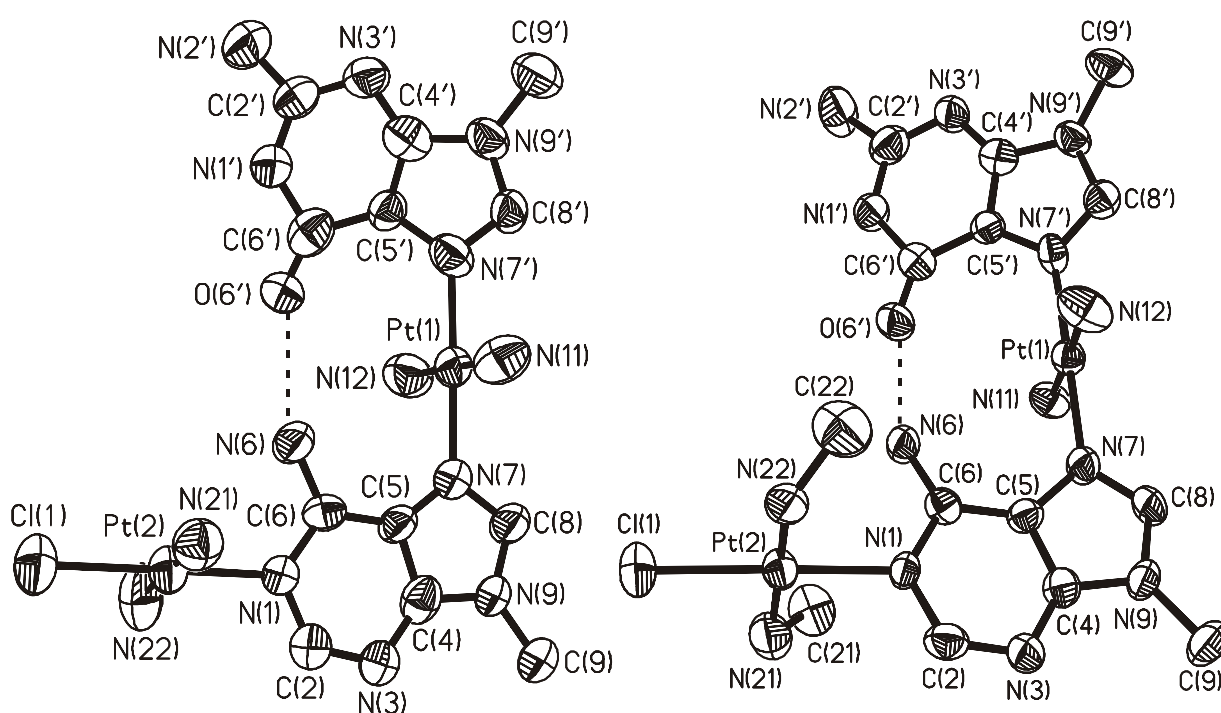


Bild 34: Kationen der Röntgenstrukturanalysen der diplatinierten A-G-Basenpaare (**4a**) (links) und (**4b**) (rechts) mit ihren entsprechenden Numerierungsschemata.

Das zweite Pt(II) -Zentrum koordiniert an die $N1$ -Position der Adeninliganden. Die Koordinationssphäre jeder Pt(II) -Einheit ist quadratisch-planar. Es treten keine ungewöhnlichen Bindungslängen oder -winkel auf. **Tabelle 16** enthält eine Auswahl der Kristalldaten der Verbindungen (**4a**) und (**4b**). Auffällig ist der Erhalt der für die weitere Synthese essentiellen *Kopf-Kopf*-Konformation der Nucleobasen bezogen auf die $N9$ -Substituenten, wie sie schon im Vorläuferkomplex sowohl in Lösung als auch im Festkörper nachweisbar ist (siehe Abschnitt 2). Die Stabilisierung erfolgt wieder durch eine

intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen N(6)-9-MeA und O(6')-9-MeGH mit Abständen von 3.01(1) Å in **(4a)** und 3.03(1) Å in **(4b)**. In beiden Komplexen sind die Pt(2)-N1- und Pt(1)-N7-Vektoren annähernd orthogonal zueinander. Die Winkel betragen 87.4(4)° [**(4a)**] und 86.7(3)° [**(4b)**], was ihre Funktion als „Ecken“ der Rechtecke verifiziert. Allerdings sind die aromatischen Ringebenen der Purinbasen nicht mehr koplanar. Es treten Diederwinkel von 21.8(3)° [**(4a)**] und 26.8(3)° [**(4b)**] auf. Eine Erklärung hierfür findet sich bei genauerer Betrachtung der Kristallpackung. **Bild 35** zeigt einen Blick entlang der x-Achse von **(4b)** [**(4a)** verhält sich analog]. Die Guaninliganden verschiedener Kationen wechselwirken über die Ausbildung von π -stacks miteinander (violett markiert). Der G-G-Abstand beträgt 3.42(1) Å und ist somit vergleichbar mit Distanzen der Stapelungen in natürlicher B-DNA. Dieses wichtige Ergebnis bestätigt die Untersuchungen und Resultate aus Kapitel I und II. Es zeigt, dass platinmodifizierte Modellnucleobasen auch im Festkörper π -stacks bilden können.

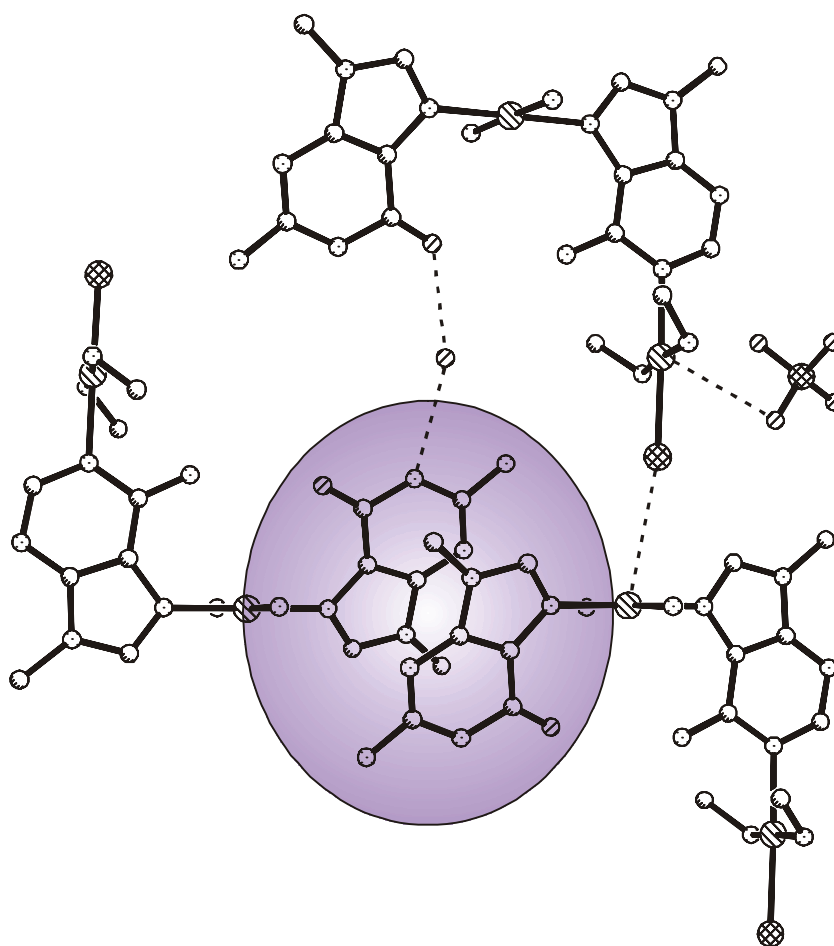


Bild 35: Molekülpackung von **(4b)** mit Blick entlang der x-Achse. Die *intramolekularen* Wasserstoffbrücken sind zur Verdeutlichung der *intermolekularen* Wechselwirkungen weggelassen. Der Bereich der Basenstapelung ist violett hervorgehoben.

Weiterhin treten signifikante intermolekulare Kontakte zwischen Cl(1) von Pt(2) und Pt(1) mit Abständen von 3.404(4) Å in **(4a)** sowie 3.564(3) Å in **(4b)** auf. Auch Pt(2) interagiert mit einem fünften Liganden, dem Sauerstoff eines Perchloratanions [Abstände 3.728(1) Å **(4a)** und 3.6(1) Å **(4b)**]. Beide axialen Wechselwirkungen sind jedoch im Vergleich zu einer echten Fünfachkoordination von Pt(II) zu schwach, um sie als Bindungen anzusehen.¹⁸⁵ Abschließend ist noch ein Wassermolekül erwähnenswert, welches die N(1[′])- und O(6[′])-Positionen zweier verschiedener Guaninliganden verbrückt (siehe **Bild 35**). Die Abstände betragen 2.98(1) Å, 2.97(1) Å in **(4a)** sowie 2.893(9) Å, 2.830(8) Å in **(4b)**.

Tabelle 16: Vergleich der kristallographischen Daten von **(4a)** und **(4b)**.

	(4a)	(4b)
Summenformel	C ₁₂ H _{29.6} N ₁₄ O _{14.8} Pt ₂ Cl ₄	C ₁₄ H ₃₂ N ₁₄ O ₁₄ Pt ₂ Cl ₄
Farbe und Aussehen	farblose Platten	farblose Platten
Kristallsystem	triklin	triklin
Raumgruppe	P $\bar{1}$	P $\bar{1}$
Dimension der Einheitszelle	$a = 8.370(2)$ Å $\alpha = 91.79(3)^\circ$ $b = 11.390(2)$ Å $\beta = 95.55(3)^\circ$ $c = 18.064(4)$ Å $\gamma = 100.03(3)^\circ$	$a = 8.616(2)$ Å $\alpha = 92.64(3)^\circ$ $b = 11.437(2)$ Å $\beta = 93.23(3)^\circ$ $c = 18.410(4)$ Å $\gamma = 98.51(3)^\circ$
Volumen	1685.8(6) Å ³	1788.6(6) Å ³
Z	2	2
Molmasse	1138.88 g mol ⁻¹	1152.52 g mol ⁻¹
Dichte (ber.)	2.244 g cm ⁻³	2.140 g cm ⁻³
Absorptionskoeffizient	8.687 mm ⁻¹	8.188 mm ⁻¹
F(000)	1084	1100
R-Werte (beob. Daten)	R ₁ = 0.0408; wR ₂ = 0.0807	R ₁ = 0.0487; wR ₂ = 0.1193

Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von **(4a)** und **(4b)**

	(4a)	(4b)
Pt(1)-N(7)	2.012(8)	2.001(8)
Pt(1)-N(7')	2.017(9)	1.996(8)
Pt(1)-N(11)	2.051(9)	2.032(8)
Pt(1)-N(12)	2.05(1)	2.046(9)
Pt(2)-N(1)	2.022(8)	2.051(7)
Pt(2)-N(21)	2.031(8)	2.02(1)
Pt(2)-N(22)	1.99(1)	2.03(1)
Pt(2)-Cl(1)	2.282(3)	2.285(3)
N(7)-Pt(1)-N(7')	178.9(4)	179.3(3)
N(7)-Pt(1)-N(11)	90.0(4)	90.2(3)
N(11)-Pt(1)-N(12)	178.7(4)	178.2(4)
N(7')-Pt(1)-N(12)	90.8(4)	89.9(3)
N(1)-Pt(2)-Cl(1)	178.3(3)	177.4(2)
N(1)-Pt(2)-N(21)	92.1(4)	89.3(4)
N(21)-Pt(2)-N(22)	177.6(4)	175.2(3)
N(22)-Pt(2)-Cl(1)	89.9(3)	90.0(3)

NMR-Spektroskopie: Hinweise auf die Strukturen der diplatinieren A-G-Basenpaare **(4a)** und **(4b)** in Lösung liefern wieder die ^1H -NMR-Spektren in D_2O und dem aprotischen Lösungsmittel DMF- d_7 . Auch hier sind sehr einfache Spektren mit simplen Sets von Signalen bei 25 °C zu beobachten, was auf eine einzelne fixierte Konformation mit dem Erhalt der *Kopf-Kopf*-Anordnung in Lösung hindeutet. Für die Festkörperstrukturen von **(4a)** bzw. **(4b)** ist diese Parallele zum Ausgangskomplex **(2)** bereits nachgewiesen. In **Tabelle 17** sind die chemischen Verschiebungen der Resonanzen in D_2O aufgelistet. Die Zuordnung der Signale erfolgt in Analogie zu den Untersuchungen für **(3b)** mit Hilfe der ^1H - ^1H -NOESY-Spektren.

Tabelle 17: Chemische Verschiebungen [ppm] der ^1H -NMR-Resonanzen der Komplexe **(4a)** und **(4b)** in D_2O (25 °C; 0.02 M). Zu Vergleichszwecken sind die entsprechenden Verschiebungen des Eduktkomplexes **(2)**⁴⁹ mitaufgeführt.

Komplex	H(8)-A	H(2)-A	H(8)-G	CH ₃ -A	CH ₃ -G	CH ₃ NH ₂	pD
(2)	8.84 (s)	8.46 (s)	8.36 (s)	3.98 (s)	3.79 (s)	-	3.9
(4a)	8.89 (s)	8.98 (s)	8.35 (s)	3.99 (s)	3.79 (s)	-	5.6
(4b)	8.92 (s)	9.11 (s)	8.36 (s)	4.01 (s)	3.79 (s)	2.29 (s)	3.8

Die Koordination des zweiten Pt(II)-Zentrums an die 9-MeA-*NI*-Position spiegelt sich in der starken Tieffeldverschiebung des H(2)-A-Signals von 0.52 ppm für **(4a)** und 0.65 ppm für **(4b)** (Spalte 3) wider. Der Unterschied zwischen **(4a)** und **(4b)** ist durch die hydrophoben Wechselwirkungen zwischen den Methylprotonen der *trans*-(CH₃NH₂)₂Pt²⁺-Einheit und den delokalisierten π -Elektronen des Heterozyklus zu erklären. Diese polarisieren das π -System in einer Art und Weise, welche zu einer weiteren Entschirmung der aromatischen Protonen des Adeninringes führt. Eine derartige Wechselwirkung ist stets mit einer Zunahme der Lösungsmittelentropie verknüpft.¹⁸⁶ Ähnliche Verschiebungen sind in zahlreichen Komplexen von 9-MeA nachweisbar.¹⁸⁷

Ob nun die intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen den exozyklischen Gruppen auch in Lösung erhalten bleibt, lässt sich in Analogie zu den in Abschnitt 2 vorgestellten Komplexen **(2)**, **(3a)** und **(3b)** anhand der chemischen Verschiebung der A-NH₂-Gruppe in DMF-*d*₇ beurteilen. DMSO-*d*₆ ist hier ungeeignet, da deuterierte DMSO-Moleküle den Chloroliganden innerhalb weniger Minuten substituieren. **Tabelle 18** enthält eine Aufstellung der relevanten Daten.

Tabelle 18: Chemische Verschiebungen [ppm] der exozyklischen Aminoprotonen in den Komplexen (**4a**) und (**4b**) in DMF-*d*7 (25 °C, 0.02 M), zusammen mit der Anzahl gebundener Pt(II)-Zentren und intramolekularen Wasserstoffbrücken. Als Referenz dient der zweifach platiniierte Komplex $\{[(\text{dien})\text{Pt}]_2(\mu\text{-9-MeA-NI,N7})\}(\text{ClO}_4)_4$.⁴⁷

Komplex	Pt/Adenin	H-Brücken	$\delta(\text{A-NH}_2)$
$\{[(\text{dien})\text{Pt}]_2(\mu\text{-9-MeA-NI,N7})\}(\text{ClO}_4)_4$	2	-	9.30
(4a)	2	1	9.75
(4b)	2	1	9.98

Trotz der höheren positiven Ladung des Referenzkomplexes liegt die chemische Verschiebung der Resonanz der A-NH₂-Gruppe bei wesentlich höherem Feld als in den beiden diplatiniierten A-G-Basenpaaren. Konsequenterweise sind die in **Bild 34** und **35** gezeigten Festkörperstrukturen auch in Lösung vorhanden.

Im ¹⁹⁵Pt-NMR-Spektrum (D₂O, 25 °C, 0.02 M) lassen sich zwei intensitätsgleiche Signale bei -2413 und -2472 ppm für (**4a**) sowie -2471 und -2503 ppm für (**4b**) beobachten. Obwohl ein signifikanter Unterschied der Koordinationssphären der beiden Pt(II)-Zentren vorliegt [Pt(1)N₄ und Pt(2)N₃Cl], ist eine Zuordnung auf Grundlage der chemischen Verschiebungen¹⁷⁹ allein nicht durchführbar. Die Lösung dieses Problems ermöglicht der Vergleich der Signallagen. In beiden Spektren tritt eine Resonanz bei annähernd gleicher chemischer Verschiebung auf [-2472 ppm in (**4a**), -2471 ppm in (**4b**)]. Diese ist den an die N7-Stickstoffatome der Purinbasen koordinierten Pt(1)-Atomen (siehe Bezeichnung bei den Röntgenstrukturen in **Bild 34**) zuzuordnen, da sich ihre chemischen Umgebungen bei der Substitution der *trans*-(NH₃)₂Pt²⁺- [(**4a**)] durch eine *trans*-(CH₃NH₂)₂Pt²⁺-Einheit [(**4b**)] nicht ändern. Hingegen führen die positiven induktiven Effekte der zusätzlichen Methylgruppen in (**4b**) zu einer Abschirmung des an die NI-Position gebundenen Pt(2), was sich in einem Hochfeldshift des entsprechenden Signals von -90 ppm im Vergleich zu (**4a**) widerspiegelt. Eine Bestätigung der Zuordnung ermöglichen die entsprechenden ¹H-¹⁹⁵Pt-HMQC-Spektren. Die Pt(II)-Zentren zeigen allerdings bei 25 °C ein ungünstiges Relaxationsverhalten, was die Detektion der Cross-Peaks verhindert. Bei höherer Temperatur tritt die Zersetzung der Komplexe ein.

Schwingungsspektroskopie: Die IR-Spektren der Verbindungen (**4a**) und (**4b**) zeigen charakteristische Banden bei 1090 [$\nu_3(\text{ClO}_4)$]; 349 [$\nu(\text{Pt-Cl})$] cm⁻¹ für (**4a**) und 1089 [$\nu_3(\text{ClO}_4)$]; 351 [$\nu(\text{Pt-Cl})$] cm⁻¹ für (**4b**).

4 ^1H -NMR-spektroskopischer Nachweis eines molekularen Rechtecks nach Route I: Dimerisierung von zwei Molekülen (4a**) zu *all-trans*- $\{[(\text{N1-}\mu\text{-9-MeA-N7})\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{N7-}\mu\text{-9-MeG-N1})]_2[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2]_2\}^{6+}$ (**5**)**

Synthese: Die abschließende Umsetzung der diplatinieren A-G-Basenpaare zu dem gewünschten Makrozyklus in Anlehnung an Route I (*Bild 32* oben) ist nach dem in *Bild 36* gezeigten Schema realisierbar. Zu Beginn wird durch die Zugabe von AgNO_3 die entsprechende reaktivere Aquaspezies von (**4a**) generiert. Diese reagiert bei Temperaturen um $80\text{ }^\circ\text{C}$ zuerst zu einem „offenen“ (op) $\text{A}_2\text{-G}_2$ -Quartett, welches anschließend unter Koordination an die zweite 9-MeGH-N1-Position und gleichzeitiger Deprotonierung dieses Stickstoffes zyklisiert. Die hohe Temperatur ist zum Erreichen einer akzeptablen Reaktionsgeschwindigkeit notwendig und sie spricht gegen einen konzertierten Mechanismus mit simultaner Pt(II)-Koordination an die endozyklischen G-N1-Stickstoffatome. Die ^1H -NMR-spektroskopischen Untersuchungen bestätigen den zuerst beschriebenen Umsetzungsverlauf (für D_2O sind die entsprechenden Protonen in *Bild 36* durch D zu ersetzen). Eine entscheidende Rolle bei der Reaktionsführung kommt dem pD-Wert der Lösung zu. Zur notwendigen Deprotonierung der 9-MeGH-N1-Positionen ($\text{p}K_{\text{a,D}_2\text{O}} \approx 8.3$) sollte er für einen Anteil von 1% 9-MeG-Liganden bei 6.3 liegen. Allerdings oligomerisieren diverse Aquaspezies von Pt(II)-Komplexen bei diesem pH-Wert über die Bildung von sehr stabilen $\mu\text{-OH}$ -Brücken zu mehrkernigen Spezies.¹⁸⁸ Als günstig erweist sich in der vorgestellten Umsetzung ein pD-Wert von 4.5.

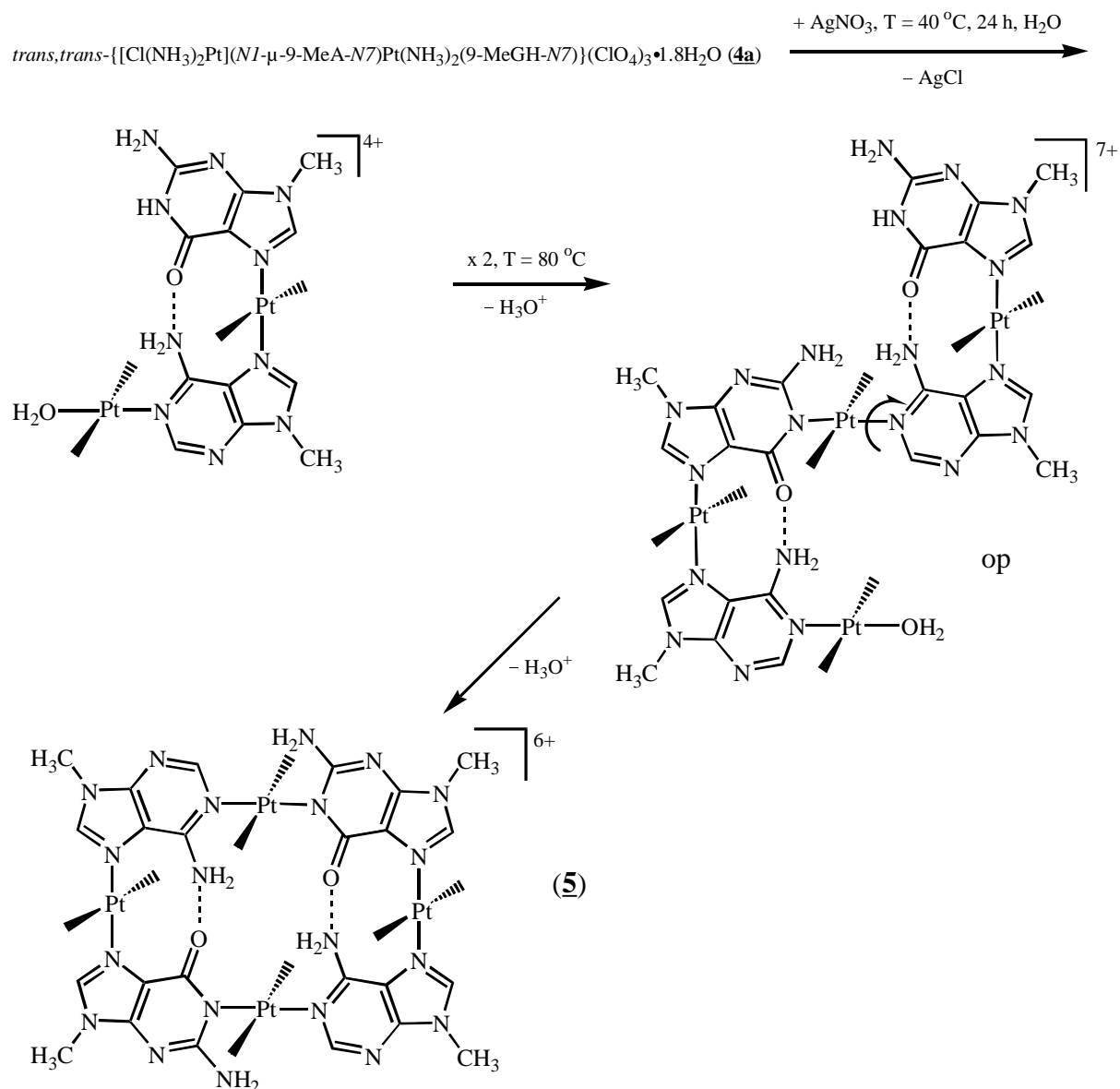


Bild 36: Reaktionsschema zur Dimerisierung zweier diplatinierter A-G-Basenpaare (**4a**) zu einem geschlossenen metallmodifizierten A₂-G₂-Quartett über eine „offene“ (op) Zwischenstufe.

¹H-NMR-Spektroskopie: **Bild 37** zeigt den aromatischen Bereich der ¹H-NMR-Spektren (D₂O, pD = 4.5) eines Reaktionsgemisches zur Darstellung des molekularen Rechtecks (**5**) gemäß dem Schema in **Bild 36**.

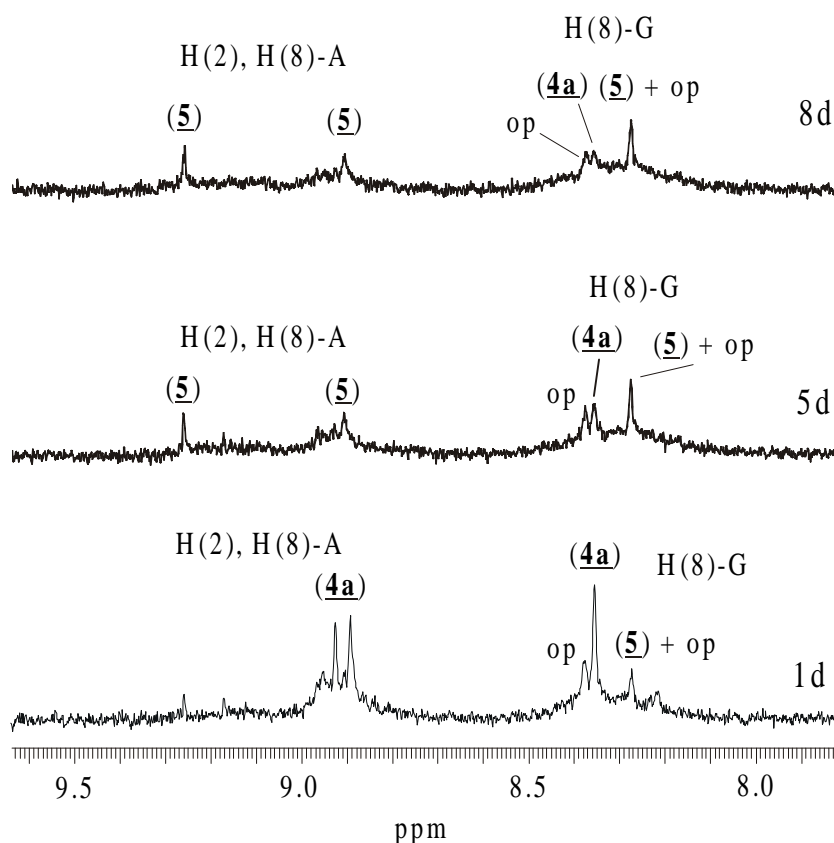


Bild 37: Aromatischer Bereich der ^1H -NMR-Spektren (D_2O) eines Reaktionsgemisches zur Synthese von **(5)** nach einem Tag (1d), 5 und 8 Tagen bei $T = 80\text{ }^\circ\text{C}$.

Zu Beginn der Reaktion (nicht gezeigt) treten nur die drei Singulett [H(2), H(8)-A und H(8)-G] der Aquaspezies des diplatinieren Basenpaares **(4a)** auf (siehe Abschnitt 3). Nach fünf Tagen sind im Bereich der H(8)-G-Protonen neben dem Eduktsignal deutlich zwei neue Resonanzen, eine bei höherem und die andere bei tieferem Feld bezogen auf **(4a)**, zu erkennen. Die Koordination eines Pt(II)-Zentrums unter gleichzeitiger Deprotonierung der 9-MeGH-N1-Position hat einen Hochfeldshift des H(8)-G-Signals zur Folge.⁷⁴ Somit ist die Resonanz bei höherem Feld dem Produkt **(5)** zuzuordnen. Verläuft die Reaktion gemäß dem in **Bild 36** gezeigten Schema mit einem „offenen“ (op) Zwischenprodukt, so verursacht dieses im 9-MeGH-H(8)-Bereich zwei Singulett, da die Zwischenverbindung zwei verschiedene Guaninliganden (einen verbrückenden und einen terminalen) enthält. Daher lässt sich das Signal bei tieferem Feld dem endständigen 9-MeGH-op zuordnen. Die Resonanz der verbrückenden 9-MeG-op-Base ist bei der gleichen chemischen Verschiebung wie die des Rechtecks **(5)** zu erwarten und überlagert folglich mit dessen Singulett. Nach acht Tagen sind fast nur noch die Signale des gewünschten Produktes **(5)** vorhanden. Hierbei handelt es sich ebenfalls um drei Singulett, da der Komplex symmetrisch mit einer C_2 -Achse senkrecht zur

Heterozyklenebene ist (siehe **Bild 36**). Ein offener Meander würde je nach Zusammensetzung eine Reihe unterschiedlicher Resonanzen erzeugen. Im aliphatischen Bereich der Spektren (nicht gezeigt) lässt sich ein analoges Signalverhalten beobachten.

Diese qualitative $^1\text{H-NMR}$ -Studie deutet auf die Existenz des aus vier *trans*-(NH_3) $_2\text{Pt}^{2+}$ -Einheiten und vier Purinmodellnucleobasen bestehenden rechteckigen Makrozyklus (**5**) hin und sie gibt auch Hinweise auf den Mechanismus. Eine Umsetzung, die nicht den in **Bild 36** gezeigten Verlauf nimmt und in einem Schritt abläuft, liefert direkt nur das H(8)-G-Signal bei höherem Feld.

5 Syntheseroute II auf dem Weg zu einem molekularen Rechteck: Synthese und Charakterisierung der „offenen“ $\text{A}_2\text{-G}_2$ -Nucleobasenquartetts *trans,trans,trans*- $\{\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{N1-}\mu\text{-9-MeA-N7})_2[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(9\text{-MeGH-N7})_2]\}(\text{NO}_3)_6 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (6a**) und *trans,trans,trans*- $\{\text{Pt}(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2(\text{N1-}\mu\text{-9-MeA-N7})_2[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(9\text{-MeGH-N7})_2]\}(\text{NO}_3)_6 \cdot 6.25\text{H}_2\text{O}$ (**6b**)**

Synthesen: Die vorangegangenen Abschnitte haben gezeigt, wie die Realisierung von Route I (**Bild 32** oben) prinzipiell möglich ist und ein molekulares Rechteck liefert. Dieser und die folgenden Abschnitte beschäftigen sich nun mit Route II (**Bild 32** unten), bei der ebenfalls zwei weitere Schritte bis zum gewünschten Makrozyklus nötig sind. Durch Umsetzung des platinieren A-G-Basenpaares (**2**) mit der Diaquaspezies von *trans*- a_2PtCl_2 ($\text{a} = \text{NH}_3$ oder CH_3NH_2) im Verhältnis 2:1 gelingt die Synthese der „offenen“ $\text{A}_2\text{-G}_2$ -Quartetts. **Bild 38** gibt eine schematische Darstellung der Reaktion. Die Komplexe (**6a**) und (**6b**) sind anschließend durch fraktionierte Kristallisation erhältlich.

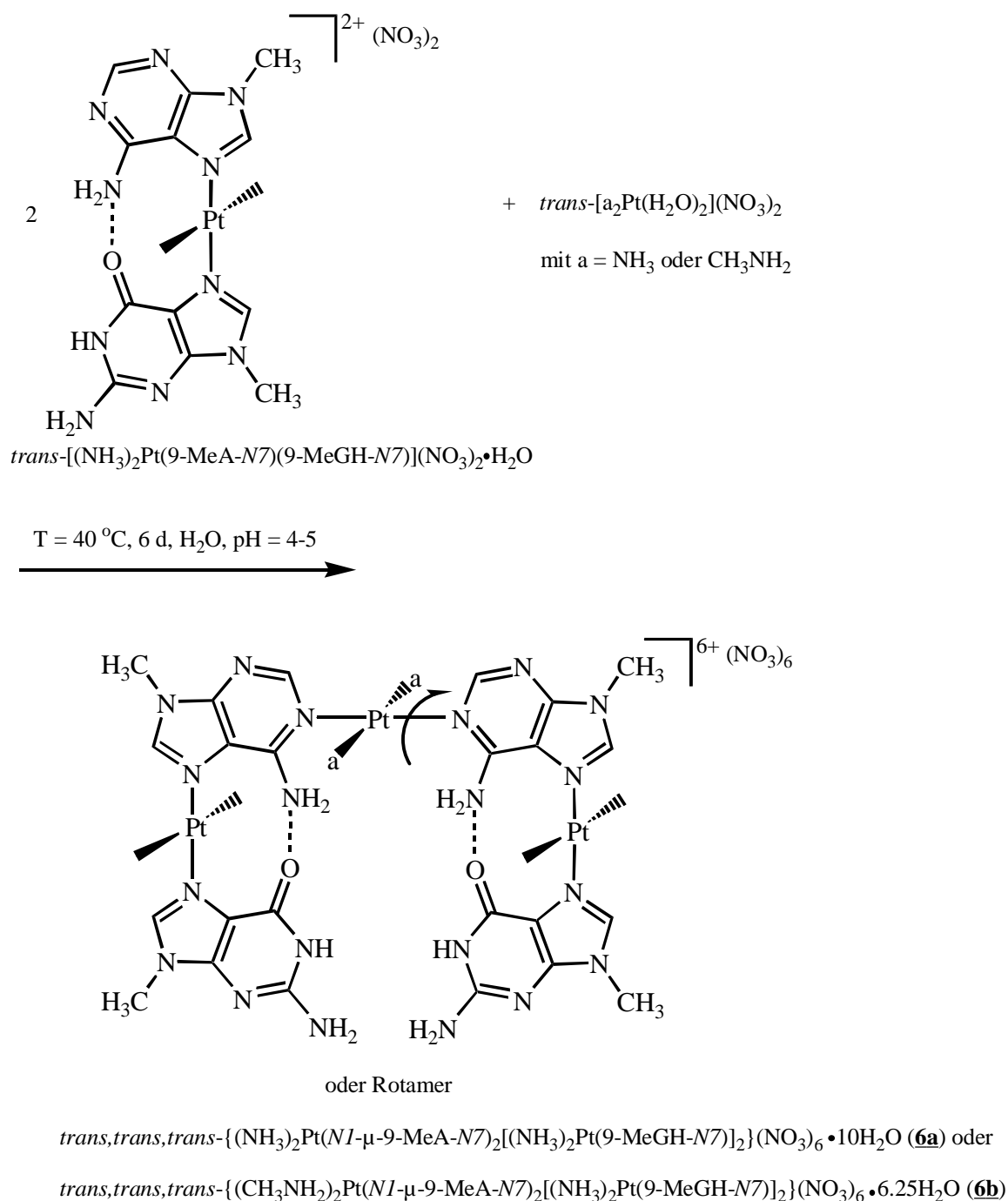


Bild 38: Reaktionsschema zur Darstellung der „offenen“ metallmodifizierten $A_2\text{-}G_2$ -Nukleobasenquartetts (**6a**) und (**6b**). Die genaue Struktur im Festkörper, ob die gezeigte U-Form oder die durch Rotation gebildete Z-Form, hängt von den Aminliganden der $(A\text{-}NI)_2$ verbrückenden $trans\text{-}a_2Pt^{2+}$ -Einheit ab (siehe folgende Erläuterungen). In Lösung liegen beide Formen im Gleichgewicht miteinander vor.

Röntgenstrukturanalysen von (6a) und (6b): Durch Umkristallisation aus D₂O lassen sich geeignete Einkristalle für eine Bestimmung der Festkörperstruktur von (6a) gewinnen. **Bild 39** zeigt das Ergebnis.

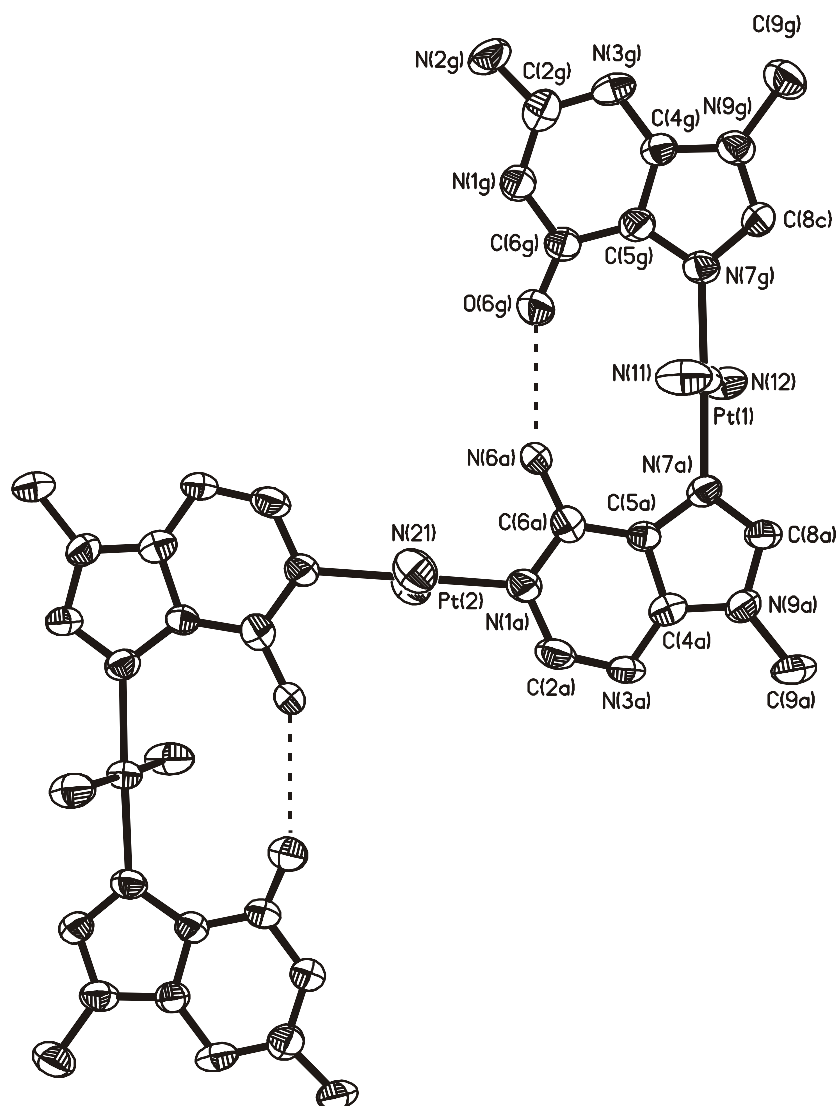


Bild 39: Kation des „offenen“ A₂-G₂-Quartetts (6a) mit Numerierungsschema.

Das zweite Pt(II)-Zentrum koordiniert linear verbrückend an die beiden A-N1-Positionen. Die Koordinationsgeometrie der drei Pt(II)-Einheiten ist quadratisch-planar. Das Kation ist zentrosymmetrisch mit Pt(2) im Inversionszentrum. Es nimmt somit eine Z-Form ein, wie dies auch zu erwarten ist, da in der entsprechenden U-Form die äquivalenten exozyklischen Gruppen der 9-MeGH-Liganden einen abstoßenden Effekt aufeinander ausüben (siehe **Bild 38**). Konsequenterweise sind die beiden Adeninebenen koplanar. Es treten keine

nennenswerten Abweichungen bei den Bindungslängen oder -winkeln auf. **Tabelle 19** enthält eine Auswahl der wichtigsten Kristalldaten von (**6a**).

Die Röntgenstrukturanalyse des entsprechenden Methylamin-Komplexes (**6b**) liefert etwas überraschend ein anderes Resultat. In **Bild 40** sind die beiden kristallographisch unabhängigen Kationen abgebildet.

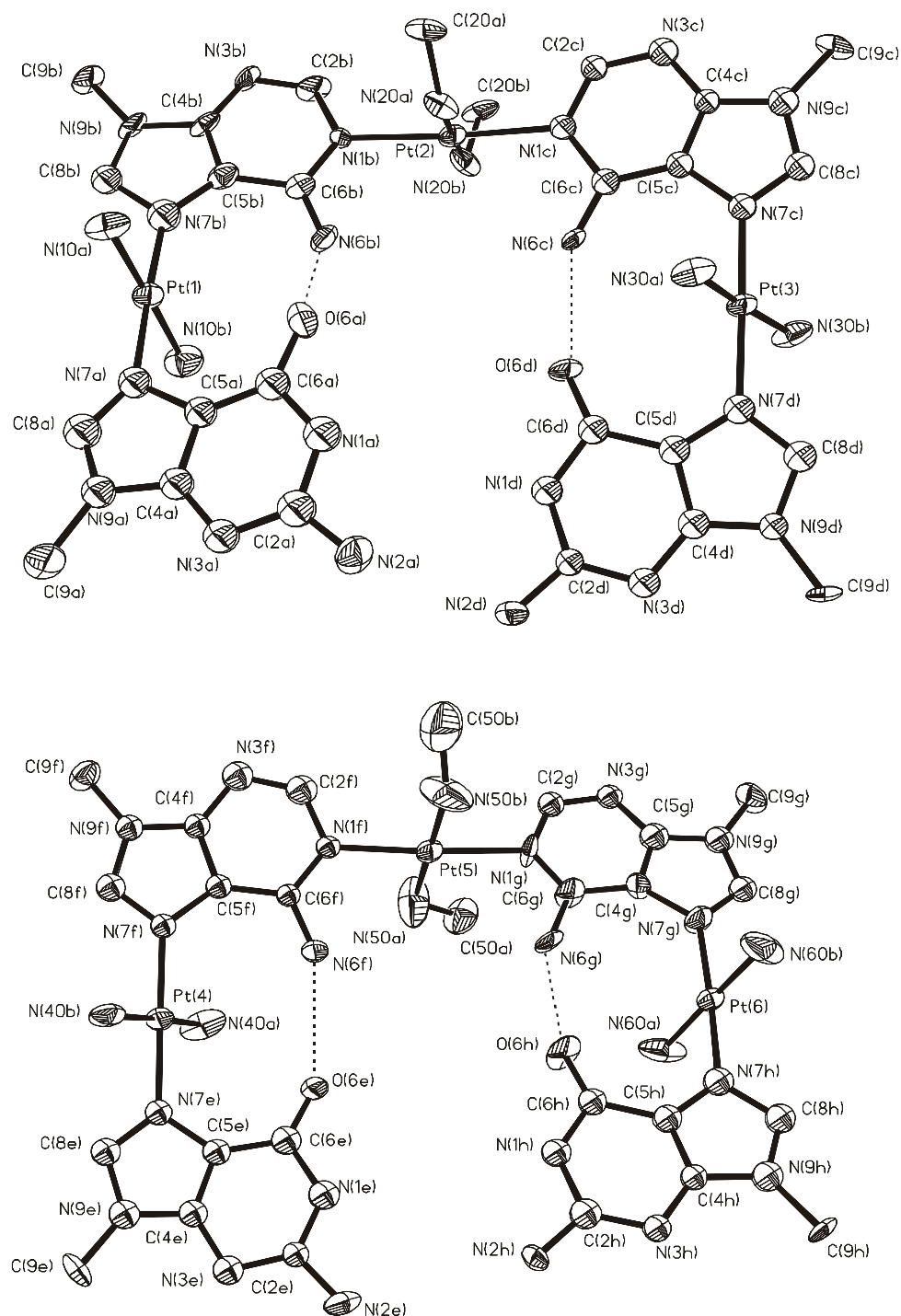


Bild 40: Darstellung der beiden kristallographisch unabhängigen Kationen des zweiten „offenen“ A_2-G_2 -Quartetts (**6b**).

Beide Kationen kristallisieren in der U-Form. Als Grund hierfür sind möglicherweise die Methylgruppen der Methylaminliganden an Pt(2) bzw. Pt(5) anzusehen. Nur in den abgebildeten Konformationen minimiert sich die Abstoßung zwischen den sterisch anspruchsvollen CH₃- und exozyklischen A-NH₂-Gruppen. Jedes der sechs Pt(II)-Zentren hat eine quadratisch-planare Koordinationsgeometrie. **Tabelle 19** enthält ebenfalls eine Auswahl der entsprechenden kristallographischen Details von **(6b)**.

In beiden Verbindungen bleibt die *Kopf-Kopf*-Anordnung der Adenin-Guanin-Einheiten erhalten. Die Abstände der intramolekularen Wasserstoffbrücken zwischen den exozyklischen Gruppen (siehe Abschnitte 2 und 3) betragen 2.79(1) Å in **(6a)** und 2.90(1) Å [O(6a)-N(6b)], 2.77(1) Å [O(6d)-N(6c)] sowie 2.91(1) Å [O(6e)-N(6f)], 2.72(1) Å [O(6h)-N(6g)] in **(6b)**. Ebenso sind die Pt-N1- und Pt-N7-Vektoren weiterhin annähernd orthogonal zueinander. Es treten Winkel von 85.4(3)° in **(6a)** und 80.8(4)° [Adenin (c)] bis 91.6(4)° [Adenin (f)] in **(6b)** auf. Die Variabilität in Komplex **(6b)** lässt sich auf die „Weichheit“ der externen C5-N7-Pt- bzw. C8-N7-Pt-Winkel sowie die Wechselwirkungen der exozyklischen Gruppen der Purine zurückführen.⁶⁰ Während das Kation von **(6a)** annähernd planar ist, sieht die Struktur der Kationen **(6b)** von der Seite betrachtet einer leicht geöffneten Schere ähnlich. **Bild 41** verdeutlicht diesen Sachverhalt.

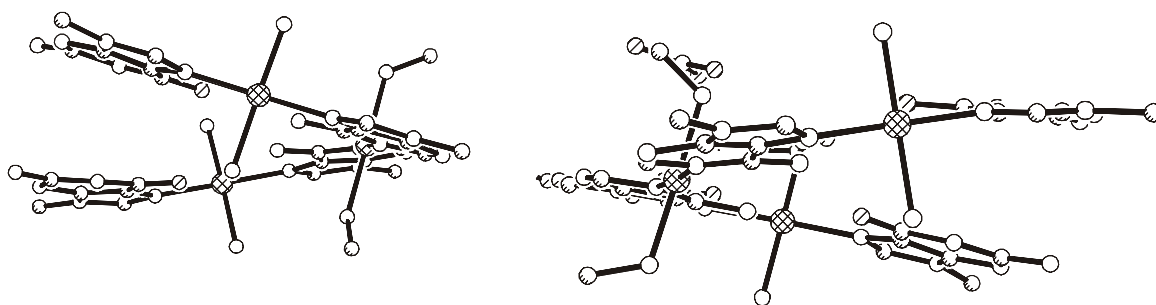


Bild 41: Seitenansicht der beiden unabhängigen Kationen von Komplex **(6b)**. Der Übersicht halber sind die Numerierungen und intramolekularen Wechselwirkungen nicht eingezeichnet.

Die Adenin- und Guaninebenen [gebunden an Pt(1) und Pt(3)] bilden einen kleinen Diederwinkel von 13.3(4)° bzw. 6.5(4)°, wohingegen die beiden Adeninliganden um 17.2(4)° gegeneinander verdrillt sind. Für das zweite Kation liegen die korrespondierenden Werte bei 5.7(5), 2.4(5) und 20.9(4)°. Desweiteren existieren noch zahlreiche signifikante intermolekulare Kontakte zwischen den Kationen und verschiedenen Sauerstoffatomen der

Nitrat-Anionen und des Kristallwassers. Die intermetallischen Abstände vermitteln einen ersten Eindruck der möglichen Dimension des gewünschten Makrozyklus.

Tabelle 19: Vergleich der kristallographischen Daten von **(6a)** und **(6b)**.

	(6a)	(6b)
Asymmetrische Einheit	$C_{12}H_{33}N_{16}O_{15}Pt_{1.5}$	$C_{52}H_{125}N_{64}O_{52.5}Pt_6$
Summenformel	$C_{24}H_{66}N_{32}O_{30}Pt_3$	$C_{26}H_{62.5}N_{32}O_{26.25}Pt_3$
Farbe und Aussehen	farblose Kuben	farblose Kuben
Kristallsystem	triklin	triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
Dimension der Einheitszelle	$a = 11.350(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 66.69(3)^\circ$ $b = 11.445(2) \text{ \AA}$ $\beta = 70.01(3)^\circ$ $c = 13.569(3) \text{ \AA}$ $\gamma = 63.99(3)^\circ$	$a = 15.161(3) \text{ \AA}$ $\alpha = 85.89(3)^\circ$ $b = 16.085(3) \text{ \AA}$ $\beta = 74.96(3)^\circ$ $c = 24.972(3) \text{ \AA}$ $\gamma = 75.39(3)^\circ$
Volumen	$1424.2(5) \text{ \AA}^3$	$5690.9(19) \text{ \AA}^3$
Z	2	2
Molmasse	$934.18 \text{ g mol}^{-1}$	$1152.52 \text{ g mol}^{-1}$
Dichte (ber.)	2.178 g cm^{-3}	2.135 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	7.465 mm^{-1}	7.466 mm^{-1}
F(000)	908	3546
R-Werte (beob. Daten)	$R_1 = 0.0392$; $wR_2 = 0.0662$	$R_1 = 0.0608$; $wR_2 = 0.1037$

Ausgewählte Bindungslängen, interatomare Abstände [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] von **(6a)**

Pt(1)-N(7a)	2.013(7)	N(7a)-Pt(1)-N(7g)	178.5(3)
Pt(1)-N(7g)	2.011(7)	N(7a)-Pt(1)-N(11)	89.8(3)
Pt(1)-N(11)	2.040(8)	N(11)-Pt(1)-N(12)	178.5(3)
Pt(1)-N(12)	2.033(8)	N(7g)-Pt(1)-N(12)	90.9(3)
Pt(2)-N(1a)	2.018(8)	N(1a)-Pt(2)-N(1a) ^a	180.0
Pt(2)-N(21)	2.068(8)	N(1a)-Pt(2)-N(21)	89.9(3)
		N(21)-Pt(2)-N(21) ^a	180.0
		N(1a)-Pt(2)-N(21) ^a	90.1(3)

Symmetrieoperation: ^a $-x+1, -y-1, -z+1$

Ausgewählte Bindungslängen, interatomare Abstände [Å] und Bindungswinkel [°] von **(6b)**

Pt(1)-N(7b)	1.98(1)	N(7b)-Pt(1)-N(10a)	88.8(4)
Pt(1)-N(10a)	2.01(1)	N(7b)-Pt(1)-N(7a)	177.7(4)
Pt(1)-N(7a)	2.01(1)	N(10a)-Pt(1)-N(7a)	91.2(4)
Pt(1)-N(10b)	2.06(1)	N(10a)-Pt(1)-N(10b)	178.7(4)
Pt(2)-N(1c)	2.050(9)	N(7a)-Pt(1)-N(10b)	89.3(4)
Pt(2)-N(1b)	2.077(9)	N(1c)-Pt(2)-N(1b)	175.7(4)
Pt(2)-N(20a)	2.08(1)	N(1b)-Pt(2)-N(20a)	89.3(4)
Pt(2)-N(20b)	2.09(1)	N(1c)-Pt(2)-N(20b)	91.2(4)
Pt(3)-N(7c)	1.979(9)	N(1b)-Pt(2)-N(20b)	92.0(4)
Pt(3)-N(7d)	2.01(1)	N(20a)-Pt(2)-N(20b)	178.5(4)
Pt(3)-N(30b)	2.08(1)	N(7c)-Pt(3)-N(7d)	178.2(4)
Pt(3)-N(30a)	2.09(1)	N(7c)-Pt(3)-N(30b)	88.4(4)
Pt(4)-N(7e)	1.98(1)	N(7d)-Pt(3)-N(30b)	90.8(4)
Pt(4)-N(7f)	1.98(1)	N(7c)-Pt(3)-N(30a)	91.3(4)
Pt(4)-N(40b)	2.024(9)	N(30b)-Pt(3)-N(30a)	176.5(4)
Pt(4)-N(40a)	2.060(9)	N(7e)-Pt(4)-N(7f)	178.8(4)
Pt(5)-N(1f)	2.048(9)	N(7e)-Pt(4)-N(40b)	88.3(4)
Pt(5)-N(50a)	2.05(1)	N(7f)-Pt(4)-N(40b)	91.6(4)
Pt(5)-N(1g)	2.053(8)	N(7e)-Pt(4)-N(40a)	90.2(4)
Pt(5)-N(50b)	2.10(1)	N(40b)-Pt(4)-N(40a)	176.0(5)
Pt(6)-N(7h)	1.97(1)	N(1f)-Pt(5)-N(50a)	87.4(4)
Pt(6)-N(60b)	1.98(1)	N(1f)-Pt(5)-N(1g)	175.4(4)
Pt(6)-N(7g)	2.01(1)	N(50a)-Pt(5)-N(1g)	91.7(5)
Pt(6)-N(60a)	2.10(1)	N(1f)-Pt(5)-N(50b)	92.2(5)
		N(50a)-Pt(5)-N(50b)	179.2(7)
Pt(1)-Pt(2)	6.477(2)	N(7h)-Pt(6)-N(60b)	92.0(5)
Pt(2)-Pt(3)	6.401(2)	N(7h)-Pt(6)-N(7g)	177.1(4)
Pt(1)-Pt(3)	10.427(3)	N(60b)-Pt(6)-N(7g)	88.4(5)
Pt(4)-Pt(5)	6.471(2)	N(7h)-Pt(6)-N(60a)	88.2(4)
Pt(5)-Pt(6)	6.466(2)	N(60b)-Pt(6)-N(60a)	178.5(6)
Pt(4)-Pt(6)	10.850(3)		

NMR-Spektroskopie: Die ^1H - und ^{195}Pt -NMR spektroskopischen Untersuchungen in D_2O zeigen bei 25 °C für beide $\text{A}_2\text{-G}_2$ -Quartetts (**6a**) und (**6b**) deutlich die Existenz zweier rotamerer Formen [**Bild 32** unten links Z-Form (*transoid*) und **Bild 38** U-Form (*cisoid*)]. In **Bild 42** sind die entsprechenden Spektren abgebildet. Die Zuordnung der Signale erfolgt unter Zuhilfenahme der ^1H - ^1H -NOESY-Spektren.

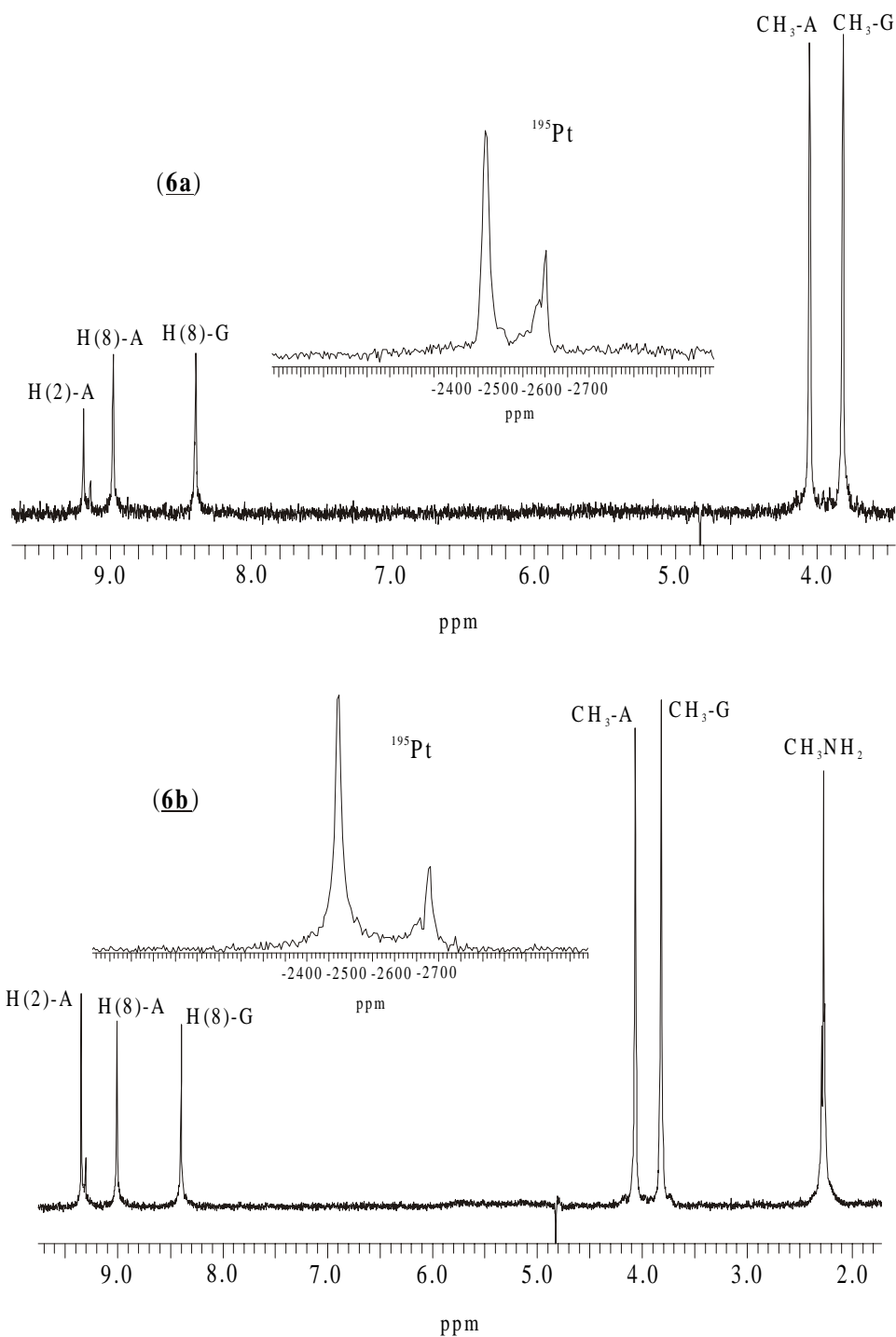


Bild 42: ^1H - und ^{195}Pt -NMR-Spektren der Komplexe (**6a**) und (**6b**) in D_2O (0.02 M) bei 25 °C.

In den ^{195}Pt -Spektren sind jeweils drei Signale bei -2466 , -2587 und -2602 ppm für **(6a)** sowie -2474 , -2659 und -2681 ppm für **(6b)** mit einem Verhältnis von 2:0.2:0.8 zu beobachten. Alle Resonanzen sprechen wie erwartet für eine PtN_4 -Koordinationskugel.¹⁷⁹ Eine Betrachtung der Röntgenstrukturen der Quartetts (**Bild 39** und **40**) verdeutlicht, dass zwei verschiedene Pt(II)-Zentren in **(6a)** [analoges gilt für **(6b)**] vorhanden sind. Einerseits gibt es die beiden äquivalenten A-N7-Pt-N7-G-Einheiten, denen folglich das intensive Signal im tiefen Feld zuzuordnen ist. Die geringere Basizität dieser beiden N7-Positionen im Vergleich zu den A-N1-Stickstoffen, was zu einer größeren Abschirmung des entsprechenden Platins führt, unterstützt diese Theorie. Folglich erzeugt das verbrückende A-N1-Pt-N1-A-Zentrum die beiden verbleibenden Resonanzen. Aufgrund der gehinderten Rotation bei $25\text{ }^\circ\text{C}$ um eben diese Bindungen sind zwei getrennte Signale zu beobachten, die den verschiedenen rotameren Formen (U oder Z) zuzuordnen sind. Im Vergleich zu **(6a)** treten die chemischen Verschiebungen dieser Resonanzen bei dem analogen Methylamin-Komplex **(6b)** um -80 ppm bei höherem Feld auf. Dies lässt sich wie schon bei den diplatinieren A-G-Basenpaaren aus Abschnitt 3 durch die positiven induktiven Effekte der zusätzlichen Methylgruppen erklären, welche eine größere Abschirmung des benachbarten Pt(II)-Zentrums erzeugen.

Eine Aufspaltung der korrespondierenden H(2)-A-Signale tritt auch in den ^1H -NMR-Spektren auf (siehe **Bild 42**). **Tabelle 20** enthält eine Auflistung der chemischen Verschiebungen der Resonanzen von **(6a)** und **(6b)** in D_2O .

Tabelle 20: Chemische Verschiebungen [ppm] der ^1H -NMR-Resonanzen der Komplexe **(6a)** und **(6b)** in D_2O ($25\text{ }^\circ\text{C}$; 0.02 M). Zu Vergleichszwecken sind die entsprechenden Verschiebungen des Eduktkomplexes **(2)**⁴⁹ mitaufgeführt.

Komplex	H(2)-A	H(8)-A	H(8)-G	CH ₃ -A	CH ₃ -G	CH ₃ NH ₂	pD
(2)	8.46 (s)	8.84 (s)	8.36 (s)	3.98 (s)	3.79 (s)	-	3.9
(6a)	9.19, 9.14 (s, 4:1)	8.98 (s)	8.39 (s)	4.05 (s)	3.81 (s)	-	6.2
(6b)	9.35, 9.31 (s, 4:1)	9.01 (s)	8.40 (s)	4.07 (s)	3.82 (s)	2.27 (s)	6.1

Die Verbrückung der beiden A-N1-Positionen führt im ^1H -NMR-Spektrum zu einem Tieffeldshift von 0.68 bzw. 0.73 ppm für das H(2)-A-Signal in **(6a)**, welches wie in **(6b)** eine Aufspaltung in zwei Singulets mit einem Intensitätsverhältnis von 4:1 zeigt. Der zusätzliche Shift von 0.17 bzw. 0.16 ppm zu tiefem Feld in **(6b)** ist wieder auf die hydrophoben

Wechselwirkungen der Methylgruppen mit den aromatischen Ringsystemen der Adeninliganden zurückzuführen (siehe Abschnitt 3). Die übrigen Resonanzen erfahren nur geringe Tieffeldverschiebungen [H(8)-A 0.14 ppm (**6a**), 0.17 ppm (**6b**)]. Abschließend bleibt jetzt noch die Frage zu klären, welche der beiden rotameren Formen in Lösung dominiert. Die Lösung dieses Problems ermöglichen genauere Untersuchungen zur Kinetik und Thermodynamik des Rotationsverhaltens von (**6b**).

Ermittlung kinetischer und thermodynamischer Größen der Rotamerenverteilung von (6b**) mittels ^1H -NMR-Spektroskopie:** Da die Einstellung des Rotationsgleichgewichtes bei 25 °C bezogen auf die ^1H -NMR-Zeitskala langsam ist, sind die getrennten Signale der beiden Formen beobachtbar und die Änderung der Intensitäten eignen sich zur Bestimmung der kinetischen und thermodynamischen Daten dieser Reaktion. Wie die Röntgenstrukturanalyse von (**6b**) zeigt, liegt das „offene“ $\text{A}_2\text{-G}_2$ -Quartett im Festkörper im sogenannten U-Konformer vor. Daher sind die Signale im ^1H -NMR-Spektrum direkt nach Auflösung der Kristalle in D_2O *eindeutig* dieser Form zuzuordnen, vorausgesetzt die Reaktion ist nicht innerhalb weniger Sekunden abgeschlossen. Dies lässt sich aber durch Vergleich mit einem Referenzspektrum, welches nach einer Stunde aufgenommen wird, widerlegen, da letzteres die in **Tabelle 20** beschriebene Signalaufspaltung zeigt. **Bild 43** dokumentiert den zeitlichen Verlauf der Gleichgewichtseinstellung zwischen den Rotameren.

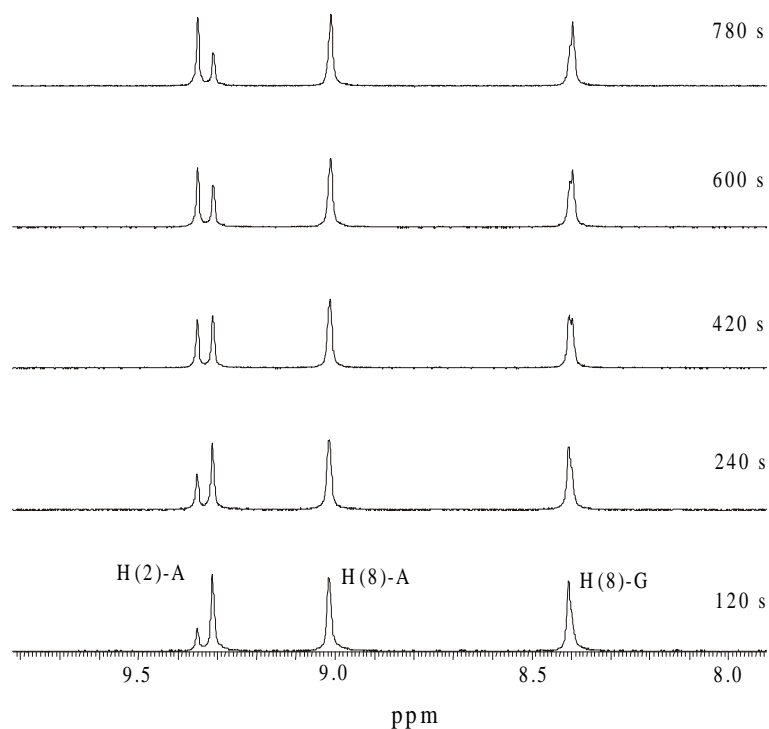


Bild 43: Aromatischer Bereich der ^1H -NMR-Spektren von (**6b**) in D_2O nach 120, 240, 420, 600 und 780 s bei $T = 288\text{ K}$.

Im ersten Spektrum nach 120 s liegt das Intensitätsverhältnis der beiden Singulets des H(2)-A-Protons bei ca. 1:4 für 9.35:9.31 ppm. Nach 2400 s (nicht gezeigt) ist der Gleichgewichtszustand erreicht und die Intensitäten der beiden Konformerensignale haben das in **Tabelle 20** erwähnte Verhältnis von 4:1 erreicht. Folglich ist die Resonanz bei 9.35 ppm *eindeutig der im Gleichgewicht dominierenden Z-Form* zuzuordnen, da das Signal bei 9.31 ppm von der U-Form stammt, wie sie aus den Kristallen vorgegeben ist (siehe oben). Für Komplex (**6a**) ist eine analoge Verteilung anzunehmen, da die ^1H - und ^{195}Pt -NMR-Spektren die gleichen Aufspaltungen zeigen.

Die Integration der H(2)-A-Singulets für das Z- bzw. U-Konformer liefert die prozentuale Verteilung der Spezies zueinander. Für Komplex (**6b**) ergeben sich in D_2O bei $T = 288\text{ K}$ die in **Bild 44** dargestellten Konzentrationstransienten:

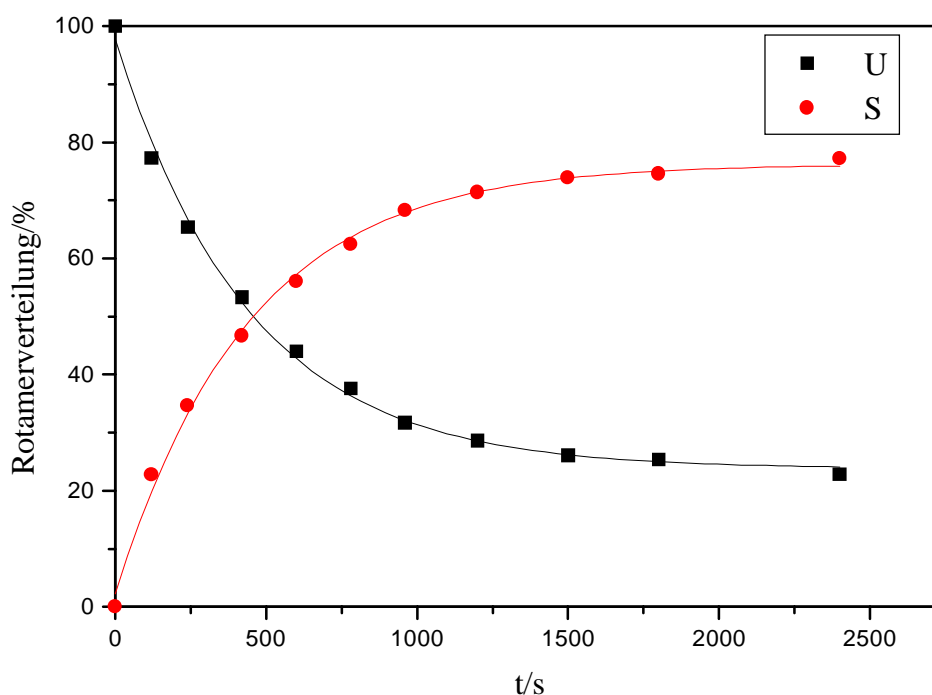
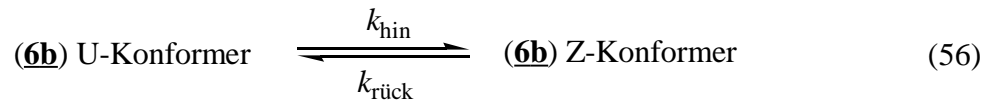


Bild 44: Auftragung der im ^1H -NMR-Spektrum (D_2O , 400 MHz) integrierten Flächen der beiden verschiedenen Konformere von (**6b**) gegen die Zeit bei $T = 288\text{ K}$.

Die Anpassung der Kurven an die Datenpunkte ist exzellent. Analoge Messungen und Auswertungen lassen sich für $T = 280, 295$ und 303 K durchführen. Bei der untersuchten Rotation handelt es sich um ein Gleichgewicht, das bezüglich Hin- und Rückreaktion einem

Geschwindigkeitsgesetz erster Ordnung folgt. Gleichung (56) verdeutlicht diesen Sachverhalt und definiert gleichzeitig die Geschwindigkeitskonstanten:



Die exakte Auswertung berücksichtigt den Einfluss der Rückreaktion bei der Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten. Nach Gleichung (57) ist aus der Steigung der sich ergebenden Gerade bei der Auftragung des linken logarithmischen Ausdrucks gegen die Zeit die Summe der beiden Konstanten k_{hin} und $k_{\text{rück}}$ zugänglich:¹⁸⁹

$$\ln \left(\frac{c_t - c_{\text{eq}}}{c_0 - c_{\text{eq}}} \right) = -(k_{\text{hin}} + k_{\text{rück}}) \cdot t \quad (57)$$

Hierbei bedeuten: c_t = Konzentration [%] des U-Konformers zum Zeitpunkt t
 c_{eq} = Konzentration [%] des U-Konformers im Gleichgewicht
 c_0 = Konzentration [%] des U-Konformers zum Zeitpunkt $t = 0$ s
 $k_{\text{hin}}, k_{\text{rück}}$ = in Gl. (56) definiert
 t = Zeit [s]

Für die Gleichgewichtskonstante der Rotation gilt in diesem Fall [Gl. (58)]:

$$K = \frac{k_{\text{hin}}}{k_{\text{rück}}} = \frac{[\text{Z}]}{[\text{U}]} \quad (58)$$

Diese dimensionslose Gleichgewichtskonstante K lässt sich aus dem Verhältnis $[\text{Z}(\%)]/[\text{U}(\%)]$ bei $t = \infty$ bestimmen [Gl. (58)]. Somit stehen für jede individuelle Temperatur zwei Gleichungen mit zwei unbekanntem Größen zur Verfügung und nun sind die gesuchten Geschwindigkeitskonstanten berechenbar. **Bild 45** zeigt beispielhaft die mittels linearer Regression erhaltene Gerade für die Auswertung von Gl. (57) bei $T = 288$ K.

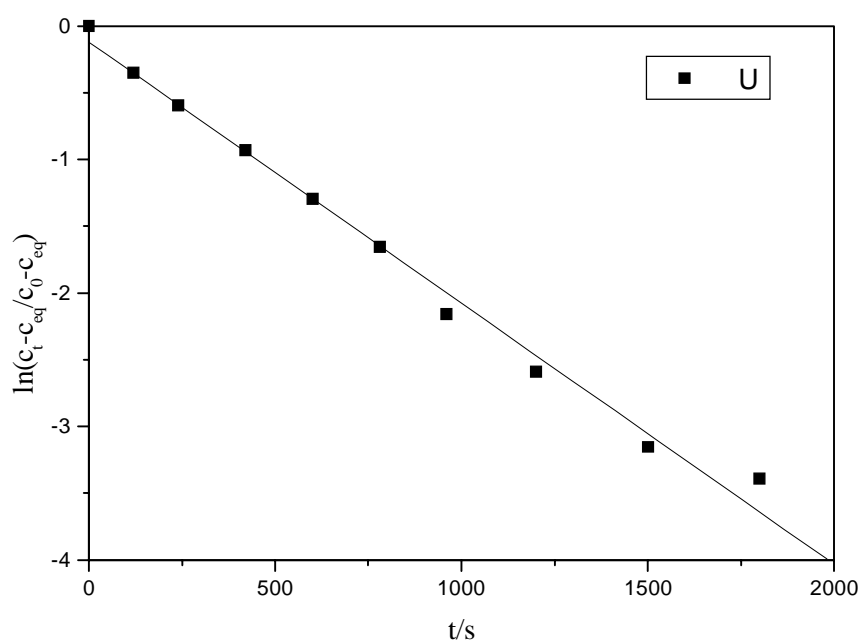


Bild 45: Auswertung von Gl. (57) für die Daten der Rotation des Komplexes (**6b**) in D_2O bei $T = 288$ K. Für die Steigung m ergibt sich durch lineare Regression ein Wert von $m = -1.95 \cdot 10^{-3} \pm 7.0 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$.

In **Tabelle 21** sind sämtliche analog ausgewertete kinetischen Daten für die vier verschiedenen Temperaturen zusammengestellt.

Tabelle 21: Geschwindigkeitskonstanten k_{hin} und $k_{\text{rück}}$ [s^{-1}] sowie dimensionslose Gleichgewichtskonstanten K für die Rotation des „offenen“ A_2 - G_2 -Quartetts (**6b**) in D_2O .

T [K]	k_{hin} [s^{-1}] ^a	$k_{\text{rück}}$ [s^{-1}] ^a	K
280	$2.62 \cdot 10^{-4} \pm 1.01 \cdot 10^{-5}$	$9.65 \cdot 10^{-5} \pm 3.71 \cdot 10^{-6}$	2.72
288	$1.51 \cdot 10^{-3} \pm 5.40 \cdot 10^{-5}$	$4.44 \cdot 10^{-4} \pm 1.60 \cdot 10^{-5}$	3.39
295	$4.34 \cdot 10^{-3} \pm 3.00 \cdot 10^{-4}$	$1.19 \cdot 10^{-3} \pm 8.20 \cdot 10^{-5}$	3.65
303	$2.04 \cdot 10^{-2} \pm 2.10 \cdot 10^{-3}$	$4.47 \cdot 10^{-3} \pm 4.50 \cdot 10^{-4}$	4.56

^aDie Fehlergrenzen entsprechen dem einfachen Fehler der Steigung der linearen Regression.

Aus den in **Tabelle 21** aufgelisteten Werten lassen sich jetzt eine Reihe weiterer wichtiger thermodynamischer und kinetischer Daten bestimmen. Die Gleichgewichtskonstante K hängt wie in Gleichung (59) gezeigt mit der molaren Freien Standard-Reaktionsenthalpie zusammen:

$$\Delta_r G^\circ = -RT \ln K \quad (59)$$

Die *van 't Hoffsche Reaktionsisochore* in Gl. (60)¹⁸⁹ beschreibt die Abhängigkeit der dimensionslosen Gleichgewichtskonstanten von der Temperatur. Aus einer Auftragung von $\ln K$ gegen $1/T$ ist folglich die molare Standard-Reaktionsenthalpie $\Delta_r H^\circ$ aus der Steigung der Geraden (vorausgesetzt $\Delta_r H^\circ$ ist in dem untersuchten Temperaturbereich konstant) zugänglich:

$$d \ln K / d(1/T) = - \Delta_r H^\circ / R \quad (60)$$

Kombination der Werte aus den Gl. (59) und (60) mit Gleichung (61) ermöglicht anschließend die Bestimmung der molaren Standard-Reaktionsentropie $\Delta_r S^\circ$:

$$\Delta_r G^\circ = \Delta_r H^\circ - T \Delta_r S^\circ \quad (61)$$

Bild 46 zeigt die Auftragung gemäß Gl. (60) zur Ermittlung von $\Delta_r H^\circ$.

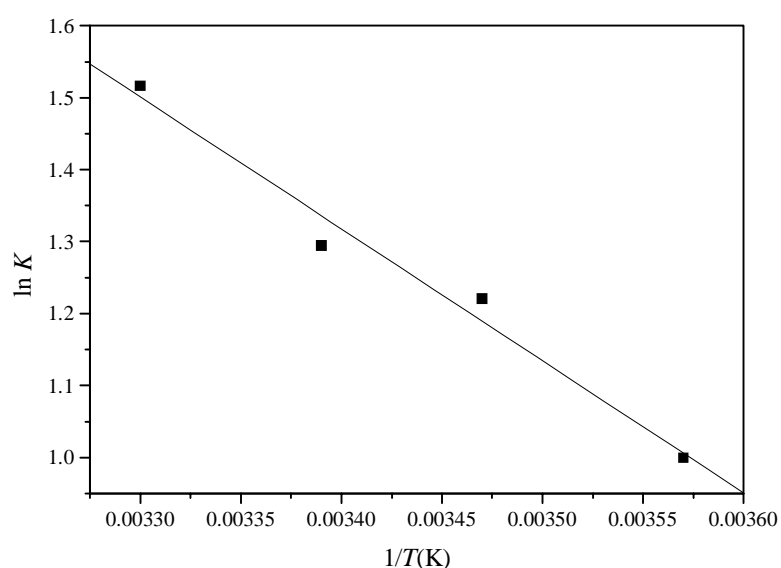


Bild 46: Auftragung von $\ln K$ gegen $1/T$ gemäß Gl. (60) zur Bestimmung der molaren Standard-Reaktionsenthalpie $\Delta_r H^\circ$ der Rotation von **(6b)** in wässriger Lösung.

Die Steigung ergibt einen Wert von $m = -1833.71 \pm 193.65$ K. Daraus folgt: $\Delta_r H^\circ = 15.25$ kJ mol⁻¹ ± 1.61 kJ mol⁻¹. **Tabelle 22** enthält eine Auflistung aller thermodynamischen Daten der Rotationsreaktion von Komplex (**6b**) in D₂O.

Tabelle 22: Aufstellung der ermittelten thermodynamischen Daten $\Delta_r G^\circ$, $\Delta_r H^\circ$ und $\Delta_r S^\circ$ der Rotation des „offenen“ A₂-G₂-Quartetts (**6b**) in D₂O.

T [K]	$\Delta_r G^\circ$ [kJ mol ⁻¹] ^a	$\Delta_r H^\circ$ [kJ mol ⁻¹] ^b	$\Delta_r S^\circ$ [J K ⁻¹ mol ⁻¹] ^c
280	-2.33	15.25 \pm 1.61	62.77 \pm 5.75
288	-2.92	15.25 \pm 1.61	63.07 \pm 5.60
295	-3.18	15.25 \pm 1.61	62.46 \pm 5.45
303	-3.82	15.25 \pm 1.61	62.92 \pm 5.31

^a Berechnet laut Gl. (59). ^b Ermittelt aus der Steigung der Geraden gemäß Gl (60). ^c Berechnet mit Gl. (61). Die Fehler lassen sich nach dem Gauss'schen Fehlerfortpflanzungsgesetz berechnen.

Für $\Delta_r S^\circ$ ergibt sich aus den einzelnen Daten der Spalte 4 in **Tabelle 22** ein Mittelwert von $\Delta_r S^\circ = 62.81 \pm 0.39$ J K⁻¹ mol⁻¹. Die Fehlergrenze entspricht dem dreifachen Standardfehler (3σ) des arithmetischen Mittels.

Die thermodynamischen Werte stehen im Einklang mit der zuvor getroffenen Feststellung, wonach das Z-Konformer das bevorzugte Rotamer in wässriger Lösung (genauer D₂O) ist ($\Delta_r G^\circ$ immer < 0). Mit einer Enthalpieänderung von 15.246 kJ mol⁻¹ verläuft die beschriebene Reaktion endotherm, so dass das Gleichgewicht bei höherer Temperatur weiter auf die Seite der Z-Form verschoben wird (siehe Spalte 4 in **Tabelle 21**). Ein Vergleich dieser Daten mit den entsprechenden Werten für die Rotation des *Kopf-Kopf*-Isomers des *trans*-[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeC-N3)₂]²⁺-Komplexes^{85,190} zeigt einige interessante Details auf. Die hier bestimmten Freien molaren Standard-Reaktionsenthalpien $\Delta_r G^\circ$ sind um ca. 20% größer und $\Delta_r H^\circ$ und $\Delta_r S^\circ$ nehmen für (**6b**) jeweils doppelt so große Werte an. Dies ist nicht weiter verwunderlich, denn das wesentlich größere A₂-G₂-Quartett sollte für die Rotation auch mehr Energie ($\Delta_r H^\circ$) benötigen. Auf der anderen Seite folgt durch die Konformationsänderung von U zu Z auch eine größere Entropieänderung.

Für die Temperaturabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit gilt sehr häufig die Arrhenius-Gleichung [Gl. (62)]:

$$\ln k = \ln A - E_a / RT \quad (62)$$

Allgemein ist die Aktivierungsenergie [bei $E_a \neq f(T)$] wie in Gleichung (63) definiert:

$$E_a = -R \, d \ln k / d (1/T) \quad (63)$$

Sie ermöglicht die Bestimmung von E_a bei einer beliebigen Temperatur aus der Steigung der Auftragung von $\ln k$ gegen $1/T$, auch wenn keine Gerade erhalten wird. Für die vorliegende Reaktion trifft aber Gl. (62) zu und mit Hilfe der Konstanten aus **Tabelle 21** lassen sich folglich durch Auftragung von $\ln k_{\text{hin}}$ gegen $1/T$ der Häufigkeitsfaktor A und die Aktivierungsenergie E_a bestimmen (A aus dem Ordinatenabschnitt und E_a aus der Steigung m). **Bild 47** zeigt die erhaltene Gerade.

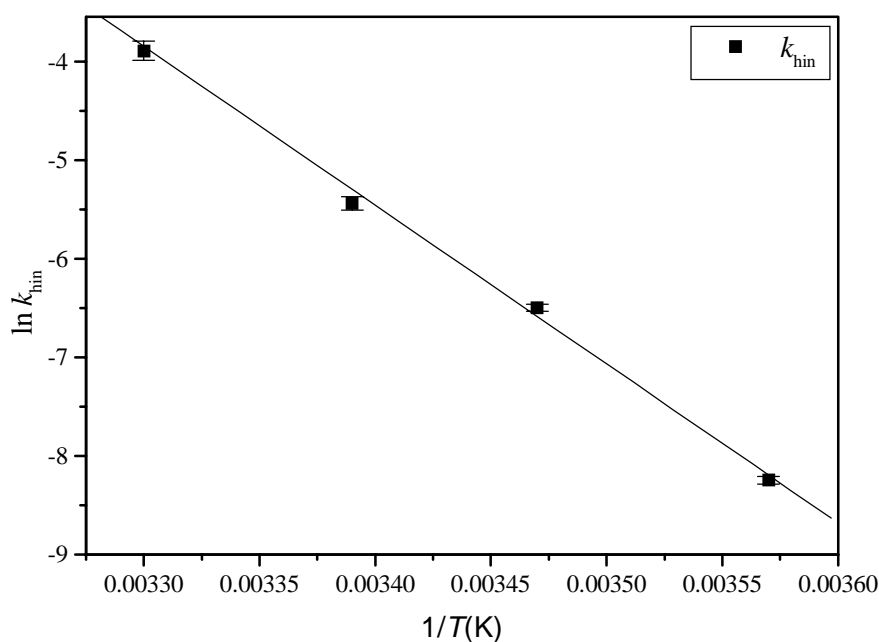


Bild 47: Auftragung von $\ln k$ gegen $1/T$ zur Bestimmung des Häufigkeitsfaktors A und der Aktivierungsenergie E_a der Rotation des „offenen“ A_2 - G_2 -Quartetts (**6b**) in D_2O . Für die Steigung m ergibt sich: $m = -16124 \pm 778 \text{ K}$ und für den Ordinatenabschnitt b : $b = 49.36$.^{vii}

^{vii} Der Fehler der Extrapolation der linearen Regression führt zu sehr hohen Fehlergrenzen für A .

Die Anpassung an die Punkte ist hervorragend. Aus den Daten der linearen Regression lassen sich nun folgende Werte berechnen: $E_a = 134.05 \pm 6.47 \text{ kJ mol}^{-1}$ und $A = 2.75 \cdot 10^{21} \text{ s}^{-1}$.

Abschließend ist noch die Ermittlung der Eyringschen Aktivierungsparameter möglich. Sie stehen laut Gl. (64)¹⁹¹ mit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k in folgendem Zusammenhang (mit h - Plancksche-Konstante und k_B - Boltzmann-Konstante):

$$\ln(k \cdot h / T \cdot k_B) = -\Delta_r H^\ddagger / R \cdot 1/T + \Delta_r S^\ddagger / R \quad (64)$$

Anschließend ist $\Delta_r G^\ddagger$ über Gl. (61) zugänglich. **Bild 48** zeigt die erhaltene Gerade bei der Durchführung der Auftragung aus Gl. (64).

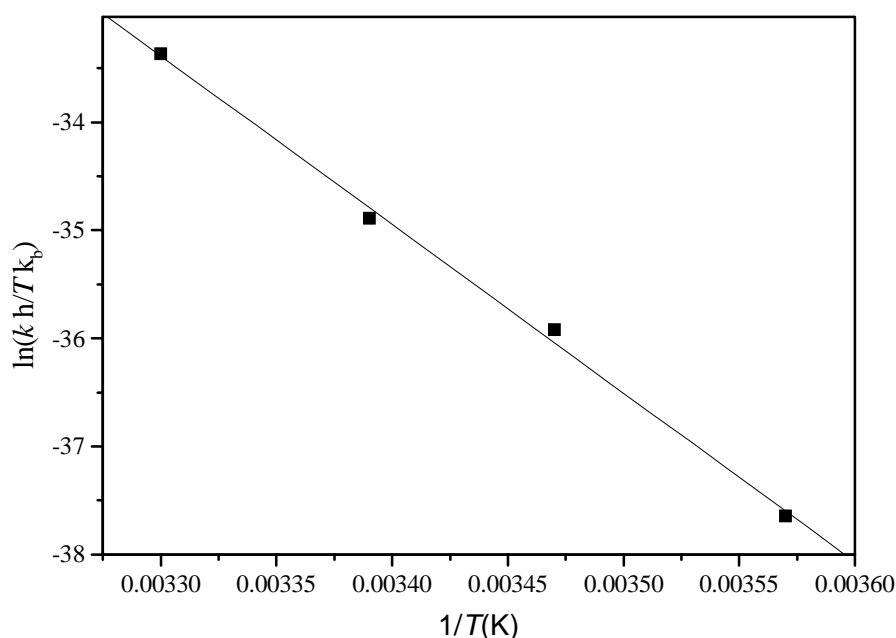


Bild 48: Auftragung gemäß Gl. (64) zur Bestimmung der Eyringschen Aktivierungsparameter der Rotation von (**6b**) in D_2O . Für die Steigung m und den Ordinatenabschnitt b ergeben sich: $m = -15602 \pm 571 \text{ K}$ und $b = 18.10 \pm 1.96$.

Wieder ist die Anpassung der Geraden an die Punkte exzellent. Für die Eyringschen Aktivierungsparameter ergeben sich folgende Werte: $\Delta_r H^\ddagger = 129.72 \pm 4.75 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta_r S^\ddagger = 150.48 \pm 16.45 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ und $\Delta_r G^\ddagger(295 \text{ K}) = 85.33 \pm 6.79 \text{ kJ mol}^{-1}$.

Die hohe freie Aktivierungsenthalpie $\Delta_r G^\ddagger$ deutet auf einen kinetisch langsamen Prozess hin. Verglichen mit der Aktivierungsenergie der Isomerisierungsreaktion des *trans*-

$[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-N3})_2]^{2+}$ -Komplexes¹⁹⁰ ($E_a = 186.63 \pm 22.7 \text{ kJ mol}^{-1}$) lässt sich (**6b**) ($E_a = 134.05 \pm 6.47 \text{ kJ mol}^{-1}$) im thermodynamischen Sinne „leichter“ drehen. Diese Tatsache ist auf die verschiedenen intramolekularen Wechselwirkungen der beiden Komplexe während der Rotation zurückzuführen. Die Bis-Cytosin-Verbindung kann intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen den exozyklischen Carbonylgruppen und den Methylaminliganden ausbilden, wohingegen in (**6b**) eine sterische Abstoßung der A-NH₂- und Methylamingruppen vorherrscht.

Eine analoge Untersuchung des Rotationsverhaltens von (**6b**) in DMSO-*d*6 zeigt, dass auch hier die Z-Form dominiert. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu der entsprechenden Analyse des *trans*- $[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-N3})_2]^{2+}$ -Komplexes, der beim Übergang von D₂O zu DMSO-*d*6 eine Umkehrung der Konformerenverteilung zeigt.¹⁹⁰ Die ermittelten Daten bei $T = 291 \text{ K}$ sind: $K = 2.57$; $k_{\text{hin}} = 1.73 \cdot 10^{-3} \pm 8.2 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$; $k_{\text{rück}} = 6.72 \cdot 10^{-4} \pm 3.2 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$. Sie sind absolut mit den Werten für D₂O vergleichbar (siehe **Tabelle 21**).

Neben der Bestimmung der kinetischen Daten dienen die ¹H-NMR-Spektren von (**6a**) und (**6b**) in den aprotischen Lösungsmitteln DMSO-*d*6 und DMF-*d*7 entsprechend der Aussagen in den Abschnitten 2 und 3 erneut zur Konformationsanalyse der A-G-Einheiten. Dabei tritt eine interessante Besonderheit auf. In beiden Lösungsmitteln ist das A-NH₂-Signal in zwei breite Singulets mit einem Intensitätsverhältnis von 1:1 aufgespalten. Die anderen Resonanzen zeigen die aufgrund der Rotamerenverteilung erwarteten Aufspaltungen mit Intensitäten von ca. 3:1 (DMSO-*d*6) und 4:1 (DMF-*d*7). Folglich sind die beiden erstgenannten A-NH₂-Signale nicht zwei verschiedenen Konformationen zuzuordnen. Vielmehr handelt es sich hierbei um eine Separierung der Resonanzen aufgrund der Einbindung eines der beiden A-NH₂-Protonen in intramolekulare Wasserstoffbrücken mit den exozyklischen Carbonylgruppen der Guaninliganden. Ist die Rotation der A-C(6)-N(6)-Bindung bei der Messtemperatur im Vergleich zur ¹H-NMR-Zeitskala langsam genug, so tritt die erwähnte Beobachtung ein. Den Beweis für diese Theorie liefert das ¹H-¹H-ROESY-NMR-Spektrum von (**6b**) in DMF-*d*7, welches in **Bild 49** zu sehen ist und zwischen räumlich erzeugten Cross-Peaks (schwarz, Beispiel NH-G) und Austausch-Peaks (rot) unterscheiden kann. Auch die Werte der chemischen Verschiebungen der A-NH₂-Protonen, **Tabelle 23** enthält eine Auflistung der Daten, bestätigen eindeutig den Erhalt der *Kopf-Kopf*-Anordnungen der einzelnen A-G-Einheiten in Lösung.

Tabelle 23: Chemische Verschiebungen [ppm] der exozyklischen Aminoprotonen in den Komplexen (**6a**) und (**6b**) in DMF-*d*7 (10 °C, 0.02 M) und DMSO-*d*6 (25 °C, 0.02 M), zusammen mit der Anzahl gebundener Pt(II)-Zentren und intramolekularen Wasserstoffbrücken. Als Referenz dient der in DMF-*d*7 gemessene zweifach platinerte Komplex *trans,trans,trans*-{[Cl(NH₃)₂Pt]₂(N1-μ-9-MeA-N7)₂Pt(NH₃)₂}(ClO₄)₄·H₂O.¹⁹²

Komplex	Pt/Adenin	H-Brücken	δ(A-NH ₂)
<i>trans,trans,trans</i> -{[Cl(NH ₃) ₂ Pt] ₂ (N1-μ-9-MeA-N7) ₂ Pt(NH ₃) ₂ }(ClO ₄) ₄ ·H ₂ O	1.5	-	9.45
(6a) DMF- <i>d</i> 7	1.5	1	9.88, 10.50
(6a) DMSO- <i>d</i> 6	1.5	1	9.49, 10.14
(6b) DMF- <i>d</i> 7	1.5	1	10.08, 10.72
(6b) DMSO- <i>d</i> 6	1.5	1	9.67, 10.37

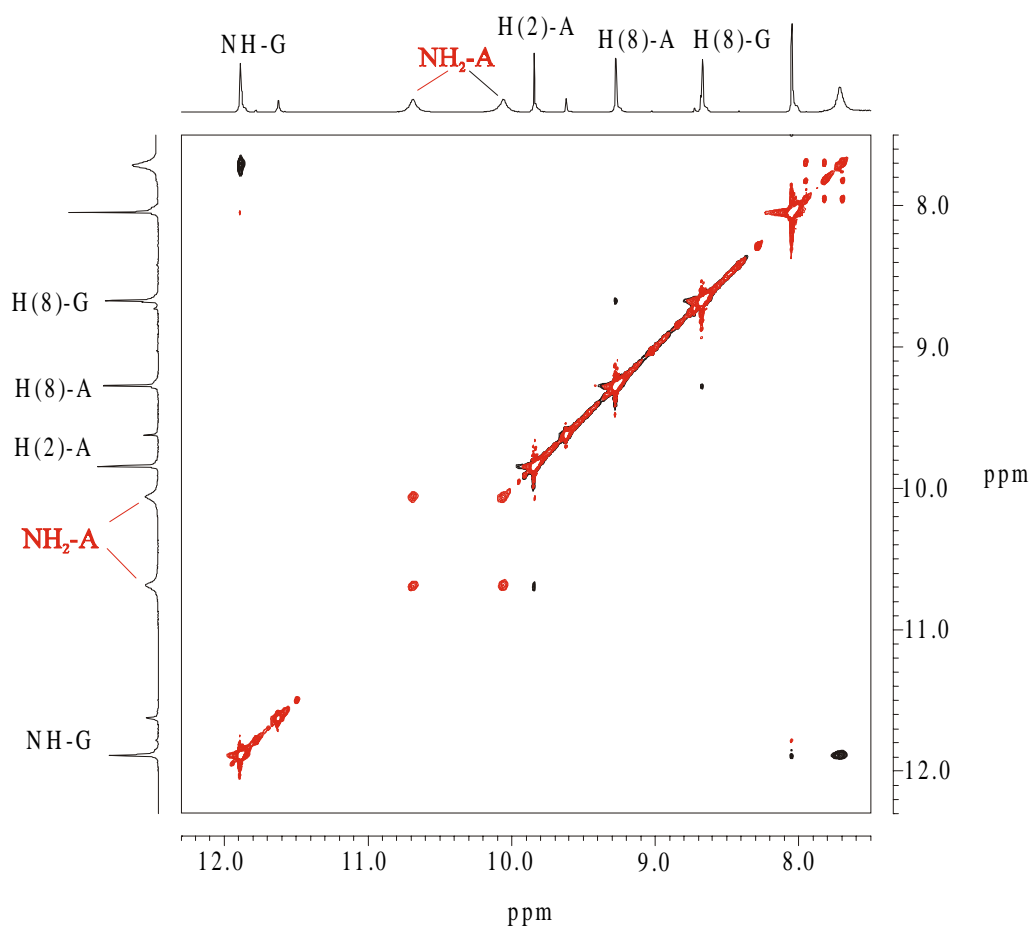
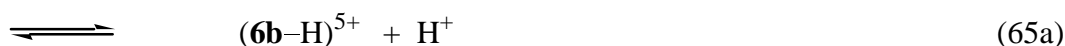


Bild 49: ¹H-¹H-ROESY-NMR-Spektrum von (**6b**) in DMF-*d*7 (T = 10 °C, 0.02 M). Die beiden A-NH₂-Resonanzen erzeugen die rot markierten Austausch-Peaks.

Bestimmung der Aziditätskonstanten von (6b) durch potentiometrische pH-Titrations: Für die Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen der abschließenden Zyklisierungsreaktion von Route II (siehe *Bild 32*) ist die genaue Kenntnis der pK_a -Werte der einzelnen 9-MeGH-N1-Positionen in (6b) von großem Interesse. Die exakteste Methode zur Ermittlung dieser Konstanten ist die potentiometrische pH-Titration. Für Komplex (6b) lassen sich vier Deprotonierungsreaktionen beobachten. Die ersten beiden Protonen stammen von den äquivalenten 9-MeGH-N1-Stickstoffatomen und zwei weitere von den beiden exozyklischen Aminogruppen der 9-MeA-Liganden, was aus Vergleichen mit anderen platinieren Guanin- und Adeninkomplexen folgt.⁷³ Gl. (65) - (68) definieren die entsprechenden Gleichgewichte und ihre korrespondierenden Aziditätskonstanten:



$$K_{(\mathbf{6b})}^{\text{H}} = \frac{[(\mathbf{6b-H})^{5+}][\text{H}^+]}{[(\mathbf{6b})]} \quad (65b)$$



$$K_{(\mathbf{6b-H})}^{\text{H}} = \frac{[(\mathbf{6b-2H})^{4+}][\text{H}^+]}{[(\mathbf{6b-H})^{5+}]} \quad (66b)$$



$$K_{(\mathbf{6b-2H})}^{\text{H}} = \frac{[(\mathbf{6b-3H})^{3+}][\text{H}^+]}{[(\mathbf{6b-2H})^{4+}]} \quad (67b)$$



$$K_{(\mathbf{6b-3H})}^{\text{H}} = \frac{[(\mathbf{6b-4H})^{2+}][\text{H}^+]}{[(\mathbf{6b-3H})^{3+}]} \quad (68b)$$

Die gemessenen Werte der vier negativen Logarithmen der Aziditätskonstanten lauten (25 °C; $I = 0.1 \text{ M}$, NaNO_3): $pK_{(\mathbf{6b})}^{\text{H}} = 7.49 \pm 0.01$, $pK_{(\mathbf{6b-H})}^{\text{H}} = 8.25 \pm 0.05$, $pK_{(\mathbf{6b-2H})}^{\text{H}} =$

9.96 ± 0.08 und $\text{p}K_{\text{a}}^{\text{H}}(\underline{\mathbf{6b-3H}}) = 11.05 \pm 0.09$. Sämtliche Fehlergrenzen entsprechen dem dreifachen Standardfehler (3σ) des arithmetischen Mittels. Besonders bemerkenswert ist der Unterschied zwischen den beiden letzten Ergebnissen. Er beträgt $\Delta \text{p}K_{\text{a}} = (11.05 \pm 0.09) - (9.96 \pm 0.08) = 1.09 \pm 0.12$. Laut statistischen Betrachtungen ist für die Separierung zweier identischer azider Positionen in einem Molekül ein Wert von $\Delta \text{p}K_{\text{a}} = 0.6$ zu erwarten.¹⁹³ Diese Beobachtung deutet auf die Möglichkeit zur Ausbildung einer stabilisierenden intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen einer deprotonierten und einer protonierten A-NH₂-Gruppe hin, welche für die zusätzlich Azidifizierung der Aminogruppe sorgt. Allerdings ist der Abstand von ca. 3.5 Å sehr groß, womit nur eine schwache Wechselwirkung zu erwarten ist.

6 Syntheseroute II auf dem Weg zu einem molekularen Rechteck: Darstellung und Charakterisierung der geschlossenen metallmodifizierten A₂-G₂-Nukleobasenquartetts *trans,trans,trans*-{(NH₃)₂PtHg[(N1,N6-μ-9-MeA⁻-N7)(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-MeG²⁻-N1,N2)]₂Hg₂}⁶⁺ (7a) und *trans,trans,trans*-{(CH₃NH₂)₂PtHg(H₂O)₂[(N1,N6-μ-9-MeA⁻-N7)(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-MeG²⁻-N1,N2)]₂Hg₂(ONO₂)}(NO₃)₅·13H₂O (7b)

Synthesen: Der abschließende Schritt des in **Bild 32** gezeigten Reaktionsschemas, die Verknüpfung der beiden G-N1-Positionen durch eine vierte *trans*-a₂Pt²⁺-Einheit, ist noch schwieriger zu realisieren als der entsprechende Weg von Route I. Bei einem ausreichend hohen pH-Wert zur Deprotonierung der G-N1-Stickstoffe erweist sich die entsprechende *trans*-[a₂Pt(H₂O)₂]²⁺-Spezies, beziehungsweise die im Gleichgewicht vorliegenden μ-Hydroxo-Verbindungen, als zu reaktionsträge. Daher wird das Spektrum der möglichen Ringschlussreagenzien auf andere linear verbrückend koordinierende Metalle erweitert. Hervorragend eignet sich Hg(NO₃)₂, denn die Umsetzung der „offenen“ A₂-G₂-Quartetts (6a) und (6b) mit einem Überschuss an Hg(NO₃)₂ in H₂O führt sofort zur Bildung der gewünschten rechteckigen Makrozyklen (7a) und (7b). Das Reaktionsschema ist in **Bild 50** abgebildet. Einen ersten Hinweis auf den Erfolg dieser Reaktion liefert die Änderung des pH-Wertes von 6 auf 1.2, was auf eine Deprotonierung der Nukleobasen hindeutet. Weiterhin zeigt eine rasterelektronenmikroskopische Untersuchung isolierter Kristalle ein Pt:Hg-Verhältnis von

1:1 an. Beide Produkte erweisen sich jedoch als extrem luftempfindlich. Daher ist Komplex **(7a)** nur in Lösung nachweisbar.

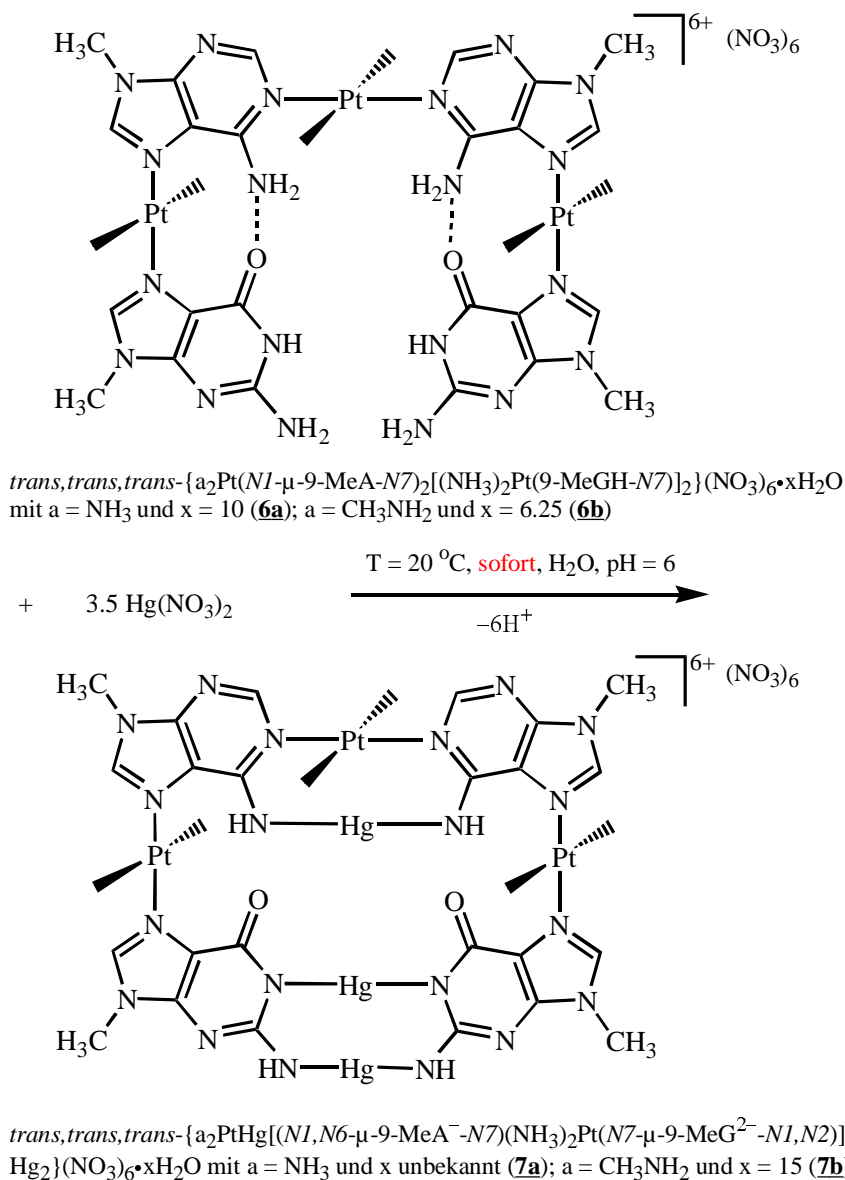


Bild 50: Reaktionsschema zur Generierung der geschlossenen metallmodifizierten A₂-G₂-Quartetts (**7a**) und (**7b**). Die Reaktionen sind innerhalb kürzester Zeit abgeschlossen.

Röntgenstrukturanalyse von (7b): Durch Umsetzung von (**6b**) mit einem Überschuss Hg(NO₃)₂ in D₂O sind nach 30 min geeignete Einkristalle für eine Strukturbestimmung des Komplexes (**7b**) erhältlich. **Bild 51** zeigt das Ergebnis der Analyse, welche eine Reihe sehr interessanter und unerwarteter Details offenbart. **Tabelle 24** enthält eine Auswahl der

Kristalldaten sowie eine Zusammenstellung der Bindungslängen, interatomarer Abstände und Bindungswinkel.

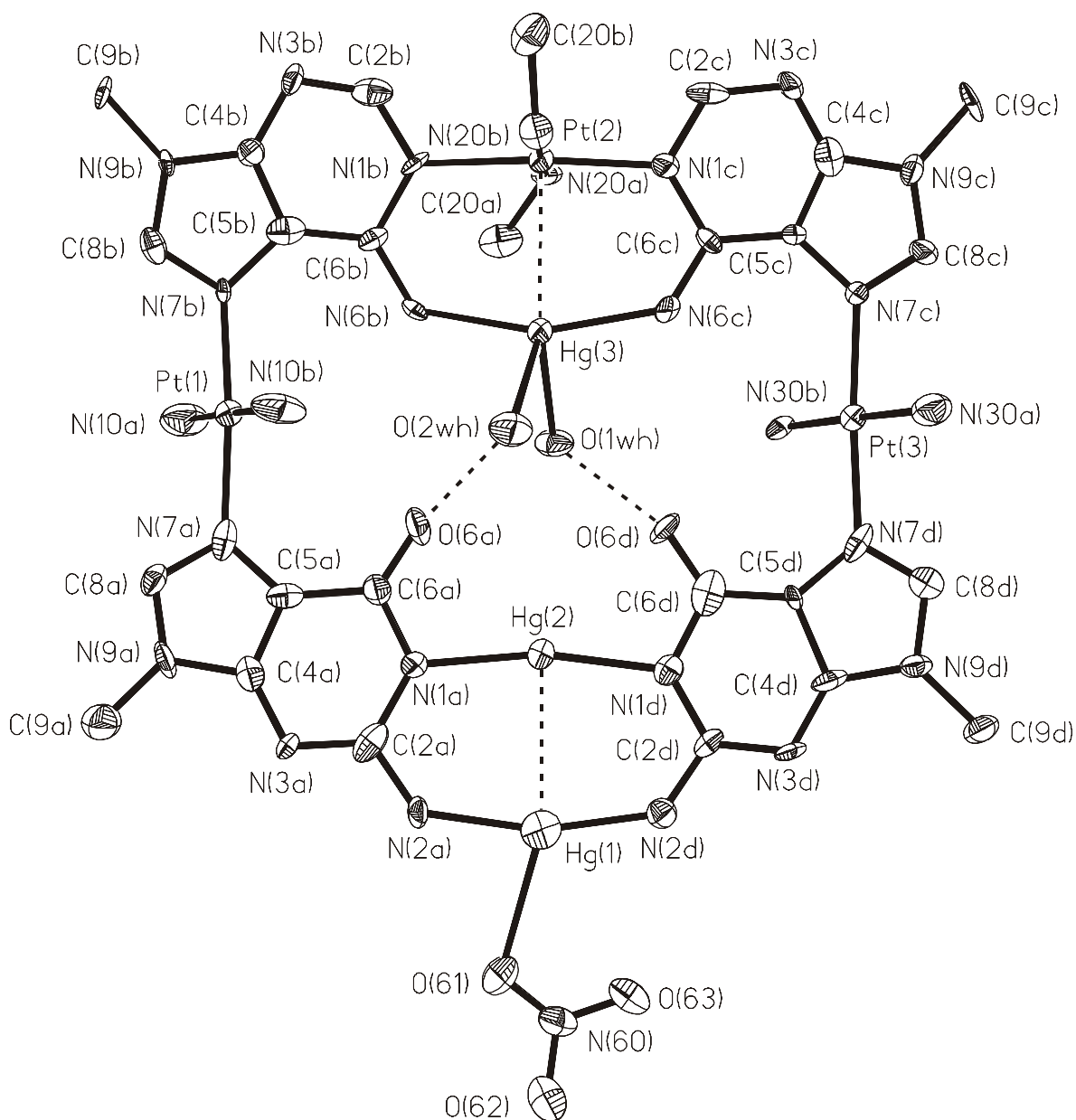


Bild 51: Kation der Röntgenstrukturanalyse des geschlossenen metallmodifizierten A_2-G_2 -Quartetts (**7b**) mit Numerierungsschema. Die Kantenlängen des Rechtecks betragen $10.107(5) \text{ \AA}$ [Pt(1)-Pt(3)] \times $8.000(3) \text{ \AA}$ [Pt(2)-Hg(2)].

Einerseits koordinieren Hg(II)-Zentren nach Deprotonierung der entsprechenden Positionen linear verbrückend an die beiden A-N(6)-Stickstoffatome und andererseits an die zwei endozyklischen G-N(1a)- und N(1d)-Positionen sowie *zusätzlich an die exozyklischen G-*

NH₂-Gruppen. Letzteres stellt den ersten röntgenographisch belegten Nachweis einer Metallbindung an diese Position dar. Die Nucleobasen gehen durch die Koordination der Hg(II)-Einheiten in anionische Liganden über, wobei im Falle des Adenins die einfach negativen 9-MeA⁻ und beim Guanin die zweifach negativ geladenen 9-MeG²⁻ entstehen. Die Koordinationsgeometrie der drei Pt(II)-Zentren ist quadratisch-planar, wobei ein signifikanter intermetallischer Kontakt zwischen Pt(2) und Hg(3) zu beobachten ist, der aus einer d⁸→d¹⁰-Wechselwirkung über die d_{z²}-Orbitale der Metallatome resultiert, wie analoge Untersuchungen und theoretische Berechnungen an entsprechenden 1-MeC-Komplexen zeigen.^{84,194} Auf der anderen Seite ist das koordinationschemische Verhalten der Hg(II)-Einheiten völlig unregelmäßig, was allerdings für Hg(II)-Modellnucleobasen-Komplexe nicht ungewöhnlich ist.⁵⁵ Neben einer annähernd linear verbrückenden Koordination des Hg(2) tritt auch eine verzerrt trigonal-planare Geometrie an Hg(1) auf. Der Abstand dieser beiden Metalle (siehe **Tabelle 24**) deutet ebenfalls auf eine schwache intermetallische Wechselwirkung hin. Noch ungewöhnlicher ist die Koordinationssphäre von Hg(3). Außer den exozyklischen Aminostickstoffatomen der Adeninliganden *N(6b)* und *N(6c)* binden noch die zwei Wassermoleküle O(1wh) und O(2wh) an dieses Zentrum. Letztere bilden intramolekulare Wasserstoffbrücken mit Abständen von 2.82(2) Å (O1wh-O6d) und 2.75(2) Å (O2wh-O6a) zu den exozyklischen Carbonylgruppen der 9-MeG²⁻-Liganden aus. Die von den Vorstufen bekannten intramolekularen H-Brücken zwischen A-NH₂ und G-O(6) gehen verloren. In **(7b)** betragen die Abstände 3.52(2) Å [*N(6b)*-O(6a)] und 3.53(2) Å [*N(6c)*-O(6d)]. Die Winkel der Pt-*N1*- und Pt-*N7*-Vektoren liegen bei 89.1(5)° (9-MeA⁻-b) und 91.2(5)° (9-MeA⁻-c), und die vier Purinbasen sind annähernd koplanar zueinander. Der größte Diederwinkel von 5.3(6)° lässt sich bei den Ebenen von 9-MeA⁻-c und 9-MeG²⁻-d beobachten. Desweiteren existieren noch zahlreiche intermolekulare Kontakte zwischen Kationen und Anionen sowie Kristallwassermolekülen.

Tabelle 24: Kristalldaten und ausgewählte Bindungslängen, interatomare Abstände [Å] und Bindungswinkel [°] von **(7b)**.

(7b)	
Summenformel	$C_{26}H_{74}N_{32}O_{35}Pt_3Hg_3$
Farbe und Aussehen	farblose Stäbchen
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$
Dimension der Einheitszelle	$a = 15.295(3) \text{ \AA}$ $\alpha = 63.99(3)^\circ$ $b = 15.674(3) \text{ \AA}$ $\beta = 78.59(3)^\circ$ $c = 16.835(3) \text{ \AA}$ $\gamma = 64.93(3)^\circ$
Volumen	$3285.1(11) \text{ \AA}^3$
Z	2
Molmasse	$2582.21 \text{ g mol}^{-1}$
Dichte (ber.)	2.611 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	13.461 mm^{-1}
F(000)	2416
R-Werte (beob. Daten)	$R_1 = 0.0503$; $wR_2 = 0.1282$

Ausgewählte Bindungslängen, interatomare Abstände [Å] und Bindungswinkel [°] von **(7b)**

Pt(1)-N(7b)	1.98(1)	N(7b)-Pt(1)-N(10a)	89.(6)
Pt(1)-N(10b)	2.02(2)	N(7b)-Pt(1)-N(7a)	175.4(5)
Pt(1)-N(7a)	2.04(2)	N(10a)-Pt(1)-N(7a)	89.4(6)
Pt(1)-N(10a)	2.09(2)	N(10a)-Pt(1)-N(10b)	178.1(7)
Pt(2)-N(1c)	2.02(1)	N(7a)-Pt(1)-N(10b)	89.8(6)
Pt(2)-N(1b)	2.04(1)	N(1c)-Pt(2)-N(1b)	175.4(5)
Pt(2)-N(20a)	2.06(1)	N(1b)-Pt(2)-N(20a)	91.5(5)
Pt(2)-N(20b)	2.06(1)	N(1c)-Pt(2)-N(20b)	90.1(6)
Pt(3)-N(7c)	2.02(1)	N(1b)-Pt(2)-N(20b)	89.2(6)
Pt(3)-N(7d)	2.03(2)	N(20a)-Pt(2)-N(20b)	174.6(5)
Pt(3)-N(30b)	2.05(1)	N(7c)-Pt(3)-N(7d)	175.9(5)
Pt(3)-N(30a)	2.05(2)	N(7c)-Pt(3)-N(30b)	91.8(5)
Hg(1)-N(2d)	1.97(1)	N(7d)-Pt(3)-N(30b)	90.5(5)
Hg(1)-N(2a)	2.01(1)	N(7c)-Pt(3)-N(30a)	89.5(6)
Hg(1)-O(61)	2.45(1)	N(30b)-Pt(3)-N(30a)	178.7(6)
Hg(2)-N(1a)	2.06(1)	N(2d)-Hg(1)-N(2a)	164.1(6)
Hg(2)-N(1d)	2.08(1)	N(2d)-Hg(1)-O(61)	113.2(5)
Hg(3)-N(6b)	2.09(1)	N(2a)-Hg(1)-O(61)	82.7(5)
Hg(3)-N(6c)	2.09(1)	N(1a)-Hg(2)-N(1d)	168.0(5)
Hg(3)-O(1wh)	2.45(1)	N(6b)-Hg(3)-N(6c)	159.7(5)
Hg(3)-O(2wh)	2.50(1)	N(6b)-Hg(3)-O(2wh)	92.1(5)
		N(6c)-Hg(3)-O(2wh)	104.1(5)
Pt(1)-Pt(3)	10.107(5)	N(6b)-Hg(3)-O(1wh)	96.9(5)
Pt(2)-Hg(3)	2.795(1)	N(6c)-Hg(3)-O(1wh)	94.3(5)
Hg(1)-Hg(2)	2.835(1)	O(1wh)-Hg(3)-O(2wh)	93.7(4)
Pt(2)-Hg(2)	8.000(3)	N(1c)-Pt(2)-Hg(3)	87.2(4)
		N(2d)-Hg(1)-Hg(2)	82.4(4)
		N(6b)-Hg(3)-Pt(2)	79.5(4)

NMR-Spektroskopie: In *Bild 52* sind die ^1H -NMR- und ^{195}Pt -NMR-Spektren der Komplexe (**7a**) und (**7b**) (D_2O , $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$, 0.02 M) dargestellt.

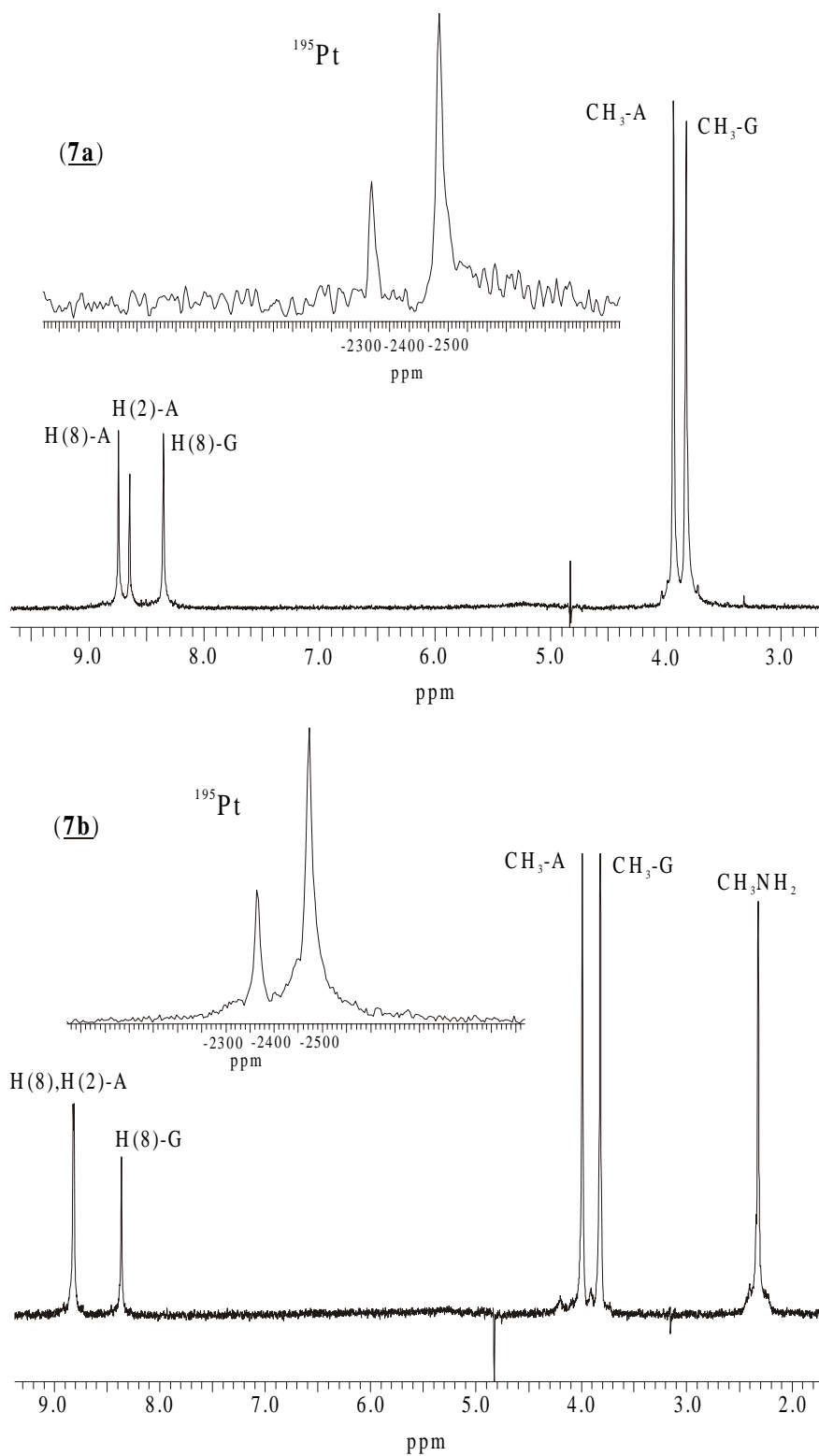


Bild 52: ^1H - und ^{195}Pt -NMR-Spektren der Komplexe (**7a**) und (**7b**) in D_2O bei $25\text{ }^\circ\text{C}$.

Sämtliche NMR-Spektren bestätigen die Existenz der geschlossenen A₂-G₂-Quartetts (**7a**) und (**7b**) in Lösung. Die einfachen Signalmuster in den ¹H- und ¹⁹⁵Pt-NMR-Spektren sprechen eindeutig für ein zyklisches Produkt, da ein „offener“ Meander zu einer Vielzahl von Resonanzen führt. **Tabelle 25** enthält eine Auflistung der chemischen Verschiebungen der Signale im ¹H-NMR-Spektrum.

Tabelle 25: Chemische Verschiebungen [ppm] der ¹H-NMR-Resonanzen der Komplexe (**7a**) und (**7b**) in D₂O (25 °C; 0.02 M).

Komplex	H(8)-A	H(2)-A	H(8)-G	CH ₃ -A	CH ₃ -G	CH ₃ NH ₂	pD
(7a)	8.75 (s)	8.66 (s)	8.36 (s)	3.94 (s)	3.83 (s)	-	1.8
(7b)	8.85 (s)	8.84 (s)	8.37 (s)	4.01 (s)	3.83 (s)	2.34 (s)	1.3

Zur Zuordnung der Signale dienen erneut die ¹H-¹H-NOESY-NMR-Spektren. Für den Unterschied der chemischen Verschiebungen zwischen (**7a**) und (**7b**) sind in Analogie zu den vorangegangenen Komplexen (**4a**), (**4b**), (**6a**) und (**6b**) die polarisierenden hydrophoben Wechselwirkungen der Methylgruppen verantwortlich.¹⁸⁷ Die Substitution zweier Protonen der exozyklischen Aminogruppen der Adeninliganden durch eine verbrückend koordinierende Hg(II)-Einheit macht sich in einer drastischen Hochfeldverschiebung der aromatischen Adeninresonanzen, verglichen mit den Signallagen in den „offenen“ A₂-G₂-Quartetts (**6a**) und (**6b**) (**Tabelle 20**), bemerkbar. Sie betragen -0.23 (**7a**) und -0.16 ppm (**7b**) für H(8)-A und -0.51 (**7a**) sowie -0.48 ppm (**7b**) für H(2)-A. Da die Modifikation an den Pyrimidinringen der Adennukleobasen stattfindet, ist der Effekt für die H(2)-A-Signale stärker ausgeprägt. Folglich übt ein Hg(II)-Zentrum einen geringeren elektronenziehenden Effekt als die entsprechenden Protonen aus, was zu einer erhöhten Elektronendichte in den Ringen führt. Eine Ursache hierfür repräsentieren möglicherweise dπ-pπ*-Rückbindungen der Orbitale des Metallions mit dem aromatischen System. Obwohl an den Guaninliganden zwei Hg(II)-Zentren vier Protonen ersetzen, treten hier kaum erkennbare Hochfeldshifts der korrespondierenden Resonanzen auf. Allerdings sind die im ¹H-NMR-Spektrum beobachtbaren Protonen am Imidazolring der Base gebunden, wo der Effekt beim Adenin auch nur kaum, wenn auch etwas deutlicher, zu sehen ist. Hierfür ist der geringere aromatische Charakter von Guaninbasen verantwortlich.

Die ^{195}Pt -NMR-Spektren (D_2O , $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$, 0.02 M) von **(7a)** und **(7b)** zeigen verglichen mit den Aufnahmen der Eduktkomplexe (siehe **Bild 42**) ebenfalls ein simplifiziertes Signalmuster mit chemischen Verschiebungen im Bereich von PtN_4 -Koordinationsphären.¹⁷⁹ Die Resonanzen mit einem Intensitätsverhältnis von 1:2 liegen bei -2304 und -2477 ppm in **(7a)** sowie -2364 und -2470 ppm in **(7b)**. Die beiden intensiveren Signale lassen sich wie bei den entsprechenden „offenen“ Vorstufen eindeutig den äquivalenten A-N7-Pt-N7-G-Zentren zuordnen. Somit erzeugen die verbleibenden A-N1-Pt-N1-A-Einheiten die andere Resonanz, welche im Verhältnis zu **(6a)** und **(6b)** um ca. 300 ppm zu tiefem Feld verschoben ist. Dieser Tieffeldshift wird durch die auch im Festkörper nachgewiesene intermetallische Wechselwirkung zwischen Hg(3) und Pt(2) (siehe **Bild 51**) hervorgerufen, die eine Entschirmung des Pt(II)-Kerns zur Folge hat.

7 Syntheseroute II auf dem Weg zu einem molekularen Rechteck: Darstellung und vorläufige Charakterisierung des geschlossenen metallmodifizierten $\text{A}_2\text{-G}_2$ -Nukleobasenquartetts *all-trans*- $\{[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}]_{1-x}[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})(y)]_x[(\text{N}6,\text{N}1\text{-}\mu\text{-}9\text{-MeA-N}7)(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{N}7\text{-}\mu\text{-}9\text{-MeG-N}1)]_2\text{PdCl}_2\}(\text{NO}_3)_4$ (8**) mit $x = 0\text{-}1$ und $y = \text{H}_2\text{O}$ oder NH_3**

Synthese: Neben $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ ist auch *trans*- $(\text{NH}_3)_2\text{PdCl}_2$ geeignet, um die gewünschte Zyklisierung zu einem Rechteck bestehend aus vier Purinmodellnukleobasen und vier linear verbrückenden Metalleinheiten zu realisieren. Die Umsetzung des „offenen“ $\text{A}_2\text{-G}_2$ -Quartetts **(6b)** mit einem Äquivalent *trans*- $(\text{NH}_3)_2\text{PdCl}_2$ in H_2O (24 h) gestattet nach anschließender fraktionierter Kristallisation die Isolierung eines rechteckigen Makrozyklus. Der Vorteil von Palladium liegt in der erhöhten Reaktivität verglichen mit Pt,¹⁹⁵ die sich jedoch nachteilig auf die Selektivität auswirkt. Wie aus der Überschrift schon ersichtlich wird, ist die exakte Charakterisierung des geschlossenen Rechtecks problematisch. Daher stellt die Zusammensetzung von **(8)** den bisherigen Stand der Analysen dar, deren Ergebnisse nun folgen.

Vorläufige Röntgenstrukturanalyse von (8): Wertvolle Hinweise auf die Zusammensetzung des Komplexes **(8)** liefert eine röntgenographische Untersuchung an aus der Reaktionsmischung isolierten Einkristallen. **Bild 53** zeigt das Ergebnis.

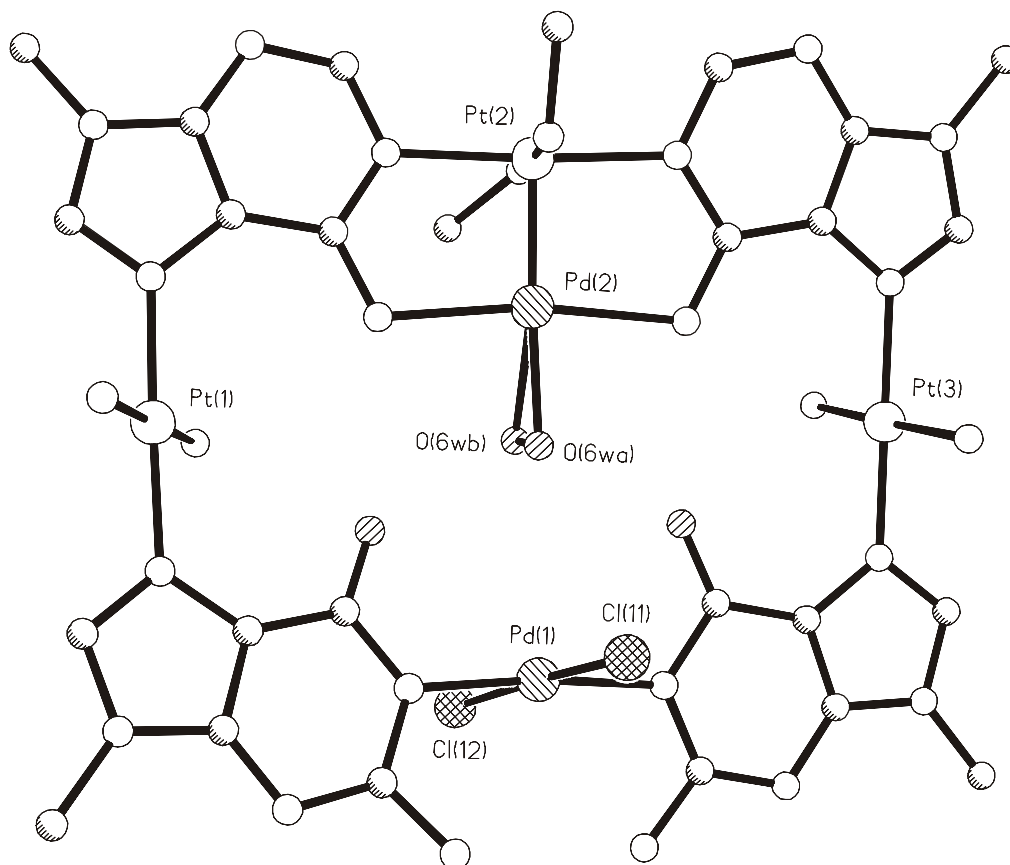


Bild 53: Darstellung des Kations der vorläufigen Röntgenstrukturanalyse von **(8)**.

Eindeutig nachgewiesen ist hiermit der Erfolg der Zyklisierungsreaktion. Die Positionen der drei linear verbrückenden Metalle Pt(1), Pt(3) und Pd(1) sind alle einfach besetzt, wohingegen die Besetzung von Pt(2) nicht exakt geklärt ist (siehe Text weiter unten). Trotzdem liegt ein weiteres Rechteck vor. Pd(1) spaltet also die beiden Amminliganden ab und reagiert als Dichlorospezies mit dem „offenen“ Quartett. Das Problem liegt bei dem zweiten Pd(II)-Zentrum, welches analog zu **(7b)** die exozyklischen Aminogruppen der Adeninliganden verbrückt. Die gefundene Restelektronendichte erlaubt die Besetzung dieser Position mit einem Wassermolekül oder aber 1/8 Pd(II) (wie in **Bild 53** gezeigt). Letzteres bedeutet also, dass innerhalb der Kristallpackung jedes achte Molekül zwei Pd(II)-Einheiten mit der abgebildeten Koordination besitzt, wohingegen bei den anderen sieben Zyklen nur ein Pd(II)-Zentrum vorliegt. Die durchgeführten NMR-spektroskopischen Untersuchungen (siehe weiter unten) unterstützen diese Theorie. Auch eine rasterelektronenmikroskopische Analyse der Kristalle zeigt mehr Pd an, als für ein Verhältnis von Pt:Pd = 3:1 (im Falle der H₂O- statt Pd(2)-Koordination) zu erwarten ist. Auf der anderen Seite liegt der Abstand zwischen Pt(2) und Pd(2) bei nur ca. 2.0 Å. Dies ist für einen intermetallischen Kontakt unmöglich. Daher

muss das zweite Pd(II)-Zentrum, falls es koordiniert, die benachbarte Pt(II)-Einheit aus dem Komplex verdrängen und die freigewordene Position mit seinem vierten Liganden (neben den beiden A-N(6)-Stickstoffatomen und einem Wassermolekül, in der Überschrift mit y bezeichnet) besetzen. Ein Chloridion scheidet hier aus, da dann die Ladung des Kations von +4 auf +3 sinkt und folglich die Anzahl der Anionen verringert wird. Es treten aber keinerlei Unregelmäßigkeiten bei der Besetzung der Nitratmoleküle auf. Somit kann die vierte Koordinationsstelle nur ein Ammin- oder Aqualigand einnehmen. Die Spaltung der stabilen A-N1-Pt(2)-N1-A-Bindungen und die damit verbundene Verdrängung der *trans*-(CH₃NH₂)₂Pt²⁺-Einheit aus dem Komplex ist allerdings auch recht unwahrscheinlich. Sie würde auch zur Verringerung der Ladung führen. Dies könnte durch die Protonierung der A-N1-Positionen ausgeglichen werden. An dieser Stelle sind keine weiteren signifikanten Aussagen bezüglich der Festkörperstruktur möglich.

NMR-Spektroskopie: In **Bild 54** sind die ¹H- und ¹⁹⁵Pt-NMR-Spektren der isolierten Kristalle von (**8**) abgebildet.

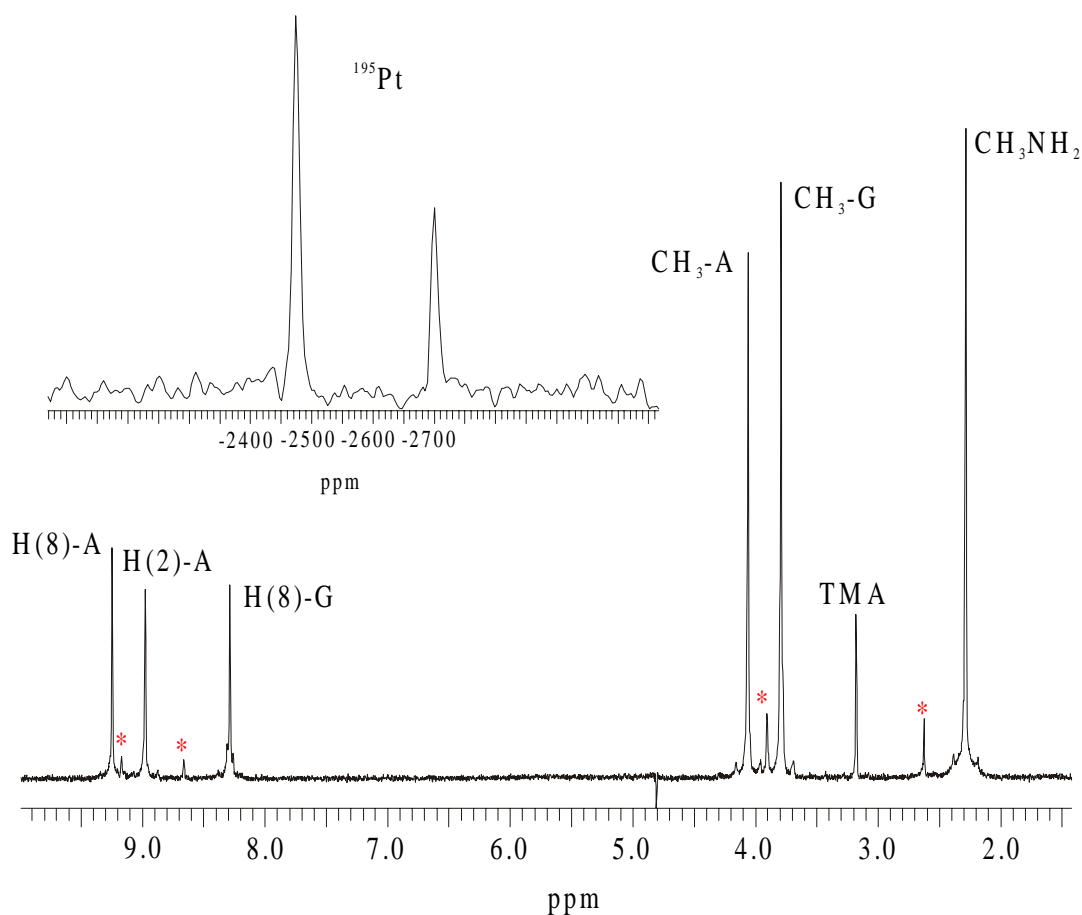


Bild 54: ¹H- und ¹⁹⁵Pt-NMR-Spektren von Komplex (**8**) in D₂O bei 25 °C. Die mit (*) gekennzeichneten Singulets stammen vermutlich von der Spezies mit zwei Pd(II)-Zentren.

Das Signalmuster und die Lage der chemischen Verschiebungen in beiden Spektren spricht eindeutig für die Existenz des geschlossenen A_2-G_2 -Quartetts in wässriger Lösung. Die Resonanzen im ^{195}Pt -NMR-Spektrum liegen bei den für PtN_4 -Koordinationen¹⁷⁹ typischen Verschiebungen von -2474 und -2700 ppm mit einem Intensitätsverhältnis von 2:1. Erstere lässt sich wie schon bei der Vorstufe (**6b**) und dem zyklischen Produkt (**7b**) ohne Zweifel den beiden A-N7-Pt-N7-G-Einheiten zuordnen. Die zweite Resonanz des verbleibenden A-N1-Pt-N1-A-Zentrums zeigt keine durch die beiden Konformationen in (**6b**) verursachte Aufspaltung mehr, was für eine fixierte zyklische Anordnung (siehe **Bild 53**) spricht.

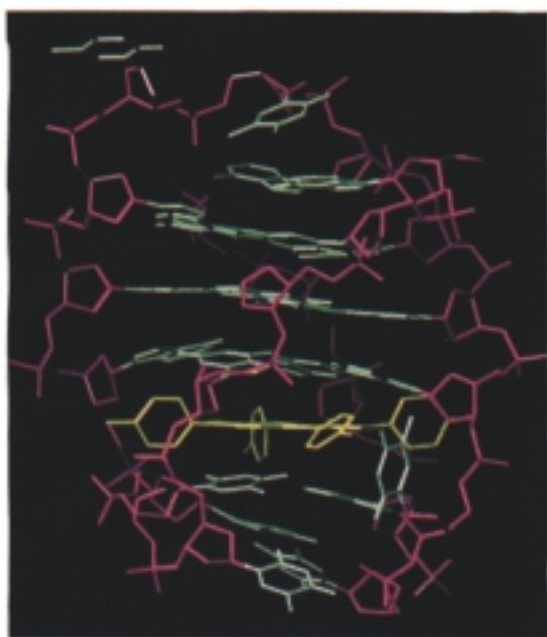
Im Gegensatz dazu sind im ^1H -NMR-Spektrum von (**8**) neben den erwarteten Resonanzen des zyklischen Quartetts [H(2)-A, 9.25 (s); H(8)-A, 8.98 (s); H(8)-G, 8.29 (s); CH_3 -A, 4.06 (s); CH_3 -G, 3.79 (s); CH_3NH_2 , 2.29 (s) ppm] weitere kleine hochfeldverschobene Singulett (mit * markiert) bei 9.16, 8.66, 3.89 und 2.63 ppm zu erkennen. Das Verhältnis der Integrale dieser intensitätsschwachen Signale zu den korrespondierenden intensiven Resonanzen beträgt 1:8. Dieses Ergebnis untermauert die These der zu einem Achtel besetzten Pd(2)-Position in der Festkörperstruktur, denn die chemischen Verschiebungen der schwachen Singulett passen zu der in **Bild 53** gezeigten Struktur mit einer zweiten, die exozyklischen Aminogruppen der Adeninliganden verbrückenden Pd(II)-Spezies. Letztere kann durch die Substitution der Aminoprotonen die beobachtete Hochfeldverschiebung hervorrufen (analog zu den Untersuchungen mit Hg(II) in Abschnitt 6). Weitere Zugabe von *trans*-(NH_3)₂PdCl₂ und Aufheizen der Probe auf 60 °C führt zu einer Intensitätszunahme genau dieser Resonanzen. Nach fünf Tagen sind nur noch die Signale der neuen Verbindung zu erkennen. Folglich ist die Koordination eines zweiten Pd(II)-Zentrums durchaus wahrscheinlich. Im ^{195}Pt -Spektrum tritt nur noch ein Signal bei -2447 ppm auf. Allerdings ist keine Resonanz, die auf eine freie oder durch intermetallische Wechselwirkungen beeinflusste *trans*-(CH_3NH_2)Pt²⁺-Einheit in Lösung hindeutet, detektierbar. Zusammenfassend sprechen jedoch viele Hinweise dafür, dass die isolierten Kristalle neben dem geschlossenen A_2-G_2 -Nukleobasenquartett auch zyklische Moleküle mit zwei Pd(II)-Einheiten enthalten. Eine endgültige Klärung bedarf aber noch weiterer Untersuchungen.

8 Diskussion der Ergebnisse

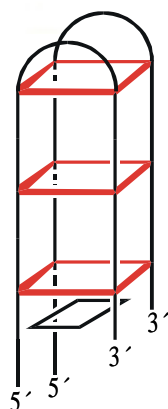
Ausgehend von dem metallmodifizierten A-G-Basenpaar (**2**), welches ein Modell für den A-N7,G-N7-cross-link von *trans*-a₂Pt(II) in DNA darstellt,¹⁹⁶ zeigen die Ergebnisse des vorliegenden Kapitels, wie erstmalig die Darstellung zyklischer A₂-G₂-Modellnukleobasenquartetts gelingt. Somit lässt sich die postulierte Struktur aus **Bild 4** bestätigen. Dabei folgt die Route I (siehe **Bild 32**) einer zweistufigen Synthese über ein diplatiniertes A-G-Basenpaar (**4a**) bzw. (**4b**), welches anschließend unter geeigneten Reaktionsbedingungen zu dem rechteckigen Makrozyklus (**5**) dimerisiert. Die Zwischenprodukte der anderen Route sind die dreifachplatinierten „offenen“ A₂-G₂-Quartetts (**6a**) und (**6b**), deren Zyklisierung mit geeigneten linear verbrückenden Metalleinheiten wie Hg(II) oder *trans*-Cl₂Pd(II) zu den rechteckigen A₂-G₂-Quartetts (**7a**), (**7b**) und (**8**) führt. Die Röntgenstrukturanalysen der geschlossenen rechteckigen Komplexe verifizieren die für eine mögliche Assoziation mit weiteren Quartetts notwendige Koplanarität der vier Purinbasen.

Es stellt sich nun die Frage, welche Kriterien ein Telomerase-Inhibitor erfüllen muss, um eine wirksame Hemmung der Enzymaktivität zu bewirken. Den idealen Hemmstoff stellt ein Molekül dar, welches so spezifisch wie möglich nur mit Quadruplex-DNA wechselwirkt und dieser eine zusätzliche Stabilität verleiht. Da Assoziante von mehreren Nukleinsäuresträngen wie auch die RNA bzw. DNA polyanionisch sind, repräsentieren logischerweise kationische Verbindungen eine lohnende Zielgruppe. Dieser Weg wird auch bei den schon in Abschnitt 1 erwähnten positiv geladenen Porphyrinderivaten verfolgt. Die zusätzliche Stabilisierung der übereinandergestapelten G-Tetraden erfolgt hier durch die Ausbildung von π -stacks mit den zyklischen G4-Aggregaten. Dabei zeigen Untersuchungen an Oligonukleotiden, dass sowohl eine externe Anlagerung eines Porphyrins an ein endständiges G-Quartett als auch die Interkalation mehrerer Moleküle zwischen die G-Tetraden möglich ist.^{164,165} **Bild 55** zeigt ein Modell der Wechselwirkung eines Porphyrinliganden mit einer intramolekularen G-Quadruplex, welches Hurley und seine Mitarbeiter entwickelt haben^{168c,197} und die schematischen Abbildungen unten verdeutlichen nochmals die genannten Aspekte.

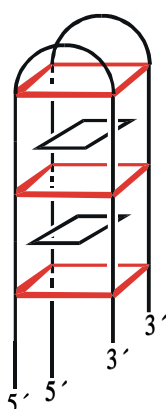
Die in diesem Kapitel vorgestellten „offenen“ und rechteckigen A₂-G₂-Quartetts erfüllen prinzipiell alle notwendigen Bedingungen für einen Einsatz als Telomerase-Inhibitoren. Sie sind thermodynamisch stabil, gut wasserlöslich und besitzen hohe positive Ladungen von +4 in (**8**) und +6 in (**6a**), (**6b**), (**7a**) und (**7b**). Desweiteren können sie trotz Metallmodifikation durchaus Stapelwechselwirkungen mit entsprechenden aromatischen Ringsystemen ausbilden, was die Röntgenstrukturanalyse der diplatinierten A-G-Basenpaare (**4a**) und (**4b**) (siehe **Bild 35**) untermauert. Allerdings stellen die an die Pt(II)-Zentren gebundenen Amingruppen einen



Endständige Assoziation



Interkalation



oder



Bild 55: Oben: Modell der Wechselwirkung eines Porphyrinderivates (gelb) mit einer intramolekularen Quadruplex (rot = DNA - Rückgrat, grün = G-Tetraden und flankierende DNA-Reste). Unten: Mögliche Assoziationsmuster.

Kritikpunkt dar. Sie stehen mehr oder weniger senkrecht zu den aromatischen Ringebenen und sind, wie schon die Untersuchungen der Kapitel I und II gezeigt haben, zum Teil für die Verminderung der Ausbildung an *gestackter* Spezies verantwortlich. Der Abstand von einem Pt(II)-Zentrum zu einem Aminwasserstoff beträgt ca. 3.0 Å, was eine Vergrößerung der Distanz zu den G-Tetraden nach sich zieht. Daher kommt für die rechteckigen Makrozyklen nur eine externe Assoziation mit einem endständigen G-Quartett in Frage (siehe **Bild 55** links). Allerdings können diese Amingruppen auch zur Stabilisierung der Anordnung beitragen, indem sie intermolekulare Wasserstoffbrücken mit dem negativ geladenen Phosphatzuckerrückgrat der Quadruplex-DNA eingehen.

Natürlich ist die Verwendung der A₂-G₂-Quartetts mit Hg(II) [(**7a**) und (**7b**)] nicht anzuraten, da Hg(II) hochgradig toxisch ist. Allerdings verringert sich bei einer ausreichenden thermodynamischen Stabilität der Verbindung die Gefahr von unerwünschten Nebeneffekten. Primär repräsentieren diese beiden Verbindungen „nur“ den ersten Beweis für die vermuteten Makrozyklen aus vier

Purinen und linear verbrückend koordinierenden Metalleinheiten. Dagegen stellt das Rechteck (**8**) eine lohnendere Verbindung hinsichtlich eines möglichen Einsatzes als Telomerase-Inhibitor dar. Es bleibt noch die Frage nach der Verwendung anderer Metallionen zu klären.

Bisherige Versuche zur Zyklisierung der „offenen“ Vorstufen (**6a**) und (**6b**) mit Cd(II), Ag(I) oder auch Cu(II) zeigen keine Bildung eines Rechtecks an.

Kapitel IV

Metallmodifizierte Nukleobasenquartetts mit helikaler Struktur

1 Einführung

Gegen Ende des vorangegangenen Kapitels könnte der Eindruck entstanden sein, dass positiv geladene Porphyrinderivate ideale Telomerase-Inhibitoren darstellen. Die Erfolge mit diesen Verbindungen sind beachtlich, aber einige Forscher wie Shafer bemängeln die zu geringe Selektivität der Porphyrine gegenüber Quadruplex-DNA, da sie durchaus auch mit normaler Duplex-DNA interagieren.¹⁹⁷ Ein Porphyrin, welches mit Quadruplices einen zehnmal stabileren Komplex verglichen mit doppelsträngiger DNA ausbildet, ist aufgrund des hohen Duplexüberschusses in der Zelle noch viel zu unselektiv. Daher erweitern die Forschungsgruppen von Neidle und Shafer das Spektrum der potentiellen Quadruplex-Stabilisatoren auf kleine organische Moleküle wie Anthrachinone oder Carbocyanine.^{168,197} **Bild 56** zeigt beispielsweise die chemische Struktur von 9,10-Anthrachinon. Neben der üblichen Wechselwirkung dieser Verbindungen mit den G-Tetraden lagern sich die Carbocyanine zur Erhöhung der Stabilität der Quadruplex-DNA in die entstandenen Furchen der Polynukleinsäuren ein.¹⁹⁷ Natürlich gibt es in normaler Duplex-DNA adäquate Positionen. Somit ist auch hier ein gezieltes molekulares Design notwendig, um die wirksamsten Moleküle zu ermitteln.

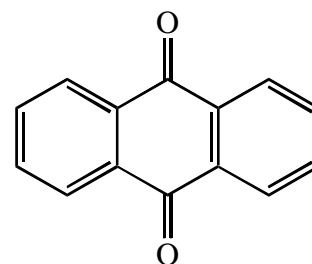


Bild 56: Struktur von 9,10-Anthrachinon.

Die Synthese zyklischer Modellnukleobasenquartetts geht von dem platinieren A-G-Basenpaar aus, da dort sowohl im Festkörper als auch in Lösung eine intramolekulare Wasserstoffbrücke die günstige *Kopf-Kopf*-Anordnung der Purine stabilisiert (siehe Abschnitt 2 in Kapitel III). Die Bis-Adenin- und Guanin-Komplexe sind aufgrund der gegenseitigen Abstoßung ihrer exozyklischen Gruppen für den Aufbau geschlossener Systeme denkbar ungeeignet. Beispielsweise bestätigt die Röntgenstrukturanalyse von *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeAH-N7)₂](ClO₄)₄·2H₂O die Existenz der *Kopf-Schwanz*-Konformation der Nukleobasen.⁴⁹ Eine weiterführende Koordination dieser Komplexe mit linear verbrückenden *trans*-a₂Pt²⁺-Einheiten führt somit zu den in **Bild 26** oben dargestellten offenkettigen Verbindungen. Neben einem gewissen ästhetischen Wert dieser Strukturen eröffnen die Aggregate aber auch neue Aspekte bezüglich metallmodifizierter Modellnukleobasenquartetts. Die geeignete

Kombination von Purin- oder Pyrimidinbasen mit linear verbrückenden Metalleinheiten wie $trans\text{-}a_2\text{Pt(II)}$ führt unter Verlust der Koplanarität der aromatischen Einheiten zu

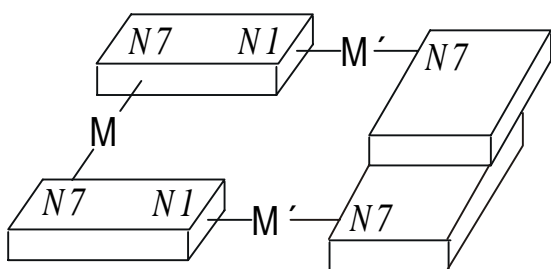


Bild 57: Schematische Darstellung einer helikalen Anordnung in einem metallmodifizierten Nucleobasenquartett.

mehrkernigen Komplexen mit helikaler Struktur. **Bild 57** dient zur Erläuterung dieser These. Das zentrale Metallzentrum M koordiniert verbrückend die *N7*-Positionen zweier Purine, wohingegen die beiden äußeren Metalle *M'* einerseits an die *N1*-Stickstoffe der gleichen Basen binden und andererseits die Koordination weiterer Nucleobasen gestatten. Handelt es sich bei letzteren ebenfalls um Adenin oder Guanin, so kann durch intramolekulare Stapelung die

gezeigte helikale Anordnung entstehen. Dieses Kapitel beschreibt nun die molekulare Architektur derartiger Quartetts mit dem Potential zur Bildung intramolekularer helikaler Strukturen. Diese können möglicherweise in Analogie zu den Carbocyaninen Wechselwirkungen mit Quadruplex-DNA eingehen und eine „Hälfte“ des Quartetts zwischen die G-Tetraden einlagern, wohingegen die andere „Hälfte“ unterhalb oder oberhalb des G-Quartetts bindet, also wie eine Art „Zange“ agiert.

2 Synthese und Charakterisierung der Bis-Adenin- und Guanin-Komplexe $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtAH-}N7)_2](\text{NO}_3)_4$ (**9a**), $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtA-}N7)_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**9b**), $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeGH-}N7)_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**10a**) und $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeGH-}N7)_2]\text{SiF}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**10b**)

Synthesen: In Analogie zur publizierten Darstellung des Bis-Adeninkomplexes mit 9-MeA⁴⁹ ist die entsprechende Verbindung (**9a**) zugänglich. Die Darstellung von (**9b**) erfolgt durch Einengen einer neutralen wässrigen Lösung von (**9a**). Dabei ermöglicht die bessere Wasserlöslichkeit von 9-EtA bzw. 9-EtAH⁺ erneut eine Steigerung der Ausbeute (siehe Abschnitt 2 in Kapitel III). Die Isolierung der homologen Bis-Guaninkomplexe (**10a**) und (**10b**) gelingt durch Umsetzung des für weitere Synthesen ungeeigneten $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeGH-}N7)_2]\text{Cl}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ -Komplexes, einem Nebenprodukt bei der Darstellung der

entsprechenden 1:1 Verbindung (**1**), mit zwei Äquivalenten AgCF_3SO_3 bzw. AgNO_3 . Nach Abtrennung des schwerlöslichen AgCl liefert die Aufarbeitung der Lösung entweder (**10a**) oder nach Zugabe von $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$ (**10b**).

2.1 Röntgenstrukturanalyse von *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtAH-}N7)_2](\text{NO}_3)_4$ (**9a**)

Die Umkristallisation von (**9a**) in salpetersaurer wässriger Lösung ermöglicht die

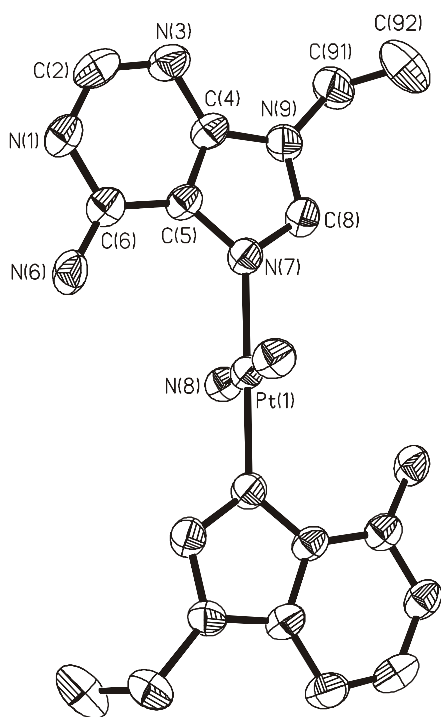


Bild 58: Kation von (**9a**) mit Numerierungsschema.

Isolierung geeigneter Einkristalle für eine Strukturbestimmung im Festkörper. In **Bild 58** ist das Kation mit entsprechendem Numerierungsschema abgebildet. Die Koordinationsgeometrie der Pt(II)-Einheit ist quadratisch-planar und es treten keine für diese Art von Komplexen ungewöhnlichen Bindungslängen oder -winkel auf. **Tabelle 26** enthält eine Zusammenstellung der wichtigsten Kristalldaten. Die Pt(II)-Einheit koordiniert verbrückend an die *N7*-Positionen der 9-EtAH-Liganden, welche am *N1*-Stickstoff protoniert sind. Das Kation ist zentrosymmetrisch und Pt(1) besetzt das Inversionszentrum. Konsequenterweise sind die aromatischen Ringe koplanar, wobei die Pt(1)-Koordinations Ebene annähernd senkrecht zu den Nukleobasen ist [Winkel = $81.0(1)^\circ$]. Die Purine nehmen aufgrund der abstoßenden Wechselwirkung

der exozyklischen Aminogruppen eine *Kopf-Schwanz*-Konformation (*Z*-Form) bezogen auf die *N9*-Substituenten ein. Desweiteren existieren intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen *N(1)*,*N(6)*-A und zwei Sauerstoffatomen eines Nitrations [O(12), O(13)] mit Abständen von $2.785(5) \text{ \AA}$ [N(1)-O(12)] sowie $2.842(5) \text{ \AA}$ [N(6)-O(13)].

Tabelle 26: Kristallographische Daten des Komplexes (**9a**).

(9a)	
Asymmetrische Einheit	$C_7H_{13}N_8O_6Pt_{0.5}$
Summenformel	$C_{14}H_{26}N_{16}O_{12}Pt$
Farbe und Aussehen	farblose Stäbchen
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1/c$
Dimension der Einheitszelle	$a = 7.969(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 90.00^\circ$ $b = 15.514(3) \text{ \AA}$ $\beta = 102.01(3)^\circ$ $c = 11.141(2) \text{ \AA}$ $\gamma = 90.00^\circ$
Volumen	$1347.2(5) \text{ \AA}^3$
Z	4
Molmasse	$402.80 \text{ g mol}^{-1}$
Dichte (ber.)	1.986 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	5.297 mm^{-1}
F(000)	792
R-Werte (beob. Daten)	$R_1 = 0.0287$; $wR_2 = 0.0541$

Ausgewählte Bindungslängen [\AA] und -winkel [$^\circ$] von (**9a**)

Pt(1)-N(7)	1.996(3)
Pt(1)-N(7) ^a	1.996(3)
Pt(1)-N(8)	2.041(4)
N(7)-Pt(1)-N(7) ^a	180.0
N(7)-Pt(1)-N(8)	87.9(2)
N(8)-Pt(1)-N(8) ^a	180.0
N(7)-Pt(1)-N(8) ^a	92.1(2)
C(2)-N(1)-C(6)	123.2(4)

Symmetrieoperation:^a $-x, -y, -z$

2.2 Röntgenstrukturanalysen von *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeGH-N7)₂](CF₃SO₃)₂ (**10a**) und *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeGH-N7)₂]SiF₆·2H₂O (**10b**)

Röntgenfähige Kristalle sind durch Umkristallisieren des Komplexes (**10a**) aus D₂O zugänglich. Gemäß der bekannten Festkörperstruktur des *trans*-[(CH₃NH₂)Pt(9-EtGH-N7)₂]Cl₂-Komplexes,¹⁹⁸ welcher in Analogie zu den Bis-Adeninverbindungen (siehe **Bild 58** und Referenz 49) ebenfalls eine *Kopf-Schwanz*-Konformation einnimmt, ist für (**10a**) eine ähnliche Anordnung zu erwarten. **Bild 59** beweist das Gegenteil. Es zeigt die beiden röntgenographisch unabhängigen Kationen der Röntgenstrukturanalyse von (**10a**).

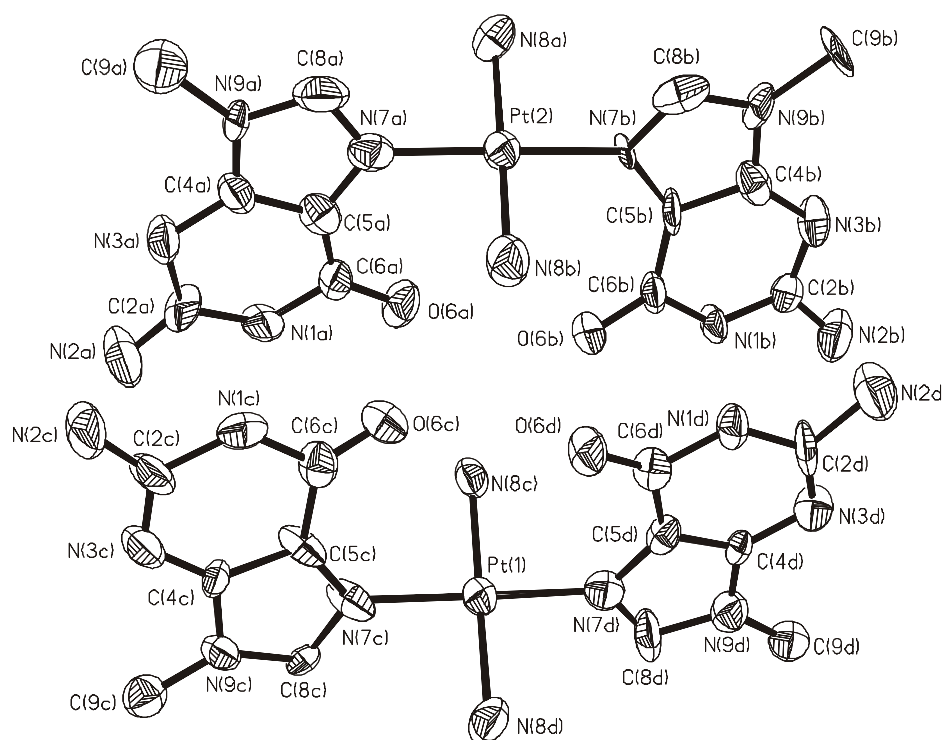


Bild 59: Kristallographisch unabhängige Kationen der Festkörperstruktur von (**10a**) mit entsprechender Numerierung.

Die zwei Pt(II)-Zentren sind an die N7-Stickstoffe der Guaninbasen gebunden und ihre Koordinationsgeometrie ist quadratisch-planar. **Tabelle 27** enthält einen Vergleich der Kristalldaten sowie Bindungslängen und -winkel von (**10a**) mit den Werten der noch folgenden Analyse von (**10b**). Überraschend ist die *Kopf-Kopf*-Anordnung der Guaninliganden in beiden Kationen. Ihre Stabilisierung ermöglichen intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen am Pt(II) gebundenen Amminliganden und den exozyklischen

Carbonylgruppen von 9-MeGH der gegeneinander versetzt angeordneten unabhängigen Kationen, die somit die Abstoßung zwischen den beiden Sauerstoffatomen [intramolekulare O(6a)-O(6b)- bzw. O(6c)-O(6d)-Abstände = 3.16(1) Å] kompensieren. Diese Assoziationen setzen sich entlang der x-Achse der Kristallpackung fort, so dass eine Kette miteinander wechselwirkender Einheiten mit relativer *Kopf-Schwanz-Anordnung* entsteht. **Bild 60** gibt eine Darstellung der intermolekularen Wechselwirkungen mit den Abständen [Å] der H-Brücken. Aus der Literatur sind ähnliche stufenartige Kristallpackungen bei *trans*-[(NH₃)Pt(1-MeUH-N3)₂]²⁺,¹⁹⁹ *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-EtG-N7)(1-MeC-N3)](CF₃SO₃)^{175b} und *trans*-[(CH₃NH₂)₂Pt(7,9-DimeG-N1)(9-EtG-N7)]⁺^{175c} bekannt, die auch mehr oder weniger starke π -stacks zwischen den einzelnen platiniierten Einheiten ausbilden. In (**10a**) betragen die G-G-Abstände 3.52(2) Å [Guanin(a)-Guanin(c)] und 3.65(2) Å [Guanin(b)-Guanin(d)].

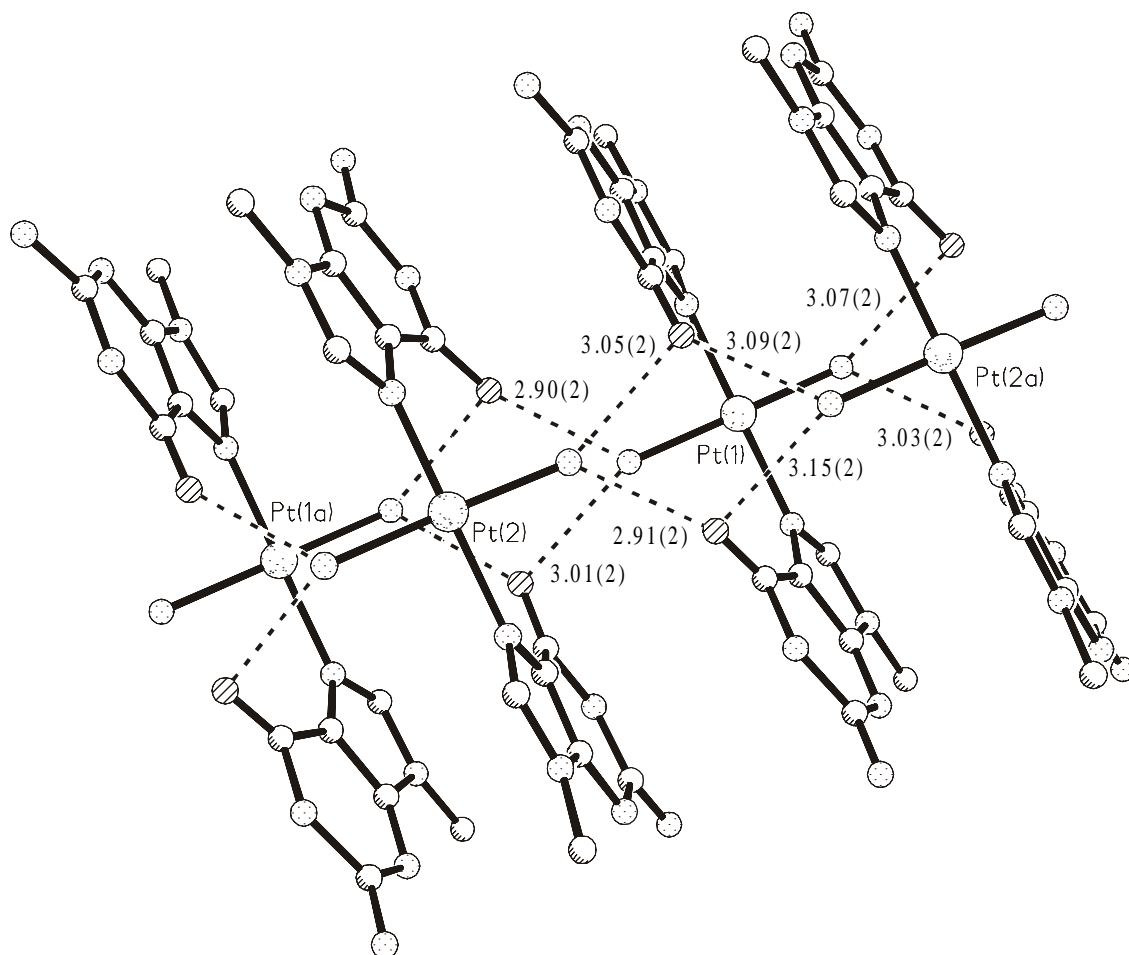


Bild 60: Assoziation der kristallographisch unabhängigen Kationen von (**10a**) durch intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen den exozyklischen 9-MeGH-Carbonylgruppen und den Amminliganden übereinander gestapelter Moleküle. Die angegebenen Werte repräsentieren die Abstände in Å.

Desweiteren bilden die unabhängigen Kationen entlang der z-Achse der Kristallpackung weitere intermolekulare H-Brücken über die exozyklische Aminogruppe und den N3-Stickstoff aus, was auch in dieser Dimension aufgrund der Symmetrie des Komplexes zu einer kettenartigen Struktur führt. Die Abstände betragen 2.97(2) Å [N(2a)-N(3d)], 3.11(2) Å [N(2b)-N(3c)], 3.00(2) Å [N(2c)-N(3b)] und 2.97(2) Å [N(2d)-N(3a)]. In **Bild 61** ist diese Anordnung abgebildet.

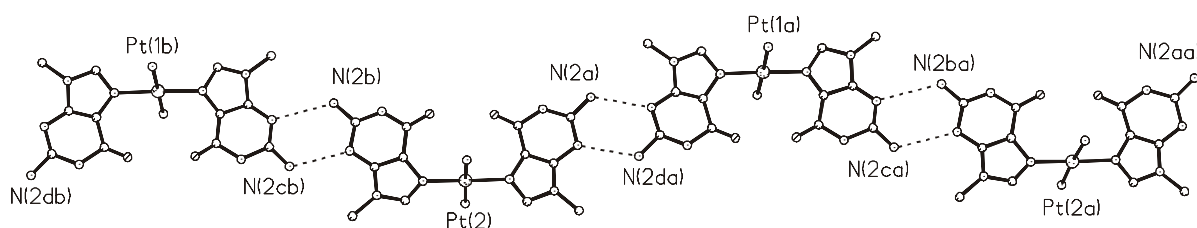


Bild 61: Intermolekulare Assoziation der Kationen von (**10a**) über H-Brücken zwischen den exozyklischen Aminogruppen und endozyklischen N3-Stickstoffen entlang der z-Achse der Kristallpackung.

Diese Art der intermolekularen Assoziation im Festkörper stellt ein durchaus bekanntes Phänomen bei N7-platinieren Guaninkomplexen dar.^{60,200} Abschließend existieren noch einige schwache intermolekulare Kation-Triflatanion-Wechselwirkungen. Genau hier ist der Grund für die Ausbildung der ungewöhnlichen *Kopf-Kopf*-Anordnung zu suchen, denn diese schwachen Assoziationen erlauben den Kationen untereinander stabilere Wechselwirkungen einzugehen, was im vorliegenden Fall drastische Auswirkung auf die Struktur hat.

Zur Verifizierung dieser These dient die Röntgenstrukturanalyse des entsprechenden Bis-9-MeGH-Komplexes (**10b**). **Bild 62** zeigt das Ergebnis. Die Substitution der Triflationen durch Hexafluorosilikationen führt augenscheinlich in Analogie zum Bis-Adeninkomplex (**9a**) (siehe **Bild 58**) zu der *Kopf-Schwanz*-Konformation der 9-MeGH-Liganden. Das Pt(II)-Zentrum koordiniert verbrückend die beiden äquivalenten 9-MeGH-N7-Positionen. Wie in der korrespondierenden Bis-9-EtAH-Verbindung ist das Kation zentrosymmetrisch mit Pt(1) im Inversionszentrum. Konsequenterweise sind die aromatischen Ebenen der Purine ideal koplanar. Der Winkel zwischen der quadratisch-planaren Pt(II)-Koordinations Ebene und den 9-MeGH-Liganden beträgt 46.2(4)°. Dieser Wert ist ungewöhnlich klein und deutet auf eine intramolekulare H-Brücke der Amminliganden mit den exozyklischen Carbonylgruppen hin. In der Tat bestätigt der Abstand von 2.87(1) Å [N(10)-O(6)] diese Vermutung. Außerdem

sind noch diverse intermolekulare Kontakte der Kationen über N(1) und O(6) vorhanden, welche über H-Brücken mit den Kristallwassermolekülen vermittelt werden. Die Abstände sind 2.81(2) Å [N(1)-O(1w)] und 2.88(2) Å [O(6)-(O1wb)].

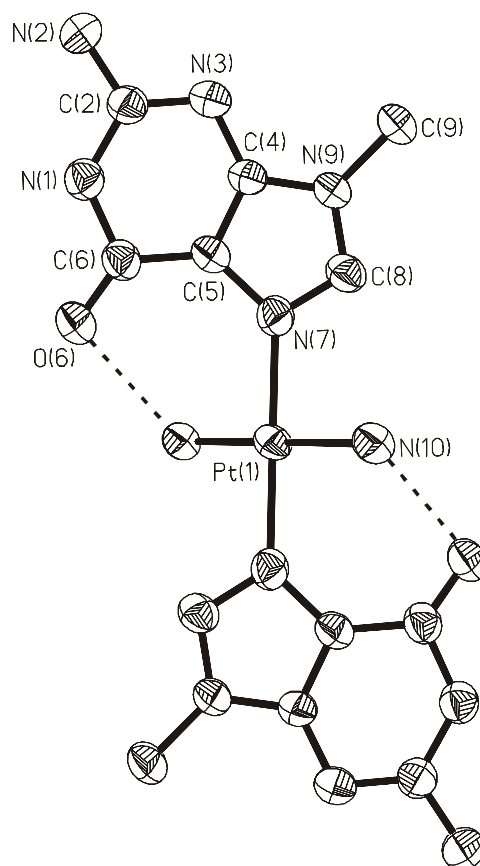


Bild 62: Kation von (**10b**) mit Numerierungsschema und intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen.

Von besonderem Interesse sind jedoch die Wasserstoffbrücken der exozyklischen Aminogruppen mit den Fluoroliganden des Anions, die sich symmetrisch über die Kristallpackung verteilen. Der Abstand beträgt 2.79 Å [N(2)-F(12)] und diese H-Brücke sorgt für die erwartete *Kopf-Schwanz*-Anordnung der Purinbasen im Festkörper.

Tabelle 27: Vergleich der kristallographischen Daten von **(10a)** und **(10b)**.

	(10a)	(10b)
Asymmetrische Einheit	$C_{28}H_{40}N_{24}O_{16}Pt_2S_4F_{12}$	$C_6H_{12}N_6O_2Pt_{0.5}Si_{0.5}F_3$
Summenformel	$C_{14}H_{20}N_{12}O_8PtS_2F_6$	$C_{12}H_{24}N_{12}O_4PtSiF_6$
Farbe und Aussehen	farblose Stäbchen	farblose Platten
Kristallsystem	monoklin	triklin
Raumgruppe	$P(2)1$	$P\bar{1}$
Dimension der Einheitszelle	$a = 7.988(2) \text{ \AA}$ $b = 27.481(5) \text{ \AA}$ $\beta = 95.03(3)^\circ$ $c = 13.897(3) \text{ \AA}$	$a = 6.399(1) \text{ \AA}$ $\alpha = 77.66(3)^\circ$ $b = 8.437(2) \text{ \AA}$ $\beta = 76.03(3)^\circ$ $c = 10.745(2) \text{ \AA}$ $\gamma = 85.93(3)^\circ$
Volumen	$3038.9(11) \text{ \AA}^3$	$549.8(2) \text{ \AA}^3$
Z	2	2
Molmasse	$1715.26 \text{ g mol}^{-1}$	$368.81 \text{ g mol}^{-1}$
Dichte (ber.)	1.875 g cm^{-3}	2.228 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	4.849 mm^{-1}	6.536 mm^{-1}
F(000)	1664	358
R-Werte (beob. Daten)	$R_1 = 0.0550$; $wR_2 = 0.1142$	$R_1 = 0.0507$; $wR_2 = 0.1205$

Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von **(10a)** und **(10b)**

	(10a)		(10b)
Pt(1)-N(7d)	2.01(1)	Pt(1)-N(7)	1.99(1)
Pt(1)-N(7c)	2.05(1)	Pt(1)-N(7) ^a	1.99(1)
Pt(1)-N(8d)	2.03(1)	Pt(1)-N(10)	2.035(9)
Pt(1)-N(8c)	2.07(1)		
Pt(2)-N(7b)	1.97(1)	N(7)-Pt(1)-N(7) ^a	180.0
Pt(2)-N(7a)	2.05(1)	N(7)-Pt(1)-N(10)	91.2(4)
Pt(2)-N(8b)	1.99(1)	N(10)-Pt(1)-N(10) ^a	180.0
Pt(2)-N(8a)	2.04(1)	N(7)-Pt(1)-N(10) ^a	88.8(4)
<hr/>			
N(7d)-Pt(1)-N(7c)	178(1)		
N(7d)-Pt(1)-N(8d)	90.7(5)		
N(8d)-Pt(1)-N(8c)	177.6(8)		
N(7c)-Pt(1)-N(8d)	89.6(5)		
N(7b)-Pt(2)-N(7a)	178.7(9)		
N(7b)-Pt(2)-N(8b)	92.2(4)		
N(8b)-Pt(2)-N(8a)	175.7(8)		
N(7a)-Pt(2)-N(8b)	87.2(4)		

Symmetrieoperation:^a $-x, -y, -z$

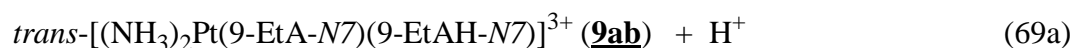
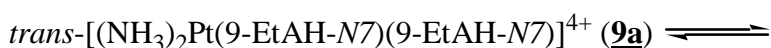
2.3 NMR-spektroskopische Charakterisierung der Komplexe **(9b)**, **(10a)** und **(10b)**

In **Tabelle 28** sind die chemischen Verschiebungen der Protonen von **(9b)**, **(10a)** und **(10b)** in D₂O aufgelistet. Die Koordination des Pt(II)-Zentrums an die N7-Positionen der Purine hat eine Tieffeldverschiebung der Resonanzen verglichen mit den freien Nucleobasen (siehe **Tabelle 3** und **5**) zur Folge. Alle Spektren zeigen ein einfaches Signalmuster, was auf die Ausbildung der *Kopf-Schwanz*-Konformation in Lösung hindeutet. Konzentrationsabhängige Messungen von Komplex **(10a)** in DMSO-*d*₆ zeigen keinerlei Abhängigkeit der Amminsignale, so dass eine Assoziation der Kationen untereinander analog der Situation im Festkörper (**Bild 60**) nicht zu beobachten ist.

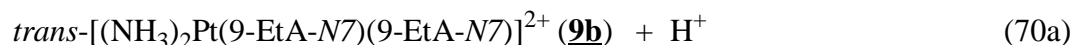
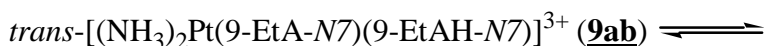
Tabelle 28: Chemische Verschiebungen [ppm] der ^1H -NMR-Resonanzen der Komplexe (**9b**), (**10a**) und (**10b**) in D_2O (25 °C; 0.02 M).

Komplex	H(8)-A/G	H(2)-A	$\text{CH}_2\text{-A}$	$\text{CH}_3\text{-A/G}$	pD
(9b)	9.02 (s)	8.39 (s)	4.41 (q, $^3\text{J} = 8 \text{ Hz}$)	1.56 (t, $^3\text{J} = 8 \text{ Hz}$)	6.9
(10a)	8.39 (s)	-	-	3.77 (s)	5.1
(10b)	8.39 (s)	-	-	3.76 (s)	5.9

Die Untersuchung der pD-Abhängigkeit der Resonanzen von (**9b**) ermöglicht die Bestimmung der $\text{p}K_{\text{a}}$ -Werte der beiden äquivalenten N1-Positionen der 9-EtA-Liganden. Für den Komplex (**9b**) sind folgende Gleichgewichte von Bedeutung:



$$K_{\text{9a}}^{\text{H}} = \frac{[(\text{9ab})][\text{H}^+]}{[(\text{9a})]} \quad (69\text{b})$$



$$K_{\text{9ab}}^{\text{H}} = \frac{[(\text{9b})][\text{H}^+]}{[(\text{9ab})]} \quad (70\text{b})$$

Gleichgewicht (69a) beschreibt die Deprotonierung der ersten 9-EtAH-N1-Position, während Gl. (70a) sich auf die äquivalente Reaktion des zweiten 9-EtAH-N1-Stickstoffs bezieht. In D_2O sind dementsprechend sämtliche Protonen durch Deuterium zu ersetzen. Die Auswertung der Daten erfolgt wie schon für das metallmodifizierte A-G-Basenpaar (**3a**) (siehe Abschnitt 2.2 in Kapitel III) erläutert. **Tabelle 29** enthält die Ergebnisse.

Tabelle 29: Negative Logarithmen der Aziditätskonstanten von **(9a)** und **(9ab)** in D₂O bei 25 °C und $I = 0.1 \text{ M}$ (NaNO₃). Die Fehlergrenzen von pK_{a/D_2O} der individuellen Protonen entsprechen dem einfachen Standardfehler (1σ). Die Resultate $pK_{a/D_2O,av}$ sind das gewichtete Mittel der einzelnen Werte für pK_{a/D_2O} ; durch Anwendung von Gl. (55) ergeben sich die endgültigen Werte für $pK_{(9a)}^H$ und $pK_{(9ab)}^H$ mit je einer Fehlergrenze von 3σ des Mittelwertes.

	pK_{a/D_2O} basierend auf				$pK_{a/D_2O,av}$	pK_{a/H_2O}
	H(8)-A	H(2)-A	CH ₂ -A	CH ₃ -A		
(9-EtA-N1) ₂	1.63 ± 0.94	1.76 ± 0.88	1.67 ± 1.07	1.88 ± 0.47	1.74 ± 0.15	1.27 ± 0.15
	2.53 ± 0.72	2.73 ± 1.03	2.61 ± 0.86	3.11 ± 1.24	2.74 ± 0.39	2.26 ± 0.39

Eine analoge Untersuchung der Bis-Guaninkomplexe **(10a)** und **(10b)** scheitert wie schon bei den gemischten A-G-Basenpaaren (Abschnitt 2 in Kapitel III) an der Bildung eines schwer löslichen Niederschlags im alkalischen pH-Bereich. Dieser ist vermutlich aus Ketten mit dem sehr stabilen Guanin-Guaninat-Basenpaarungsmuster, welches drei Wasserstoffbrücken zwischen GH≡G ausbildet, aufgebaut.^{49,78,177}

Das ¹⁹⁵Pt-NMR-Spektrum (D₂O, T = 25 °C, 0.02 M) zeigt für Komplex **(9b)** ein Signal bei -2477 ppm und für die korrespondierenden Bis-Guaninkomplexe **(10a)** und **(10b)** liegt die Resonanz bei -2451 ppm. Beide chemischen Verschiebungen bestätigen somit die PtN₄-Koordinationsphäre der Verbindungen.¹⁷⁹

2.4 Schwingungsspektroskopie

Im IR-Spektrum von **(9b)** sind die charakteristischen Banden der Ringschwingungen für N7-platinierte Adeninderivate bei 710 und 793 cm⁻¹ zu erkennen.⁶⁶ Die intensiven Banden bei 1177, 1032 und 641 cm⁻¹ im entsprechenden Spektrum der Bis-Guaninverbindung **(10a)** lassen sich dem Triflat-Anion zuordnen.²⁰¹

3 Synthese und Charakterisierung der dreifachplatinieren A-A-Basenpaare *trans,trans,trans*- $\{[\text{Cl}(\text{NH}_3)_2\text{Pt}]_2(\text{N1-}\mu\text{-9-MeA-N7})_2\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\}(\text{ClO}_4)_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**11a**) und *trans,trans,trans*- $\{[\text{Cl}(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}]_2(\text{N1-}\mu\text{-9-EtA-N7})_2\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\}(\text{ClO}_4)_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**11b**) als Vorstufe für helikale Quartetts

Synthesen: Da die Bis-Guaninkomplexe des vorangegangenen Abschnitts aufgrund ihrer protonierten N1-Positionen für eine weitere Koordination durch Pt(II)-Zentren ungeeignet sind, konzentrieren sich die Bemühungen zum Aufbau metallmodifizierter Quartetts auf den über die N7-Stickstoffatome verbrückten Bis-Adeninkomplex (**9b**) und seine korrespondierende 9-MeA-Verbindung.⁴⁹ Die Umsetzung dieser Edukte mit einem Überschuss an *trans*- a_2PtCl_2 liefert gemäß dem Reaktionsschema in **Bild 63** die dreifachplatinieren A-A-Basenpaare (**11a**) und (**11b**).

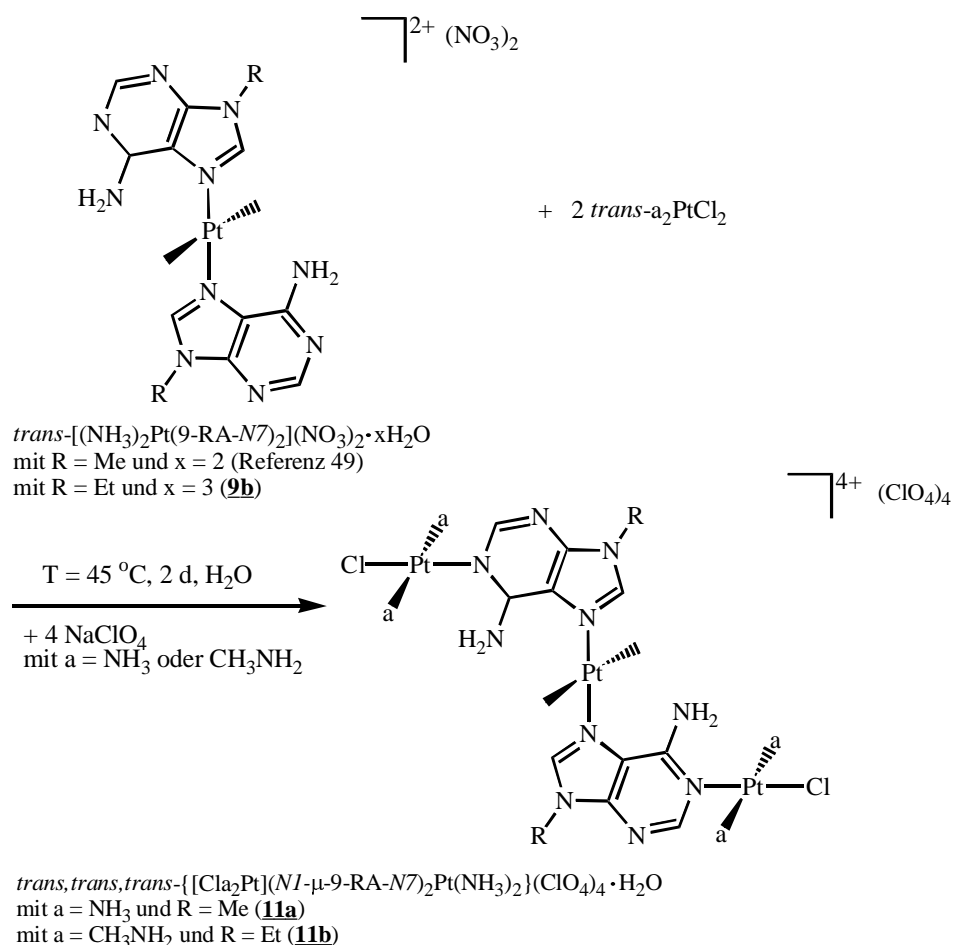


Bild 63: Reaktionsschema zur Darstellung der dreifachplatinieren A-A-Basenpaare (**11a**) und (**11b**).

Röntgenstrukturanalysen von (11a) und (11b): Umkristallisation der isolierten Produkte in D₂O liefert in beiden Fällen geeignete Einkristalle für eine Festkörperstrukturbestimmung. In **Bild 64** sind die Kationen von **(11a)** (oben) sowie **(11b)** (unten) abgebildet.

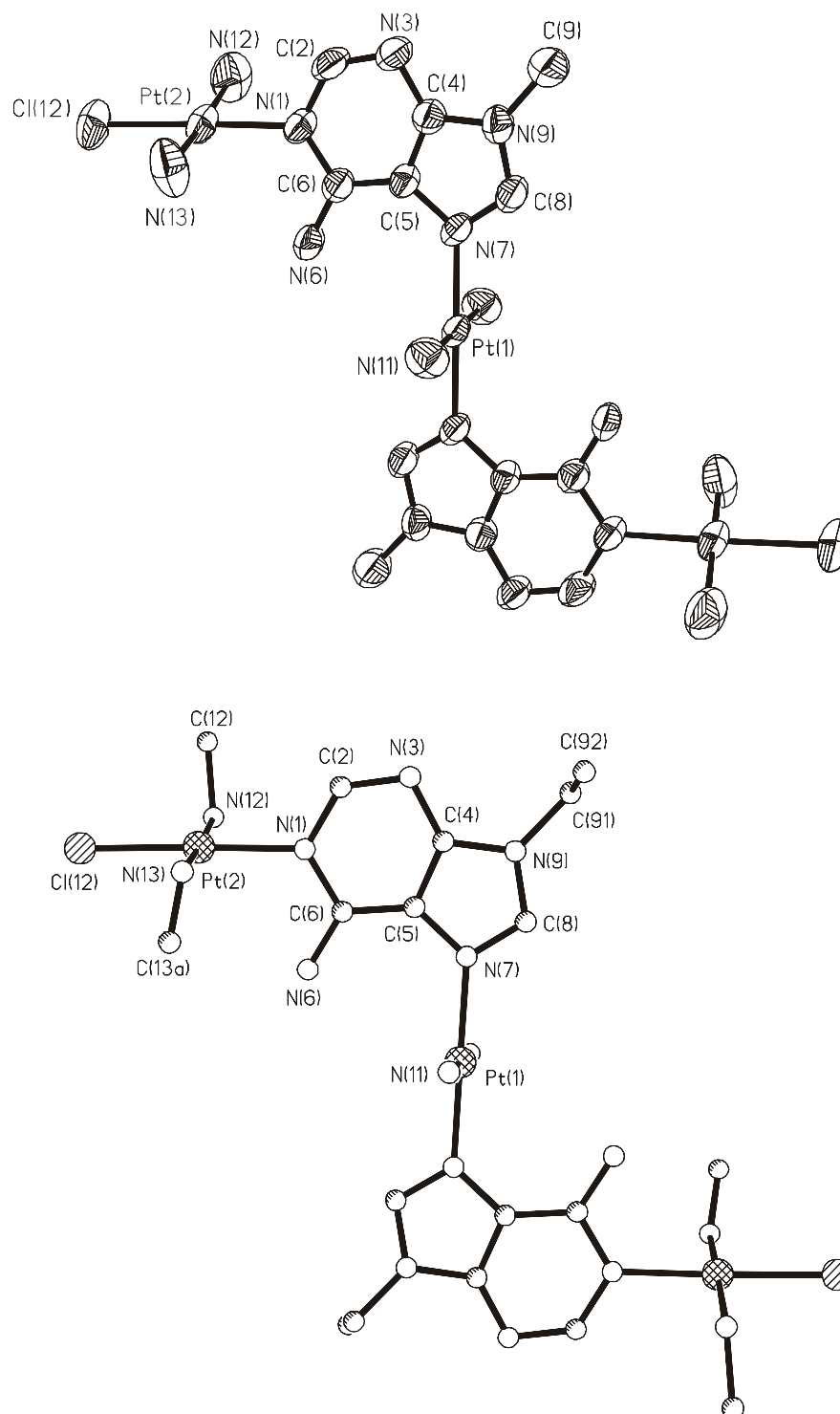


Bild 64: Kationen der Röntgenstrukturanalysen der dreifachplatiniierten A-A-Basenpaare **(11a)** (oben) und **(11b)** (unten) mit den entsprechenden Numerierungsschemata.

Die zusätzlichen Pt(II)-Zentren binden an die *N1*-Stickstoffatome der 9-Alkyladeninliganden. Beide Kationen sind zentrosymmetrisch und die Pt(1)-Kerne besetzen die Inversionszentren. Konsequenterweise ergibt sich daraus in Analogie zu den Ausgangsverbindungen (siehe **Bild 58**) die absolute Koplanarität der aromatischen Heterozyklen. Die Strukturen repräsentieren Beispiele für die in **Bild 26** schematisch gezeigte Z-Form mehrkerniger Aggregate von Purinbasen mit linear verbrückend koordinierenden Metalleinheiten und einer *Kopf-Schwanz*-Anordnung der Adenine. Sämtliche Koordinationsgeometrien der Pt(II)-Einheiten sind quadratisch-planar mit normalen Bindungslängen und -winkeln. Die Pt(1)-*N(7)*- und Pt(2)-*N(1)*-Vektoren sind annähernd orthogonal zueinander. Es treten Winkel von 88.4(3)° in (**11a**) und 87.5(3)° in (**11b**) auf. **Tabelle 30** stellt die wichtigsten Kristalldaten gegenüber und enthält eine Auswahl der Bindungsabstände und -winkel. Abschließend sind noch diverse intermolekulare Kontakte zwischen den Anionen und den Aminliganden zu beobachten.

Tabelle 30: Vergleich der kristallographischen Daten von (**11a**) und (**11b**).

	(11a)	(11b)
Asymmetrische Einheit	$C_6H_{17}N_8O_{8.5}Pt_{1.5}Cl_3$	$C_9H_{23}N_8O_{8.5}Pt_{1.5}Cl_3$
Summenformel	$C_{12}H_{34}N_{16}O_{17}Pt_3Cl_6$	$C_{18}H_{46}N_{16}O_{17}Pt_3Cl_6$
Farbe und Aussehen	gelbe Kuben	farblose Stäbchen
Kristallsystem	monoklin	monoklin
Raumgruppe	C2/c	C2/c
Dimension der Einheitszelle	$a = 25.933(5) \text{ \AA}$ $b = 8.496(2) \text{ \AA}$ $c = 21.577(4) \text{ \AA}$	$a = 26.950(5) \text{ \AA}$ $b = 8.508(2) \text{ \AA}$ $c = 22.429(4) \text{ \AA}$
Volumen	$3892.3(14) \text{ \AA}^3$	$4348.9(15) \text{ \AA}^3$
Z	8	8
Molmasse	$736.26 \text{ g mol}^{-1}$	$778.34 \text{ g mol}^{-1}$
Dichte (ber.)	2.513 g cm^{-3}	2.378 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	11.252 mm^{-1}	10.078 mm^{-1}
F(000)	2760	2952
R-Werte (beob. Daten)	$R_1 = 0.0361$; $wR_2 = 0.0855$	$R_1 = 0.0394$; $wR_2 = 0.0880$

Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von **(11a)** und **(11b)**

	(11a)	(11b)
Pt(1)-N(7)	2.025(6)	2.026(6)
Pt(1)-N(7) ^a	2.025(6)	2.026(6)
Pt(1)-N(11)	2.042(7)	2.049(7)
Pt(2)-N(1)	2.020(6)	2.024(7)
Pt(2)-N(12)	2.026(9)	2.029(8)
Pt(2)-N(13)	2.039(8)	2.014(5)
Pt(2)-Cl(12)	2.293(3)	2.293(3)
N(7)-Pt(1)-N(7) ^a	180.0	180.0
N(7)-Pt(1)-N(11)	89.6(3)	89.9(3)
N(11)-Pt(1)-N(11) ^a	180.0	180.0
N(7) ^a -Pt(1)-N(11)	90.4(3)	90.1(3)
N(1)-Pt(2)-Cl(12)	178.7(2)	178.0(2)
N(1)-Pt(2)-N(12)	89.1(3)	90.9(3)
N(12)-Pt(2)-N(13)	175.2(4)	175.8(3)
N(12)-Pt(2)-Cl(12)	89.9(3)	88.4(2)

Symmetrieoperation:^a $-x+1, -y+1, -z$

NMR-Spektroskopie: Die ¹H-NMR-Spektren der Komplexe **(11a)** und **(11b)** in D₂O oder DMF-*d*7 (T = 25 °C, 0.02 M) zeigen ein einfaches Set von Signalen, wobei die H(2)-A-Resonanzen durch die zusätzliche Pt(II)-Koordination verglichen mit den Eduktkomplexen zu tiefem Feld verschoben sind. Die chemischen Verschiebungen der einzelnen Protonen liegen bei H(2)-A, 9.18 (s); H(8)-A, 9.04 (s); CH₃-A, 4.04 (s) ppm (D₂O, pD = 5.1) für **(11a)** und H(2)-A, 9.30 (s); H(8)-A, 9.17 (s); CH₂-A, 4.48 (q, ³J = 8 Hz); CH₃NH₂, 2.30 (s); CH₃-A, 1.60 (t, ³J = 8 Hz) ppm (D₂O, pD = 4.9) für **(11b)**. Dies deutet auf die Ausbildung der im Festkörper nachgewiesenen Z-Form der Kationen in Lösung hin.

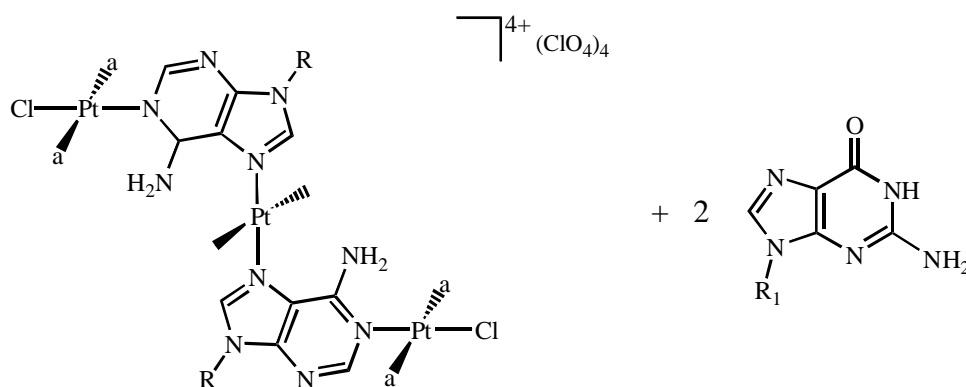
In den ¹⁹⁵Pt-NMR-Spektren (DMF-*d*7, 25 °C, 0.02 M) lassen sich für **(11a)** zwei Signale bei -2387 (PtN₃Cl) und -2451 ppm (PtN₄) mit einem Intensitätsverhältnis von 2:1 beobachten, woraus direkt die durchgeführte Zuordnung der Resonanzen folgt. Das entsprechende Spektrum von **(11b)** zeigt ebenfalls zwei Signale bei -2447 (PtN₄) und -2473 ppm (PtN₃Cl), wobei die Intensitäten in einem Verhältnis von 1:2 vorliegen. Diese

Umkehrung ist durch den zusätzlichen abschirmenden Effekt zu erklären, den die Methylgruppen der Methylaminliganden auf die Pt(II)-Kerne ausüben. Somit sorgen sie für eine Hochfeldverschiebung der PtN₃Cl-Resonanz.

IR-Spektroskopie: Die IR-Spektren der Verbindungen (**11a**) und (**11b**) zeigen charakteristische Banden bei 1093 [$\nu_3(\text{ClO}_4)$]; 345 [$\nu(\text{Pt-Cl})$] cm⁻¹ für (**11a**) und 1088 [$\nu_3(\text{ClO}_4)$]; 349 [$\nu(\text{Pt-Cl})$] cm⁻¹ für (**11b**).

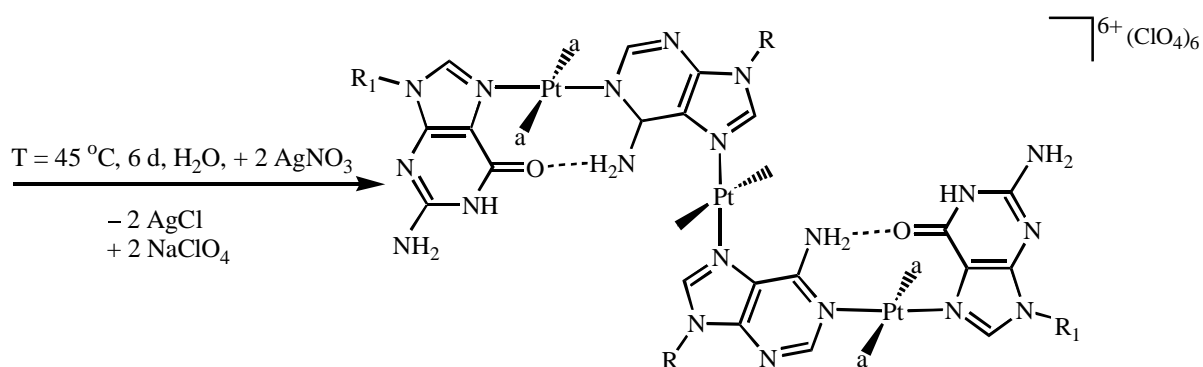
4 Synthese und Charakterisierung der metallmodifizierten Nukleobasenquartetts *trans,trans,trans*-{(NH₃)₂Pt(N7- μ -9-MeA-NI)₂[(NH₃)₂Pt(9-EtGH-N7)]₂}(ClO₄)₆·6H₂O (**12a**) und *trans,trans,trans*-{(NH₃)₂Pt(N7- μ -9-EtA-NI)₂[(CH₃NH₂)₂Pt(9-MeGH-N7)]₂}(ClO₄)₆ (**12b**) mit möglicher helikaler Struktur

Synthesen: Die Abspaltung der Chloroliganden in den dreifachplatinieren A-A-Basenpaaren (**11a**) oder (**11b**) gelingt mit AgNO₃ und führt nach Abtrennung des schwerlöslichen AgCl in wässriger Lösung zu den reaktiven Diaquaspezies der beiden Komplexe. Diese lassen sich mit jeweils zwei Äquivalenten der entsprechenden 9-Alkylguanine zu den metallmodifizierten A₂-G₂-Quartetts (**12a**) und (**12b**) umsetzen. *Bild 65* zeigt das Reaktionsschema.



trans,trans,trans-{[Cl₂Pt](N1-μ-9-RA-N7)₂Pt(NH₃)₂}(ClO₄)₄·H₂O
 mit a = NH₃ und R = Me (**11a**)
 mit a = CH₃NH₂ und R = Et (**11b**)

mit R₁ = Me oder Et



trans,trans,trans-{[(9-R₁GH-N7)_a]₂Pt}(N1-μ-9-RA-N7)₂Pt(NH₃)₂}(ClO₄)₆·xH₂O
 mit a = NH₃, R = Me, R₁ = Et und x = 6 (**12a**)
 mit a = CH₃NH₂, R = Et, R₁ = Me und x = 0 (**12b**)

Bild 65: Reaktionsschema zur Darstellung der metallmodifizierten A₂-G₂-Modellnucleobasenquartetts (**12a**) und (**12b**).

NMR-Spektroskopie: Die ¹H-NMR-Spektren der Komplexe (**12a**) und (**12b**) in D₂O zeigen ein einfaches Signalmuster. Eine Integration der Resonanzen bestätigt das Adenin/Guanin-Verhältnis von 2:2. Durch die Koordination der Pt(II)-Einheiten an die N7-Positionen der Guaninliganden erfahren die entsprechenden Signale eine Tieffeldverschiebung verglichen mit den Werten der freien Nucleobasen (siehe **Tabelle 5**). **Tabelle 31** gibt eine Übersicht über die gemessenen chemischen Verschiebungen, welche durch die Analyse der korrespondierenden ¹H-¹H-NOESY-NMR-Spektren zugeordnet werden.

Tabelle 31: Chemische Verschiebungen [ppm] der ^1H -NMR-Resonanzen der Komplexe (**12a**) und (**12b**) in D_2O (25 °C; 0.02 M).

Komplex	H(8)-A	H(2)-A	H(8)-G	$\text{CH}_2\text{-A/G}$	$\text{CH}_3\text{-G}$	$\text{CH}_3\text{-A}$	pD
(12a)	9.23 (s)	9.01 (s)	8.44 (s)	4.24 (q, $^3\text{J} = 8 \text{ Hz}$)	1.51 (t, $^3\text{J} = 8 \text{ Hz}$)	4.09 (s)	4.7
(12b)	9.35 (s)	9.07 (s)	8.49 (s)	4.55 (q, $^3\text{J} = 8 \text{ Hz}$)	3.84 (s)	1.65 (t, $^3\text{J} = 8 \text{ Hz}$)	5.1

Das Singulett der CH_3NH_2 -Gruppen von (**12b**) liegt bei 2.16 ppm. Die Substitution der Chloroliganden durch die 9-Alkylguaninbasen übt auf die anderen Resonanzen nur einen schwachen Tieffeldshift aus. Das einfache Signalmuster lässt sich durch zwei mögliche Strukturen der metallmodifizierten $\text{A}_2\text{-G}_2$ -Quartetts erklären: Einerseits liegt wie schon bei den dreifachplatinierten A-A-Basenpaaren (**11a**) und (**11b**) eine *Kopf-Schwanz*-Anordnung der verbrückenden Adeninliganden (Z-Form) vor. Andererseits besteht die Möglichkeit zur Ausbildung einer intramolekularen Basenstapelung zwischen den terminalen Guaninen, welche unter Verlust der Koplanarität der Purine zu einer helikalen Struktur führt (siehe schematische Darstellung in **Bild 57**). Dass eine derartige Konformation realisierbar ist, zeigen die in **Bild 66** abgebildeten modellierten Strukturen. Sie beweisen auch, dass eine freie Drehbarkeit um die A-N7-Pt-N7-A-Bindungen unmöglich ist, da die endständig koordinierten 9-MeGH- bzw. 9-EtGH-Liganden räumlich nicht aneinander vorbeikommen.

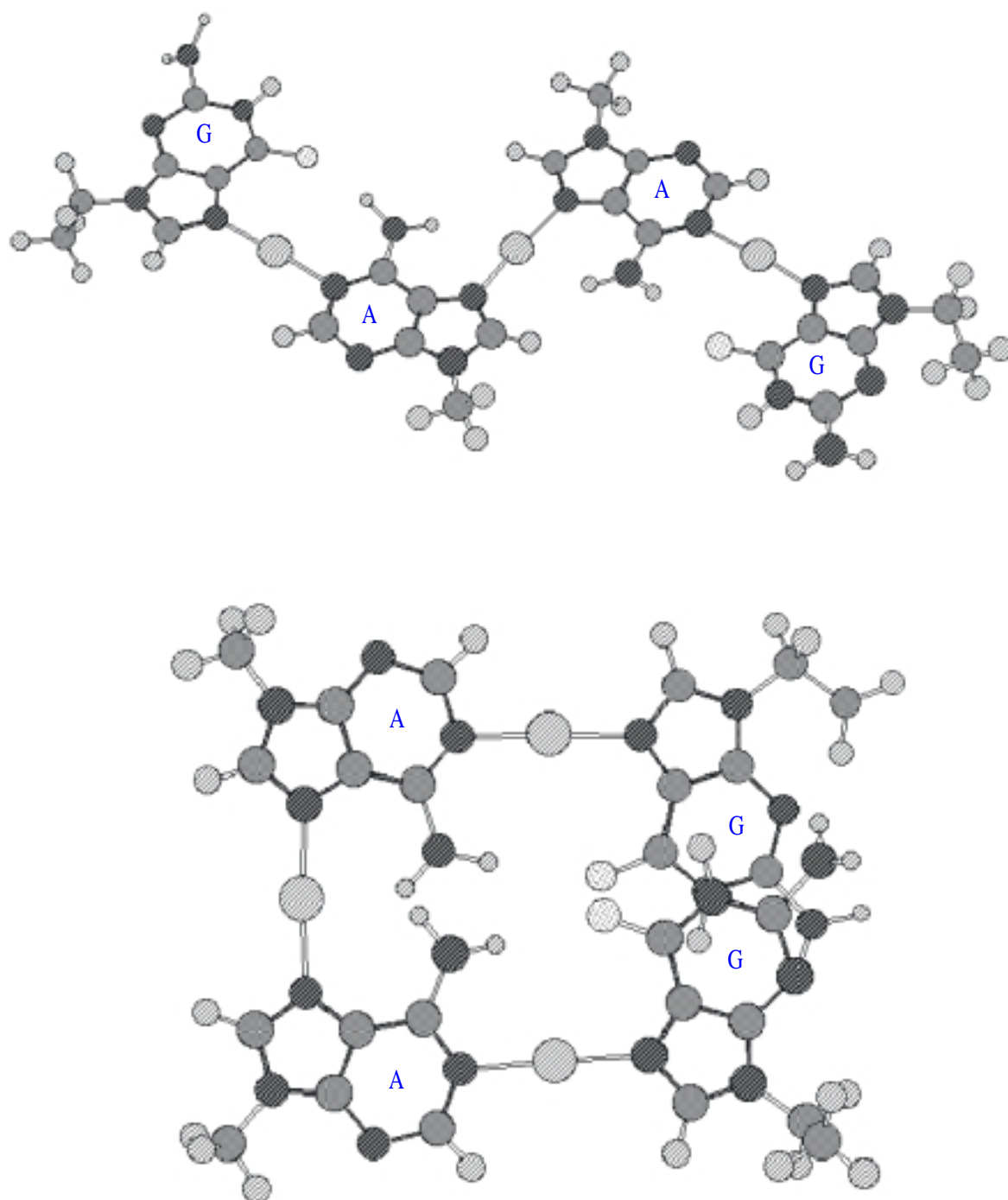


Bild 66: Modellierte Strukturen der beiden Rotationsisomere von (**12a**). Die Modellierung der Strukturen erfolgt mit Hilfe des Programms Chem3D (CambridgeSoft Corporation) unter Anwendung des MM2 Kraftfeldes.¹³⁹ Die an die Pt(II)-Zentren gebundenen Aminliganden sind der Übersicht halber weggelassen.

Trotz der durchaus vorhandenen Tendenz platinierter Nukleobasen zur Ausbildung von π -stacks [siehe Strukturbetrachtungen der Komplexe **(4a)** und **(4b)** sowie **Bild 35**] ist die sterische Abstoßung der exozyklischen Gruppen recht groß, womit das „offene“ Rotamer (**Bild 66** oben) zu favorisieren ist.

Die ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **(12a)** und **(12b)** in den aprotischen Lösungsmitteln DMSO-*d*6 und DMF-*d*7 zeigen ein analoges Signalmuster. Ob eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen den exozyklischen Gruppen der Adenin- und Guaninliganden ähnlich wie bei den Komplexen aus Kapitel III vorhanden ist, lässt sich wieder anhand der chemischen Verschiebungen der A-NH₂-Gruppen beurteilen. Diese liegen bei 9.36 (DMSO-*d*6) und 9.66 ppm (DMF-*d*7) für **(12a)** sowie 9.49 (DMSO-*d*6) und 9.81 ppm (DMF-*d*7) für **(12b)**. Die Werte der Referenzsysteme **(11a)** und **(11b)** (siehe auch **Tabelle 23** in Kapitel III) liegen bei 9.45 ppm [(**11a**)] bzw. 9.64 ppm [(**11b**)] in DMF-*d*7. Der beobachtete Tieffeldshift deutet auf die Bildung der intramolekularen H-Brücken hin, wie dies schon im Reaktionsschema in **Bild 65** angedeutet ist. Allerdings ist der Effekt im Vergleich zu den Verknüpfungsisomeren **(6a)** und **(6b)** wesentlich geringer, was auf eine schwache Wechselwirkung schließen lässt. In der Tat sind die entsprechenden bisher im Festkörper beobachteten NH₂-A-O(6)-G Abstände bei einer A-NI-Pt-N7-G-Verknüpfung^{61,202} länger als die in dieser Arbeit zahlreich erwähnten Distanzen (siehe Kapitel III) bei einer paarweisen A/G-N7-Verbrückung.

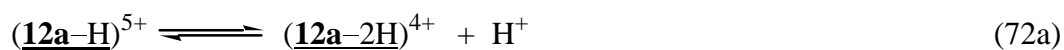
In den ^{195}Pt -NMR-Spektren (DMSO-*d*6, 0.02 M, T = 25 °C) der A₂-G₂-Quartetts **(12a)** und **(12b)** treten jeweils zwei Signale bei -2443 und -2526 ppm [(**12a**), beide PtN₄] sowie -2451 und -2609 ppm [(**12b**), ebenso beide PtN₄] mit Intensitätsverhältnissen von 1:2 auf. Erstere sind den A-N7-Pt-N7-A-Kernen zuzuordnen. Sie liegen im Vergleich zu den intensiveren Resonanzen der äquivalenten A-NI-Pt-N7-G-Zentren bei tieferem Feld, was im Einklang mit der geringeren Basizität der A-N7-Stickstoffe relativ zu ihren NI-Positionen steht.

Bestimmung der Aziditätskonstanten der metallmodifizierten A₂-G₂-Quartetts **(12a) und **(12b)** mittels potentiometrischer pH-Titrations:** In Analogie zu dem in Kapitel III behandelten „offenen“ A₂-G₂-Quartett **(6b)** lassen sich auch für die Verknüpfungsisomere **(12a)** und **(12b)** die entsprechenden pK_a-Werte durch potentiometrische pH-Titrations ermitteln. Es sind wieder jeweils vier Deprotonierungsreaktionen zu beobachten, deren Gleichgewichte und Aziditätskonstanten beispielhaft die Gl. (71)-(74) für Komplex **(12a)** definieren. Entsprechende Ausdrücke gelten für **(12b)**. Die ersten beiden Protonen stammen von den äquivalenten 9-EtGH-N1-Stickstoffatomen und zwei weitere von den beiden exozyklischen Aminogruppen der 9-MeA-Liganden. Dies folgt aus Vergleichen mit den im

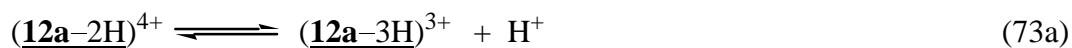
nächsten Abschnitt behandelten A_2-T_2 - und A_2-U_2 -Quartetts. **Tabelle 32** enthält eine Auflistung der Ergebnisse.



$$K_{\textbf{(12a)}}^{\text{H}} = \frac{[\textbf{(12a-H)}^{5+}][\text{H}^+]}{[\textbf{(12a)}]} \quad (71b)$$



$$K_{\textbf{(12a-H)}}^{\text{H}} = \frac{[\textbf{(12a-2H)}^{4+}][\text{H}^+]}{[\textbf{(12a-H)}^{5+}]} \quad (72b)$$



$$K_{\textbf{(12a-2H)}}^{\text{H}} = \frac{[\textbf{(12a-3H)}^{3+}][\text{H}^+]}{[\textbf{(12a-2H)}^{4+}]} \quad (73b)$$



$$K_{\textbf{(12a-3H)}}^{\text{H}} = \frac{[\textbf{(12a-4H)}^{2+}][\text{H}^+]}{[\textbf{(12a-3H)}^{3+}]} \quad (74b)$$

Tabelle 32: Negative Logarithmen der Aziditätskonstanten der metallmodifizierten A₂-G₂-Quartetts (**12a**) und (**12b**) in H₂O bei 25 °C (*I* = 0.1 M, NaNO₃). Sämtliche Fehlergrenzen entsprechen dem dreifachen Standardfehler (3σ) des arithmetischen Mittels.

Position	(12a)	(12b)
9-RGH-N1	7.13 ± 0.01	7.28 ± 0.03
	7.59 ± 0.02	7.49 ± 0.07
9-RA-NH ₂	8.67 ± 0.03	8.57 ± 0.12
	10.96 ± 0.10	10.61 ± 0.37

Besonders bemerkenswert sind die Resultate der ersten Deprotonierungsreaktionen der exozyklischen 9-RA-Aminogruppen (markierter Bereich in **Tabelle 32**). Es tritt eine Azidifizierung der Protonen von $\Delta \text{p}K_a = 16.7 - 8.67 = 8.03$ [(**12a**)] und $\Delta \text{p}K_a = 16.7 - 8.57 = 8.13$ [(**12b**)] logarithmischen Einheiten verglichen mit den freien Nucleobasen⁵¹ auf. Dieser Effekt ist nicht vollständig durch die zweifache Koordination der Adeninbasen durch Pt(II)-Zentren zu erklären, da diese zu einer Azidifizierung von $\Delta \text{p}K_a = 16.7 - 10.4 = 6.3$ [für den zweifachplatinierten $\{(\text{dienPt})_2(\mu\text{-}9\text{-MeA-NI,N7})\}^{4+}$ -Komplex] logarithmischen Einheiten führt. Desweiteren sind die beiden Werte der äquivalenten RA-NH₂-Gruppen sowohl in (**12a**) als auch in (**12b**) um mehr als 2 logarithmische Einheiten (siehe Zeilen 4 und 5 in **Tabelle 32**) voneinander getrennt, was dem statistisch erwarteten Ergebnis von 0.6^{193} (siehe entsprechende Erläuterungen in Abschnitt 5, Kapitel III) widerspricht. All diese Beobachtungen weisen auf die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen der deprotonierten und noch protonierten 9-RA-NH₂-Gruppe hin, welche für die zusätzliche Azidifizierung verantwortlich ist (siehe auch **Bild 73** in Abschnitt 6). Somit wird die *Kopf-Kopf*-Konformation der verbrückenden Adeninliganden und folglich die helikale Anordnung (siehe **Bild 57** und **Bild 66** unten) stabilisiert. Sobald auch die zweite 9-RA-NH₂-Gruppe ein Proton verliert, führt die Abstoßung wieder zur Einnahme der *Kopf-Schwanz*-Anordnung (Z-Form).

ESI-MS: Die Existenz des Komplexes (**12a**) ist zusätzlich über massenspektrometrische Untersuchungen nachzuweisen. Das Massenspektrum in einem Isopropanol-Wasser Gemisch zeigt die Molekülpeaks von verschiedenen Perchlorataddukten des metallmodifizierten A₂-G₂-Quartetts bei *M/z* 360.4 ($\text{M-H}^{5+} + \text{ClO}_4^-$; *z* = 4) und 385.6 ($\text{M}^{6+} + 2\text{ClO}_4^-$; *z* = 4), sowie des zweifachdeprotonierten Kations bei 335.6 ($\text{M-}2\text{H}^{4+}$; *z* = 4).

5 Die metallmodifizierten A₂-U₂- und A₂-T₂-Quartetts *trans,trans,trans*-{(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-EtA-NI)₂[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeU-N3)]₂}(ClO₄)₄·4H₂O (13a**) und *trans,trans,trans*-{(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-EtA-NI)₂[(NH₃)₂Pt(1-MeT-N3)]₂}(ClO₄)₄·11H₂O (**13b**)**

Synthesen: Die pK_a-Werte der N3-Positionen in den Pyrimidinmodellnucleobasen 1-MeUH und 1-MeTH liegen im Bereich von 10 (siehe Abschnitt 4 in Teil B). Daher scheidet eine Umsetzung über die Diaquaspezies der dreifachplatinieren A-A-Basenpaare (**11a**) oder (**11b**) wie im vorangegangenen Abschnitt aus, weil der benötigte pH-Wert zur Deprotonierung der Heterozyklen die Bildung kinetisch inerer μ-Hydroxo-Komplexe¹⁸⁸ der metallmodifizierten A-A-Basenpaare begünstigt. Somit ist zu Beginn die aus der Literatur bekannte Darstellung der entsprechenden 1:1 Komplexe *trans*-(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeU-N3)Cl²⁰² und *trans*-(NH₃)₂Pt(1-MeT-N3)Cl⁵³ durchzuführen. Nach Synthese der Aquaspezies durch Zugabe von zwei Äquivalenten AgNO₃ und Abtrennung des schwerlöslichen AgCl sind die beiden metallmodifizierten Quartetts (**13a**) und (**13b**) gemäß dem in **Bild 67** gezeigten Reaktionsschema zugänglich.

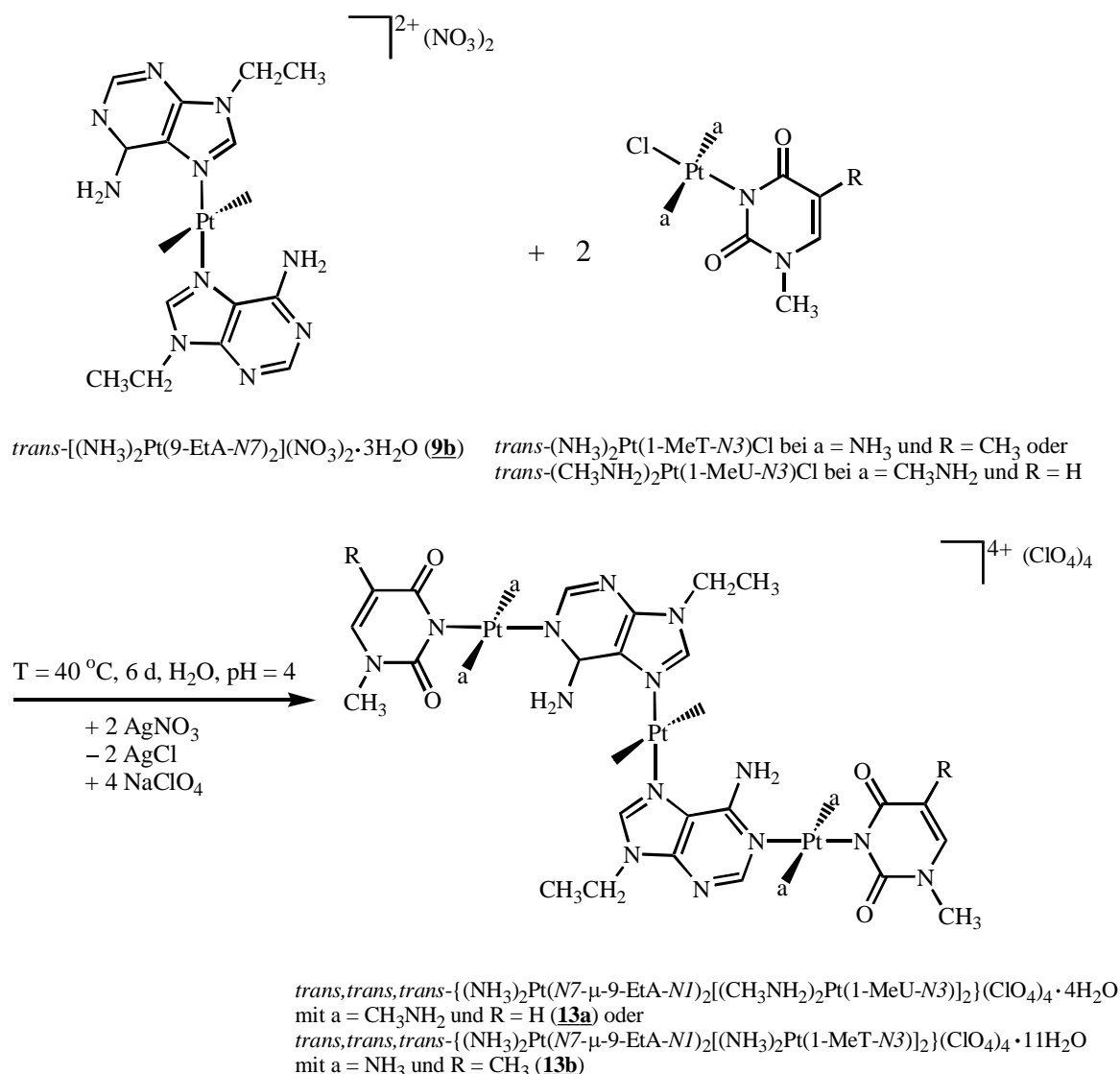


Bild 67: Reaktionsschema zur Synthese der metallmodifizierten $A_2\text{-}U_2\text{-}$ und $A_2\text{-}T_2\text{-}$ Quartetts (**13a**) und (**13b**).

Röntgenstrukturanalysen von (13a) und (13b): Die Umkristallisation der isolierten Feststoffe von (**13a**) und (**13b**) in D_2O liefert geeignete Einkristalle für eine Strukturbestimmung im Festkörper. Die Verfeinerung der Analyse von (**13b**) ist problematisch, da es sich bei dem gemessenen Kristall um einen sogenannten Zwilling handelt, was allerdings auf die Bestimmung der Grundstruktur keinen Einfluss hat. In **Bild 68** sind die beiden Kationen abgebildet und **Tabelle 33** enthält einen Vergleich der Kristalldaten sowie eine Auswahl der Bindungslängen und -winkel.

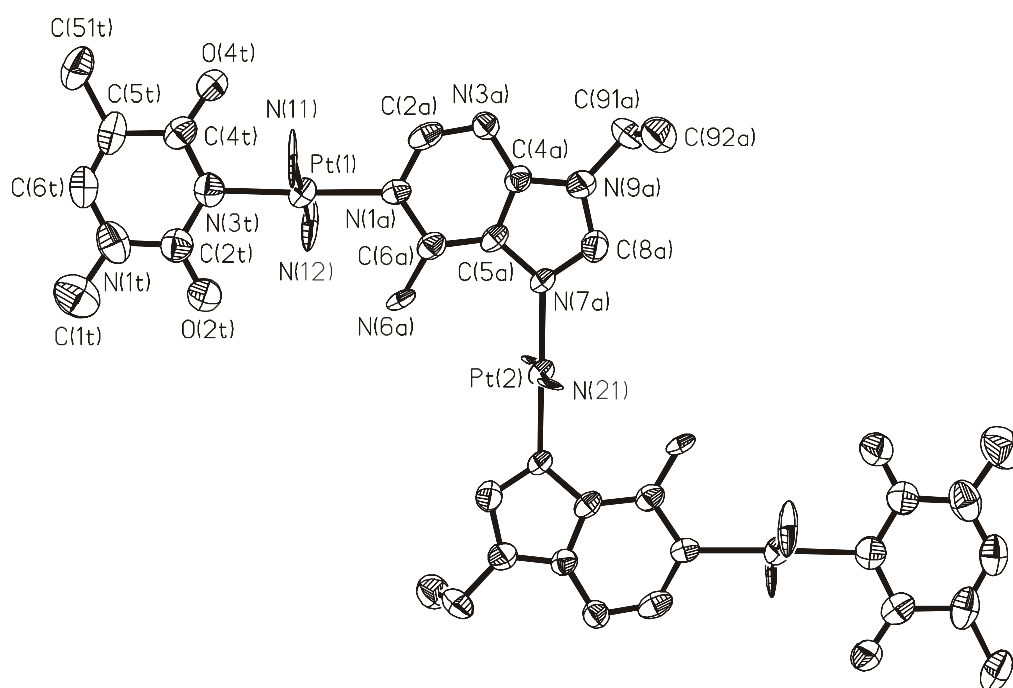
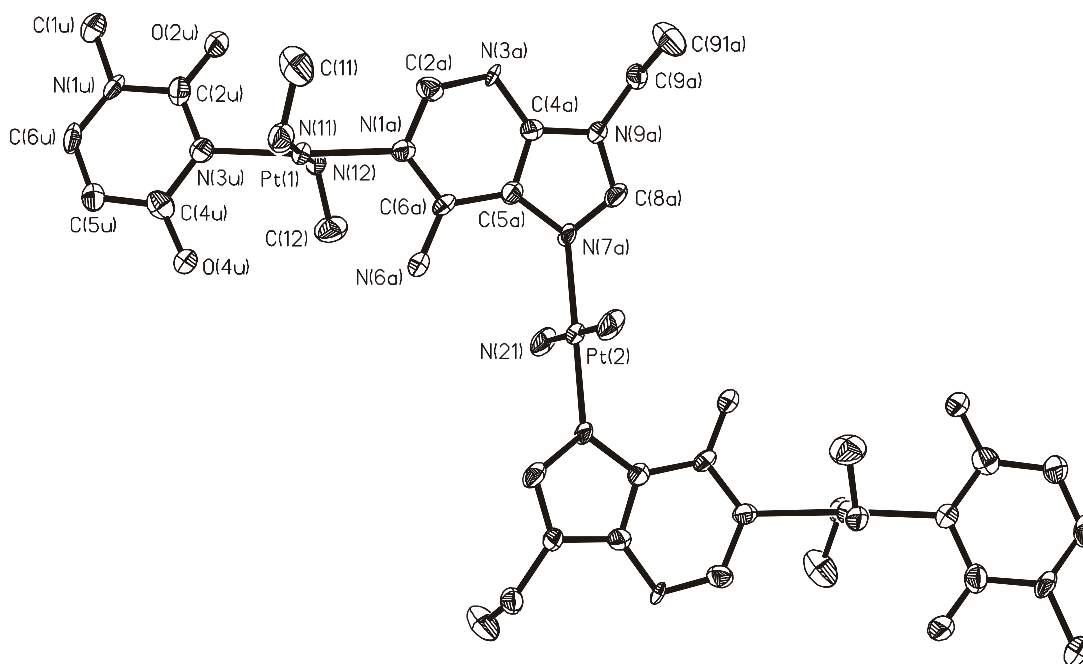


Bild 68: Kationen der Röntgenstrukturanalysen der Komplexe **(13a)** (oben) und **(13b)** (unten) mit den Nummerungsschemata.

Die Analysen bestätigen die erwartete Zusammensetzung der Komplexe. Beide Kationen sind zentrosymmetrisch mit Pt(2) im Inversionszentrum, womit sie ähnlich wie die dreifachplatinierten A-A-Basenpaaren (**11a**) und (**11b**) in einer Z-Form vorliegen. Konsequenterweise sind die Adeninliganden absolut koplanar. Die anderen Pt(II)-Einheiten koordinieren verbrückend die A-N1- und U/T-N3-Positionen. Alle Pt(II)-Zentren haben eine quadratisch-planare Koordinationsgeometrie, wobei die aromatischen Systeme der Nucleobasen annähernd senkrecht zu den Koordinationsebenen stehen. Folglich sind auch die A/U- bzw. A/T-Einheiten nur gering gegeneinander verdreht. Die Winkel betragen $19.2(3)^\circ$ in (**13a**) und $5.5(1)^\circ$ in (**13b**). Dieser Aspekt ist umso bemerkenswerter, als aufgrund des zu großen Abstandes keine Stabilisierung der koplanaren Anordnungen durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den exozyklischen Gruppen A-NH₂ und O(4u) bzw. O(2t) möglich ist. Aus der Literatur ist eine ähnliche Situation bekannt.⁵³ In den beiden metallmodifizierten Adenin-Thymin-Basenpaaren *trans*-[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeT-N3)(9-MeA-N1)]⁺ und *trans*-[(NH₃)₂Pt(1-MeT-N3)(9-MeA-N7)]⁺ kann nur letzteres eine stabilisierende intramolekulare H-Brücke ausbilden, wohingegen das erste Kation die Koplanarität durch zwei Wasserstoffbrücken der exozyklischen Gruppen mit einem Kristallwassermolekül realisiert. Diese Art der Wechselwirkung tritt auch in (**13a**) auf. Die Abstände betragen $2.82(1) \text{ \AA}$ [N(6a)-O(1w)] und 2.76 \AA [O(1w)-O(4u)]. Obwohl der dihedrale Winkel zwischen den A/T-Ebenen in (**13b**) noch kleiner ist, sind dort keine intermolekularen Kontakte mit einem ähnlichen Effekt zu beobachten. Abschließend gilt es noch festzuhalten, dass die Orthogonalität der Pt(1)-N1- und Pt(2)-N7-Vektoren mit Winkeln von $91.8(4)^\circ$ [(**13a**)] und $88.4(4)^\circ$ [(**13b**)] erhalten bleibt.

Tabelle 33: Vergleich der kristallographischen Daten von **(13a)** und **(13b)**.

	(13a)	(13b)
Asymmetrische Einheit	$C_{14}H_{31}N_{10}O_{12}Pt_{1.5}Cl_2$	$C_{13}H_{33}N_{10}O_{15.5}Pt_{1.5}Cl_2$
Summenformel	$C_{28}H_{62}N_{20}O_{24}Pt_3Cl_4$	$C_{26}H_{66}N_{20}O_{31}Pt_3Cl_4$
Farbe und Aussehen	farblose Stäbchen	farblose Stäbchen
Kristallsystem	monoklin	triklin
Raumgruppe	$P2_1/n$	$P\bar{1}$
Dimension der Einheitszelle	$a = 8.364(2) \text{ \AA}$ $b = 26.394(5) \text{ \AA}$ $\beta = 106.58(3)^\circ$ $c = 12.751(3) \text{ \AA}$	$a = 8.094(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 101.63(3)^\circ$ $b = 12.996(3) \text{ \AA}$ $\beta = 89.16(3)^\circ$ $c = 16.510(3) \text{ \AA}$ $\gamma = 101.48(3)^\circ$
Volumen	$2697.9(10) \text{ \AA}^3$	$1666.4(6) \text{ \AA}^3$
Z	4	2
Molmasse	$895.02 \text{ g mol}^{-1}$	$941.03 \text{ g mol}^{-1}$
Dichte (ber.)	2.204 g cm^{-3}	1.875 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	8.054 mm^{-1}	6.532 mm^{-1}
F(000)	1728	912
R-Werte (beob. Daten)	$R_1 = 0.0511$; $wR_2 = 0.1191$	$R_1 = 0.0731$; $wR_2 = 0.1939$

Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von **(13a)** und **(13b)**

	(13a)		(13b)
Pt(1)-N(3u)	2.026(8)	Pt(1)-N(3t)	2.02(1)
Pt(1)-N(1a)	2.055(8)	Pt(1)-N(1a)	2.03(1)
Pt(1)-N(11)	2.038(8)	Pt(1)-N(11)	2.01(1)
Pt(2)-N(7a)	2.014(7)	Pt(2)-N(7a)	2.00(1)
Pt(2)-N(21)	2.041(7)	Pt(2)-N(21)	2.07(1)
Pt(2)-N(7a) ^a	2.014(7)	Pt(2)-N(7a) ^a	2.00(1)
Pt(2)-N(21) ^a	2.041(7)	Pt(2)-N(21) ^a	2.07(1)
N(3u)-Pt(1)-N(12)	87.5(3)	N(3t)-Pt(1)-N(12)	89.8(4)
N(3u)-Pt(1)-N(11)	89.9(3)	N(3t)-Pt(1)-N(11)	88.9(4)
N(11)-Pt(1)-N(12)	176.2(3)	N(11)-Pt(1)-N(12)	178.6(4)
N(3u)-Pt(1)-N(1a)	175.8(3)	N(3t)-Pt(1)-N(1a)	177.5(4)
N(1a)-Pt(1)-N(11)	92.0(3)	N(1a)-Pt(1)-N(11)	89.1(4)
N(1a)-Pt(1)-N(12)	90.4(3)	N(1a)-Pt(1)-N(12)	92.2(4)
N(7a)-Pt(2)-N(21)	89.1(3)	N(7a)-Pt(2)-N(21)	92.4(4)
N(7a)-Pt(2)-N(21) ^a	90.9(3)	N(7a)-Pt(2)-N(21) ^a	87.6(4)
N(7a) ^a -Pt(2)-N(7a)	180.0	N(7a) ^a -Pt(2)-N(7a)	180.0
N(21) ^a -Pt(2)-N(21)	180.0	N(21) ^a -Pt(2)-N(21)	180.0

Symmetrieoperation:^a $-x, -y, -z+1$

NMR-Spektroskopie: In **Bild 69** sind die aromatischen Bereiche der ^1H -NMR-Spektren von **(13a)** und **(13b)** in D_2O gezeigt. Die Zuordnung der Signale erfolgt nach Analyse der ^1H - ^1H -NOESY-Spektren, welche in diesen Fällen eine besondere Bedeutung haben. Die beobachtete Aufspaltung in zwei intensitätsgleiche Resonanzen bei H(2) der Adeninliganden (siehe **Bild 69**) ist auf die Bildung von Rotationsisomeren zurückzuführen, die bei der Messtemperatur von $25\text{ }^\circ\text{C}$ getrennt detektierbar sind. Prinzipiell sind folgende Möglichkeiten denkbar: Zum einen führt die Rotation der U/A- bzw. T/A-Einheiten um die zentralen A-N7-Pt-N7-A-Bindungen zur Aufspaltung der H(8)-A-Resonanzen, zum anderen erfolgt durch die entsprechenden

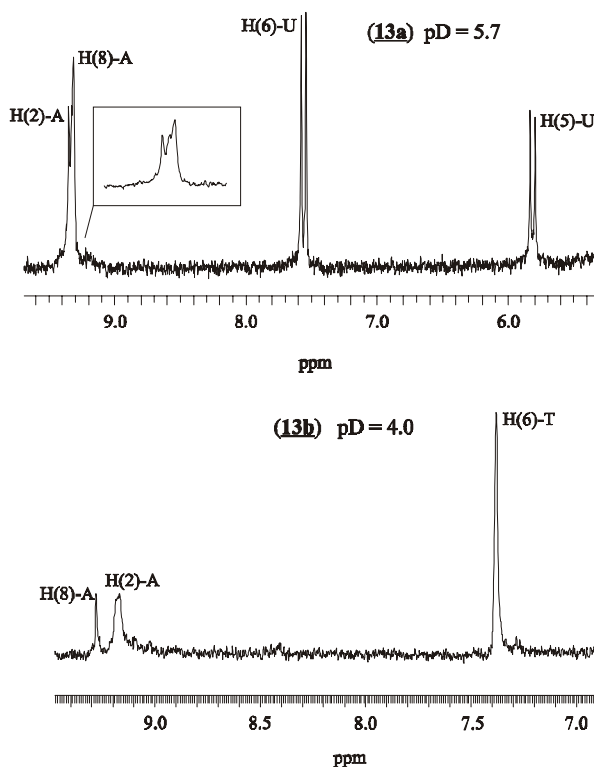


Bild 69: Aromatischer Bereich der ^1H -NMR-Spektren von **(13a)** (oben) und **(13b)** (unten) in D_2O ($T = 25\text{ }^\circ\text{C}$, 0.02 M).

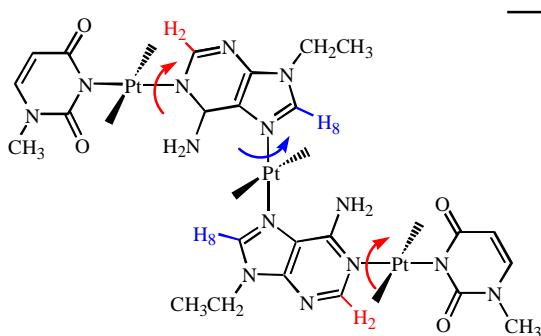


Bild 70: Mögliche intramolekulare Rotationen des $\text{A}_2\text{-U}_2$ -Quartetts **(13a)** mit verursachten Aufspaltungen der H(8)- (blau) oder H(2)- (rot) Signale. Die Aminliganden sind der Übersicht halber weggelassen.

H(2)-A-Signale. **Bild 70** verdeutlicht diese Aspekte anhand des $\text{A}_2\text{-U}_2$ -Quartetts **(13a)**. Somit gestattet die Aufnahme der zweidimensionalen NOESY-NMR-Spektren direkte Rückschlüsse auf die Struktur der Komplexe in wässriger Lösung. Sowohl für **(13a)** als auch **(13b)** sind die H(2)-A-Resonanzen aufgespalten. Im Gegensatz dazu lassen sich für das H(8)-A-Signal keine Aufspaltungen beobachten. Somit liegt in Lösung die schon für beide Verbindungen im Festkörper nachgewiesene Z-Form (siehe

Bild 68 oder **Bild 70**) vor und die Pyrimidinliganden rotieren um die *N3*-Pt-*NI*-A-Bindungen. **Tabelle 34** enthält eine Auflistung der chemischen Verschiebungen der ^1H -NMR-Signale in D_2O .

Tabelle 34: Chemische Verschiebungen [ppm] der ^1H -NMR-Resonanzen der Komplexe (**13a**) und (**13b**) in D_2O (25 °C; 0.02 M). Die ^3J -Kopplungskonstanten betragen bei allen beobachteten Dubletts (d), Triplets (t) oder Quartetts (q) 8 Hz.

Komplex	H(8)-A	H(2)-A	H(6)-U/T	H(5)-U	CH_2 -A	CH_3 -U/T	CH_3 -A	pD
(13a)	9.31 (s)	9.35, 9.32 (s, 1:1)	7.45 (d)	5.81 (d)	4.52 (q)	3.46, 3.45 (s, 1:1)	1.62 (t)	5.7
(13b)	9.28 (s)	9.19, 9.17 (s, 1:1)	7.38 (s)	-	4.50 (q)	3.40 (s, <i>NCH</i> ₃) 1.90 (s, <i>CCH</i> ₃)	1.61 (t)	4.0

Das Singulett der CH_3NH_2 -Gruppen von (**13a**) liegt bei 2.23 ppm. Die Koordination der Pt(II)-Zentren an die *N3*-U/T-Positionen führt aufgrund des geringeren elektronenziehenden Effektes zu einer Hochfeldverschiebung [-0.15 ppm (**13a**) und -0.07 ppm (**13b**)] der entsprechenden H(6)-Signale verglichen mit den freien protonierten Nucleobasen (siehe **Tabelle 7** in Teil B). Ein entgegengesetztes Verhalten lässt sich für die aromatischen Adeninresonanzen des Eduktkomplexes (**9b**) durch die Bindung zweier Pt(II)-Einheiten an die *NI*-Stickstoffe beobachten. Sie sind um 0.95 ppm [H(2)-A] und 0.29 ppm [H(8)-A] in (**13a**) sowie 0.79 ppm [H(2)-A] und 0.26 ppm [H(8)-A] in (**13b**) zu tiefem Feld verschoben.

Die ^1H -NMR-Spektren der Komplexe (**13a**) und (**13b**) in den aprotischen Lösungsmitteln DMSO-*d*₆ oder DMF-*d*₇ zeigen keinerlei Aufspaltungen der H(2)-A- oder H(8)-A-Signale. Dies deutet auf geänderte Wechselwirkungen der relativen A-U/T-Konformationen mit den Lösungsmittelmolekülen verglichen mit der Situation in D_2O hin. Aus der Literatur sind ähnliche Effekte bei *trans*- $[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-}N3)]^{2+}$ ²⁰³ oder *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-}N3)(7,9\text{-DimeG-}NI)]^{2+}$ ²⁰⁴ bekannt. **Bild 71** stellt die Möglichkeiten für (**13a**) in D_2O und DMSO-*d*₆ gegenüber. Die exozyklischen A-NH₂-Gruppen bilden intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Sauerstoff der Lösungsmittelmoleküle aus, welche wiederum über die gebundenen Deuteriumatome (D_2O) oder über ihre (deuterierten) Methylgruppen (DMSO-*d*₆) mit den exozyklischen Carbonylgruppen der Pyrimidine wechselwirken und somit die Rotationsbarriere beeinflussen. Im Festkörper ist die oben in

Bild 71 gezeigte Anordnung nachgewiesen. Diese intermolekularen H-Brücken sind für D_2O stärker, womit die Rotation derart gehindert ist, dass sich eine Aufspaltung der entsprechenden Signale beobachten lässt. In $DMSO-d_6$ ist die Aktivierungsenergie der Rotation nicht groß genug, um bei 25 °C im 1H -NMR getrennte Konformationen zu detektieren. Für die Existenz der in **Bild 71** unten gezeigten Wechselwirkungen spricht die bei 25 °C beobachtete Zersetzung der A_2-U_2 - bzw. A_2-T_2 -Quartetts in $DMSO-d_6$ binnen 24 h. Laut 1H -NMR-spektroskopischen Untersuchungen erfolgt eine Substitution der terminal koordinierten Pyrimidinliganden durch Lösungsmittelmoleküle. Diese Reaktion ist durch die in **Bild 71** gezeigte Anordnung begünstigt, da dann das freie Elektronenpaar des Schwefels axial angreifen kann. Die chemischen Verschiebungen der A-NH₂-Gruppen von (**13a**) und (**13b**) in den genannten Lösungsmitteln liegen bei 9.23 ppm ($DMSO-d_6$) und 9.55 ppm ($DMF-d_7$) für (**13a**) sowie 9.12 ppm ($DMSO-d_6$) und 9.40 ppm ($DMF-d_7$) für (**13b**). Verglichen mit dem Referenzwert des dreifachplatiniierten A-A-Basenpaares (**11a**) in **Tabelle 23** ($\delta = 9.45\text{ ppm}$, $DMF-d_7$) bestätigen diese Werte den Befund der Röntgenstrukturanalysen, die die zu großen Abstände der exozyklischen Gruppen für eine intramolekulare Wechselwirkung nachweisen.

In den ^{195}Pt -NMR-Spektren (D_2O , 0.02 M, $T = 25\text{ °C}$) treten jeweils zwei Signale mit Intensitätsverhältnissen von 1:2 bei -2466 und -2594 ppm [(**13a**), beide PtN_4] sowie -2470 und -2519 ppm [(**13b**), ebenfalls beide PtN_4] auf. In Analogie zu den metallmodifizierten A_2-G_2 -Quartetts (**12a**) und (**12b**) (siehe Abschnitt 4) lassen sich die weniger intensiven Resonanzen bei tiefem Feld den zentralen A-N7-Pt-N7-A-Kernen zuordnen. Konsequenterweise stammen die intensiveren Signale bei höherem Feld von den U/T-N3-Pt-N1-A-Zentren.

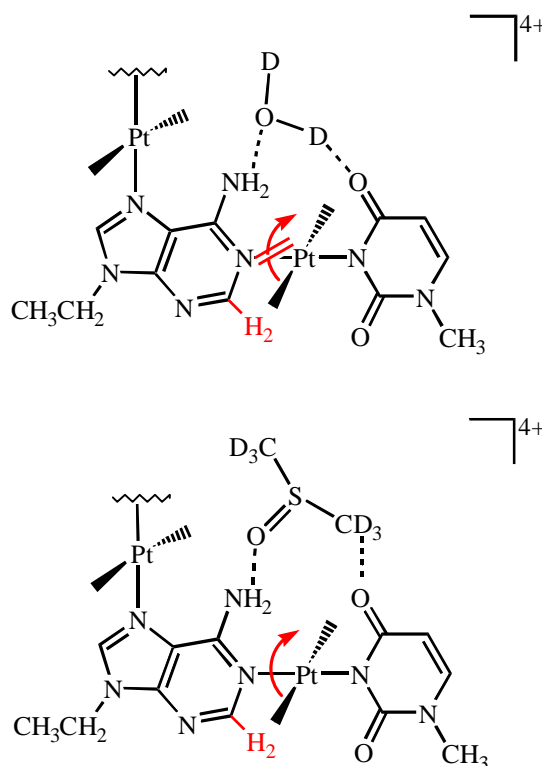
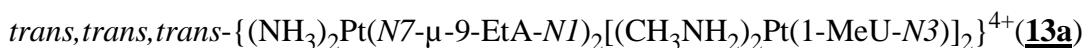


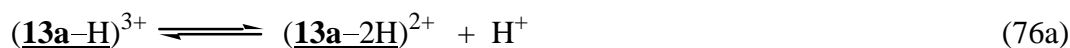
Bild 71: Stabilisierung der koplanaren Anordnung der aromatischen Heterozyklen in einem Teil von (**13a**) durch H-Brücken mit D_2O (oben) oder $DMSO-d_6$ (unten).

Bestimmung der pK_a -Werte der metallmodifizierten A_2-U_2 - und A_2-T_2 -Quartetts (13a) und (13b): Da in den Verbindungen (13a) und (13b) nur die Deprotonierungen der $A-NH_2$ -Gruppen im betrachteten pH-Bereich relevant sind, eignen sie sich hervorragend als Referenzsysteme für die metallmodifizierten A_2-G_2 -Quartetts (12a) und (12b) des vorangegangenen Abschnitts. Liegen die pK_a -Werte für die erste Deprotonierung der exozyklischen Aminogruppe des Adenins in (13a) und (13b) erneut bei dem ungewöhnlich niedrigen Wert von ca. 8.6 (siehe **Tabelle 32**), so ließen sich weitere Hinweise auf die Stabilisierung der helikalen Anordnung mittels Ausbildung intramolekularer $A-NH^--H_2N-A$ -Wasserstoffbrücken gewinnen und die in Abschnitt 4 getroffene Zuordnung der vier pK_a -Werte für die A_2-G_2 -Quartetts verifizieren.

Die Gl. (75) und (76) definieren die entsprechenden Gleichgewichte bzw. Aziditätskonstanten für (13a). Analoge Ausdrücke lassen sich für (13b) formulieren.



$$K_{(13a)}^H = \frac{[(\underline{13a-H})^{3+}][H^+]}{[(13a)]} \quad (75b)$$



$$K_{(13a-H)}^H = \frac{[(\underline{13a-2H})^{2+}][H^+]}{[(\underline{13a-H})^{3+}]} \quad (76b)$$

Die Bestimmung der beiden pK_a -Werte von (13a) erfolgt über die pD -Abhängigkeit der 1H -NMR-Resonanzen. **Tabelle 35** enthält eine Übersicht der ermittelten Daten.

Tabelle 35: Negative Logarithmen der Aziditätskonstanten von (**13a**) in D₂O bei 25 °C und $I = 0.1$ M (NaNO₃). Die Fehlergrenzen von pK_{a/D_2O} der individuellen Protonen entsprechen dem einfachen Standardfehler (1σ). Die Resultate $pK_{a/D_2O,av}$ sind das gewichtete Mittel der einzelnen Werte für pK_{a/D_2O} ; durch Anwendung von Gl. (55) ergibt sich das abschließende Ergebnis für $pK_{(13a)}^H$ und $pK_{(13a-H)}^H$ mit einer Fehlergrenze von 3σ des Mittelwertes.

	pK_{a/D_2O} basierend auf					$pK_{a/D_2O,av}$	$pK_{a/H_2O,av}$
	H(6)-U	H(5)-U	CH ₃ -U	CH ₂ -A	CH ₃ -A		
A-	8.47±0.16	8.47±1.35	7.74±0.15	8.68±0.04	8.45±0.03	8.51±0.31	7.94±0.31
NH ₂	12.37±0.10	11.93±0.13	12.42±0.17	12.50±0.21	12.33±0.16	12.29±0.30	11.66±0.30

Die pD-Abhängigkeit der chemischen Verschiebungen der aromatischen Adeninprotonen sind für eine Auswertung unbrauchbar, da das H(8)-A-Signal aufgrund des H/D-Isotopenaustausches im Alkalischen nicht mehr zu detektieren ist, und die H(2)-A-Resonanz zwischen pD-Werten von 8 bis 12 in ein Multiplett aufgespalten wird. **Bild 72** zeigt die pD-Abhängigkeit der chemischen Verschiebungen für (**13a**) im pD-Bereich von 2 bis 14.

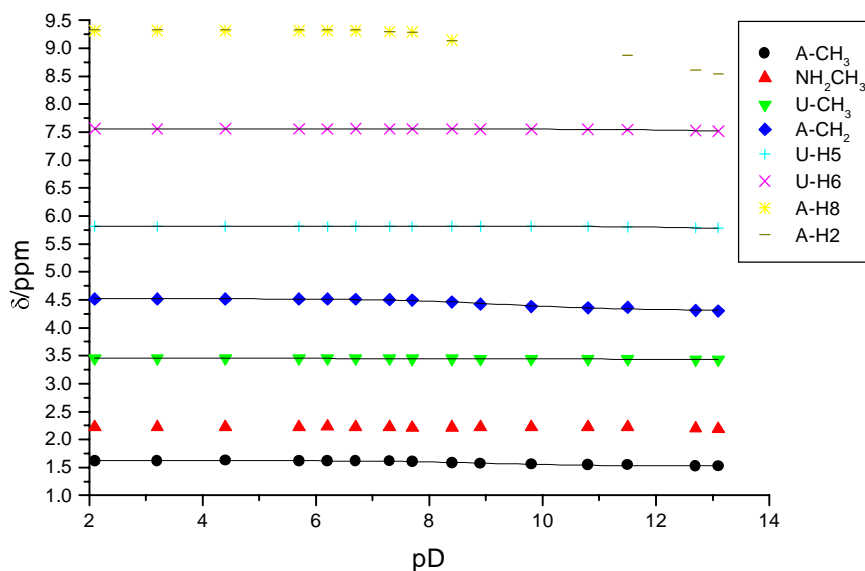


Bild 72: Abhängigkeit der chemischen Verschiebungen des A₂-U₂-Quartetts (**13a**) vom pD-Wert im Bereich von 2 bis 14 (25 °C; $I = 0.1$ M, NaNO₃). Die Kurven repräsentieren die computerberechnete beste Anpassung der Datenpunkte mit den abschließenden Mittelwerten für $pK_{a/D_2O,av}$.

Die Ergebnisse lauten: $pK_{(13a)}^H = 7.94 \pm 0.31$ und $pK_{(13a-H)}^H = 11.66 \pm 0.30$. Trotz des großen Fehlers ist der erste pK_a -Wert signifikant kleiner als in den A_2 - G_2 -Quartetts (**12a**) und (**12b**) (siehe **Tabelle 32**), wohingegen der zweite um einen vergleichbaren Unterschied größer ist. Die Differenz ΔpK_a der eindeutig nicht unabhängigen Positionen beträgt: $\Delta pK_a = (11.66 \pm 0.30) - (7.94 \pm 0.31) = 3.72 \pm 0.43$. Der Fehler der abgeleiteten Größe lässt sich mit dem Gauss'schen Fehlerfortpflanzungsgesetz berechnen. Folglich scheint das metallmodifizierte A_2 - U_2 -Quartett noch leichter eine intramolekulare $A-NH^-H_2N-A$ -Wasserstoffbrücke auszubilden als die entsprechenden A_2 - G_2 -Quartetts (**12a**) bzw. (**12b**).

Die entsprechenden Werte des A_2 - T_2 -Quartetts werden mittels potentiometrischer pH-Titrations ermittelt. Es ergeben sich folgende negative Logarithmen der Aziditätskonstanten: $pK_{(13b)}^H = 8.61 \pm 0.04$ und $pK_{(13b-H)}^H = 11.31 \pm 0.31$. Sämtliche Fehlergrenzen entsprechen dem dreifachen Standardfehler (3σ) des arithmetischen Mittels. Diese Daten sind im Rahmen der Fehlergrenzen absolut vergleichbar mit den für (**12a**) und (**12b**) gemessenen Werten.

6 Zusammenfassung und Diskussion

Dieses Kapitel beinhaltet die molekulare Architektur metallmodifizierter Nukleobasenquartetts, die unter bestimmten Bedingungen eine helikale Struktur einnehmen können. Ausgehend von den homologen Bis-Adenin-Komplexen (**9a**), (**9b**) oder *trans*- $[(NH_3)_2Pt(9-MeA-N7)_2]^{2+}$ ⁴⁹ gelingt die Synthese zweier dreifachplatinierter A-A-Basenpaare (**11a**) und (**11b**), die wegen der leicht substituierbaren terminalen Chloroliganden ein großes Potential für den weiteren Aufbau mehrkerniger Aggregate besitzen. In dieser Arbeit sind aus (**11a**) und (**11b**) die metallmodifizierten A_2 - G_2 -Quartetts (**12a**) und (**12b**) zugänglich, welche abgesehen von den Unterschieden bei den platingebundenen Aminliganden und Alkylgruppen der Nukleobasen Verknüpfungsisomere der in Kapitel III behandelten Quartetts (**6a**) und (**6b**) darstellen. Aufgrund der Abstoßung der exozyklischen Aminogruppen der zentralen A-A-Einheiten, welche über ihre *N7*-Positionen miteinander verbrückt sind, nehmen die gemischten Purinquartetts in saurer oder neutraler wässriger Lösung eine *Kopf-Schwanz*-Konformation (*Z*-Form) ein. Diese Situation ändert sich, sobald der pH-Wert auf über 7 erhöht wird. Die umfangreichen Untersuchungen der Aziditätskonstanten offenbarten eine ungewöhnlich azide A- NH_2 -Gruppe, die mit pK_a -Werten von 8.67 ± 0.03 [(**12a**)] und 8.57 ± 0.12 [(**12b**)] eine erstmalig beobachtete Deprotonierung bei schwach alkalischen Bedingungen erlaubt. Dieses Phänomen lässt sich nur durch die Ausbildung einer

intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen den beiden A-NH₂-Gruppen erklären, nachdem eine deprotoniert vorliegt. Einfache Rechnungen bezüglich des Abstandes der N(6)-Atome in einer derartigen Anordnung lassen auf Werte um 2.3 Å schließen, was auf eine sehr stabile H-Brücke hindeutet. Konsequenterweise lässt sich so die *Kopf-Kopf*-Konformation der zentralen A-A-Einheiten stabilisieren, womit die terminal koordinierten Guanine die Möglichkeit zur intramolekularen Basenstapelung haben und die Ausbildung einer helikalen Anordnung gemäß **Bild 57** realisieren.

Ein völlig analoges Verhalten zeigen die ebenfalls synthetisierten A₂-U₂- bzw. A₂-T₂-Quartetts (**13a**) und (**13b**). Auch bei ihnen tritt die Deprotonierung der ersten A-NH₂-Gruppe ungewöhnlich früh ein. Insbesondere (**13a**) zeigt, verglichen mit den anderen untersuchten

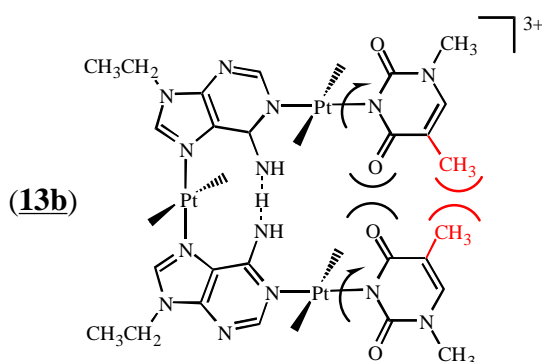
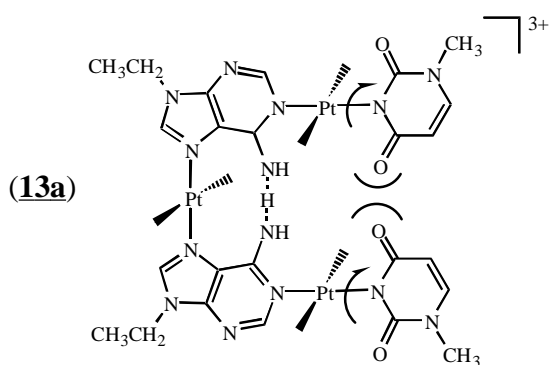


Bild 73: Strukturen der U-Konformere von (**13a**) (oben) und (**13b**) (unten) mit angedeuteter zusätzlicher sterischer Hinderung (rot markiert) der C(5)-Methylgruppen der 1-MeT-Liganden.

Verbindungen, eine noch größere Azidifizierung. Diese ist auf die geringere sterische Hinderung der endständigen Pyrimidinliganden bei ihrer Rotation um die U-N3-Pt-N1-A-Bindungen in der *Kopf-Kopf*-Konformation zurückzuführen. Die zusätzlichen Methylgruppen an den C(5)-Positionen der 1-MeT-Liganden in (**13b**) führen aufgrund ihrer Abstoßung zu einer Destabilisierung der U-förmigen (siehe **Bild 26**) Anordnung, was eine Erhöhung des entsprechenden A-NH₂-pK_a-Wertes nach sich zieht. Daher sind die Ergebnisse für (**13b**) im Rahmen der Fehlergrenzen mit den korrespondierenden Daten der A₂-G₂-Quartetts (**12a**) und (**12b**) vergleichbar. **Bild 73** zeigt zur Verdeutlichung dieser These die beiden U-Konformere der Komplexe (**13a**) und (**13b**), welche sich nach Deprotonierung der ersten A-NH₂-Gruppe ausbilden.

Im Hinblick auf einen möglichen Einsatz als Telomerase-Inhibitoren sind diese neuartigen mehrkernigen Modellnukleobasenquartetts sehr interessant, da sie über eine Art „pH-regulierten Schalter“ zur Einstellung ihrer Konformation verfügen. Bei physiologischem pH im Bereich von 7 liegt je nach Verbindung ein gewisser

Anteil in der U-Form vor, welche analog zu den in Kapitel III behandelten „offenen“ und zyklischen Quartetts mit G-Tetraden über die Ausbildung von π -stacks wechselwirken kann. Andererseits stellt vielleicht die Z-Form der entsprechenden metallmodifizierten Quartetts ein besseres Agens zur Stabilisierung von Quadruplex-DNA dar, was weiterführende Untersuchungen zeigen müssen.

Kapitel V

Metallmodifizierte Triplets mit Rezeptoreigenschaften

1 Allgemeine Einführung

Viele wichtige Prozesse in der Biochemie basieren auf der hohen Selektivität dieser chemischen Reaktionen. Erste Ansätze zur Erklärung dieses Phänomens lieferte schon 1890 E. Fischer, der das sogenannte „Schloß-Schlüssel-Konzept“ entwickelte. In der heutigen Zeit mit den fortgeschrittenen röntgenographischen und spektroskopischen Methoden stellen die „molekularen Informationen“ die Grundlage für die gezieltere Entwicklung geeigneter Komponenten für Erkennungsvorgänge dar. Moleküle und/oder Ionen nutzen Faktoren wie komplementäre elektronische oder sterische Eigenschaften von Rezeptor und Substrat sowie das richtige Maß an Flexibilität und Rigidität der beiden Reaktionspartner aus, um die gewünschte Selektivität zu erreichen. Dabei spielen nicht-kovalente Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrückenbindungen und π -stacking zwischen aromatischen Systemen eine entscheidende Rolle (siehe Kapitel I und II).

Das gezielte Design künstlicher Rezeptoren für Biomoleküle ist ein sehr aktuelles Forschungsgebiet.⁴⁸ Als Beispiele lassen sich hier die Entwicklung geeigneter Wirtmoleküle für Derivate der Barbitursäure,²⁰⁵ Creatinin²⁰⁶ und Purinnukleobasen²⁰⁷ nennen. Dabei basiert die gezielte Erkennung der Substrate auf mehrfachen Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen zwischen NH-, OH- oder NH₂-Gruppen mit N- oder O-Positionen, gegebenenfalls kombiniert mit π -stacking. Dieses Konzept liegt auch der korrekten Weitergabe der genetischen Information zugrunde. Somit stellen Modellnukleobasen, die über zahlreiche der genannten funktionellen Gruppen verfügen, attraktive Grundbausteine für die Synthese neuartiger Rezeptoren dar.

Wie schon in Kapitel III gezeigt, lassen sich mit *N1,N7*-platinierten Purinmodellnukleobasen die verschiedenartigsten makromolekularen Strukturformen realisieren, deren Grundlage der von den Pt-*N1*- und Pt-*N7*-Vektoren gebildete rechte Winkel ist. Ausgehend von dem entsprechenden *trans,trans*-{[Cl(CH₃NH₂)₂Pt]₂(μ -9-MeA-*N1,N7*)]²⁺-Komplex führt die Substitution der Chloroliganden durch weitere Modellnukleobasen zu metallmodifizierten Triplets.⁴⁷ Von besonderem Interesse ist die Reaktion mit 9-Methylguanin, welches über seine *N7*-Position an die Pt(II)-Einheit des A-*N7*-Stickstoffatoms koordiniert, die in Kapitel III ausführlich diskutierten diplatinierten A-G-Basenpaare (**4a**) und (**4b**) ergibt. Umfangreiche Untersuchungen von R. Sigel haben gezeigt,

dass *N7*-platinerte Guaninderivate durchaus noch zur Ausbildung des Watson-Crick-Basenpaares mit Cytosin in der Lage sind. Mehr noch, die bestimmten Gleichgewichtskonstanten deuten auf eine Stabilisierung des Assoziates verglichen mit den freien Nucleobasen hin.¹⁵⁴ Prinzipiell stellen also die Komplexe **(4a)** und **(4b)** primäre Rezeptoren für Cytosinderivate dar. Durch die gezielte Wahl eines weiteren Liganden, der dann über die *A-N1*-Position gebunden wird, ist mit der Ausbildung zusätzlicher H-Brücken zum Substratmolekül eine weitere Stabilisierung der Assoziation denkbar. Die Wahl fällt auf die Pyrimidinbasen 1-MeUH und 1-MeTH, denn die exozyklischen Carbonylgruppen dieser Moleküle stellen H-Brücken-Akzeptorstellen dar, welche mit der exozyklischen Aminogruppe des Cytosins interagieren können und somit die Funktion eines Corezeptors übernehmen. **Bild 74** gibt eine Darstellung dieses Konzeptes.

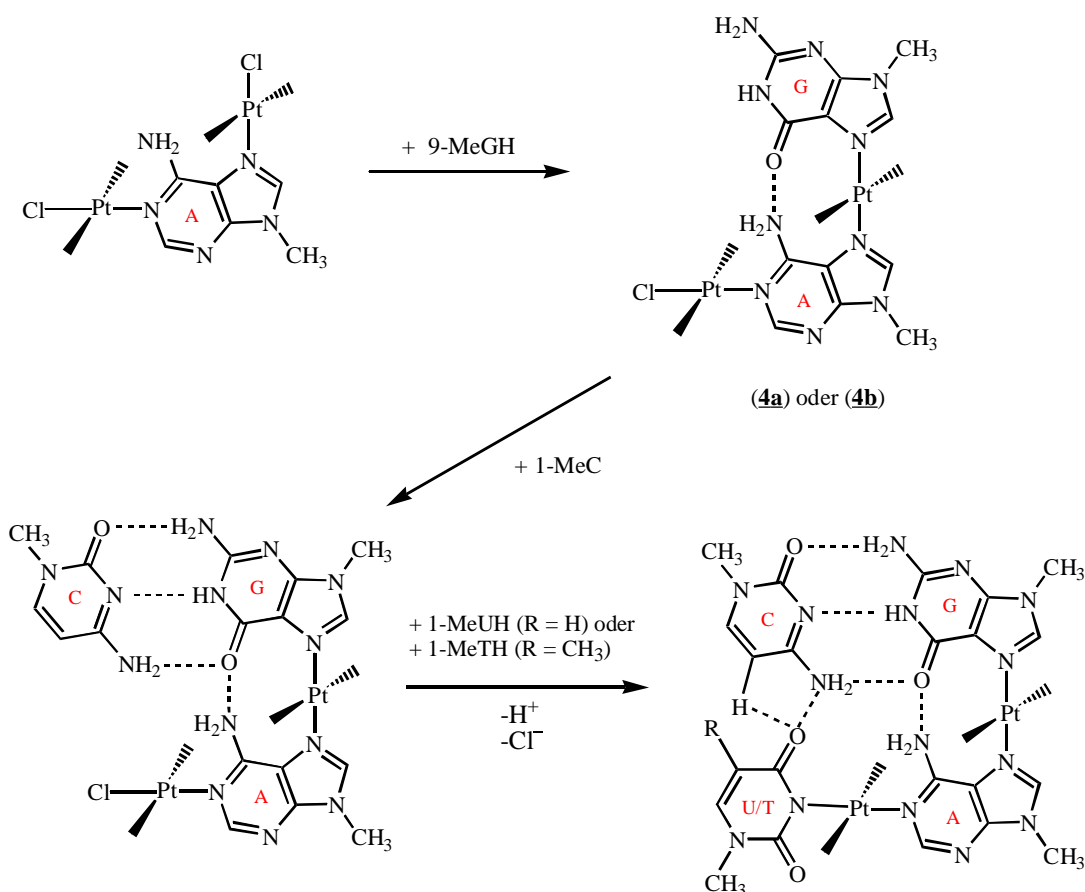


Bild 74: Konzept eines Cytosinrezeptors. Beginnend mit dem diplatinerten 9-MeA-Komplex führt die Substitution des ersten Chloroliganden durch 9-MeGH zu den diplatinerten A-G-Basenpaaren **(4a)** oder **(4b)**. Diese können mit 1-MeC gemäß dem Watson-Crick-Basenpaarungsmuster ein Assoziat ausbilden, welches durch die Einführung der Pyrimidinbasen 1-MeUH oder 1-MeTH aufgrund zusätzlicher H-Brücken eine weitere Stabilisierung erfährt.

Besonders bemerkenswert ist die fünfte H-Brücke zwischen Substrat (1-MeC) und Rezeptor (U/T-A-G-Triplett). Es handelt sich hierbei um eine CH-O-Wasserstoffbrücke, der im Bereich des *crystal engineering* immer größere Bedeutung zukommt²⁰⁸ und die auch bei Wechselwirkungen zwischen diversen Nukleinsäurebestandteilen auftritt.²⁰⁹ Dieses Kapitel behandelt nun die Synthese und Charakterisierung der erwähnten Cytosinrezeptoren sowie ihrer Untereinheiten und weist die Effektivität der angestrebten Funktion nach.

2 Der Grundbaustein *trans,trans*- $[\text{Cl}(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}]_2(\mu\text{-9-EtA-N1,N7})$ $(\text{ClO}_4)_2$ (**14**)

Synthese: In Analogie zum diplatinieren 9-MeA-Komplex⁴⁷ gelingt die Darstellung von (**14**) durch Umsetzung der freien Modellnucleobase 9-EtA mit vier Äquivalenten *trans*- $(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{PtCl}_2$. Nach Abtrennung des Überschusses der Dichlorospezies ist (**14**) durch Aussalzen mit NaClO_4 zugänglich.

Röntgenstrukturanalyse von (14**):** Umkristallisation des isolierten Feststoffes aus D_2O liefert geeignete Einkristalle für eine Festkörperstrukturbestimmung. **Bild 75** zeigt das Ergebnis. Die beiden Pt(II)-Zentren binden an die endozyklischen N1- und N7-Positionen der Modellnucleobase. Ihre Koordinationsgeometrie ist quadratisch-planar und es treten keine ungewöhnlichen Bindungslängen oder -winkel auf. **Tabelle 36** enthält eine Auswahl der wichtigsten Kristalldaten. Die Pt(2)-N(1)- und Pt(1)-N(7)-Vektoren sind annähernd orthogonal zueinander und verifizieren somit die Funktion dieses Komplexes, als „Eckbaustein“ für den Aufbau gezielter Aggregate zu dienen. Der Winkel beträgt $87.9(4)^\circ$. Desweiteren existiert noch ein signifikanter intermolekularer Kontakt mit einem Abstand von $3.414(3) \text{ \AA}$ zwischen Cl(2) und Pt(1). Allerdings ist diese Distanz zu lang um die Wechselwirkung als echte Bindung anzusehen [vergleiche Komplexe (**4a**) und (**4b**) in Abschnitt 3, Kapitel III].¹⁸⁵

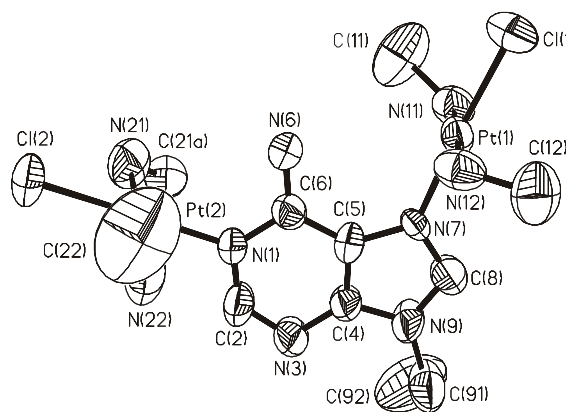


Bild 75: Kation der Röntgenstrukturanalyse von (**14**) mit Numerierungsschema.

Tabelle 36: Kristallographische Daten des Komplexes (**14**).

(14)	
Summenformel	$C_{11}H_{29}N_9O_8Pt_2Cl_4$
Farbe und Aussehen	schwach gelbe Nadeln
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2(1)/c$
Dimension der Einheitszelle	$a = 14.005(3) \text{ \AA}$ $b = 11.464(2) \text{ \AA}$ $\beta = 106.82(3)^\circ$ $c = 17.813(4) \text{ \AA}$
Volumen	$2737.6(10) \text{ \AA}^3$
Z	4
Molmasse	$947.41 \text{ g mol}^{-1}$
Dichte (ber.)	2.299 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	10.651 mm^{-1}
F(000)	1784
R-Werte (beob. Daten)	$R_1 = 0.0476$; $wR_2 = 0.1086$

Ausgewählte Bindungslängen [\AA] und -winkel [$^\circ$] von (**14**)

Pt(1)-N(7)	2.024(7)	N(7)-Pt(1)-Cl(1)	177.0(2)
Pt(1)-Cl(1)	2.277(3)	N(7)-Pt(1)-N(11)	89.8(4)
Pt(1)-N(11)	2.06(1)	N(11)-Pt(1)-N(12)	179.5(4)
Pt(1)-N(12)	2.05(1)	N(7)-Pt(1)-N(12)	89.9(4)
Pt(2)-N(1)	2.017(8)	N(1)-Pt(2)-Cl(2)	178.8(3)
Pt(2)-Cl(2)	2.277(3)	N(1)-Pt(2)-N(21)	94.8(4)
Pt(2)-N(21)	2.04(1)	N(21)-Pt(2)-N(22)	177.4(5)
Pt(2)-N(22)	2.03(2)	N(1)-Pt(2)-N(22)	87.1(4)

NMR-Spektroskopie: Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (**14**) in D_2O bestätigt die zweifache Platinierung der Modellnukleobase 9-EtA, da beide Resonanzen der aromatischen Protonen [H(8)-A und H(2)-A] verglichen mit der freien Base (siehe **Tabelle 3** in Teil B) stark ins tiefe Feld verschoben sind. Die chemischen Verschiebungen der Signale liegen bei H(8)-A, 9.16 (s); H(2)-A, 9.10 (s); $\text{CH}_2\text{-A}$, 4.44 (q, $^3\text{J} = 8 \text{ Hz}$); $\text{CH}_3\text{-A}$, 1.56 (t, $^3\text{J} = 8 \text{ Hz}$) ppm (pD = 3.7,

25 °C, 0.02 M). Eine Zuordnung ist auch hier durch die Auswertung des entsprechenden ^1H - ^1H -NOESY-NMR-Spektrums möglich.

Im ^{195}Pt -NMR-Spektrum (DMF-*d*7, 25 °C, 0.03 M) lassen sich zwei Resonanzen bei -2421 und -2481 ppm mit gleichen Intensitäten beobachten. Beide chemische Verschiebungen sind im Einklang mit einer PtN_3Cl -Koordinationsphäre.¹⁷⁹ Aufgrund der höheren Basizität des A-N1-Stickstoffes ist das Signal bei hohem Feld dem Pt(2)-N1-A-Zentrum zuzuordnen.

IR-Spektroskopie: Das IR-Spektrum der Verbindung (**14**) zeigt charakteristische Banden bei 1095 [$\nu_3(\text{ClO}_4)$] und 349 [$\nu(\text{Pt-Cl})$] cm^{-1} .

3 Nachweis eines Watson-Crick-Basenpaares von 1-MeC mit einem N7-platinierten Guaninderivat in Lösung und im Festkörper: *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtA-N7})(9\text{-MeGH-N7})\equiv 1\text{-MeC}](\text{ClO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**15**)

Synthese: Frühere Versuche zur Kristallisation des Adduktes von *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-RA-N7})(9\text{-MeGH-N7})]^{2+}$ mit 1-MeC und Nitrat als Anion scheiterten an der starken intermolekularen Wasserstoffbrücke eines Nitratsauerstoffes mit der protonierten G-N1-Position, welche somit die Ausbildung des Watson-Crick-Basenpaares mit dem Cytosinderivat verhindert (siehe Abschnitt 2 in Kapitel III). Daher wird mittels eines Anionenaustausches der entsprechende Perchlorat-Komplex von (**3b**) hergestellt. Die Cokristallisation dieser Spezies mit einem dreifachen Überschuss von 1-MeC in D_2O liefert erstmalig geeignete Einkristalle für eine Röntgenstrukturanalyse des gewünschten Assoziates.

Röntgenstrukturanalyse von (15**):** *Bild 76* zeigt das Ergebnis der Festkörperstrukturbestimmung. 1-MeC bindet gemäß dem Watson-Crick-Basenpaarungsschema über drei Wasserstoffbrücken an das N7-platinierte 9-MeGH. Die Abstände betragen 2.772(5) Å [N(2g)-O(2ca)], 2.958(4) Å [N(1g)-N(3ca)] und 3.021(5) Å [O(6g)-N(4ca)]. Desweiteren bleibt die aus dem Eduktkomplex bekannte *Kopf-Kopf*-Anordnung der Purinbasen erhalten. Sie wird erneut durch eine intramolekulare H-Brücke zwischen den exozyklischen Gruppen [Abstand N(6a)-O(6g) = 3.003(5) Å] stabilisiert, welche somit auch zu der Koplanarität der Heterozyklen [A/G-Winkel = 4.9(2)°] beiträgt. Der Diederwinkel des Watson-Crick-Paares 1-MeC \equiv 9-MeGH ist mit 2.3(2)° noch geringer. Besonders interessant ist die Position des O(2wa)-Kristallwassermoleküls, welches sich leicht versetzt (durchschnittlich 0.8(1) Å) relativ zu der von den Nukleobasen aufgespannten Ebene

befindet. Im vorliegenden Assoziat übernimmt es die Funktion des Corezeptors (siehe **Bild 74**) und sorgt durch die zusätzlichen Wechselwirkungen mit N(4ca) und N(6a) für eine weitere Stabilisierung. Die Abstände sind 2.931(6) Å [O(2wa)-N(4c)] und 3.037 Å [O(2wa)-N(6a)].

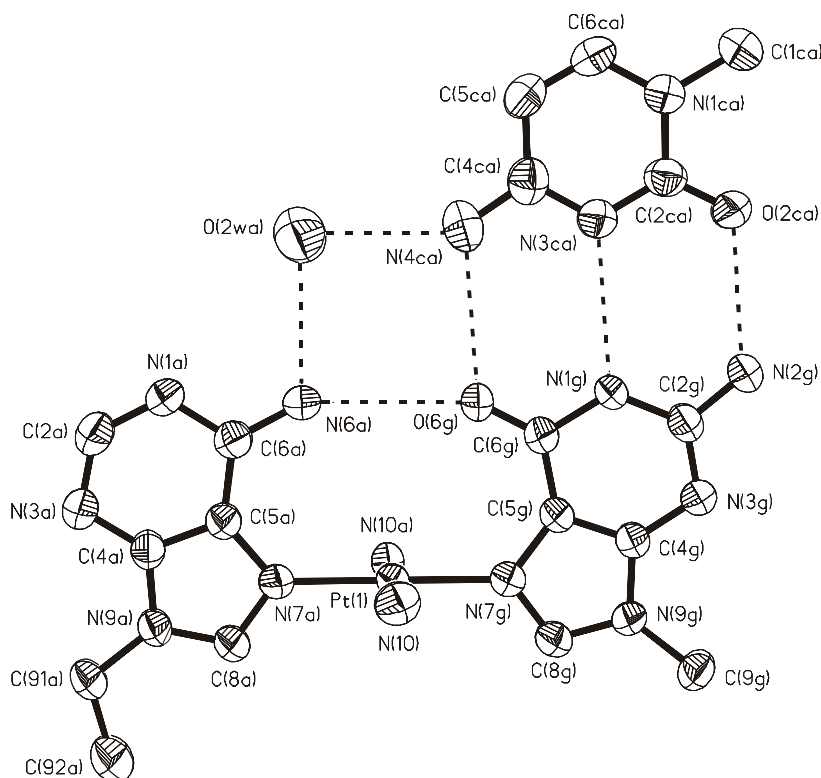


Bild 76: Kation der Röntgenstrukturanalyse des Assoziates (**15**) mit Numerierungsschema.

Die Koordinationsgeometrie des Pt(II)-Zentrums ist quadratisch-planar. **Tabelle 37** enthält die Auflistung der Kristalldaten sowie eine Auswahl der Bindungslängen und -winkel, welche keine ungewöhnlichen Abweichungen aufzeigen. Neben diversen intermolekularen Kation-Anion-Wechselwirkungen lassen sich bezüglich der Kristallpackung noch signifikante Basenstapelungen der platiniierten Adeninliganden beobachten. Mit einem Abstand von 3.24(1) Å sind diese ungewöhnlich intensiv. Desweiteren treten auch noch π -stacks zwischen den 1-MeC- und 9-MeGH-Basen verschiedener Kationen auf, deren Abstand von 3.86(1) Å aber auf eine etwas schwächere Wechselwirkung schließen lässt. Das vorgestellte Assoziat (**15**) repräsentiert ein stark vereinfachtes Modell einer metallmodifizierten DNA-Triplex, die aus einem gewöhnlichen G≡C-Basenpaar besteht, an das ein dritter Strang kovalent über eine

sich in der großen Furche sitzende Adeninbase bindet.⁴⁹ Ein analoges metallmodifiziertes C-Pt-G≡C-Triplett ist schon länger bekannt.²¹⁰

Tabelle 37: Kristallographische Daten des Assoziates (**15**).

(15)	
Summenformel	$C_{18}H_{35}N_{15}O_{13}PtCl_2$
Farbe und Aussehen	farblose Stäbchen
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$
Dimension der Einheitszelle	$a = 8.832(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 107.92(3)^\circ$ $b = 13.807(3) \text{ \AA}$ $\beta = 97.10(3)^\circ$ $c = 14.161(3) \text{ \AA}$ $\gamma = 91.27(3)^\circ$
Volumen	$1627.2(6) \text{ \AA}^3$
Z	2
Molmasse	$935.60 \text{ g mol}^{-1}$
Dichte (ber.)	1.910 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	4.560 mm^{-1}
F(000)	928
R-Werte (beob. Daten)	$R_1 = 0.0313$; $wR_2 = 0.0625$

Ausgewählte Bindungslängen [\AA] und -winkel [$^\circ$] von (**15**)

Pt(1)-N(7a)	2.004(3)	N(7a)-Pt(1)-N(7g)	179.7(1)
Pt(1)-N(7g)	1.999(3)	N(7a)-Pt(1)-N(10)	90.0(1)
Pt(1)-N(10)	2.051(3)	N(10)-Pt(1)-N(10a)	178.8(1)
Pt(1)-N(10a)	2.047(3)	N(7a)-Pt(1)-N(10a)	89.8(1)
		N(7g)-Pt(1)-N(10)	89.8(1)
		N(7g)-Pt(1)-N(10a)	90.4(1)

Nachweis des metallmodifizierten Triplets (15) in Lösung durch die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Bestimmung der Assoziationskonstanten: Die Kapitel I und II dieser Arbeit haben gezeigt, wie die Platinierung der $N7$ -Position einer Guaninbase ihre Fähigkeit zur Ausbildung von π -stacks beeinflusst. Außerdem hat diese Art der Metallmodifizierung natürlich auch Auswirkungen auf die Azidität der $N1$ -Position, deren $\text{p}K_{\text{a}}$ -Wert durch die Koordination einer Pt(II) -Einheit an $G-N7$ deutlich gesenkt wird.⁷³ Seit einigen Jahren versuchen verschiedene Forschungsgruppen, den Einfluss auf das Basenpaarungsverhalten mittels theoretischer Berechnungen in der Gasphase zu ermitteln.²¹¹ Allerdings existierten bis vor kurzem keine quantitativ aussagekräftigen Untersuchungen für gelöste Systeme, welche im Hinblick auf das reale Verhalten in einer Zelle relevant sind. Wie die Röntgenstruktur in **Bild 76** zeigt, ist die Ausbildung eines Watson-Crick-Basenpaares von $N7$ -platinierterm 9-MeGH mit 1-MeC durchaus möglich (siehe auch Referenz 210). Erste Ansätze mit DNA-Fragmenten in Lösung, die *intrastrand* G-G-Addukte enthalten,²¹² bestätigen ebenfalls die Existenz der möglichen Assoziante.

Umfangreiche $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen in dem aprotischen Lösungsmittel $\text{DMSO-}d_6$ von R. Sigel an verschiedenen $N7$ -platinieren Guaninkomplexen ermöglichen erstmalig eine exakte Quantifizierung des Einflusses einer koordinierten Pt(II) -Einheit auf die Stärke des Watson-Crick-Basenpaares mit Cytosin.^{154,213} Dabei lassen sich die Stabilitätskonstanten der Assoziante auf der Basis konzentrationsabhängiger Änderungen der chemischen Verschiebungen der in die intermolekularen H-Brücken eingebundenen Protonen evaluieren. Im Falle eines $G\equiv C$ -Basenpaares sind dies $G-N(1)H$, $G-NH_2$ und $C-NH_2$. Die Resonanzen dieser Protonen zeigen einen signifikanten Tieffeldshift bei steigenden Konzentrationen, der sich auf die Bildung des Assoziates zurückführen lässt. Das Modell zur Berechnung der Stabilitätskonstanten basiert auf der Annahme, dass die betrachteten Guaninderivate jeweils nur ein Molekül 1-MeC gemäß dem Watson-Crick-Muster binden. Somit gilt Gleichgewicht (77a) mit der zugehörigen Konstante (77b):



$$K_{\text{GC}} = \frac{[G \equiv C]}{[G][C]} \quad (77b)$$

Die konzentrationsabhängigen Änderungen der chemischen Verschiebungen der eingebundenen Protonen (siehe oben) lassen sich nun mit Hilfe von Gleichung 78 anpassen, was die individuellen Assoziationskonstanten K_{GC}^* liefert (siehe Experimenteller Teil):

$$\delta_{\text{obs}} = \delta_0 + (\delta_{\infty} - \delta_0) \frac{(2[\text{G}]_{\text{tot}} + 1/K_{\text{GC}}^*) - \sqrt{(2[\text{G}]_{\text{tot}} + 1/K_{\text{GC}}^*)^2 - 4[\text{G}]_{\text{tot}}^2}}{2[\text{G}]_{\text{tot}}} \quad (78)$$

Gleichung (78) enthält die drei unbekannt Parameter δ_0 , δ_{∞} und K_{GC}^* , welche nun durch eine iterative Berechnung mit abgeschätzten Werten letztere solange variiert, bis die Fehlerquadratsumme ein Minimum erreicht (Methode der kleinsten Fehlerquadrate). Ein Experiment liefert durch Auswertung der gemessenen Daten für jedes der involvierten Protonen eine individuelle Stabilitätskonstante K_{GC}^* . Das gewichtete Mittel dieser drei Werte ergibt folglich die Assoziationskonstante K_{GC} für jedes Experiment. Um ein signifikantes Endergebnis zu erhalten, ist die Durchführung von drei unabhängigen Experimenten notwendig, deren Resultate im Rahmen der gegebenen Bedingungen reproduzierbar sind. Aus

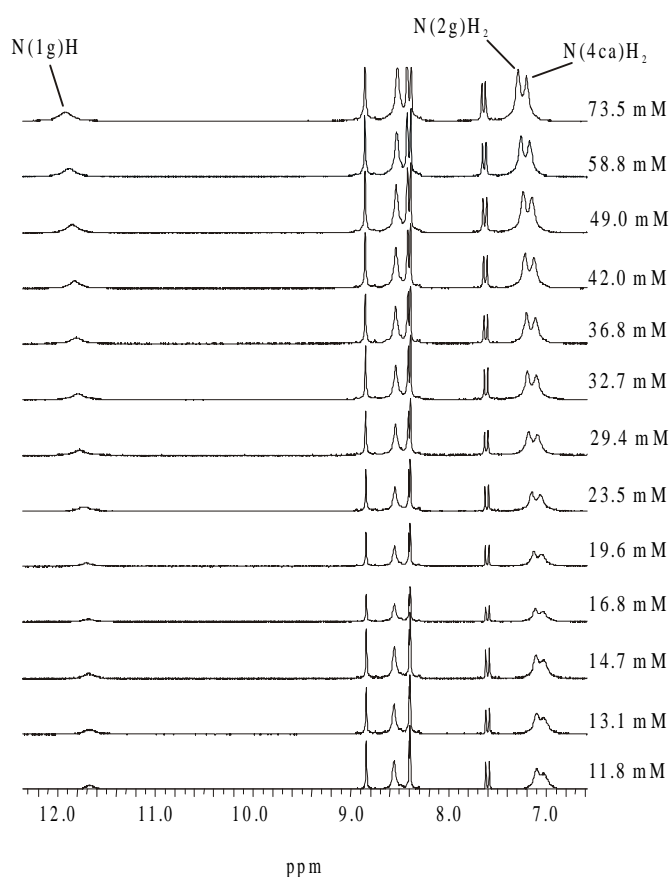


Bild 77: Stackplot des aromatischen Bereiches der ^1H -NMR-Spektren in $\text{DMSO-}d_6$ ($T = 20\text{ }^\circ\text{C}$) einer 1:1 Mischung des Perchlorat-Analogons von (**3b**) mit 1-MeC bei den angegebenen Konzentrationen.

den gewonnenen Konstanten K_{GC} lässt sich dann wieder durch Berechnung des gewichteten Mittels das abschließende Endresultat bestimmen.

Bild 77 zeigt den aromatischen Bereich der ^1H -NMR-Spektren ($\text{DMSO-}d_6$, $T = 20\text{ }^\circ\text{C}$) einer 1:1-Mischung des Perchlorat-Analogons von (**3b**) mit 1-MeC bei verschiedenen Konzentrationen. Wie erwartet erfahren die gemäß dem Assoziat (**15**) eingebundenen Protonen $\text{N}(1\text{g})\text{H}$, $\text{N}(2\text{g})\text{H}_2$ und $\text{N}(4\text{ca})\text{H}_2$ (siehe **Bild 76**) eine Tieffeldverschiebung bei steigenden Konzentrationen. Anwendung von Gl. (78) liefert die gewichteten Assoziationskonstanten K_{GC} der einzelnen ^1H -NMR-Experimente. Sie lauten: $K_{\text{GC}}(1) = 20.86 \pm 5.03\text{ M}^{-1}$, $K_{\text{GC}}(2) = 10.30 \pm 3.11\text{ M}^{-1}$

[Fehlergrenze entspricht der zweifachen Standardabweichung] des metallmodifizierten Watson-Crick-Basenpaares (**15**):

$$K_{GC}^{15} = 11.1 \pm 3.2 \text{ M}^{-1}$$

Dieser Wert stimmt innerhalb der Fehlergrenzen hervorragend mit Resultaten vergleichbarer Assoziationen wie beispielsweise [dienPt(9-EtGH-N7)]²⁺≡1-MeC ($K_{PtGC} = 13.0 \pm 2.0 \text{ M}^{-1}$)²¹³ überein. Er ist auch signifikant größer als der Wert des Basenpaares zwischen 9-EtGH und 1-MeC ($6.9 \pm 1.3 \text{ M}^{-1}$).¹⁵⁴ **Bild 78** zeigt die Anpassung der experimentellen Daten von (**15**) mit dem abschließenden Wert für K_{GC}^{15} . **Tabelle 38** enthält die berechneten chemischen Verschiebungen der in das Watson-Crick-Basenpaar (**15**) eingebundenen Protonen. Dabei entspricht δ_0 der chemischen

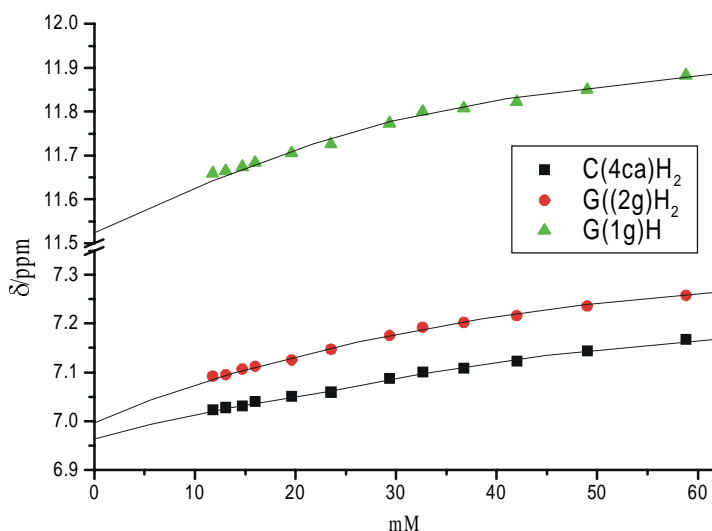


Bild 78: Konzentrationsabhängige chemische Verschiebungen der involvierten Protonen des Assoziates (**15**) in DMSO-*d*₆. Die Kurven repräsentieren die computerkalkulierte beste Anpassung der experimentellen Daten mit K_{GC}^{15} .

Verschiebung der monomeren und δ_∞ der assoziierten Spezies. Die Shiftdifferenzen $\Delta \delta = \delta_\infty - \delta_0$ (siehe Spalte 5 in **Tabelle 38**) gestatten eine Aussage über das Paarungsmuster. In einer Watson-Crick-Assoziation zwischen Guanin und Cytosin ist die Änderung der chemischen Verschiebung des G-N(1)H-Protons doppelt so groß wie die der beiden exozyklischen Aminogruppen, da bei letzteren nur eines der beiden Protonen direkt in die Wasserstoffbrücke eingebunden ist und somit aufgrund der schnellen Rotation um die C-NH₂-Bindungen ein gemittelt Signal erhalten wird. Abweichungen von dieser Eigenschaft lassen Rückschlüsse auf eventuelle zusätzliche Assoziationen zu.

Tabelle 38: Berechnete chemische Verschiebungen der in das metallmodifizierte Watson-Crick-Basenpaar (**15**) eingebundenen NH-Protonen. δ_0 entspricht der chemischen Verschiebung der monomeren und δ_∞ der assoziierten Spezies (Fehlergrenzen 1σ). Die Fehlergrenzen der Shiftdifferenzen $\Delta\delta = \delta_\infty - \delta_0$ entsprechen dem doppelten Standardfehler.

		δ_0	δ_∞	$\Delta\delta$
		ppm		
(15)	N(2g)H ₂	6.993 ± 0.007	7.778 ± 0.051	0.785 ± 0.10
	N(1g)H	11.522 ± 0.008	12.574 ± 0.081	1.052 ± 0.16
	N(4ca)H ₂	6.968 ± 0.005	8.065 ± 0.093	1.097 ± 0.19

Die Werte der Shiftdifferenzen für N(1g)H und N(4ca)H₂ sind annähernd identisch, was auf die Einbindung des zweiten exozyklischen Aminoprotons von 1-MeC in eine weitere H-Brücke hinweist. Eine genaue Betrachtung der Röntgenstruktur des Assoziates (**15**) in **Bild 76** liefert sofort die Antwort. Die Anordnung des metallmodifizierten Triplets mit dem zusätzlich bindenden Wassermolekül bleibt auch in Lösung (genauer DMSO-*d*6) erhalten. Eine signifikante Verschiebung des Wassersignals lässt sich aufgrund der methodenbedingten Anreicherung des Wasseranteils während des Experimentes allerdings nicht beobachten.

4 Die L-förmigen Cytosinrezeptoren *trans,trans*-{[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeU-N3)](N1-μ-9-EtA-N7)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)}(ClO₄)₃·5H₂O (**16a**) und *trans,trans*-{[(NH₃)₂Pt(1-MeT-N3)](N1-μ-9-MeA-N7)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)}(ClO₄)₃·5.5H₂O (**16b**)

Synthesen: Zur Darstellung der in **Bild 74** vorgestellten L-förmigen Cytosinrezeptoren (**16a**) und (**16b**) ist in Analogie zu den Synthesen der A₂-U₂- bzw. A₂-T₂-Quartetts (**13a**) und (**13b**) (siehe Abschnitt 5 in Kapitel IV) der Weg über die 1:1 Komplexe *trans*-(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeU-N3)Cl²⁰² und *trans*-(NH₃)₂Pt(1-MeT-N3)Cl⁵³ zu wählen. Diese lassen sich dann mit den metallmodifizierten A-G-Basenpaaren (**3b**) bzw. (**2**) zu den zweifachplatinieren U-A-G- und T-A-G-Triplets (**16a**) und (**16b**) umsetzen. **Bild 79** zeigt das Reaktionsschema.

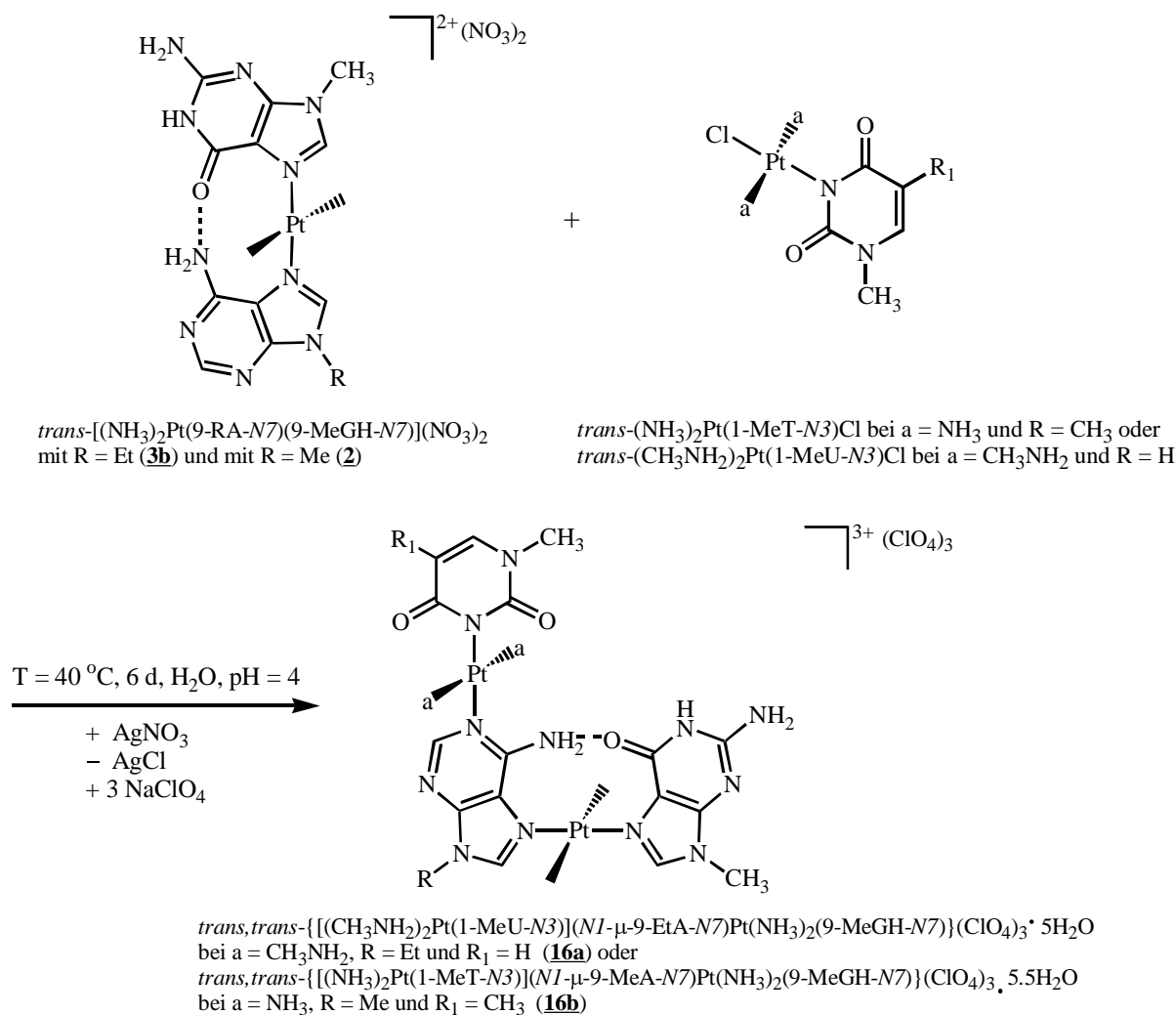


Bild 79: Reaktionsschema zur Darstellung der metallmodifizierten U-A-G- und T-A-G-Triplets (**16a**) bzw. (**16b**).

Röntgenstrukturanalyse von (16b): Die Umkristallisation des isolierten Produktes in H_2O liefert geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse. In **Bild 80** sind die beiden kristallographisch unabhängigen Kationen abgebildet. Die Analyse bestätigt die gewünschte Zusammensetzung. Das zweite $\text{Pt}(\text{II})$ -Zentrum koordiniert verbrückend an die T- $N3$ - sowie A- $N1$ -Position, wohingegen die erste vorgegebene $\text{Pt}(\text{II})$ -Einheit weiterhin an die beiden $N7$ -Stickstoffe der Imidazolringe der Purinbasen bindet. Die Koordinationsgeometrie aller $\text{Pt}(\text{II})$ -Zentren ist quadratisch-planar und es treten keine ungewöhnlichen Bindungslängen oder -winkel auf. **Tabelle 39** enthält eine Übersicht der wichtigsten Kristalldaten. Die Adenin- und Guaninliganden nehmen wie schon im Eduktkomplex (**2**) (siehe Abschnitt 2 in Kapitel III) eine *Kopf-Kopf*-Anordnung bezüglich der $N9$ -Substituenten ein, welche erneut durch die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen den exozyklischen Gruppen

stabilisiert wird. Die Abstände in den kristallographisch unabhängigen Kationen betragen $2.81(1) \text{ \AA}$ [N(6a1)-O(6g1)] und $2.86(1) \text{ \AA}$ [N(6a2)-O(6g2)]. Im Hinblick auf die Funktion des Triplets als Cytosinrezeptor ist diese H-Brücke recht bedeutend, da sie für eine Preorganisation der terminal koordinierten Liganden G und T sorgt. Einen weiteren wichtigen Faktor, der die L-förmige Struktur der Kationen mitbestimmt, stellt der Winkel zwischen den Pt-N1- und Pt-N7-Vektoren dar. In **(16b)** betragen die Werte $86.0(5)^\circ$ [Pt(12)-N(1a1)/Pt(11)-N(7a1)] und $89.4(4)^\circ$ [Pt(22)-N(1a2)/Pt(21)-N(7a2)]. Die Dimensionen der L-förmigen unabhängigen Kationen sind $10.60(2) \text{ \AA}$, $10.63(2) \text{ \AA}$ [G-C(9)-A-C(9)] und $11.87(2) \text{ \AA}$, $11.90(2) \text{ \AA}$ [A-C(9)-T-C(1) bzw. T-C(7)].

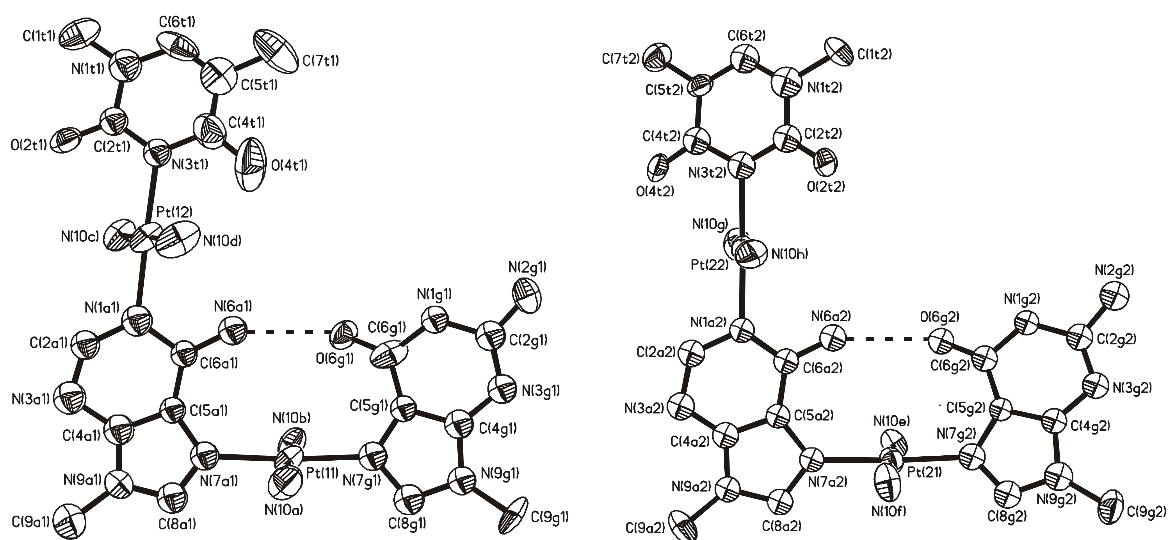


Bild 80: Kristallographisch unabhängige Kationen des metallmodifizierten T-A-G-Triplets **(16b)** mit Nummerierungsschemata.

Die Heterozyklen zeigen geringfügige Abweichungen von der Koplanarität der aromatischen Ebenen [Winkel zwischen G/A = $24.3(2)^\circ$, $26.7(4)^\circ$; A/T = $25.1(4)^\circ$, $24.1(6)^\circ$; G/T = $8.8(5)^\circ$, $9.7(5)^\circ$], die, wie schon bei den diplatinieren A-G-Basenpaaren **(4a)** und **(4b)** (siehe Abschnitt 3 in Kapitel III), auf die Ausbildung von intermolekularen π -stacks der Kationen zurückzuführen sind. In **(16b)** treten Stapelwechselwirkungen zwischen den endständigen Thyminliganden zweier unabhängiger Kationen mit einem Abstand von $3.55(2) \text{ \AA}$ auf. Zusätzlich existieren noch stärkere π -stacks zwischen den terminal koordinierten Guaninen. Der Abstand zweier 9-MeGH-Liganden beträgt $3.33(2) \text{ \AA}$. **Bild 81** gibt eine Darstellung dieser Wechselwirkungen.

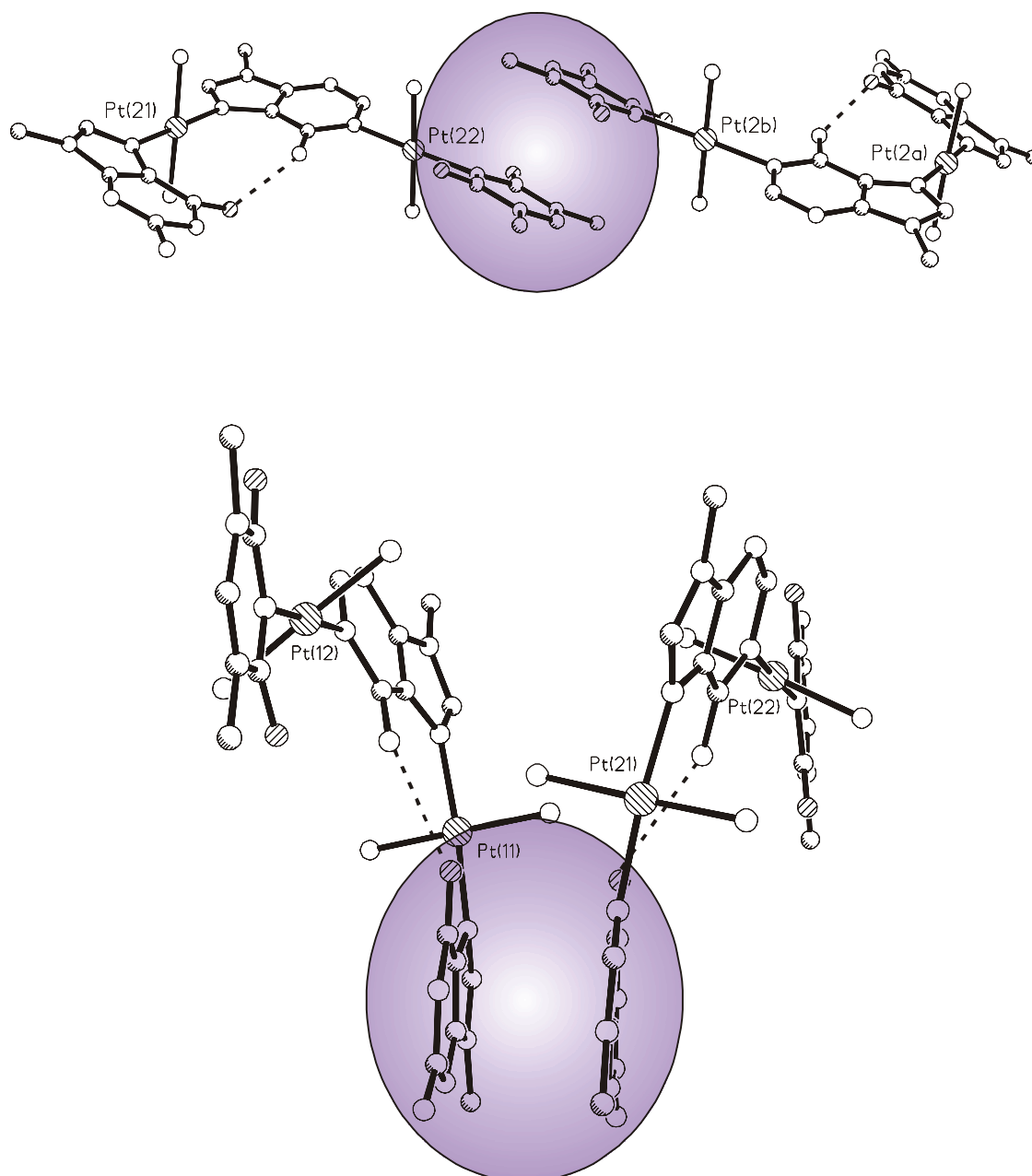


Bild 81: Darstellung der intermolekularen Stapelwechselwirkungen zweier kristallographisch unabhängiger Kationen von **(16b)**. Oben: T-T- π -stacks (violett unterlegt). Unten: G-G- π -stacks (violett unterlegt).

Die gezeigten Wechselwirkungen verifizieren erneut die Fähigkeit von platinieren Modellnucleobasen zur Ausbildung von signifikanten π -stacks.

Tabelle 39: Kristallographische Daten von **(16b)**.

	(16b)
Asymmetrische Einheit	$C_{36}H_{86}N_{32}O_{41}Pt_4Cl_6$
Summenformel	$C_{18}H_{43}N_{16}O_{20.5}Pt_2Cl_3$
Farbe und Aussehen	farblose Kuben
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$
Dimension der Einheitszelle	$a = 13.347(3) \text{ \AA}$ $\alpha = 98.71(3)^\circ$ $b = 16.568(3) \text{ \AA}$ $\beta = 100.04(3)^\circ$ $c = 20.053(4) \text{ \AA}$ $\gamma = 104.59(3)^\circ$
Volumen	$4135.9(15) \text{ \AA}^3$
Z	2
Molmasse	$2616.43 \text{ g mol}^{-1}$
Dichte (ber.)	2.101 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	7.045 mm^{-1}
F(000)	2536
R-Werte (beob. Daten)	$R_1 = 0.0532$; $wR_2 = 0.0964$

Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von **(16b)**

Pt(11)-N(7a1)	2.05(1)	N(7a1)-Pt(11)-N(7g1)	174.5(5)
Pt(11)-N(7g1)	2.03(1)	N(7a1)-Pt(11)-N(10a)	87.4(4)
Pt(11)-N(10a)	2.03(1)	N(7g1)-Pt(11)-N(10a)	90.4(5)
Pt(11)-N(10b)	2.04(1)	N(10a)-Pt(11)-N(10b)	176.4(5)
Pt(12)-N(1a1)	2.01(1)	N(1a1)-Pt(12)-N(3t1)	178.6(5)
Pt(12)-N(3t1)	2.03(1)	N(1a1)-Pt(12)-N(10c)	89.8(4)
Pt(12)-N(10c)	2.040(9)	N(3t1)-Pt(12)-N(10c)	89.7(4)
Pt(12)-N(10d)	2.051(9)	N(10c)-Pt(12)-N(10d)	178.4(5)
Pt(21)-N(7a2)	2.01(1)	N(7a2)-Pt(21)-N(7g2)	174.8(4)
Pt(21)-N(7g2)	2.03(1)	N(7a2)-Pt(21)-N(10e)	90.5(4)
Pt(21)-N(10e)	2.050(9)	N(7g2)-Pt(21)-N(10e)	92.7(4)
Pt(21)-N(10f)	2.03(1)	N(10e)-Pt(21)-N(10f)	176.7(5)
Pt(22)-N(1a2)	2.03(1)	N(1a2)-Pt(22)-N(3t2)	178.2(4)
Pt(22)-N(3t2)	2.06(1)	N(1a2)-Pt(22)-N(10g)	91.2(4)
Pt(22)-N(10g)	2.04(1)	N(3t2)-Pt(22)-N(10g)	89.6(4)
Pt(22)-N(10h)	2.04(1)	N(10g)-Pt(22)-N(10h)	178.1(4)

NMR-Spektroskopie: Die ^1H -NMR-Spektren der Komplexe **(16a)** und **(16b)** in D_2O ($T = 25\text{ °C}$, 0.02 M) zeigen, verursacht durch die zusätzliche Pt(II)-Koordination an die A-NI-Positionen eine Tieffeldverschiebung der H(2)-A-Resonanzen verglichen mit den Eduktkomplexen **(2)** und **(3b)**. Letztere sind in zwei Singulets mit einem Intensitätsverhältnis von 1:1 aufgespalten, was auf die Existenz verschiedener Rotationsisomere in Lösung zurückzuführen ist. Diese Beobachtungen erinnern an die Spektren der $\text{A}_2\text{-U}_2\text{-}$ und $\text{A}_2\text{-T}_2\text{-}$ Quartetts **(13a)** und **(13b)** (siehe Abschnitt 5 in Kapitel IV). Die Verbindungen verfügen ebenfalls über eine U/T-N3-Pt-NI-A-Verknüpfung und die Rotation ist bei 25 °C im Vergleich zur NMR-Zeitskala langsam. **Bild 82** zeigt die aromatischen Bereiche der ^1H -NMR-Spektren von **(16a)** und **(16b)** in D_2O . Die chemischen Verschiebungen der einzelnen Protonen liegen bei H(2)-A, 9.30 und 9.26 (s, 1:1); H(8)-A, 9.00 (s); H(8)-G, 8.36 (s); H(6)-U, 7.55 (d, $^3\text{J} = 8\text{ Hz}$); H(5)-U, 5.81 (d, $^3\text{J} = 8\text{ Hz}$); $\text{CH}_2\text{-A}$, 4.46 (q, $^3\text{J} = 8\text{ Hz}$); $\text{CH}_3\text{-G}$, 3.80 (s); $\text{CH}_3\text{-U}$, 3.46 und 3.44 (s, 1:1); CH_3NH_2 , 2.22 (s); $\text{CH}_3\text{-A}$, 1.58 (t, $^3\text{J} = 8\text{ Hz}$) ppm (D_2O , $\text{pD} = 3.5$) für **(16a)**. Für **(16b)** treten Resonanzen auf bei H(2)-A, 9.14 und 9.13 (s, 1:1); H(8)-

A, 8.90 (s); H(8)-G, 8.36 (s); H(6)-T, 7.38 (s); CH₃-A, 4.00 (s); CH₃-G, 3.79 (s); NCH₃-T, 3.40 (s); CCH₃-T, 1.90 (s) ppm (D₂O, pD = 6.0).

Die ¹H-NMR-Spektren von **(16a)** und **(16b)** in den aprotischen Lösungsmitteln DMSO-*d*6 und DMF-*d*7 zeigen in Analogie zu **(13a)** und **(13b)** ebenfalls keinerlei aufgespaltene Signale. Somit lassen sich ähnliche Wechselwirkungen mit den beiden Lösungsmittelmolekülen D₂O bzw. DMSO-*d*6, wie in **Bild 71** angedeutet, auch für die metallmodifizierte U-A-G- und T-A-G-Triplets annehmen. Für den Erhalt der *Kopf-Kopf*-Anordnung der beiden Purinbasen A und G in **(16a)** und **(16b)** sprechen die chemischen Verschiebungen der exozyklischen A-NH₂-Gruppe, welche wieder zur Konformationsanalyse dient (siehe entsprechende Erläuterungen in Kapitel III). In **Tabelle 40** sind die relevanten Daten zusammengestellt.

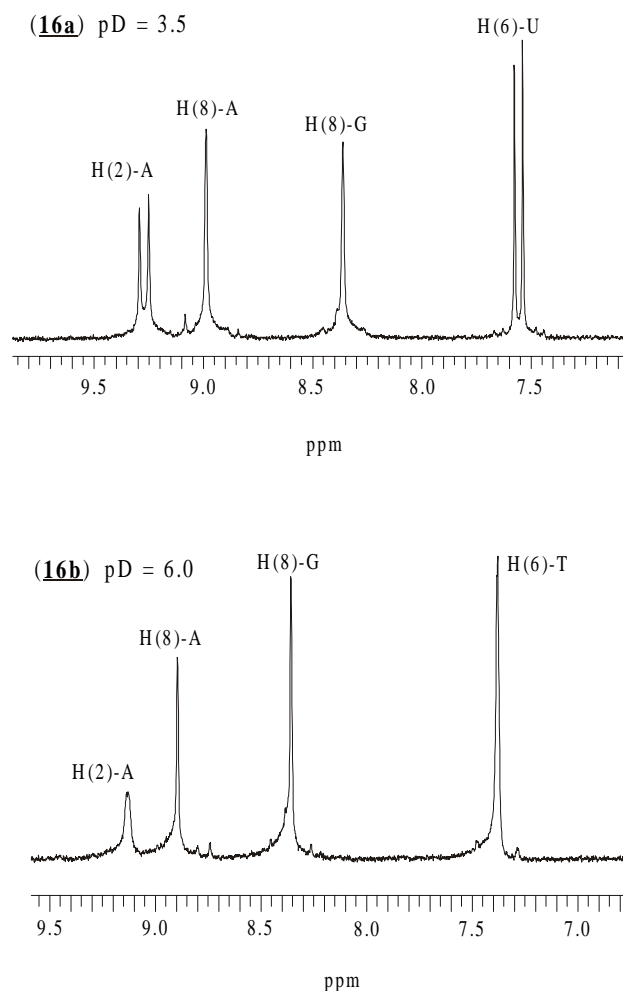


Bild 82: Aromatischer Bereich der ¹H-NMR-Spektren von **(16a)** (oben) und **(16b)** (unten) in D₂O (T = 25 °C, 0.02 M).

Tabelle 40: Chemische Verschiebungen [ppm] der exozyklischen Aminoprotonen in den Komplexen **(16a)** und **(16b)** in DMF-*d*7 und DMSO-*d*6 (25 °C, 0.02 M), zusammen mit der Anzahl gebundener Pt(II)-Zentren und intramolekularen Wasserstoffbrücken. Als Referenz dient erneut der zweifach platinierte Komplex $\{[(\text{dien})\text{Pt}]_2(\mu\text{-9-MeA-N1,N7})\}(\text{ClO}_4)_4$.⁴⁷

Komplex	Pt/Adenin	H-Brücken	$\delta(\text{A-NH}_2)$
$\{[(\text{dien})\text{Pt}]_2(\mu\text{-9-MeA-N1,N7})\}(\text{ClO}_4)_4$, DMF- <i>d</i> 7	2	-	9.30
(16a) DMSO- <i>d</i> 6, DMF- <i>d</i> 7	2	1	10.14, 10.30
(16b) DMSO- <i>d</i> 6, DMF- <i>d</i> 7	2	1	9.69, 9.74

Der Unterschied von 0.45 bzw. 0.56 ppm zwischen den beiden Verbindungen lässt sich durch die polarisierenden hydrophoben Wechselwirkungen der Methylamingruppen mit dem aromatischen Adeninsystem erklären (siehe Abschnitt 3 in Kapitel III).

Im ^{195}Pt -NMR-Spektrum (D_2O , 25 °C, 0.02 M) sind zwei intensitätsgleiche Signale bei -2470 und -2587 ppm für (**16a**) sowie -2470 und -2518 ppm für (**16b**) zu beobachten. Die chemische Verschiebung der Resonanzen bei tiefem Feld ist identisch und die Signale sind folglich den äquivalenten A-N7-Pt-N7-G-Zentren zuzuordnen. Die positiven induktiven Effekte der Methylamingruppen in (**16a**) sorgen für einen Hochfeldshift des entsprechenden U-N3-Pt-N1-A-Signals verglichen mit der Position der korrespondierenden Resonanz in (**16b**).

5 Platinierte U-A-G- und T-A-G-Triplets als Cytosin-Rezeptoren: Nachweis der Fixierung von 1-MeC über fünf H-Brücken sowohl in Lösung als auch im Festkörper

Einführung: Vor kurzer Zeit gelang erstmalig die Vereinigung der vier RNA-Modellnucleobasen 1-MeC, 1-MeU, 9-EtA und 9-EtGH in einer Verbindung.²⁰² Dabei wird das Verknüpfungsisomer von (**16a**), $\text{trans,trans-}\{[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(1\text{-MeU-N3})](\text{N7-}\mu\text{-9-EtA-N1})\text{Pt}(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2(9\text{-EtGH-N7})\}^{3+}$, mit 1-MeC kokristallisiert. Die Röntgenstrukturanalyse des

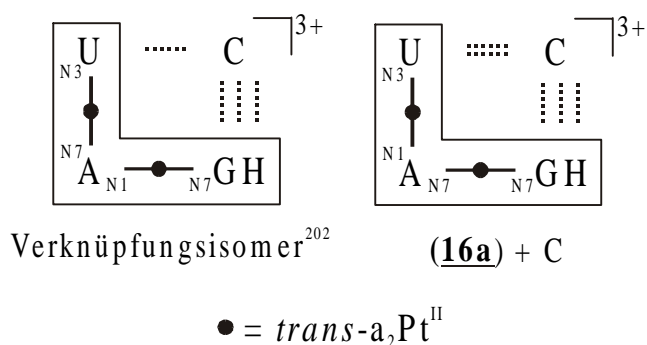


Bild 83: Schematische Darstellung der Assoziation eines Cytosinmoleküls mit Hilfe der metallmodifizierten U-A-G-Triplets aus Referenz 202 sowie (**16a**).

Assoziates zeigt ein über das Watson-Crick-Muster an 9-EtGH gebundenes Cytosinderivat, welches zusätzlich eine vierte H-Brücke zum O(4)-Sauerstoff des 1-MeU-Liganden ausbildet. Neben einem weiteren Nachweis für die Fähigkeit N7-platinierter Guaninbasen zur Ausbildung eines Watson-Crick-Basenpaares mit Cytosin liefert die Struktur erste Hinweise für die Realisierung einer verstärkten Assoziation von 1-MeC. Gemäß dem

in **Bild 74** vorgestellten Synthesekonzept stellen die im vorangegangenen Abschnitt

charakterisierten U-A-G- und T-A-G-Triplets (**16a**) und (**16b**) noch geeignetere Wirtmoleküle für das Substrat Cytosin dar, weil die Umkehrung der Kanten in dem L-förmigen Kation aus Referenz 202, realisiert im Komplex (**16a**), einen günstigeren räumlichen Zugang des Substrates erlaubt, was schließlich zu der Ausbildung einer fünften H-Brücke führt. In **Bild 83** ist dieser Ansatz schematisch dargestellt. In der Tat lassen sich geeignete Einkristalle für eine Röntgenstrukturanalyse des Assoziates von (**16a**) mit 1-MeC isolieren, die das entwickelte Konzept verifizieren.

Röntgenstrukturanalyse des Watson-Crick-Basenpaares von 1-MeC mit (16a**), Nachweis des Assoziates $trans,trans\text{-}[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeU-N3})](\text{N1-}\mu\text{-9-EtA-N7})\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(9\text{-MeGH-N7})\equiv 1\text{-MeC}\}(\text{ClO}_4)_3\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (**17a**):** **Bild 84** zeigt das Ergebnis der Festkörperstrukturbestimmung von (**17a**).

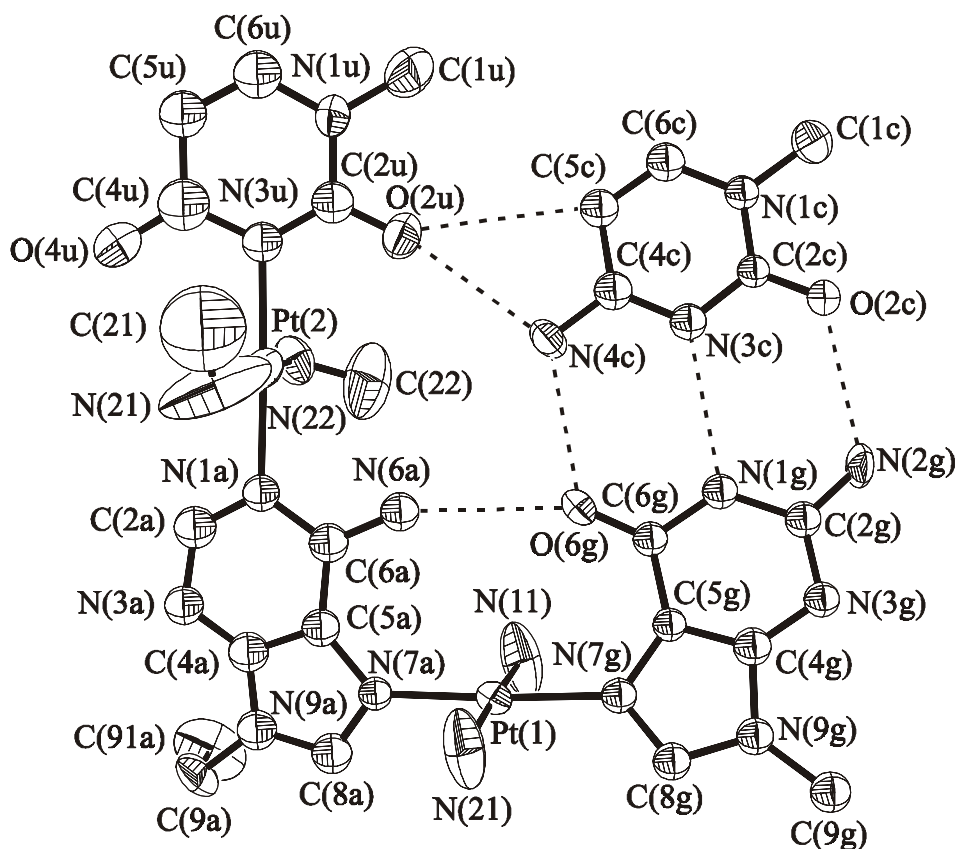


Bild 84: Kation der Röntgenstrukturanalyse des Watson-Crick-Basenpaares (**17a**) mit Numerierungsschema.

Das Substrat 1-MeC ist wie schon in (**15**) über drei Wasserstoffbrücken nach dem normalen Watson-Crick-Muster an das N7-platinierte 9-MeGH gebunden. Die Abstände

betragen 2.87(1) Å [N(2g)-O(2c)], 2.91(1) Å [N(1g)-N(3c)] und 2.88(1) Å [O(6g)-N(4c)]. Desweiteren existieren *zwei* zusätzliche H-Brücken zwischen 1-MeC und dem hier als Corezeptor fungierenden 1-MeU, welches über seine N3-Position mit dem metallmodifizierten A-G-Basenpaar verbunden ist. Einerseits geht das zweite Proton der exozyklischen Aminogruppe von 1-MeC mit dem exozyklischen 1-MeU-Carbonylsauerstoffatom eine Wechselwirkung ein [Abstand O(2u)-N(4c) = 2.98(1) Å]. Andererseits bildet sich eine CH-O-Wasserstoffbrücke zwischen O(2u) und C(5c) mit einem Abstand von 3.51(1) Å aus. Die Länge dieser H-Brücke, obwohl größer als in typischen NH-O-Systemen, ist hier normal, da die stärkeren N(4c)-O(2u)-Wechselwirkungen die Anordnung dominieren.²⁰⁸ Zusammenfassend erfolgt also die Fixierung des Substrates 1-MeC durch *fünf* Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Rezeptor (**16a**).

Die *Kopf-Kopf*-Anordnung der Purinbasen A und G, notwendig für die geeignete Orientierung des Substrates zum Corezeptor, ist wieder durch die intramolekulare H-Brücke zwischen den exozyklischen Gruppen [Abstand N(6a)-O(6g) = 2.93(1) Å] stabilisiert. Auch die essentielle Orthogonalität der Pt-N1- und Pt-N7-Vektoren ist erfüllt [Winkel Pt(2)-N(1a)/Pt(1)-N(7a) = 87.9(3)°].

Desweiteren sind die aromatischen Ebenen des Kations nicht koplanar. In **Bild 85** ist eine Seitenansicht des Kations von (**17a**) abgebildet.

Die Struktur erinnert an das metallmodifizierte A₂-G₂-Quartett (**6b**), welches von der Seite betrachtet ebenfalls wie eine leicht geöffnete Schere aussieht (siehe **Bild 41** in Kapitel III). Die dihedralen Winkel zwischen den Ebenen der Modellnukleobasen betragen 28.0(2)° [G/A], 26.4(3)° [A/U], 15.4(5)° [U/C] und 1.8(4)° [C/G]. Eine Ursache für diese Abweichungen ist erneut in den intermolekularen Basenstapelungen zwischen den G≡C-Teilen verschiedener Kationen zu suchen. Der Abstand beträgt 3.2(1) Å. **Bild 86** zeigt einen Ausschnitt der Kristallpackung, der diese These verdeutlicht. **Tabelle 41** enthält die Aufstellung der Kristalldaten sowie eine Auswahl der Bindungslängen und -winkel von (**17a**).

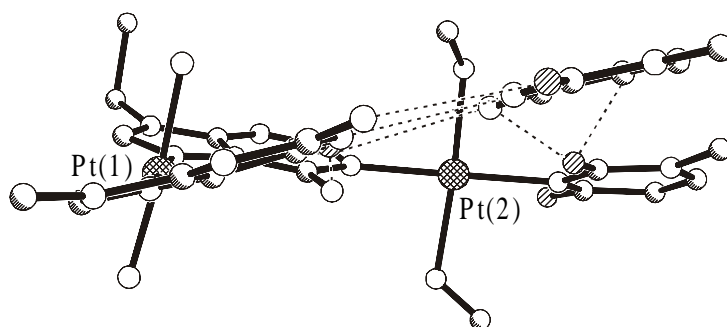


Bild 85: Seitenansicht des Kations von (**17a**). Der Übersicht halber sind weitere Numerierungen nicht eingezeichnet.

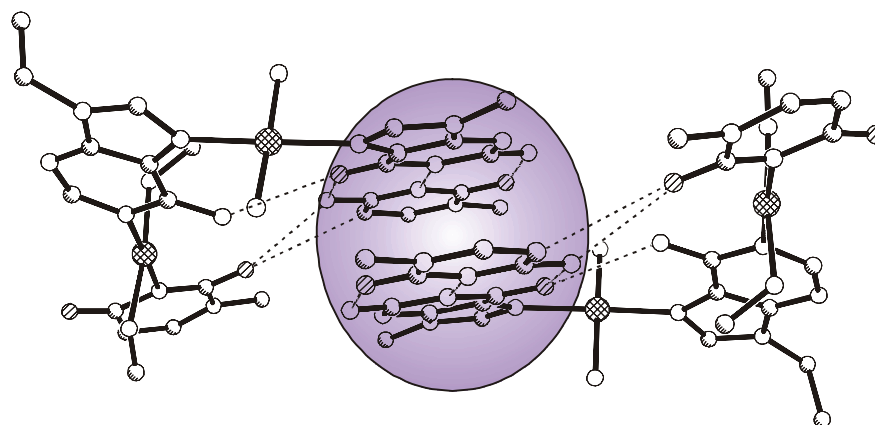


Bild 86: Darstellung der ausgebildeten π -stacks (violett unterlegt) zwischen den 9-MeGH \equiv 1-MeC-Watson-Crick-Basenpaaren zweier Kationen in **(17a)**.

Tabelle 41: Kristallographische Daten des Assoziates **(17a)**.

(17a)	
Summenformel	$C_{25}H_{54}N_{19}O_{21}Pt_2Cl_3$
Farbe und Aussehen	farblose Stäbchen
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$
Dimension der Einheitszelle	$a = 10.556(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 78.99(3)^\circ$ $b = 12.586(3) \text{ \AA}$ $\beta = 86.60(3)^\circ$ $c = 18.193(3) \text{ \AA}$ $\gamma = 85.04(3)^\circ$
Volumen	$2361.4(9) \text{ \AA}^3$
Z	2
Molmasse	$1453.40 \text{ g mol}^{-1}$
Dichte (ber.)	2.044 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	6.184 mm^{-1}
F(000)	1424
R-Werte (beob. Daten)	$R_1 = 0.0424$; $wR_2 = 0.0665$

Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von (**17a**)

Pt(1)-N(7a)	1.983(8)	N(7a)-Pt(1)-N(7g)	176.5(3)
Pt(1)-N(7g)	2.020(8)	N(7a)-Pt(1)-N(11)	89.8(3)
Pt(1)-N(11)	1.992(8)	N(11)-Pt(1)-N(12)	175.2(5)
Pt(1)-N(12)	1.954(8)	N(7a)-Pt(1)-N(12)	89.8(3)
Pt(2)-N(1a)	2.027(8)	N(7g)-Pt(1)-N(11)	87.6(4)
Pt(2)-N(3u)	2.036(9)	N(7g)-Pt(1)-N(12)	93.1(3)
Pt(2)-N(21)	2.12(1)	N(3u)-Pt(2)-N(21)	95.1(4)
Pt(2)-N(22)	2.063(8)	N(1a)-Pt(2)-N(3u)	178.3(4)
		N(1a)-Pt(2)-N(21)	85.1(4)
		N(21)-Pt(2)-N(22)	172.9(6)
		N(1a)-Pt(2)-N(22)	90.6(3)
		N(3u)-Pt(2)-N(22)	88.9(4)

Neben dem Nachweis des zu Beginn des Kapitels postulierten Konzeptes zum Aufbau eines Cytosinrezeptors stellt das Assoziat (**17a**) das zweite Beispiel eines aus den vier verschiedenen RNA-Modellnukleobasen U, A, G und C aufgebauten metallmodifizierten Quartetts dar.

Nachweis des metallmodifizierten Quartetts *trans,trans*-{[(NH₃)₂Pt(1-MeT-N3)](N1-μ-9-MeA-N7)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)≡1-MeC}³⁺ (17b**) in Lösung durch die ¹H-NMR-spektroskopische Bestimmung der Assoziationskonstanten:** Natürlich erfüllt das zweifachplatinierte T-A-G-Triplett (**16b**) gemäß dem Schema aus **Bild 74** ebenfalls die Kriterien für einen Cytosinrezeptor. In Analogie zu den ausführlichen Erläuterungen in Abschnitt 3 lässt sich nun die Assoziationskonstante für das Watson-Crick-Basenpaar von 1-MeC mit (**16b**) in DMSO-*d*₆ bestimmen. Neben den drei erwarteten Tieffeldverschiebungen für die in das G≡C-Paar eingebundenen Protonen G-N(1)H, G-NH₂ und C-NH₂ ist auch ein signifikanter Tieffeldshift des H(5)-C-Dubletts bei steigender Konzentration der 1:1 Mischung aus 1-MeC und (**16b**) zu erkennen. Diese Beobachtung deutet auf die Ausbildung der in **Bild 74** angedeuteten CH-O-Wasserstoffbrücke hin, die für das analoge Assoziat (**17a**) nachweisbar ist (siehe **Bild 84** weiter oben). **Bild 87** zeigt den aromatischen Bereich der ¹H-NMR-Spektren (DMSO-*d*₆, T = 20 °C) einer 1:1-Mischung von (**16b**) mit 1-MeC bei verschiedenen Konzentrationen.

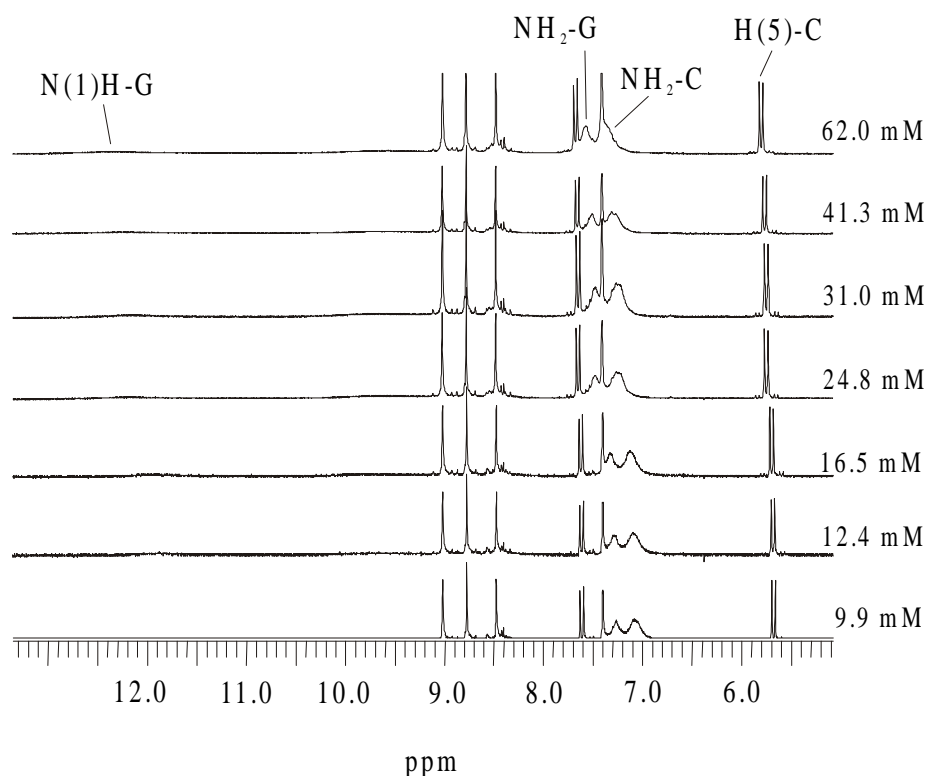


Bild 87: Stackplot des aromatischen Bereiches der ^1H -NMR-Spektren in $\text{DMSO-}d_6$ ($T = 20\text{ }^\circ\text{C}$) einer 1:1 Mischung von (**16b**) mit 1-MeC bei den angegebenen Konzentrationen. Der Übersicht halber ist nur jedes zweite Spektrum der aufgenommenen Konzentrationsreihe abgebildet.

Die Auswertung der Daten gestaltet sich äußerst schwierig, da die Signale der involvierten Protonen zum einen sehr breit sind [N(1)H-G] und zum anderen starke Überlagerungen untereinander sowie mit anderen Resonanzen zeigen [NH₂-C, NH₂-G mit C(6)-T]. Daher stellt das Endresultat $K_{\text{GC}}^{\text{17b}}$ in diesem Fall das arithmetische Mittel [Fehlergrenze (2σ)] aller zwölf individuellen K_{GC}^* -Werte dar. Es ergibt sich:

$$K_{\text{GC}}^{\text{17b}} = 24.2 \pm 12.4 \text{ M}^{-1}$$

Dieser Wert ist erneut signifikant größer als die Assoziationskonstante zwischen 1-MeC und 9-EtGH¹⁵⁴ und er übertrifft vermutlich auch die Konstante des 1-MeC-Assoziates mit dem entsprechenden Verknüpfungsisomer von (**16b**) *trans,trans*-{[(NH₃)₂Pt(1-MeT-N3)](N7- μ -9-MeA-NI)Pt(CH₃NH₂)₂(9-EtGH-N7)}³⁺ (siehe Schema in **Bild 83**).²¹³ Letztere hat einen Wert von $16.4 \pm 4.0 \text{ M}^{-1}$. Aufgrund des großen Fehlers von $K_{\text{GC}}^{\text{17b}}$ ist kein aussagekräftiger Vergleich möglich, aber die zu erkennende Tendenz deutet auf die stärkere Assoziation von

1-MeC mit dem Rezeptor (**16b**) hin. Die Ausbildung der *fünften* H-Brücke [H(5)-C mit O(4)-

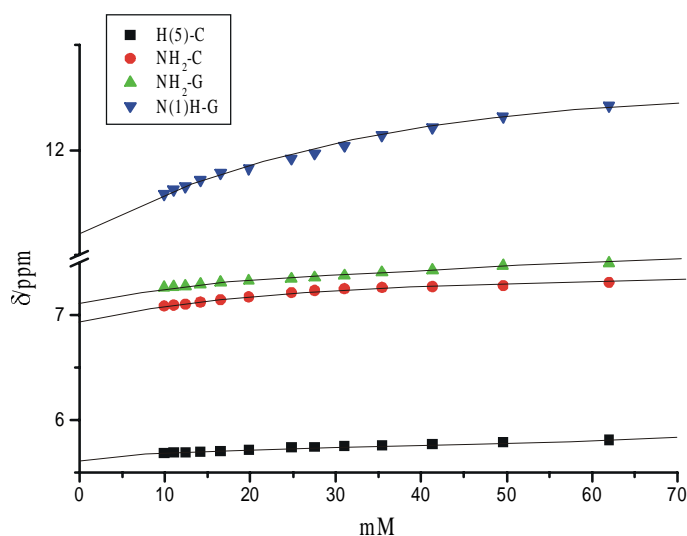


Bild 88: Konzentrationsabhängige chemische Verschiebungen der involvierten Protonen des Assoziates (**17b**) in DMSO-*d*₆. Die Kurven repräsentieren die computerberechnete beste Anpassung der experimentellen Daten mit $K \frac{17b}{GC}$.

T] zwischen Wirt- und Gastmolekül ist eindeutig durch die Konzentrationsabhängigkeit der chemischen Verschiebungen des H(5)-C-Protons (siehe **Bild 87**) nachgewiesen. **Bild 88** zeigt die Anpassung der experimentellen Daten von (**17b**) mit dem abschließenden Wert für $K \frac{17b}{GC}$. **Tabelle 42** enthält die berechneten chemischen Verschiebungen der in das Watson-Crick-Basenpaar (**17b**) eingebundenen Protonen. Aufgrund der schon bei der Auswertung der Assoziationskonstanten erwähnten Probleme sind die erhaltenen Daten nur bedingt aussagekräftig.

Tabelle 42: Berechnete chemische Verschiebungen der in das metallmodifizierte Watson-Crick-Basenpaar (**17b**) eingebundenen NH- und CH-Protonen. δ_0 entspricht der chemischen Verschiebung der monomeren und δ_∞ der assoziierten Spezies (Fehlergrenzen 1σ). Die Fehlergrenzen der Shiftdifferenzen $\Delta \delta = \delta_\infty - \delta_0$ entsprechen dem doppelten Standardfehler.

		δ_0	δ_∞	$\Delta \delta$
		ppm		
(17b)	NH ₂ -G	7.178 ± 0.015	8.497 ± 0.171	1.319 ± 0.17
	N(1)H-G	11.614 ± 0.012	13.393 ± 0.196	1.779 ± 0.20
	NH ₂ -C	6.925 ± 0.010	7.934 ± 0.185	1.009 ± 0.19
	H(5)-C	5.637 ± 0.008	6.209 ± 0.065	0.572 ± 0.07

Eine analoge Bestimmung der Assoziationskonstanten des metallmodifizierten Basenquartetts (**17a**) scheitert an der innerhalb weniger Minuten eintretenden Zersetzung des

U-A-G-Triplets (**16a**) in DMSO-*d*₆. Auch (**16b**) ist unter den gleichen Bedingungen nicht stabil, aber die wesentlich langsamere Zerfallsgeschwindigkeit gestattet die Durchführung der benötigten konzentrationsabhängigen Messungen.

6 Synthese und Charakterisierung des metallmodifizierten A-A-G-Triplets *trans,trans*-{[(CH₃NH₂)₂Pt(9-EtA-N7)](N1-μ-9-MeA-N7)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)}(ClO₄)₄·2.5H₂O (**18**)

Synthese: Die Darstellung der metallmodifizierten U-A-G- und T-A-G-Triplets (**16a**) bzw. (**16b**) erfolgt über die Umsetzung der platinieren A-G-Basenpaare (**2**) oder (**3b**) mit den entsprechenden *trans*-a₂Pt(II)U/T-Komplexen (siehe **Bild 79**), da die hohen p*K*_a-Werte der Pyrimidinliganden eine direkte Umsetzung mit den Aquaspezies der diplatinieren A-G-Basenpaare (**4a**) oder (**4b**) in H₂O unmöglich machen. Das vorhandene Potential dieser Verbindungen für den Aufbau weiterer Triplets lässt sich allerdings für die Synthese des metallmodifizierten A-A-G-Triplets gemäß dem Schema in **Bild 89** gezielt einsetzen. Nach der üblichen Generierung der Aquaspezies von (**4b**) führt die Umsetzung mit zwei Äquivalenten 9-EtA im stark sauren pH-Bereich (bevorzugte N7-Koordination) zu dem zweifachplatinieren Komplex (**18**). Überschüssiges 9-EtAH⁺, zugesetzt zur Unterdrückung der weiteren Koordination von (**4b**) an die N1-Position von bereits gebundenen 9-EtA-Liganden, lässt sich anschließend problemlos mit H₂O entfernen.

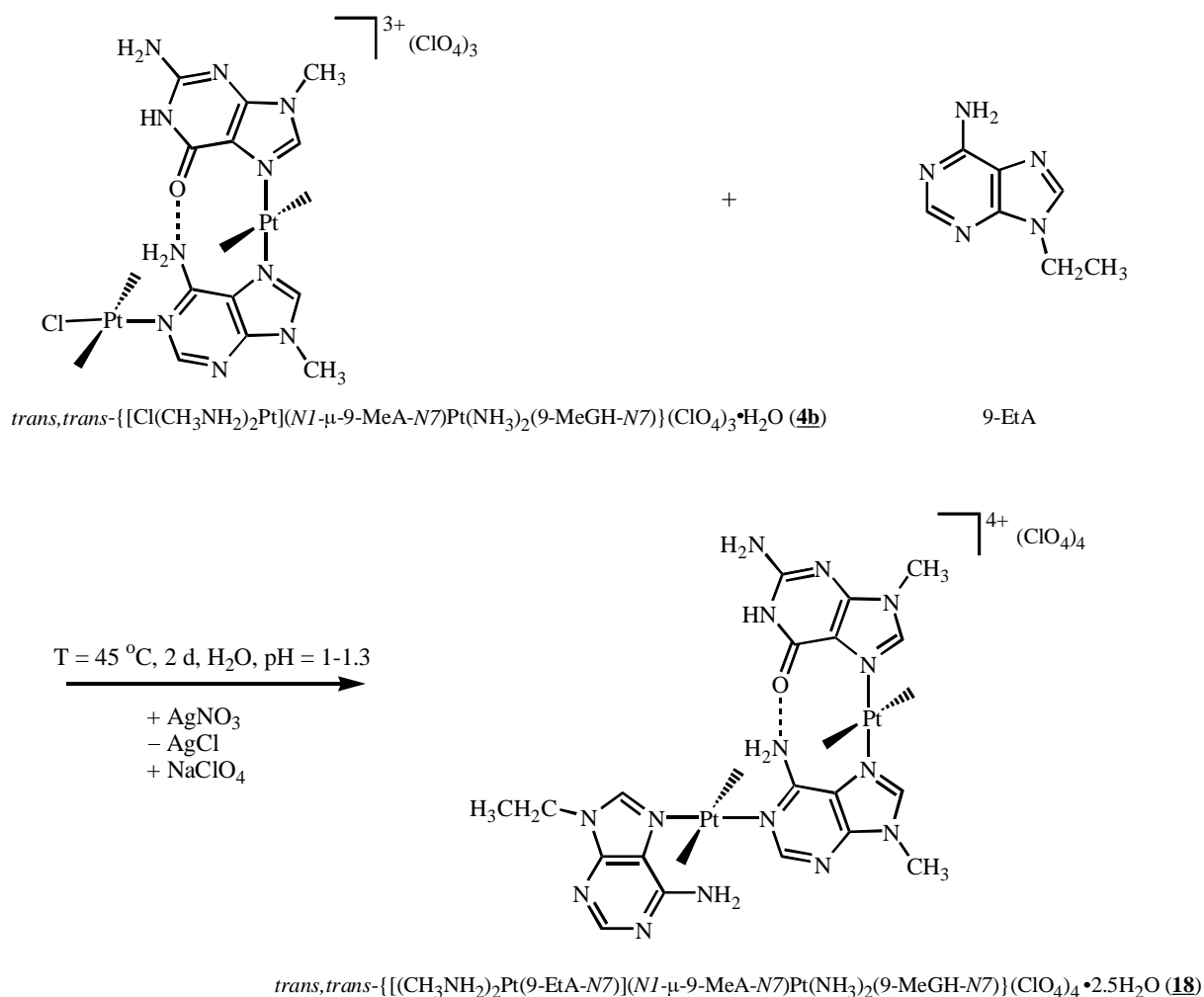
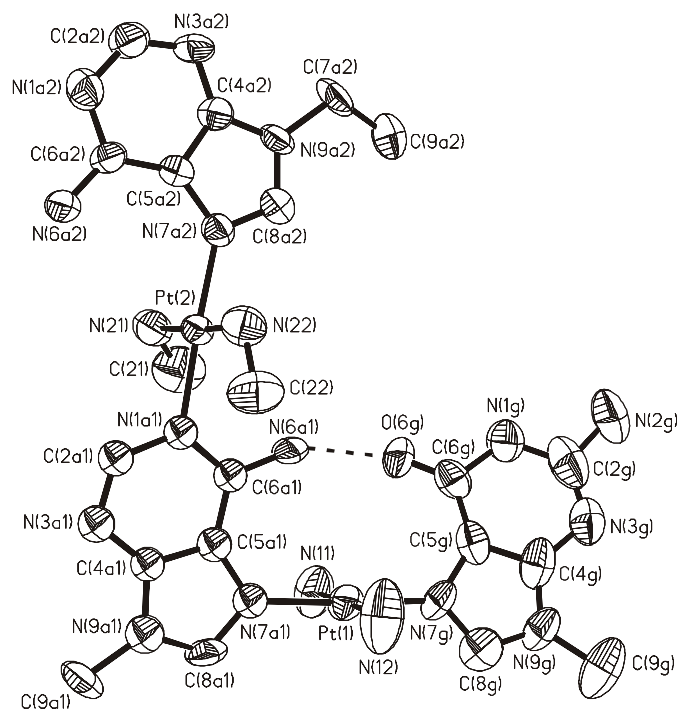


Bild 89: Reaktionsschema zur Synthese des metallmodifizierten A-A-G-Tripletts (**18**). Die an die Pt(II)-Zentren gebundenen Aminliganden sind der Übersicht halber weggelassen.

Röntgenstrukturanalyse von (18): Geeignete Einkristalle für eine Strukturbestimmung im Festkörper lassen sich durch Umkristallisation des isolierten Feststoffes aus D_2O gewinnen. In **Bild 90** ist das Ergebnis der Analyse abgebildet. Das an die 9-MeA-N1-Position koordinierte Pt(II)-Zentrum bindet die zweite Adeninmodellnucleobase 9-EtA über ihren N7-Imidazolstickstoff. Die Koordinationsgeometrie der beiden Pt(II)-Einheiten ist quadratisch-planar und es treten keine ungewöhnlichen Bindungslängen oder -winkel auf, wie die Aufstellung der Kristalldaten in **Tabelle 43** zeigt. Bezüglich der N9-Substituenten nehmen die beiden Adenine eine *Kopf-Schwanz*-Anordnung ein, da die exozyklischen A-NH₂-Gruppen sich gegenseitig abstoßen. Der Erhalt der aus dem Eduktkomplex (**4b**) vorgegebenen *Kopf-Kopf*-Konformation der 9-MeGH/9-MeA-Liganden (siehe **Bild 34** in Kapitel III) ist erneut auf die Ausbildung einer intramolekularen A-NH₂-O(6)-G-Wasserstoffbrücke zurückzuführen. Der Abstand beträgt 2.88(1) Å [N(6a1)-O(6g)]. Trotz dieser intramolekularen

Wechselwirkung treten signifikante Abweichungen bei der Koplanarität der aromatischen



Ebenen auf. Die Winkel zwischen den Ebenen der Modellnucleobasen liegen bei $22.0(3)^\circ$ [G/ μ -9-MeA], $8.2(3)^\circ$ [μ -9-MeA/9-EtA] und $18.5(3)^\circ$ [9-EtA/G]. Die Orthogonalität der Pt-N1- und Pt-N7-Vektoren ist auch in **(18)** annähernd erfüllt [Winkel Pt(2)-N(1a1)/Pt(1)-N(7a1) = $84.2(3)^\circ$].

Bild 90: Kation des metallmodifizierten A-A-G-Triplets **(18)** mit entsprechendem Numerierungsschema.

Tabelle 43: Kristallographische Daten des metallmodifizierten A-A-G-Triplets (**18**).

(18)			
Summenformel	$C_{21}H_{44}N_{19}O_{19.5}Pt_2Cl_4$		
Farbe und Aussehen	farblose Stäbchen		
Kristallsystem	triklin		
Raumgruppe	$P\bar{1}$		
Dimension der Einheitszelle	$a = 8.751(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 98.86(3)^\circ$ $b = 11.625(3) \text{ \AA}$ $\beta = 92.26(3)^\circ$ $c = 22.937(5) \text{ \AA}$ $\gamma = 104.98(3)^\circ$		
Volumen	$2219.5(8) \text{ \AA}^3$		
Z	2		
Molmasse	$1406.73 \text{ g mol}^{-1}$		
Dichte (ber.)	2.105 g cm^{-3}		
Absorptionskoeffizient	6.631 mm^{-1}		
F(000)	1366		
R-Werte (beob. Daten)	$R_1 = 0.0416$; $wR_2 = 0.0733$		
Ausgewählte Bindungslängen [\AA] und -winkel [$^\circ$] von (18)			
Pt(1)-N(7a1)	2.007(7)	N(7a1)-Pt(1)-N(7g)	176.9(3)
Pt(1)-N(7g)	1.996(8)	N(7a1)-Pt(1)-N(11)	90.3(3)
Pt(1)-N(11)	2.025(9)	N(11)-Pt(1)-N(12)	178.6(4)
Pt(1)-N(12)	2.025(9)	N(7a1)-Pt(1)-N(12)	90.8(3)
Pt(2)-N(7a2)	1.994(8)	N(7g)-Pt(1)-N(11)	91.2(3)
Pt(2)-N(1a1)	2.028(7)	N(7g)-Pt(1)-N(12)	87.7(4)
Pt(2)-N(21)	2.009(8)	N(7a2)-Pt(2)-N(1a1)	176.4(3)
Pt(2)-N(22)	2.048(7)	N(7a2)-Pt(2)-N(21)	89.7(3)
		N(1a1)-Pt(2)-N(21)	89.2(3)
		N(21)-Pt(2)-N(22)	176.5(4)
		N(1a1)-Pt(2)-N(22)	93.4(3)
		N(7a2)-Pt(2)-N(22)	87.8(3)

NMR-Spektroskopie: Das ^1H -NMR-Spektrum von (**18**) in D_2O ($T = 25\text{ }^\circ\text{C}$, 0.02 M) zeigt ein einfaches Signalmuster mit fünf Singulets im aromatischen Bereich und bestätigt somit die Zusammensetzung von (**18**). Eine genaue Zuordnung der Signale ermöglicht die Analyse des korrespondierenden ^1H - ^1H -NOESY-NMR-Spektrums. Die chemischen Verschiebungen der einzelnen Protonen liegen bei H(2)- μ -9-MeA, 9.21 (s); H(8)-9-EtA, 9.13 (s); H(8)- μ -9-MeA, 8.97 (s); H(2)-9-EtA, 8.45 (s); H(8)-G, 8.37 (s); CH_2 -9-EtA, 4.49 (q, $^3\text{J} = 8\text{ Hz}$); CH_3 - μ -9-MeA, 4.04 (s); CH_3 -G, 3.80 (s); CH_3NH_2 , 2.17 (s); CH_3 -9-EtA, 1.61 (t, $^3\text{J} = 8\text{ Hz}$) ppm (D_2O , $\text{pD} = 4.0$). Durch die Koordination der Pt(II)-Einheit an die N7-9-EtA-Position sind die entsprechenden Signale verglichen mit der freien Nukleobase (siehe **Tabelle 3** in Teil B) zu tiefem Feld verschoben. Die im Festkörper vorliegende Struktur (**Bild 90**) ist auch in Lösung anzunehmen, da der Abstand der 9-EtA- NH_2 -Gruppe von dem exozyklischen G-Carbonylsauerstoff zu groß für eine intramolekulare H-Brücke ist. Nur durch die Wechselwirkung mit Lösungsmittelmolekülen wie in den $\text{U}_2\text{-A}_2$ - oder $\text{T}_2\text{-A}_2$ -Quartetts (siehe **Bild 71** in Kapitel IV) ist eine Stabilisierung der 9-EtA/ μ -9-MeA-Kopf-Kopf-Konformation denkbar.

Die ^1H -NMR-Spektren des metallmodifizierten A-A-G-Triplets in den aprotischen Lösungsmitteln DMSO-*d*6 und DMF-*d*7 zeigen ebenfalls keinerlei aufgespaltene Signale, die auf die Ausbildung von Rotationsisomeren schließen lassen. Eine Analyse der chemischen Verschiebung der exozyklischen μ -9-MeA- NH_2 -Gruppe verifiziert den Erhalt der Kopf-Kopf-Anordnung der A-G-Einheit in Lösung. **Tabelle 44** enthält einen Vergleich der relevanten Daten.

Tabelle 44: Chemische Verschiebungen [ppm] der exozyklischen Aminoprotonen des Komplexes (**18**) in DMF-*d*7 und DMSO-*d*6 ($25\text{ }^\circ\text{C}$, 0.02 M), zusammen mit der Anzahl gebundener Pt(II)-Zentren und intramolekularen Wasserstoffbrücken. Als Referenz dient der zweifach platinierter Komplex $\{[(\text{dien})\text{Pt}]_2(\mu\text{-9-MeA-N1,N7})\}(\text{ClO}_4)_4$.⁴⁷

Komplex	Pt/Adenin	H-Brücken	$\delta(\text{A-NH}_2)$
$\{[(\text{dien})\text{Pt}]_2(\mu\text{-9-MeA-N1,N7})\}(\text{ClO}_4)_4$, DMF- <i>d</i> 7	2	-	9.30
(18) DMSO- <i>d</i> 6	2	1	9.77
(18) DMF- <i>d</i> 7	2	1	10.32

Im ^{195}Pt -NMR-Spektrum von (**18**) (D_2O , 25 °C, 0.02 M) sind zwei intensitätsgleiche Signale bei -2470 und -2609 ppm zu beobachten. Beide chemische Verschiebungen sprechen für eine PtN_4 -Koordinationsphäre.¹⁷⁹ Die erste Resonanz lässt sich in Analogie zu den zahlreich untersuchten metallmodifizierten A-G-Basenpaaren dem μ -9-MeA-N7-Pt-N7-G-Zentrum zuordnen. Folglich stammt das Signal bei höherem Feld von der μ -9-MeA-N1-Pt-N7-9-EtA-Einheit.

7 Diskussion

Kapitel V beschäftigt sich mit der gezielten Synthese metallmodifizierter Triplets, die Rezeptoreigenschaften aufweisen. Das zugrunde liegende Konzept basiert auf der Orthogonalität der N1,N7-Vektoren diplatiniertes Purinbasen (siehe **Bild 3**) sowie der Fähigkeit aller beteiligten Basen H-Brücken auszubilden. Die Röntgenstrukturanalyse des entsprechenden 9-EtA-Komplexes (**14**) verifiziert diese strukturelle Eigenschaft. Substitution des Chloroliganden des an den N7-Stickstoff gebundenen Pt(II)-Zentrums durch Guaninbasen führt zu metallmodifizierten A-G-Basenpaaren. Diese repräsentieren Rezeptormoleküle für Cytosinderivate, wie der Nachweis des Watson-Crick-Assoziates (**15**) sowohl im Festkörper als auch in Lösung zeigt. Die entsprechende Gleichgewichtskonstante deutet eine Stabilisierung der Basenpaarung zwischen dem N7-platinierten Guanin und 1-MeC an, was im Einklang mit umfangreichen Untersuchungen an verwandten Systemen steht.²¹³ Als Grund hierfür ist die Polarisierung des aromatischen π -Systems der Guaninbase anzusehen. Die Koordination eines Pt(II)-Zentrums an die N7-Position führt durch den elektronenziehenden Effekt des Kations zu einer Erniedrigung der Elektronendichte. Dies hat eine Azidifizierung der Aminprotonen G-N(1)H und G-NH₂ zur Folge, die somit zu besseren H-Brücken-Donoren werden. Andererseits erniedrigt sich ebenso die Basizität der exozyklischen Carbonylgruppe, was sie zu einem schlechteren H-Brücken-Akzeptor macht. Allerdings überwiegt der Effekt der Donorstellen und das Watson-Crick-Basenpaar mit 1-MeC erfährt eine Stabilisierung.

Die Substitution des zweiten Chloroliganden durch geeignete Verbindungen mit geeigneten funktionellen Gruppen zur Ausbildung zusätzlicher stabilisierender H-Brücken erlaubt eine weitere Steigerung der Assoziation. In dieser Arbeit gelingt die Synthese der L-förmigen metallmodifizierten U-A-G- und T-A-G-Triplets (**16a**) und (**16b**). Die Röntgenstrukturanalyse von (**16b**) bestätigt die vermutete Gestalt der Kationen. Anschließend

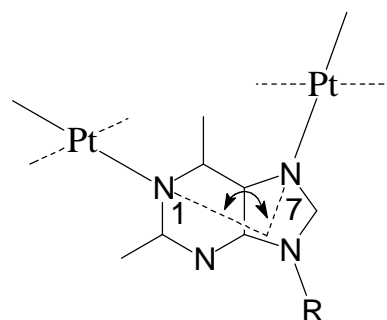
durchgeführte Untersuchungen zur Stabilität des entsprechenden Watson-Crick-Basenpaares mit 1-MeC weisen eine verstärkte Assoziation nach. Diese lässt sich auf die Ausbildung von zwei weiteren Wasserstoffbrücken des Substrates mit einer exozyklischen Carbonylgruppe der Pyrimidinbasen zurückführen, wobei es sich bei einer um eine C(5)H-O-Wechselwirkung handelt. Dabei entstehen die metallmodifizierten U-A-G-C- bzw. T-A-G-C-Quartetts (**17a**) und (**17b**), welche die Vereinigung der vier RNA- bzw. DNA-Modellnukleobasen in einer Verbindung realisieren. In diesem Zusammenhang ist ein Einsatz der Triplets (**16a**) und (**16b**) als molekulare Sonde etwa für ungepaarte Cytosinfragmente in Nukleinsäuren denkbar. Desweiteren gelingt die Synthese und vollständige Charakterisierung eines A-A-G-Triplets (**18**). Letzteres ist über die Substitution des Chloroliganden eines diplatinierten A-G-Basenpaares (**4b**) durch die entsprechende Modellnukleobase (hier 9-EtA) zugänglich. Hier liegt weiteres Potential für interessante Rezeptormoleküle, denn der Einsatz anderer Liganden mit mehreren funktionellen Gruppen zur Ausbildung gezielter Wechselwirkungen bietet sich an dieser Stelle an.

Abschließend gilt es noch festzuhalten, dass in fast allen in diesem Kapitel durchgeführten Röntgenstrukturanalysen mehr oder weniger starke π -stacks zwischen platinieren Modellnukleobasen auftreten, die das Spektrum dieser Wechselwirkungen beträchtlich erweitern.

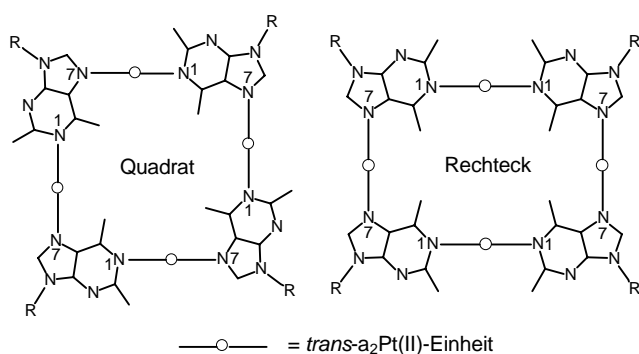
D Zusammenfassung

Die Bekämpfung der Krankheit Krebs stellt bis zum heutigen Tage eine große Herausforderung an die Kreativität und Einsatzbereitschaft der verschiedensten Forschungsrichtungen dar. Ein neuer vielversprechender Ansatz auf dem Weg zur Heilung ist möglicherweise die Hemmung des Ribonukleoproteins Telomerase, welches in 90% aller untersuchten Fälle für die Unsterblichkeit der entarteten Zellen sorgt. Dabei soll das benötigte Substrat des Enzyms, der 3'-Überhang der DNA, durch Quadruplexbildung der Elongationsreaktion entzogen werden. Die Suche nach Verbindungen zur Stabilisierung diverser DNA-Quadruplex-Strukturen ist daher ein erster Schritt zur Realisierung dieses neuen Konzeptes.

Die vorliegende Arbeit behandelt die molekulare Architektur metallmodifizierter Modellnucleobasen-Triplets und Quartetts, die potentielle Einsatzmöglichkeiten im Bereich der Telomerase-Inhibierung sowie in der Rezeptorchemie bieten. Das grundlegende Synthesekonzept beruht auf der Orthogonalität der Pt-N1/Pt-N7-Vektoren diplatiniertes Purinmodellnucleobasen, wobei das Metall als linear verbrückend koordinierende *trans*-a₂Pt(II)-Einheit eingesetzt wird. Ein Ziel ist nun der Aufbau mehrkerniger Komplexe mit den verschiedensten Geometrien.

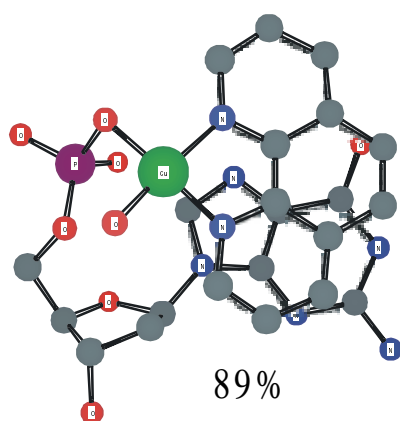


Besonderes Interesse gilt dabei den zyklischen Systemen, die durch die Ausbildung von



Basenstapelwechselwirkungen mit in Quadruplex-DNA vorkommenden zyklischen G-Tetraden möglicherweise zur Stabilisierung dieser Mehrfachnucleinsäureaggregate beitragen können.

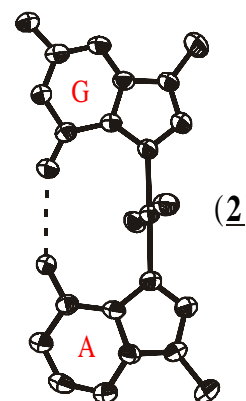
Der erste Teil dieser Arbeit (Kapitel I und II) behandelt eine exakte Quantifizierung der Fähigkeit platinmodifizierter Nucleotide zur Ausbildung von π -stacks. Mit Hilfe potentiometrischer pH-Titrations lassen sich zunächst die Stabilitätskonstanten der als Referenzsysteme benötigten und aus Cu²⁺, bipy oder phen und 5'-dGMP gebildeten ternären Komplexe in wässriger Lösung bestimmen. Die Analyse der erhaltenen Daten erlaubt eine klare Aussage über die Verteilung der möglichen Isomere dieser Verbindungen in



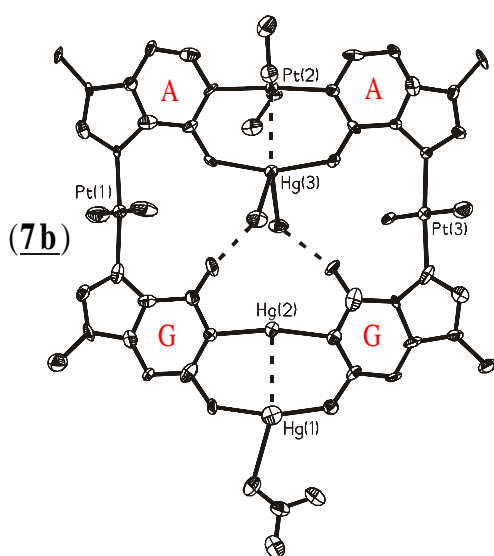
Lösung. Neben der „offenen“ Form sind noch zwei Spezies mit zusätzlichen Wechselwirkungen der Komponenten möglich; eine mit einem $\text{Cu}(\text{arm})^{2+}$ -*N7*-Makrochelate und eine *gestackte* Konformation. Letztere dominiert in den gemessenen Systemen eindeutig, 86% bzw. 89% der gebildeten $\text{Cu}(\text{bipy})(5'$ -dGMP)- und $\text{Cu}(\text{phen})(5'$ -dGMP)-Komplexe liegen in der gestapelten Konformation vor. Anschließend folgt die Analyse der Messungen der erstmalig untersuchten entsprechenden sexternären $\text{Cu}(\text{arm})^{2+}$ -

Komplexe mit dem platinmodifizierten Nukleotid *cis*- $(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(2'$ -Desoxyguanosin-*N7*)(5'-dGMP-*N7*) [$\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})$], einem einfachen Modell für einen DNA-*interstrand cross-link* über zwei Guaninbasen. Die Ergebnisse zeigen eine deutlich zurückgedrängte Tendenz zur Ausbildung von intramolekularen π -*stacks* mit den aromatischen Heterozyklen bipy und phen, aber keine generelle Verhinderung dieser Wechselwirkung. Die entsprechenden Ergebnisse betragen 26% und 50% für die $[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\cdot\text{Cu}(\text{bipy})]^{2+}$ - bzw. $[\text{Pt}(\text{dGuo})(\text{dGMP})\cdot\text{Cu}(\text{phen})]^{2+}$ -Spezies. Somit sind *N7*-platierte Nucleobasen bzw. Nucleotide durchaus in der Lage Basenstapelungen einzugehen.

Der zweite Teil der Arbeit (Kapitel III) verfolgt nun die Synthese und Charakterisierung metallmodifizierter $\text{A}_2\text{-G}_2$ -Quartetts, die möglicherweise für den Einsatz als Telomerase-Inhibitoren in Frage kommen. Ausgehend von den über eine *trans*- $\text{a}_2\text{Pt}(\text{II})$ -Einheit verknüpften A-G-Basenpaaren *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeA-}N7)(9\text{-MeGH-}N7)](\text{NO}_3)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**2**) und *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtA-}N7)(9\text{-MeGH-}N7)](\text{NO}_3)_2\cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$ (**3b**) lassen sich zwei Syntheserouten verfolgen, welche zu einem rechteckigen Makrozyklus aus vier Modellnucleobasen und vier linear verbrückend koordinierenden Metalleinheiten führen. Gemäß einer ersten Route erfolgt durch Koordination einer weiteren *trans*- $\text{a}_2\text{Pt}(\text{II})$ -Einheit an die A-*N1*-Position die Darstellung der diplatinierten A-G-Basenpaare *trans,trans*- $\{[\text{Cl}(\text{NH}_3)_2\text{Pt}](N1-\mu-9\text{-MeA-}N7)\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(9\text{-MeGH-}N7)\}(\text{ClO}_4)_3\cdot 1.8\text{H}_2\text{O}$ (**4a**) und *trans,trans*- $\{[\text{Cl}(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}](N1-\mu-9\text{-MeA-}N7)\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(9\text{-MeGH-}N7)\}(\text{ClO}_4)_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**4b**). Diese können zu dem gewünschten rechteckigen Makrozyklus (**5**) dimerisieren, worauf eine $^1\text{H-NMR}$ -Studie hinweist. Bei der anderen Route ermöglicht die Verknüpfung von zwei Molekülen des Komplexes (**2**) mit einer dritten *trans*- $\text{a}_2\text{Pt}(\text{II})$ -Einheit über die A-*N1*-Positionen erstmalig die Darstellung und

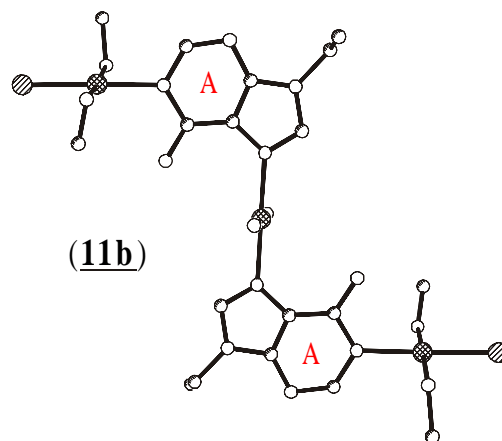


vollständige Charakterisierung der „offenen“ A_2-G_2 -Quartetts $trans,trans,trans$ - $\{Pt(NH_3)_2(N1-\mu-9-MeA-N7)_2[Pt(NH_3)_2(9-MeGH-N7)]_2\}(NO_3)_6 \cdot 10H_2O$ (**6a**) und $trans,trans,trans$ - $\{Pt(CH_3NH_2)_2(N1-\mu-9-MeA-N7)_2[Pt(NH_3)_2(9-MeGH-N7)]_2\}(NO_3)_6 \cdot 6.25 H_2O$ (**6b**), welche nur noch eine weitere Metalleinheit für eine Zyklisierung benötigen. Die Umsetzung dieser Vorstufen mit der $trans$ - $a_2Pt(II)$ -Diaquaspezies ist aufgrund der protonierten G-N1-Stickstoffe problematisch. Daher wird das Spektrum der Ringschlussreagenzien auf andere linear verbrückend koordinierende Metalle erweitert. Die Umsetzung von (**6b**) mit $Hg(NO_3)_2$ liefert augenblicklich das geschlossene A_2-G_2 -Quartett $trans,trans,trans$ - $\{(CH_3NH_2)_2PtHg(H_2O)_2[(N1,N6-\mu-9-MeA^-N7)(NH_3)_2Pt(N7-\mu-9-MeG^{2-}-N1,N2)]_2Hg_2(ONO_2)\}(NO_3)_5 \cdot 13H_2O$ (**7b**), was eindeutig durch eine Röntgenstrukturanalyse verifiziert ist. Diese Verbindung stellt den ersten Beweis für die Realisierung des vor Jahren



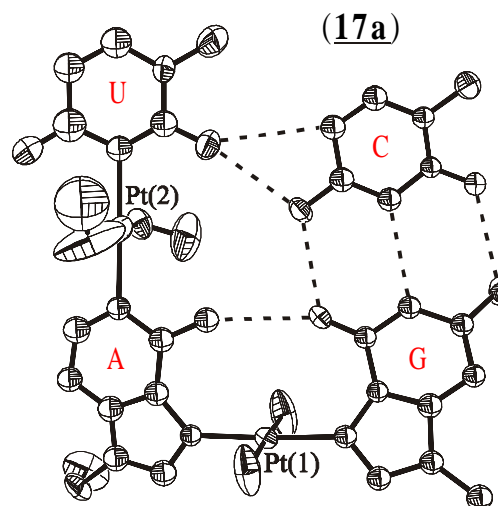
postulierten Konzeptes zur Darstellung zyklischer Modellnucleobasenkomplexe dar.⁴⁷ Ein analoger Reaktionsverlauf lässt sich auch für die Reaktion von (**6a**) mit $Hg(NO_3)_2$ 1H -NMR-spektroskopisch nachweisen. Auch mit $trans$ - a_2PdCl_2 gelingt die Synthese eines rechteckigen A_2-G_2 -Quartetts (**8**), dessen genaue Zusammensetzung aber noch offen bleibt.

Im dritten Teil der vorliegenden Arbeit (Kapitel IV) werden weitere mehrkernige $trans$ - $a_2Pt(II)$ -Modellnucleobasenkomplexe untersucht, deren Grundlage der Bis-Adenin-Komplex $trans$ - $[(NH_3)_2Pt(9-EtA-N7)_2](NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ (**9b**) ist. Der Unterschied zu den platinieren A-G-Basenpaaren liegt in der Konformation der beiden Purine. Während eine intramolekulare H-Brücke $[A-NH_2-O(6)-G]$ zwischen den exozyklischen Gruppen in nahezu allen untersuchten Komplexen die *Kopf-Kopf*-Anordnung der Purinbasen stabilisiert, liegt die entsprechende Bis-Adenin-Verbindung aufgrund der Abstoßung der äquivalenten A-NH₂-Gruppen in einer *Kopf-Schwanz*-Konformation vor. Dies führt bei weiterer Koordination mit $trans$ - $a_2Pt(II)$ -Einheiten zu Z-förmigen Aggregaten. Beispiele hierfür repräsentieren die



dreifachplatinieren A-A-Basenpaare *trans,trans,trans*- $\{[\text{Cl}(\text{NH}_3)_2\text{Pt}]_2(\text{N}1\text{-}\mu\text{-}9\text{-MeA-N}7)_2\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\}(\text{ClO}_4)_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**11a**) und *trans,trans,trans*- $\{[\text{Cl}(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}]_2(\text{N}1\text{-}\mu\text{-}9\text{-EtA-N}7)_2\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\}(\text{ClO}_4)_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**11b**). Die anschließende Substitution der Chloroliganden durch Guaninmodellnucleobasen führt zu den A₂-G₂-Quartetts *trans,trans,trans*- $\{(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{N}7\text{-}\mu\text{-}9\text{-MeA-N}1)_2[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtGH-N}7)]_2\}(\text{ClO}_4)_6\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**12a**) bzw. *trans,trans,trans*- $\{(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{N}7\text{-}\mu\text{-}9\text{-EtA-N}1)_2[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(9\text{-MeGH-N}7)]_2\}(\text{ClO}_4)_6$ (**12b**), welche möglicherweise unter Ausbildung intramolekularer Stapelwechselwirkungen eine helikale Struktur einnehmen können. Desweiteren gelingt im Rahmen dieser Arbeit auch die Synthese und Charakterisierung der Z-förmigen U₂-A₂- und T₂-A₂-Quartetts *trans,trans,trans*- $\{(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{N}7\text{-}\mu\text{-}9\text{-EtA-N}1)_2[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeU-N}3)]_2\}(\text{ClO}_4)_4\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**13a**) und *trans,trans,trans*- $\{(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{N}7\text{-}\mu\text{-}9\text{-EtA-N}1)_2[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(1\text{-MeT-N}3)]_2\}(\text{ClO}_4)_4\cdot 11\text{H}_2\text{O}$ (**13b**). Ein besonders interessanter Befund ergibt sich aus den Untersuchungen der Aziditätskonstanten dieser gemischten Pyrimidin-Purin-Quartetts. Die erste der beiden identischen A-NH₂-Gruppen ist mit einem pK_a-Wert im Bereich von 8.6 ungewöhnlich azide. Ermöglicht wird dieses Verhalten durch die Ausbildung einer intramolekularen A-NH⁻-H₂N-A-Wasserstoffbrücke, die folglich zur Stabilisierung der *Kopf-Kopf*-Anordnung der Adeninbasen führt. Somit sind die in diesem Kapitel untersuchten metallmodifizierten Quartetts im Hinblick auf die Wechselwirkung mit Quadruplex-DNA ebenfalls relevant. Außerdem zeigen zahlreiche in dieser Arbeit durchgeführte Festkörperstrukturuntersuchungen das Auftreten intermolekularer π -stacks zwischen platinieren Modellnucleobasen verschiedener Kationen, was die in den Kapiteln I und II ermittelten Ergebnisse bestätigt.

Der letzte Teil (Kapitel V) behandelt die gezielte Synthese von Rezeptoren für Cytosinderivate. Dabei handelt es sich um N1,N7-diplatinieren Adeninkomplexe, die über das an die N7-Position gebundene Metall eine Guaninbase koordinieren. Letztere repräsentiert den primären Rezeptor für Cytosin, da die Ausbildung des komplementären Watson-Crick-Basenpaares über drei H-Brücken mit N7-platinieren Guaninen im Vergleich zu den freien Basen noch verstärkt wird.¹⁵⁴ Zusätzlich erfolgt noch die Einführung eines Corezeptors. Diesen stellen die Pyrimidinbasen 1-MeU oder 1-MeT dar, die über ihre N3-Stickstoffatome an die verbrückende Adenineinheit binden. Es entstehen so die metallmodifizierten U-A-G- und T-A-G-Triplets *trans,trans*-



{[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeU-N3)](NI-μ-9-EtA-N7)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)}(ClO₄)₃·5H₂O (**16a**) und *trans,trans*-{[(NH₃)₂Pt(1-MeT-N3)](NI-μ-9-MeA-N7)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)}(ClO₄)₃·5.5H₂O (**16b**). Eine Röntgenstrukturanalyse von *trans,trans*-{[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeU-N3)](NI-μ-9-EtA-N7)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)≡1-MeC}(ClO₄)₃·5H₂O (**17a**), durch Cokristallisation von (**16a**) mit 1-MeC erhalten, zeigt die Assoziation des Substrates mit dem Wirtmolekül über fünf H-Brücken, einschließlich einer Cytosin-C(5)H-O(2)-Uracilat-Wechselwirkung. Die analoge Anordnung von (**16b**) mit dem Substrat 1-MeC, (**17b**), lässt sich durch konzentrationsabhängige ¹H-NMR-Messungen in DMSO-*d*₆ nachweisen.

E Experimenteller Teil

1 Meßgeräte und spektroskopische Aufnahmebedingungen

1.1 pH/pD-Wert-Bestimmung

Die pH-Werte der wässrigen Lösungen wurden an einem Präzisions-pH-Meter der Firma Metrohm mit einer kombinierten Glaselektrode bestimmt. Die pD-Werte der D₂O-Lösungen ergaben sich durch Addition von 0.4 logarithmischen Einheiten zu den am pH-Meter angezeigten Werten.²¹⁴

1.2 NMR-Spektren

Eindimensionale ¹H-NMR-Spektren wurden an den FT-NMR-Geräten AC200 (200.13 MHz) und DRX400 (400.13 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Als interner Standard für die ¹H-NMR-Spektren in D₂O diene Natrium-3-(Trimethylsilyl)propansulfonat (TSP, $\delta = 0.00$ ppm bezogen auf Tetramethylsilan) oder Tetramethylammoniumtetrafluoroborat (TMA, $\delta = 3.18$ ppm bezogen auf Tetramethylsilan) eingesetzt. Die Messungen in den aprotischen Lösungsmitteln DMSO-*d*6 und DMF-*d*7 wurden auf die Signale des nichtdeutierten Lösungsmittels (DMSO, $\delta = 2.53$ ppm bezogen auf Tetramethylsilan; DMF, $\delta = 8.01$ ppm bezogen auf Tetramethylsilan) kalibriert. ¹⁹⁵Pt-NMR-Spektren wurden bei 42.95 MHz am Bruker AC200 aufgenommen. Als externer Standard diene Natriumhexachloroplatinat ($\delta = 0.00$ ppm). Die chemischen Verschiebungen beziehen sich auf die δ -Skala. Im allgemeinen fand eine Unterdrückung des H₂O-Signals in den ¹H-NMR-Spektren statt.

¹H-¹H-NOESY- bzw. ¹H-¹H-ROESY-NMR-Spektren wurden an den FT-NMR-Geräten AM300 (300.13 MHz) und DRX400 (400.13 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Je nach Verbindung erfolgte eine Optimierung der Mischzeit von 300-1500 ms.

1.3 Elektronenspray-Ionisations-Massenspektrum (ESI-MS)

Die Aufnahme des MS-Spektrums erfolgte an einem doppelfokussierenden Spektrometer MAT90 der Firma Finnigan mit einem Eigenbau Elektrospray-Interface bzw. einer Elektrospray-Quelle der Firma Finnigan mit einer Beschleunigungsspannung von ca. +5000 V. Die Lösung (Lösungsmittel H₂O/Isopropanol) wurde mit einer Infusionspumpe E 540101 der Firma TSE über eine 50 µm *fused silica* Kapillare (75 µm Innendurchmesser) mit einer Flußrate von 0.5 µl/min infundiert. Ein Isopropanol *sheath flow* von 5 µl/min diente zur Stabilisierung. Die Spray-Spannung betrug 3.5 kV, die Kollisions-Spannung 100 bis 200 V.

1.4 IR-Spektren

Infrarotspektren wurden auf einem FT-IR-Spektrometer der Firma Bruker, Modell IFS 28, im Wellenzahlenbereich 4000-250 cm⁻¹ aufgenommen. Als Laser diente ein He-Ne-Laser mit einer Wellenlänge von $\lambda = 633$ nm. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe des Programmes Opus/IR Version 2.0. Alle Substanzen wurden in Form von KBr-Presslingen vermessen.

1.5 CHN-Analysen

Die Elementaranalysen wurden an einem Elemental Analyser CHNS-932 der Firma Leco bzw. dem Modell der Firma Carlo Erba Strumentazione durchgeführt. Aufheizen der Probe vor der Messung bewirkte in manchen Fällen eine (partielle) Verdampfung des Proben-Kristallwassers. Bisweilen lässt sich aber auch der umgekehrte Fall beobachten, dass die Elementaranalyse einen höheren Wassergehalt anzeigt als in der Röntgenstrukturanalyse zu finden ist.

1.6 Rasterelektronenmikroskopie

Die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden an einem Stereoscan 360 der Firma Cambridge Instruments durchgeführt. Zur Auswertung der Aufnahmen diente ein EDX-System der Firma Link.

1.7 Röntgenstrukturanalysen

Die Einkristall Röntgenstrukturanalysen führten Frau Dipl.-Chem. E. Freisinger [(**2**), (**3b**), (**4a**), (**4b**), (**6a**), (**7b**), (**8**), (**9a**), (**10a**), (**10b**), (**11b**), (**13b**), (**14**), (**15**), (**16b**) und (**17a**)], Herr Dipl.-Chem. Frank Glahé [(**1**), (**6b**) und (**11a**)] sowie Herr Dipl.-Chem. Michael Willermann [(**13a**)] an einem Nonius KappaCCD Diffraktometer durch.

1.8 Gelaustauschchromatographie

Gelchromatographische Trennungen wurden auf einer präparativen FPLC-Anlage der Firma Pharmacia/LKB durchgeführt. Die Trennungen ließen sich über einen UV-Detektor bei 260 nm verfolgen. Als Eluent diente entgastes, bidestilliertes Wasser. Die gesammelten 5 mL-Fractionen wurden bei 40 °C auf dem Wasserbad zur Trockene eingengt und ¹H-NMR-spektroskopisch analysiert. Folgende Geräte, Säulen und Füllmaterialien kamen zum Einsatz:

- Peristaltic Pumpe P-1, Pharmacia;
- Fraction Collector Frac-100, Pharmacia;
- Fraction Programmer GP-250 Plus, Pharmacia LKB;
- UV-Detektor 2151 (variable Wellenlänge), LKB Brommer;
- 2210 Recorder (Zweikanal), LKB Brommer.

1.9 UV-VIS-Spektroskopie

Zur Aufnahme der Spektren wurde ein Cary 3C-Spektrophotometer, angeschlossen an einen Compaq 2000 5/166 PC und einen HP DeskJet 1600 CM-Drucker, benutzt. Die experimentellen Details sind in den Legenden von **Bild 15** und **19** angegeben.

2. Potentiometrische pH-Titrationen

2.1 Materialien

Die heteroaromatischen Amine 2,2'-Bipyridin, 1,10-Phenanthrolin·H₂O, sowie Imidazol und 1-Methylimidazol (alle *pro analysi*) wurden von der Firma Merck AG, Darmstadt, BRD erworben. Ebenfalls von dort bezogen wurden HNO₃, NaOH (Titrisol) und Cu(NO₃)₂. Sämtliche Lösungen wurden mit ultrareinem, CO₂-freiem Wasser hergestellt. Die Pufferlösungen [pH 4.00, 7.00 und 9.00, basierend auf der Skala des früheren NBS (National Bureau of Standards) und jetzigen NIST (National Institute of Standards and Technology) der Vereinigten Staaten] stammten von der Firma Metrohm AG, Herisau, Schweiz.

Der Ligand 2'-Desoxyguanosin-5'-monophosphat (dGMP²⁻) wurde in Form seines Dinatriumsalzes von der Firma Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA erworben. Die Darstellung des quaternären Komplexes *cis*-(NH₃)₂Pt(2'-Desoxyguanosin-N7)(dGMP-N7) erfolgte gemäß der in Referenz 146 angegebenen Vorschrift. Die metallmodifizierten Quartetts (**6b**), (**12a**), (**12b**) und (**13b**) wurden wie in Abschnitt 5 des Experimentellen Teils beschrieben synthetisiert.

Die wässrigen Stammlösungen der Liganden wurden jeweils täglich neu durch Auflösen der entsprechenden Substanz in ultrareinem CO₂-freiem Wasser hergestellt. Das verwendete Wasser wurde mittels des MILLI-Q 185 PLUS-Systems der Firma Millipore S.A. (F-67120 Molsheim, Frankreich) gereinigt und durch Kochen bei gleichzeitigem Einleiten von Stickstoff von CO₂ befreit.

Der während der Titrationen verwendete Stickstoff (99.999%, Carbagas, Basel, Schweiz) wurde durch salzsaure Vanadium(III)-Lösungen, konzentrierte Schwefelsäure und festes NaOH geleitet, um ihn von eventuellen Spuren von O₂, H₂O und CO₂ zu reinigen.

Die exakte Konzentration der Cu(NO₃)₂-Stammlösung wurde durch potentiometrische pH-Titration über ihren EDTA-Komplex bestimmt. Der Titer der NaOH-Lösung ließ sich mittels Kaliumhydrogenphthalat ermitteln. Sämtliche Titrationen wurden auf einem Metrohm E 536 Potentiographen, der mit einem Metrohm E 535 Dosimaten und einer Macro-Glaselektrode (Gelbglass, Typ U) von Metrohm ausgerüstet war, durchgeführt. Die Messkette wurde mit den oben erwähnten Pufferlösungen kalibriert.

Die erwähnten Aziditäts- und Stabilitätskonstanten wurden auf IBM-kompatiblen Rechnern (ausgerüstet mit diversen A3 Brother Nadeldruckern oder EPSON Tintenstrahldruckern und Hewlett Packard 7475 Plottern oder einem HP DeskJet 1600CM

Farbtintenstrahldrucker zur Darstellung der *Fits*) mit Hilfe von *Fitting*-Programmen berechnet, die in Abschnitt 2.6 kurz erläutert werden.

2.2 Bestimmung der Aziditätskonstanten von $\text{H}_2(\text{dGMP})^\pm$ und der Stabilitätskonstanten der binären Cu^{2+} - und ternären $\text{Cu}(\text{arm})^{2+}$ -Komplexe

Die Aziditätskonstanten $K_{\text{H}_2(\text{dGMP})}^{\text{H}}$, $K_{\text{H}(\text{dGMP})}^{\text{H}}$ und $K_{\text{dGMP}}^{\text{H}}$ von $\text{H}_2(\text{dGMP})^\pm$ wurden durch Titration von 50 mL wässriger $2.3 \cdot 10^{-3}$ M HNO_3 (25 °C; $I = 0.1$ M, NaNO_3) in Gegenwart und Abwesenheit von $5.5 \cdot 10^{-4}$ M dGMP unter N_2 mit 2 mL 0.06 M NaOH bestimmt. Bei der gewählten Konzentration ist davon auszugehen, dass der Ligand monomer vorliegt, und keine Assoziation über *stacking* stattfindet.¹¹⁴ Ausgewertet wurde die Differenz des NaOH-Verbrauches zwischen den Kurvenpaaren. Bei der Berechnung der Aziditätskonstanten wurde direkt die pH-Anzeige des Potentiographen verwendet. Da auf diese Weise die Wasserstoffionenaktivität erfasst wird, handelt es sich bei den ermittelten Werten um sogenannte praktische, gemischte oder Brønsted-Konstanten. Ihre negativen dekadischen Logarithmen (angegeben für $I = 0.1$ M, NaNO_3 bei 25 °C) lassen sich in jene der entsprechenden stöchiometrischen Konstanten, die nur noch Konzentrationen enthalten, durch Subtrahieren von 0.02 logarithmischen Einheiten der aufgelisteten $\text{p}K_{\text{a}}$ -Werte umrechnen.²¹⁵ Die ermittelten Resultate repräsentieren das Mittel von 12 unabhängigen Titrationspaaren.

Die Stabilitätskonstanten der binären und ternären Komplexe von $\text{M}^{2+} = \text{Cu}^{2+}$, $\text{Cu}(\text{bipy})^{2+}$ und $\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$ mit $\text{H}(\text{dGMP})^-$ oder dGMP^{2-} wurden unter den gleichen Bedingungen wie die Aziditätskonstanten bestimmt, nur NaNO_3 wurde teilweise durch $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ oder $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2/\text{arm}$ ersetzt ($I = 0.1$ M; 25 °C). Die Stammlösungen der binären $\text{Cu}(\text{bipy})^{2+}$ - und $\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$ -Komplexe ließen sich durch Einwaage entsprechender Mengen an aromatischem Amin (arm) und Auflösen in $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ -Lösungen mit geeigneten Konzentrationen herstellen. Unter den gegebenen experimentellen Bedingungen ist die Bildung der $\text{Cu}(\text{arm})^{2+}$ -Komplexe vollständig im gesamten für die Evaluierung der Daten betrachteten pH-Bereich, was aus den Titrationskurven in Abwesenheit des Liganden dGMP ersichtlich wird. Dies steht im Einklang mit den bekannten hohen Stabilitäten der $\text{Cu}(\text{bipy})^{2+}$ - und $\text{Cu}(\text{phen})^{2+}$ -Komplexe.¹¹³ Desweiteren sind die gewählten Konzentrationen für eine signifikante Selbstassoziation der $\text{Cu}(\text{arm})^{2+}$ -Spezies zu gering.^{107,108b} Die $\text{M}^{2+}/\text{dGMP}$ -Verhältnisse waren 6:1, 3:1 und 1.5:1. Für die Bestimmung der Stabilitätskonstanten $K_{\text{M}(\text{H;dGMP})}^{\text{M}}$, $K_{\text{M}(\text{dGMP})}^{\text{M}}$ sowie der Aziditätskonstanten $K_{\text{M}(\text{dGMP})}^{\text{H}}$ wurde eine Kurvenanpassung gemäß der in Referenz 111 angegebenen Prozedur

durchgeführt. Der bei der Berechnung berücksichtigte pH-Bereich wurde so festgelegt, dass sich einerseits eine ausreichende Ausbildung der untersuchten Komplexe (idealerweise etwa ab 5%) erreichen ließ, andererseits aber die Hydrolyse der Aqua-Spezies der M^{2+} -Einheiten nicht zum Tragen kam. Die Sammlung der Daten wurde also vor der Bildung von Hydroxo-Komplexen abgebrochen. Wann die Hydrolyse beginnt, ist jeweils aus den Titrationskurven ohne Ligand ersichtlich, da diese bei einsetzender Hydrolyse von den Titrationskurven, die nur auf säurehaltigen Lösungen (also ohne Ligand und ohne Metallion) beruhen, abweichen. Die berechneten Werte für $K_{M(H;dGMP)}^M$ und $K_{M(dGMP)}^M$ zeigten keinerlei Abhängigkeit von der überschüssigen Menge an M^{2+} -Spezies. Jedes Ergebnis repräsentiert das Mittel aus 6 unabhängigen Titrationspaaren.

2.3 Bestimmung der Aziditätskonstanten von Imidazol sowie 1-Methylimidazol und der Stabilitätskonstanten der binären Cu^{2+} - und ternären $Cu(arm)^{2+}$ -Komplexe

Die entsprechenden Messungen wurden von Dr. Larisa E. Kapinos durchgeführt. Eine genaue Aufstellung der experimentellen Bedingungen enthält Referenz 216.

2.4 Bestimmung der Aziditätskonstanten von *cis*-(NH_3)₂Pt(2'-Desoxyguanosin-N7)(dGMP-N7) [Pt(dGuo)(dGMP)] und der Stabilitätskonstanten des quinternären Cu^{2+} - und der sexternären $Cu(arm)^{2+}$ -Komplexe

Die Aziditätskonstanten $K_{H[Pt(dGuo)(dGMP)]}^H$, $K_{Pt(dGuo)(dGMP)}^H$ und $K_{[Pt(dGuo)(dGMP)-H]}^H$ von Pt(dGuo)(dGMP) wurden durch Titration von 25 mL wässriger $4 \cdot 10^{-4}$ M HNO_3 (25 °C; $I = 0.1$ M, $NaNO_3$) in Gegenwart und Abwesenheit von $3 \cdot 10^{-4}$ M Pt(dGuo)(dGMP) unter N_2 mit 2 mL 0.02 M NaOH bestimmt. Für sämtliche Werte treffen die in Abschnitt 2.2 getroffenen Aussagen zu. Die angegebenen Resultate repräsentieren das Mittel von 8 unabhängigen Titrationspaaren und sie stimmen exzellent mit den Literaturdaten überein.¹⁴⁶

Die Stabilitätskonstanten der quinternären und sexternären Komplexe von $M^{2+} = Cu^{2+}$, $Cu(bipy)^{2+}$ und $Cu(phen)^{2+}$ mit Pt(dGuo)(dGMP) wurden unter den gleichen Bedingungen wie die Aziditätskonstanten bestimmt, nur $NaNO_3$ wurde teilweise durch $Cu(NO_3)_2$ oder $Cu(NO_3)_2/arm$ ersetzt ($I = 0.1$ M; 25 °C). Für die $Cu(arm)^{2+}$ -Spezies gelten wieder die gleichen Annahmen wie in Abschnitt 2.2. Die ermittelten Daten für $K_{[Pt(dGuo)(dGMP) \cdot M]}^M$ mit $M^{2+} = Cu^{2+}$, $Cu(bipy)^{2+}$ oder $Cu(phen)^{2+}$ zeigten keinerlei Abhängigkeit vom M^{2+} /Ligand-

Verhältnis. Sie wurden gemäß der in Referenz 146 angegebenen Prozedur berechnet. Die Ergebnisse stellen das Mittel aus 4 unabhängigen Titrationspaaren dar.

2.5 Bestimmung der Aziditätskonstanten der metallmodifizierten Nukleobasenquartetts

trans,trans,trans-{Pt(CH₃NH₂)₂(NI-μ-9-MeA-N7)₂[Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)]₂}(NO₃)₆·6.25H₂O (**6b**), *trans,trans,trans*-{(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-MeA-NI)₂[(NH₃)₂Pt(9-EtGH-N7)]₂}(ClO₄)₆·6H₂O (**12a**), *trans,trans,trans*-{(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-EtA-NI)₂[(CH₃NH₂)₂Pt(9-MeGH-N7)]₂}(ClO₄)₆ (**12b**) und *trans,trans,trans*-{(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-EtA-NI)₂[(NH₃)₂Pt(1-MeT-N3)]₂}(ClO₄)₄·11H₂O (**13b**)

Die vier [(**6b**), (**12a**) und (**12b**)] bzw. zwei [(**13b**)] Aziditätskonstanten der metallmodifizierten Quartetts wurden durch Titration von 25 mL wässriger 3·10⁻⁵ M HNO₃ (25 °C; *I* = 0.1 M, NaNO₃) in Gegenwart und Abwesenheit von 3.6·10⁻⁴ M [(**6b**), (**12a**) und (**12b**)] bzw. 7.2·10⁻⁴ M [(**13b**)] unter N₂ mit 3 mL 0.03 M [(**6b**), (**12a**) und (**12b**)] bzw. 3 mL 0.06 M [(**13b**)] NaOH bestimmt. Aufgrund der geringen Substanzmengen erfolgte nach abgeschlossener Titration in allen Fällen eine erneutes Ansäuern der Proben mit den entsprechenden Mengen an 0.03 M bzw. 0.06 M HNO₃. Danach wurden die nun auf 28 mL Titriervolumen erhöhten Lösungen erneut vermessen. Dies hatte außer bei dem gemischten T₂-A₂-Quartett [(**13b**)], welches im Alkalischen zur Zersetzung neigt, keinen Einfluss auf die Konstanten. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels einer Kurvenanpassung der Differenzen im Basenverbrauch mit 4 [(**6b**), (**12a**) und (**12b**)] bzw. 2 pK_a-Werten [(**13b**)].

2.6 Verfahren zur Auswertung der experimentellen Daten: *Non-linear least square fits*

Sowohl potentiometrische pH-Titrationsen als auch ¹H-NMR-Experimente (siehe Abschnitt 3 im Experimentellen Teil) liefern als Ergebnis zunächst eine zweidimensionale Auftragung einer gemessenen Variablen gegen eine festgelegte Größe, von der sie abhängt. Bei beiden Methoden ist der Abszissenwert der pH-Wert, die abhängige Variable ist entweder die Differenz des Basenverbrauchs oder die chemische Verschiebung. Die zu bestimmenden Konstanten lassen sich durch Anpassung (= *Fitting*) der experimentell erhaltenen Kurven (keine Geraden, daher *non-linear*) an eine theoretische Funktion (dem Modell) ermitteln.

Sämtliche angewandten Programme zur Kurvenanpassung machen sich hierbei die Methode der kleinsten Fehlerquadrate (= *least squares*) zunutze. Die entscheidende Größe ist die Fehlerquadratsumme QS:

$$QS = \sum_{\text{alle Messpunkte}} (y_{\text{exp}} - y_{\text{calc}})^2 \quad (\text{E1})$$

Der erste Schritt im Anpassungsprozess ist zunächst die Berechnung der Fehlerquadratsumme mit den Anfangswerten, die der Programmbenutzer angeben muss. Daraufhin erfolgt mit Hilfe eines Algorithmus eine Minimierung von QS. Der Algorithmus ermittelt also einen Satz neuer, besserer Parameter. Die hier verwendeten Programme greifen auf den Newton-Gauss-Algorithmus zurück, der mit den ersten und zweiten partiellen Ableitungen der Fehlerquadratsumme nach den Parametern arbeitet. Nachdem die neuen Werte für die Parameter gefunden sind, wird erneut die Fehlerquadratsumme berechnet, und der Algorithmus angewandt. Dies wird so oft wiederholt, bis QS sein Minimum erreicht. Die y_{calc} -Werte lassen sich jeweils anhand einer theoretischen Funktion berechnen, die für ausgewählte Programme nun kurz vorgestellt werden.

Zur Auswertung von Titrationskurven dienen hauptsächlich drei Computer-Programme: „POTENTIO“, „SASII“ und „SATZ4“. Die ersten beiden Programme basieren auf Iterationsverfahren; es liegen ihnen aber verschiedene Modelle zugrunde.

Die Ermittlung von Aziditätskonstanten geschieht mit dem Programm „POTENTIO“, das für jedes einzelne Modell eine entsprechende Subroutine enthält. Es können bis zu vier pK_a -Werte berücksichtigt und variiert werden. Als zusätzliche Variablen kommen noch die Ligandenkonzentration und ein Korrekturparameter hinzu. Die theoretische Puffergleichung, an die die Kurve angepasst wird, lautet für einen zweiprotonigen Liganden:

$$mL_{\text{calc}} = mL(1H^+) \cdot \frac{\left(\frac{2}{[H^+]}\right)^2 + \frac{[HL]}{[H_2L]}}{\frac{1}{[H^+]^2} + \frac{[HL]}{[H_2L]} + \frac{[H^+][L]}{[H_2L]}} - \text{corr} \quad (\text{E2})$$

$$= mL(1H^+) \cdot \frac{\left(\frac{2}{[H^+]}\right)^2 + \frac{K_{H_2L}^H}{[H^+]}}{\frac{1}{[H^+]^2} + \frac{K_{H_2L}^H}{[H^+]} + K_{H_2L}^H \cdot K_{HL}^H} - \text{corr} \quad (\text{E3})$$

Die berechneten Volumina mL_{calc} werden mit den experimentell ermittelten Volumina mL_{exp} verglichen und die Differenzen minimiert. Die Protonenkonzentration ist aus den Messungen bekannt. Der Parameter „ $mL(1H^+)$ “ entspricht dem Volumen an NaOH, welches zur Neutralisation eines Äquivalentes (bezogen auf die absolute Ligandenkonzentration) Protonen notwendig ist, und „corr“ ist der erwähnte Korrekturparameter, welcher aus den Unterschieden zwischen Ligand-Titration und Wasser-Titration folgt.

Auch die Titrationskurven der Lösungen mit Metallionen lassen sich an diese Gleichung anpassen. Die Parameter $K_{H_2L}^H$ und K_{HL}^H haben hierbei aber keine direkte thermodynamische Bedeutung, d. h., es handelt sich um sogenannte „scheinbare“ Aziditätskonstanten, die üblicherweise mit K_a' bezeichnet werden. Sofern die betrachteten Gleichgewichte nicht überlappen oder nur eine einzige Aziditäts- und Stabilitätskonstante bestimmt wird, kann jedoch durch Anwendung der Beziehung^{125a}

$$K_{ML}^M = \frac{K_a' - K_{HL}^H}{K_{HL}^H \cdot [M^{2+}]} \quad (E4)$$

oder entsprechender Modifikation derselben auch ein Wert für die involvierte Stabilitätskonstante ermittelt werden. Da für $[M^{2+}]$ die Gesamtkonzentration an Metallion einzusetzen ist, ergeben sich nur dann verlässliche Werte, wenn bei einem großen Metallüberschuss gearbeitet wird.

„SATZ4“ ist ebenfalls nur zur Bestimmung einer Stabilitätskonstanten geeignet. Dieses Programm wendet kein Nährungsverfahren an, sondern verwendet lediglich bestimmte Parameter (die Aziditätskonstanten des Liganden, die Absolutkonzentration an Metallion und Ligand, das Äquivalentvolumen und den Korrekturparameter), um für jeden einzelnen Messpunkt die gesuchte Konstante zu berechnen. Das Endresultat wird dann durch Mittelung über alle berücksichtigten Messpunkte erhalten.

Wenn, wie im Fall des binären Cu(dGMP)- bzw. der ternären Cu(arm)(dGMP)-Systeme, die Bestimmung von zwei Stabilitätskonstanten erforderlich ist, findet das Programm „SASI1“ seine Anwendung. Dieses berücksichtigt die Spezies H^+ , H_2L^\pm , HL^- , L^{2-} , M^{2+} , MLH^+ und ML .

2.7 Statistische Behandlung der Messergebnisse^{217,218}

Alle angegebenen Konstanten sind das Ergebnis der Mittelung über mehrere Einzelergebnisse. Im Falle der potentiometrischen pH-Titrationen wurde immer das arithmetische Mittel gebildet.

Der folgende Abschnitt 3 des Experimentellen Teils enthält eine Zusammenstellung der Bedingungen für die Ermittlung von Aziditäts- und Stabilitätskonstanten, die über ¹H-NMR-Shift-Experimente erhalten wurden. Dort spielt das gewichtete Mittel eine entscheidende Rolle, da die Genauigkeit und Verlässlichkeit der individuell für jedes Proton ermittelten Daten im Fall der pK_a-Werte beispielsweise vom Abstand der jeweiligen Protonen von der Protonierungsstelle abhängt. Die genaueren Werte erhalten durch diese Art der Mittelwertbildung ein größeres Gewicht und bestimmen damit wesentlich das Endresultat.

Für alle aus den Messergebnissen abgeleiteten Werte (z. B. K_f, R) lassen sich die Fehler mit Hilfe der Gauss'schen Fehlerfortpflanzung berechnen.

Dieser Abschnitt fasst nun kurz die mathematischen Beziehungen zur Berechnung der einzelnen Größen zusammen.

- *Arithmetisches Mittel:*

Das arithmetische Mittel \bar{x} bestimmt die Lage des durchschnittlichen Wertes von n Einzelmessungen. Er ist gegeben durch die Summe aller Beobachtungen geteilt durch die Anzahl der Beobachtungen:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (\text{E5})$$

Die Standardabweichung σ kennzeichnet die Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert und ist folgendermaßen definiert:

$$\sigma(\bar{x}) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\bar{x} - x_i)^2}{(n-1)}} \quad (\text{E6})$$

Der sogenannte Standardfehler ist durch den folgenden Zusammenhang gegeben:

$$\Delta(\bar{x}) = \frac{\sigma(\bar{x})}{\sqrt{n}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\bar{x} - x_i)^2}{n(n-1)}} \quad (\text{E7})$$

Diese Formel wird im Programm „MEAN“ angewendet, welches zur Berechnung der Fehlergrenzen für die potentiometrisch bestimmten Aziditäts- und Stabilitätskonstanten Verwendung fand. Den Konstanten bzw. ihren Logarithmen wurden 3Δ , mindestens aber 0.01 logarithmische Einheiten, was bei den durchgeführten potentiometrischen Titrations dem kleinsten anzunehmenden systematischen Fehler entspricht, zugeordnet.

- Gewichtetes Mittel:

Einzelmessungen ungleicher Genauigkeit lassen sich durch unterschiedliche Gewichte w_i kennzeichnen. Das gewichtete Mittel erhält man nach:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n w_i x_i}{\sum_{i=1}^n w_i} \quad (\text{E8})$$

Im Falle von n individuellen Werten $x_i \pm \Delta x_i$ gilt:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n \frac{x_i}{\Delta x_i^2}}{\sum_{i=1}^n \frac{1}{\Delta x_i^2}} \quad (\text{E9})$$

Der absolute Standardfehler ist hierbei folgendermaßen definiert:

$$\Delta(\bar{x})_{\text{abs}} = \sqrt{\frac{1}{(n-1) \cdot \sum_{i=1}^n \frac{1}{\Delta x_i^2}}} \quad (\text{E10})$$

Für den relativen Standardfehler gilt:

$$\Delta(\bar{x})_{\text{rel}} = \sqrt{\frac{n \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i - \bar{x}}{\Delta x_i} \right)^2}{(n-1) \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{1}{\Delta x_i} \right)^2}} \quad (\text{E11})$$

- Gauss'sche Fehlerfortpflanzung:

Der Fehler eines Ergebnisses c , das aus zwei oder mehreren fehlerbehafteten Größen x_i berechnet wird, $c = f(x_i)$, ist allgemein durch das Gauss'sche Fehlerfortpflanzungsgesetz gegeben:

$$\Delta c = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{\delta f(x_i)^2}{\delta x_i} \Delta x_i^2} \quad (\text{E12})$$

Für Additionen oder Subtraktionen zweier Größen a und b ergibt sich:

$$\Delta c = \sqrt{\Delta a^2 + \Delta b^2} \quad (\text{E13})$$

Für Multiplikationen gilt:

$$\Delta c = \sqrt{b^2 \cdot \Delta a^2 + a^2 \cdot \Delta b^2} \quad (\text{E14})$$

Und für Divisionen:

$$\Delta c = \sqrt{\frac{\Delta a^2}{b^2} + \frac{a^2 \cdot \Delta b^2}{b^4}} \quad (\text{E15})$$

Die Fehlergrenzen ΔK_I für die intramolekularen Gleichgewichtskonstanten K_I berechnen sich aus der Anwendung von Gleichung (22a) mit den Fehlergrenzen $\Delta(\log A)$:

$$\Delta K_I = 10^{(\log A)} \cdot \ln 10 \cdot \Delta(\log A) \quad (\text{E16})$$

Für die Berechnung der Fehler der prozentualen Anteile ($\Delta\%$) aus intramolekularen Gleichgewichtskonstanten ergibt sich aus der Definitionsgleichung (E12):

$$\Delta\% = 100 \frac{1}{(1+K)^2} \Delta K \quad (\text{E17})$$

wobei ΔK den Fehler der Gleichgewichtskonstanten bedeutet.

3. Mittels $^1\text{H-NMR-Spektroskopie}$ ermittelte Aziditäts- und Assoziationskonstanten

3.1 Aziditätskonstanten

Die Bestimmung von Aziditätskonstanten durch $^1\text{H-NMR-Spektroskopie}$ erfolgte über die Messung der pD-Abhängigkeit der chemischen Verschiebungen diverser, nicht einem raschen H/D-Austausch unterliegenden Protonen (D_2O ; $25\text{ }^\circ\text{C}$; $I = 0.1\text{ M}$, NaNO_3). Die pH oder pH^* -Werte wurden mit einem Metrohm 605 pH-Meter und einer Z11,344-1-kombinierten Kalomel-Elektrode der Firma Aldrich-Chemical Co. Ltd.; Dillingham-Dorset (UK) gemessen. Wie schon in Abschnitt 1.1 erwähnt, ergeben sich die korrespondierenden pD-Werte durch Addition von 0.4 logarithmischen Einheiten zu den abgelesenen pH^* -Werten.²¹⁴ Eine 10 mM Lösung der Verbindung wurde mit 0.1 M DNO_3 azidifiziert und anschließend im pD-Bereich von 1.5-13.0 mit 0.1 M NaOD titriert.

Die Änderungen der chemischen Verschiebungen diverser C-H-Protonen in Abhängigkeit vom pD-Wert ließen sich erneut mit Hilfe eines *Newton-Gauss non-linear least-square* Kurvenanpassungsverfahrens (siehe Abschnitt 2.6) auswerten. Hat ein Molekül zwei Deprotonierungsstellen, also auch zwei $\text{p}K_a$ -Werte, so lässt sich der Zusammenhang zwischen

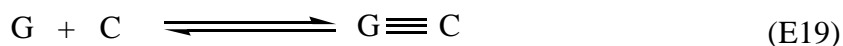
der beobachtbaren chemischen Verschiebung (δ_{obs}) und den variierten pD-Werten mit Hilfe von Gleichung (E18) beschreiben:²¹³

$$\delta_{\text{obs}} = \frac{\delta_{\text{Nb}} + \delta_{\text{NbD}} \cdot 10^{(\text{p}K_{\text{NbD}} - \text{pD})} + \delta_{\text{NbD}_2} \cdot 10^{(\text{p}K_{\text{NbD}_2} + \text{p}K_{\text{NbD}} - 2\text{pD})}}{1 + 10^{(\text{p}K_{\text{NbD}} - \text{pD})} + 10^{(\text{p}K_{\text{NbD}_2} + \text{p}K_{\text{NbD}} - 2\text{pD})}} \quad (\text{E18})$$

Für andere Fälle mit abweichender Anzahl von $\text{p}K_{\text{a}}$ -Werten lassen sich ähnliche Ausdrücke formulieren. In Gleichung (E18) repräsentieren δ_{NbD_2} , δ_{NbD} und δ_{Nb} die chemischen Verschiebungen der Verbindungen, welche zweimal (NbD_2), einmal (NbD) oder nicht (Nb) deprotoniert werden können. Die Werte $\text{p}K_{\text{NbD}_2}$ und $\text{p}K_{\text{NbD}}$ sind die negativen Logarithmen der Aziditätskonstanten von NbD_2 und NbD . Diese Daten beschreiben die Situation in D_2O . Sie lassen sich auf wässrige Lösungen (H_2O) durch Anwendung von Gleichung (55) (siehe Text in Abschnitt 2.2, Kapitel III) übertragen.

3.2 Assoziationskonstanten

Die Assoziationskonstanten von zwei Guanin-Cytosin-Basenpaaren in dem aprotischen Lösungsmittel *DMSO- d_6* , welches zuvor eine Woche über einem Molekularsieb 4 Å getrocknet wurde, ließen sich über konzentrationsabhängige ^1H -NMR-Messungen bestimmen. Eine 1:1-Mischung von 1-MeC und der betrachteten *N7*-platinierten Guaninverbindung wurde sukzessiv von einer Anfangskonzentration um 80 mM auf unter 10 mM verdünnt, wobei bei jeder Konzentration ein Spektrum zu messen war. Die Konzentrationsabhängigkeit der chemischen Verschiebungen von in Wasserstoffbrückenbindungen involvierten NH-Protonen lässt sich ebenfalls über ein *Newton-Gauss non-linear least-square* Kurvenanpassungsverfahren auswerten. Das zugrunde liegende Modell basiert auf der Annahme, dass die betrachteten Guaninderivate (G) jeweils nur ein Molekül 1-MeC (C) gemäß dem Watson-Crick-Muster binden. Somit gilt Gleichgewicht (E19) und die korrespondierende Konstante definiert Gl. (E20):



$$K_{\text{GC}} = \frac{[\text{G} \equiv \text{C}]}{[\text{G}][\text{C}]} \quad (\text{E20})$$

Sie sind identisch mit den im Text in Abschnitt 3, Kapitel V erwähnten Gl. (77a) und (77b). Für jedes System wurden drei unabhängige Verdünnungsexperimente durchgeführt. Dabei ergaben die einzelnen Experimente eine Assoziationskonstante K_{GC} , welche das gewichtete Mittel der individuellen Konstanten K_{GC}^* der in das Watson-Crick-Muster eingebundenen NH-Protonen darstellt. Das Endergebnis repräsentiert wiederum das gewichtete Mittel der drei K_{GC} -Werte mit Fehlergrenzen, die dem zweifachen Standardfehler entsprechen.

Die erwähnte Kurvenanpassung basiert auf Gleichung (E21),²¹³ wobei δ_0 die chemische Verschiebung der freien Liganden (G oder C) und δ_∞ diejenige des G=C-Assoziates darstellt. Gl. (E21) zusammen mit dem ersten Teil der Definition (E22), welche für die hier betrachteten experimentellen Bedingungen gilt, liefert, unter der Voraussetzung der Vernachlässigung anderer Spezies als das Watson-Crick-Muster, Gleichung (E23):

$$\delta_{\text{obs}} = \delta_0 \frac{[\text{G}]}{[\text{G}]_{\text{tot}}} + \delta_\infty \frac{[\text{GC}]}{[\text{G}]_{\text{tot}}} \quad (\text{E21})$$

$$[\text{G}]_{\text{tot}} = [\text{G}] + [\text{GC}] = [\text{C}]_{\text{tot}} = [\text{C}] + [\text{GC}] \quad (\text{E22})$$

$$\delta_{\text{obs}} = \delta_0 + (\delta_\infty - \delta_0) \frac{[\text{GC}]}{[\text{G}]_{\text{tot}}} \quad (\text{E23})$$

$$[\text{GC}] = \frac{(2[\text{G}]_{\text{tot}} + 1/K_{GC}^*) - \sqrt{(2[\text{G}]_{\text{tot}} + 1/K_{GC}^*)^2 - 4[\text{G}]_{\text{tot}}^2}}{2} \quad (\text{E24})$$

Aus den Definitionen (E20) und (E22) folgt Gleichung (E24). Einsetzen von Gleichung (E24) in (E23) liefert den Ausdruck (E25), der Gleichung (78) im Text in Abschnitt 3, Kapitel V entspricht:

$$\delta_{\text{obs}} = \delta_0 + (\delta_\infty - \delta_0) \frac{(2[\text{G}]_{\text{tot}} + 1/K_{GC}^*) - \sqrt{(2[\text{G}]_{\text{tot}} + 1/K_{GC}^*)^2 - 4[\text{G}]_{\text{tot}}^2}}{2[\text{G}]_{\text{tot}}} \quad (\text{E25})$$

Gleichung (E25) enthält nun die unbekannt Parameter δ_0 , δ_∞ und K_{GC}^* . Diese werden durch eine iterative Berechnung mit abgeschätzten Werten solange variiert, bis QS sein Minimum erreicht.

4. Allgemeine Arbeitstechniken und Ausgangsverbindungen der Synthesen

4.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Soweit nicht anders angegeben, wurden alle Umsetzungen in geschlossenen Reaktionsgefäßen (Glaskolben oder Eppendorf-Gefäß) durchgeführt. Das Einengen der Lösungen erfolgte an einem Rotavapor bei 30-40 °C oder im N₂-Strom bei Raumtemperatur.

¹H-NMR-Reaktionen wurden in Eppendorf-Gefäßen oder direkt in NMR-Röhrchen durchgeführt.

Reaktionen mit Silbersalzen fanden unter Lichtausschluß statt. Die Kristallisation der Komplexverbindungen erfolgte durch langsames Eindunsten bei RT oder 4 °C. Das als Lösungsmittel verwendete bidestillierte Wasser wurde über einen Mischbettvollentsalzer der Firma Seradest deionisiert. Dimethylformamid wurde nach der Literatur²¹⁹ gereinigt und über einem Molekularsieb 4 Å getrocknet. Alle weiteren Lösungsmittel waren handelsübliche p. a. Produkte.

4.2 Ausgangsverbindungen

Kaliumtetrachloroplatinat stammte von der Firma Heraeus, BRD. 9-MeGH und 9-EtGH wurden von der Firma Chemogen, Konstanz, BRD bezogen. 9-MeA,²²⁰ 9-EtA,²²¹ 1-MeC,²²² 1-MeU²²³ und K(1-MeT)⁹⁵ wurden entsprechend den angegebenen Literaturvorschriften synthetisiert. *Trans*-(NH₃)₂PtCl₂ wurde nach der Methode von Kauffman und Cowan hergestellt,²²⁴ und *trans*-(CH₃NH₂)₂PtCl₂²²⁵ ließ sich nach der in der Literatur beschriebenen Vorschrift darstellen. Die Synthese und Isolierung der Komplexe *trans*-(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeU-N3)Cl,²⁰² *trans*-(NH₃)₂Pt(1-MeT-N3)Cl,⁵³ *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeGH-N7)Cl]Cl·1.5H₂O (**1**),¹⁷⁶ *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](NO₃)₂·H₂O (**2**),⁴⁹ *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-

$N7)_2](NO_3)_2 \cdot H_2O$ ⁴⁹ und *trans,trans,trans*- $\{(NH_3)_2Pt(N7-\mu-9-MeA-NI)_2[Pt(NH_3)_2Cl]_2\}(ClO_4)_4 \cdot H_2O$ (**11a**)⁴⁹ erfolgte gemäß der Literatur. *Trans*- $(NH_3)_2PdCl_2$ wurde freundlicherweise von Frau Dipl.-Chem. A. Fichtel zur Verfügung gestellt. Weitere Reagenzien waren handelsübliche Produkte und wurden ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt.

5 Präparative Vorschriften

5.1 *trans*- $[(NH_3)_2Pt(9-EtAH-N7)(9-MeGH-N7)](NO_3)_3$ (**3a**)

1500 mg (3 mmol) (**1**) werden in 150 mL H₂O suspendiert und der pH-Wert mit 1 N HNO₃ auf 1.4 eingestellt. Ebenso wird eine Lösung von 1468 mg (9 mmol) 9-EtA in 120 mL Wasser angesäuert und mit der Suspension vereinigt. Danach wird eine Lösung von 1008 mg (5.94 mmol) AgNO₃ in 40 mL H₂O langsam über einen Zeitraum von 8 h zu der Suspension hinzugegotropft. Anschließend wird die Mischung 6 d bei 40 °C gerührt, danach auf 4 °C abgekühlt und das ausgefallene AgCl abfiltriert. Langsames Eindunsten des klaren, gelblichen Filtrates liefert kristallines (**3a**), welches zur Entfernung von überschüssigem 9-EtAH⁺ noch mehrmals mit 5 mL Wasser gewaschen und anschließend an der Luft getrocknet wird (Ausbeute 48%).

Korrekte Elementaranalyse für C₁₃H₂₃N₁₅PtO₁₀ 744.5 g mol⁻¹

ber.: C 20.9 H 3.1 N 28.2

gef.: C 21.2 H 3.3 N 28.0

5.2 *trans*- $[(NH_3)_2Pt(9-EtA-N7)(9-MeGH-N7)](NO_3)_2 \cdot 1.4H_2O$ (**3b**)

130 mg (0.18 mmol) (**3a**) werden bei 45 °C in 20 mL Wasser gelöst und der pH-Wert mit 0.1 N NaOH auf 4.5 eingestellt. Langsames Einengen der Lösung bei RT liefert kristallines (**3b**). Der weiße Feststoff wird abfiltriert, mit 10 mL Wasser gewaschen und bei 40 °C im TS getrocknet (Ausbeute 79%).

Korrekte Elementaranalyse für $C_{13}H_{24.8}N_{14}PtO_{8.4}$			706.7 g mol^{-1}
ber.:	C 22.1	H 3.5	N 27.8
gef.:	C 22.3	H 3.5	N 27.9

**5.3 *trans,trans*-{[Cl(NH₃)₂Pt](*NI-μ-9-MeA-N7*)Pt(NH₃)₂(*9-MeGH-N7*)}(ClO₄)₃·
1.8H₂O (**4a**)**

300 mg (0.44 mmol) (**2**) werden bei 40 °C in 40 mL Wasser gelöst und mit einem Überschuss von 492 mg (1.64 mmol) *trans*-(NH₃)₂PtCl₂ 4 d bei 40 °C gerührt. Die Mischung wird auf 4 °C gekühlt, und nicht abreagiertes *trans*-(NH₃)₂PtCl₂ durch Filtration entfernt. Das gelbliche Filtrat wird im N₂-Strom auf 15 mL eingengt und mit 195 mg (1.6 mmol) NaClO₄ versetzt. (**4a**) fällt augenblicklich als weißes Pulver aus. Dieses wird abfiltriert, mehrere Male mit Eiswasser gewaschen und bei 40 °C im TS getrocknet (Ausbeute 91%).

Korrekte Elementaranalyse für $C_{12}H_{29.6}N_{14}Pt_2O_{14.8}Cl_4$			$1138.8 \text{ g mol}^{-1}$
ber.:	C 12.7	H 2.6	N 17.2
gef.:	C 12.5	H 2.8	N 17.1

**5.4 *trans,trans*-{[Cl(CH₃NH₂)₂Pt](*NI-μ-9-MeA-N7*)Pt(NH₃)₂(*9-MeGH-N7*)}(ClO₄)₃·
H₂O (**4b**)**

Die Synthese von (**4b**) erfolgt analog zu (**4a**), nur wird nun 538 mg (1.64 mmol) *trans*-(CH₃NH₂)₂PtCl₂ eingesetzt (Ausbeute 82%). Die Röntgenstrukturanalyse zeigt im Gegensatz zur Elementaranalyse (2.5H₂O) einen Wassergehalt von 1H₂O.

Korrekte Elementaranalyse für $C_{14}H_{35}N_{14}Pt_2O_{15.5}Cl_4$			$1179.5 \text{ g mol}^{-1}$
ber.:	C 14.3	H 3.0	N 16.6
gef.:	C 14.4	H 2.9	N 16.5

5.5 *all-trans*-{[(*NI-μ-9-MeA-N7*)Pt(NH₃)₂(*N7-μ-9-MeG-NI*)]₂[Pt(NH₃)₂]₂}⁶⁺ (**5**)

10 mg ($8.7 \cdot 10^{-6}$ mol) (**4a**) werden in 600 μL D₂O suspendiert und 24 h mit 1.4 mg ($8.3 \cdot 10^{-6}$ mol) AgNO₃ bei 45 °C gerührt. Das ausgefallene AgCl wird, nach Abkühlung des Gemisches auf 4 °C, abzentrifugiert, und die erhaltene Lösung bei 80 °C temperiert. (**5**) lässt sich nach 8 d ¹H-NMR-spektroskopisch nachweisen. ¹H-NMR (200 MHz, D₂O, TMA): H(8)-A, 9.26 (s); H(2)-A, 8.91 (s); H(8)-G, 8.28 (s); CH₃-A, 4.03 (s); CH₃-G, 3.80 (s) ppm.

5.6 *trans,trans,trans*-{Pt(NH₃)₂(*NI-μ-9-MeA-N7*)₂[Pt(NH₃)₂(*9-MeGH-N7*)]₂}(NO₃)₆·10H₂O (**6a**)

114 mg (0.38 mmol) *trans*-(NH₃)₂PtCl₂ werden in 10 mL H₂O suspendiert und 24 h mit 126 mg (0.74 mmol) AgNO₃ bei 35 °C gerührt. Nach Abkühlen des Gemisches auf 4 °C wird ausgefallenes AgCl abfiltriert. Zu dem klaren, farblosen Filtrat werden 500 mg (0.76 mmol) (**2**), gelöst in 50 mL Wasser, zugefügt. Die Lösung wird 6 d bei 35 °C unter Lichtausschluß gerührt. Nach Entfernung von wenig schwarzem Feststoff (vermutlich elementares Pt) durch Filtration wird das Filtrat im N₂-Strom auf 20 mL eingengt. Dabei fällt nicht abreagierter Komplex (**2**) als weißer Feststoff aus. Dieser wird ebenfalls abfiltriert und das gelbliche Filtrat bis auf 5 mL weiter eingengt, wobei (**6a**) als weißer Feststoff ausfällt (Ausbeute 35%). Die Röntgenstrukturanalyse zeigt im Gegensatz zur Elementaranalyse (8H₂O) einen Wassergehalt von 10H₂O.

Korrekte Elementaranalyse für C₂₄H₆₂N₃₂Pt₃O₂₈ 1832.1 g mol⁻¹

ber.: C 15.7 H 3.4 N 24.5

gef.: C 15.6 H 3.0 N 24.4

5.7 *trans,trans,trans*-{Pt(CH₃NH₂)₂(*NI-μ-9-MeA-N7*)₂[Pt(NH₃)₂(*9-MeGH-N7*)]₂}(NO₃)₆·6.25H₂O (**6b**)

Die Synthese von (**6b**) erfolgt analog zu (**6a**), nur wird nun 123 mg (0.38 mmol) *trans*-(CH₃NH₂)₂PtCl₂ eingesetzt (Ausbeute 24%). Die Röntgenstrukturanalyse zeigt im Gegensatz zur Elementaranalyse (2H₂O) einen Wassergehalt von 6.25H₂O.

Korrekte Elementaranalyse für $C_{26}H_{54}N_{32}Pt_3O_{22}$	1752.1 g mol ⁻¹	
ber.: C 17.8	H 3.1	N 25.6
gef.: C 17.6	H 2.9	N 25.7

5.8 *trans,trans,trans*-{(NH₃)₂PtHg[(N1,N6-μ-9-MeA⁻-N7)(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-MeG²⁻-N1,N2)]₂Hg₂}⁶⁺ (**7a**)

15 mg (8.2·10⁻⁶ mol) (**6a**) werden in 500 μL D₂O gelöst und mit einem Überschuss von ca. 10 mg sehr hygroskopischem Hg(NO₃)₂ versetzt. Die Verbindung (**7a**) lässt sich sofort über ¹H- und ¹⁹⁵Pt-NMR-Spektroskopie nachweisen.

5.9 *trans,trans,trans*-{(CH₃NH₂)₂PtHg(H₂O)₂[(N1,N6-μ-9-MeA⁻-N7)(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-MeG²⁻-N1,N2)]₂Hg₂(ONO₂)}(NO₃)₅·13H₂O (**7b**)

15 mg (8.6·10⁻⁶ mol) (**6b**) werden in 600 μL D₂O gelöst und in Analogie zu (**7a**) mit einem Überschuss von Hg(NO₃)₂ versetzt. Neben den NMR-spektroskopischen Untersuchungen verifiziert eine Röntgenstrukturanalyse an aus der Lösung isolierten Kristallen die angegebene Zusammensetzung des Komplexes (**7b**). Eine präparative Darstellung scheitert wie schon bei der korrespondierenden Verbindung (**7a**) an der extremen Luftempfindlichkeit der isolierten Feststoffe.

5.10 *all-trans*-{[(CH₃NH₂)₂Pt]_{1-x}[Pd(H₂O)(y)]_x[(N6,N1-μ-9-MeA-N7)(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-MeG-N1)]₂PdCl₂}(NO₃)₄ (**8**) mit x = 0-1 und y = H₂O oder NH₃

100 mg (5.7·10⁻⁵ mol) (**6b**) werden in 15 mL H₂O gelöst und mit 12 mg (5.7·10⁻⁵ mol) *trans*-(NH₃)₂PdCl₂ 24 h bei 50 °C gerührt. Das Gemisch wird auf RT abgekühlt und die gelbliche Lösung im N₂-Strom eingeeengt. Dabei kristallisiert (**8**) in gelbbraunen Stäbchen aus. Eine Analyse der exakten Zusammensetzung ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

5.11 *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-EtAH-N7)₂](NO₃)₄ (**9a**)

1000 mg (3.33 mmol) *trans*-(NH₃)₂PtCl₂ werden in 80 mL H₂O suspendiert und mit 1119 mg (6.59 mmol) AgNO₃ 24 h bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlung des Gemisches auf 4 °C wird das ausgefallene AgCl abfiltriert. Das Filtrat wird mit 1 N HNO₃ auf einen pH-Wert von 1.2 angesäuert. Dasselbe geschieht mit einer Lösung von 2173 mg (13.32 mmol) 9-EtA in 180 mL Wasser. Die beiden Lösungen werden vereinigt und 2 d bei 40 °C gerührt. Das auf RT abgekühlte Gemisch wird im N₂-Strom eingeeengt. Dabei fällt kristallines (**9a**) aus, welches noch mit überschüssigem 9-EtAH⁺ verunreinigt ist. Mehrfaches Waschen des isolierten Produktes mit Methanol und H₂O liefert reines (**9a**) (Ausbeute 51%).

Korrekte Elementaranalyse für C ₁₄ H ₂₆ N ₁₆ PtO ₁₂			805.5 g mol ⁻¹
ber.:	C 20.9	H 3.3	N 27.8
gef.:	C 20.8	H 3.3	N 28.0

5.12 *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-EtA-N7)₂](NO₃)₂·3H₂O (**9b**)

300 mg (0.37 mmol) (**9a**) werden in 20 mL H₂O gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mittels 0.1 N NaOH auf 6 eingestellt. Beim Einengen des Gemisches auf 3 mL Restvolumen fällt reines (**9b**) als weißer Feststoff aus, der abfiltriert und an der Luft getrocknet wird (Ausbeute 75%).

Korrekte Elementaranalyse für C ₁₄ H ₃₀ N ₁₄ PtO ₉			733.5 g mol ⁻¹
ber.:	C 22.9	H 4.1	N 26.7
gef.:	C 22.9	H 3.7	N 26.8

5.13 *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeGH-N7)₂](CF₃SO₃)₂ (**10a**)

501 mg (0.76 mmol) *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeGH-N7)₂]Cl₂·1.5H₂O werden in 75 mL H₂O suspendiert. Nach Zugabe von 388 mg (1.51 mmol) AgCF₃SO₃ wird die Suspension 24 h bei 35 °C gerührt. Das auf 4 °C gekühlte Gemisch wird durch Filtration von ausgefallenem AgCl befreit und anschließend am RV auf 10 mL eingeeengt. Nach weiteren 12 h bei 4 °C fällt (**10a**) als weißer Feststoff aus, der abfiltriert und im TS bei 40 °C getrocknet wird (Ausbeute 67%).

Die Röntgenstrukturanalyse zeigt im Gegensatz zur Elementaranalyse (1H₂O) kein Kristallwasser.

Korrekte Elementaranalyse für C ₁₄ H ₂₂ N ₁₂ PtO ₉ F ₆ S ₂			875.6 g mol ⁻¹
ber.:	C 19.2	H 2.5	N 19.2
gef.:	C 19.3	H 2.4	N 19.2

5.14 *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeGH-N7)₂]₂SiF₆·2H₂O (**10b**)

40 mg (4.6·10⁻⁵ mol) (**10a**) werden in 5 mL H₂O gelöst und mit 8 mg (4.6·10⁻⁵ mol) (NH₄)₂SiF₆ versetzt. Es fällt sofort (**10b**) als weißer Feststoff aus. Dieser wird abfiltriert und im TS bei 40 °C getrocknet (Ausbeute 82%).

Korrekte Elementaranalyse für C ₁₂ H ₂₄ N ₁₂ PtO ₄ F ₆ Si			737.6 g mol ⁻¹
ber.:	C 19.5	H 3.3	N 22.8
gef.:	C 19.5	H 3.3	N 22.5

5.15 *trans,trans,trans*-{(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-EtA-NI)₂[Pt(CH₃NH₂)₂Cl₂]}(ClO₄)₄·H₂O (**11b**)

600 mg (0.75 mmol) (**9a**) werden in 60 mL H₂O gelöst. Es werden 976 mg (3 mmol) *trans*-(CH₃NH₂)₂PtCl₂ hinzugefügt und der pH-Wert der Suspension mit 0.1 N NaOH auf 5 eingestellt. Das Gemisch wird 48 h bei 45 °C gerührt und anschließend auf RT abgekühlt. Der gelbliche Rückstand wird abfiltriert und das gelbe Filtrat im N₂-Strom auf 20 mL eingengt. Nach Zugabe von 366 mg (3 mmol) NaClO₄ fällt augenblicklich kristallines (**11b**) aus. Dieses wird abfiltriert und bei 40 °C im TS getrocknet.

Korrekte Elementaranalyse für C ₁₈ H ₄₆ N ₁₆ Pt ₃ O ₁₇ Cl ₆			1556.6 g mol ⁻¹
ber.:	C 13.9	H 3.0	N 14.4
gef.:	C 13.8	H 2.9	N 14.7

5.16 *trans,trans,trans*- $\{(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{N7-}\mu\text{-9-MeA-NI})_2[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{9-EtGH-N7})]_2\}(\text{ClO}_4)_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**12a**)

300 mg (0.21 mmol) (**11a**) werden in 40 mL Wasser suspendiert und 24 h mit 69 mg (0.41 mmol) AgNO_3 bei 35 °C gerührt. Die Suspension wird auf 4 °C abgekühlt und das ausgefallene AgCl wird abfiltriert. Zu dem farblosen Filtrat werden 74 mg (0.42 mmol) 9-EtGH zugegeben. Das Gemisch wird 7 d bei 35 °C gerührt. Anschließend werden 171 mg (1.4 mmol) NaClO_4 hinzugefügt. Nach 10 min bei 4 °C fällt (**12a**) als weißes Pulver aus, welches abfiltriert und an der Luft getrocknet wird (Ausbeute 40%).

Korrekte Elementaranalyse für $\text{C}_{26}\text{H}_{62}\text{N}_{26}\text{Pt}_3\text{O}_{32}\text{Cl}_6$	2048.8 g mol ⁻¹
ber.: C 15.2 H 3.1 N 17.8	
gef.: C 15.1 H 2.8 N 17.5	

5.17 *trans,trans,trans*- $\{(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{N7-}\mu\text{-9-EtA-NI})_2[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(\text{9-MeGH-N7})]_2\}(\text{ClO}_4)_6$ (**12b**)

Die Synthese von (**12b**) erfolgt analog zu (**12a**), nur werden nun 200 mg (0.13 mmol) (**11b**), 43 mg (0.25 mmol) AgNO_3 und 43 mg (0.26 mmol) 9-MeGH eingesetzt (Ausbeute 48%).

Korrekte Elementaranalyse für $\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{N}_{26}\text{Pt}_3\text{O}_{26}\text{Cl}_6$	1996.9 g mol ⁻¹
ber.: C 18.1 H 2.9 N 18.2	
gef.: C 18.1 H 3.2 N 18.3	

5.18 *trans,trans,trans*- $\{(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{N7-}\mu\text{-9-EtA-NI})_2[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(\text{1-MeU-N3})]_2\}(\text{ClO}_4)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**13a**)

200 mg (0.27 mmol) (**9b**) werden zusammen mit 235 mg (0.54 mmol) *trans*- $(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(\text{1-MeU-N3})\text{Cl} \cdot 0.25\text{DMF}$ in 40 mL H_2O suspendiert. Zu dieser Suspension werden über einen Zeitraum von 6 h 91 mg (0.53 mmol) AgNO_3 , gelöst in 10 mL H_2O , zutropft. Die Mischung wird nun 6 d bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 4 °C wird das ausgefallene AgCl abfiltriert. Das klare Filtrat wird im N_2 -Strom auf 20 mL Restvolumen

eingengt. Nach Zugabe von 132 mg (1.08 mmol) NaClO₄ kristallisiert nach 2 d reines (**13a**) in langen Nadeln aus. Diese werden abfiltriert und an der Luft getrocknet (Ausbeute 32%). Die Röntgenstrukturanalyse zeigt im Gegensatz zur Elementaranalyse (1.5H₂O) einen Wassergehalt von 4H₂O.

Korrekte Elementaranalyse für	C ₂₈ H ₅₇ N ₂₀ Pt ₃ O _{21.5} Cl ₄			1744.9 g mol ⁻¹
ber.:	C 19.3	H 3.3	N 16.1	
gef.:	C 19.1	H 3.1	N 15.9	

5.19 *trans,trans,trans*-{(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-EtA-NI)₂[(NH₃)₂Pt(1-MeT-N3)]₂}(ClO₄)₄ · 11H₂O (**13b**)

(**13b**) wird in Analogie zu (**13a**) mit 300 mg (0.37 mmol) (**9a**), 309 mg (0.74 mmol) *trans*-(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeT-N3)Cl·0.15DMF und 125 mg (0.73 mmol) AgNO₃ synthetisiert (Ausbeute 18%). Die Röntgenstrukturanalyse zeigt im Gegensatz zur Elementaranalyse (8H₂O) einen Wassergehalt von 11H₂O.

Korrekte Elementaranalyse für	C ₂₆ H ₆₆ N ₂₀ Pt ₃ O ₂₈ Cl ₄			1833.9 g mol ⁻¹
ber.:	C 17.0	H 3.6	N 15.3	
gef.:	C 16.9	H 3.3	N 15.3	

5.20 *trans,trans*-{[Cl(CH₃NH₂)₂Pt]₂(μ-9-EtA-NI,N7)}(ClO₄)₂ (**14**)

500 mg (1.52 mmol) *trans*-(CH₃NH₂)₂PtCl₂ werden in 20 mL H₂O suspendiert und 36 h mit 62 mg (0.38 mmol) 9-EtA bei 45 °C gerührt. Anschließend wird die Suspension auf RT abgekühlt und überschüssiges *trans*-(CH₃NH₂)₂PtCl₂ abfiltriert. Nach Zugabe von 122 mg (1 mmol) NaClO₄ zu dem klaren Filtrat kristallisiert reines (**14**) als weißer Feststoff aus. Dieser wird abfiltriert, mehrmals mit 5 mL Wasser gewaschen und bei 40 °C im TS getrocknet (Ausbeute 78%).

Korrekte Elementaranalyse für $C_{11}H_{29}N_9Pt_2O_8Cl_4$	947.4 g mol ⁻¹
ber.: C 13.9 H 3.1 N 13.3	
gef.: C 13.9 H 2.9 N 13.4	

5.21 *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-EtA-N7)(9-MeGH-N7)≡1-MeC](ClO₄)₂·3H₂O (**15**)

30 mg ($3.9 \cdot 10^{-5}$ mol) der Perchloratspezies von (**3b**) werden zusammen mit 15 mg (0.12 mmol) 1-MeC in 5 mL D₂O bei 60 °C gelöst. Einengen der Lösung bei 4 °C liefert nach 7 d farblose Stäbchen von (**15**).

5.22 *trans,trans*-{[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeU-N3)](NI-μ-9-EtA-N7)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)}(ClO₄)₃·5H₂O (**16a**)

300 mg (0.4 mmol) (**3a**) werden zusammen mit 176 mg (0.4 mmol) *trans*-(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeU-N3)Cl·0.25DMF in 50 mL H₂O suspendiert. Zu dieser Suspension werden über einen Zeitraum von 6 h 67 mg (0.39 mmol) AgNO₃, gelöst in 10 mL H₂O, zugetropft. Die Mischung wird nun 6 d bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 4 °C wird das ausgefallene AgCl abfiltriert. Das klare Filtrat wird im N₂-Strom auf 30 mL Restvolumen eingengt. Nach Zugabe von 147 mg (1.2 mmol) NaClO₄ kristallisiert reines (**16a**) als schwach gelblicher Feststoff aus. Dieser wird abfiltriert und an der Luft getrocknet (Ausbeute 66%).

Korrekte Elementaranalyse für $C_{20}H_{47}N_{16}Pt_2O_{20}Cl_3$	1328.2 g mol ⁻¹
ber.: C 18.1 H 3.6 N 16.9	
gef.: C 18.0 H 3.2 N 16.9	

5.23 *trans,trans*-{[(NH₃)₂Pt(1-MeT-N3)](NI-μ-9-MeA-N7)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)}(ClO₄)₃·5.5H₂O (**16b**)

(**16b**) wird in Analogie zu (**16a**) mit 500 mg (0.72 mmol) *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](NO₃)₂·0.5HNO₃, 296 mg (0.72 mmol) *trans*-(NH₃)₂Pt(1-MeT-N3)Cl·0.15DMF und 119 mg (0.7 mmol) AgNO₃ synthetisiert (Ausbeute 28%).

Korrekte Elementaranalyse für $C_{18}H_{43}N_{16}Pt_2O_{20.5}Cl_3$	1308.1 g mol ⁻¹
ber.: C 16.5 H 3.3 N 17.1	
gef.: C 16.6 H 3.0 N 17.1	

5.24 *trans,trans*-{[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeU-N3)](N1-μ-9-EtA-N7)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)≡1-MeC}(ClO₄)₃·5H₂O (**17a**)

50 mg (0.04 mmol) (**16a**) werden zusammen mit 15 mg (0.12 mmol) 1-MeC in 5 mL D₂O gelöst. Einengen der Lösung bei 4 °C liefert nach 8 d farblose Kuben von (**17a**).

5.25 *trans,trans*-{[(NH₃)₂Pt(1-MeT-N3)](N1-μ-9-MeA-N7)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)≡1-MeC}³⁺ (**17b**)

30 mg ($2.5 \cdot 10^{-5}$ mol) von Kristallwasser befreites (**16b**) werden zusammen mit 3.1 mg ($2.5 \cdot 10^{-5}$ mol) 1-MeC in 400 μL DMSO-*d*₆ gelöst. Diese Lösung (c = 62 mM) wird sukzessiv mit jeweils 100 μL DMSO-*d*₆ verdünnt, bis die Konzentration 9.9 mM beträgt.

5.26 *trans,trans*-{[(CH₃NH₂)₂Pt(9-EtA-N7)](N1-μ-9-MeA-N7)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)}(ClO₄)₄·2.5H₂O (**18**)

100 mg ($8.5 \cdot 10^{-5}$ mol) (**4b**) werden in 10 mL H₂O suspendiert. Nach Zugabe von 14 mg ($8.3 \cdot 10^{-5}$ mol) AgNO₃ wird die Suspension 24 h bei 40 °C gerührt. Das ausgefallene AgCl wird abfiltriert und das klare, schwach gelbliche Filtrat mit 1 N HNO₃ auf einen pH-Wert von 1.5 angesäuert. Anschließend werden 28 mg (0.17 mmol) 9-EtA hinzugefügt. Die Lösung wird 2 d bei 45 °C gerührt, danach auf RT abgekühlt und mit einem Überschuss an NaClO₄ versetzt. Nach 2 min kristallisiert reines (**18**)* in seiner 9-EtA-N1-protonierten Form mit ClO₄⁻ als Gegenion aus. Dieser weiße Feststoff wird abfiltriert und an der Luft getrocknet (Ausbeute 46%). Durch umkristallisieren aus D₂O (pD = 4.8) wurden Kristalle erhalten, bei denen es sich laut Röntgenstrukturanalyse um (**18**) handelt.

Korrekte Elementaranalyse für $C_{21}H_{40}N_{19}Pt_2O_{21}Cl_5$ [(**18**)*] 1462.0 g mol⁻¹

ber.: C 17.3 H 2.8 N 18.2

gef.: C 17.3 H 3.0 N 18.3

F Literaturverzeichnis

- 1 Varmus, H.; Weinberg, R. A. *Gene und Krebs*; Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1994.
- 2 Cooper, G. M. *Oncogenes*; Jones and Bartlett Publishers, Boston, 1995.
- 3 Prescott, D. M.; Flexter, A. S. *Krebs: Fehlsteuerung von Zellen*; Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft, Heidelberg, 1990.
- 4 Hara, E.; Tsurui, H.; Shinozaki, A.; Nakada, S.; Oda, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1991**, 179, 528.
- 5 Shay, J.; Pereira-Smith, O.; Wright, W. *Exp. Cell. Res.* **1991**, 196, 33.
- 6 Land, H.; Parada, L.; Weinberg, R. *Nature* **1983**, 304, 596.
- 7 Schottenfeld, D.; Fraumeni, J. F. *Cancer Epidemiology and Prevention*; Oxford University Press, Oxford, 1996.
- 8 Wahrendorf, J.; Becher, H. *Quantitative Risikoabschätzung für ausgewählte Umweltkanzerogene*; Umweltbundesamt, 1990.
- 9 Keppler, B. K. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1987**, 35, 1029.
- 10 Rosenberg, B. *Nucleic Acid Metal Ion Interactions Vol. 1*, Spiro T. G. (Hrsg.), Wiley & Sons, New York, 1980.
- 11 Lippert, B. *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*; Wiley-VCH, Weinheim, 1999.
- 12 Hellman, S.; Vokes, E. E. *Spektrum der Wissenschaft, Spezial 2: Krebsmedizin*; Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft, Heidelberg, **1999**, 60.
- 13 Oliff, A.; Gibbs, J. B.; McCormick F. *Spektrum der Wissenschaft, Spezial 2: Krebsmedizin*; Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft, Heidelberg, **1999**, 88.
- 14 Voet, D.; Voet, J. G. *Biochemistry*; Wiley & Sons, New York, **1990**.
- 15 Zakian, V. A. *Annu. Rev. Genet.* **1989**, 23, 579.
- 16 Blackburn, E. H. *Nature* **1991**, 350, 569.
- 17 Makarov, V. L.; Hirose, Y.; Langmore, J. P. *Cell* **1997**, 88, 657.
- 18 Moyzis, R. K.; Buckingham, J. M.; Cram, L. S.; Dani, M.; Deaven, L. L.; Jones, M. D.; Meyne, J.; Ratliff, R. L.; Wu, J.-R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, 85, 6622.
- 19 Meyne, J.; Ratliff, R. L.; Moyzis, R. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, 86, 7049.
- 20 Counter, C. M. *Mutat. Res.* **1996**, 366, 45.
- 21 Ishikawa, F. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, 230, 1.
- 22 Gottschling, D. E.; Zakian, V. A. *Cell* **1986**, 47, 195.

- 23 (a) Price, C. R. *Molec. Cell. Biol.* **1990**, *10*, 3421. (b) Price, C. M.; Cech, T. R. *Biochemistry* **1989**, *28*, 769.
- 24 (a) Raghuraman, M. K.; Dunn, C. J.; Hicke, B. J.; Cech, T. R. *Nucleic Acids Res.* **1989**, *17*, 4235. (b) Raghuraman, M. K.; Cech, T. R. *Nucleic Acids Res.* **1990**, *18*, 4543.
- 25 Maelicke, A. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1997**, *45*, 1006.
- 26 Counter, C. M.; Botelho, F. M.; Wang, P.; Harley, C. B.; Bacchetti, S. *J. Virol.* **1994**, *68*, 3410.
- 27 Kim, N. W.; Piatyszek, A. M.; Prowse, K. R.; Harley, C. B.; West, M. D.; Ho, P. L. C.; Coviello, G. M.; Wright, W. E.; Weinrich, S. L.; Shay, J. W. *Science* **1994**, *266*, 2011.
- 28 Greider, C. W.; Blackburn, E. H. *Nature* **1989**, *337*, 331.
- 29 Feng, J.; Funk, W. D.; Wang, S.-S.; Weinrich, S. L.; Avilion, A. A.; Chiu, C.-P.; Adams, R. R.; Chang, E.; Allsopp, R. C.; Yu, J. *Science* **1995**, *269*, 1236.
- 30 Greider, C. W.; Blackburn, E. H. *Spektrum der Wissenschaft* **1996**, *4*, 30.
- 31 Greenberg, R. *Oncogene* **1999**, *18*, 1219.
- 32 Wang, J.; Xie, L.; Allan, S.; Beach, D.; Hannon, G. *Genes Dev.* **1998**, *12*, 1769.
- 33 De Lange, T.; DePinho, R. A. *Science* **1999**, *283*, 947.
- 34 Blackburn, E. H. *Genome* **1989**, *31*, 553.
- 35 (a) Henderson, E. R.; Hardin, C. C.; Wolk, S. K.; Tinoco, I.; Blackburn, E. H. *Cell* **1987**, *51*, 899. (b) Hardin, C. C.; Henderson, E. R.; Watson, T.; Prosser, J. *Biochemistry* **1991**, *30*, 4460. (c) Henderson, E. R.; Moore, M.; Malcolm, B. A. *Biochemistry* **1990**, *29*, 732.
- 36 Sen, D.; Gilbert, W. *Nature* **1990**, *344*, 410.
- 37 Sundquist, W. I.; Klug A. *Nature* **1989**, *342*, 825.
- 38 Williamson, J. R.; Raghuraman, M. K.; Cech, T. R. *Cell* **1990**, *59*, 871.
- 39 Kim, S. H.; Sussman, J. L.; Suddath F. L.; Quigley, G. J.; McPherson, A.; Wang, A. H. J.; Seeman, N. C.; Rich, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1974**, *71*, 4970.
- 40 Egli, M.; Gessner, R. V.; Williams, L. D.; Quigley, G. J.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H.; Rich, A.; Frederick, C. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 3235.
- 41 (a) Wing, R.; Drew, H.; Takano, T.; Broka, C.; Tanaka, S.; Itakura, K.; Dickerson, R. E. *Nature* **1980**, *287*, 755. (b) Michel, F.; Hanna, M.; Green, R.; Bartel, D. P.; Szostak, J. W. *Nature* **1989**, *342*, 391.
- 42 Kang, C. H.; Zhang, X.; Ratliff, R.; Moyzis, R.; Rich, A. *Nature* **1992**, *356*, 126.

- 43 (a) Wang, Y.; Patel D. J. *Structure* **1993**, *1*, 263. (b) Aboul-el, F.; Murchie, A. I. H.; Norman, D. G.; Lilley, D. M. J. *J. Mol. Biol.* **1994**, *243*, 458.
- 44 (a) Laughlan, G.; Murchie, A. I. H.; Norman, D. G.; Moore, M. H.; Moody, P. C. E.; Lilley, D. M. J.; Luisi, B. *Science* **1994**, *265*, 520. (b) Phillips, K.; Dauter, Z.; Murchie, A. I. H.; Lilley, D. M. J.; Luisi, B. *J. Mol. Biol.* **1997**, *273*, 171. (c) Wellinger, R. J.; Sen, D. *Eur. J. Cancer* **1997**, *33*, 735.
- 45 Shippen-Lentz, D.; Blackburn, E. H. *Science* **1990**, *247*, 546.
- 46 Zahler, A. M.; Williamson, J. R.; Cech, T. R.; Prescott, D. *Nature* **1991**, *350*, 718.
- 47 Schreiber, A.; Hillgeris, E. C.; Lippert, B. *Z. Naturforsch.* **1993**, *48b*, 1603.
- 48 (a) Linton, B.; Hamilton, A. D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1669. (b) Lawrence, D. S.; Jiang, T.; Levett, M. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2229. (c) Rebek, J., Jr. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *102*, 261. (d) Lehn, J. M. *Supramolecular Chemistry*; VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1995.
- 49 Schreiber, A.; Lüth, M. S.; Erxleben, A.; Fusch, E. C.; Lippert, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4124.
- 50 Kampf, G.; Kapinos, L. E.; Griesser, R.; Sigel, H. unveröffentlichte Resultate.
- 51 Harris, M. G.; Steward, R. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 3807.
- 52 Schwarz, F.; Lippert, B.; Schöllhorn, H.; Thewalt, U. *Inorg. Chim. Acta* **1990**, *176*, 113.
- 53 Krizanovic, O.; Sabat, M.; Beyerle-Pfnür, R.; Lippert, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5538.
- 54 (a) Beyerle-Pfnür, R.; Brown, B.; Faggiani, R.; Lippert, B.; Lock, C. J. L. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 4001. (b) Beyerle-Pfnür, R.; Jaworski, S.; Lippert, B.; Schöllhorn, H. *Inorg. Chim. Acta* **1985**, *107*, 217.
- 55 Zamora, F.; Sabat, M.; Lippert, B. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *267*, 87.
- 56 Trovo, G.; Bandoli, G.; Nicolini, M.; Longato, B. *Inorg. Chim. Acta* **1993**, *211*, 95.
- 57 Day, E. F.; Crawford, C. A.; Folting, K.; Dunbar, K. R.; Christou, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9339.
- 58 Zamora, F.; Kunsman, M.; Sabat, M.; Lippert, B. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 1583.
- 59 Meiser, C.; Song, B.; Freisinger, E.; Peilert, M.; Sigel, H.; Lippert, B. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 388.
- 60 Meiser, C.; Freisinger, E.; Lippert, B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 2059.
- 61 Rother, I. B.; Freisinger, E.; Erxleben, A.; Lippert, B., zur Publikation eingereicht.
- 62 Lippert, B. *Prog. Inorg. Chem.* **1989**, *37*, 1.
- 63 Kyogoku, Y.; Higuchi, S.; Tsuboi, M. *Spectrochim Acta* **1967**, *23A*, 969.

- 64 Theophanides, T.; Berjot, M.; Bernard, L. *J. Raman Spectr.* **1977**, 6, 109.
- 65 Lord, R. C.; Thomas, G. C. *Spectrochim. Acta* **1967**, 23A, 2551.
- 66 Savoie, R.; Poirier, D.; Prizant, L.; Beauchamp, L. *J. Raman Spectr.* **1981**, 11, 481.
- 67 Saenger, W. *Nachr. Chem. Tech. Lab* **1982**, 30, 8.
- 68 Schröder, G.; Lippert, B.; Sabat, M.; Lock, C. J. L.; Faggiani, R.; Song, B.; Sigel, H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 3767.
- 69 Wagner, R.; Phillipsborn, W. *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 1543.
- 70 Eapen, S.; Green, M.; Ismail, I. M. *J. Inorg. Biochem.* **1985**, 24, 233.
- 71 Schröder, G.; Kozelka, J.; Sabat, M.; Fouchet, M.-H.; Beyerle-Pfnür, R.; Lippert, B. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1647.
- 72 Schröder, G.; Sabat, M.; Baxter, I.; Kozelka, J.; Lippert, B. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 490.
- 73 Sigel, H.; Lippert, B. *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 845.
- 74 Den Hartog, J. H. J.; Salm, M. L.; Reedijk, J. *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 2001.
- 75 Raudaschl-Sieber, G.; Schöllhorn, H.; Thewalt, U.; Lippert, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3191.
- 76 Dunbar, K. R.; Matonic, J. H.; Saharan, V. P.; Crawford, C. A.; Christou, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2201.
- 77 Delabar, J.-M.; Majoube, M. *Spectrochim. Acta* **1978**, 34A, 129.
- 78 Faggiani, R.; Lippert, B.; Lock, C. J. L.; Speranzini, R. A. *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 3216.
- 79 Krumm, M. *Diplomarbeit*; Universität Dortmund, Dortmund, **1989**.
- 80 Lippert, B.; Thewalt, U.; Schöllhorn, H.; Goodgame, D. M. L.; Rollins, R. W. *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 2807.
- 81 Britten, J. F.; Lippert, B.; Lock, C. J. L.; Pilon, P. *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 1936.
- 82 Krumm, M.; Zangrando, E.; Randaccio, L.; Menzer, S.; Lippert, B. *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 700.
- 83 Zangrando, E.; Pichierri, F.; Randaccio, L.; Lippert, B. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 156, 275.
- 84 Müller, J.; Zangrando, E.; Pahlke, N.; Freisinger, E.; Randaccio, L.; Lippert, B. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 397.
- 85 Holthenrich, D.; Zangrando, E.; Chiarpain, E.; Lippert, B.; Randaccio, L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 4407.

- 86 (a) Lippert, B.; Schöllhorn, H.; Thewalt, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6616. (b) Pichierri, F.; Holthenrich, D.; Zangrando, E.; Lippert, B.; Randaccio, L. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1996**, *1*, 439.
- 87 Susi, H.; Ard, J. S.; Purcell, J. M. *Spectrochim. Acta* **1973**, *29A*, 725.
- 88 Inagaki, K.; Kidani, Y. *Bioinorg. Chem.* **1978**, *9*, 157.
- 89 Wierzchowski, K. L.; Litonska, E.; Shugar, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4621.
- 90 Lippert, B.; Neugebauer, D.; Raudaschl, G. *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *78*, 161.
- 91 Renn, O.; Lippert, B.; Mutikainen, I. *Inorg. Chim. Acta* **1993**, *208*, 219.
- 92 Lippert, B.; Schöllhorn, H.; Thewalt, U. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 1736.
- 93 Mascharak, P. K.; Willaims, I. D.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6428.
- 94 Schöllhorn, H.; Thewalt, U.; Lippert, B. *Chem. Commun.* **1986**, 258.
- 95 Lippert, B. *J. Raman Spectroscopy* **1980**, *9*, 324.
- 96 (a) *Interactions of Metal Ions with Nucleotides, Nucleic Acids, and Their Constituents*, Vol. 32 of *Metal Ions in Biological Systems*; Sigel, A.; Sigel, H. (Hrsg.); Dekker, New York, 1996. (b) *Probing of Nucleic Acids by Metal Ion Complexes of Small Molecules*, Vol. 33 of *Metal Ions in Biological Systems*, Sigel, A.; Sigel, H. (Hrsg.); Dekker, New York, 1996.
- 97 (a) Sabat, M.; Lippert, B. *Met. Ions Biol. Syst.* **1996**, *33*, 143. (b) Sigel, R. K. O.; Freisinger, E.; Lippert, B. *Chem. Commun.* **1998**, 219.
- 98 Yamauchi, O.; Odani, A.; Masuda, H.; Sigel, H. *Met. Ions Biol. Syst.* **1996**, *32*, 207.
- 99 Doublíé, S.; Tabor, S.; Long, A. M.; Richardson, C. C.; Ellenberger, T. *Nature (London)* **1998**, *391*, 251.
- 100 Kiefer, J. R.; Mao, C.; Braman, J. C.; Beese, L. S. *Nature (London)* **1998**, *391*, 304.
- 101 (a) Tari, L. W.; Matte, A.; Pugazhenthí, U.; Goldie, H.; Delbaere, L. T. J. *Nat. Struct. Biol.* **1996**, *3*, 355. (b) Tari, L. W.; Matte, A.; Goldie, H.; Delbaere, L. T. J. *Nat. Struct. Biol.* **1997**, *4*, 990.
- 102 Heinemann, U.; Saenger, W. *Nature* **1982**, *299*, 27.
- 103 (a) Sajadi, S. A. A.; Song, B.; Gregáň, F.; Sigel, H. *Bull. Chem Soc. Ethiop.* **1997**, *11*, 121. (b) Sajadi, S. A. A.; Song, B.; Sigel, H. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *283*, 193.
- 104 Sigel, H. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 923.
- 105 (a) Yamauchi, O. *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 297. (b) Zhang, F.; Odani, A.; Masuda, H.; Yamauchi, O. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 7148.
- 106 Sigel, H.; Tribolet, R.; Yamauchi, O. *Comments Inorg. Chem.* **1990**, *9*, 305.
- 107 Chen, D.; Bastian, M.; Gregáň, F.; Holý, A.; Sigel, H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 1537.

- 108 (a) Massoud, S. S.; Tribolet, R.; Sigel, H. *Eur. J. Biochem.* **1990**, *187*, 387. (b) Tribolet, R.; Malini-Balakrishnan, R.; Sigel, H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 2291. (c) Fukuda, Y.; Mitchell, P. R.; Sigel, H. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 638.
- 109 (a) Naumann, C. F.; Sigel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2750. (b) Mitchell, P. R.; Sigel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1564.
- 110 (a) Aoki, K. *Met. Ions Biol. Syst.* **1996**, *32*, 91. (b) Martin, R. B.; Mariam, Y. H. *Met. Ions Biol. Syst.* **1979**, *8*, 57. (c) Tribolet, R.; Sigel, H. *Eur. J. Biochem.* **1987**, *163*, 353.
- 111 Song, B.; Sigel, H. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 2066.
- 112 Sigel, H.; Song, B. *Met. Ions Biol. Syst.* **1996**, *32*, 135.
- 113 (a) Anderegg, G. *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2397. (b) Irving, H.; Mellor, D. H. *J. Chem. Soc.* **1962**, 5222.
- 114 Sigel, H.; Massoud, S. S.; Corfù, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2958.
- 115 Song, B.; Oswald, G.; Bastian, M.; Sigel, H.; Lippert, B. *Metal-Based Drugs* **1996**, *3*, 131.
- 116 Sigel, H.; Lippert, B. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 845.
- 117 Song, B.; Chen, D.; Bastian, M.; Martin, R. B.; Sigel, H. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1738.
- 118 Sigel, R. K. O.; Song, B.; Sigel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 744.
- 119 Song, B.; Zhao, J.; Griesser, R.; Meiser, C.; Sigel, H.; Lippert, B. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2374.
- 120 Kapinos, L. E.; Song, B.; Sigel, H. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *280*, 50.
- 121 Bastian, M.; Sigel, H. *J. Coord. Chem.* **1991**, *23*, 137.
- 122 Sigel, H.; Corfù, N. A., unveröffentlichte Resultate.
- 123 Orenberg, J. B.; Fischer, B. E.; Sigel, H. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1980**, *42*, 785.
- 124 Kinjo, Y.; Tribolet, R.; Corfù, N. A.; Sigel, H. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 1480.
- 125 (a) Sigel, H. *Chimia* **1967**, *21*, 489. (b) Sigel, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 394. (c) Sigel, H. *Coordination Chemistry-20*; Banerja, D. (Hrsg.); IUPAC, Pergamon Press, Oxford und New York, 1980, 27.
- 126 Malini-Balakrishnan, R.; Scheller, K. H.; Häring, U. K.; Tribolet, R.; Sigel, H. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 2067.
- 127 Sigel, H. *Coord. Chem. Rev.* **1995**, *144*, 287.
- 128 Sigel, H.; Chen, D.; Corfù, N. A.; Gregáň, F.; Holý, A.; Strašák, M. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2634.
- 129 Massoud, S. S.; Sigel, H. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 1447.

- 130 Zhao, J.; Song, B.; Saha, N.; Saha, A.; Gregaň, F.; Bastian, M.; Sigel, H. *Inorg. Chim. Acta* **1996**, 250, 185.
- 131 Martin, R. B.; Sigel, H. *Comments Inorg. Chem.* **1988**, 6, 285.
- 132 Sigel, H.; Massoud, S. S.; Tribolet, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6857.
- 133 Aoki, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 600.
- 134 Sheldrick, W. S. *Z. Naturforsch.* **1983**, B 38, 982.
- 135 (a) Chaudhuri, P.; Sigel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3142. (b) Farkas, E.; Fischer, B. E.; Griesser, R.; Rheinberger, V. M.; Sigel, H. *Z. Naturforsch.* **1979**, B 34, 208.
- 136 Dubler, E.; Häring, U. K.; Scheller, K. H.; Baltzer, P.; Sigel, H. *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 3785.
- 137 (a) Masuda, H.; Sugimori, T.; Odani, A.; Yamauchi, O. *Inorg. Chim. Acta* **1991**, 180, 73. (b) Sugimori, T.; Masuda, H.; Ohata, N.; Koiwai, K.; Odani, A.; Yamauchi, O. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 576.
- 138 Mizutani, M.; Kubo, I.; Jitsukawa, K.; Masuda, H.; Einaga, H. *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 420.
- 139 Burkert, U.; Allinger, N. L. *ACS Monograph*; Am. Chem. Soc., Washington, DC, 1982.
- 140 (a) McCue, K. P.; Voss, D. A., Jr.; Marks, C.; Morrow, J. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 2961. (b) Wall, M.; Linkletter, B.; Williams, D.; Lebus, A.-M.; Hynes, R. C.; Chin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4710. (c) Liu, S.; Hamilton, D. *Chem. Commun.* **1999**, 587.
- 141 Wu, F. Y.-H.; Huang, W.-J.; Sinclair, R. B.; Powers, L. *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 25560.
- 142 Fu, D.-J.; McLaughlin, L. W. *Biochemistry* **1992**, 31, 10941.
- 143 (a) Reedijk, J. *Chem. Commun.* **1996**, 801. (b) Bloemink, M. J.; Reedijk, J. *Met. Ions Biol. Syst.* **1996**, 32, 641.
- 144 (a) Whitehead, J. P.; Lippard, S. J. *Met. Ions Biol. Syst.* **1996**, 32, 687. (b) Takahara, P.M.; Frederick, C. A.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12309.
- 145 Pnedo, H. M.; Schornagel, J. H. (Hrsg.) *Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy*, Plenum: New York, 1996, 1.
- 146 Sigel, H.; Song, B.; Oswald, G.; Lippert, B. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1053.
- 147 Barnham, K. J.; Bauer, C. J.; Djuran, M. I.; Mazid, M. A.; Rau, T.; Sadler, P. J. *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 2826.
- 148 (a) Fischer, B. E.; Sigel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2998. (b) Sigel, H.; Tribolet, R.; Scheller, K. H. *Inorg. Chim. Acta* **1985**, 100, 151.

- 149 Saha, A.; Saha, N.; Ji, L.-n.; Zhao, Z.; Gregan, F.; Sajadi, S. A. A.; Song, B.; Sigel, H. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1996**, *1*, 231.
- 150 (a) Sigel, H.; Fischer, B. E.; Prijs, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4489. (b) Sigel, H. *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 1411
- 151 (a) Sigel, H.; Scheller, K. H.; Scheller-Krattiger, V.; Prijs, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4171. (b) Sigel, H. *Chimia* **1987**, *41*, 11.
- 152 (a) Sigel, H.; Malini-Balakrishnan, R.; Häring, U. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5137. (b) Liang, G.; Tribolet, R.; Sigel, H. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 2877
- 153 (a) Sigel, H.; McCormick, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 201. (b) Ji, L.-n.; Corfu, N. A.; Sigel, H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1991**, 1367. (c) Kinjo, Y.; Ji, L.-n.; Corfu, N. A.; Sigel, H. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 5588
- 154 Sigel, R. K. O.; Lippert, B. *Chem. Commun.* **1999**, im Druck.
- 155 Ohndorf, U.-M.; He, Q.; Pabo, C. O.; Rould, M. A.; Lippard, S. J. *Nature* **1999**, *399*, 708.
- 156 (a) Shay, J. W.; Bacchetti, S. *Eur. J. Cancer* **1997**, *33*, 787. (b) Shay, J. W.; Gazdar, A. F. *J. Clin. Pathol.* **1997**, *50*, 106. (c) Holt, S. E.; Wright, W. E.; Shay, J. W. *Eur. J. Cancer* **1997**, *33*, 761
- 157 Greider, C. W. *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, *65*, 337.
- 158 Langford, L. A.; Piatyszek, M. A.; Xu, R.; Schold, S. C., Jr.; Wright, W. E.; Shay, J. W. *Hum. Pathol.* **1997**, *28*, 416
- 159 (a) Lundblad, V.; Wright, W. E. *Cell* **1996**, *87*, 369. (b) Rhyu, M. S. *J. Natl. Cancer Inst.* **1995**, *87*, 884
- 160 Uhlmann, E. *Chemie in unserer Zeit* **1998**, *3*, 150
- 161 Hamilton, S. E.; Pitts, A. E.; Katipally, R. R.; Jia, X.; Rutter, J. P.; Davies, B. A.; Shay, J. W.; Wright, W. E.; Corey, D. R. *Biochemistry* **1997**, *36*, 11873
- 162 (a) Sen, D.; Gilbert, W. *Nature* **1988**, *334*, 364. (b) Wang, Y.; Patel, D. J. *J. Mol. Biol.* **1993**, *234*, 1171
- 163 Wang, Y.; Patel, D. J. *Structure* **1994**, *2*, 1141.
- 164 Han, F. X.; Wheelhouse, R. T.; Hurley, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3561
- 165 Haq, I.; Trent, J. O.; Chowdhry, B. Z.; Jenkins, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1768.
- 166 Hud, N. V.; Smith, F. W.; Anet, F. A.; Feigon, J. *Biochemistry* **1996**, *35*, 15383.
- 167 (a) Wheelhouse, R. T.; Sun, D.; Han, H.; Han, F. X.; Hurley, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3261. (b) Han, H.; Hurley, L. H.; Salazar, M. *Nucleic Acids Res.* **1999**, *27*, 537. (c) Anantha, N. V.; Azam, M.; Sheardy, R. D. *Biochemistry* **1998**, *37*, 2709

- 168 (a) Perry, P. J.; Reska, A. P.; Wood, A. A.; Read, M. A.; Gowan, S. M.; Dosanjh, H. S.; Trent, J. O.; Jenkins, T. C.; Kelland, L. R.; Neidle, S. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4873. (b) Perry, P. J.; Kelland, L. R. *Exp. Opin. Ther. Patents* **1998**, *8*, 1567. (c) Sun, D.; Thompson, B.; Cathers, B. E.; Salazar, M.; Kerwin, S. M.; Trent, J. O.; Jenkins, T. C.; Neidle, S.; Hurley, L. H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2113
- 169 Fang, G.; Cech, T. R. *Cell* **1993**, *74*, 875.
- 170 Gilson, E.; Roberge, M.; Giraldo, R.; Rhodes, D.; Gasser, S. M. *J. Mol. Biol.* **1993**, *231*, 293
- 171 Han, H.; Cliff, C. L.; Hurley, L. H. *Biochemistry* **1999**, *38*, 6981.
- 172 Fedoroff, O. Y.; Salazar, M.; Han, H.; Chemeris, V. V.; Kerwin, S. M.; Hurley, L. H. *Biochemistry* **1998**, *37*, 12367.
- 173 Lippert, B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 3971.
- 174 Lippert, B.; Amo-Ochoa, P.; Brüning, W.; Freisinger, E.; Lüth, M. S.; Meier, S.; Meiser, C.; Metzger, S.; Rauter, H.; Schreiber, A.; Sigel, R. K. O.; Witkowski, H. *Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70*, 977.
- 175 (a) Metzger, S.; Lippert, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12467. (b) Sigel, R. K. O.; Freisinger, E.; Metzger, S.; Lippert, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12000. (c) Sigel, R. K. O.; Sabat, M.; Freisinger, E.; Mower, A.; Lippert, B. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1481.
- 176 (a) Raudaschl, G.; Lippert, B. *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *80*, 149. (b) Aletras, V.; Hadjiliadis, N.; Lippert, B. *Polyhedron* **1992**, *11*, 1259
- 177 Faggiani, R.; Lock, C. J. L.; Lippert, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5418.
- 178 Martin, R. B. *Science* **1963**, *139*, 1198
- 179 (a) Pregosin, P. S. *Annual Reports on NMR Spectroscopy 17*; Webb, G. A. (Hrsg.), 1986, 285. (b) Appelton, T. G.; Hall, J. R.; Ralph, S. F. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 4885 (c) Appelton, T. G.; Barnham, K. J.; Hall, J. R.; Mathieson, M. T. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 2751
- 180 Baxter, P. N. W.; Lehn, J.-M.; De Cian, A.; Fischer, J. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 92.
- 181 (a) Philp, D.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1242. (b) Hunter, C. A. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1181. (c) Lindsey, J. S. *New. J. Chem.* **1991**, *15*, 153
- 182 Hasenknopf, B.; Lehn, J.-M.; Boumedine, N.; Leize, E.; van Dorselaer, A. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3458
- 183 (a) Fujita, M.; Yazaki, J.; Ogura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5645. (b) Fujita, M. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1996**, *54*, 79
- 184 Arpalathi, J.; Sillanpää, R.; Mikola, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 1499.

- 185 van Beek, J. A. M.; van Koten, G.; Smeets, W. J. J.; Spek, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5010
- 186 Atkins, P. W. *Physikalische Chemie*; 2. Aufl.; Verlag Chemie, Weinheim, 1990, 647.
- 187 Schreiber, A. *Dissertation*, Universität Dortmund, 1994, 32.
- 188 Reishus, J. W.; Martin, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2457.
- 189 Atkins, P. W. *Physikalische Chemie*; 2. Aufl.; Verlag Chemie, Weinheim, 1990, 229.
- 190 Holthenrich, D. *Dissertation*, Universität Dortmund, 1995, 23.
- 191 Heublin, G.; Hallpas, P.; Hauptmann, S.; Mann, G. *Einführung in die Reaktionstheorie*; VEB, Leipzig, 1984, 108.
- 192 Lüth, M. S.; Freisinger, E.; Glahé, F.; Müller, J.; Lippert, B. *Inorg. Chem.* **1998**, *31*, 3195.
- 193 Song, B.; Feldmann, G.; Bastian, M.; Lippert, B.; Sigel, H. *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *235*, 99
- 194 Mealli, C.; Pichierri, F.; Randaccio, L.; Zangrando, E.; Krumm, M.; Holthenrich, D.; Lippert, B. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 3418.
- 195 Fujita, M.; Ogura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 1471.
- 196 Eastman, A.; Jennerwein, M. M.; Nagel, D. L. *Chem.-Biol. Interact.* **1988**, *67*, 71
- 197 Borman, S. *C&EN* **1998**, *October 5*, 42
- 198 Pesch, F. *Dissertation*, Universität Dortmund, 1991.
- 199 Zamora, F.; Witkowski, H.; Freisinger, E.; Müller, J.; Thormann, B.; Albinati, A.; Lippert, B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 175.
- 200 (a) Sherman, S. E.; Gibson, D.; Wang, A. H.-J.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7368. (b) Admiraal, G.; van der Veer, J. L.; de Graaff, R. A. G.; den Hartog, J. H. J.; Reedijk, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 592. (c) Admiraal, G.; Alink, M.; Altona, C.; Dijt, E. J.; van Garderen, C. J.; de Graaff, R. A. G.; Reedijk, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 930
- 201 Bürger, H.; Burczyk, K.; Blaschette, A. *Monatsh. Chem.* **1970**, *101*, 102.
- 202 Sigel, R. K. O.; Thompson, S. M.; Freisinger, E.; Lippert, B. *Chem. Commun.* **1999**, 19.
- 203 Holthenrich, D.; Sóvágó, I.; Fusch, G.; Erxleben, A.; Fusch, E. C.; Rombeck, I.; Lippert, B. *Z. Naturforsch.* **1995**, *50b*, 1767
- 204 Metzger, S.; Erxleben, A.; Lippert, B. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1997**, *2*, 256.
- 205 Chin, T.; Gao, Z.; Lelouche, I.; Shin, Y.-g. K.; Purandare, A.; Knapp, S.; Isied, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12849.

- 206 Bell, T. W.; Hou, Z.; Luo, Y.; Drew, M. G. B.; Chapotean, E.; Czech, B. P.; Kumar, A. *Science* **1995**, 269, 671.
- 207 (a) Hamilton, A. D.; Pant, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 765. (b) Zimmerman, S. C.; Wu, W.; Zeng, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 196. (c) Seel, C.; Vögtle, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 103, 433. (d) Furuta, H.; Magda, D.; Sessler, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 978. (e) Rotello, V. M.; Viani, E. A.; Deslongchamps, G.; Murray, B. A.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 797. (f) Schneider, H.-J.; Blatter, T.; Palm, B.; Pfingsttag, U.; Rüdiger, V.; Theis, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7704. (g) Wilcox, C. S.; Adrian, J. C., Jr.; Webb, T. H.; Zawacki, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10189. (h) Santos, M. A.; Ferreira, T.; Esteves, M. A.; Drew, M. G.; Beland, F. A.; Marques, M. M. *Supramol. Chem.* **1995**, 5, 243
- 208 (a) Steiner, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2341. (b) Desiraju, G. R. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 26, 441. (c) Steiner, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 727.
- 209 (a) Brandl, M.; Lindauer, K.; Meyer, M.; Sühnel, J. *Theor. Chem. Acc.* **1999**, 101, 103. (b) Wahl, M. C.; Rao, S. T.; Sundaralingam, M. *Nature Struct. Biol.* **1996**, 3, 24
- 210 Dieter-Wurm, I.; Sabat, M.; Lippert, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 357.
- 211 (a) Sponer, J.; Sabat, M.; Burda, J. V.; Doody, A. M.; Lesczynski, J.; Hobza, P. *J. Biomol. Struct. Dynamics* **1998**, 16, 139. (b) Sponer, J.; Burda, J. V.; Sabat, M.; Lesczynski, J.; Hobza, P. *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 5951. (c) Anwander, E. H. S.; Probst, M. M.; Rhode, B. M. *Biopolymers* **1990**, 29, 757. (d) Potaman, V. N.; Soyfer, V. N. *J. Biomol. Struct. Dynamics* **1998**, 16, 145
- 212 Herman, F.; Kozelka, J.; Stoven, V.; Guittet, E.; Girault, J.-P.; Huynh-Dinh, T.; Igolen, J.; Lallemand, J.-Y.; Chottard, J.-C. *Eur. J. Biochem.* **1990**, 194, 119.
- 213 Sigel, R. K. O. *Dissertation*, Universität Dortmund, 1999.
- 214 Lumry, R.; Schmitz, E. L.; Glantz, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4335
- 215 Sigel, H.; Zuberbühler, A. D.; Yamauchi, O. *Anal. Chim. Acta* **1991**, 255, 63.
- 216 Lüth, M. S.; Kapinos, L. E.; Song, B.; Lippert, B.; Sigel, H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 357
- 217 Sachs, L. *Statistische Auswertungsmethoden*; 2. Aufl., Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1969, 66.
- 218 Bevington, P. D. *Data Reduction and Error Analysis for the Physical Sciences*; McGraw Hill, New York, 1969, 73.
- 219 Autorenkollektiv *Organikum*; VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, 1986, 645.

- 220 Krüger, G. *Z. Physiol. Chem.* **1893**, *118*, 153
- 221 Nowick, J. S.; Chen, J. S.; Noronha, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7636
- 222 Kistenmacher, T. J.; Rossi, M.; Caradonna, J. P.; Marzilli, L. G. *Adv. Mol. Relax. Interact. Processes* **1979**, *15*, 119
- 223 Micklitz, W.; Lippert, B.; Schöllhorn, H.; Thewalt, U. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1499.
- 224 Kauffman, G. B.; Cowan, D. O. *Inorg. Synth.* **1993**, *7*, 239
- 225 Arpalathi, J.; Schöllhorn, H.; Thewalt, U.; Lippert, B. *Inorg. Chim. Acta* **1988**, *153*, 51.

G Übersicht der beschriebenen Verbindungen

- (1) *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeGH-N7)Cl]Cl·1.5H₂O
- (2) *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](NO₃)₂·H₂O
- (3a) *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-EtAH-N7)(9-MeGH-N7)](NO₃)₃
- (3b) *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-EtA-N7)(9-MeGH-N7)](NO₃)₂·1.4H₂O
- (4a) *trans,trans*-{[Cl(NH₃)₂Pt](N1-μ-9-MeA-N7)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)}(Cl₄)₃·1.8H₂O
- (4b) *trans,trans*-{[Cl(CH₃NH₂)₂Pt](N1-μ-9-MeA-N7)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)}(ClO₄)₃·H₂O
- (5) *all-trans*-{[(N1-μ-9-MeA-N7)Pt(NH₃)₂(N7-μ-9-MeG-N1)]₂[Pt(NH₃)₂]₂}⁶⁺ #
- (6a) *trans,trans,trans*-{Pt(NH₃)₂(N1-μ-9-MeA-N7)₂[Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)]₂}(NO₃)₆·10H₂O
- (6b) *trans,trans,trans*-{Pt(CH₃NH₂)₂(N1-μ-9-MeA-N7)₂[Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)]₂}(NO₃)₆·6.25H₂O
- (7a) *trans,trans,trans*-{(NH₃)₂PtHg[(N1,N6-μ-9-MeA⁻-N7)(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-MeG²⁻-N1,N2)]₂Hg₂}⁶⁺ #
- (7b) *trans,trans,trans*-{(CH₃NH₂)₂PtHg(H₂O)₂[(N1,N6-μ-9-MeA⁻-N7)(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-MeG²⁻-N1,N2)]₂Hg₂(ONO₂)}(NO₃)₅·13H₂O
- (8) *all-trans*-{[(CH₃NH₂)₂Pt]_{1-x}[Pd(H₂O)(y)]_x[(N6,N1-μ-9-MeA-N7)(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-MeG-N1)]₂PdCl₂}(NO₃)₄ mit x = 0-1 und y = H₂O oder NH₃
- (9a) *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-EtAH-N7)₂](NO₃)₄
- (9b) *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-EtA-N7)₂](NO₃)₂·3H₂O
- (10a) *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeGH-N7)₂](CF₃SO₃)₂
- (10b) *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeGH-N7)₂]SiF₆·2H₂O
- (11a) *trans,trans,trans*-{(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-MeA-N1)₂[Pt(NH₃)₂Cl]₂}(ClO₄)₄·H₂O
- (11b) *trans,trans,trans*-{(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-EtA-N1)₂[Pt(CH₃NH₂)₂Cl]₂}(ClO₄)₄·H₂O
- (12a) *trans,trans,trans*-{(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-MeA-N1)₂[(NH₃)₂Pt(9-EtGH-N7)]₂}(ClO₄)₆·6H₂O
- (12b) *trans,trans,trans*-{(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-EtA-N1)₂[(CH₃NH₂)₂Pt(9-MeGH-N7)]₂}(ClO₄)₆
- (13a) *trans,trans,trans*-{(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-EtA-N1)₂[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeU-N3)]₂}(Cl₄)₄·4H₂O

- (13b) *trans,trans,trans*-{(NH₃)₂Pt(N7-μ-9-EtA-N1)₂[(NH₃)₂Pt(1-MeT-N3)]₂}(Cl₄)₄
•11H₂O
- (14) *trans,trans*-{[Cl(CH₃NH₂)₂Pt]₂(μ-9-EtA-N1,N7)}(ClO₄)₂
- (15) *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-EtA-N7)(9-MeGH-N7)• 1-MeC](Cl₄)₂•3H₂O
- (16a) *trans,trans*-{[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeU-N3)](N1-• -9-EtA-N7)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)}
(ClO₄)₃• 5H₂O
- (16b) *trans,trans*-{[(NH₃)₂Pt(1-MeT-N3)](N1-• -9-MeA-N7)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)}
(ClO₄)₃• 5.5H₂O
- (17a) *trans,trans*-{[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeU-N3)](N1-• -9-EtA-N7)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)• 1-
MeC}(ClO₄)₃•5H₂O
- (17b) *trans,trans*-{[(NH₃)₂Pt(1-MeT-N3)](N1-• -9-MeA-N7)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)• 1-
MeC}³⁺ #
- (18) *trans,trans*-{[(CH₃NH₂)₂Pt(9-EtA-N7)](N1-• -9-MeA-N7)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-
N7)}(ClO₄)₄• 2.5H₂O

in Lösung NMR-spektroskopisch charakterisiert