

Fakultät Chemie

**Untersuchungen zum Assoziationsverhalten
potentiell antitumoraktiver Platinkomplexe mit
1-Methylcytosin-Modellnucleobasen**

Von der Fakultät Chemie der Technischen Universität Dortmund
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
genehmigte Dissertation

Vorgelegt von

Sabine Siebel

1. Gutachter

2. Gutachter

Tag der mündlichen Prüfung:

Prof. Dr. B. Lippert

Prof. Dr. J. Müller

13.07.2012

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Februar 2008 bis Mai 2012 am Lehrstuhl für Anorganische Chemie III der Fakultät Chemie der Technischen Universität Dortmund.

Mein besonderer Dank gilt meinem Lehrer

Herrn Professor Dr. B. Lippert

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

Herrn Prof. Dr. J. Müller danke ich herzlich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Mit Dank gilt außerdem

allen Kolleginnen und Kollegen im Arbeitskreis für die angenehme Arbeitsatmosphäre, die stets freundliche Zusammenarbeit und die wissenschaftliche Diskussionsbereitschaft,

Dr. Pablo Sanz Miguel und Dr. Francisca Alberti Aguilo für die Durchführung und Auswertung von Einkristallröntgenstrukturanalysen,

der NMR Abteilung mit Christa Nettelbeck, Benjamin Kissel, Matthias Hehn und Dr. Wolf Hiller für die Aufnahme von NMR-Spektren (auch mit allerlei „Sonderwünschen“) und insbesondere Dr. Hiller für die Hilfestellung und Diskussionsbereitschaft bei NMR-spektroskopischen Fragestellungen,

Markus Hüffner für die Durchführung von Elementaranalysen,

Claudia Dammann von der Universität Erlangen-Nürnberg für die Aufnahme von MS-Spektren und die freundlichen und engagierten Diskussionen „auf einer Wellenlänge“ im Rahmen der Interpretation,

Michaela Markert und Birgit Thormann für ihre Unterstützung auch bei unmöglichen Fragestellungen,

Dr. Eckhard Bill am MPI in Mülheim für die Aufnahme von ESR-Spektren,

meiner Forschungspraktikantin Natascha Teubner für ihre Mitarbeit ,

meinen Auszubildenden Benedikt Buxel, Jonas Kampling, Hannah Koppetz und Lukas Schulte für die tatkräftige und freundschaftliche Zusammenarbeit,

meinen Bürokollegen und -kolleginnen Dr. Anzhela Galstyan, Dr. Philipp von Grebe, Dr. Wei Zhen Shen, Dr. Lu Yin für die immerzu angenehme und humorvolle Atmosphäre im Büro,

allen wechselnden Laborkollegen die aus vielen Ländern immer Gesprächsstoff mitgebracht haben und mit denen die Zusammenarbeit stets angenehm war,

Lutz Krumme und Christian Unkelbach für das Korrekturlesen der Arbeit sowie Dr. Gabriele Trötscher-Kaus für das Korrekturlesen und die konstruktive Diskussion meiner Arbeit,

Lutz Krumme für die geduldige Hilfe auch bei userseitigen Computerproblemen,

der Mensarunde, die bei den anschließenden Kaffeepausen (Baumkuchenecke!) auch gerne abseits der Wissenschaft diskutiert hat und dabei insbesondere freitags stets einen besonderen Wert auf ein hohes Unterhaltungsniveau gelegt hat,

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

Außerdem möchte ich mich von Herzen bei Dr. Gabriele „Gabi“ Trötscher-Kaus, Tatjana Kassner und Michaela Markert für Unterstützung bedanken, die sehr viel, aber manchmal auch nicht ausschließlich mit dieser Arbeit zu tun hatte und ohne die es vermutlich nie so geklappt hätte.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Freunden (in zufälliger Reihenfolge) Bene, Lutz, Stephan, Thea, Martina, Meike und Kirsten für viele Jahre Unterstützung und Geduld in absolut allen Lebenslagen!

Zuletzt möchte ich Christian danken, für die Geduld, den Zuspruch und dafür, dass ich in Dir meine zweite Hälfte finden durfte. Du schaffst es jeden Tag, egal was passiert, mich zum Lächeln zu bringen. Ich hoffe, dass mir der Schlüssel hierzu nie verloren geht!

„... ich liebe die Schiffe, das Meer und den Hafen...“

Fettes Brot, „Nordisch by Nature“

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
2 Zielsetzung.....	6
3 Verwendete Liganden.....	9
3.1 1-Methylcytosin und 1-Ethyl-5-Methylcytosin.....	9
3.2 9-Ethylguanin.....	13
3.3 1-Methyluracil.....	14
4 Hauptteil.....	16
4.1 Die Verbindung <i>cis</i> -PtCl ₂ (NH ₃)(1-MeC-N3).....	16
4.1.1 Einleitung und Synthese.....	16
4.1.2 Die Kristallstruktur von <i>cis</i> -PtCl ₂ (NH ₃)(1-MeC-N3) 1a	18
4.1.3 Verhalten in Lösung.....	21
4.1.3.1 Dimerbildung.....	22
4.1.3.2 pH-Einfluss auf die Dimerbildung: μ-OH-Verbrückung.....	28
4.1.3.3 Massenspektrometrie von Diaquaspezies der Verbindung <i>cis</i> -PtCl ₂ (NH ₃)(1-MeC-N3) im Vergleich mit <i>cis</i> -[(NH ₃) ₂ Pt(1-MeU-N3,O4)] ₂ (NO ₃) ₂	35
4.1.3.4 UV-Vis-Spektroskopie.....	89
4.1.3.5 ESR-Spektroskopie.....	91
4.1.3.6 Versuche zur Isolierung des Kopf-Schwanz-Dimers.....	93
4.1.3.7 Verhalten von Diplatin(II)-Spezies gegenüber potentiell chelatisierenden Aminosäuren.....	100
4.1.4 Potentielle Antitumoraktivität von <i>cis</i> -PtCl ₂ (NH ₃)(1-MeC-N3).....	111
4.1.4.1 Tests.....	111
4.1.4.2 Reaktionen mit 9-Ethylguanin.....	114
4.1.5 Das 1-Ethyl-5-Methyl-Cytosin-Analogon <i>cis</i> -PtCl ₂ (NH ₃)(1-Et-5-MeC-N3).....	123
4.1.5.1 Einleitung und Synthese.....	123
4.1.5.2 Der Ligand 1-Ethyl-5-Methyl-Cytosin: Kristallstruktur und pK _s -Wert.....	124
4.1.5.3 Kristallstruktur von <i>cis</i> -PtCl ₂ (NH ₃)(1Et-5-MeC-N3) 4	128
4.1.6 Zusammenfassung.....	131
4.2 Die Verbindung <i>trans</i> -PtI ₂ (NH ₃)(1-MeC-N3).....	133
4.2.1 Einleitung.....	133
4.2.2 Kristallstruktur von <i>trans</i> -PtI ₂ (NH ₃)(1-MeC-N3) 6a	134
4.2.3 Verhalten in Lösung.....	136
4.2.3.1 Dimerisierung und spontane Oxidation.....	137

4.2.3.2	Massenspektrometrie der Diaquaspezies.....	137
4.2.3.3	ESR Spektroskopie.....	161
4.2.3.4	Versuche zur Isolierung des Pt(II) Kopf-Schwanz-Dimers.....	162
4.2.4	Zusammenfassung.....	165
4.3	Die Verbindung <i>cis</i> -[PtI(NH ₃) ₂ (1-MeC-N3)]I.....	166
4.3.1	Kristallstruktur von <i>cis</i> -[PtI(NH ₃) ₂ (1-MeC-N3)]I 8A	166
4.3.2	Bildung von <i>cis</i> -[PtI(NH ₃) ₂ (1-MeC-N3)]I aus <i>cis</i> -PtCl(NH ₃) ₂ (1-MeC-N3)Cl: Zwischenstufen und Nebenprodukte.....	172
4.3.3	Austausch des Gegenions: Kristallstruktur von <i>cis</i> -[PtI(NH ₃) ₂ (1-MeC-N3)]NO ₃	177
4.3.4	Verhalten in Lösung.....	180
4.3.5	Zusammenfassung.....	182
4.4	N3 → N4 Wanderung von Pt(II) an 1-MeC in DMF im Basischen.....	184
4.4.1	Einführung.....	184
4.4.2	Vergleich der untersuchten Verbindungen.....	185
4.4.3	¹ H-NMR-spektroskopische Untersuchungen der N3 → N4-Wanderung.....	186
4.4.4	Zusammenfassung.....	195
4.5	Die Verbindung <i>trans</i> -PtCl ₂ (DMSO)(1-MeC-N3) 9	197
4.5.1	Einführung.....	197
4.5.2	Kristallstruktur von <i>trans</i> -PtCl ₂ (DMSO)(1-MeC-N3) 9	198
4.5.3	Verhalten von 9 in Lösung.....	201
4.5.4	Bildung von 9	206
4.5.5	Reaktion von 9 mit 1-Methylcytosin.....	207
4.5.6	Zusammenfassung.....	210
5	Experimenteller Teil.....	211
5.1	Analytik.....	211
5.2	Allgemeine Arbeitsmethoden.....	213
5.3	Synthesvorschriften.....	214
6	Literaturverzeichnis.....	223
7	Anhang:.....	235
8	Kristalldaten.....	239
9	Übersicht über die beschriebenen Verbindungen.....	248

1 Einleitung

Die Bioanorganische Chemie ist ein interdisziplinärer Forschungszweig der Chemie, der neben den namensgebenden Forschungsrichtungen der Biochemie und der anorganischen Chemie Elemente der (Mikro-)Biologie, Physik, Toxikologie, Pharmazie und Physiologie verbindet. Das Ziel der Untersuchungen auf diesem Gebiet der Wissenschaft ist es, die Rolle von „klassisch anorganischen“ Elementen, zumeist von Metallen, in Lebensprozessen zu klären.

Während z. B. Gold schon seit 1500 v. Chr. in der Medizin Verwendung findet, ist die Bioanorganische Chemie als eigenständiger Forschungszweig erst seit den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts etabliert. Einen großen Beitrag zum seither stetig wachsenden Interesse auf diesem Gebiet trägt sicherlich die Entdeckung der Antitumoraktivität des *cis*-PtCl₂(NH₃)₂, besser bekannt als Cisplatin, durch B. Rosenberg im Jahr 1969.^[1]

cis-PtCl₂(NH₃)₂ stellt heutzutage weiterhin eines der am häufigsten eingesetzten Cytostatika dar. Schätzungen zufolge beinhaltet aktuell jedes zweite Therapieschema eine Platinverbindung als Wirkstoff.^[2] Ausgehend vom Erfolg des Cisplatins folgten mehrere tausend Platinkomplexe in die präklinische Untersuchung, wovon jedoch nur ca. 30 Komplexe die Klinik erreichten. Neben Cisplatin sind die Verbindungen Carboplatin und Oxaliplatin weltweit in der Chemotherapie zugelassen. Weitere Verbindungen wie etwa Lobaplatin sind regional zugelassen, andere Verbindungen wie z. B. Picoplatin befinden sich weiterhin in der klinischen Testphase.^[3]

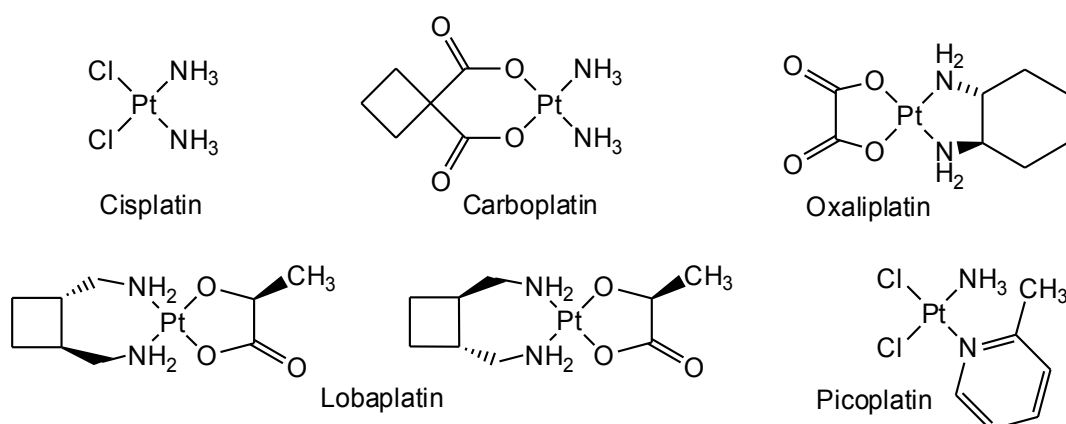
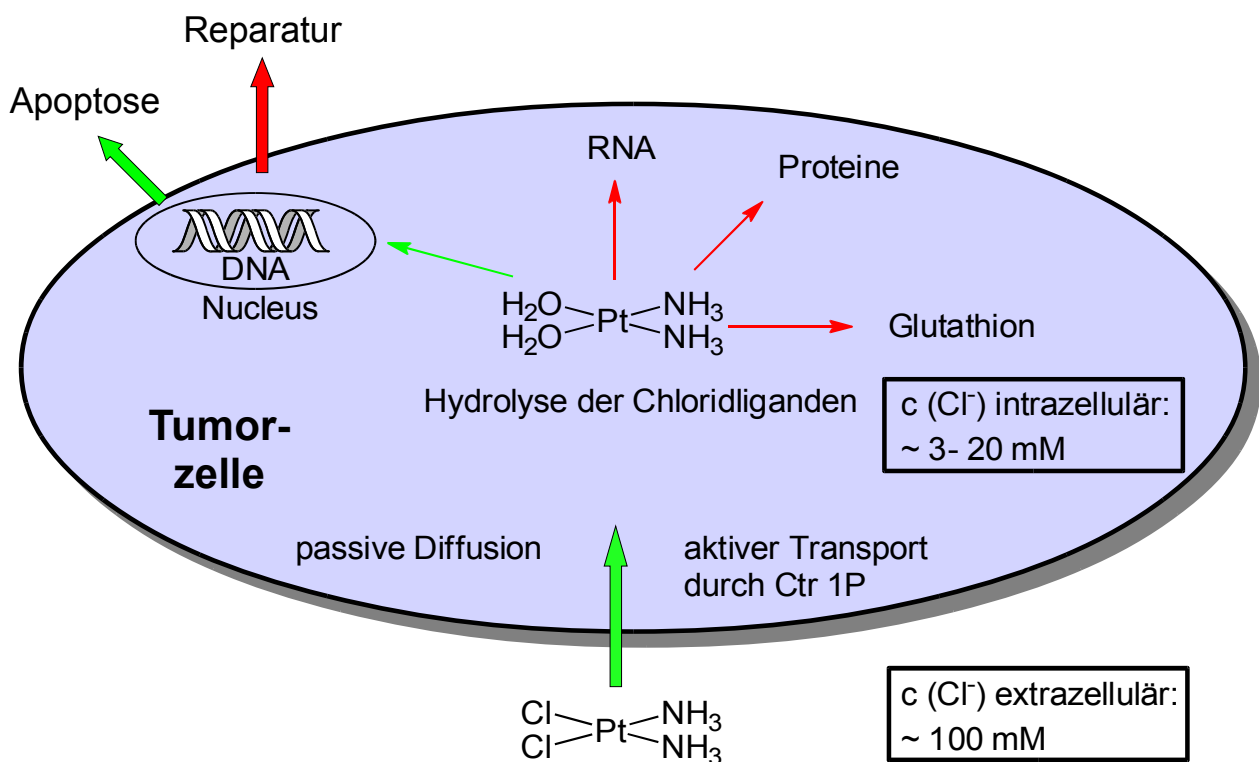


Abbildung 1: Eingesetzte und in der Testphase befindliche Platinkomplexe zur Anwendung in der Krebstherapie

Hierbei sind nicht nur Platinverbindungen in der Oxidationsstufe +II Ziel der Untersuchungen, sondern es finden auch Vertreter der Oxidationsstufe +IV in der Entwicklung Beachtung. Generell herrscht weiterhin ein großes Forschungsinteresse an Platinkomplexen mit Wirksamkeit gegen Tumore. Dies liegt zum einen an der nicht unerheblichen Toxizität von Cisplatin, aber auch an primären oder erworbenen Resistenzen, die eine erfolgreiche Behandlung mit $cis\text{-PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$ ausschließen. Cisplatin enthält zwei hydrolysierbare Chloridliganden (siehe Schema 1) und liegt in der Zelle aufgrund der niedrigen Chloridionenkonzentration im Zellinneren hydrolysiert vor. Hauptangriffsziel für eine Metallkoordination ist die Guanin N7-Stickstoffposition. Hierbei kommt es zu Ausbildungen von sog. *intrastrand-crosslinks*, also Quervernetzungen innerhalb eines Stranges. Diese wiederum haben eine Deformation der DNA zur Folge, welche entweder von der Zelle erkannt und repariert wird, oder aber die Replikation der DNA ist so stark eingeschränkt, dass die letztendliche Konsequenz die Apoptose, also der Zelltod, ist. Die Apoptose von sich schnell replizierenden Tumorzellen ist hierbei der gewünschte Effekt, die potentielle Schädigung von anderen Zellen muss hierbei hingenommen werden.



Schema 1: Potentielle Reaktionswege von $cis\text{-PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$, in der Tumorzelle

Zu den gängigsten platinhaltigen Cytostatika (Abb. 1) gehören neben dem am längsten eingesetzten Cisplatin die Verbindungen Oxaliplatin (je ein chelatisierender Oxalat- und ein *1R,2R*-Cyclohexandiamin-Ligand) und Carboplatin (zwei Amminliganden und ein chelatisierender 1,1-Cyclobutandicarboxylat-Ligand). Cisplatin wird insbesondere bei Hoden-, Ovarial-, Bronchial-, Harnblasen- und zervikalen Karzinomen eingesetzt. Oxaliplatin findet seine Verwendung in der Therapie von Bronchial-, Ovarial- sowie Mammakarzinomen sowie auch bei Hodenkrebs. Oxaliplatin wird in erster Linie bei Darmkrebs verabreicht.

Im Gegensatz zu Cisplatin weist das Isomer *trans*-PtCl₂(NH₃)₂ keine große Antitumoraktivität auf. Obgleich heute antitumoraktive Verbindungen mit *trans*-Geometrie bekannt sind^[4] macht die Tatsache, dass die Komplexgeometrie einen entscheidenden Einfluss auf die Aktivität der Platinverbindungen in biologischen Systemen hat, die vergleichende Untersuchung des Verhaltens von *cis*-PtCl₂(NH₃)₂ und *trans*-PtCl₂(NH₃)₂ bzw. deren Derivate in Lösung zu einem interessanten Forschungsgebiet.

Ausgehend vom Wissen um die cytotoxische Wirkung des Cisplatin ist es also nicht nur für die heutige Forschung von Interesse, neue effiziente Platinkomplexe mit geringerem Toxizitätsprofil und verbesserten pharmakologischen Eigenschaften zu finden. Hierzu gehört darüber hinaus auch die Untersuchung des Einflusses von Metallkationen wie Pt(II) auf Tautomeriegleichgewichte von Nucleobasen unter physiologischen Bedingungen und die daraus resultierende Stabilisierung seltener, zur Mutation der Erbinformation führender Tautomere in Lösung. Hierbei soll die Untersuchung einfacher Systeme mit Modellnucleobasen ein grundlegendes Verständnis komplexer biochemischer Sachverhalte liefern.

Vor der Aufklärung des Wirkmechanismus des Cisplatin war es bereits durch die chemische Grundlagenforschung gelungen, potentielle Pt-Nucleobase-Addukte zu identifizieren und zu charakterisieren. Ein Beispiel hierfür ist die Bildung der rechts gezeigten Verbindung *cis*-[Pt(NH₃)₂(EtGua-N7)₂]²⁺, welche schon frühzeitig als

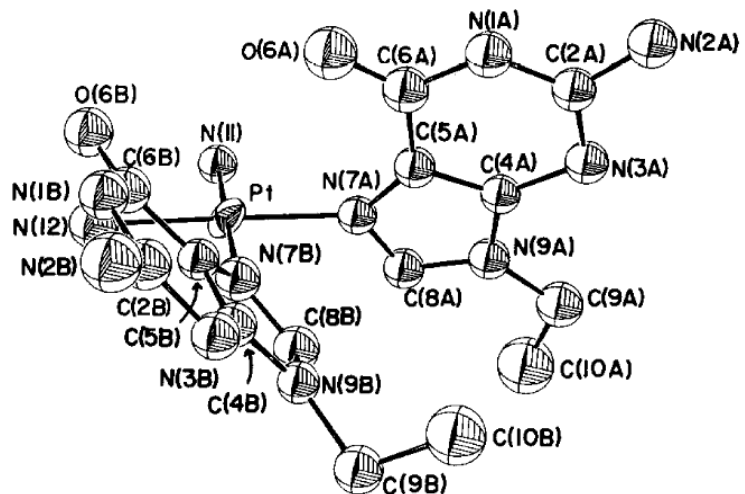


Abbildung 2: Kristallstruktur des Kations *cis*-[Pt(NH₃)₂(EtGua-N7)₂]²⁺^[5]

Modell für die bereits erwähnte und mittlerweile nachgewiesene Quervernetzung durch Platineinheiten galt.^[5]

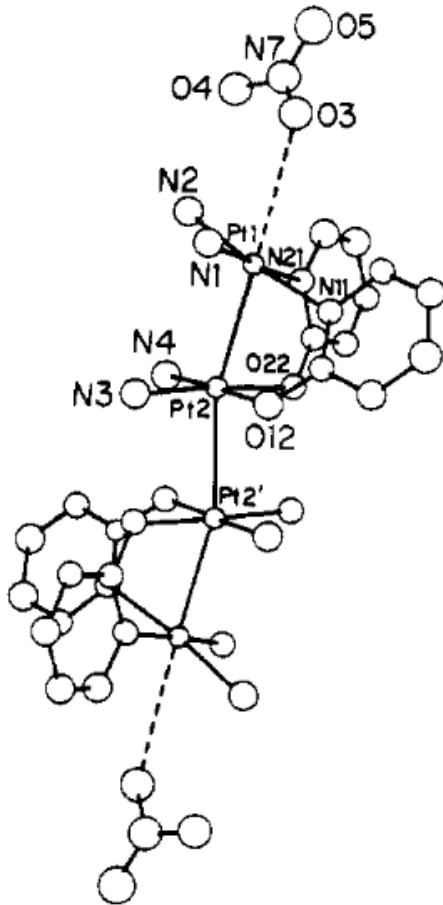


Abbildung 3: Kristallstruktur der Platin-Blau-Verbindung $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_2(\text{C}_5\text{H}_4\text{ON})_2]_2(\text{NO}_3)_5$ ^[10]

freisetzen.^[11] Neben ihren charakteristischen Eigenschaften wie einer formalen Oxidationsstufe von > 2 , ihrer vielfältigen Redoxchemie und ihrer namensgebenden intensiven blauen Färbung zeichnen sich diese Systeme jedoch auch durch eine problematische, schlecht reproduzierbare Synthese und bisher weiterhin unzureichende Charakterisierung aus. Lediglich wenige vollständig strukturell aufgeklärte Beispiele für Platin-Blau-Verbindungen sind bisher veröffentlicht worden. So wurde die erste in Abbildung 3 gezeigte Röntgenkristallstruktur eines *cis*-Diamminplatin- α -Pyridons 1977 veröffentlicht.^[10] Im

Ein Beispiel für die faszinierende und auch bis heute noch nicht im Detail erforschte Chemie von Pt(II)-Einheiten in Lösung ist das Gebiet der sog. „Platin-Blau“-Verbindungen (engl. „Platinum Blues“). Hierbei handelt es sich um Verbindungen, bei denen *cis*-Pt(NH₃)₂-Einheiten durch Verbrückung über Liganden wie Acetamide, cyclische Amide oder auch Pyrimidine wie Thymin oder Cytosin zu oligomeren Kettenstrukturen miteinander verknüpft sind. Nachdem „Platinblau“ namentlich bereits 1908 von K. A. Hofmann erwähnt wurde,^{[6] [7]} gerieten Platin-Pyrimidin-Blau-Verbindungen in den 1970er Jahren in den Fokus, als ihre starke Antitumoraktivität bei vergleichsweise geringer Toxizität^[8]^[9] entdeckt wurde.

Hierbei geht man davon aus, dass Komplexe der Platin-Blau-Verbindungsklasse in der Lage sind, niedermolekulare Pt(II)-Einheiten sukzessive frei-

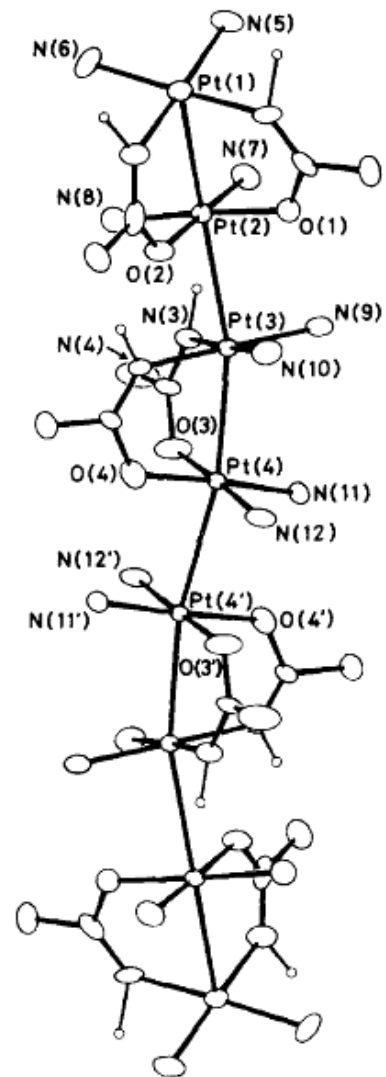


Abb. 4: Kristallstruktur der Platin-Blau-Verbindung $[\text{Pt}_8(\text{NH}_3)_{16}(\text{C}_2\text{H}_4\text{ON})_8]^{10+}$ ^[12]

Jahr 1989 wurde von Matsumoto die bisher größte oligomere Struktur einer Platin-Blau-Verbindung publiziert.^[12] Hierbei handelt es sich um einen Pt-Oktamer, bei dem die kettenförmig angeordneten Platinzentralatome durch Acetamidliganden miteinander verbrückt werden.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass dieser Verbindungsklasse auch weiterhin ein weites Forschungsgebiet liefert, welches es zu erschließen gilt. Hierbei liegt ein besonderes Augenmerk auf Modellen, welche die Bildung von Platin-Blau-Verbindungen zu beschreiben vermögen und somit in der Zukunft zu einer gezielten Synthese führen können.

Als ein zentrales Strukturmotiv gelten als Bausteine Kopf-Kopf- (engl. head,head, *h,h*) und Kopf-Schwanz- (engl. head,tail, *h,t*) Dimere von Pt(II)-Zentren, welche über verbrückende cyclische Liganden miteinander verknüpft sind.



Abbildung 5: Beispiel eines Kopf-Kopf-Dimers (links) mit 1-Methyluracil und eines Kopf-Schwanz-Dimers (rechts) mit 1-Methylcytosin

Wie in Abbildung 5 zu erkennen ist, haben die Platinzentren im Falle einer Kopf-Kopf-Anordnung der Liganden im dinuclearen Komplex eine unterschiedliche Koordinationssphäre (jeweils Stickstoff- bzw. Sauerstoffkoordination). Bei einer Kopf-Schwanz-Anordnung hingegen haben beide Platinkationen die selbe Koordinationssphäre im resultierenden Dimer. Es wird angenommen, dass diese Dimere nach dem „Dimer-vom-Dimer“-Prinzip zu größeren Oligomeren stapeln und partiell oxidiert werden können. Bei Dimeren, welche in Form zweier Enantiomere gebildet werden, kann jeweils nur das selbe Enantiomer in oligomeren Strukturen eingesetzt werden. Letztendlich ist jedoch noch nicht geklärt, ob das „Dimer-vom-Dimer“-Prinzip eine umfassende und vollständige Beschreibung der in den Bereich der Platin-Blau-Verbindungen fallenden Spezies bietet.

2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, ein besseres Verständnis von Platin-Nucleobase-Wechselwirkungen, insbesondere in Lösung zu erhalten.

Zentral ist hierbei zunächst die Synthese und Charakterisierung eines Picoplatin-Analogons (siehe Schema 1) als Modellsystem. Die gewünschte Verbindung $cis\text{-PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ trägt die Modellnucleobase 1-Methylcytosin als Ersatz für den 2-Methylpyridinliganden des Picoplatins. Der in den Zielkomplex eingeführte 1-MeC-Ligand hätte den Zweck, einerseits die gegen Platinresistenzen wirkende sterische Abschirmung der Pt(II)-Einheit zu gewährleisten und andererseits eine Möglichkeit zu geben, die Verbindung als Precursor für die Bildung von Platin-Pyrimidin-Blau-Verbindungen zu nutzen.

Durch Untersuchungen der Antitumoraktivität der Verbindung im Rahmen von Zelluntersuchungen soll geklärt werden, ob eine Variation der sterisch anspruchsvollen Liganden eine Verbesserung oder signifikante Veränderung der Aktivität erreicht werden kann. Darüber hinaus soll durch genauere Betrachtung der Koordinationschemie des Komplexes $cis\text{-PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ in Lösung geklärt werden, wie das Koordinationsverhalten der Verbindung in Bezug auf Nucleobasen im wässrigen Medium zu beurteilen ist. Ein besonderer Augenmerk soll hierbei auf die Reaktion mit Guanin-Modellverbindungen liegen, da die N7-Stickstoffposition als die Position mit der größten Nucleophilie unter den DNA-Basen gilt und eine Platinkoordination von Verbindungen wie z.B. Cisplatin bevorzugt an dieser Stelle auftritt.

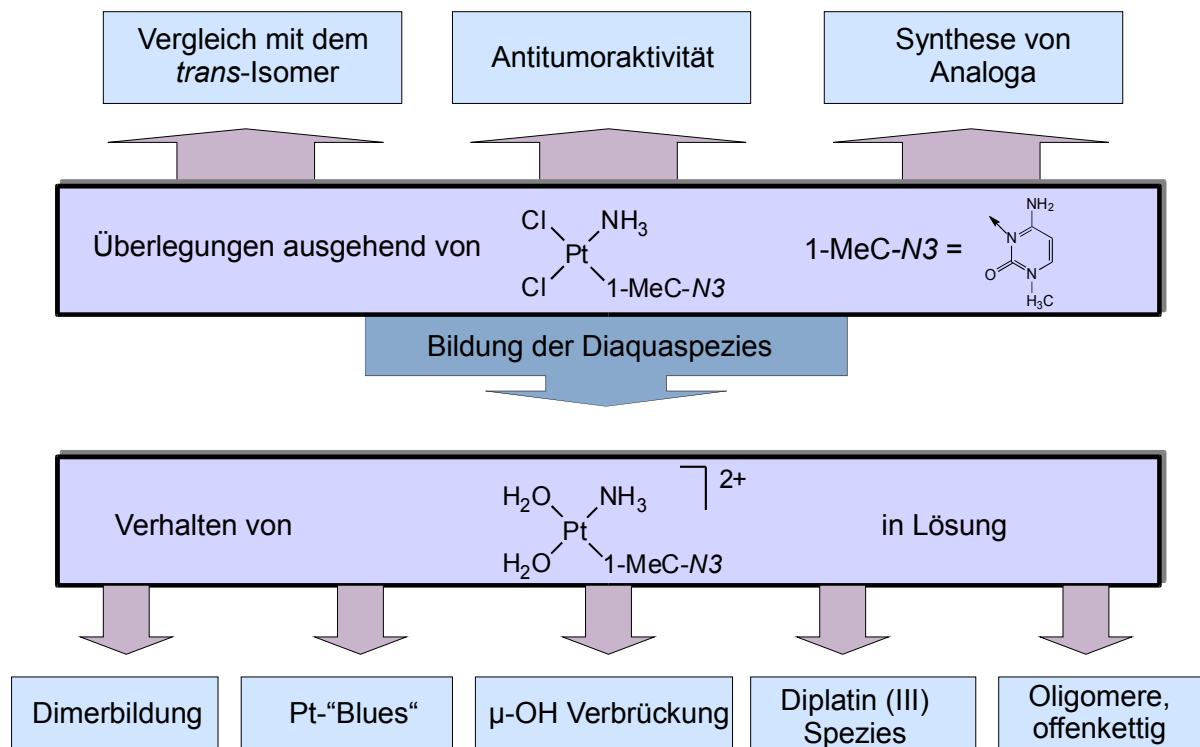


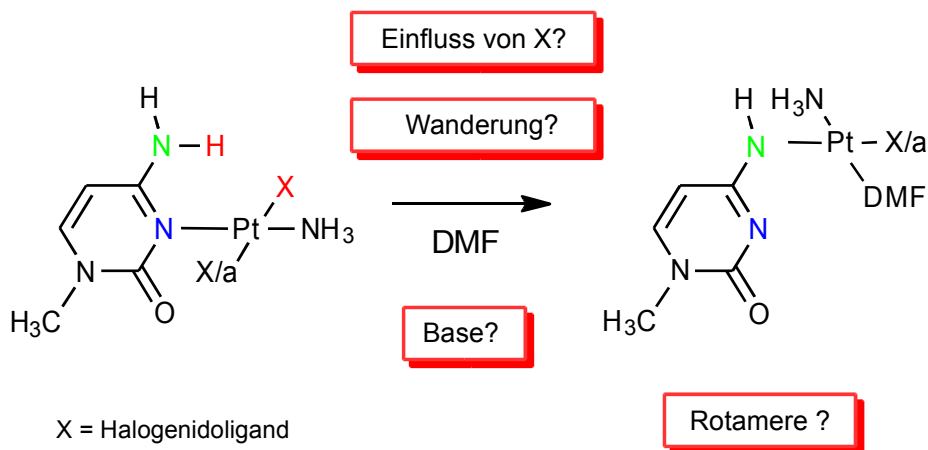
Abbildung 6: Fragestellungen zur Reaktivität von $cis\text{-PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ und seiner hydrolysierten Spezies $cis\text{-[Pt}(\text{NH}_3)(\text{H}_2\text{O})_2(1\text{-MeC-N3})]^{2+}$

Weitere Aspekte der Chemie in Lösung der Verbindung $cis\text{-PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$, die außerdem Beachtung finden sollen, sind folgende Fragestellungen:

- Bildet die Verbindung nach Abstraktion der Halogenidoliganden Kopf-Schwanz (*h,t*)-Dimere aus, welche als Bausteine für Oligomere dienen können? Werden oligomere Strukturen ausgebildet und findet eine partielle Oxidation zu Platin-Blau-Verbindungen statt?
- Mit Hilfe von Massenspektrometrie soll untersucht werden, welche Strukturen der Aquaspezies in Lösung gebildet werden können. Hierbei sind besonders höhermolekulare Fragmente von Interesse. Dies liefert die Grundlage für die Diskussion der Fragestellung, ob das „Dimer-vom-Dimer“-Prinzip, das der Bildung von Platin-Blau-Verbindungen zu Grunde liegt, generell anwendbar ist.

- Es soll zudem ein Vergleich des Verhaltens der Verbindung mit ihrem *trans*-Diodido-Isomer stattfinden, auch in Bezug auf die Bildung von Diplatin(III)-Spezies in wässriger Lösung, welche mit chelatisierenden Aminosäuren in der Vergangenheit für die Aquaspezies des *trans*-Pt₂(NH₃)(1-MeC-N3) bereits beobachtet und diskutiert wurden.^[13]

Neben der Betrachtung der Koordinationschemie in wässriger Lösung soll im Rahmen dieser Arbeit auch geklärt werden, ob in nicht-wässrigen Lösungsmitteln ausgehend von 1:1 Komplexen des *trans*-Platins mit der Modellnucleobase 1-Methylcytosin eine Wanderung des Liganden vom N3- zum N4-Stickstoffatom beobachtet werden kann. Hierzu sollen verschiedene Ausgangssubstanzen mit unterschiedlichen Halogenidoliganden untersucht werden um zu klären, welchen Einfluss die Art und Anzahl der benachbarten Halogenidoliganden auf das potentielle Wanderungsverhalten hat.



Schema 2: Fragestellungen zur N3 → N4-Wanderung eines Pt(II)-koordinierten 1-Methylcytosinliganden in DMF mit *cis*-ständigem Halogenidoliganden

Als letzter Punkt soll ein Syntheseweg zu einer Bis-Nucleobaseverbindung des Typs *cis*-PtCl₂(1-MeC-N3)₂ ausgehend von *cis*-PtCl₂(DMSO)₂ entwickelt werden. Durch die *cis*-Geometrie der beiden koordinierten Chloridoliganden sollte eine potentielle Antitumoraktivität gegeben sein, durch die beiden gebundenen Modellnucleobasen eine stärkere Abschirmung des Platinzentrums um eine Hydrolyse der Chloridoliganden zu verlangsamen einerseits und die zusätzliche Möglichkeit der Wechselwirkung mit DNA andererseits.

3 Verwendete Liganden

3.1 1-Methylcytosin und 1-Ethyl-5-Methylcytosin

Um das Koordinationsverhalten von Nucleobasen untersuchen zu können, hat es sich bewährt, auf sogenannte Modellnucleobasen zurückzugreifen. Bei diesen Modellverbindungen wird der Zucker-Phosphatrest der Nucleotide durch einen Alkylrest ausgetauscht. Hierbei handelt es sich zumeist um Methyl- oder Ethylreste, die eine spektroskopische Aufklärung des Koordinationsverhaltens z.B. durch NMR-Spektroskopie erleichtern, jedoch die elektronische Struktur des Heterocyclus nicht schwerwiegend verändern.

1-Methylcytosin ist das methylierte Analogon der natürlich vorkommenden Pyrimidinbase Cytosin, welche in DNA und RNA über ihre N1-Position mit dem Zucker-Phosphat-Rückgrat verbunden ist. Cytosin kommt darüber hinaus in verschiedenen Nucleotiden wie dem Cytidintriphosphat vor. In der DNA ist es über drei Wasserstoffbrückenbindungen mit Guanin verbunden.

Cytosin bzw. 1-Methylcytosin kann in verschiedenen Tautomeren vorliegen, der Aminooxo- und der Iminooxoform, wobei erstere stark bevorzugt ist:



Abbildung 7: Tautomere des 1-Methylcytosins. links die Aminooxoform, rechts die Iminooxoform

In wässrigen Lösungen liegt die N3-Position deprotoniert vor, die exocyclische N4-Position ist protoniert. Die pK_s -Werte betragen für die Protonierung von N3 4,9^[14] und für die Deprotonierung von N4 16,7.^[15]

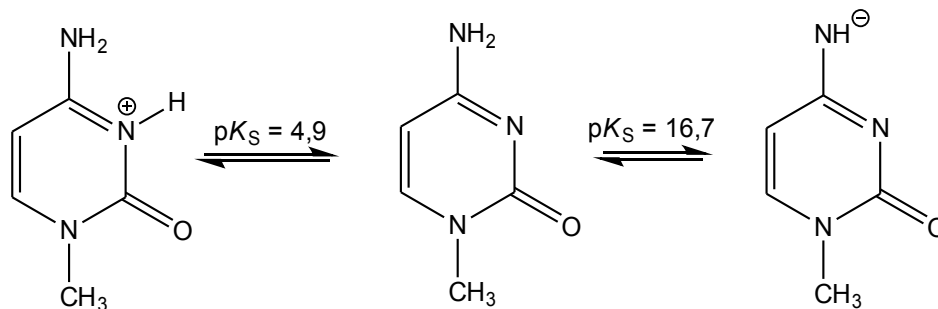


Abbildung 8: Protonierung und Deprotonierung von 1-Methylcytosin

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt das freie 1-MeC drei Signalsets für die H6-, H5- und N(1)- CH_3 -Methylprotonen, die durch die oben beschriebene, mögliche Protonierung pH-abhängige chemische Verschiebungen zeigen: Das Dublett des H6-Protons wird je nach pH-Wert und Protonierungszustand der N3-Stickstoffposition zwischen 7,82 und 7,55 ppm detektiert, das Dublett des heteroaromatischen H5-Protons zwischen 6,13 und 5,95 ppm und das Singulett der N1 gebundenen Methylgruppe im Bereich von 3,44 bis 3,36 ppm. Die zweite Deprotonierungsstufe am N4-Stickstoffatom kann im wässrigen Medium aufgrund ihres hohen pK_S -Wertes nicht beobachtet werden.

Nach Metallkoordination beobachtet man eine Verschiebung der Signale zu tiefem Feld, verursacht durch die Entschirmung der Ringprotonen durch das gebundene, positiv geladene Metallatom, welches Elektronendichte aus dem Ring abzieht.

Generell ist eine Metallkoordination des 1-Methylcytosins mit verschiedenen Koordinationsmustern möglich:

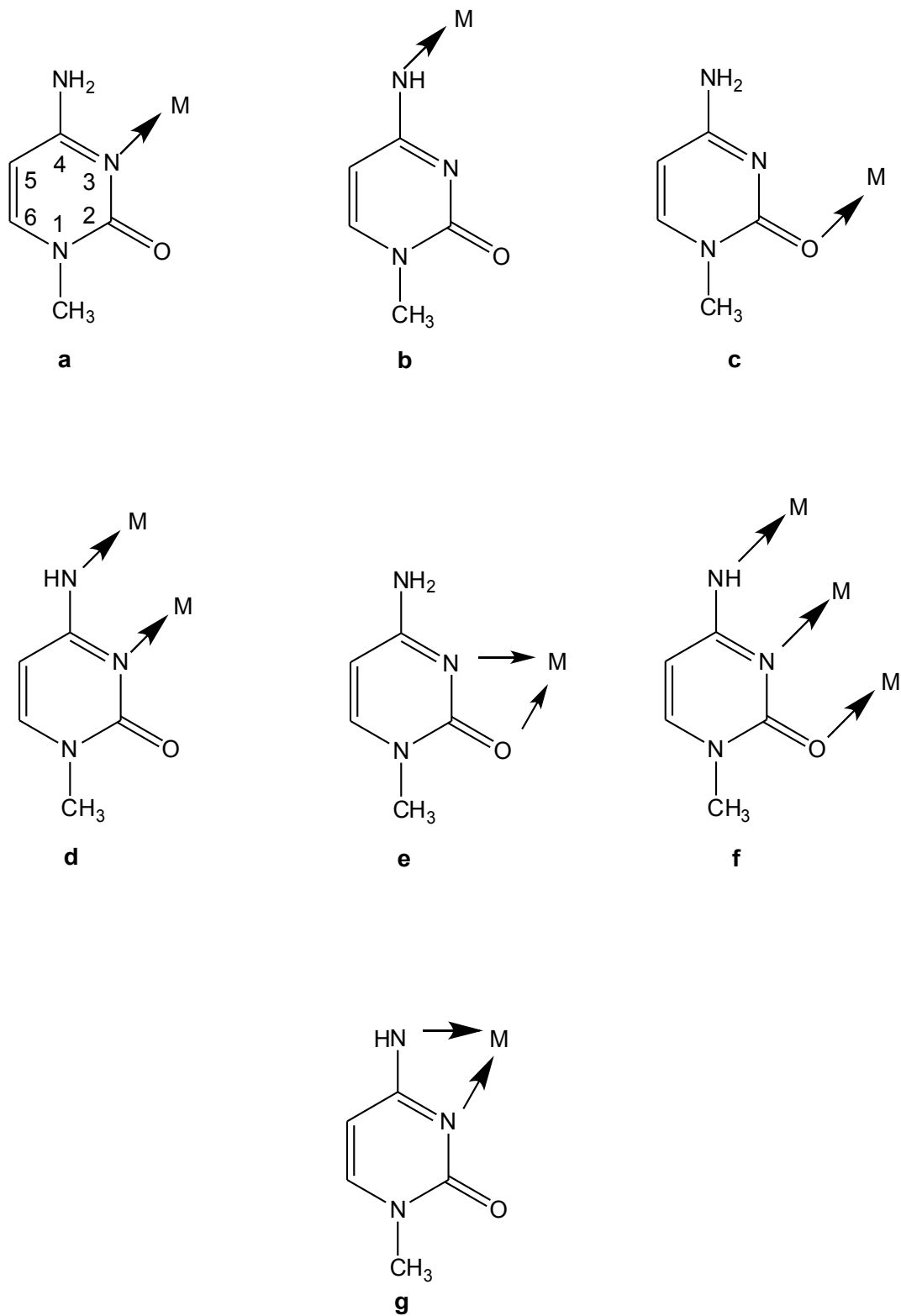


Abbildung 9: Verschiedene Koordinationsmuster bei einer Metallkoordination an 1-Methylcytosin

Wie in Abbildung 9 gezeigt, kann 1-Methylcytosin neben der einfachen Metallkoordination über die Stickstoffe N3 und N4 und die exocyclische Sauerstoffposition (Abbildung 9 a^[16], b^{[17],[18]} c^[17]) auch verbrückend koordinieren. Hierbei ist eine Verbrückung zweier Metallzentren über N3- und N4- Positionen (Abbildung 9 d^[19]) sowie die Ausbildung von sog. „Semi-Chelaten“ über N3 und O2 (Abbildung 9 e^[20-22]) möglich. Für die vorliegende Arbeit sind insbesondere die einfache N3- und N4-Koordination und die bei der Dimerbildung auftretende N3,N4- Verbrückung von zwei Metallzentren von großem Interesse sein.

Eine weitere Möglichkeit ist die dreifach verbrückende Metallkoordination. Hierbei erfolgt eine Koordination über die N3-, N4- und O2-Position (Abbildung 9 f^[23]) zur Ausbildung größerer Struktur motive. Prinzipiell möglich ist darüber hinaus ein Einsatz von 1-Methylcytosin als N3,N4-koordinierender Chelatligand, wie in Abbildung 9 g^[19] gezeigt.

Die N4-metallkoordinierte Form ist ein Beispiel für das seltene Imino-oxo-Tautomer dieser Nucleobase. Die Metallstabilisierung seltener Tautomere stellt eines der möglichen Szenarien dar, welche eine metall-induzierte Basenfehlpaarung hervorrufen. Wird diese Fehlpaarung in der DNA nicht erkannt und von Reparaturmechanismen behoben, ist die Mutation die Konsequenz. Eine fehlerhafte Information wird im Folgenden weitergegeben. Hierbei ist die Stabilisierung von untypischen Tautomeren nicht die einzige Ursache für potentielle Fehlpaarungen. Es ist zudem möglich, Wasserstoffbrückenbindungsstellen durch ein Metall zu blockieren, DNA-Stränge durch Metalleinheiten zu verknüpfen, pK_S- oder auch generell Tautomeriegleichgewichte durch Metallkoordination zu verschieben.^[24]

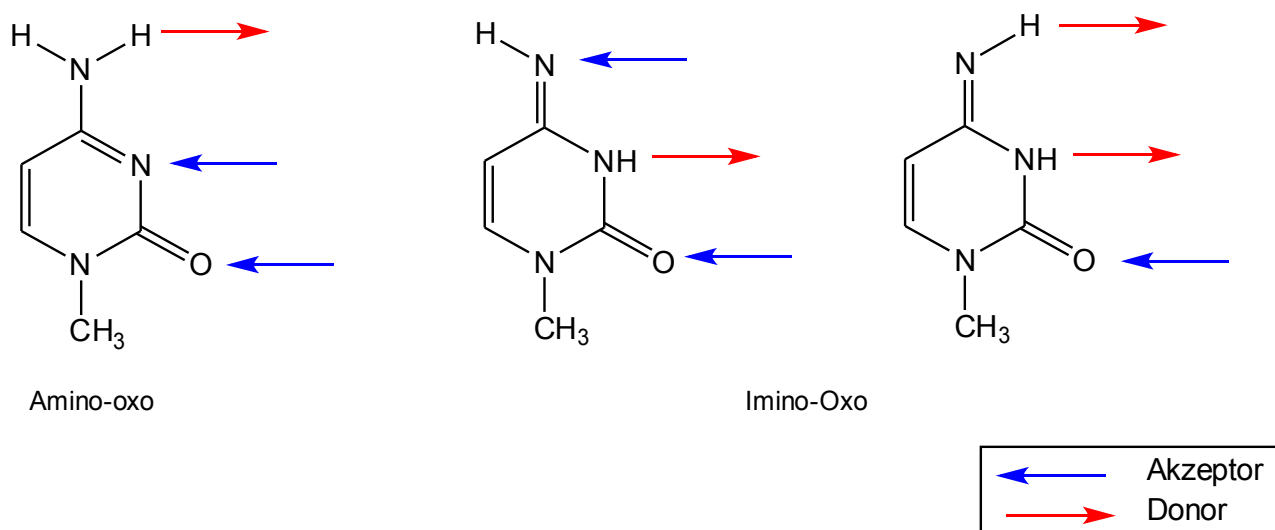


Abbildung 10: Tautomere des 1-Methylcytosins mit potentiellen Wasserstoffbrückenbindungsdonoren und -akzeptoren, Amino-oxo-form (links) und Imino-oxo-form (rechts)

Cytosin kann durch Methyltransferasen wie der m5C-Methyltransferase postreplikativ methyliert werden. Das resultierende 5-Methylcytosin ist eine der beiden einzigen methylierten Nucleobasen, die bei Säugetieren gefunden wurden. Es kommt z.B. in tRNA vor und spielt eine wichtige Rolle bei der Stilllegung von Genen. Im Rahmen dieser Arbeit wird das Koordinationsverhalten anhand der Modellnucleobase 1-Ethyl-5-Methylcytosin untersucht.

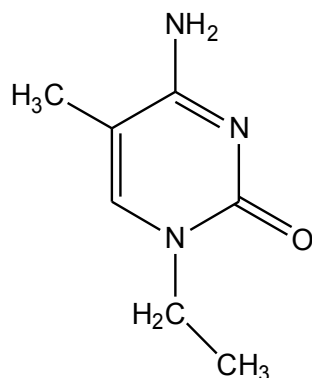


Abbildung 11: Struktur von 1-Et-5-MeC

Wie Abbildung 11 zeigt, wird analog zum 1-Methylcytosin die N1-Position alkyliert (hier: Ethyl), um spektroskopische Untersuchungen zu erleichtern. Hierbei wird bewusst eine zusätzliche Ethylgruppe zur Unterscheidung zwischen der N1- und der C5-Position eingeführt. Die Modifikation ermöglicht röntgenspektroskopisch eine bessere Zuordnung der Atome.

1-Ethyl-5-Methylcytosin liegt in neutraler, wässriger Lösung an der N3-Position deprotoniert vor. Der pK_s -Wert für die Protonierung an dieser Stelle beträgt 5,6 (siehe Kap. 4.1.5.2).

3.2 9-Ethylguanin

Die in DNA und RNA natürlich vorkommende Nucleobase Guanin wird im Rahmen dieser Arbeit in Bezug auf die Untersuchung ihres Koordinationsverhaltens durch die Modellnucleobase 9-Ethylguanin ersetzt. Guanin bildet in der DNA-Doppelhelix drei Wasserstoffbrücken mit Cytosin und ist der bevorzugte Koordinationspartner von Cisplatin in der DNA. Hierbei erfolgt, wie bereits erwähnt, eine Metallkoordination bevorzugt über die N7-Position.

In der Modellverbindung wird an der N9-Position eine Ethylgruppe eingeführt, die die Bindung an das Zucker-Phosphat-Rückgrat ersetzen soll und die N9-Position weiterhin als Koordinationsstelle blockiert.

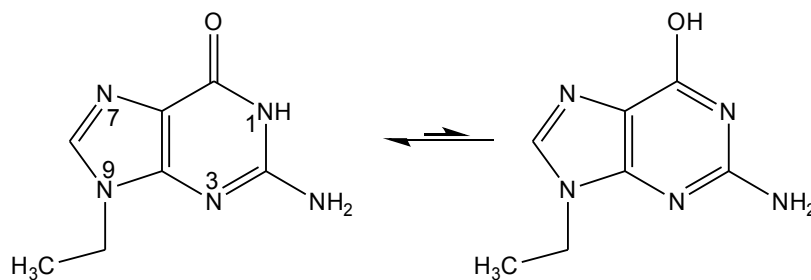


Abbildung 12: 9-Ethylguanin in der Oxo-Form (links) und als selteneres Iminol-Tautomer

9-Ethylguanin ist in der Lage, Metalle ein- und mehrzählig zu koordinieren. Es bindet einzelne Metallzentren bevorzugt über die N7-Position. Zusätzlich können über die N3- und N1-Stickstoffposition Metalle gebunden werden, womit es möglich ist, Komplexe mit bis zu drei Metallzentren zu synthetisieren.

In neutraler, wässriger Lösung liegt der N7- Stickstoff deprotoniert vor. Der pK_s -Wert für diese Position beträgt $\sim 2,9$.^[25] Der pK_s -Wert für die Protonierung des N3-Stickstoffs liegt bei ≤ 0 , der Wert für das N1-Stickstoffatom beträgt $9,8$.^[26]

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 9-Ethylguanin zeigt drei Signale: Das Triplett der Methylgruppe sowie das Quartett der benachbarten CH_2 -Gruppe mit einer Kopplungskonstante von $^3J(^1\text{H},^1\text{H}) = 7,4$ Hz. Das Proton H8 ergibt ein Singulett, welches aufgrund seiner Nähe zur bevorzugten Koordinationsstelle N7 in seiner chemischen Verschiebung am stärksten von der Bindung der Nucleobase an ein Metallzentrum beeinflusst wird. In wässrigen, deuterierten Lösungsmitteln können Protonen, die an Stickstoffpositionen gebunden sind, aufgrund des schnellen Isotopenaustausches nicht detektiert werden.

3.3 1-Methyluracil

Im Gegensatz zu allen bisher vorgestellten Modellnucleobasen handelt es sich bei 1-Methyluracil nicht um eine Modellverbindung einer in DNA natürlich vorkommenden Pyrimidinbase, sondern um einen in der RNA vorkommenden Baustein. Darüber hinaus kommt Uracil hauptsächlich als Nucleotid in Form von Uridinmono-, di-, oder -triphosphat vor. Als Modellnucleobase ist es analog zum 1-Methylcytosin an der N1-Position methyliert. Die Methylierung ersetzt eine Bindung an das Zucker-Phosphat-Rückgrat. Cytosin und Uracil weisen große strukturelle Ähnlichkeit auf. Durch Aminierung der O4-Sauerstoffposition wird in der Zelle aus Uracil die Pyrimidinbase Cytosin. Auch die Rückreaktion in Form der Desaminierung von 1-Methylcytosin zu 1-Methyluracil in Metallkomplexen konnte bereits beschrieben werden.^[27]

1-Methyluracil kann mehrere mesomere Grenzstrukturen annehmen:

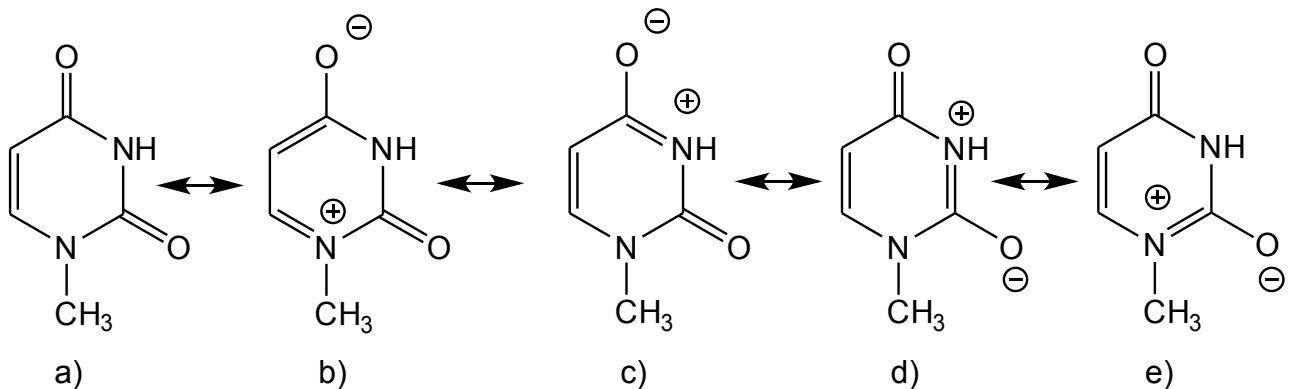


Abbildung 13: Mesomere Grenzstrukturen des 1-Methyluracils

Eine Metallkoordination über die N3-Position erhöht durch den geringeren Elektronenzug der Platin(II)Kationen im Vergleich zum Proton die Basizität der Sauerstoffpositionen um 4-5 logarithmische Einheiten, sodass eine weitere Bindung eines Metalls über die exocyclischen Carbonylsauerstoffe möglich ist.^[28] Die bevorzugte Koordinationsstelle ist unter physiologischen Bedingungen die O4-Position.^[29] 1-Methyluracil ist somit ebenso wie 1-Methylcytosin in der Lage, Metallzentren miteinander zu verbrücken und dimere und oligomere Strukturen auszubilden. Diese können als Ausgangsverbindungen für sog. Platin-Pyrimidin-Blau-Verbindungen dienen.^[30] Die Modellnucleobasen können in den dimeren Strukturen sowohl eine Kopf-Kopf-, als auch eine Kopf-Schwanz-Anordnung annehmen, je nach Syntheseroute ausgehend von cis -[Pt(NH₃)₂(H₂O)₂]²⁺-Einheiten. Eine partielle Oxidation ist nur von Dimeren mit Kopf-Kopf-Anordnung möglich.^[30-34] Dies liegt darin begründet, dass aus sterischen Gründen nur bei Dimeren dieses Aufbaus eine Annäherung erfolgt, bei der eine Pt-Pt-Wechselwirkung möglich ist. Bei Kopf-Schwanz-Dimeren wird dies durch die Abstoßung der exocyclischen Sauerstoffatome verhindert.

4 Hauptteil

4.1 Die Verbindung *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3)

4.1.1 Einleitung und Synthese

Während in der Vergangenheit die Eigenschaften und Reaktionen der *trans*-Verbindung *trans*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) und ihrer aquotisierten Spezies eingehend diskutiert wurden,^[13] soll in dieser Arbeit zunächst das *cis*-Isomer *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) Beachtung finden. Im Gegensatz zur *trans*-Spezies gehen die Untersuchungen jedoch nicht von einer Diiodido-Verbindung aus, sondern von ihrem Dichloridoanalogon. Dies liegt darin begründet, dass nicht nur strukturelle Eigenschaften und das Verhalten in Lösung betrachtet werden sollen, sondern auch in Zelluntersuchungen die potentielle cytotoxische Wirkung der vorliegenden Verbindung.

Seit der Entdeckung der starken Antitumoraktivität im Jahr 1969 ist Cisplatin weiterhin eines der am häufigsten eingesetzten Cytostatika. Schwere Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen oder im Therapieverlauf eintretende Nierenschädigungen und Resistenzen machen es jedoch notwendig, nach Alternativen zu forschen. Als eine vielversprechende Substanz zeigt sich hierbei das sogenannte „Picoplatin“, das *cis*-Ammindichlorido(2-methylpyridin)platin(II).

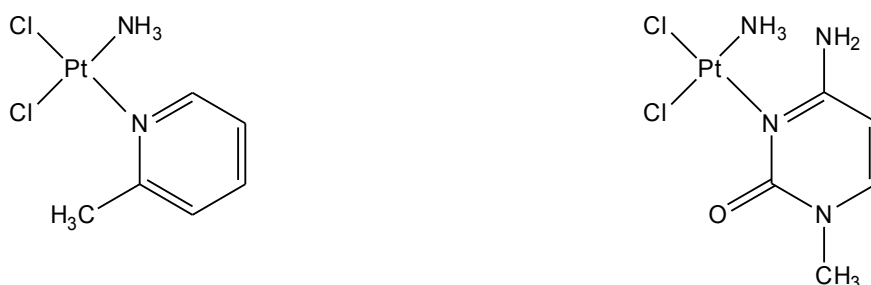
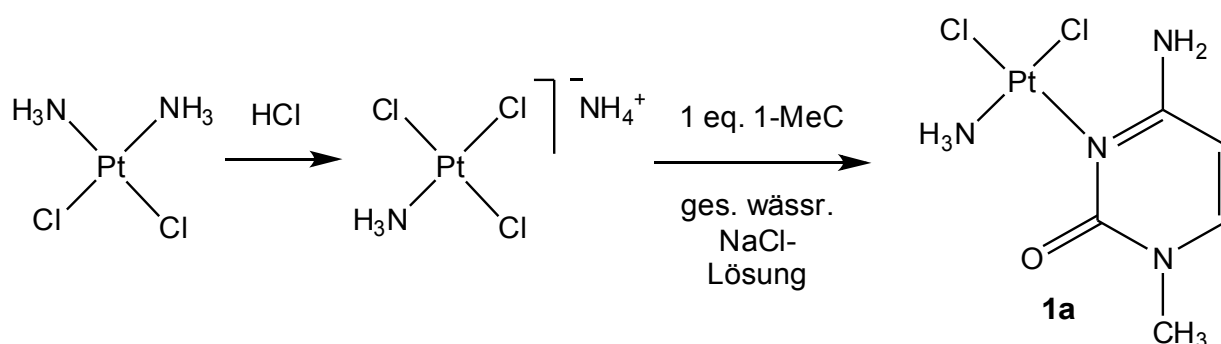


Abbildung 1.1: Strukturen von „Picoplatin“ (links) und *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** (rechts) im Vergleich

Picoplatin wurde ursprünglich entwickelt, um aufgrund seines Aufbaus Glutathion-verusachte Resistenzen zu vermindern.^[35] Da das Picolin senkrecht zur Metallkoordinationsebene steht,^[36] ist das Platinzentrum sterisch durch die Methylgruppe gegen den Angriff von Nucleophilen, wie z.B. Thiolen, abgeschirmt. Tatsächlich zeigt Picoplatin Antitumoraktivität selbst in Cisplatin-, Carboplatin- und Oxaliplatin-resistenten Zelllinien. Nachdem es in fortgeschrittenen klinischen Testreihen keine Wirkung gegen groß- und kleinzellige Bronchialkarzinome zeigte, wird es weiterhin in Verbindung mit 5-Fluoruracil und Folsäure zur Behandlung kolorektaler Tumore untersucht.

Das vorliegende Kapitel dieser Arbeit stellt eine Verbindung vor, die ein Analogon des Picoplatis darstellt. Darüber hinaus stellt es nach Abstraktion der Halogenidoliganden das *cis*-Isomer der in Kapitel 4.2. beschriebenen *trans*-[Pt(NH₃)(H₂O)₂(1-MeC-N3)]²⁺ dar.

Um die Verbindung *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** synthetisch zugänglich zu machen, wurde eine Syntheseroute ausgehend von Cisplatin gewählt:



Schema 1.1: Syntheseroute zum *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3)

Nach Umsetzung von Cisplatin mit HCl wird der Ammoniummonoammintrichlorido-Platinat(II) Komplex NH₄[PtCl₃(NH₃)] erhalten. Dieser wurde in einem Verhältnis von 1:1 mit 1-Methylcytosin in wässriger Lösung umgesetzt und führte zu der gewünschten Verbindung *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3). Hierbei wird der stärkere *trans*-Effekt der Chloridoliganden ausgenutzt, der zur Bildung des *cis*-Isomers führt. Wichtig ist bei dieser Reaktion ein starker Überschuss an Chloridionen im letzten Reaktionsschritt, der eine Hydrolyse der platin-koordinierten Chloridoliganden zurückdrängen soll. Ist dieser Überschuss nicht gegeben, findet bereits im Reaktionsgemisch eine Hydrolyse der Zielverbindung statt, welche zur Folge hat, dass sich wie in Kapitel 4.2.3 für die *trans*-Verbindung bereits beschrieben, dimere und oligomere Strukturen bilden, die spontaner Oxidation unterliegen und eine Isolation des gewünschten Produkts unmöglich machen.

4.1.2 Die Kristallstruktur von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a**

Aus der Reaktionslösung werden nach 12 h bei 4°C farblose Prismen isoliert, welche mittels Einkristallröntgenstrukturanalyse charakterisiert werden können. Bei den Kristallen handelt es sich um *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a**:

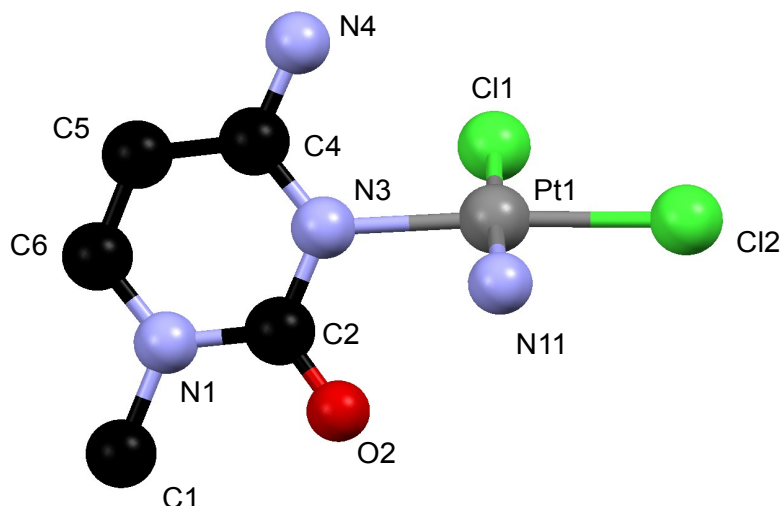


Abbildung 1.2: Kristallstruktur von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a**

Die entsprechenden Kristalldaten sowie relevante Bindungslängen- und Winkel sind in Tabelle 1.1. gegeben:

Tabelle 1.1: Kristalldaten sowie ausgewählte Bindungslängen und -winkel von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3)

Kristalldaten von	<i>cis</i> -PtCl ₂ (NH ₃)(1-MeC-N3) 1a
Raumgruppe	Fdd2 (orthorhombisch)
a (Å)	25.8181(10)
b (Å)	34.3653(12)
c (Å)	4.4503(2)
Z	16
V (Å ³)	3948.5(3)

Bindungslängen	[Å]
Pt1-N11	2.030(5)
Pt1-N3	2.047(4)
Pt1-Cl2	2.2899(12)
Pt1-Cl1	2.3027(14)
C4-N4	1.327(7)
C2-O2	1.221(6)
N1-C1	1.473(8)

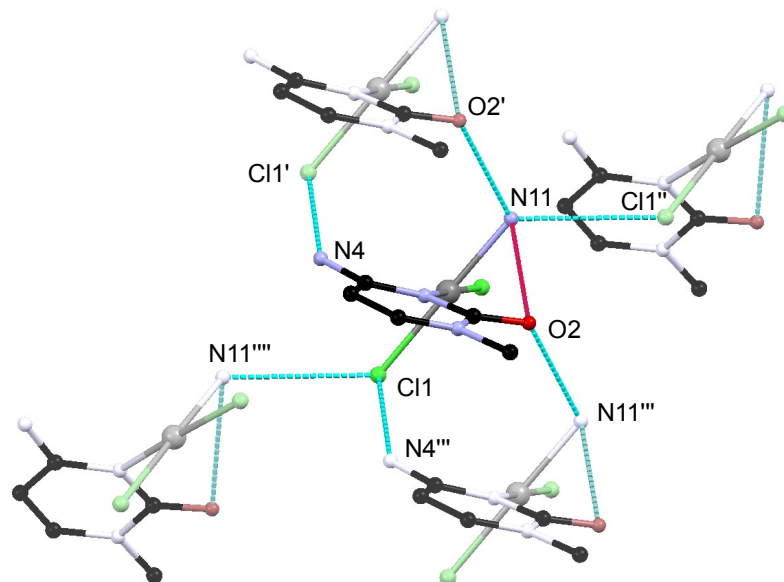
Bindungswinkel	[°]
N11-Pt1-N3	90.22(18)
N11-Pt1-Cl2	87.33(13)
N3-Pt1-Cl1	91.58(13)
Cl2-Pt1-Cl1	90.85(5)
N4-C4-N3	118.8(5)
N3-C4-C5	121.1(5)
C4-N3-C2	120.2(4)

Die beobachteten Bindungswinkel am Pt-Zentralatom weichen nur geringfügig von der idealen, quadratisch-planaren Koordinationsgeometrie ab. Die Bindungslängen liegen in einem für entsprechende Komplexe normalen Bereich.^[37] Vergleicht man die Strukturdaten mit denen des Picoplatins,^[36] so stellt man fest, dass die Bindungslängen und -winkel am zentralen Platinatom aufgrund der großen strukturellen Ähnlichkeit nahezu identisch sind. Die Bindungsverhältnisse innerhalb des 1-Methylcytosinliganden weisen im Vergleich mit *cis*-[PtCl(NH₃)₂(1-MeC-N3)]⁺^[38] keine Besonderheiten auf. Der 1-MeC-Ligand bildet mit der Platinkoordinationsebene einen Diederwinkel von ca. 66,8° aus.

Die Verbindung *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) bildet im Festkörper sowohl inter- als auch intramolekulare Wasserstoffbrücken aus (siehe Abb. 1.3 a). Eine intramolekulare H-Brücke zwischen O2 und dem an N11 gebundenen Proton hat eine Länge von 3,008 Å. Die intermolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem N4-gebundenen Proton und Cl1' (symmetrieäquivalent zur Wasserstoffbrücke zwischen O2 und dem N11"-gebundenen Proton) hat eine Länge von 2,805 Å. Zwischen einem Amminproton an N11 und Cl1" besteht eine 3,262 Å lange Wasserstoffbrücke (symmetrieäquivalent zu der Brücke zwischen Cl1 und einem N11""-gebundenen Proton). Außerdem liegt eine H-Brücke zwischen Cl1 und einem N4""-gebundenen Proton (symmetrieäquivalent zu der zwischen Cl1' und einem N4-gebundenen Proton) mit einer Länge von 3,178 Å vor. Verknüpft durch

diese Wasserstoffbrücken befinden sich sechzehn Moleküle *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) innerhalb einer Zelleinheit, wie in Abbildung 1.3. b zu erkennen ist:

a)



b)

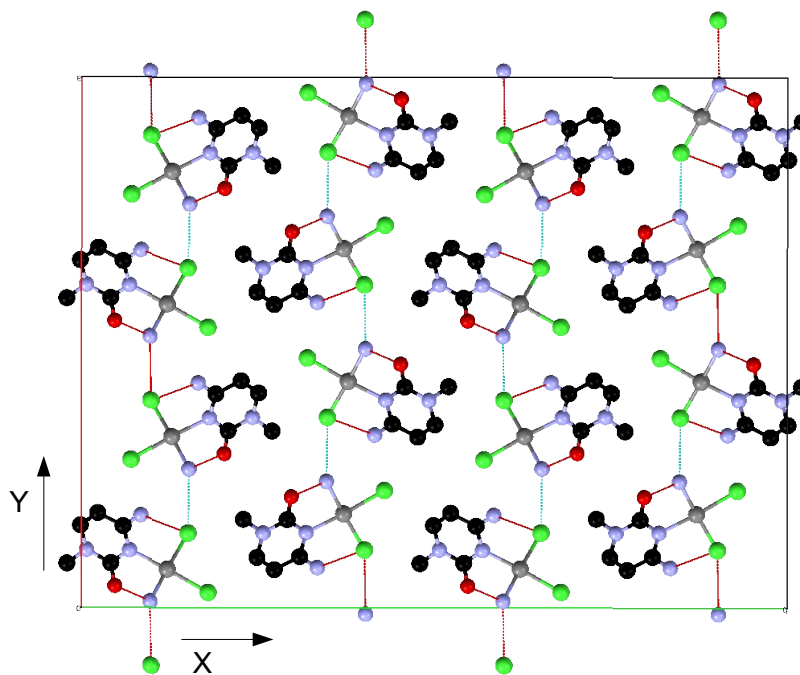


Abbildung 1.3: a) Darstellung der Wasserstoffbrücken ausgehend von einer Einheit *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** zu symmetrieäquivalenten Molekülen im Kristallverbund; b) Anordnung von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) in der Elementarzelle mit Wasserstoffbrücken, Ansicht entlang der kristallographischen z-Achse

In der in Anordnung in Abbildung 1.3.b liegt der Abstand zwischen den einzelnen Platinzentren innerhalb eines Stranges in y-Richtung bei ca. 6,55 Å, in x-Richtung liegen die Platinkationen in benachbarten Strängen ca. 9,07 Å voneinander entfernt.

4.1.3 Verhalten in Lösung

Löst man die Verbindung *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** in D₂O, so stellt sich ein pD-Wert von 6,68 ein. Das anschließend aufgenommene ¹H-NMR-Spektrum zeigt ein Signalset des koordinierten 1-Methylcytosinliganden. Um die Eigenschaften von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** genauer zu untersuchen, ist es Voraussetzung, das Verhalten des Komplexes, insbesondere nach Bildung seiner Aquaspezies *cis*-[Pt(H₂O)₂(NH₃)(1-MeC-N3)]²⁺ **1b** zu betrachten. Hierbei steht auch der Vergleich der chemischen Verschiebungen mit denen des *trans*-Isomer *trans*-[Pt(NH₃)(H₂O)₂(1-MeC-N3)]²⁺ **6b** im Vordergrund.

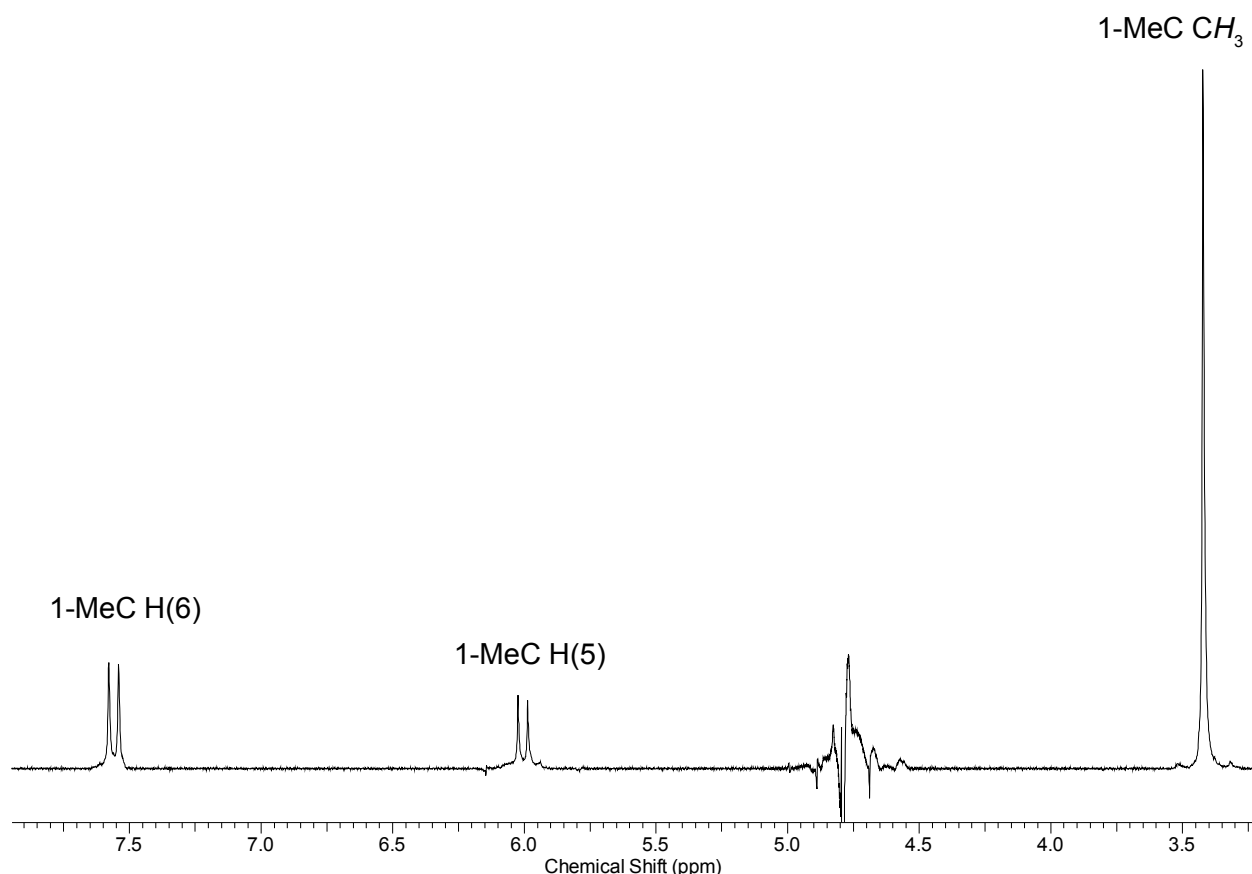
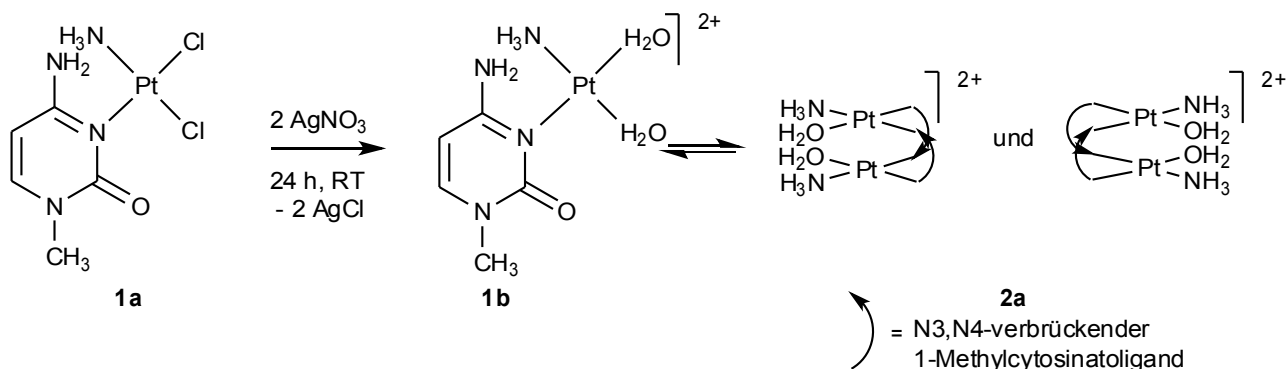


Abbildung 1.4: ¹H-NMR-Spektrum von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** in D₂O, pD 6,7; aufgenommen bei 200 MHz; Standard TSP

Man sieht in Abbildung 1.4, wie zu erwarten, das Dublett der heteroaromatischen H5- und H6-Ringprotonen (H6: 7,56 ppm, $^3J(^1\text{H},^1\text{H}) = 7,3$ Hz; H5: 6,01 ppm $^3J(^1\text{H},^1\text{H}) = 7,3$ Hz) sowie das Singulett der N1-gebundenen Methylgruppe (3,42 ppm) in einem Verhältnis von 1:1:3. Da eine Deprotonierung der exocyclischen Aminogruppe erst bei sehr hohem pH zu erwarten ist, zeigt sich kein Einfluss der Änderung des pH-Wertes auf die chemische Verschiebung der Signale in einem pH-Bereich von 1-14. Es kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob es sich bei den detektierten Signalen bereits um Hydrolyseprodukte handelt, bei denen einer der Chloridoliganden gegen einen Aqualiganden ausgetauscht ist. ^1H -NMR-Spektren, welche in Gegenwart eines 2,5-fachen Chloridionenüberschusses in Lösung aufgenommen werden um die Hydrolyse zurückzudrängen, zeigen keine Unterschiede zu solchen ohne Chloridionen in Lösung. Ein Austausch beider Chloridoionen kann hingegen im Vergleich mit der Diaquaspezies im folgenden Kapitel ausgeschlossen werden.

4.1.3.1 Dimerbildung

Durch Zugabe von Silbersalzen zu einer Lösung von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** soll sie Diaquaspezies **1b** erzeugt und ^1H -NMR-spektroskopisch untersucht werden.



Schema 1.2: Dimerbildung ausgehend von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a**

Wie in Schema 1.2 zu erkennen ist, wird bei der Umsetzung von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** analog zur Umsetzung des *trans*-Isomers zunächst eine Diaquaspezies gebildet werden, welche nach Deprotonierung der exocyclischen N4-Position ein weiteres Platinzentrum koordiniert. Der pH-Wert sinkt hierbei stark auf einen Wert von ca. 1,9. Der entstehende Kopf-Schwanz-Dimer **2a** ist chiral und kann in Form von zwei Enantiomeren gebildet werden. Die Bildung eines *trans*-verbrückten Dimers wird ausgeschlossen, da die sterische Abstoßung der übereinander angeordneten Amminliganden als zu ungünstig angesehen wird.^[39] Das ^1H -NMR-Spektrum dieser Reaktion ist in Abbildung 1.5 gezeigt.

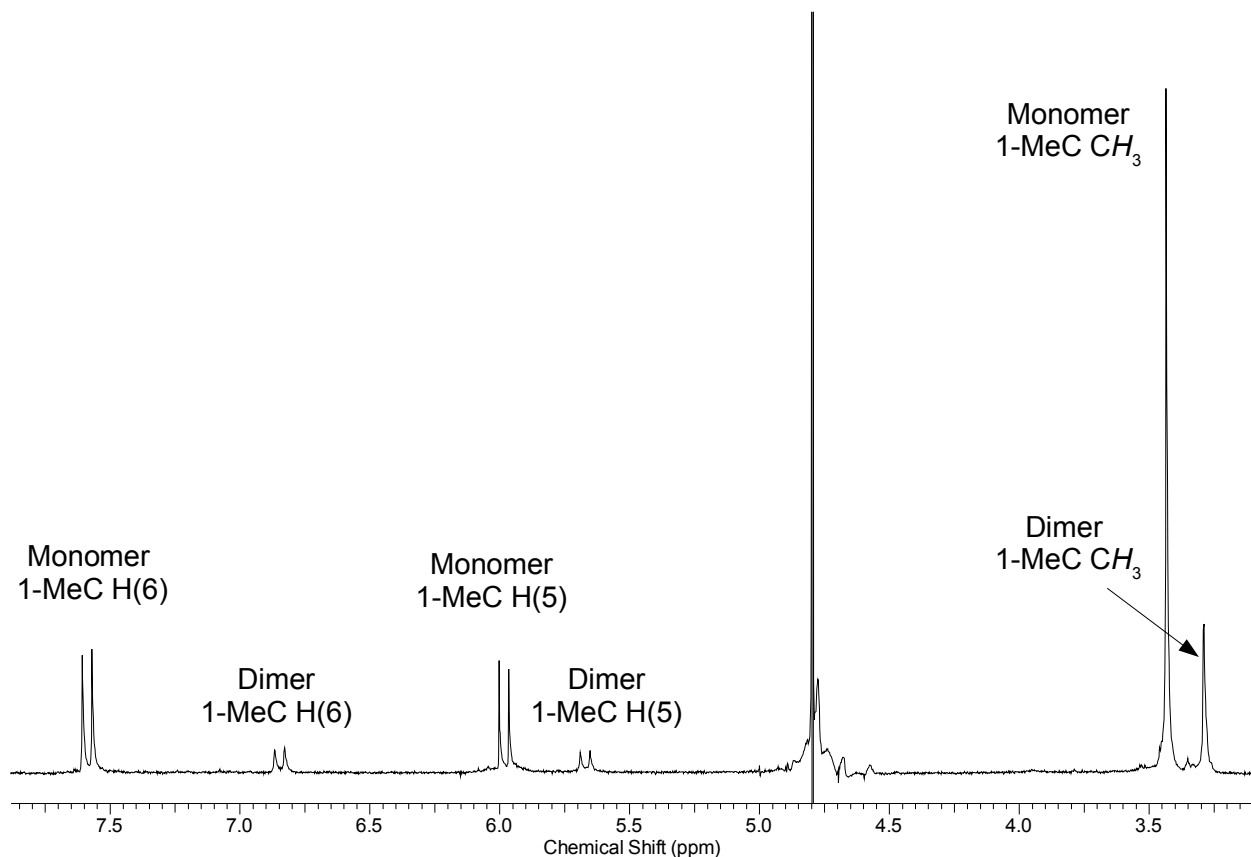


Abbildung 1.5: ^1H -NMR-Spektrum der Umsetzung von *cis*- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **1a** mit AgNO_3 in D_2O nach 24 h, RT, pD 1,85, aufgenommen bei 200 MHz, Standard TSP, Probe grün verfärbt

Das ^1H -NMR-Spektrum der Umsetzung in Abbildung 1.5 zeigt deutlich die 2 Signalsets der Protonen der 1-Methylcytosinliganden in Monomer **1b** und Dimer **2a**. Die Signale des Monomers **1b** liegen bei 7,59 ppm ($^3J(^1\text{H},^1\text{H}) = 7,4$ Hz) für das Dublett des H6- und bei 5,98 ppm ($^3J(^1\text{H},^1\text{H}) = 7,4$ Hz) für das Dublett des H5-Protons. Das Signal der dazugehörigen Methylgruppe wird bei 3,44 ppm detektiert.

Die Signale des Dimers **2a** sind zu denen des Monomers hochfeldverschoben. Das Dublett der beiden magnetisch äquivalenten H6 Protonen der beiden verbrückenden Liganden des Kopf-Schwanz-Dimers liegt bei 6,85 ppm ($^3J(^1\text{H},^1\text{H}) = 7,6$ Hz), das Dublett der H5 Protonen bei 5,67 ppm ($^3J(^1\text{H},^1\text{H}) = 7,6$ Hz). Die Hochfeldverschiebung der Signale der deprotonierten, zweifach metallkoordinierenden Cytosinatoliganden ist zu erwarten, da die Deprotonierung der $\text{N}(4)\text{H}_2$ -Gruppe eine höhere negative Ladungsdichte am Liganden verursacht, welche eine geringere Abschirmung der heteroaromatischen Ringprotonen

zur Folge hat. Dies sorgt eine Verschiebung der ^1H -NMR-Signale zu höherem Feld und wurde in der Vergangenheit auch bei strukturell ähnlichen Komplexen beobachtet.^[40-42]

Lässt man eine NMR-Probe von **1b** und **2a** bei Raumtemperatur 48 h altern, kann sowohl im Monomer als auch im Dimer ein Isotopenaustausch der H5 Protonen beobachtet werden:

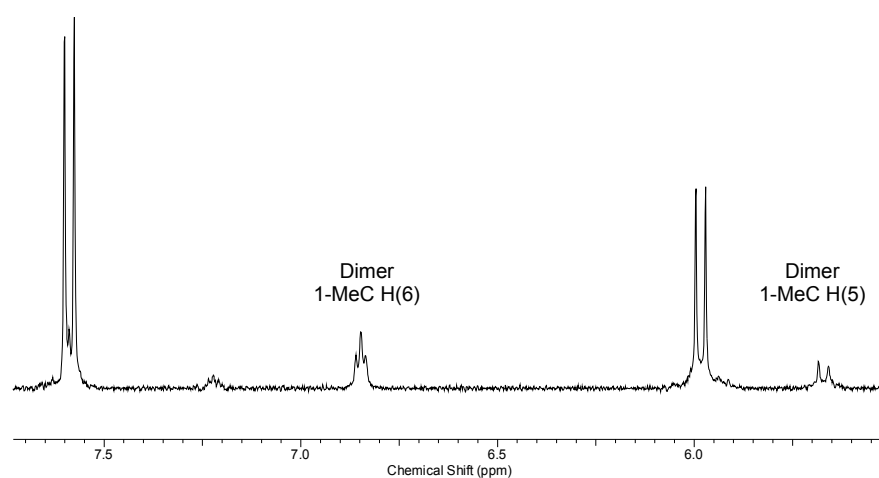


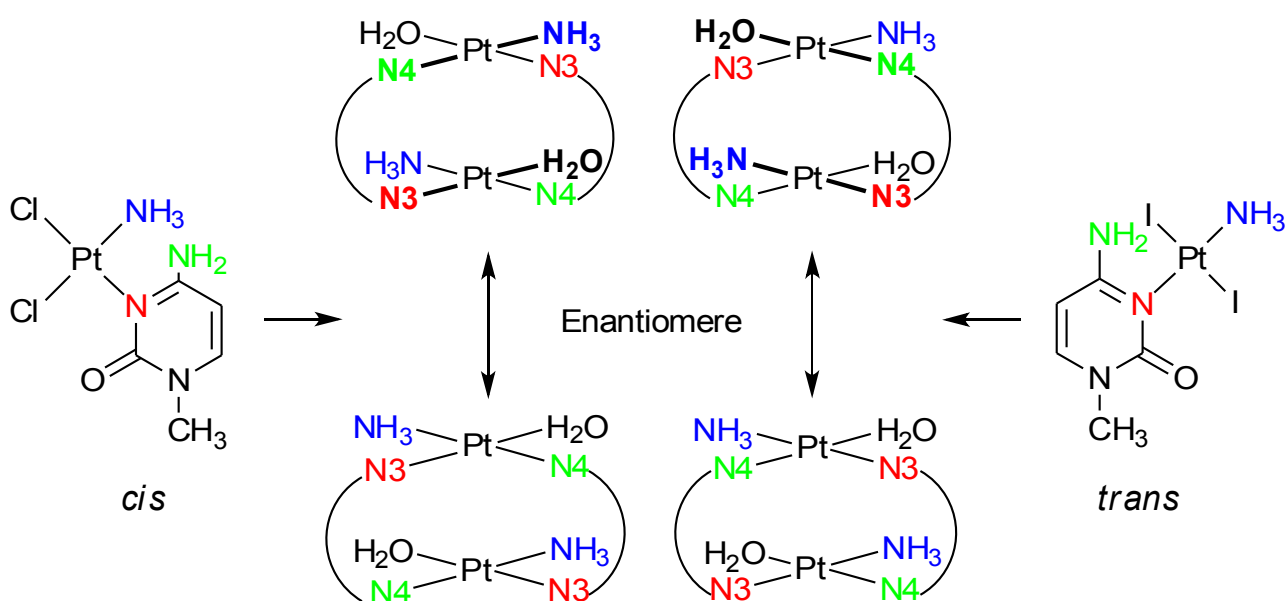
Abbildung 1.6: Gealterte Probe (48 h) der Reaktion von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** mit AgNO₃ in D₂O nach 4d, RT, pD 1,82, aufgenommen bei 200 MHz. Ausschnitt der Signale der Ringprotonen H6 und H5

Wie Abbildung 1.6 deutlich macht, zeigt sich der Isotopenaustausch der H5-Ringprotonen der verbrückenden 1-Methylcytosinliganden im Dimer durch die Abnahme der Intensität des H5-Signals und eine Aufspaltung des Signal des H6-Protons. Diese Aufspaltung wird hervorgerufen durch zwei verschiedene Kopplungsphänomene: Das Dublett, welches durch die 3J -Kopplung des H6- mit dem nicht-deuterierten H5-Proton verursacht wird, überlagert mit dem Singulett, welches eine Folge des Isotopenaustauschs an der H5-Position ist. Eine 3J -Kopplung ist hier nicht mehr möglich. Aus dieser Beobachtung kann geschlossen werden, dass C5-gebundene Protonen bei N3,N4-Verbrückung eine erhöhte Acidität aufweisen.

Altert die entsprechende Probe weiter bei Raumtemperatur verfärbt sie sich langsam grün. UV-Vis-Spektren dieses Vorgangs werden in Kapitel 4.1.3.4 vorgestellt. Durch die Verfärbung der Probe ist davon auszugehen, dass oligomere Strukturen ausgebildet werden, welche leicht durch Luftsauerstoff oxidiert werden können. Dieser Vorgang lässt

sich durch die Bildung von paramagnetischen Spezies nicht $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch verfolgen. Entstehende Signale werden durch die paramagnetischen Anteile bis zur Unkenntlichkeit verbreitert. Somit kann das breite Signal im Bereich von 7,2 ppm auch keiner diskreten Verbindung zugeordnet werden, sondern nur einer Gruppe von H6-Protonen von 1-MeC-Liganden, welche in oligomeren Strukturen koordiniert sind. Erfahrungsgemäß ist die Verbreiterung der H5-Signale so stark, die H5-Resonanzen nicht mehr detektiert werden können.^[43]

Eine Umsetzung zur Diaquaspezies ist sowohl vom *cis*- als auch vom *trans*-Isomer möglich. Die entstehenden Dimere unterscheiden sich in ihrem räumlichen Aufbau voneinander, wie Schema 1.3 deutlich macht:



Schema 1.3: Übersicht der Dimere, die bei der Umsetzung von *cis*- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **1a** (links) *trans*- $\text{PtI}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **6a** (rechts) mit AgNO_3 entstehen können

Wie aus Schema 1.3 ersichtlich wird, unterscheiden sich die vier Dimere in erster Linie durch die Aqua- bzw. Amminliganden, die in *trans*-Stellung zu den koordinierenden Stickstoffatomen N3- und N4 gebunden sind. Während ausgehend von der *cis*-Verbindung im Dimer ein Amminligand *trans* zu N4 steht und ein Aqualigand *trans* zu N3, ist es ausgehend vom *trans*- $\text{PtI}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **6a** genau Gegenteilig.

Ausgehend von diesen Überlegungen kann nun das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum betrachtet werden, um herauszufinden, ob und welchen Einfluss der unterschiedliche Aufbau der Dimere auf die chemische Verschiebung der Resonanzen der Diaquaspezies hat.

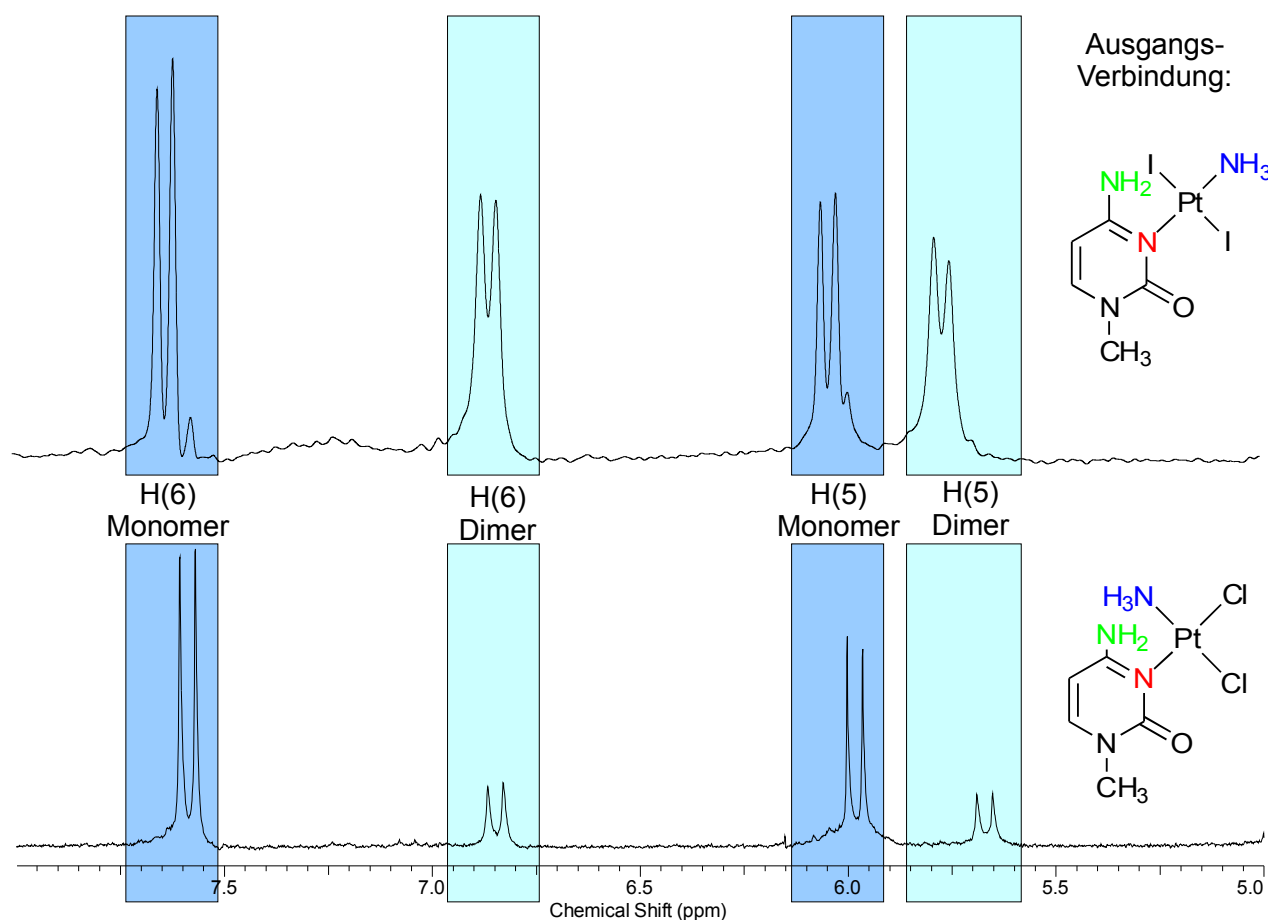


Abbildung 1.7: Vergleich der Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren der Umsetzung von *trans*- $\text{PtI}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **6a** (oben) und *cis*- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **1a** (unten) mit AgNO_3 in D_2O pD 1,9; Standard TSP, bei RT für 24 h im Bereich der heteroaromatischen Ringprotonen

Zusätzliche Signale wie sie im Fall des Monomers der *trans*-Diaquaspezies **6b** beobachtet werden, sind vermutlich auf einen leichten Silberunterschuss in der Umsetzung zurückzuführen. Hierdurch verbleiben Iodidoliganden gebunden am Platinzentrum. Diese Spezies verursacht eine neue Resonanz im ^1H -NMR-Spektrum. Darüber hinaus ist anzumerken, dass die Dimerbildung ausgeprägter ist, als sie ausgehend von der *cis*-Verbindung **1a** beobachtet wird.

Ein Vergleich der chemischen Verschiebungen der ^1H -NMR-Resonanzen der monomeren und dimeren Diaquaspezies ist in Tabelle 1.2 gegeben.

Tabelle 1.2: Chemische Verschiebungen (in ppm) der heteroaromatischen Ringprotonen den monomeren und dimeren Aquaspezies von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) und *trans*-Pt₂(NH₃)(1-MeC-N3)

Proton	<i>cis</i> -[Pt(NH ₃)(D ₂ O) ₂ (1-MeC-N3)] ²⁺ D ₂ O <i>trans</i> zu N3 NH ₃ <i>trans</i> zu N4	<i>trans</i> -[Pt(NH ₃)(D ₂ O) ₂ (1-MeC-N3)] ²⁺ NH ₃ <i>trans</i> zu N3 D ₂ O <i>trans</i> zu N4	Δ ppm
H6 (Monomer)	7,59	7,63	0,04
H6 (Dimer)	6,85	6,85	0
H5 (Monomer)	5,99	6,04	0,05
H5 (Dimer)	5,67	5,76	-0,09

Die Werte in Tabelle 1.2 zeigen, dass die größte Differenz für die chemischen Verschiebungen des Signals des H5-Protons im Kopf-Schwanz-Dimer zu beobachten ist. Wie bereits erwähnt unterscheiden sich die Dimere in erster Linie durch die *trans*-ständigen Liganden der 1-Methylcytosinatligenanden. Da der beobachtete Einfluss bei zusätzlicher N4-Koordination eintritt, kann man also annehmen, dass es sich hierbei um einen Einfluss des zu N4 *trans*-ständigen Liganden handelt. Dieser wirkt sich bis zur H5-Position aus, jedoch nicht mehr bis zu auf das C6-gebundenen Proton. Somit scheint also ein *trans*-ständig zur N4-Position gebundener Aqualigand stärker dazu in der Lage zu sein, eine Entschirmung am H5-Proton hervorzurufen, als ein Amminligand. Im Fall der Umsetzung von *trans*-Pt₂(NH₃)(1-MeC-N3), in dem *trans* zu N4 ein Aqualigand gebunden ist, ist das H5-Dimersignal stärker zu tiefem Feld verschoben. Betrachtet man die Elektronegativität der *trans*-ständig zu N4 gebundenen, koordinierenden Atome, also das Sauerstoffatom des Aqualiganden und den Stickstoff des Amminliganden, erscheint dies als „Faustregel“ sinnvoll. Sauerstoff ist elektronegativer als Stickstoff (X = 3,50 bei Sauerstoff zu X = 3,07 bei Stickstoff)^[44] und ist somit eher in der Lage, Elektronendichte zu abstrahieren und die beobachteten Effekte, wie eine Entschirmung am *trans*-ständigen, deprotonierten Liganden, zu verursachen. Bemerkenswert ist hierbei, dass dieser Effekt sich offensichtlich weitreichend im Molekül bemerkbar macht.

Während bisher die Abstraktion der Halogenidoliganden in wässrigem Milieu ohne Korrektur des pH/pD vorgenommen und untersucht wurde, ist es auch von Interesse zu sehen, welchen Einfluss eine Änderung des pH/pD-Wertes auf die gebildeten Produkte nehmen kann.

4.1.3.2 pH-Einfluss auf die Dimerbildung: μ -OH-Verbrückung

In allen bisher beschriebenen Umsetzungen von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** mit Silbersalzen wurde der pH/pD-Wert während der Reaktion nicht korrigiert. Im Fall der Umsetzung von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) liegt die Dimerausbeute bei maximal 30%. Da bei höherem pH ist eine Deprotonierung der exocyclischen N(4)H₂-Gruppe einfacher ist, sollten bei einer pH-Erhöhung verbrückte, dinucleare Produkte in höheren Ausbeuten gebildet werden. Somit erscheint es sinnvoll, den pH-Wert, welcher während der Umsetzung stetig bis in den sauren Bereich (pD ca. 1,9) abfällt, zu höheren Werten zu ändern. Um zu untersuchen, ob dies einen positiven Einfluss auf die Dimerausbeute hat, wird die Umsetzung bei pD 6 durchgeführt und ¹H-NMR-spektroskopisch verfolgt.

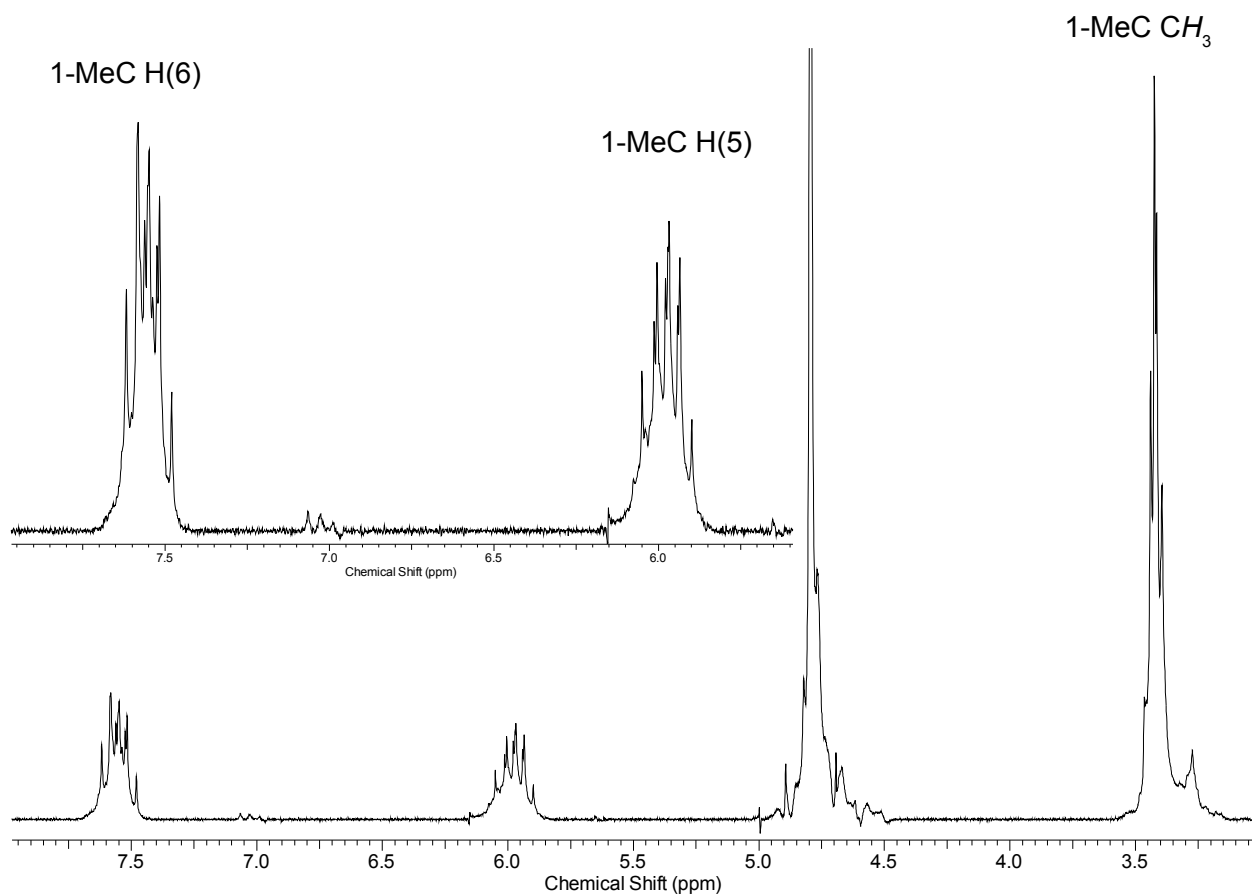


Abbildung 1.9: ¹H-NMR-Spektrum der Umsetzung von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** mit 2 eq. AgNO₃ in D₂O bei RT, pD 6, aufgenommen bei 200 MHz, Standard TSP

Betrachtet man Abbildung 1.9. erkennt man deutliche Unterschied zur Umsetzung ohne Korrektur des pD-Wertes.

- Im Vergleich zur Umsetzung im Sauren bildet sich der Dimer in vernachlässigbar kleinen Anteilen. Die Resonanz bei 7,05 ppm könnte einer Spezies zugeordnet werden, welche entweder nur einen N3,N4-verbrückenden Liganden aufweist, oder neben einer N3,N4-Verbrückung eines 1-MeC-Liganden zusätzlich hydroxidoverbrückt ist.
- Die Resonanzen der monomeren Diaquaspezies $cis-[Pt(NH_3)(H_2O)_2(1-MeC-N3)]^{2+}$ **1b** entsprechen nicht mehr einer einzigen, diskreten Spezies, sondern zeigen die Anwesenheit mehrerer Spezies, deren Signale sich aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit im selben Verschiebungsbereich überlagern. Dies zeigt sich anhand der H5- und H6-Protonen der koordinierenden 1-Methylcytosinliganden.

Auffällig hierbei ist, dass es unerheblich ist, ob der pD-Wert direkt zu Beginn der Umsetzung korrigiert und im entsprechenden Bereich gehalten wird (siehe Abb. 1.9), oder ob die Umsetzung zunächst unter Absinken des pD-Wertes verläuft und eine Korrektur von ca. 1,9 auf einen Wert von ca. 6 anschließend erfolgt.

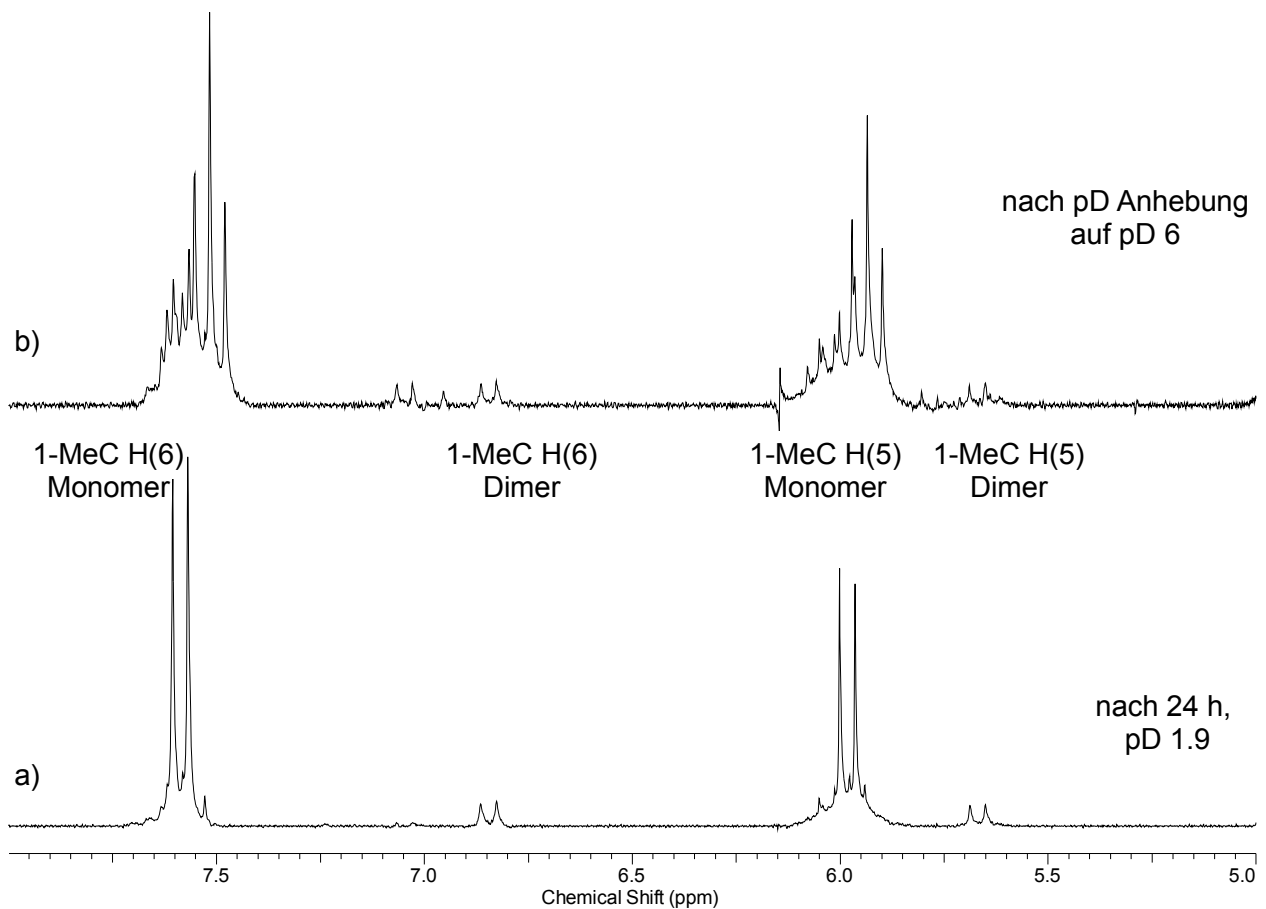


Abbildung 1.10: ^1H -NMR-Spektrum der Umsetzung von $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **1a** mit 2 eq. AgNO_3 in D_2O bei RT, Standard TSP a) ohne Veränderung des pD-Wertes bei pD 1,9 und b) dieselbe Probe nach Anhebung des pD-Wertes auf pD 6, aufgenommen bei 200 MHz. Ausschnitt der Resonanzen der heteroaromatischen Ringprotonen

Wie in Abbildung 1.10. zu erkennen ist, bilden sich bei der Umsetzung mit absinkendem pD-Wert zunächst, wie in Kapitel 4.2.3.1. beschrieben, die Diaquaspezies **1b** und **2a**. Wird der pD-Wert anschließend auf einen Wert von 6 durch Zugabe von 1 M NaOD erhöht, weist das direkt im Anschluss aufgenommene Spektrum große Ähnlichkeiten mit dem in Abbildung 1.10 auf. Es zeigen sich im Verschiebungsbereich der heteroaromatischen Ringprotonen des 1-Methylcytosinliganden eine Vielzahl von Signalsets, welche überlappen. Ein Unterschied besteht im Bereich der ^1H -NMR-Signale der dimeren Strukturen. Während sich bei direkter pD-Anhebung (Abb 1.9) keine Signale hochfeldverschoben zu denen der monomeren Diaquaspezies bilden, wie sie für Kopf-Schwanz-verbrückte Dimere beobachtet werden,^[13] können sich diese Strukturen ohne pD-Korrektur (Abb 1. 10a) zunächst ausbilden. Nach der Änderung des pD-Wertes der Lösung sind sie weiterhin detektierbar. Zudem entstehen zwei neue Signalsets im Bereich

von 6,9 bis 7,2 ppm für das H6-Proton bzw. 5,6 bis 5,9 ppm für das H5-Proton. Eine Integration relativ zu den Signalsets der monomeren Diaquaspezies ergibt, dass der Anteil dimerer Strukturen in Lösung insgesamt unverändert bleibt. Bei den neu entstandenen Spezies könnte es sich um dinucleare Komplexe handeln, die neben einer einfachen 1-Methylcytosinoverbrückung eine zusätzliche Hydroxidoverbrückung aufweisen.

Es ist nun zu klären, um welche Spezies es sich in Lösung unter den genannten Bedingungen handeln könnte, welche für die stark überlagernden Hauptsignale verantwortlich sind. Von den hydrolysierten Spezies des Cisplatin ist seit langer Zeit bekannt, dass sie dazu neigen, in wässriger Lösung bei einem pH-Wert von ca. 6 μ -OH-verbrückte Spezies auszubilden. Hierbei sind Verbindungen strukturell aufgeklärt, die sowohl endständige OH-Gruppen, als auch verbrückte Spezies mit einer, zwei, oder drei μ -OH-Gruppen aufweisen.^[28] Zudem sind Komplexe mit Pt(en)-Einheiten bekannt, bei denen es zu einer vierfachen μ -OH-Verbrückung kommt (en = Ethylendiamin). Alle diese Verbindungen haben die Gemeinsamkeit, dass sich die μ -OH-verbrückten Spezies in einem pH-Bereich von 5,8^[45] und 6,45^[46] bilden. Dies entspricht in etwa dem Bereich, in dem die Umsetzungen von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) mit AgNO₃ vorgenommen werden. Daraus folgt, dass es sich bei den neu gebildeten Verbindungen um μ -OH-verbrückte Spezies der Aquaspezies *cis*-[Pt(H₂O)₂(NH₃)(1-MeC-N3)]²⁺ handelt. Hydroxidoverbrückte Derivate des Cisplatin sind deshalb von großem Interesse, weil sie bei Mäusen eine erhöhte Neurotoxizität zeigen.^[47] Sie stehen somit im Verdacht, als Hydrolyseprodukte des Cisplatin in der Zelle einen Anteil an der nicht gewünschten Toxizität des Cytostatikums zu haben. Da die Verbindung *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) auch auf ihre Antitumoraktivität hin getestet werden soll, ist es somit von Interesse, die Bildung von potentiell toxischen Spezies in wässriger Lösung genauer zu untersuchen.

Im vorliegenden Fall der Umsetzung von **1a** zu den Aquaspezies bei pH 6 gibt es eine Vielzahl von analogen Strukturen, welche sich in Lösung bilden könnten:

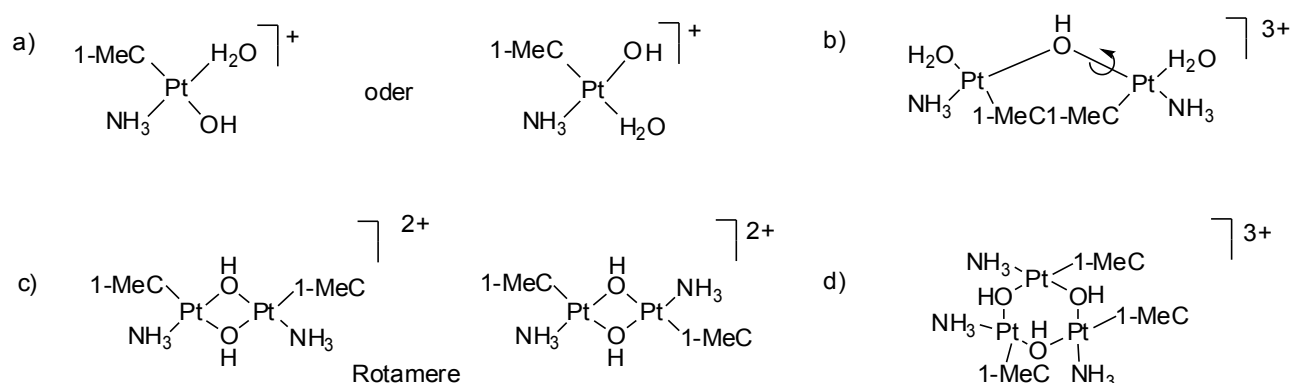


Abbildung 1.11: Mögliche μ -OH-verbrückte Strukturen ausgehend von den Diaquaspezies **1b** und **2a**

Wie in Abbildung 1.11. zu erkennen ist, gibt es bei den möglichen Reaktionsprodukten eine große strukturelle Vielfalt, welche sich auch in der Komplexität der resultierenden ^1H -NMR-Spektren widerspiegelt. Da die Untersuchungen bei einem pH von ca. 6 aufgenommen werden, ist davon auszugehen, dass nicht alle Aqualiganden deprotoniert vorliegen: Die pK_S -Werte von $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ betragen zum Vergleich 5,5 für die Deprotonierung des ersten und 7,3 für die Deprotonierung des zweiten Aqualiganden.^[48] Die pK_S -Werte der Aqualiganden von **1b** sollten in einem sehr ähnlichen Bereich liegen. Bei pH 6 sollte also zumindest einer der beiden Aqualiganden protoniert vorliegen. Somit besteht die Möglichkeit, durch Deprotonierung eines koordinierten Wassermoleküls in $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)(\text{H}_2\text{O})_2(1\text{-MeC-N3})]^{2+}$ **1b** gegen einen OH^- -Liganden ein OH-Derivat der Diaquaspezies zu erhalten (Abb 1.11 a)). Ein ähnlicher Platin(II)-Komplex mit 1-Methylcytosin ist bereits bekannt und strukturell aufgeklärt.^[49] Hierbei ist an Stelle des verbleibenden Aqua-Liganden ein weiterer Amminligand gebunden.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, eine einfache μ -OH-Verbrückung zu erhalten (Abb 1.11 b)). Hierbei ist eine freie Rotation um die Pt-O-Bindungen gegeben. Entsprechende Rotamere würden vermutlich zusätzliche ^1H -NMR-Resonanzen hervorrufen. In 1.11. c) sind zweifach hydroxidoverbrückte Spezies zu sehen, wie sie für Cisplatin bekannt sind.^[50] Hierbei ist eine Strukturaufklärung bzw. Unterscheidung der beiden unterschiedlichen Isomeren mittels eindimensionaler ^1H -NMR-Spektroskopie vermutlich nicht möglich, da sich die koordinierten 1-Methylcytosinliganden in ihrer chemischen Umgebung, bzw. ihren Bindungsverhältnissen nicht voneinander unterscheiden.

Da es sich bei $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **1a** nicht nur um ein Derivat des Picoplatin handelt, sondern auch eine große strukturelle Ähnlichkeit zum Cisplatin gegeben ist, erscheint auch die Bildung einer cyclischen Spezies (Abb. 1.11 d), wie sie ausgehend von Cisplatin gebildet wird, sinnvoll.^[51]

Ein Vergleich mit dem strukturell ähnlichen Komplex $\text{cis-}[\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3})]^+$ bzw. seiner Aquaspezies $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})(1\text{-MeC-N3})]^{2+}$, welche in wässriger Lösung abhängig vom pH-Wert mit der Hydroxidospezies $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3})(\text{OH})]^+$ im Gleichgewicht steht, zeigt, dass alle zu erwartenden ^1H -NMR-Resonanzen in einem ähnlichen chemischen Verschiebungsbereich zu detektieren sind.^[52] Dieser Bereich liegt mit 7,63 ppm für das H6-Proton und 6,03 ppm für das H5-Proton in gut übereinstimmender Nähe zu den hier beobachteten chemischen Verschiebungen. Des Weiteren liegen für die Verbindung $\text{cis-}[(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3})\text{Pt}(\mu\text{-OH})\text{Pt}(1\text{-MeC-N3})(\text{NH}_3)_2]^{3+}$ ^1H -NMR-spektroskopische Daten vor, bei denen das Signal des H6-Protons eine chemische Verschiebung von 7,64 ppm zeigt. Das Signal des H5-Protons wird bei 6,01 ppm detektiert.^[53] Auch diese Werte liegen in guter Übereinstimmung mit den bei der Umsetzung von $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **1a** mit AgNO_3 bei pH 6 aufgenommenen

Spektren und stützen die Hypothese, dass es sich um hydroxidoverbrückte Spezies handelt.

Alle in Abbildung 1.11. gezeigten Strukturvorschläge haben die Gemeinsamkeit, dass sich die chemische Umgebung der 1-Methylcytosinliganden, deren $^1\text{H-NMR}$ -Signale untersucht werden, nicht stark unterscheidet. Somit sind für alle Komplexe $^1\text{H-NMR}$ -Signale in einem ähnlichen Verschiebungsbereich zu erwarten. Es können also mit den vorliegenden Daten zunächst keine möglichen Produktstrukturen ausgeschlossen oder nachgewiesen werden.

Eine Möglichkeit, genauere Ergebnisse über die Zusammensetzung der Reaktionsprodukte in Lösung zu erhalten, ist die konzentrationsabhängige $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie. Hierbei wird die Umsetzung von *cis*- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **1a** mit 2 Äquivalenten AgNO_3 in wässriger Lösung bei pD 6 in Reaktionsansätzen unterschiedlicher Konzentration untersucht. Während die Umsetzung, gezeigt in Abb. 1.9, bei einer Platinkomplexkonzentration von 0,02 mmol abläuft, werden zusätzlich Reaktionen mit 0,1 mmol und 0,005 mmol Platinverbindung unter ansonsten exakt gleichen Reaktionsbedingungen $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch verfolgt. Generell wäre bei dieser Umsetzung zu erwarten, dass sich bei niedrigen Konzentrationen bevorzugt Komplexe bilden, die denen aus Abbildung 1.11. a) und b) entsprechen, während bei höheren Konzentrationen größere Aggregate, wie sie in Abbildung 1.11. c) und d) gezeigt sind, gebildet werden. Entsprechende Vergleichsspektren aus Umsetzungen bei höheren bzw. niedrigeren Platinkonzentrationen könnten also genutzt werden, um eine Signalzuordnung vorzunehmen.

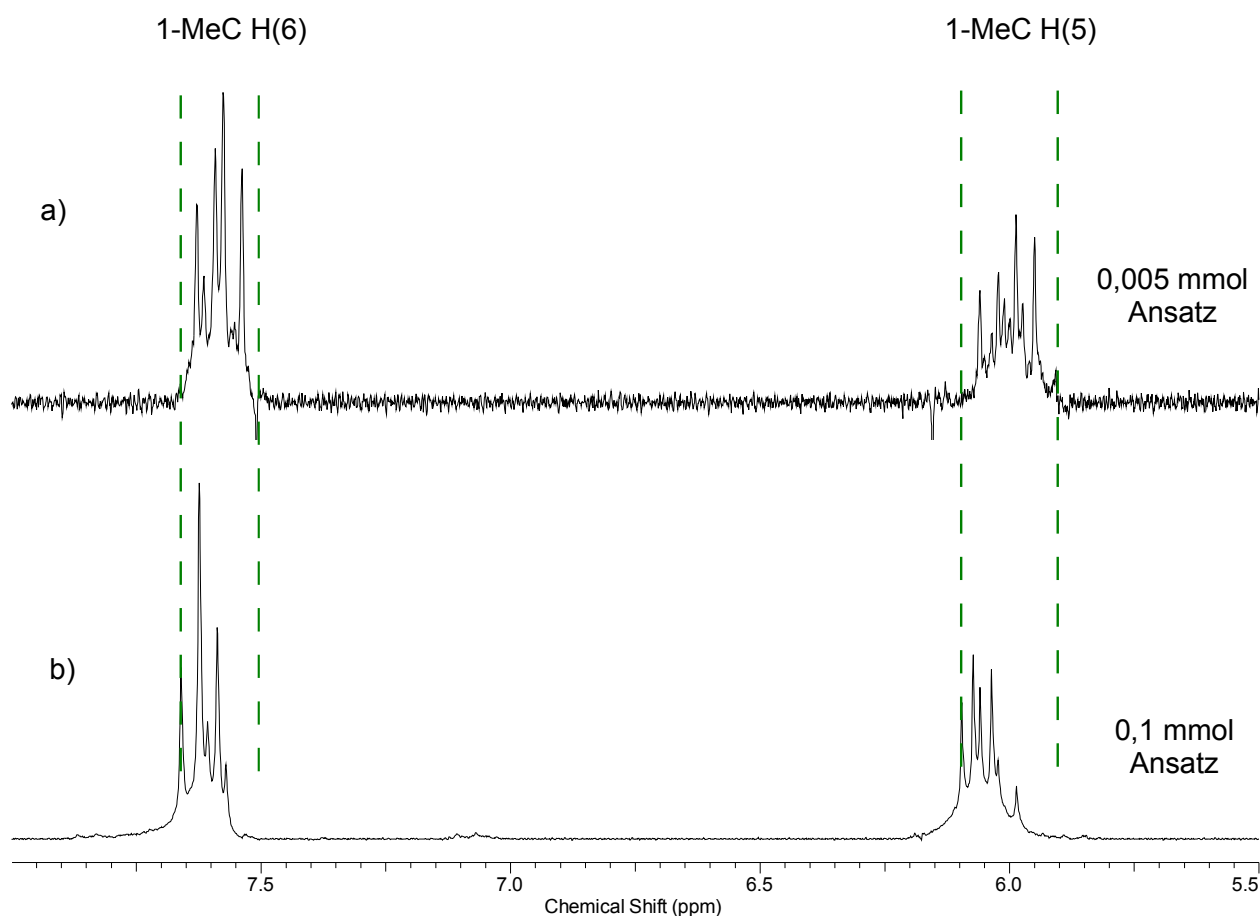


Abbildung 1.12: ^1H -NMR-Spektren der Umsetzung von $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N}3)$ **1a** mit 2 eq. AgNO_3 in D_2O , RT bei pD 6 a) mit einer Konzentration von $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N}3)$ von 0,005 mmol b) mit einer Konzentration von $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N}3)$ von 0,1 mmol, aufgenommen bei 200 MHz. Ausschnitt der Resonanzen der heteroaromatischen Ringprotonen

Wie in Abbildung 1.12 zu erkennen ist, bilden sich bei deutlich höheren bzw. niedrigeren Platinkomplexkonzentrationen keine Hauptprodukte, die eine Signalzuordnung ermöglichen. Generell lässt sich sagen, dass bei einer Umsetzung mit einer höheren Konzentration an Platin-Diaquaspezies eine geringfügige Verschiebung der ^1H -NMR-Signale zu tieferem Feld zu beobachten ist. Bei beiden Umsetzungen können im Bereich der heteroaromatischen Ringprotonen mindestens 3 Signalsets von koordinierten 1-Methylcytosinliganden detektiert werden. Die Signale liegen mit einer chemischen Verschiebung von ca. 7,63 bis 7,54 ppm für die H6- und 5,95 bis 6,06 ppm für die H5-Protonen bei niedriger Konzentration in einem Bereich, wie sie auch für Diaquaspezies ohne $\mu\text{-OH}$ -Verbrückung (siehe Kap. 4.1.3 und 4.2.3) beobachtet werden. Ebenso verhält es sich für die Resonanzen bei der höheren Platinkomplexkonzentration. Die Signale liegen mit 7,57 bis 7,66 ppm für die H6- und 5,99 und 6,10 ppm für die H5-Protonen zwar

um ca. 0,03 ppm tieffeldverschoben, aber jedoch weiterhin in einem für Platin-Aqua-Komplexe typischen Bereich. Da jedoch in beiden Spektren, wie bereits erwähnt, kein dominierendes Hauptprodukt ausgemacht werden kann, liefert auch dieser Ansatz keine Möglichkeit, eine Aussage über die Strukturen der gebildeten Produkte zu liefern. Da bis zum jetzigen Zeitpunkt Kristallisationsversuche und Massenspektrometrie keine Ergebnisse zeigten, lässt sich nur feststellen, dass sich bei der Umsetzung von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** mit Silbersalzen in wässriger Lösung bei pD 6 nicht, wie erwartet, ein höherer Anteil an dimeren Diaquakomplexen bildet, sondern dass sich vermutlich hydroxidoverbrückte Spezies bilden, wie es ausgehend von Cisplatin unter ähnlichen Reaktionsbedingungen der Fall ist.

4.1.3.3 Massenspektrometrie von Diaquaspezies der Verbindung *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) im Vergleich mit *cis*-[(NH₃)₂Pt(1-MeU-N3,O4)]₂(NO₃)₂

Um ein genaueres Verständnis der in wässriger Lösung gebildeten Aggregate der Aquaspezies *cis*-[Pt(H₂O)₂(NH₃)(1-MeC-N3)]²⁺ zu erhalten, ist die Massenspektrometrie eine geeignete Technik. Da bereits partiell oxidierte und damit paramagnetische Spezies nicht ¹H-NMR-spektroskopisch detektiert werden können, und durch die Überlagerung von Signalen der Vielzahl an gebildeten Verbindungen insbesondere in gealterten Proben sehr komplexe ¹H-NMR-Spektren entstehen, bietet die Massenspektrometrie eine gute und sinnvolle Erweiterung der bisher vorgenommenen Untersuchungen. Da auch die Massenspektren der Verbindung *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** nach kurzer Zeit in Anschluss an die Abstraktion der Chloridoliganden mittels AgNO₃ eine Vielzahl an detektierbaren Peaks zeigen (siehe Abbildung 1.13), ist es im ersten Schritt naheliegend, die unter gleichen Bedingungen aufgenommenen Spektren einer bereits im Festkörper vollständig charakterisierten^[54] und strukturell verwandten Vergleichssubstanz zu betrachten.

Bei der gewählten Vergleichsverbindung handelt es sich um den Kopf-Kopf-Dimer *cis*-[(NH₃)₂Pt(1-MeU-N3,O4)]₂(NO₃)₂, in dessen Struktur jeweils zwei 1-Methyluracilatoliganden zwei Pt(II)-Metallzentren miteinander verbrücken (Abb. 1.14). Der Kopf-Kopf-Dimer ist in der Lage, über drei potentiell denkbare Verknüpfungsmodi^[33] vierkernige (a, b) Pt(II)-Tetramere oder Pt(II)-Polymere (c) auszubilden. Die drei möglichen Anordnungen der Dimere unterscheiden sich hierbei insbesondere in Art und Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungen, welche zum Zusammenhalt der dimeren Untereinheiten beitragen.

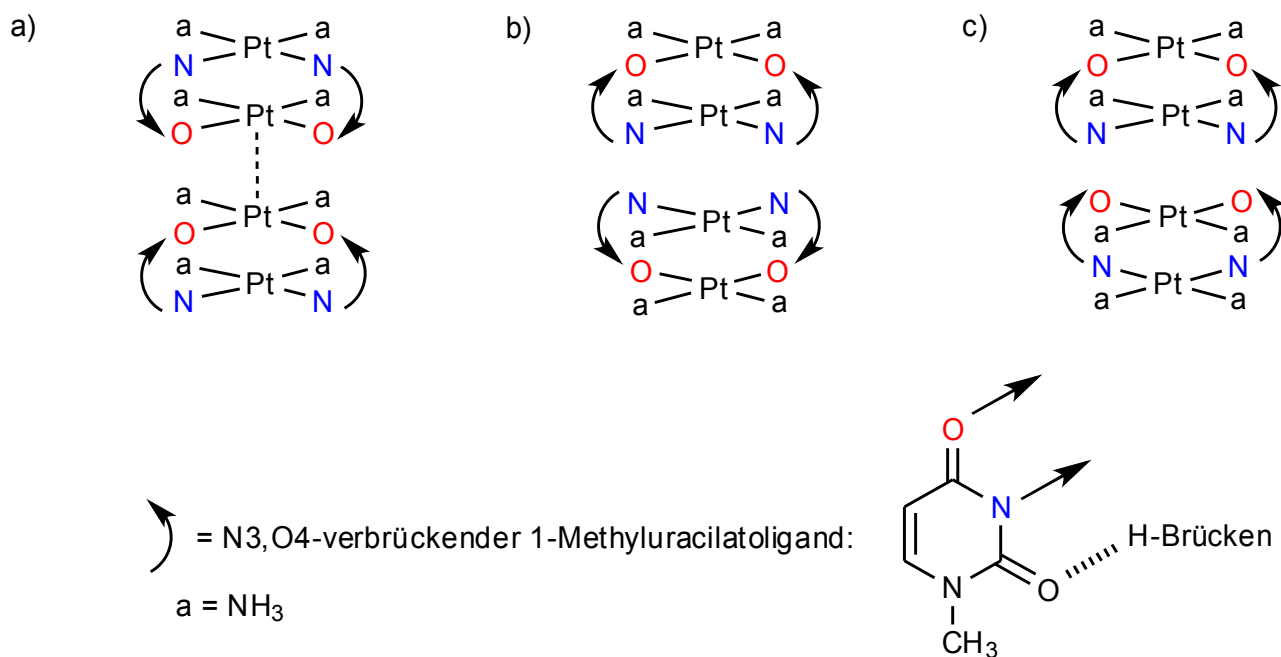


Abbildung 1.14: Schematische Darstellung der möglichen Verknüpfungen des *h,h*-Dimers zum Tetramer (a, b) bzw. Oligomer (c): a) Centrosymmetrisch mit benachbarter O4-Koordination^[31] b) Centrosymmetrisch mit benachbarter N3-Koordination^[32] c) N3- und O4-Koordination benachbart.^[33] In allen Fällen spielen intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen O4- und Amminliganden bzw. O2- und NH₃-Liganden wichtige Rollen in den jeweiligen Assoziationsmustern.

Während in der in Abbildungsteil a) gezeigten Anordnung sowohl Wasserstoffbrücken zwischen Amminliganden und Pt-kordinierenden Sauerstoffatomen ausgebildet werden, als auch durch den kurzen Pt-Pt-Abstand intermetallische Wechselwirkungen stattfinden können, sind bei den in den Abbildungsteilen b) und c) nur Wasserstoffbrücken für die Verbrückung der Dimere verantwortlich. Im Falle der Anordnung von 1.14 b) liegen insgesamt vier Wasserstoffbrücken zwischen den Amminliganden und vier nicht koordinierenden Sauerstoffatomen vor, in der in 1.14 c) gezeigten Anordnung sind es lediglich zwei H-Brücken zwischen Amminliganden eines Dimers und zwei nicht koordinierenden O2-Sauerstoffatomen des jeweils benachbarten Dimers. Diese drei Bindungsmuster werden im folgenden auch in der Diskussion der Wechselwirkungen innerhalb von trimeren Komplexen, bestehend aus einem Kopf-Kopf-Dimer und einer weiteren Pt(II)-Einheit Verwendung finden.

Tetramere Strukturen des *h,h*-Dimers mit 1-Methyluracil können entweder gezielt durch Oxidation des Dimers mit HNO₃ oder auch durch bloße Lagerung in Anwesenheit von Luftsauerstoff aufgebaut werden. Das hierbei entstehende „Platin-Blau“ mit einer mittleren

Oxidationsstufe von 2,25 konnte sowohl röntgenkristallographisch charakterisiert als auch in Lösung genauer untersucht werden.^[54]

¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen der Alterung von wässrigen Lösungen des *h,h*-Dimers zeigen, dass sich neben dem Hauptsignal des Dimers, welches im ¹H-NMR aufgrund chemische Äquivalenz nicht vom Tetramer zu unterscheiden ist, weitere Signalsets detektieren lassen. Ein Spektrum, welches direkt nach Auflösen des Feststoffs in D₂O aufgenommen wird, zeigt sich wie folgt:

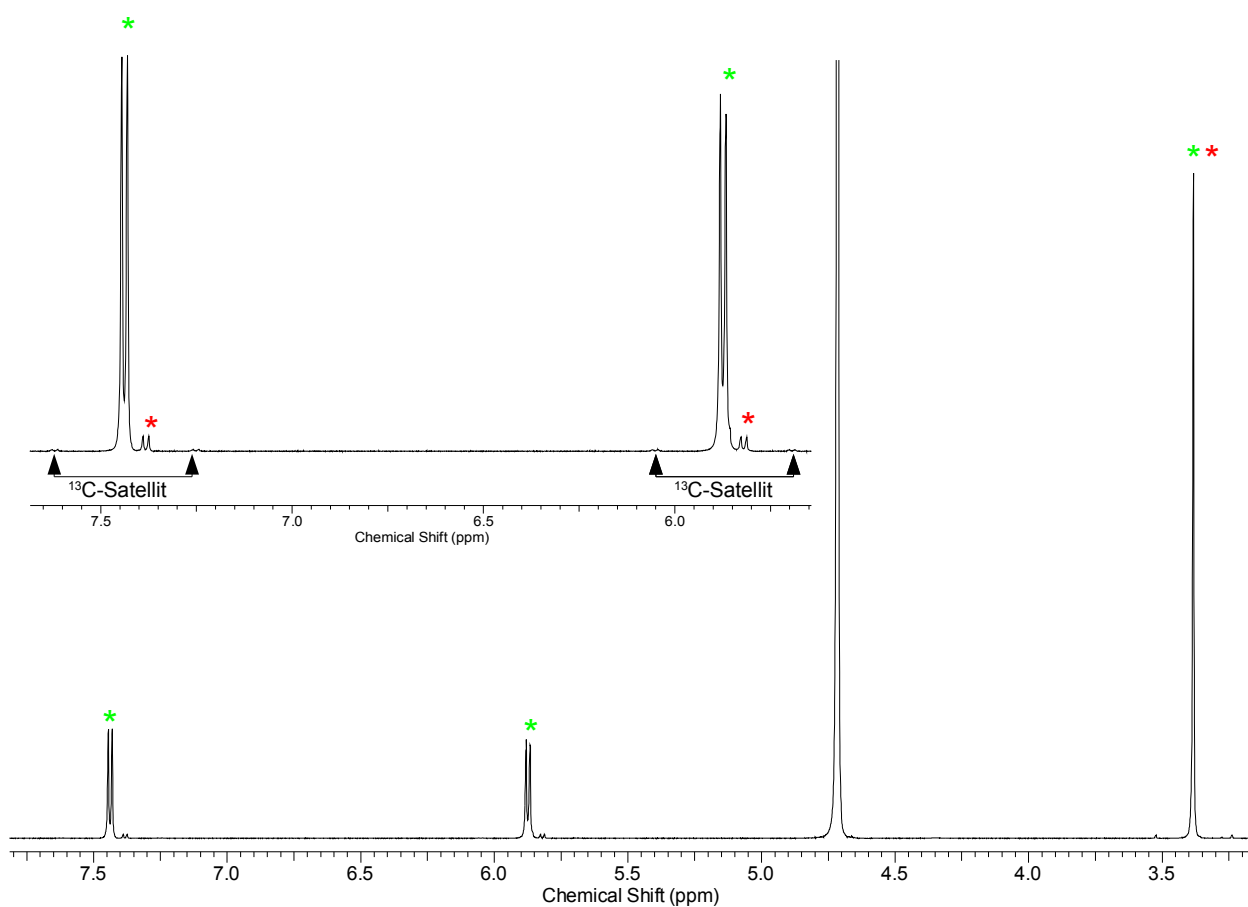


Abbildung 1. 15: ¹H-NMR-Spektren von *cis*-[(NH₃)₂Pt(1-MeU-N₃,O₄)]₂(NO₃)₂ in D₂O, RT bei pD 6,35, Standard TSP, aufgenommen direkt nach Auflösen des Feststoffs, Probe grün verfärbt; 500 MHz

Generell haben alle Proben, welche ¹H-NMR-spektroskopisch oder massenspektrometrisch untersucht werden, eine gleiche Konzentration von Platinkomplexen von 0,02 mmol/ml. Hierdurch können Konzentrationseinflüsse auf die Bildung bestimmter Spezies ausgeschlossen werden und eine bessere Vergleichbarkeit der Proben ist gegeben. Zudem ist es beim Vergleich von NMR- und MS-Daten wichtig zu

beachten, dass relative Intensitäten von Signalen in Lösung nicht notwendigerweise mit denen von relativen Intensitäten im MS korrelieren müssen.

Betrachtet man das Spektrum in 1.15 fällt auf, dass mehrere Signalsets für koordinierende 1-MeU-Liganden detektiert werden. Hierbei handelt es sich um die Resonanzen des Dimers (mit * markiert) mit einer chemischen Verschiebung von 7,44 ppm für das Dublett der H6-Protonen mit ^{13}C -Satelliten bei 7,62 und 7,25 ppm und einer Kopplungskonstante von ca. 90 Hz. Die Resonanz der H5-Protonen wird bei 5,87 ppm detektiert (^{13}C -Satelliten mit $J = 90$ Hz), das der Methylprotonen bei 3,38 ppm (^{13}C -Satelliten mit $J = 90$ Hz). Ein zweites Signalset (mit * markiert) zeigte ein Dublett für das H6-Proton bei 7,38 ppm, eines für das H5-Protonen bei 5,82 ppm und ein Singulett für die Methylprotonen bei 3,37 ppm. Aus der Vergrößerung zeigt sich, dass sich zusätzlich zu * ein zweites Signalset gleicher Intensität in Überlagerung mit * bildet (ca. 5,87 ppm für H5). 2D-NMR-spektroskopische Untersuchungen der gealterten Probe nach 65 d liefern weitere Informationen. So zeigt sich im DOSY-Spektrum, dass es sich bei * um die Signale einer dinuclearen Verbindung handelt (Spektrum siehe Anhang). Der für * ermittelte Diffusionskoeffizient liegt mit $5,24 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ nahezu identisch zu dem des strukturell aufgeklärten *h,h*-Dimers ($5,23 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-10}$). Der *h,t*-Dimer kann hierbei aufgrund der chemischen Verschiebung der detektierten Signale als Strukturvorschlag für * ausgeschlossen werden.^[30,55] Da jedoch wie erwähnt anzunehmen ist, dass * aus zwei zueinander gehörigen Resonanzen besteht, bieten sich zwei mögliche Strukturen an: Der erste Strukturvorschlag ist hierbei ein N3-O4 und N3-O2 verbrückter Dimer als Verbindungsisomer. In dieser Anordnung der beiden verbrückenden Liganden mit Metallkoordination über unterschiedliche Donoratome sind unterschiedliche chemische Verschiebungen der ^1H -NMR-Signale der heteroaromatischen Ringprotonen zu erwarten. Der Strukturvorschlag erscheint insbesondere im Hinblick darauf sinnvoll, daß für die Ausgangsverbindung sowohl die *h,h*- als auch die *h,t*-Form im Festkörper charakterisiert worden sind.^[55] Eine weitere Möglichkeit für die Struktur von * ist ein einfach verbrückter Dimer. Diese Struktur, bei der einer der beiden 1-MeU-Liganden einfach über N3 an eines der beiden Platinzentren koordiniert, sollte im ^1H -NMR-Spektrum auch zwei Signalsets verursachen.

Lässt man die Probe deren Spektrum in 1.15 gezeigt ist, altern, kann nach 25 d folgendes Spektrum aufgenommen werden:

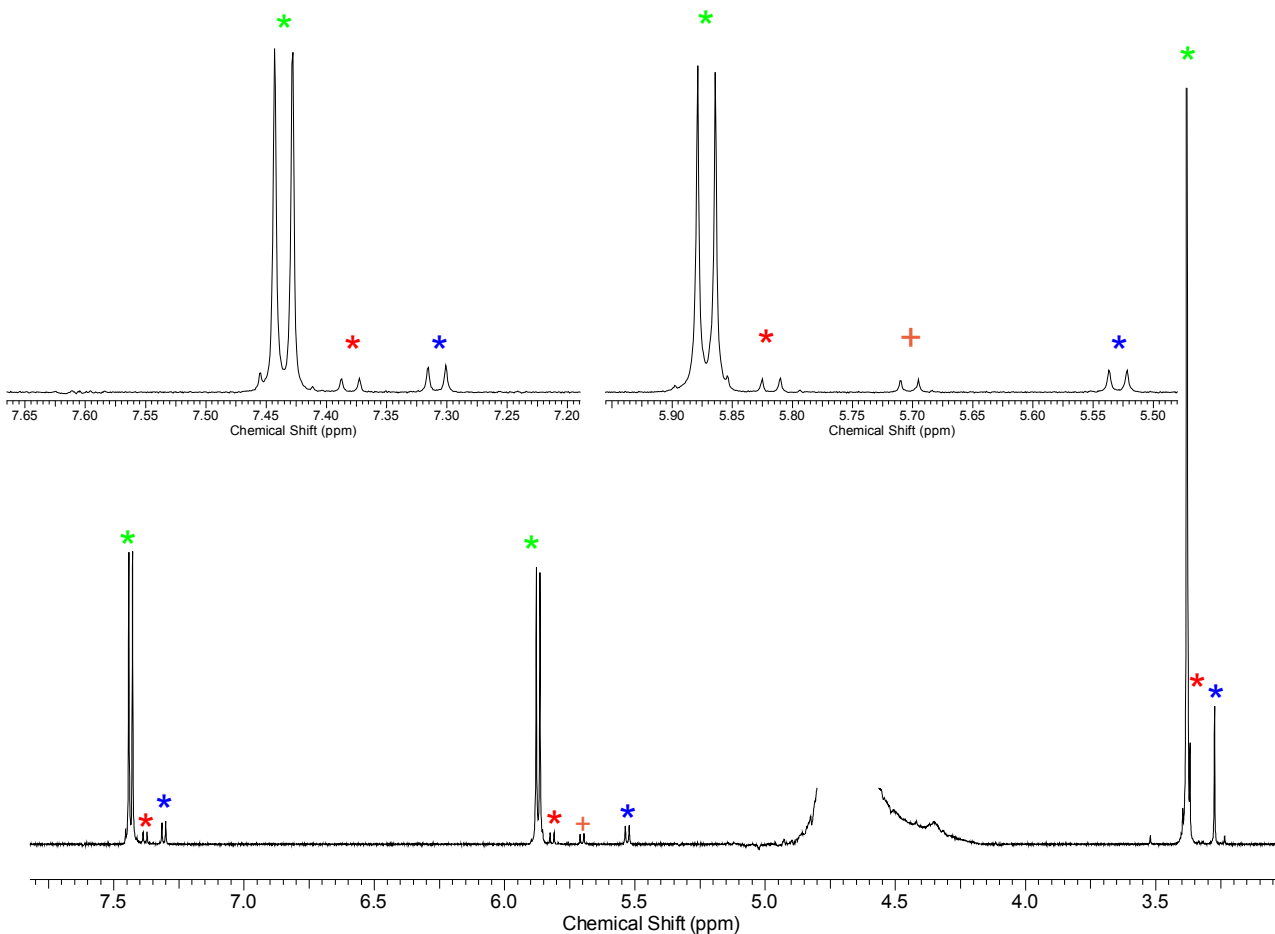


Abbildung 1.16: ^1H -NMR-Spektren von $\text{cis}-[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(1\text{-MeU-}N3,O4)]_2(\text{NO}_3)_2$ in D_2O , RT bei pD 4,39, Standard TSP, aufgenommen nach 25 d, Probe blau verfärbt; 500 MHz

Im Spektrum in Abbildung 1.16 ist zu erkennen, dass sich im zeitlichen Verlauf neue Resonanzen (*) gebildet haben, welche mit dem Signal des H6-Protons bei 7,31 ppm, dem des H5-Protons bei 5,53 ppm und dem der Methylprotonen bei 3,28 ppm der Verbindung $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeU})_2$ zugeordnet werden können. Es zeigt sich also im ^1H -NMR-Spektrum, dass die Bildung des Dimers aus der Diaquaspezies des Cisplatins $\text{cis}-[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O}_2)]^{2+}$ und $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeU})_2$ reversibel verläuft. Da die Intensität der Resonanzen von $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeU})_2$ im zeitliche Verlauf zunimmt, kann geschlossen werden, dass es sich nicht um eine Verunreinigung der Probe mit dieser Verbindung handelt, sondern dass sie mit der Zeit gebildet wird. Das Absinken des pH-Wertes gealterter Probelösungen kann somit durch das Entstehen der Aquaspezies $\text{cis}-[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O}_2)]^{2+}$ erklärt werden ($\text{p}K_{\text{S}}$ ca. 5,5^[48]). Die Protonen der Aqualiganden sind acid und senken somit den pH-Wert der Probe ab. Amminliganden, welche nachweislich gleichzeitig in Lösung abgespalten werden, verursachen in Konkurrenz zur Bildung der Aquaspezies keine messbare Veränderung des pH-Wertes der Probe. Wie bereits erwähnt, kann für * eine einfach verbrückte Spezies

angenommen werden, bei der einer der beiden 1-MeU-Liganden monofunktional gebunden ist. Ein solcher Komplex wäre als sinnvolles Zwischenprodukt bei der teilweisen Dissoziation des *h,h*-Dimers, wie sie hier beschrieben wird, anzunehmen. Neben den Resonanzen von *cis*-Pt(NH₃)₂(1-MeU)₂ wird das Signal eines H5-Protons eines koordinierten 1-Methyluracils bei 5,70 ppm detektiert (+). Das COSY-Spektrum zeigt, dass zu dem beobachteten Signal des H5 Protons ein Dublett bei 7,45 ppm eine H6-Protons, sowie ein Singulett einer Methylgruppe bei 3,37 ppm korrelieren. Das DOSY-Experiment ermittelt einen Diffusionskoeffizienten von $6,98 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-10}$ welcher ähnlich dem Wert von (*) ist ($5,24$ bzw. $6,04 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-10}$, Aufspaltung vermutlich hervorgerufen durch Rotamerenbildung). Es lässt sich somit annehmen, dass zwischen (+) und (*) eine große strukturelle Ähnlichkeit gegeben ist. Da nachgewiesen ist, dass ca. 1,3 - 1,7% der Amminliganden der Ausgangsverbindung im zeitlichen Verlauf abgespalten werden, ist es sinnvoll zu schließen, dass es sich bei (+) um eine Verbindung handelt, bei der von Pt(NH₃)₂(1-MeU-N3)₂ einer der Amminliganden gegen einen Aqualiganden ausgetauscht wird. Die in Lösung angezeigte Abspaltung von Amminliganden liegt in recht guter Übereinstimmung mit den relativen Intensitäten von (+) im Verhältnis zu den zusammengefassten Intensitäten aller diskutierten Hauptsignale (2,2%). Die geringfügige Abweichung ist durch die Möglichkeit der Reaktion von NH₃ mit [Pt(NH₃)₂(H₂O)₂]²⁺ zu Tri- und Tetraamminkomplexen zu erklären. Letztendlich bleibt jedoch zweifelhaft, ob der Austausch von Amminliganden gegen Aqualiganden tatsächlich an der monomeren Spezies Pt(NH₃)₂(1-MeU-N3)₂ stattfinden, da Blindproben in entsprechend konzentrierten, wässrigen Proben kein freies NH₃ in Lösung anzeigen, Test in wässrigen Lösungen des *h,h*-Dimers jedoch schon bei frisch angesetzten Proben positiv verlaufen.

Vergleiche mit ¹H-NMR-Spektren der Bildung des *h,h*-Dimers aus der Diaquaspezies des Cisplatin *cis*-[Pt(NH₃)₂(H₂O)₂]²⁺ und *cis*-Pt(NH₃)₂(1-MeU)₂ zeigen ebenfalls das Auftreten der Signale von (*) und (+). Während die Signale von (+) in beiden Untersuchungen im späteren Verlauf detektiert werden und somit gebildet werden, sind die Signale von (*) in beiden Fällen bereits zu Beginn zu beobachten. In Bezug auf alle ¹H-NMR-Spektren sowohl von denen des *h,h*-Dimers als auch denen der Umsetzung von *cis*-[Pt(NH₃)₂(H₂O)₂]²⁺ und *cis*-Pt(NH₃)₂(1-MeU)₂ ist anzumerken, dass die aufgenommenen Spektren trotz der starken Verfärbung insbesondere von gealterten Proben scharfe NMR-Signale ohne merkliche Verbreiterung zeigen, wie sie in Anwesenheit von zunehmenden Konzentrationen von paramagnetischen Spezies zu erwarten wären. In Einklang mit UV-Vis-Spektren (siehe Anhang), welche breite Banden bei 570, 660 und 740 nm zeigen, lässt sich sagen, dass neben dem paramagnetischen [Pt(2,25)]₄⁻ Tetramer (Bande bei 740 nm) weitere, bisher strukturell nicht aufgeklärte Komplexe in Lösung vorliegen, die eine Verfärbung der Proben verursachen.

Mit Hilfe der Massenspektren einer Luft-oxidierten, wässrigen Lösung des Kopf-Kopf-Dimers soll im Folgenden einerseits untersucht werden, ob schlüssige Zerfallsmuster zu erkennen sind, welche von sog. „Dimer-vom-Dimer“-Strukturmotiven ausgehen, andererseits soll untersucht werden, ob Spezies nachweisbar sind, welche über eben dieses Bildungsprinzip hinausgehen um ein größeres Verständnis über die mögliche strukturelle Vielfalt der in Lösung gebildeten Verbindungen zu erhalten. Diese sollen später auf die der Diaquaspezies von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) übertragen werden. Ein typisches Massenspektrum einer gealterten Lösung von *h,h-cis*-[(NH₃)₂Pt(1-MeU-N3,O4)]₂(NO₃)₂ nach Oxidation durch Luftsauerstoff ist nachfolgend gezeigt (Abb. 1.17).

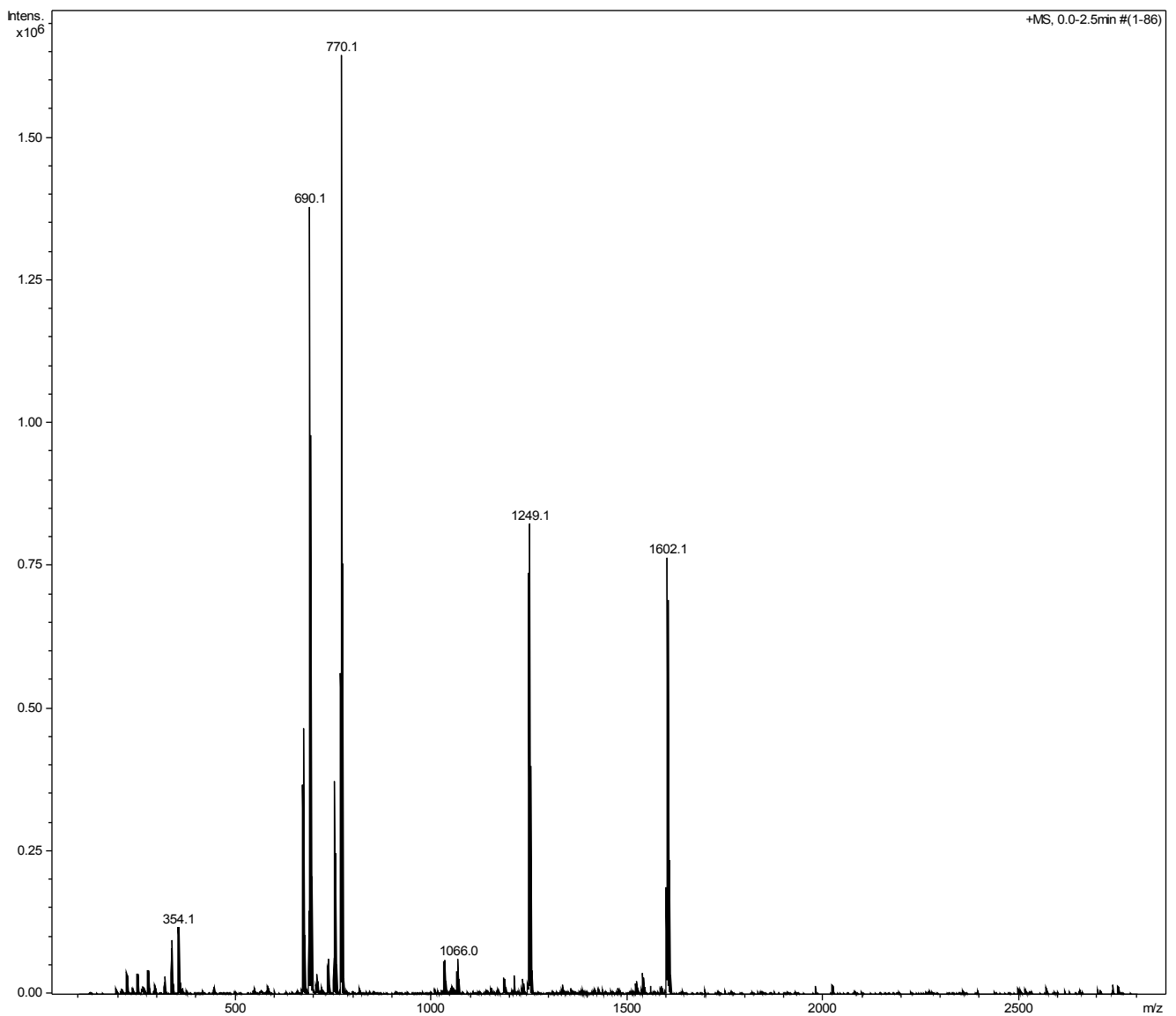


Abbildung 1.17: Massenspektrum einer an Luft gealterten Lösung des Kopf-Kopf-Dimers $cis\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(1\text{-MeU-}N3,O4)]_2(\text{NO}_3)_2$

Auffällig im in Abbildung 1.17 gezeigten Spektrum ist die geringere Anzahl von Signalen im Vergleich zu einer Probe von $cis\text{-[Pt(H}_2\text{O)}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3)]}^{2+}$. Der höchste detektierbare Peak einer Pt-Verbindung liegt bei 1602 m/z, die niedrigste unter den gewählten Messbedingungen bei m/z 337. Im Messbereich zwischen diesen Peaks können sieben weitere Signale anhand ihres Isotopenmusters Platinkomplexen zugeordnet werden. Sie werden im Folgenden gezeigt und mit Strukturvorschlägen versehen:

Bei einem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis von m/z 1602 zeigt sich zunächst folgendes Signal:

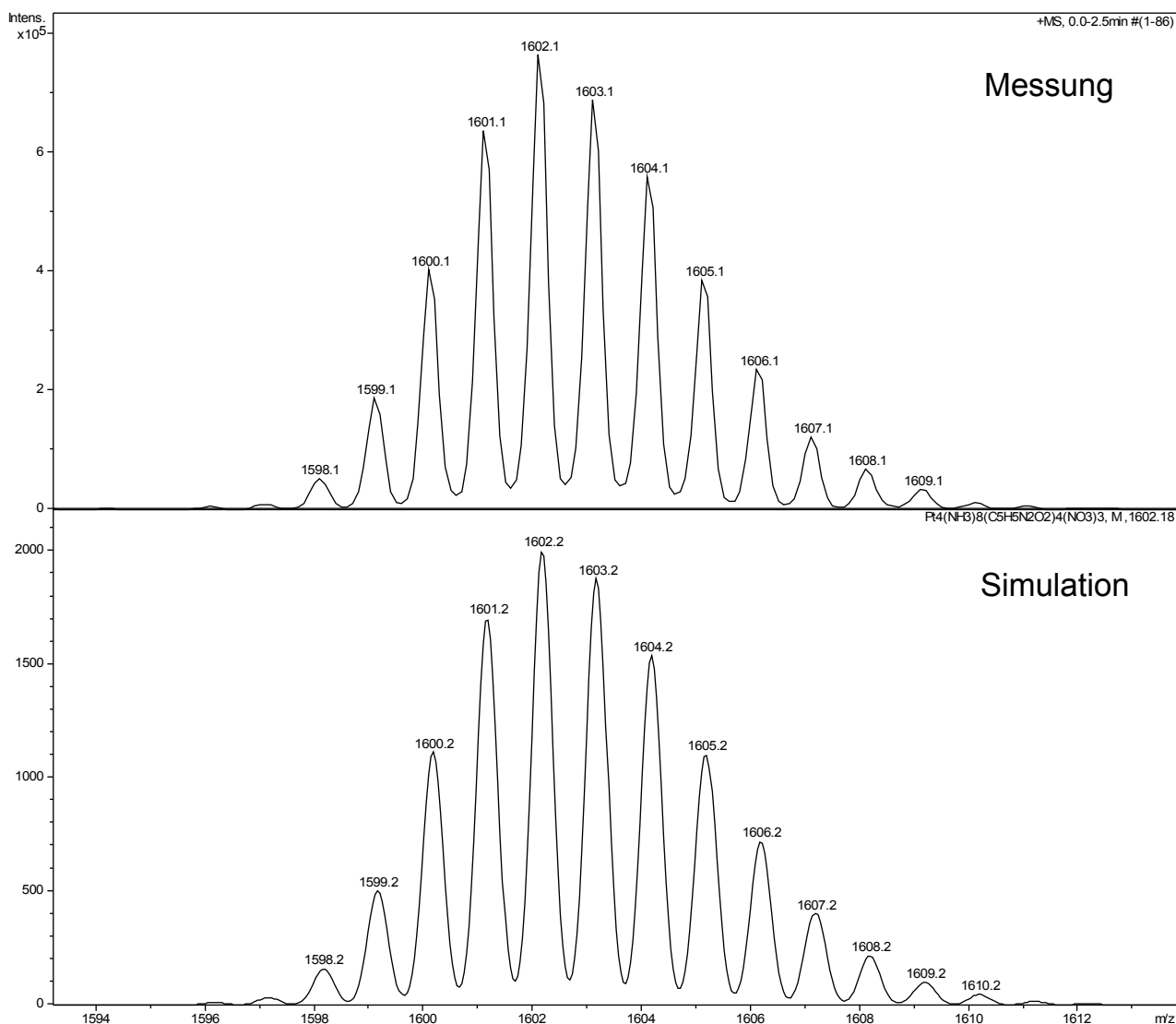
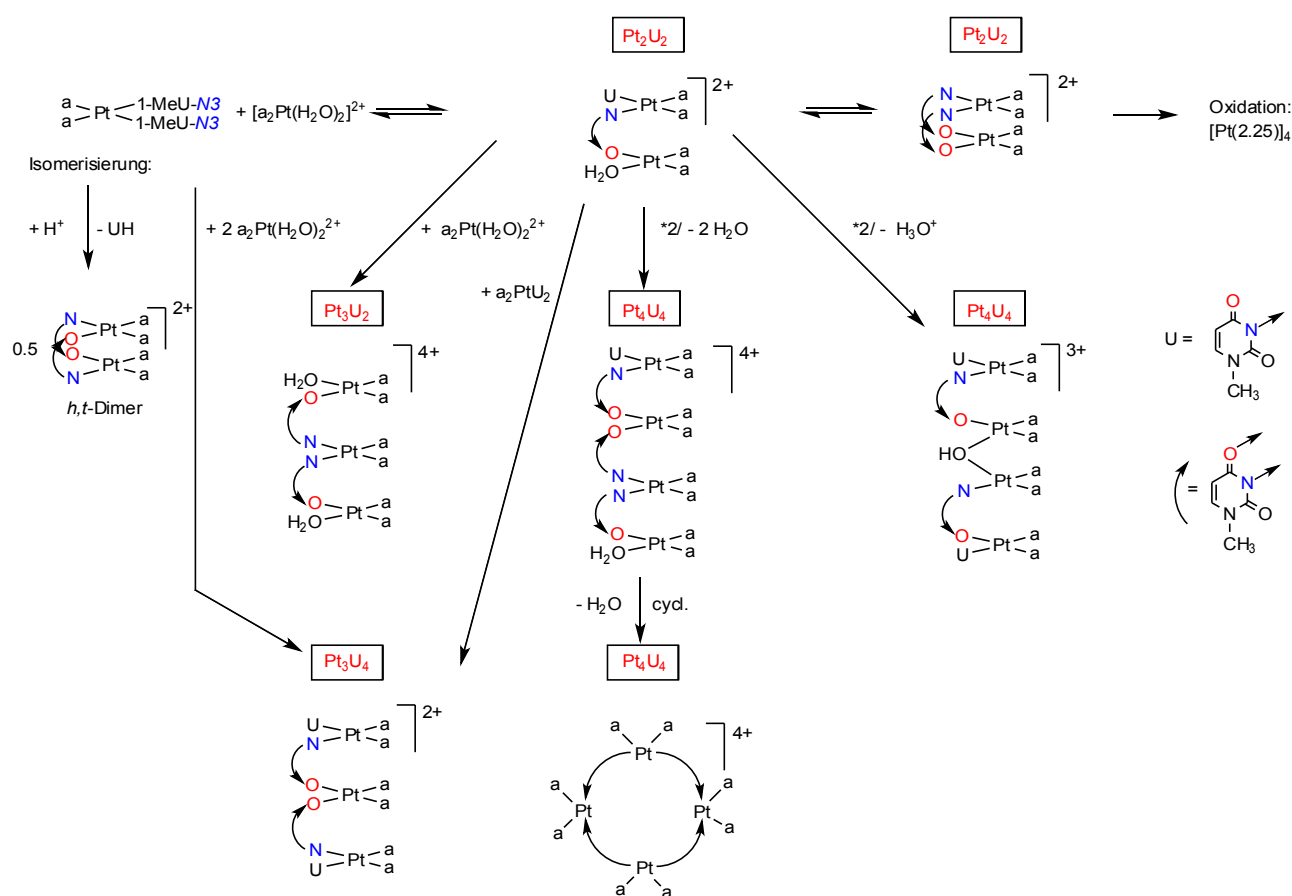


Abbildung 1.18: Vergrößerung des Signals bei m/z 1602 (oben) und Vergleich mit der Simulation (unten) für $[\text{Pt}_4(\text{NH}_3)_8(1\text{-MeU})_4(\text{NO}_3)_3]^+$

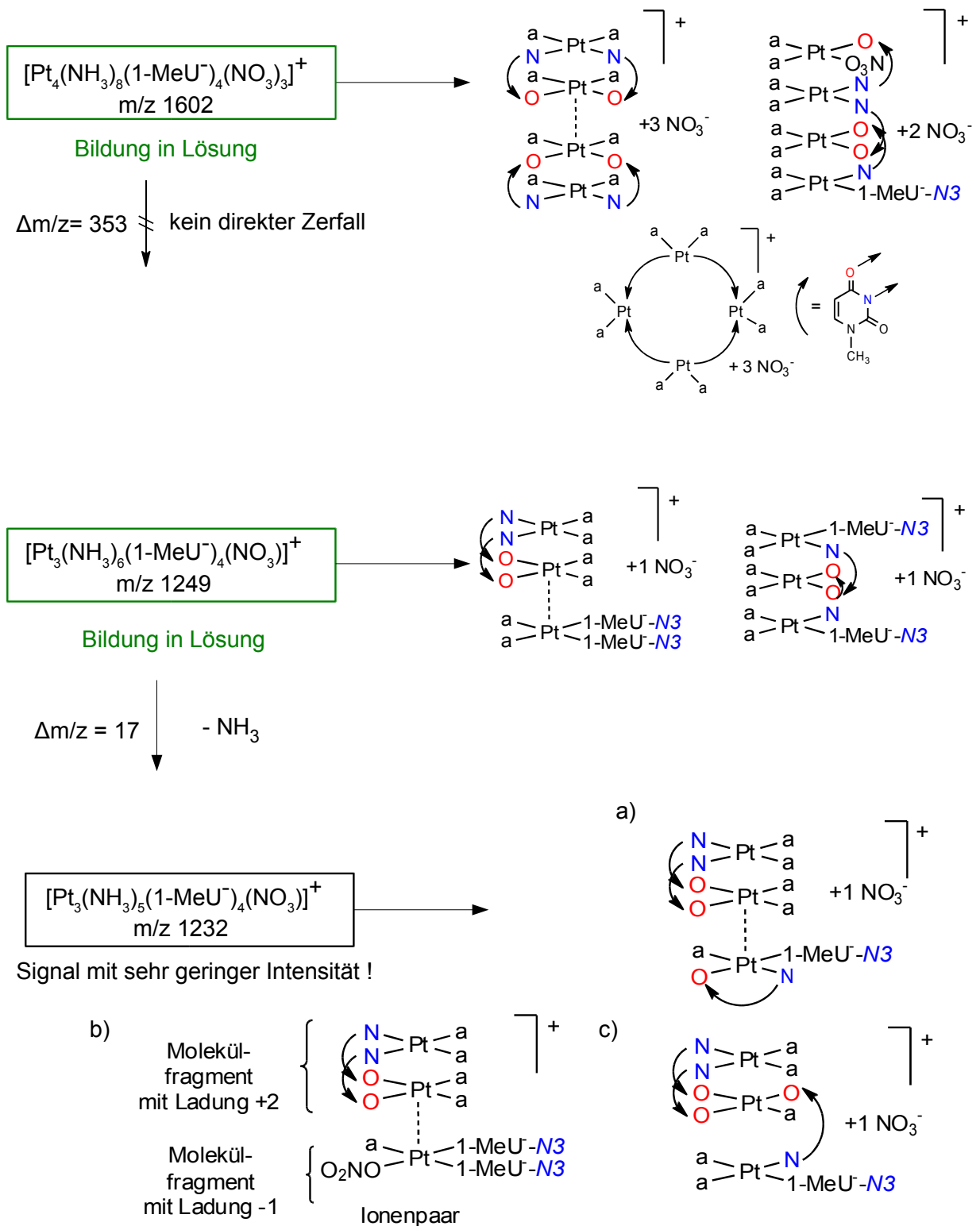
Wie aus Abbildung 1.18 ersichtlich ist, zeigt das Signal bei m/z 1602 eine sehr gute Übereinstimmung mit der Simulation für einen einfach positiv geladenen Komplex der Zusammensetzung $[\text{Pt}_4(\text{NH}_3)_8(1\text{-MeU})_4(\text{NO}_3)_3]^+$. Bei einer Verbindung dieser Zusammensetzung könnte es sich also möglicherweise um den „Dimer-vom-Dimer“

handeln, mit insgesamt drei Nitrat-Anionen aus der Ausgangsverbindung zur Erniedrigung der Ladung von einem Wert von +4 des tetrameren Platin-Kations auf die durch das Massenspektrum angezeigte Gesamtladung von +1. Die beiden dimeren Untereinheiten können sich entsprechend Abbildung 1.14.b anordnen.

Um ein vollständige Bild der nachgewiesenen Spezies zeichnen zu können, soll zunächst schematisch gezeigt, wie groß die strukturelle Vielfalt bei möglichen tetrameren Strukturen ausgehend vom *h,h*-Dimer ist, auch unter Berücksichtigung der in ¹H-NMR-Spektren nachgewiesenen Dissoziation des Dimers in Lösung um ausgehend hiervon Strukturvorschläge für die detektierten Peaks bei *m/z* 1249 und 1232 für Komplexe mit jeweils drei Pt(II)-Einheiten zu formulieren:



Schema 1.4a: Übersicht über mögliche Assoziationsprodukte ausgehend von $\text{cis}-[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(1\text{-MeU-N3, O4})]_2^{2+}$



Schema 1.4b: Strukturvorschläge zu den im Massenspektrum nachgewiesenen Spezies mit $m/z > 1200$

Wie aus Schema 1.4b ersichtlich wird, ist der „Dimer-vom-Dimer“ nicht die einzige denkbare tetranucleare Struktur, welche für m/z 1602 in Lösung und in der Gasphase realisiert werden kann. So besteht, wie gezeigt die Möglichkeit eines asymmetrischen Aufbaus, bei dem sowohl verbrückende als auch terminale 1-Methyluracilatliganden vorliegen. Sollten solche Spezies in Lösung gebildet werden, wären im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zwei Signalsets zu erwarten, eines im chemischen Verschiebungsbereich von verbrückenden, eines von N3-koordinierten Liganden. Da dies jedoch nicht beobachtet wird, erscheint der dritte Strukturvorschlag am sinnvollsten: bei der cyclischen Struktur, welche aus dem eingesetzten Dimer leicht gebildet werden kann, sind die Platinzentren jeweils über verbrückende Liganden miteinander verbunden. Dies könnte die hohe Stabilität der tetrameren Verbindung in der Gasphase erklären, welche nur auf Grundlage von Pt-Pt-Wechselwirkungen (siehe erster Strukturvorschlag für m/z 1602) ungewöhnlich groß erscheint. Für eine solche Verbindung würde in Lösung nur ein Signalset eines verbrückenden 1-MeU-Liganden erwartet.

Die generell gezeigte Anlagerung von NO_3^- an kationische, mehrkernige $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2$ -Komplexe, wie sie u. a. für die Spezies mit m/z 1602 angenommen wird, und auch bei Spezies mit geringeren Massen diskutiert wird, ist insofern sinnvoll, als die Bindung einfacher Anionen über die Amminliganden auch im Festkörper gefunden wird.^[56]

Ausgehend vom „Dimer-vom-Dimer“ bei m/z 1602 kann theoretisch durch Bruch zweier Pt-O4-Bindungen, welche als labiler als die Pt-N3-Bindung anzusehen sind, und Abspaltung des Neutralkomplexes $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{NO}_3)_2$ ^[57] der erste von zwei im Massenspektrum zu erkennenden trimeren Komplexe gebildet werden. Genauere Untersuchungen dieses Prozesses durch zusätzliche Fragmentierungsspektren ergeben jedoch ein anderes Bild: Beim Zerfall des Tetramers mit einer Masse von m/z 1602 wird kein Signal bei m/z 1249 detektiert. Dies bedeutet, dass die Spezies mit m/z 1249 bereits in Lösung gebildet wird. Hierbei handelt es sich vermutlich um einen Dimer, welcher über Wasserstoffbrücken zwischen Amminliganden und koordinierenden oder auch nicht koordinierenden Sauerstoffatomen mit der Monomerspezies $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeU-N3})_2$ ^[55] verbunden ist. Es kommen theoretisch alle Wasserstoffbrückenbindungsmuster in Frage, welche auch für die „Dimer-vom-Dimer“ Anordnungen in Abbildung 1.14 diskutiert werden. Die Bildung von $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeU-N3})_2$ könnte hierbei mit der reversiblen Bildung des *h,h*-Dimers aus einer aquatisierten $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2$ -Einheit und $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeU-N3})_2$ erklärt werden. Die Platinzentren in der trimeren Verbindung nehmen alle die Oxidationsstufe (II) ein. Gemischtvalente Systeme können mit der vorliegenden Masse und einer Komplexgesamtladung von +1 nicht realisiert werden. Ein weiterer denkbarer Strukturvorschlag ergibt sich analog zum asymmetrischen, tetrameren Aufbau, welcher bereits für m/z 1602 gezeigt wird. Für den gezeigten Aufbau spräche eine erhöhte Stabilität des Kations in der Gasphase, da die Platinzentren nicht nur durch

intermetallische Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken stabilisiert sind, sondern durch verbrückende Liganden, welche die Stabilität stark erhöhen sollten. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren geben jedoch keinen Hinweis auf das Vorhandensein von zusätzlichen verbrückenden und terminalen N3-koordinierten 1-MeU-Liganden, welche bei Bildung dieses Komplexes in Lösung detektiert werden sollten.

Als alternativer Strukturvorschlag käme auch ein Komplex der Zusammensetzung $[\text{Pt}_3(\text{NH}_3)_6(1\text{-MeU})_3(\text{NO}_3)_2(\text{HNO}_3)]^+$ in Frage. Hierbei müsste aus der Zersetzung eines Dimers zu $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ und $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeU})_2$ die Aquaspezies im Anschluss deprotoniert werden. Ein Nitration könnte im Folgenden protoniert und über Wasserstoffbrückenbindungen als HNO_3 stabilisiert werden. Da diese Stabilisierung jedoch insbesondere in der Gasphase erfolgen müsste, ist der erste Strukturvorschlag als wahrscheinlicher anzusehen.

Das nächste detektierte Signal mit einem Masse-zu-Ladung-Verlust von m/z 17 bei m/z 1232 zeigt im Vergleich zu den anderen diskutierten Signalen eine etwas geringere Übereinstimmung mit der Simulation. Es liegt in vergleichsweise sehr geringer Intensität vor. Es könnte jedoch trotzdem einer Verbindung der Zusammensetzung $[\text{Pt}_3(\text{NH}_3)_5(1\text{-MeU})_4(\text{NO}_3)]^+$ zugeordnet werden. Hierbei kämen mehrere denkbare Strukturen in Frage: Zum einen könnte nach Verlust eines Amminliganden der 1-Methyluracilatoligand N3,O4- oder N3,O2-chelatisierend an das nicht im Dimer liegende Platinzentrum koordinieren (1.4 unten a); das Nitration bliebe somit weiterhin in der äußeren Koordinationssphäre durch Wasserstoffbrückenbindungen gebunden (b). Alternativ zu dieser Vorstellung könnte das Nitration im Austausch gegen einen Amminliganden an das Platinzentrum koordinieren. Hierbei könnte es zur Ausbildung eines Ionenpaares kommen: Wird einer der Amminliganden des nicht im Dimer liegenden Platinzentrums gegen den einfach negativ geladenen Nitratoliganden ausgetauscht, entstehen zwei Untereinheiten mit unterschiedlicher Ladung. Während der Dimer als zweifach positiv geladenes Molekülfragment vorliegt, ist das zusätzlich koordinierte Platinzentrum mit zwei koordinierten 1-Methyluracilatoliganden sowie einem weiteren Nitratoliganden einfach negativ geladen. Durch elektrostatische Wechselwirkungen käme es auf diesem Wege zu einer zusätzlichen Stabilisierung der vorgeschlagenen Struktur. Schließlich ist auch eine Variante denkbar (c) in der drei verbrückende 1-Methyluracilatoliganden vorhanden sind, wobei das zentrale Platinatom einen Amminliganden verloren hat. In diesem Zusammenhang sei auf eine verwandte, strukturell charakterisierte Pt-Pd-Pt-Verbindung verwiesen^[58] in der das zentrale Metallion ausschließlich über O4-Atome des Uracilatliganden gebunden ist.

Zum nächsten beobachteten Peak bei m/z 770 besteht eine Differenz der Masse-zu-Ladung-Verhältnisses von 462. Es handelt sich um eins von insgesamt vier Signalen (s.u.)

auf Basis dinuclearer Pt(II)-Spezies. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Spezies mit m/z 770 nicht ausgehend von der Verbindung mit 1249 m/z gebildet wird, sondern durch Verlust einer ungeladenen $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{U}^-)_2$ -Einheit ausgehend vom trimeren Komplex dessen Signal bei m/z 1249 detektiert wird.

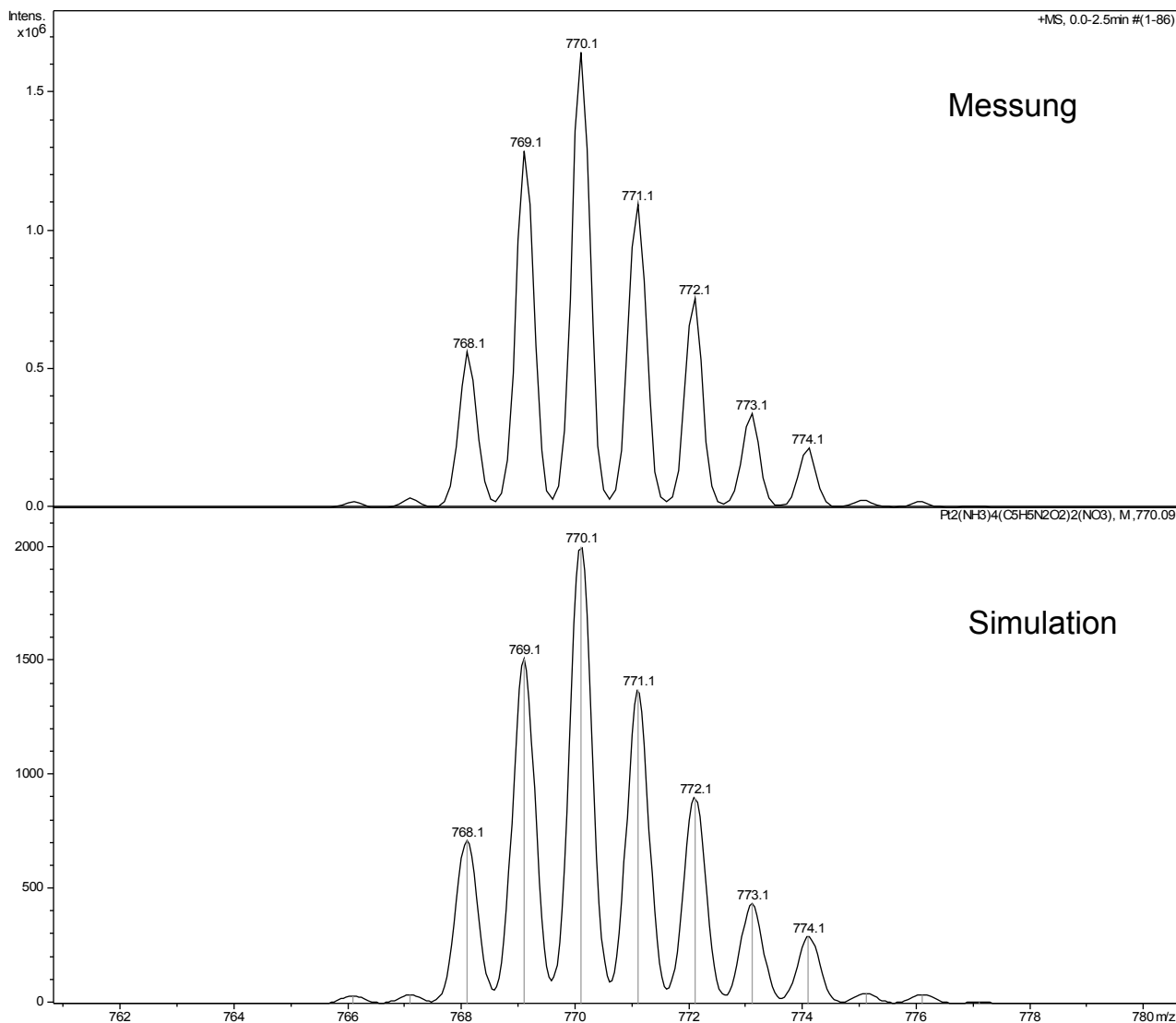
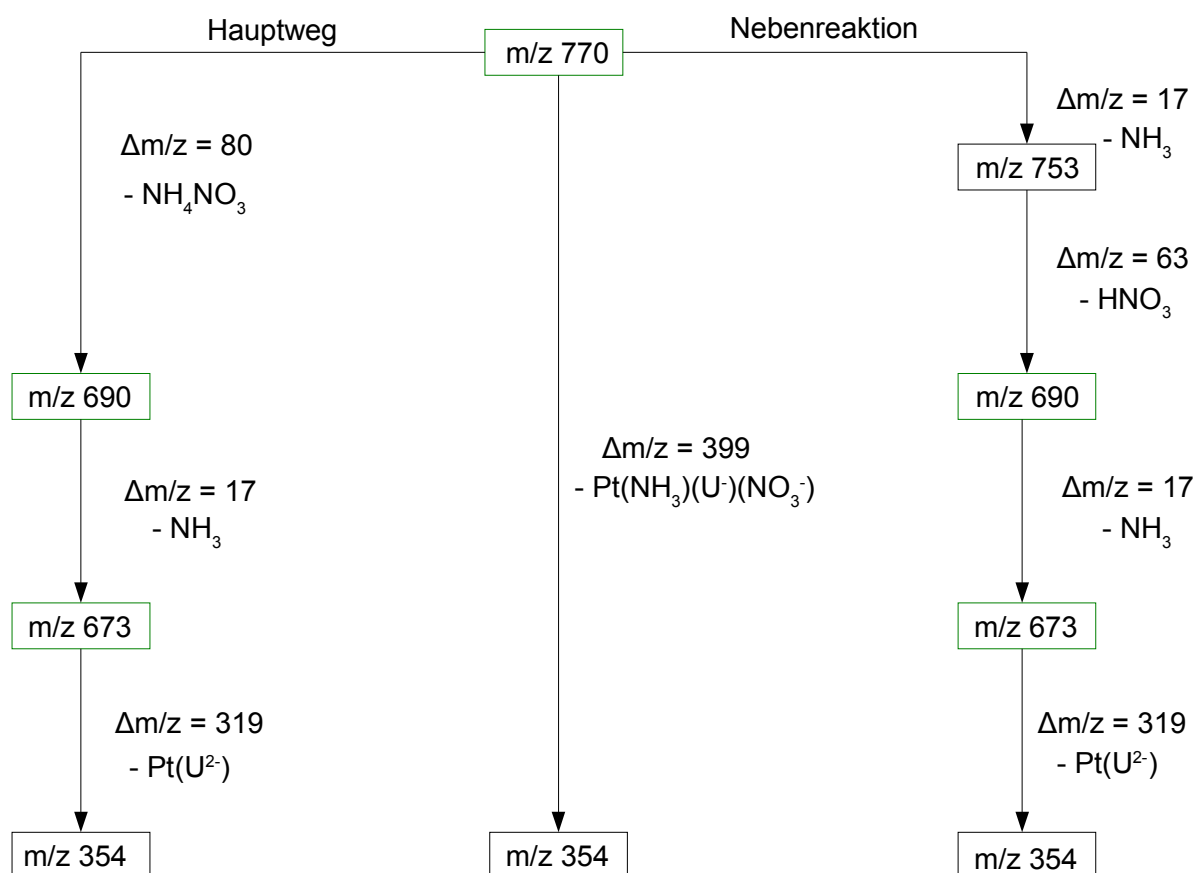


Abbildung 1.19: Vergrößerung des Signals bei m/z 770 (oben) im Vergleich mit der Simulation (unten) für $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_4(1\text{-MeU})_2(\text{NO}_3)]^+$

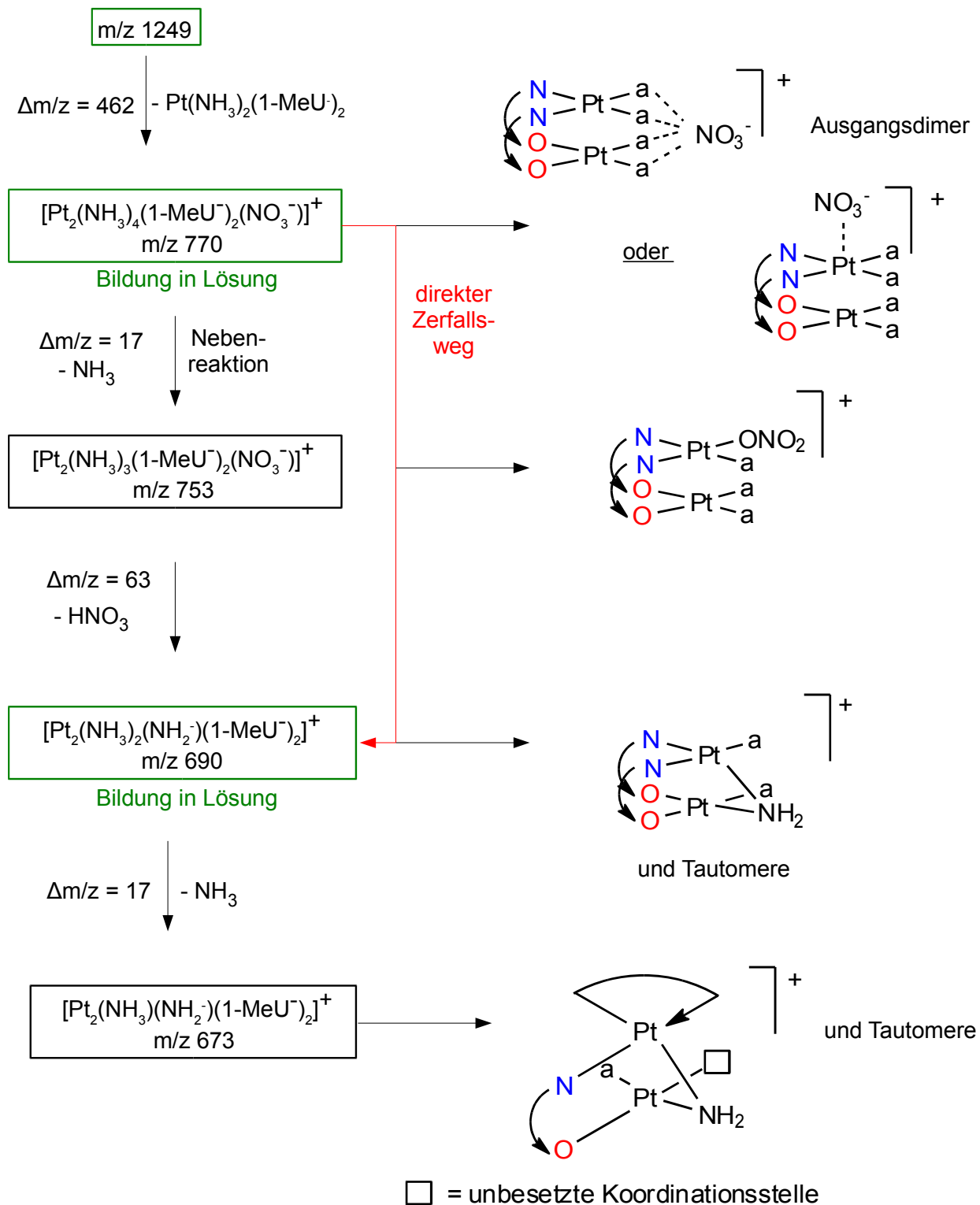
Wie der Vergleich von gemessenem Signal und der Simulation in Abbildung 1.19 zeigt, besteht auch in diesem Fall eine sehr gute Übereinstimmung. Das Signalset stellt die diversen Isotopomere von $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_4(1\text{-MeU})_2(\text{NO}_3)]^+$ mit m/z 770 dar. Weitergehende Fragmentierungsspektren deuten auch bei dieser Spezies darauf hin, dass der Komplex in Lösung gebildet wird. Wie in Schema 1.5 vorgeschlagen, handelt es sich hierbei um den Dimer der Ausgangsverbindung mit einem Nitrat anion zum Ladungsausgleich. Dieses Anion könnte, wie bereits beschrieben, einerseits über Wasserstoffbrücken, beispielsweise über die Amminliganden in der äußeren Koordinationssphäre gebunden sein, aber auch in

axialer Position oberhalb der quadratisch-planaren Koordinationsebene eines der beiden Pt(II)-Zentralatome durch Wechselwirkungen mit dem Platinkation vorliegen.^[59] Ausgehend vom Signal bei m/z 770 kommen insgesamt drei verschiedene Zerfallswege in Frage, wie in Schema 1.5 gezeigt ist:



Schema 1.5: Übersicht über mögliche Zerfallswege ausgehend von der dinuclearen Verbindung mit einem Masse-zu Ladungs-Verhältnis von m/z 770

Neben einem direkten Verlust einer ungeladenen, mononuclearen Platineinheit $\text{Pt}(\text{NH}_3)(\text{U})(\text{NO}_3^-)$ kommen auch zwei schrittweise Zerfallswege in Frage. Zum einen kann zunächst Ammoniumnitrat abgespalten werden, gefolgt von einem Amminliganden und einem $\text{Pt}(\text{U}^{2+})$ -Fragment. Zum anderen ist ein Zerfall in vier Zerfallsschritten denkbar: Nach Abspaltung eines Amminliganden folgt der Verlust eines Moleküls HNO_3 . Hierbei müsste eine Deprotonierung erfolgen, welche die Bildung verschiedener Tautomere für die Spezies bei m/z 690 und 673 zur Folge hätte. Der Verlust von $\text{Pt}(\text{U}^{2+})$ zu m/z 354 entspricht hierbei dem des zweiten vorgestellten Zerfallsweges.



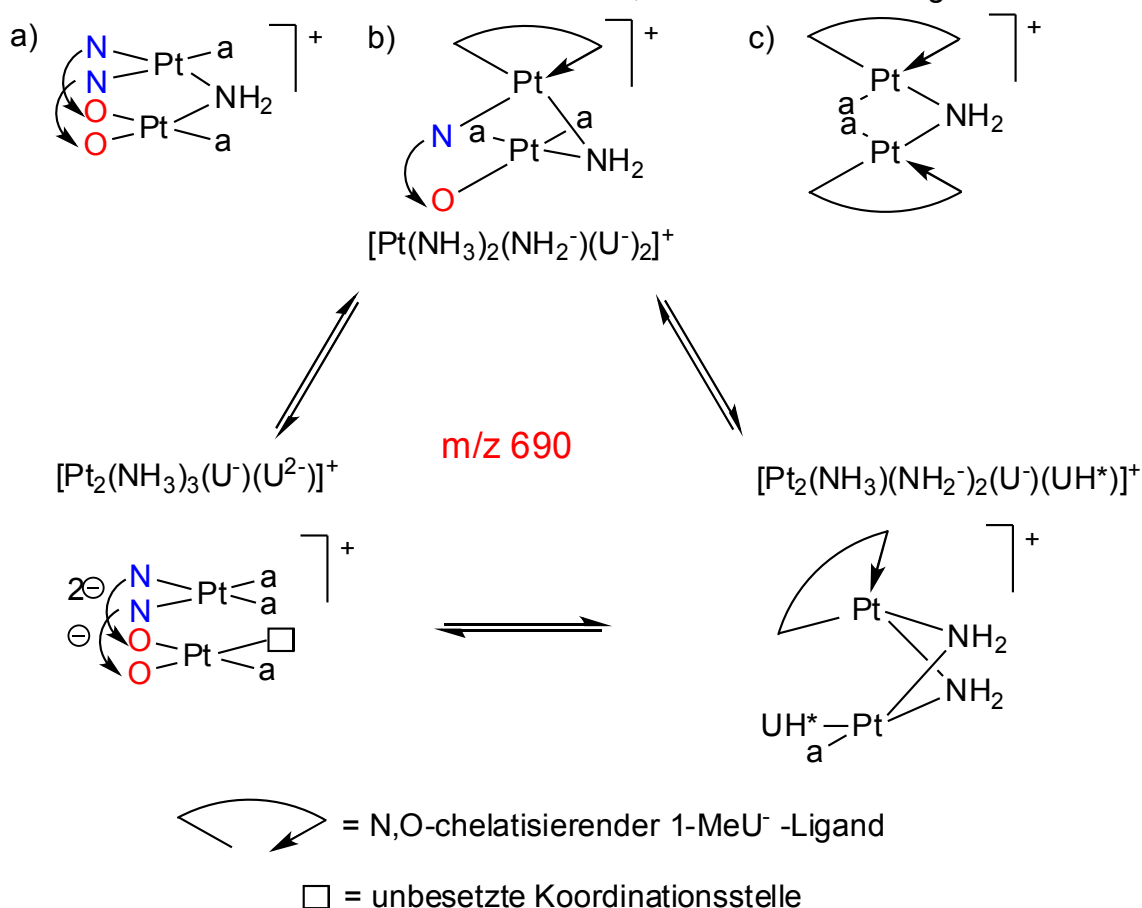
Schema 1.6: Strukturvorschläge zu den im Massenspektrum nachgewiesenen Spezies mit zwei Platin(II)-Zentren

Nach einem Massenverlust von m/z 17 kann das nächste detektierte Signal bei m/z 753 dem Dimer nach Abstraktion eines Amminliganden zugeordnet werden. Simulation und

Messung stimmen in diesem Fall sehr gut überein. Für die vorgeschlagene Struktur bedeutet dies, dass die Nitration in die innere Koordinationssphäre wechselt und als Nitratoligand koordinativ an eines der beiden Platinzentren bindet.^[60]

Bei m/z 690 wird ein Signal detektiert, welches einer Amido-verbrückten Spezies der Zusammensetzung $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2^-)(1\text{-MeU}^-)_2]^+$ entsprechen könnte. Es unterscheidet sich also vom vorhergehenden Peak durch den Verlust eines Moleküls HNO_3 . Alternativ denkbare Reaktionswege wie etwa der Austausch eines 1-Methyluraciloliganden gegen einen Nitratoliganden in der Gasphase, welche den selben Massenverlust verursachen würden, sind als nicht wahrscheinlich anzusehen. Ein solcher Ionenaustausch kann als zu komplex anzusehen werden. Spezies, welche Signale mit einer solch hohen Intensität verursachen, müssten somit vermutlich bereits in Lösung gebildet werden (siehe Übersichtsspektrum in Abb. 1.17).

Zur Abspaltung eines ungeladenen Moleküls HNO_3 ist eine Deprotonierung eines der im Komplex verbleibenden Liganden nötig. Im resultierenden Strukturvorschlag heißt dies, dass sich verschiedene Tautomere bilden können, wie Schema 1.7 zeigt:



Schema 1.7: Übersicht über Tautomeriegleichgewichte für Komplexe mit m/z 690 mit Strukturvorschlägen

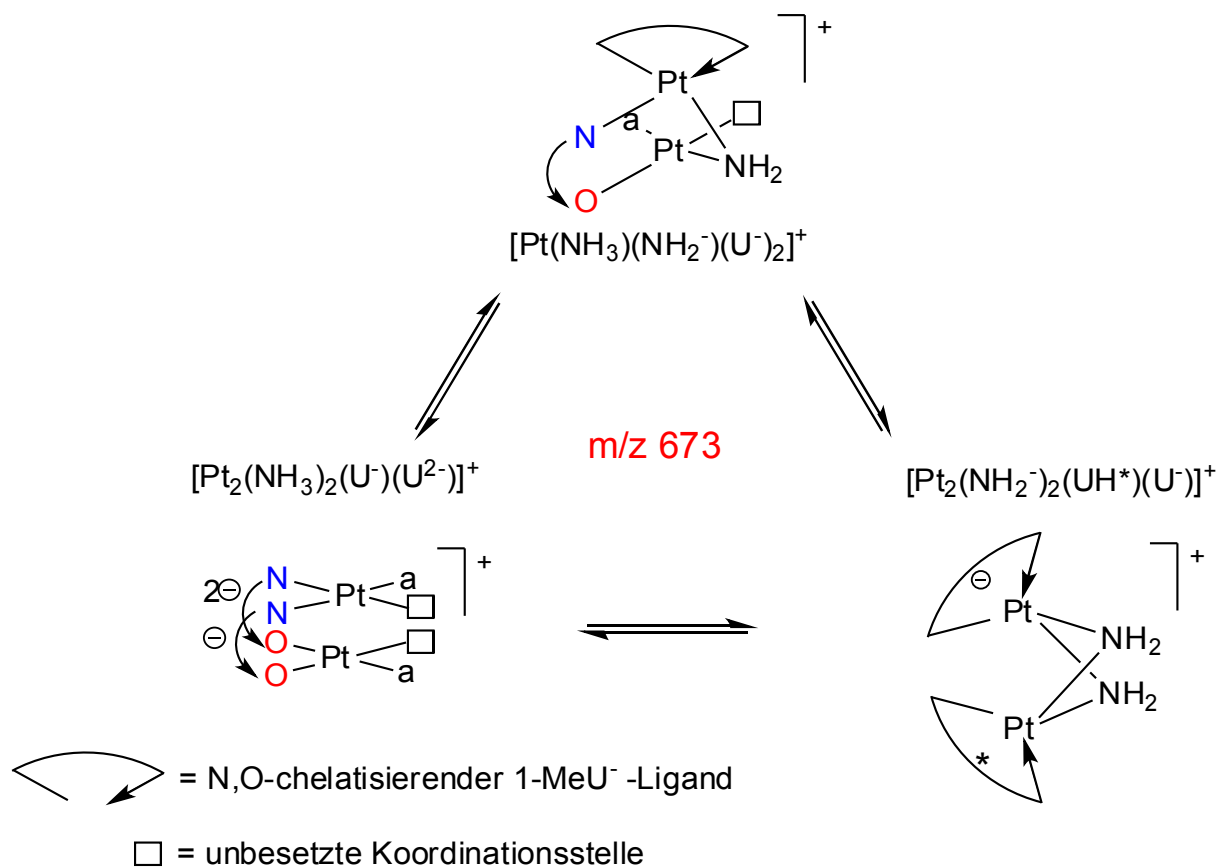
Theoretisch denkbar wäre beispielsweise eine Verbindung des Typs $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}^-)_2(1\text{-MeU}^-)_2]^+$ (Schema 1.7. oben a)): Hierbei liegen weiterhin zwei N,O-koordinierende 1-Methyluracilatoliganden vor, welche die beiden Platinzentren in Kopf-Kopf-Anordnung miteinander verbrücken. Zusätzlich müssten für eine Masse-zu-Ladungs-Verhältnis von 690 noch drei Amminliganden vorliegen, von denen einer, auch in Hinblick auf die erforderliche Komplexgesamtladung von +1, deprotoniert sein müsste. Der deprotonierte NH_3 -Ligand würde in dieser Anordnung vermutlich eine Amidoverbrückung der Platinzentren ausbilden, womit alle Koordinationsstellen der beiden $\text{Pt}(\text{II})$ -Kationen besetzt wären.^[52] Sterisch günstiger wäre jedoch die in Schema 1.7. oben unter b) gezeigte Variante bei der die durch die Amidoverbrückung sowie durch die beiden verbrückenden 1-Methyluracilatoliganden verursachten Spannungen, welche im Aufbau a) vorliegen würden, deutlich geringer sind. Resultierend aus dieser Annahme ist das Tautomer, welches unter c) abgebildet ist, sicherlich die sterisch günstigste Anordnung, da der Amidoverbrückung kein Einfluss der N3,O4-Verbrückung eines 1-Methyluracilatoliganden entgegengesetzt ist.

Wird anstelle eines Amminliganden ein 1-Methyluracilatoligand deprotoniert, ist ein in Schema 1.7 unten links gezeigter Komplex denkbar: Während einer der beiden verbrückenden Liganden zweifach deprotoniert wird, bleibt eine der Koordinationsstellen in der Koordinationssphäre der beiden $\text{Pt}(\text{II})$ -Zentralatome in der Gasphase unbesetzt. Die Deprotonierung des verbrückenden Liganden erfolgt hierbei vermutlich an der C5-Position, da das an dieser Stelle gebundene Proton das zweitlebendste im 1-Methyluracilliganden ist. So ist es beispielsweise möglich, an dieser Stelle eine Metallkoordination nach vorhergehender Deprotonierung zu beobachten.^[61] Darüber hinaus wird in $^1\text{H-NMR}$ -Spektren häufig ein Isotopenaustausch des H5-Protons beobachtet, der ein Anzeichen für eine erhöhte Acidität dieses Protons darstellt.

Darüber hinaus denkbar wäre auch das in Schema 1.7 rechts unten gezeigte Tautomer des Aufbaus $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(\text{NH}_2^-)_2(\text{U}^-)(\text{UH}^*)]^+$ bei dem zwei Amminliganden deprotoniert als verbrückende Amidoliganden vorliegen, während einer der beiden vormals deprotonierten 1-Methyluracilatoliganden protoniert ist. Um in diesem Aufbau alle Koordinationsstellen der $\text{Pt}(\text{II})$ -Kationen zu besetzen, könnte der weiterhin deprotoniert vorliegende 1-Methyluracilatoligand N3,O2 oder N3,O4-chelatisierend an eines der beiden Pt -Zentren koordinieren.^[37]

Da auf Grundlage von Fragmentierungsspektren angenommen werden kann, dass eine Spezies mit m/z 690 bereits in Lösung vorliegt bzw. gebildet wird, ist ein Aufbau des Typs $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2^-)(1\text{-MeU}^-)_2]^+$ mit einer Koordination, wie sie unter c) gezeigt ist, als am wahrscheinlichsten anzusehen.

Auch das in Folge eines Massenverlustes von m/z 17 resultierende Signal bei m/z 673 kann verschiedenen Tautomeren des Komplexes $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)(\text{NH}_2^-)(1\text{-MeU})_2]^+$ zugeordnet werden.



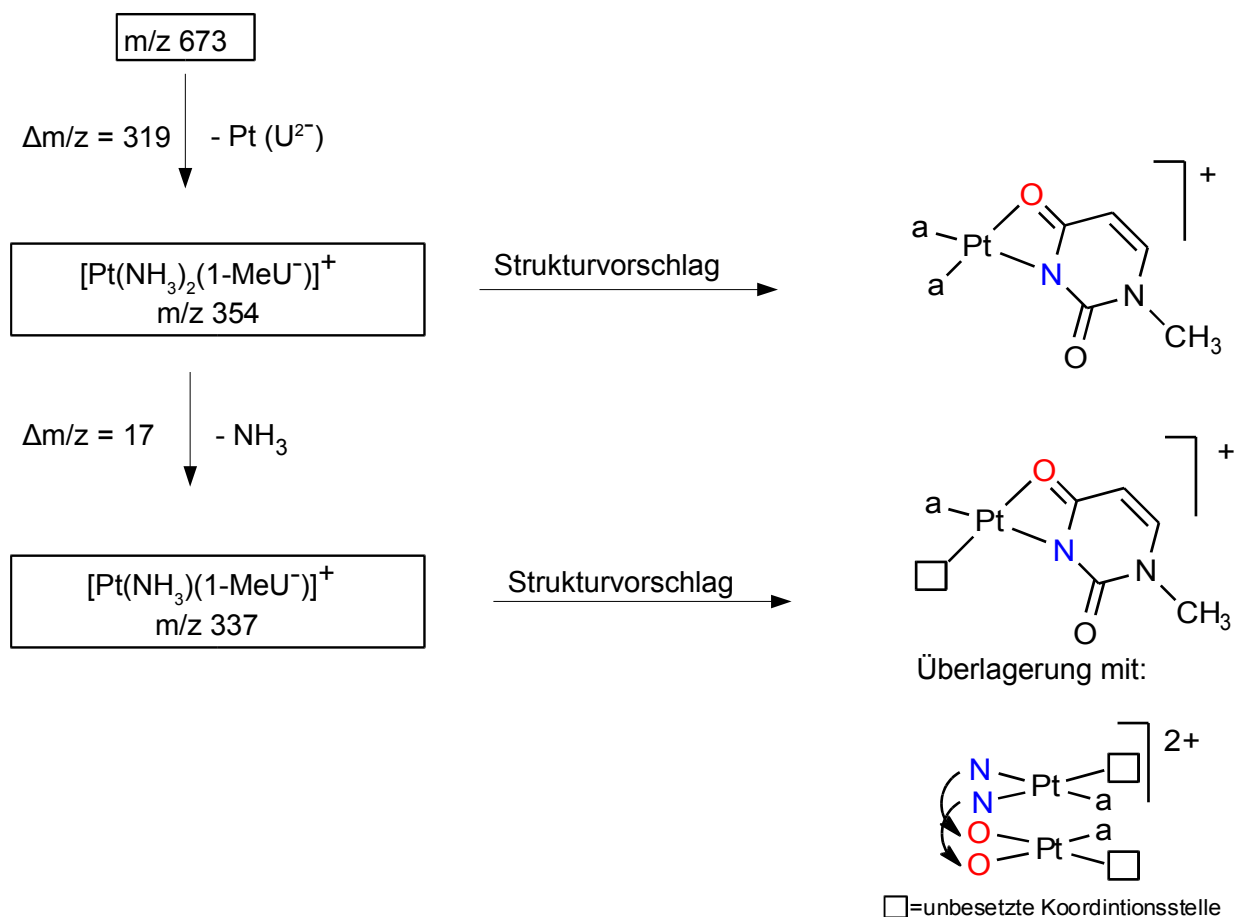
Schema 1.8: Übersicht über Tautomeriegleichgewichte für Komplexe mit m/z 673 mit Strukturvorschlägen

Ausgehend vom Strukturvorschlag in Schema 1.7 oben wäre bei Verlust eines Amminliganden, welcher zu einer Verbindung mit m/z 673 führt in der Zusammensetzung $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)(\text{NH}_2^-)(1\text{-MeU})_2]^+$ eine der Koordinationsstellen der Platinzentralatome nicht mehr besetzt. Dies stellt in der Gasphase keine Seltenheit dar. Der in Schema 1.8 rechts unten gezeigte Alternativvorschlag des Typs $[\text{Pt}_2(\text{NH}_2^-)_2(1\text{-MeUH}^*)_2]^+$ böte jedoch die Möglichkeit der doppelten Verbrückung durch zwei Amidoliganden. Sollten die detektierten Spezies bereits in Lösung vorliegen, wäre dies sicherlich der wahrscheinliche Strukturvorschlag für die Spezies mit einem Masse-zu-Ladung-Verhältnis von m/z 672. Das dritte denkbare Tautomer, welches in Schema 1.8 links unten abgebildet ist entspricht strukturell dem des in Schema 1.7 links unten gezeigten. In diesem Aufbau wären nach Verlust eines Amminliganden bereits zwei Koordinationsstellen im Kation nicht besetzt. Zudem ist auch in diesem Fall eine Deprotonierung eines 1-Methyluracilatoliganden notwendig. Da das

H5-Proton jedoch weiterhin nur eine mäßige Acidität aufweist, handelt es sich hierbei jedoch vermutlich um den am schwersten zu realisierenden Strukturvorschlag.

Bemerkenswert ist insgesamt, dass alle Pt(II)₂-Verbindungen in der Oxidationsstufe +2 vorkommen, eine Abweichung hiervon wird unter den gewählten Messbedingungen nicht beobachtet. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die Interpretation der Massenspektren der Aquaspezies von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) relevant.

Die letzten beiden detektierten Signale, die mononuclearen Pt(II)-Komplexen zugeordnet werden können, zeigen sowohl insgesamt geringe Intensitäten im Spektrum, als auch weniger gute Übereinstimmung mit den Simulationen. Zunächst wird bei m/z 354 ein Signal beobachtet, welches wie in Schema 1.9 gezeigt einer einkernigen Verbindung zuzuordnen ist. Es kann durch Abspaltung eines Fragments Pt(U²⁻) aus einer der Spezies mit m/z 673 entstehen.



Schema 1.9: Strukturvorschläge zu den im Massenspektrum nachgewiesenen, einkernigen Pt(II)-Spezies

Hierbei ist davon auszugehen, dass der 1-Methyluracilatoligand *N,O*-chelatisiert und somit alle Koordinationsstellen des Platinkations besetzt sind. Bei Verlust eines weiteren Amminliganden hat die resultierende Verbindung ein Signal bei m/z 337. Das entsprechende Signal im Spektrum zeigt hierbei einen Abstand von m/z 0,5 für die einzelnen Isotopensignale, was bedeutet, dass es sich um eine zweifach positiv geladene Spezies handeln muss. Vergleicht man das Spektrum, wie in Abbildung 1.20 gezeigt, mit der Simulation für $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeU})_2]^{2+}$, erkennt man, dass es von der Simulation stark abweicht. Es ist also naheliegend anzunehmen, dass es sich bei dem detektierten Signal um eine Überlagerung mit einer weiteren, einfach positiv geladenen Verbindung der Zusammensetzung $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(1\text{-MeU})]^+$ handelt.

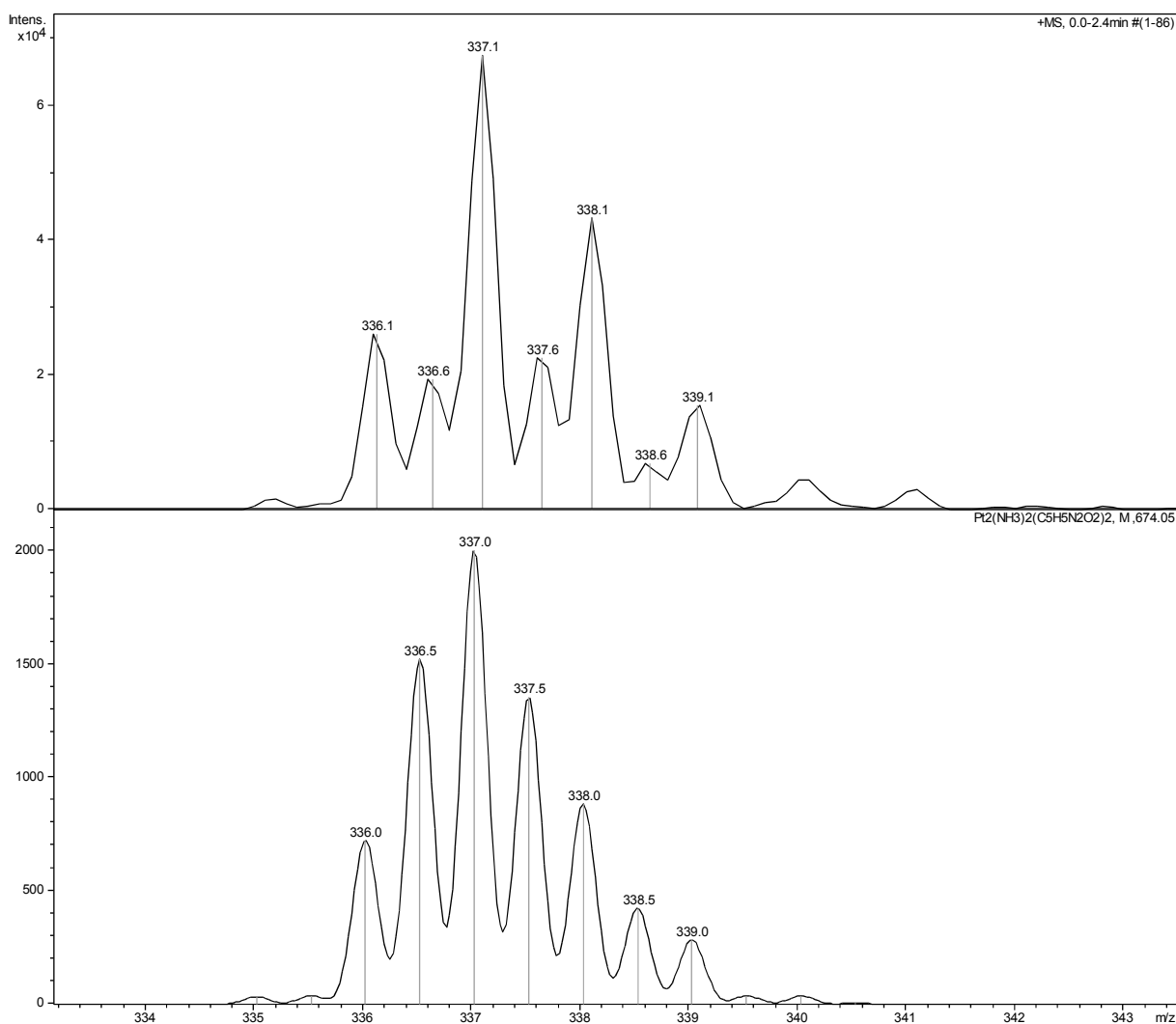


Abbildung 1.20: Vergrößerung des Signals bei m/z 337 (oben) und Vergleich mit der Simulation (unten) für $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeU})_2]^{2+}$

Dieses Fragment, in dem nur drei der vier Positionen in der quadratisch planaren Koordinationssphäre des Pt(II)-Kations besetzt sind, könnte als Produkt von Zersetzungen der Ausgangsverbindung entstehen.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Spektren für die Interpretation der komplexeren Massenspektren der Aquaspezies von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) folgendes festhalten:

- Alle entstehenden Platin-Spezies liegen in der Oxidationsstufe +2 vor. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Probe in der Gasphase keine Redoxprozesse eingeht.
- Als Zerfallsmuster werden sowohl der Verlust von Amminliganden, Uracilatoliganden, als auch HNO₃ beobachtet. Darüber hinaus wird der Verlust von Fragmenten mit den entsprechenden Liganden in Verbindung mit Platinzentralatomen nachgewiesen.
- Nitratonanionen können als Nitratoliganden von der äußeren in die innere Koordinationssphäre wechseln. In der äußeren Sphäre werden sie vermutlich über Wasserstoffbrückenbindungen mit Platin koordinierten Liganden stabilisiert.

Bei der Interpretation der Massenspektren der Aquaspezies des *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** und der in Kapitel 4.2. beschriebenen *trans*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a** sind grundlegend einige Punkte und Problematiken zu erwähnen:

- Die Ladung aller Fragmente, welche im Massenspektrum detektiert werden können, ist +1.
- Es sind unterschiedliche Pt : 1-MeC-Stöchiometrien zu beobachten: Neben den zu erwartenden Verhältnissen von 1:1, 2:2 für die *trans*-Spezies, sowie zusätzlich 3:3 und 4:4 für die *cis*-Verbindung sind Fragmente der Zusammensetzung 1:2, 1:3 und 2:4 zu beobachten.
- Die Abspaltungsmuster zeigen in der Regel einen Massenverlust von $\Delta m/z=17$ oder $\Delta m/z=18$. Der Massenverlust von m/z 18 kann hierbei sowohl durch Aqualiganden des Komplexes verursacht sein, als auch eine Folge von Kondensationsreaktionen zwischen Aqua- und Hydroxido-, Ammin- und Hydroxido-, oder Cytosin- und Hydroxidoliganden sein.

-
- Cytosinliganden können in den Fragmenten sowohl einfach N4-kordiniert oder N3,O2-semichelatisierend gebunden sein sowie, nach Deprotonierung der exocyclischen N4-Position, auch N3,N4-verbrückend oder chelatisierend.
 - Neben der Verbrückung durch 1-Methylcytosinatligenanden ist auch eine Verbrückung über Hydroxido- oder Amidoligenanden in Betracht zu ziehen, wie sie bereits bei den Vergleichsspektren des 1-MeU-Dimers diskutiert wird.
 - Insbesondere bei den Spektren von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** ist eine zeitabhängige Veränderung der Spektren innerhalb eines Zeitraums von 3 Tagen nach Abspaltung der Halogenidoligenanden zu beobachten, welche auf eine fortschreitende Assoziation und auch Oxidation der Probe schließen lässt.
 - Es ist davon auszugehen, dass bei fortschreitender Fragmentierung der Kationen koordinativ ungesättigte Pt-Spezies auftreten. Dies steht in Einklang mit anderen Beobachtungen im Bereich der Massenspektrometrie an Pt-Komplexen.^[62]

Darüber hinaus erschweren insbesondere vier weitere Punkte die Interpretation der vorliegenden Spektren:

- Tautomeriegleichgewichte, welche zu Verbindungen gleicher Masse und unterschiedlichem Aufbau führen (vergl. Schema 1.7 und 1.8).
- Isomerie der Produkte.
- Die nahezu identische Masse von NH₃ und OH⁻. Ein Austausch der Liganden in der Summenformel führt zu einer Ladungsveränderung, welche einen Einfluss auf die resultierende Oxidationsstufe der Platinkationen und somit auch auf die Anzahl der gebundenen Liganden nimmt. Dies gilt auch für die Massengleichheit von zwei Nitrat anionen (m: 2*62=124) und einem 1-Methylcytosinatligenanden (m: 124) durch die Umsetzung zur Bildung der Diaquaspezies mittels AgNO₃. Erfolgt diese Umsetzung jedoch mit anderen Silbersalzen, wie beispielsweise AgBF₄ kann diese „Doppeldeutigkeit“ vermieden werden. Die resultierenden Spektren zeigen in diesem Fall keine der Peaks, welche in Schema 1.13 (S. 69) mit Strukturvorschlägen versehen werden. Dies spricht eindeutig für die dort gezeigte Interpretation unter Einbeziehung der Nitrat anionen.
- Die generelle Unklarheit der Oxidationszustände der vorliegenden Spezies: durch Änderung der Oxidationsstufe kann die Anzahl der am Zentralatom gebundenen Liganden erweitert oder verringert werden.

Um einen Einblick in das komplexe Aggregationsverhalten von **1b** zu erhalten, werden Massenspektren zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Alterung von *cis*-[Pt(NH₃)(H₂O)₂(1-MeC-N3)]²⁺ **1b** in wässriger Lösung aufgenommen. Um einen genaueren Überblick über alle gebildeten Spezies in einem möglichst großen Bereich an Masse-zu-Ladungs-Verhältnissen zu erhalten, werden die einzelnen Spektren mit unterschiedlicher „Target Mass“ gemessen. Dies ermöglicht anhand unterschiedlicher Geräteeinstellungen eine Fokussierung auf bestimmte Bereiche an Masse-zu-Ladungs-Verhältnissen. Dies hat einen Einfluss auf das Aussehen der resultierenden Spektren, wie ein Vergleich der nach 24 h aufgenommenen Spektren mit unterschiedlicher Target Mass zeigt:

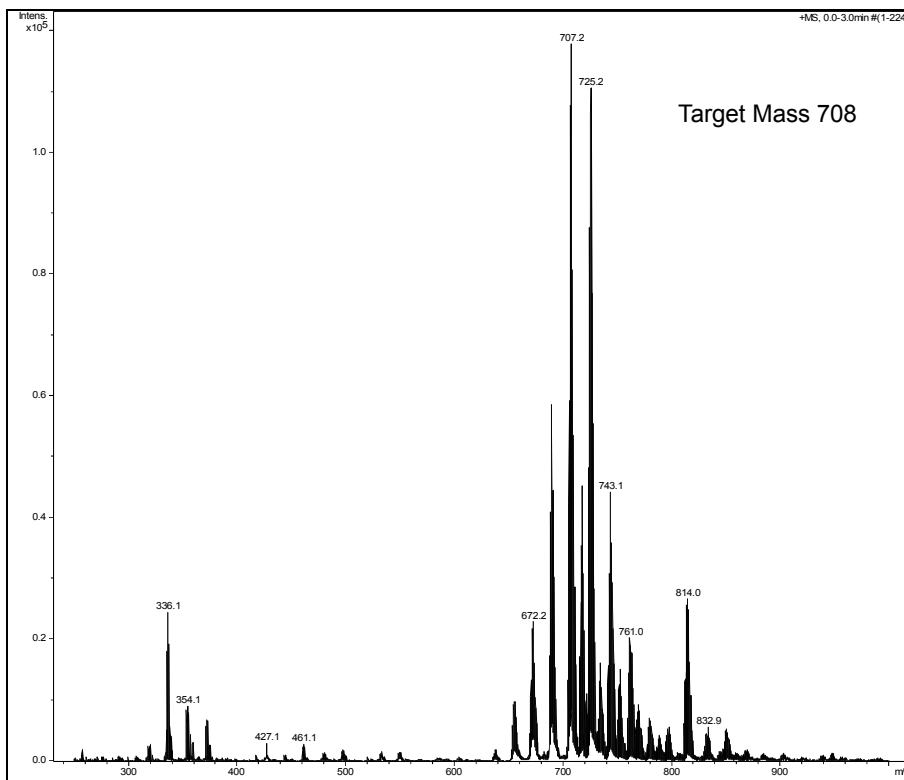
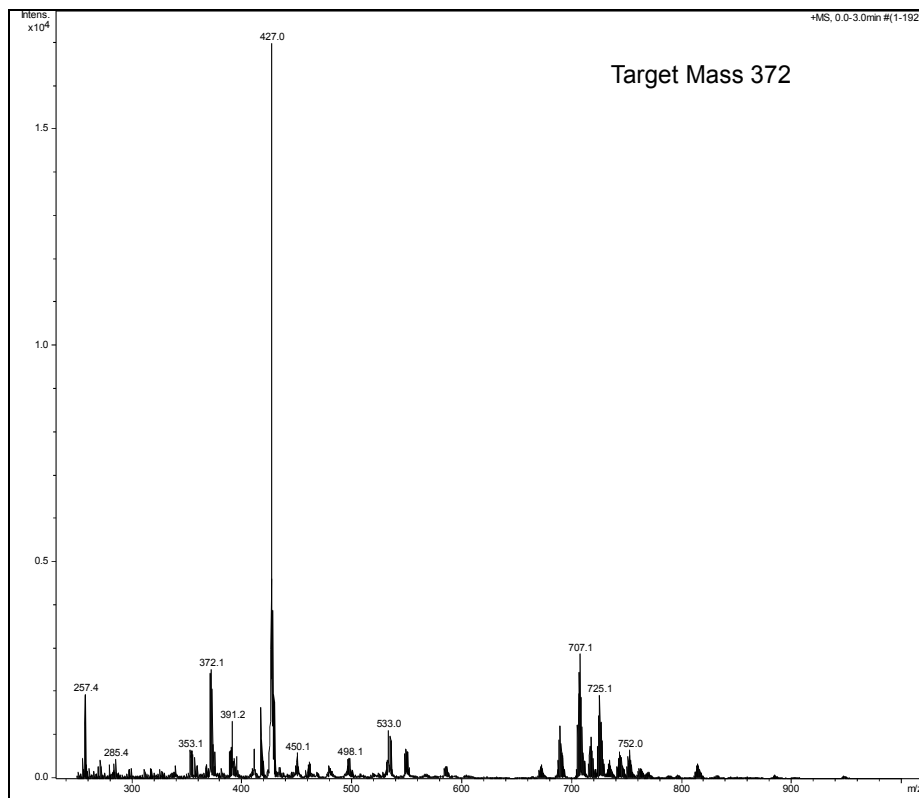


Abbildung 1.21: Massenspektrum der in wässriger Lösung entstehenden, ionisierten Spezies der Umsetzung von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) mit 2 Äquivalenten AgNO₃ nach 24 h, Target Mass 372 (oben) und Target Mass 708 (unten)

Wie in Abbildung 1.21 zu erkennen ist, sorgt die Fokussierung auf eine entsprechende Target Mass für eine bessere Auflösung der Signale, sowie für eine Veränderung des gesamten resultierenden Spektrums. Im zeitlichen Verlauf sind zudem Veränderung des Massenspektrums erkennbar, welche im vorliegenden Kapitel eingehender diskutiert werden. Hierbei handelt es sich um eine Verschiebung von Peaks um $m/z = 1$, wie ein Vergleich mit einem mit Target Mass 708 (also bei ansonsten exakt gleichen Messbedingungen wie in Abbildung 1.21 unten) aufgenommenen Spektrum nach 3 d zeigt:

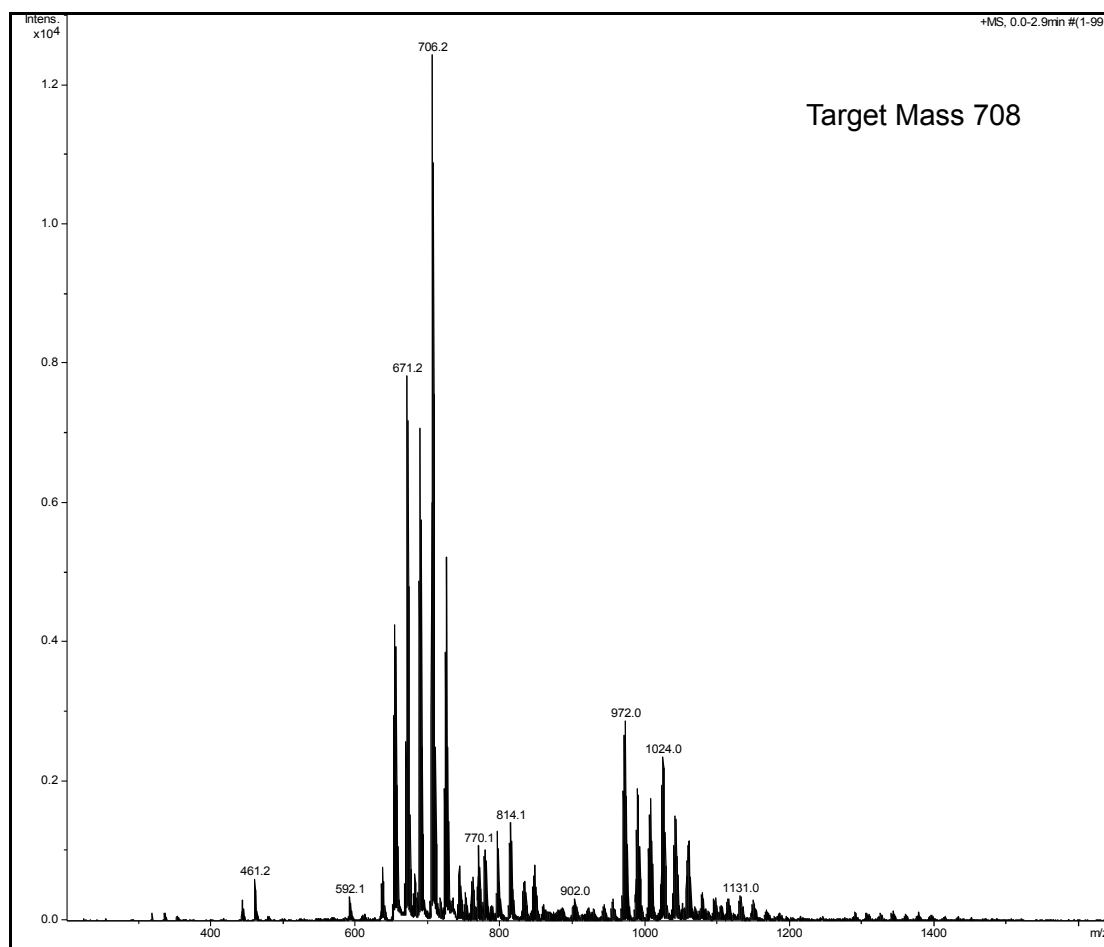


Abbildung 1.22: Massenspektrum der in wässriger Lösung entstehenden, ionisierten Spezies der Umsetzung von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) mit 2 Äquivalenten AgNO₃ nach 3 d, Target Mass 708

Neben der Verschiebung von Signalen um $m/z = 1$ zeigt das Übersichtsspektrum in Abbildung 1.22 eine weitere, überaus interessante Veränderung im Vergleich zu Abbildung 1.21 (unten): Das Auftreten von Signalen mit höherem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis. Diese Peaks sind von besonderer Relevanz, weil sie ein Anzeichen für eine Selbst-Assoziation der *cis*-[Pt(NH₃)(H₂O)₂(1-MeC-N3)]²⁺-Kationen sind. Um diesen Vorgang

besser untersuchen zu können, werden zusätzliche Messungen mit einer höheren Target Mass vorgenommen:

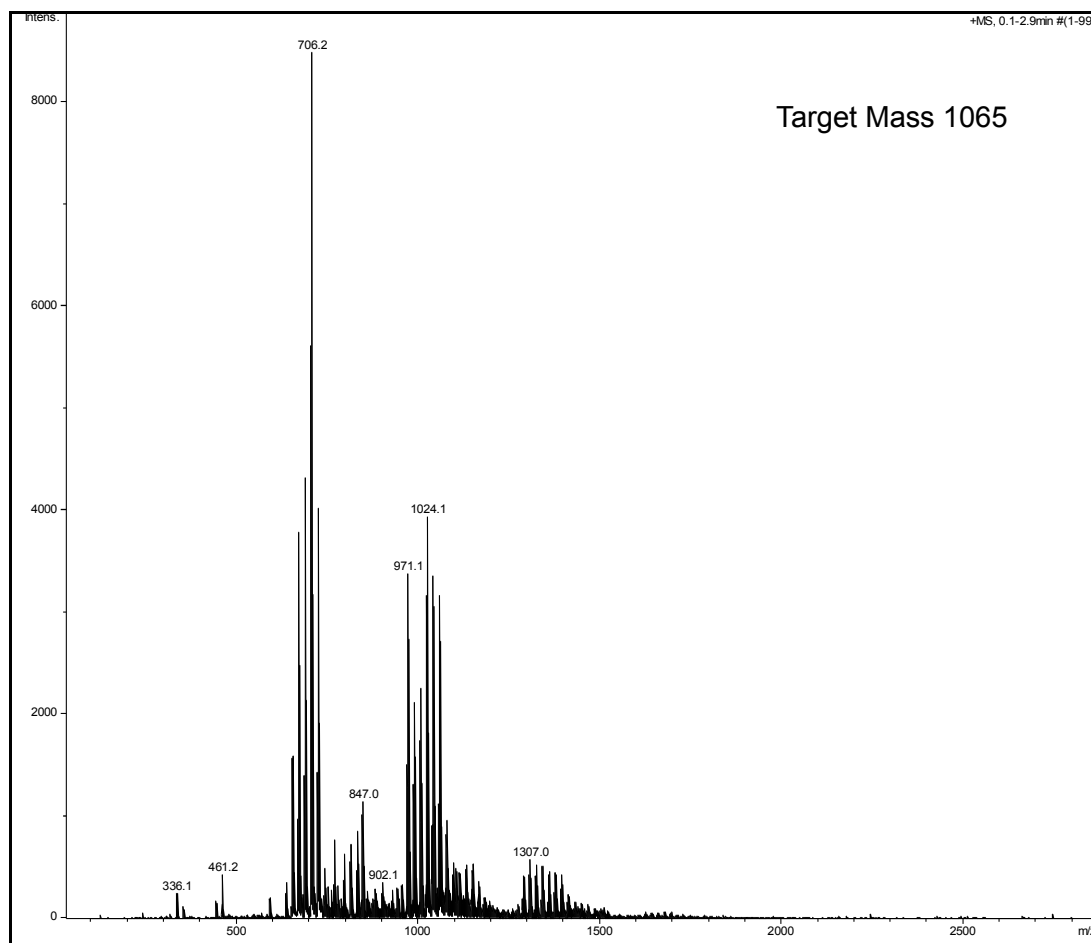
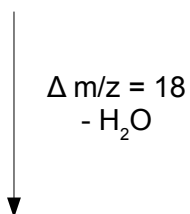
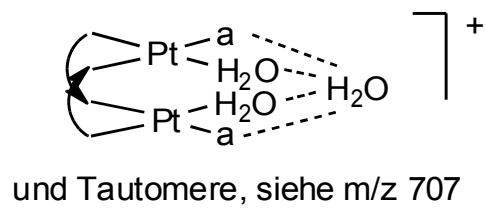
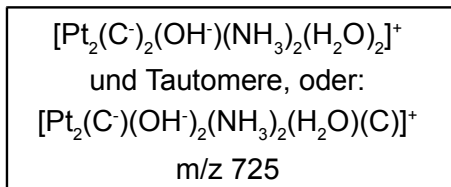
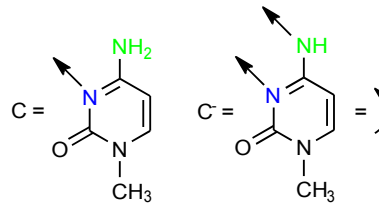
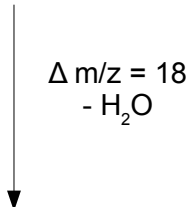
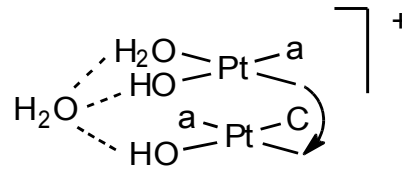
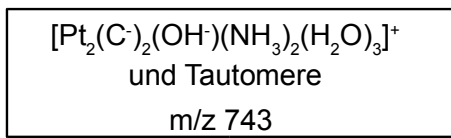


Abbildung 1.23: Massenspektrum der in wässriger Lösung entstehenden, ionisierten Spezies der Umsetzung von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) mit 2 Äquivalenten AgNO₃ nach 3 d, Target Mass 1065

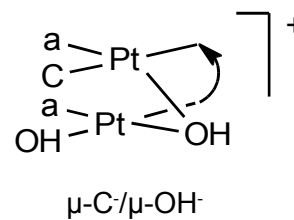
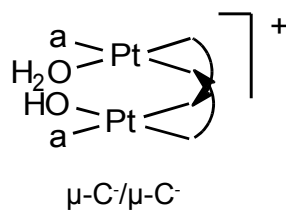
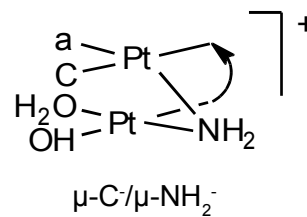
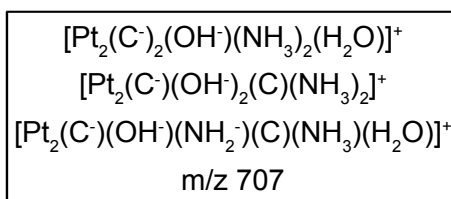
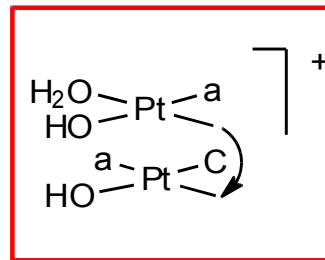
Wie den Übersichtsspektren direkt zu entnehmen ist, zeigt die Diaquaspezies des *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) ein komplexes, nicht triviales Assoziationsverhalten, welches ausgehend von der Interpretation der ¹H- und ¹⁹⁵Pt-NMR-Spektren in dieser Form nicht zu erwarten gewesen wäre. Während die Untersuchungen in Lösungen einen Erklärungsansatz der Bildung von Kopf-Schwanz-Dimeren und eine spätere Oligomerisierung dieser dinuclearen Einheiten nahelegen, weisen die Massenspektren darauf hin, dass dieser Interpretationsansatz erweitert werden muss.

Zunächst sollen jedoch die Spektren, welche nach einem Tag Umsetzungszeit aufgenommen wurden, genauer betrachtet werden. Wie bereits erwähnt, werden nach 24 h zunächst Peaks von mono- und dinuclearen Spezies detektiert. Ausgehend vom ¹H-

NMR-Spektrum (siehe Kapitel 4.1.3.1 und 4.1.3.2) der Umsetzung von *cis*-PtCl₂(NH₃) (1-MeC-N3) mit AgNO₃ zur Aquaspezies **1b** bzw. der dimeren Diaquaspezies **2a** werden zunächst die Peaks diskutiert, welche nicht oxidierten, zweikernigen Komplexen mit zwei 1-MeC-Liganden zugeordnet werden können. Es handelt sich hierbei um Peaks im Bereich von m/z 743 bis m/z 655:

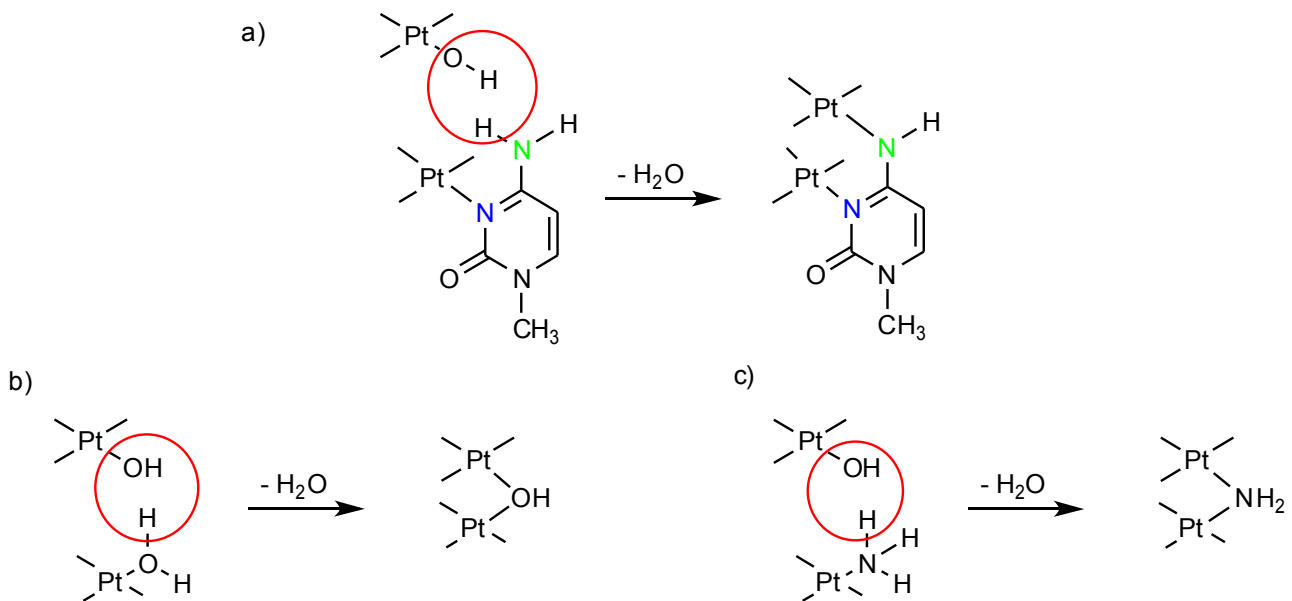


oder



Schema 1.10: Strukturvorschläge für $[\text{Pt}(\text{II})_2]$ mit m/z 743 bis m/z 707

Wie in Schema 1.10 zu erkennen ist, handelt es sich nach 24 h bei dem Peak mit m/z von 743 um das Signal einer zweikernigen Pt(II)-Verbindung, welche einem deprotonierten Kopf-Schwanz-Dimer mit zwei zusätzlichen Aqualiganden entspricht. Es ist anzunehmen, dass es zu einer Anordnung kommt, bei der nur ein verbrückender 1-Methylcytosinatoligand im Komplex vorliegt. Einer der beiden Aqualiganden ist vermutlich in der äußeren Koordinationssphäre über Wasserstoffbrücken mit den an die Platinzentralatome gebundenen Liganden koordiniert. Entsprechende H-Brückenmuster sind in vergleichbarer Form für (H_3O_2^-) -Systeme an Metallen in der Vergangenheit bereits beschrieben worden.^[63] Für m/z 725 sind nach Verlust eines Moleküls H_2O zwei Strukturvorschläge denkbar. Bei einem der beiden handelt es sich um einen Kopf-Schwanz-Dimer, bei dem entsprechend der Struktur von m/z 743 ein Aqualigand in der äußeren Koordinationssphäre gebunden ist. Für diese Struktur sind zudem tautomere Formen denkbar. Deutlich relevanter für die Überlegung der Bildung von dimeren Strukturen und deren Bindungsmuster ist der zweite gezeigte Vorschlag. Es handelt sich hierbei um eine einfach 1-methylcytosinatoverbrückte Spezies. Der zweite, neutrale 1-MeC-Ligand ist hierbei über N3 an eines der beiden Platinzentren *cis*-ständig zur N4-Koordination des verbrückenden Liganden gebunden. Dieser Komplex stellt eine Vorstufe zum Kopf-Schwanz-Dimer da. $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch kann dieser Komplex nicht nachgewiesen werden. Dies ist vermutlich damit zu erklären, dass eine rasche Weiterreaktion zum *h,t*-Dimer vollzogen wird, welcher wiederum $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nachgewiesen werden kann. Zudem ist zu erwarten, dass sich die chemischen Verschiebungen im *h,t*-Dimer und in der in Schema 1.10 für m/z 725 vorgeschlagenen, einfach verbrückten Struktur nur geringfügig voneinander unterscheiden. Der N3-koordinierte Ligand sollte zudem eine Set von Signalen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum verursachen. Es gilt hierbei zu beachten, dass bei Spektren der Umsetzung von **1a** mit AgNO_3 (Abb. 1.5) nur ein Signalset im Verschiebungsbereich von N3-koordinierten 1-MeC-Liganden detektiert wird. Wie jedoch bereits und auch im weiteren Verlauf gezeigt, werden in der Gasphase nicht nur Strukturen mit verbrückenden 1-Methylcytosinatoliganden diskutiert, sondern beispielsweise auch mit verbrückenden Hydroxidoliganden. Will man also Zustände in Lösung und in der Gasphase vergleichen, sollte auch das Spektrum bei pH 6 (Abb. 1.9) betrachtet werden, da unter diesen Bedingungen auch in Lösung unterschiedliche Verbrückungen vorliegen und dies vermutlich mehr den in der Gasphase beobachteten Verhältnissen ähneln. Generell ist jedoch anzumerken, dass solche Vergleiche nur ansatzweise gelten, da die Ergebnisse der Gasphase nicht direkt auf die Zustände in Lösung schließen lassen. Ausgehend von der für m/z 725 gezeigten Struktur können verschiedene Verbrückungsmodi durch Kondensationsreaktionen realisiert werden, wie das folgende Schema zeigt:



Schema 1.11: Schematische Darstellung der möglichen Kondensationsreaktionen zur Ausbildung einer a) 1-Methylcytosinatoverbrückung; b) Hydroxidoverbrückung; c) Amidoverbrückung zur Verbrückung zweier Platinezentren

Wie Schema 1.11 zeigt, sind drei Kondensationsreaktionen zur Ausbildung einer Verbrückung zwischen zwei Platineinheiten denkbar. Schema 1.11 a) zeigt die Ausbildung einer N3,N4-Verbrückung, wie sie im *h,t*-Dimer vorliegt. Dieses Verbrückungsmuster kann auch ¹H-spektroskopisch nachgewiesen werden. Zudem bietet es durch den aus der zweifachen 1-Methylcytosinatokoordination resultierenden kurzen Pt-Pt-Abstand eine geeignete Ausgangsposition zur Ausbildung von oxidierten Spezies, zumal die d_z^2 - Orbitale hierbei bereits auf einer Achse liegen. Die in Abbildungsteil b) gezeigte Kondensationsreaktion ausgehend von einem Aqua- und einem Hydroxidoliganden führt zu einer hydroxidoverbrückten Spezies. Dies kann sowohl als Verknüpfung zusätzlich zu einer 1-Methylcytosinatoverbrückung geschehen, als auch unabhängig davon zur Ausbildung von hydroxidoverbrückten Spezies, wie sie in Kap. 4.1.3.2 bereits ein Lösung eingehender diskutiert wurden. In 1.11 c) ist zu erkennen, wie ausgehend von einem Ammin- und einem Hydroxidoliganden eine Amidoverbrückung entstehen kann. Ähnliche Strukturen wurden in der Vergangenheit bereits für Pt-Pd-Komplexe mit verbrückenden 1-MeC-Liganden diskutiert.^[52] Sowohl bei den in b) als auch in c) gezeigten Produkten ist zusätzlich zu einer 1-MeC⁻-Verbrückung eine spätere Oxidation der entstehenden [Pt(II)]₂-Spezies unwahrscheinlich, da die Platinezentren in den gemischt-verbrückten Dimeren sterisch ungünstig für eine Oxidation angeordnet sind. Im folgenden werden in erster Linie Strukturvorschläge aufgezeigt, die auf Basis eines zweifach 1-methylcytosinatoverbrückten *h,t*-Dimers entstehen. Es gilt hierbei jedoch zu beachten, dass prinzipiell alle in Schema 1.10 für *m/z* 707 dargestellten Verknüpfungsmuster als tautomere Formen denkbar sind.

Eine mehrfache Verknüpfung von Pt(II)-Zentren ohne Beteiligung einer N3,N4-Koordination von 1-Methylcytosinatoliganden ist denkbar, steht aber als Hauptverknüpfungsmuster nicht in Einklang mit den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, welche klar Resonanzen von N3,N4-verbrückenden 1-MeC⁻-Liganden zeigen. Aus Schema 1.11 wird darüber hinaus ein weiterer Aspekt für die Diskussion der Massenspektren der Diaquaspezies **1b** und **2a** ersichtlich: bei einem Verlust eines Fragments mit m/z 18 kann es sich sowohl um die einfache Abspaltung eines Aqualiganden handeln, als auch um ein Molekül Wasser aus einer Kondensationsreaktion, welche zu neuen Produkten in der Gasphase führt.

Bei Auswahl einer Target Mass von 708 ist der Peak mit m/z 707, welcher dem Kopf-Schwanz-Dimer bzw. seinen Tautomeren entspricht, im MS das intensivste Signal. Wie die folgende Abbildung zeigt, besteht eine gute Übereinstimmung zwischen dem experimentell gemessenen und dem für den deprotonierten *h,t*-Dimer simulierten Peak:

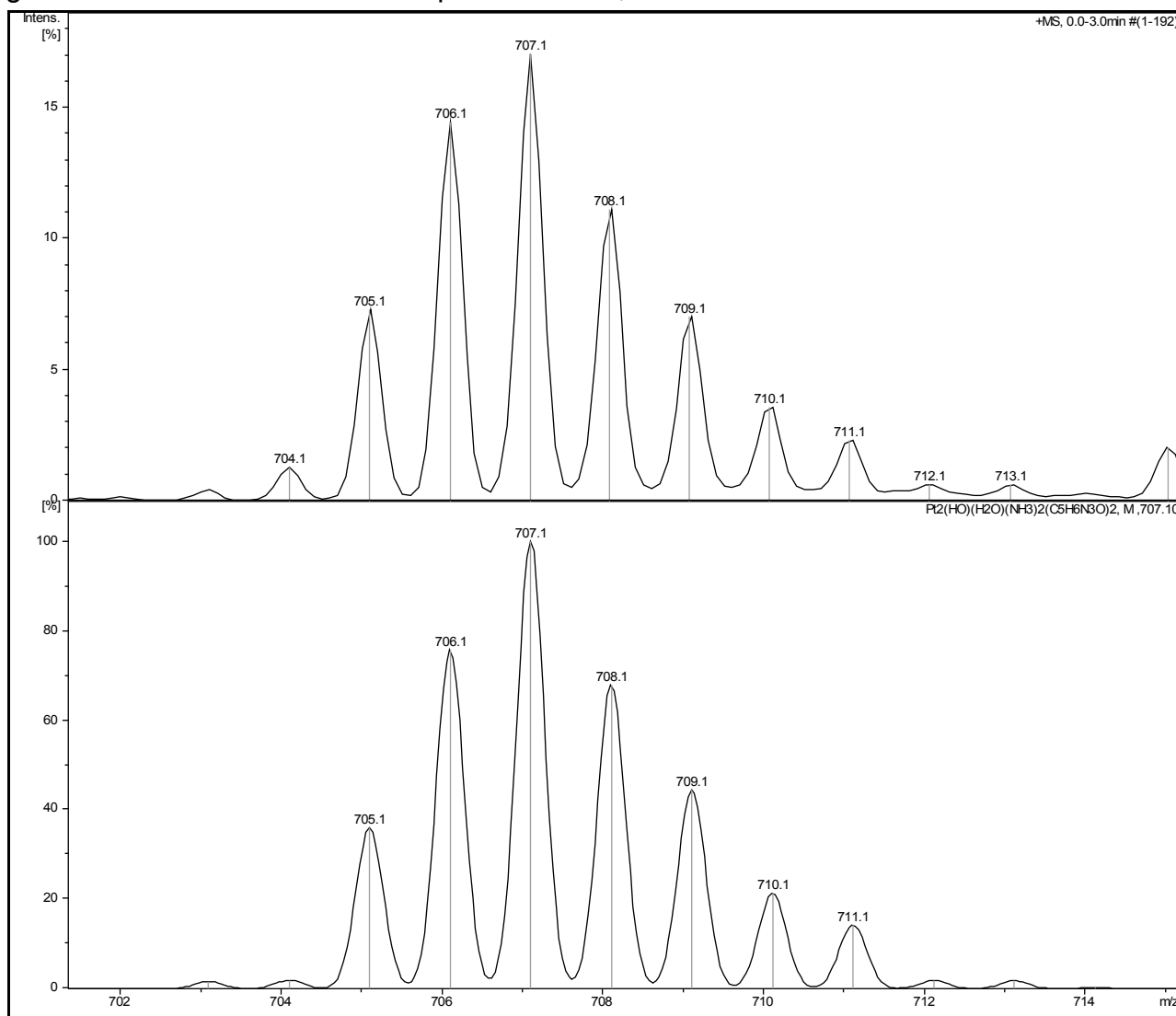
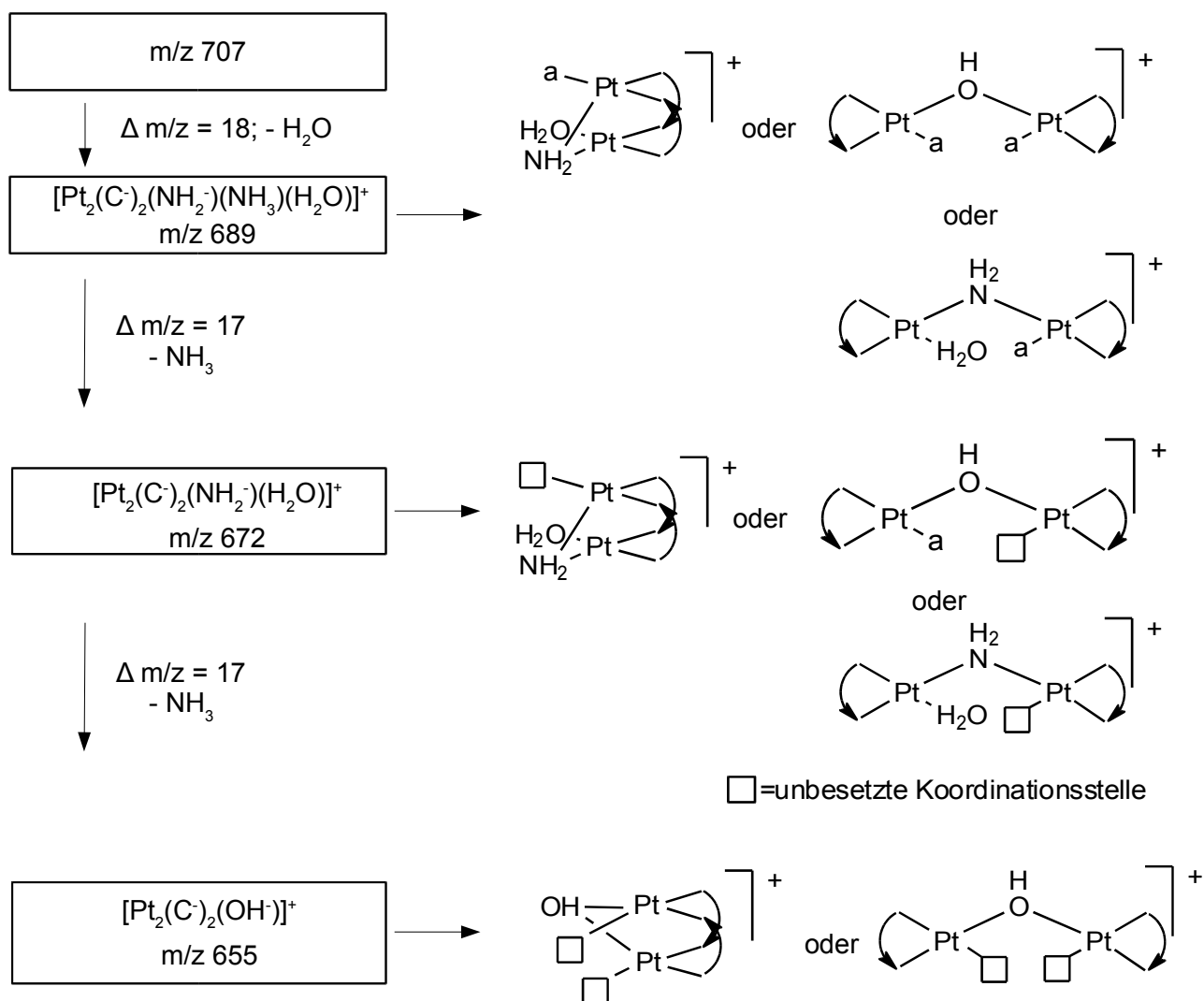


Abbildung 1.24: Vergrößerung des Signals bei m/z 707 (oben) und Vergleich mit der Simulation (unten) für $[\text{Pt}_2(\text{C}^-)_2(\text{OH}^-)(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})]^+$

Ausgehend von diesem Peak kann eine Zerfallsreihe formuliert werden, wie sie im folgenden Schema dargestellt ist:

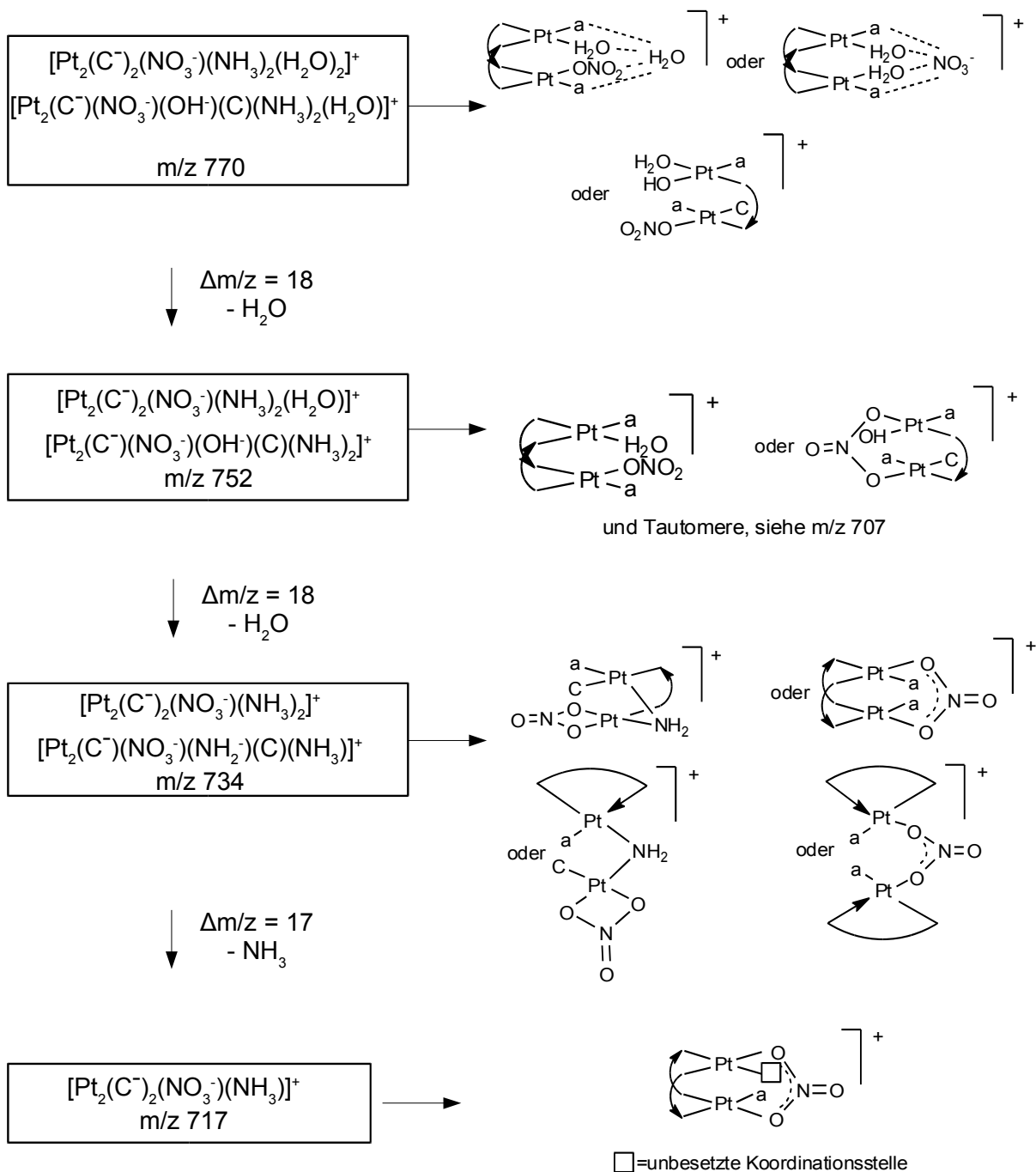


Schema 1.12: Strukturvorschläge für [Pt(II)]₂ mit m/z 689 bis m/z 655

Wie Schema 1.12 zeigt, ergibt sich nach Abspaltung eines Fragments mit m/z 18 aus den Spezies mit m/z 707 ein Strukturvorschlag, der neben zwei verbrückenden 1-Methylcytosinatoliganden eine zusätzliche Amidoverbrückung aufweist. Der zunächst gezeigte Strukturvorschlag aufbauend auf einem Kopf-Schwanz-Dimer ist hierbei zwar ein Komplex, in dem eine Oxidation möglich wäre, er hat jedoch den Nachteil, dass die Spannung in einer dreifach verbrückten Spezies als zu groß anzusehen ist, um einen solchen Aufbau als günstig einzustufen. Anders verhält es sich beim zweiten Vorschlag für m/z 698. Hierbei sind die beiden 1-Methylcytosinatoliganden nicht verbrückend, sondern chelatisierend koordiniert. Die Verbindung der Platinzentralatome erfolgt über eine

Amidoverbrückung. Hierdurch ist ein spannungsfreier Aufbau gewährleistet, eine Oxidation ist jedoch unwahrscheinlich. Als weitere Möglichkeit käme ein μ -OH-verbrücktes Tautomer der amidoverbrückten Form in Frage. Die folgenden Strukturvorschläge für Spezies mit m/z 672 und m/z 655 können nicht mehr so formuliert werden, dass die Platinzentren koordinativ abgesättigt sind. Wie bereits für die Komplexe des 1-Methyluracils diskutiert, ist dies in der Gasphase jedoch realisierbar.^[62] Während die Platinzentren bei m/z 672 amido- oder hydroxidoverbrückt sind, erfolgt bei der Abspaltung eines Moleküls eine Kondensationsreaktion, bei der der noch verbleibende Aqualigand deprotoniert wird und als verbrückender Hydroxidoligand im Strukturvorschlag für m/z 655 gebunden ist.

Neben dimeren Strukturen, wie sie bereits vorgestellt wurden, werden im MS auch Peaks detektiert, welche dinuclearen Komplexen mit zwei verbrückenden 1-Methylcytosinatokomplexen entsprechen, an die ein Nitrat anion aus der Umsetzung mit AgNO_3 als Ligand koordiniert ist. Die beobachteten Peaks liegen in einem Bereich von m/z 770 bis m/z 717 und sind von mittlerer Intensität. Wie im Folgenden gezeigt wird, ist eine Vielzahl von Strukturvorschlägen mit verbrückenden 1-MeC⁻-Liganden möglich. Die Resonanzen dieser Liganden sind im ¹H-NMR-Spektrum (Kap. 4.1.3.1) wahrscheinlich mit denen der verbrückenden Liganden im *h,t*-Dimer aufgrund nur geringfügiger Abweichungen in der chemischen Verschiebung überlagert und somit ¹H-NMR-spektroskopisch nicht voneinander unterscheidbar. Trotz der Aufnahme von zusätzlichen MS/MS-Zerfallsspektren kann bis keine sichere Aussage darüber getroffen werden, ob solche Spezies bereits in Lösung oder erst unter Ionisationsbedingungen in der Gasphase gebildet werden.

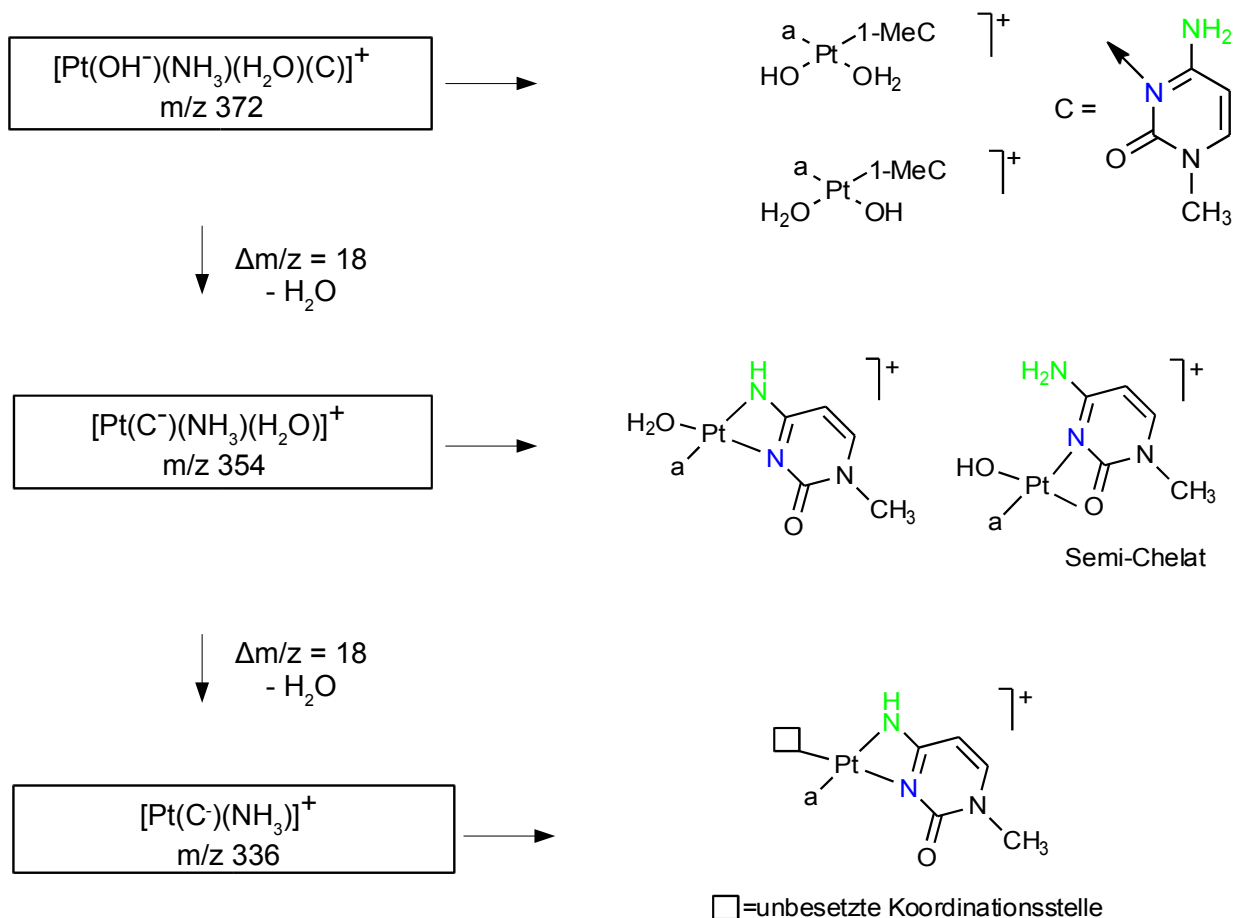


Schema 1.13: Strukturvorschläge für $[\text{Pt}(\text{II})]_2$ mit m/z 770 bis m/z 717 mit Nitrat anionen (siehe S. 57)

Wie Schema 1.13 zeigt, kann eine Zerfallsreihe für Dimere nach Anlagerung von Nitrat anionen formuliert werden. Für m/z 770 können Strukturvorschläge ausgehend von zwei verschiedenen Grundstrukturen formuliert werden. Die erste denkbare Möglichkeit basiert auf einem Kopf-Schwanz-Dimer, wie es für m/z 707 bereits diskutiert wurde. Im Austausch eines Hydroxidoliganden gegen ein Nitrat anion wird entweder ein Molekül

Wasser über Wasserstoffbrücken in der äußeren Koordinationssphäre stabilisiert, oder aber das Nitration. Die zweite Grundstruktur entspricht der für m/z 725 gezeigten, einfach verbrückten Vorstufe des *h,t*-Dimers. Hierbei ist für m/z 770 ein koordinierender Nitratoligand gezeigt. Nach Verlust eines Fragments mit m/z 18 durch Abspaltung eines Moleküls Wasser, evtl. auch als Produkt einer intramolekularen Kondensationsreaktion, entstehen die in Schema 1.13 gezeigten Strukturen mit m/z 752. Diese können wie für m/z 770 einfach oder Kopf-Schwanz-verbrückt sein. Ist das Nitrat anion zunächst in der äußeren Koordinationssphäre gebunden, wechselt es als Nitratoligand in die innere Koordinationssphäre von einem der beiden Platinzentren. Ist weiterhin nur einer der beiden 1-MeC-Liganden nach Deprotonierung der N4-Position N3,N4-verbrückend, kann auch das Nitration als verbrückender Ligand koordinieren. Nach Abspaltung eines Fragments mit m/z 18 zu m/z 734 erscheinen mehrere Strukturvorschläge sinnvoll. Ausgehend von einer einfachen 1-MeC-Verbrückung kann, wie für m/z 707 bereits gezeigt, eine zusätzliche Amidoverbrückung zwischen den beiden Platinzentren vorliegen. Um die Platin(II)-Kationen koordinativ abzusättigen, kann das Nitration als chelatisierender Ligand an eines der beiden Zentralatome gebunden werden. Im Falle einer Kopf-Schwanz-Verbrückung mit zwei 1-Methylcytosinatligenanden besteht zudem die Möglichkeit, dass ein Nitratoligand verbrückend koordiniert. In der Vergangenheit sind bereits Komplexe von Pt(II)-Dimeren beschrieben worden, in denen eine drei- oder sogar vierfache Verbrückung vorliegt, daher erscheint auch dieser Strukturvorschlag sinnvoll. Des weiteren sind Strukturen denkbar, in denen keine verbrückenden 1-MeC⁻-Liganden vorgesehen sind, sondern in denen die einzelnen Platinzentren N3,N4-chelatisiert werden. Die Verbrückung erfolgt dann wie oben gezeigt über Amid- oder Nitrationen. Nach Verlust eines Fragments mit m/z 17 kann ein Strukturvorschlag gemacht werden, bei dem eine Koordinationsstelle bei dreifacher Verbrückung der Platinzentren durch 1-Methylcytosinatligenanden und einen Nitratoliganden unbesetzt bleibt. Wie bereits beschrieben ist dies in der Gasphase denkbar. Prinzipiell bieten alle Strukturen, welche auf der Grundstruktur des Kopf-Schwanz-Dimers beruhen, die Möglichkeit einer spontanen, partiellen Oxidation durch Luft. Da im späteren zeitlichen Verlauf im MS entsprechende Oxidationsprodukte nachgewiesen werden können, sind diese Vorschläge von besonderem Interesse.

Nach 24-stündiger Alterung der Probe werden im Vergleich zu gealterten Proben (3 d) in höherer Intensität einige Peaks detektiert, denen einkernige Platinkomplexe zugeordnet werden können.



Schema 1.14: Strukturvorschläge für mononucleare Pt(II)-Komplexe mit m/z 372 bis m/z 336

Wie Schema 1.14 zeigt, entspricht der Peak mit m/z 372 der deprotonierten Diaquaspezies **1b**. Nach Abspaltung eines Fragments mit m/z 18 sind für m/z 354 Strukturen gezeigt, welche je nach Protonierungszustand des 1-MeC-Liganden eine unterschiedliche Platinkoordination aufweisen. Ist die Modellnucleobase deprotoniert, kann sie das Platin(II)-Zentrum chelatisieren. Erfolgt eine Protonierung der N4-Position, besteht die Möglichkeit der Ausbildung eines Semi-Chelats, wie er bereits für 1-MeC-Liganden beschrieben wurde.^[20-22] Bei dem für m/z 336 gezeigten Strukturvorschlag ist der 1-Methylcytosinatloligand deprotoniert und somit chelatisierend über N3 und die N4-Position koordiniert. Eine der Koordinationsstellen des Zentralatoms bleibt hierbei in der Gasphase unbesetzt. Nachdem die Spektren, welche nach 24 h Umsetzungszeit aufgenommen wurden, diskutiert wurden, soll ein Vergleich mit den nach 3 d Umsetzungszeit (Abb. 1.22 und 1.23) stattfinden um darzustellen, welche Veränderungen im zeitlichen Verlauf eintreten. Es gibt zwei grundlegende Unterschiede:

- Während nach 24 h als Hauptsignale von mono- und dinuclearen Pt(II)-Komplexen detektiert werden, zeigt sich nach 3 d eine Überlagerung insbesondere bei Peaks von dimeren Komplexen mit Signalen von oxidierten Spezies. Diese zeichnen sich durch einen Massenverlust von m/z 1 bei gleicher Komplexgesamtladung von +1 aus.
- Nach 3 d werden darüber hinaus Peaks detektiert, welche tri- und tetranuclearen Platinkomplexen zugeordnet werden können.

Zunächst soll auf die Bildung von oxidierten Spezies eingegangen werden. Am Beispiel des Signals mit m/z 707 bzw. m/z 707 und 706, dem Peak höchster Intensität für dinucleare Komplexe in Abb. 1.19 und 1.21 (Spektren mit gleicher Target Mass nach 24 h und 3 d) lässt sich die Überlagerung des ursprünglichen Signals mit einem neu auftretenden klar erkennen:

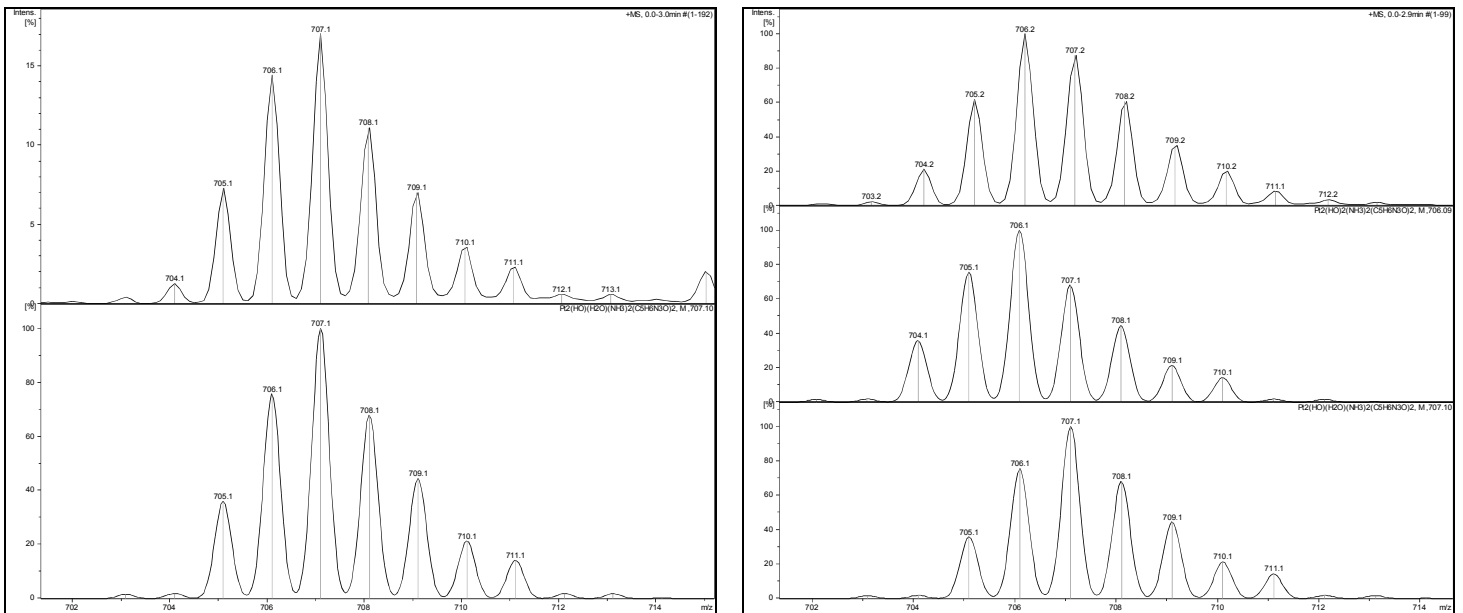
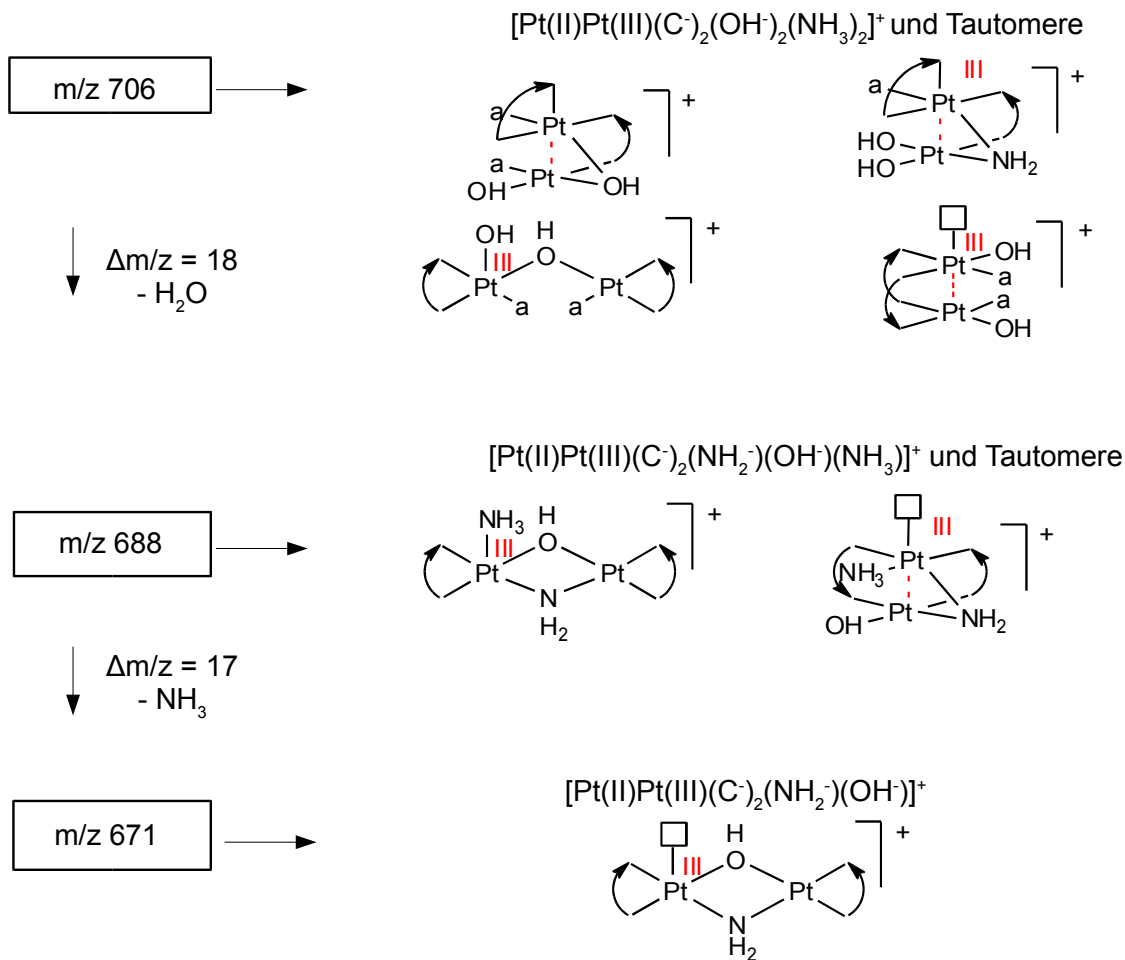


Abbildung 1.25: Vergrößerung des Signals bei m/z 707 nach 24 h (links, oben) mit Simulation und nach 3 d als Signal für m/z 706 und 707 (rechts, oben) mit Simulationen

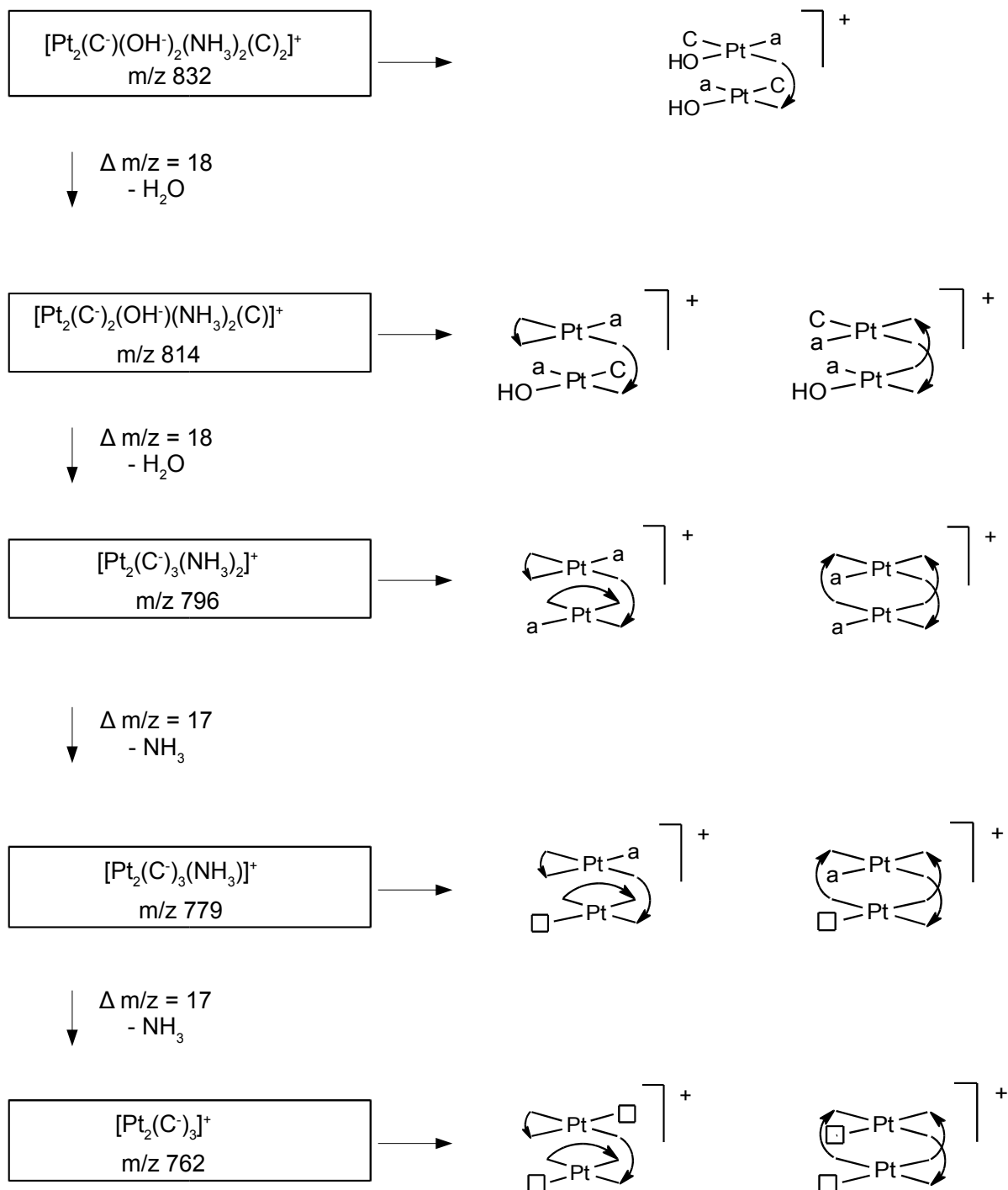
Entsprechende Überlagerungen werden für die gesamte Zerfallsreihe aus Schema 1.12 beobachtet und führen zu einer neuen Gruppe von dinuclearen, gemischtvalenten Komplexen:



Schema 1.15: Strukturvorschläge für dinucleare, gemischtvalente Komplexe mit m/z 707 bis m/z 671

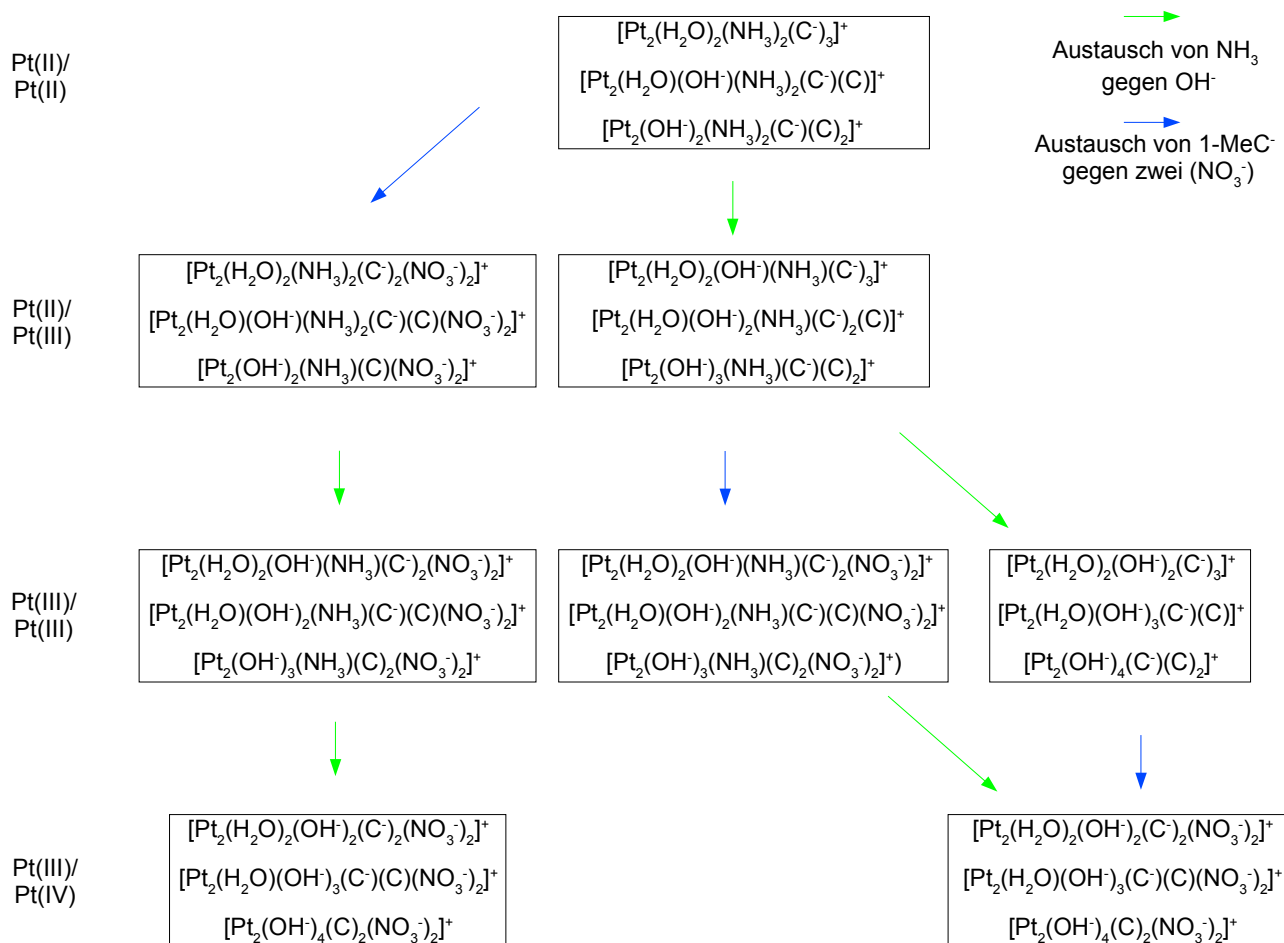
Wie in Schema 1.15 zeigen sich auch für gemischtvalente Komplexe bekannte Struktur motive. So sind für m/z 706 Spezies denkbar, bei denen neben einer 1-Methylcytosinaterüberbrückung der beiden Platinzentren eine Hydroxido- oder Amidobrücke gezeigt. Der zweite im Molekül koordinierte 1-MeC⁻-Ligand ist in der Lage, das Platin(III)-Kation zu chelatisieren. Zudem ist eine Anordnung denkbar, in der zwei 1-Methylcytosinatligenanden die Platinzentren chelatisieren, während letztere über einen einzelnen Hydroxidoliganden verbrückt sind. Darüber hinaus ist in der Gasphase möglich, nach partieller Oxidation eines der beiden Platinzentren im *h,t*-Dimer koordinativ nicht abgesättigt vorliegen zu haben. Nach Verlust eines Moleküls Wasser durch Abspaltung oder Kondensation ist mit m/z 688 eine Spezies denkbar, die neben einer Hydroxidoverbrückung der beiden 1-MeC⁻-chelatisierten Platinzentren eine weitere Amidoverbrückung aufweist. Der ebenfalls gezeigte Strukturvorschlag einer dreifach verbrückten Spezies ist bereits koordinativ nicht mehr abgesättigt, ebenso wie der Komplex mit m/z 671, welcher nach Verlust eines Moleküls Ammoniak entsteht. Während alle bisher beschriebenen Spezies eine Stöchiometrie von einem 1-MeC-Liganden pro

Platinzentralatom aufweisen, werden in gealterten Proben von **1b** und **2a** im Massenspektrum Peaks beobachtet, welche Komplexen mit zwei Platinzentren und drei 1-MeC-Liganden zugeordnet werden können:



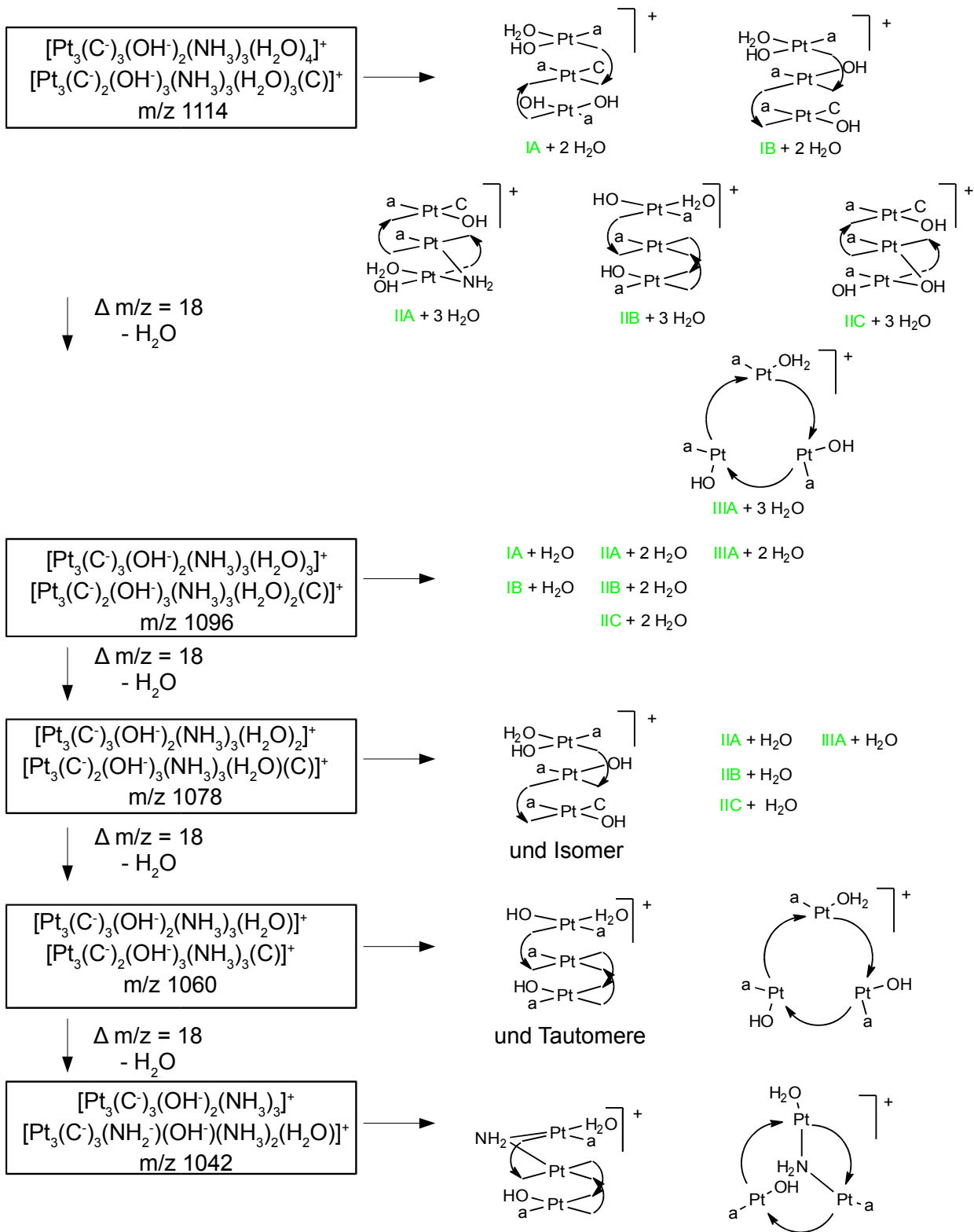
Schema 1.16: Strukturvorschläge für Komplexe mit drei 1-MeC-Liganden und zwei Platinzentren mit m/z 832 bis m/z 762

Wie Schema 1.16 zeigt, gibt es eine Vielzahl von Komplexen, welche den Peaks zwischen m/z 832 und m/z 762 zugeordnet werden können. Hierbei können die 1-MeC-Liganden sowohl einfach N3-koordinierend vorliegen, wie es bei zwei Liganden bei m/z 832 gezeigt ist, während ein drittes 1-MeC-Molekül nach Deprotonierung über N3 und N4 zwei Platinzentren verbrückt. Bei Verlust von Wasser kann es bei m/z 814 zu einer zweifachen Verbrückung oder zu einer weiterhin einfachen Verbrückung mit gleichzeitiger N3,N4-Chelatisierung eines Platinkations kommen. An dieser Stelle ist anzumerken, dass die Zuordnung von Strukturvorschlägen bei höheren Masse-zu-Ladungs-Verhältnissen eine immer komplexere Aufgabe darstellt. Durch die Möglichkeit von Tautomeriegleichgewichten wie beispielsweise $1\text{-MeC} + \text{OH}^- \leftrightarrow 1\text{-MeC}^- + \text{H}_2\text{O}$ können unterschiedliche Verbrückungsmodi vorgeschlagen werden. Da die Massen von NH_3 und OH^- nur geringfügig voneinander abweichen, wird insbesondere bei höheren Massen eine Unterscheidung unmöglich. Dies gilt ebenfalls für die Masse von 1-MeC^- und zwei Nitrat anionen. Lediglich durch diese Aspekte lassen sich zum Beispiel für den Peak mit m/z 814 eine große Anzahl von Komplexen mit der Gesamtladung +1 formulieren, wie Schema 1.16 demonstriert. Hierbei fällt auf, dass sich je nach Auswahl der Liganden die Oxidationsstufen der Platinkationen unterscheiden können. Zudem ist anzumerken, dass bei der bereits großen Anzahl an Tautomeren in Schema noch keine Tautomeriegleichgewichte zwischen Hydroxido- und Amminliganden zu Aqua- und Amidoliganden berücksichtigt wurden. Diese würden ebenfalls zu neuen Tautomeren führen. Es ist also für die Auswahl von sinnvollen Strukturvorschlägen unabdingbar, auf bereits bekannte, beispielsweise im Festkörper charakterisierte Struktur motive zurückzugreifen. Bei der Diskussion von Spezies mit großen m/z werden also lediglich ausgewählte Beispiele gezeigt, obgleich es für entsprechende Peaks sicherlich mehr als die gezeigten Strukturvorschläge geben kann.



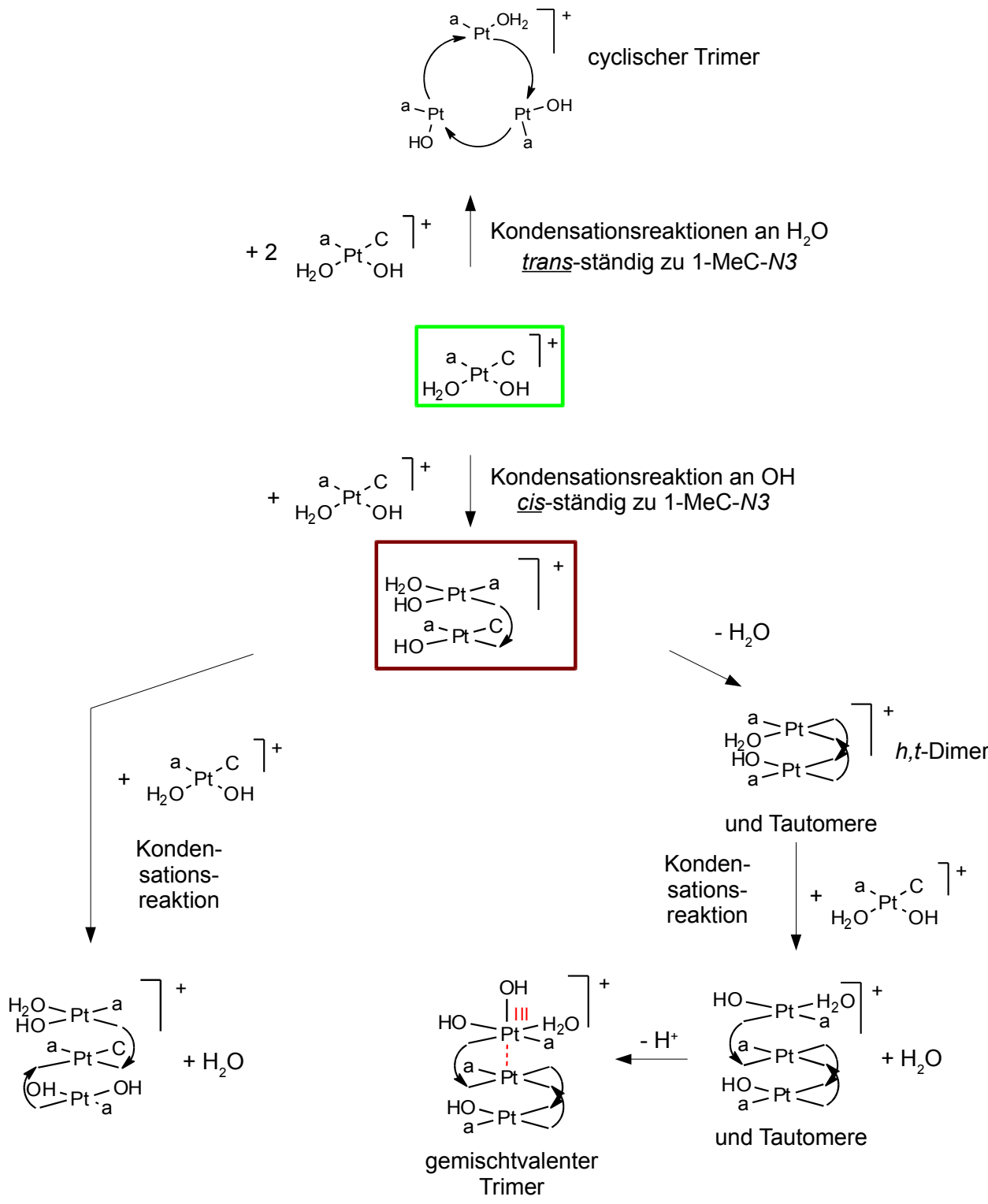
Schema 1.17: Mögliche Tautomere für m/z 832

Ein bekanntes Strukturmotiv ist beispielsweise die für m/z 796 gezeigte, dreifache Verbrückung zweier Platinzentren durch 1-Methylcyosinatligenanden.^[64] Weitere Strukturvorschläge in Schema 1.16 zeigen für m/z 779 und m/z 762 bekannte Koordinationsmuster an koordinativ ungesättigten Platinzentren. Nachdem bereits gezeigt wurde, dass durch unterschiedliche Tautomere innerhalb eine Masse-zu-Ladungsverhältnissen verschiedene Strukturen formuliert werden können, soll nun diskutiert werden, wie sich aufgrund unterschiedlicher Bindungswege Komplexe mit gleichem m/z bilden können, die jedoch einen sich stark unterscheidenden Aufbau aufweisen. Hierzu werden die zu einer Zerfallsreihe gehörigen, trinuclearen Komplexe betrachtet, welche Peaks mit m/z zwischen 1114 und m/z 1042 zugeordnet werden können:



Schema 1.18: Strukturvorschläge für dreikernige Pt(II)-Komplexe mit m/z 1114 bis m/z 1042

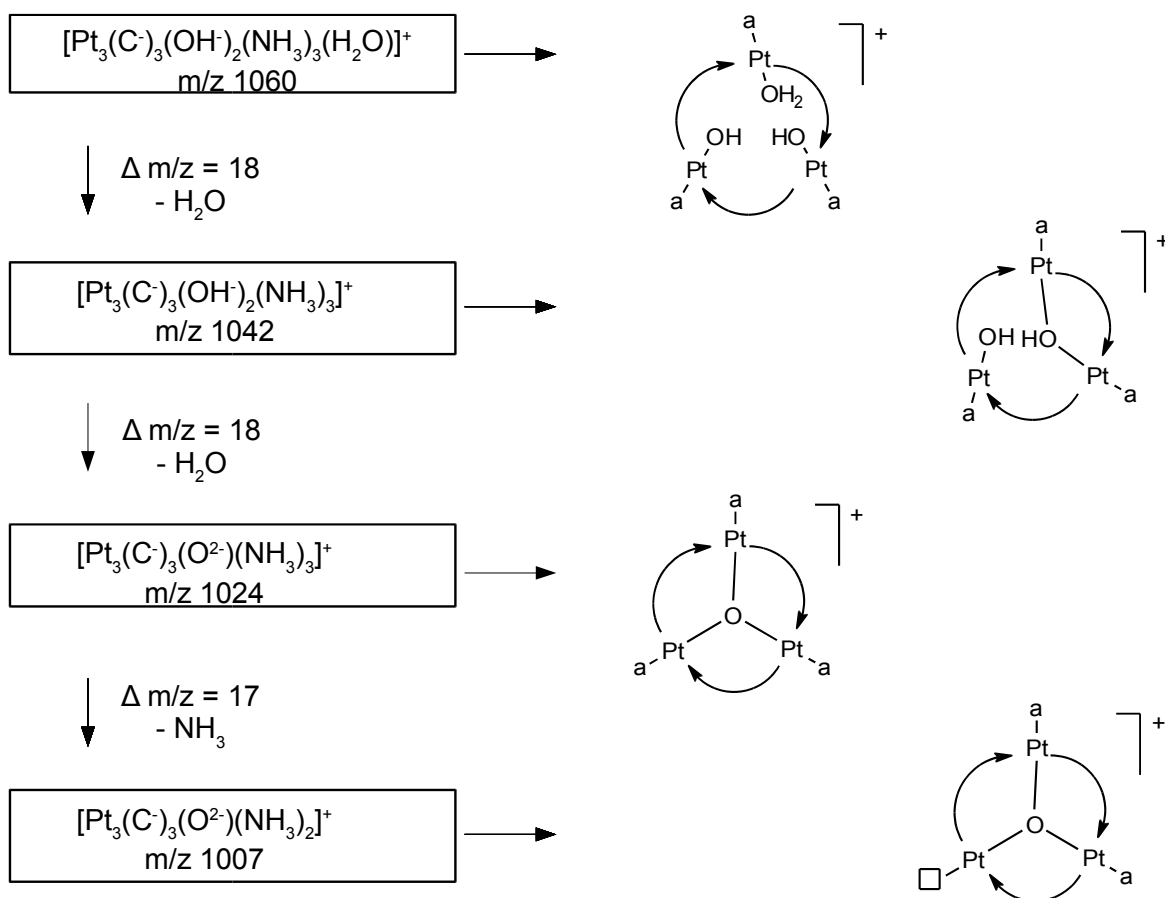
Wie in Schema 1.18 für m/z 1114 aufgezeigt, können für dreikernige Komplexe mit drei 1-MeC-Liganden drei grundlegende Struktur motive aufgezeigt werden. Hierbei handelt es sich um lineare Kettenstrukturen, in denen die Platinzentren einfach über eine N3,N4-Verbrückung miteinander verknüpft sind, Kopf-Schwanz-Dimere, welche um eine zusätzliche, einfach verbrückte Pt(II)-Einheit erweitert sind, sowie um cyclische Strukturen.



Schema 1.19: Mögliche Reaktionswege ausgehend vom deprotonierten Diaquamonomer zu verschiedenen polynuclearen Strukturmotiven

Alle gezeigten Grundstrukturen lassen sich einfach aus der monomeren Diaquaereinheit **1b** durch Kondensationsreaktionen bilden (Schema 1.19). Hierbei ist es relevant, mit welchem der beiden *cis*-ständigen Aqualiganden eine Kondensationsreaktion verläuft. Handelt es sich um den Aqualiganden, welcher in *cis*-Stellung zum bereits an das Platinzentrum koordinierten 1-MeC-Liganden gebunden ist, bildet sich die bereits für *m/z* 725 diskutierte Vorstufe des Kopf-Schwanz-Dimers, wie in Schema 1.19 gezeigt. Ausgehend von dieser Verbindung kann es zur Bildung von linearen Kettenstrukturen durch direkte Reaktion mit einer monomeren Diaquaspezies kommen. Im Fall der linearen Strukturen können unterschiedliche Koordinationsmuster vorliegen, wie es für *m/z* 1114 in Schema 1.18 gezeigt ist. Hierbei unterscheiden sich die beiden Strukturvorschläge insbesondere in der Koordination des mittleren Platinzentrums und darin, an welchem Platinzentrum der einfach N3-koordinierte 1-Methylcytosinligand koordiniert. Ist er am mittleren Platinzentrum gebunden, so ist dieses insgesamt zweifach N4-koordiniert. Ist er an einem endständigen Platinzentrum gebunden, erfolgt die Koordination des mittleren Platinzentrums sowohl über ein N3-Stickstoffatom des ursprünglich in der monomeren Einheit gebundenen 1-MeC-Liganden, sowie über ein N4-Stickstoffatom eines verbrückenden 1-MeC-Liganden. Als Alternative kann es zunächst zur Ausbildung einer zweifach-verbrückten Spezies kommen, welche anschließend mit einer weiteren, monomeren Einheit zu einer „2+1“-fach verbrückten, dreikernigen Verbindung weiterreagiert. Als dinucleare Spezies können sich neben dem gezeigten *h,t*-Dimer auch Tautomere mit Amido- oder Hydroxidoverbrückungen bilden, welche zu dreikernigen Addukten weiter reagieren können. Wird eine Oxidation der di- oder trinuclearen Verbindung beobachtet, ist es jedoch sinnvoll, davon auszugehen, dass es sich um eine Struktur mit zwei verbrückenden 1-Methylcytosinliganden handelt, da bei dieser Anordnung die Platin(II)-Kationen bereits einen geringen Abstand zueinander aufweisen, sowie eine günstige Anordnung relativ zueinander in Bezug auf ihre d_z^2 -Orbitale annehmen.

Erfolgt eine Kondensationsreaktion ausgehend vom Diaquamonomer in *trans*-Stellung zum N3-koordinierten 1-MeC-Liganden, kann es theoretisch zur Ausbildung eines „*trans*-Dimers“ kommen. Entsprechende Strukturen sind bisher nicht beobachtet worden, sie sind jedoch auch nicht gänzlich auszuschließen. Es ist jedoch als wahrscheinlicher anzusehen, dass es zu einer Weiterreaktion zu cyclischen Komplexen kommt. Vergleichbare Komplexe sind für Pd-Komplexe bereits bekannt und im Festkörper charakterisiert.^[65] Bei diesen Verbindungen zeigt sich eine *syn*-Anordnung der Pd-1-MeC-N3- und Pd-1-MeC-N4-Einheiten, während im vorliegenden Fall des Diaquamonomers **1b** eine Pt-1-MeC-N3 zu Pt-1-MeC-N4-Orientierung zwischen *syn* und *anti* angenommen wird. Die Aqua- und Amminliganden ordnen sich jeweils außen auf einer Seite des entstehenden Konus an. Diese Annahme erscheint auch in Hinblick auf im Massenspektrum beobachtete Zerfallsmuster sinnvoll, wie im folgenden gezeigt wird:



Schema 1.20: Mögliche Zerfallsmuster ausgehend von cyclischen Trimeren mit $m/z \ 1060$

Wie in Schema 1.20 gezeigt, gibt es neben den in 1.18 gezeigten, cyclischen Spezies mit zusätzlicher Amidverbrückung auch die Möglichkeit einer Hydroxidoverbrückung für eine Spezies mit $m/z \ 1042$, als Kondensationsprodukt einer trimeren cyclischen Struktur.^[66] Bei weiterer Kondensation mit Massenverlust von $m/z \ 18$ zu $m/z \ 1024$ ist ein oxoverbrückter Strukturvorschlag sinnvoll. Entsprechende Strukturmotive sind für Pt(II) literaturbekannt.^[67,68] Wie bereits für dinucleare Komplexe diskutiert, weisen die Spezies im zeitlichen Verlauf eine Neigung zur partiellen Oxidation auf, welche in Massenspektren durch die Überlagerungen von Peaks mit neu entstehenden Signalen mit einem Massenverlust von 1 angezeigt sind. Dies gilt ebenfalls für dreikernige Komplexe. Hierbei ist davon auszugehen, dass die grundlegenden Strukturmotive, welche in Schema 1. 19 vorgestellt wurden, beibehalten werden. Während in Schema 1.19 nur die Oxidation des vom Kopf-Schwanz-Dimer ausgehenden Trimer gezeigt ist, da sie in dieser Anordnung als am leichtesten abzulaufen anzusehen ist, ist anzumerken, dass eine Oxidation prinzipiell ausgehend von allen trimeren Komplexen möglich ist:

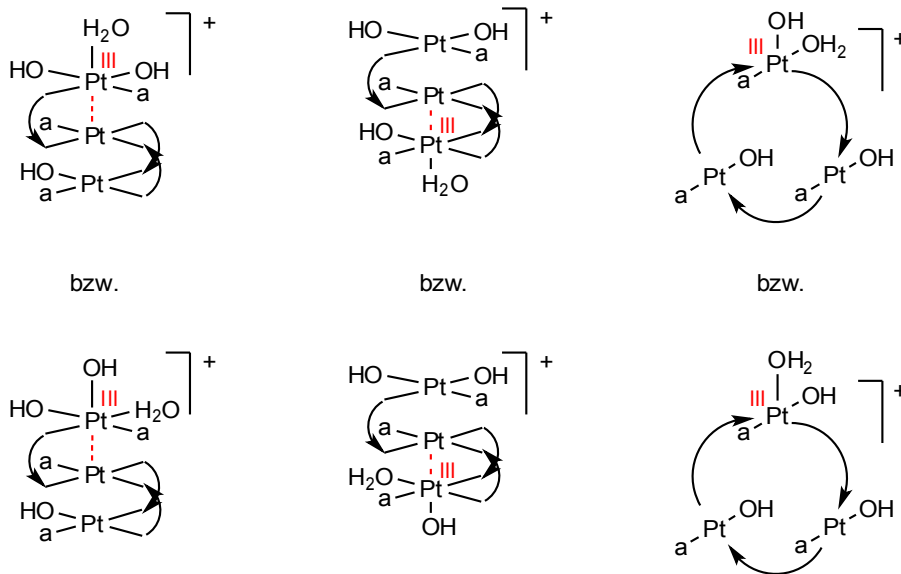


Abbildung 1.26: Strukturvorschläge für trimere, partiell oxidierte Spezies mit m/z 1077

Neben Peaks, die trimeren Strukturen zugeordnet werden können, werden im Fall der massenspektrometrischen Untersuchungen der Lösungen von **1b** und **2a** auch Signale detektiert, welche tetranuclearen Spezies entsprechen. Ausgehend vom Dimer-vom-Dimer-Prinzip für Platin-Blau-Verbindungen könnten auch Signale detektiert werden, welche ebensolchen Komplexen entsprechen. Dies ist jedoch hier, anders als bei den vorab diskutierten Komplexen des 1-Methyluracils, nicht der Fall. Wie bei allen bisher vorgestellten Signalen einer gealterten Probe von **1b** und **2a** zeigen sich auch bei den Peaks der tetrameren Komplexe Überlagerungen, die auf Oxidationsprozesse schließen lassen. Je nach Peak kann dies unterschiedlich stark ausgeprägt der Fall sein, wie die folgenden Beispiele zeigen:

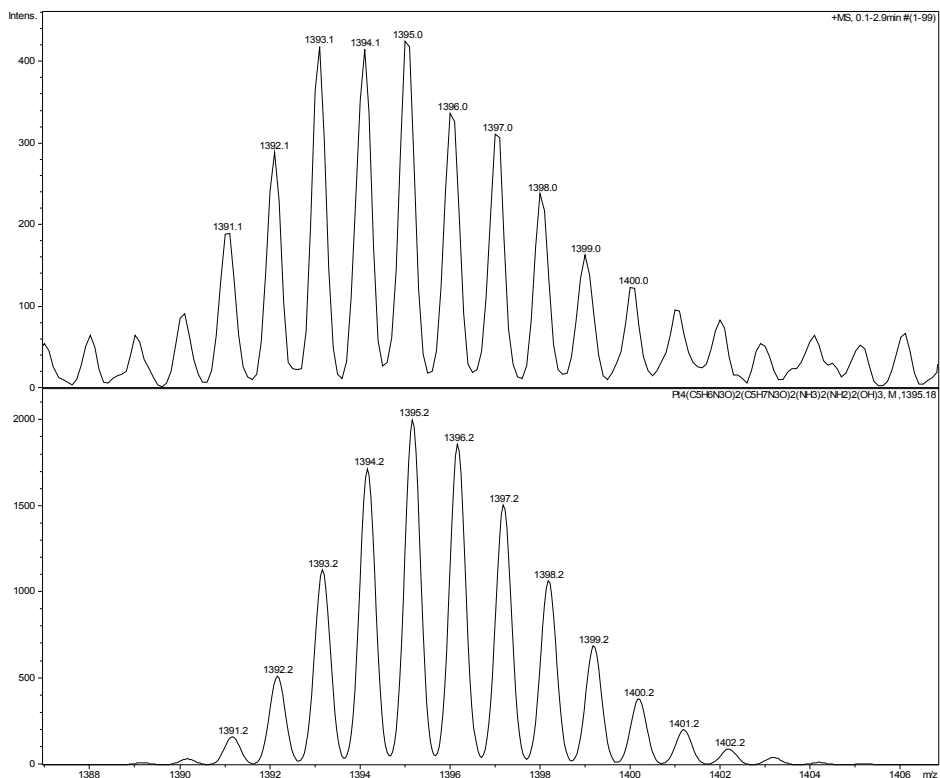


Abbildung 1.27: Signal (oben) und Simulation (MS) für m/z 1395 einer 3 d gealterten Probe von **1b** und **2a**

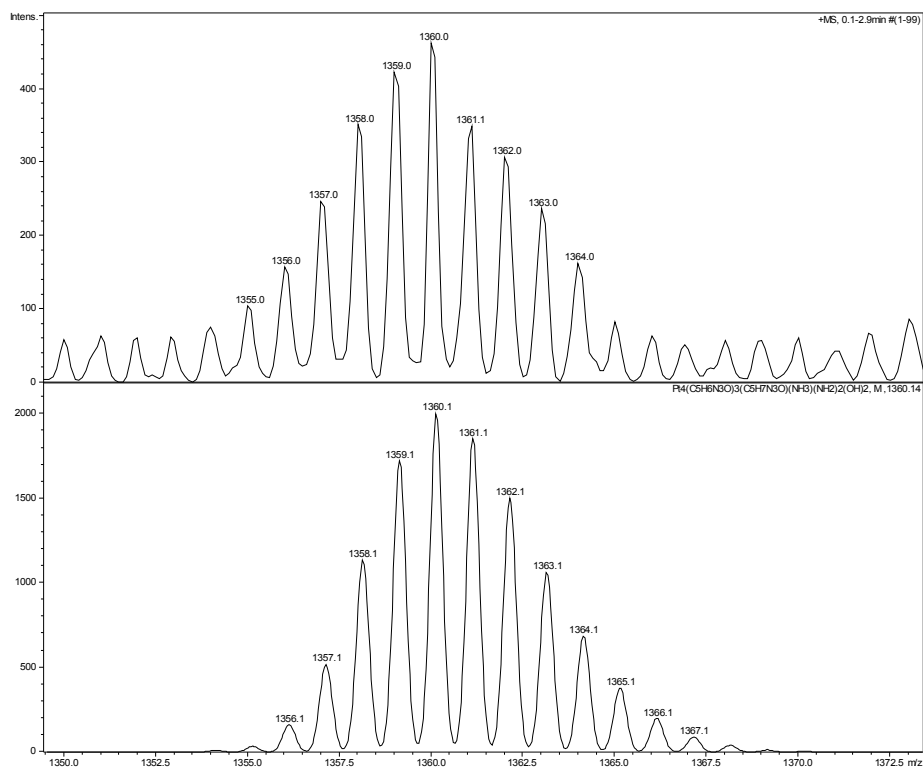
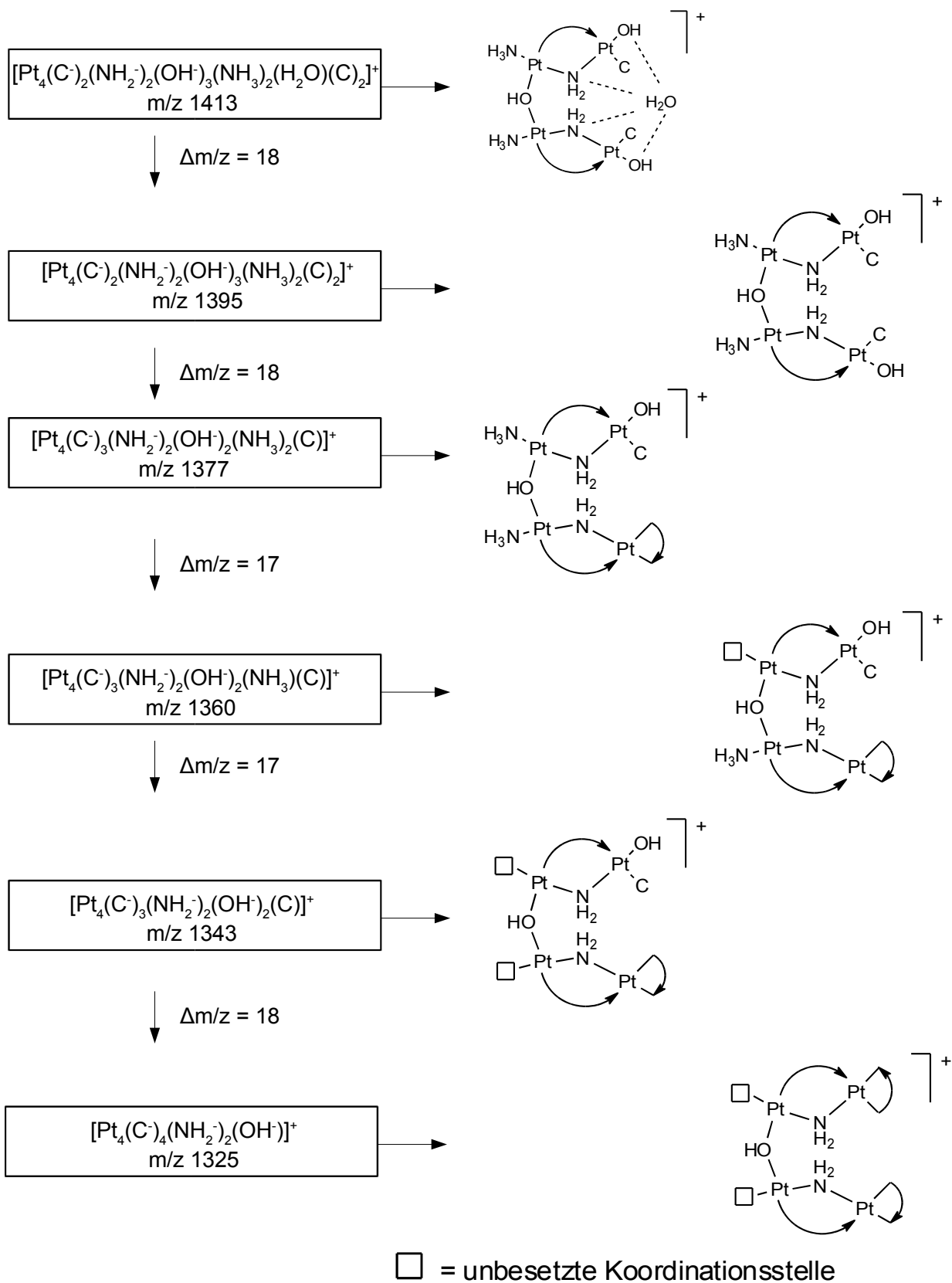


Abbildung 1.28: Signal (oben) und Simulation (MS) für m/z 1360 einer 3 d gealterten Probe von **1b** und **2a**

Wie die Abbildungen 1.27 und 1.28 zeigen, werden unterschiedliche Überlagerungen bei den Signalen beobachtet. Während der Peak bei m/z 1360 vermutlich mit einer Spezies mit m/z 1359 überlagert, zeigt der Peak bei 1395 in 1.27 eine Überlagerung mit mindestens einer anderen Spezies mit m/z 1393. Auffällig bei den Spektren ist, dass Signale detektiert werden, welche für das Vorhandensein von tetranuclearen Spezies sprechen, doch diese entsprechen nicht Dimer-vom-Dimer-Stapeln, wie sie in Lösung anhand der $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen (siehe Kap. 4.1.3.1) angenommen werden. Vielmehr kann nach den vorhergehenden Überlegungen zur Bildung von polynuclearen Verbindungen davon ausgegangen werden, dass andere Struktur motive in vierkernigen Platin(II)-Komplexen mit den beobachteten Masse-zu-Ladungs-Verhältnissen vorliegen. So lässt sich für m/z 1413 bis m/z 1325 folgende Zerfallsreihe formulieren:



Schema 1.21: Mögliche Strukturvorschläge für tetranucleare Platin(II)-Spezies mit m/z 1413 bis m/z 1325

Wie in Schema 1.21 gezeigt, gibt es eine vierkernige Pt₄(II)-Verbindung mit m/z 1395, welche als Strukturvorschlag sinnvoll erscheint. Der Strukturvorschlag ist abgeleitet vom Kation der literaturbekannten Verbindung [Pt₂Pd₂AgCl(1-MeC⁻-N3,N4)₂(NH₂)₂(OH)(NH₃)₂(en)](NO₃)₃·4,5 H₂O (en = Ethylendiamin)^[52] Abbildung 1.29):

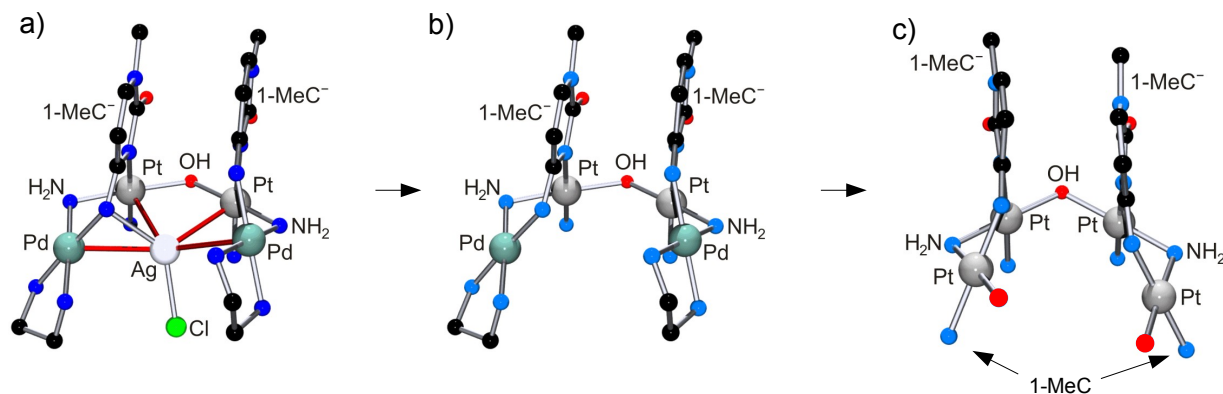
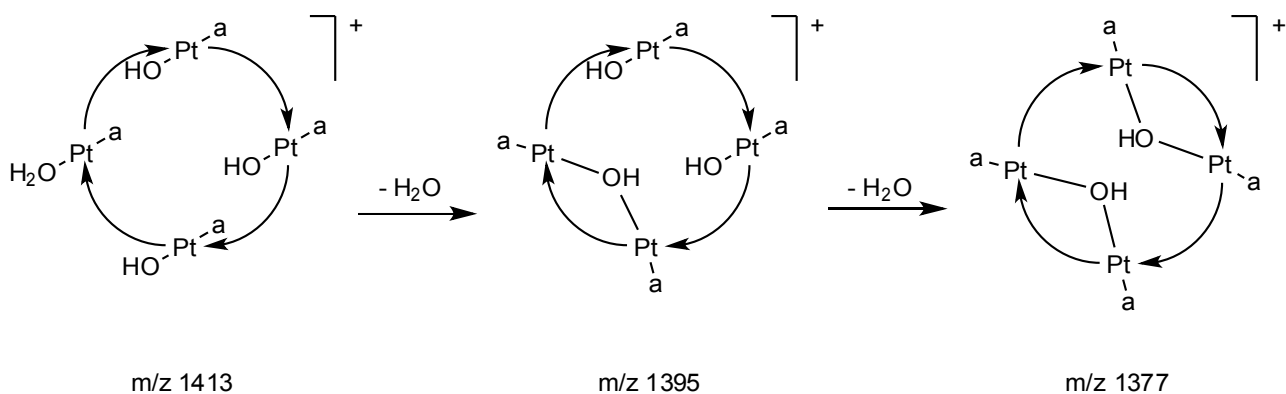


Abbildung 1.29: a) Röntgenstruktur des Kations [Pt₂Pd₂AgCl(1-MeC⁻-N3,N4)₂(NH₂)₂(OH)(NH₃)₂(en)]³⁺ ^[52] b) Röntgenstruktur ohne AgCl c) Strukturvorschlag zu m/z 1395

In der vorgeschlagenen Struktur sind insgesamt drei Verbrückungsmodi gezeigt. Sie kann beispielsweise als Produkt der Hydroxidoverbrückung zweier 1-methylcytosinato- und amidoverbrückter Dimere angesehen werden. Auffällig ist die Stabilisierung der Struktur durch Stapelwechselwirkungen der heteroaromatischen π-Systeme der 1-Methylcytosinatligenanden. Die terminalen, einfach N3-koordinierten 1-MeC-Liganden sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht aufgezeichnet sondern nur durch die N3-Stickstoffatome angedeutet. Die Bildung des Kations kann durch einfache Kondensationsreaktionen aus dem Diaquamonomer **1a** formuliert werden. Für m/z 1413 ist die Einlagerung eines Wassermoleküls und eine Stabilisierung durch Wasserstoffbrücken in der Kavität des Kations gezeigt, welche entsprechend zur Bindung von AgCl in der Röntgenkristallstruktur in 1.29 a) zu verstehen ist. Bei Verlust von Fragmenten mit m/z 18 aus den Strukturen für m/z 1395 und m/z 1341 in Schema 1.21 können die N3-koordinierenden 1-MeC-Liganden die Platinzentren in den darauf folgenden Strukturvorschlägen chelatisieren. Für einen Massenverlust von m/z 17 ist der Verlust von Amminliganden aus der Ausgangsverbindung aufgezeigt. Die Koordinationsstellen bleiben in der Gasphase unbesetzt.

Die in Schema 1.21 dargestellten Verbindungen sind jedoch nicht die einzig denkbaren für die im Massenspektren beobachteten Signale. Es sind darüber hinaus auch cyclische Addukte denkbar, wie sie im Folgenden gezeigt sind:



Schema 1.22: Strukturvorschläge für tetranucleare $Pt_4(II)$ -Kationen mit m/z 1413 bis m/z 1377

Wie in Schema 1.22 zu erkennen ist, handelt es sich bei den alternativen Strukturvorschlägen um vierkernige Komplexe, die im wesentlichen den für trinucleare Spezies formulierte Vorschläge entsprechen (Schema 1.20). Die Bildung erfolgt wie in Schema 1.19 beschrieben über Kondensationsreaktionen, an denen der Aqualigand in *trans*-Position zum N3-koodinierten 1-MeC-Liganden im Ausgangskomplex **1b** beteiligt ist.

Wie sich aus der Diskussion der Massenspektren entnehmen lässt, zeigt die Diaquaspezies **1b** der Verbindung $cis\text{-}PtCl_2(NH_3)(1\text{-MeC-N}3)$ **1a** ein vielfältiges Assoziationsverhalten in der Gasphase, welches weit über das in Lösung durch $^1H\text{-NMR}$ -Spektroskopie untersuchte hinausgeht. Auch die Bildung von partiell oxidierten Spezies in Lösung konnten durch das Auftreten entsprechender Signale in gealterten Proben bei gleichen Messbedingungen im Vergleich zu wenig gealterten Proben nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigt sich, dass die Diaquaspezies **1b** in der Lage ist, polynucleare Addukte mit mehr als zwei Platinzentren auszubilden. Es konnte bisher nicht im Detail geklärt werden, welche der beobachteten Spezies mit Sicherheit in Lösung gebildet werden.

4.1.3.4 UV-Vis-Spektroskopie

Wässrige Lösungen der Diaquaspezies $cis\text{-[Pt(NH}_3\text{)(H}_2\text{O)}_2\text{(1-MeC-N3)](NO}_3\text{)}_2$ **1b** verfärben sich nach ca. 20 bis 24 Stunden grünlich. Die Intensität dieser Verfärbung nimmt kontinuierlich zu. Die Lösung zeigt paramagnetische Eigenschaften, welche durch ESR-Spektroskopie nachgewiesen werden können. Die Farbigkeit der Lösung des *cis*-Isomers kann über einen längeren Zeitraum UV-Vis-spektroskopisch verfolgt werden (siehe Abb. 1.30). Hierbei ist es wichtig, Chloridionen vollständig aus der Lösung zu entfernen, da sie in der Lage sind, chloridverbrückte Strukturen auszubilden, welche mit ihrem hohen Extinktionskoeffizienten von $\epsilon \approx 20\,000^{[69]}$ eine Detektion von anderen gemischtvalenten Spezies mit kleinerem Extinktionskoeffizienten stören würden.

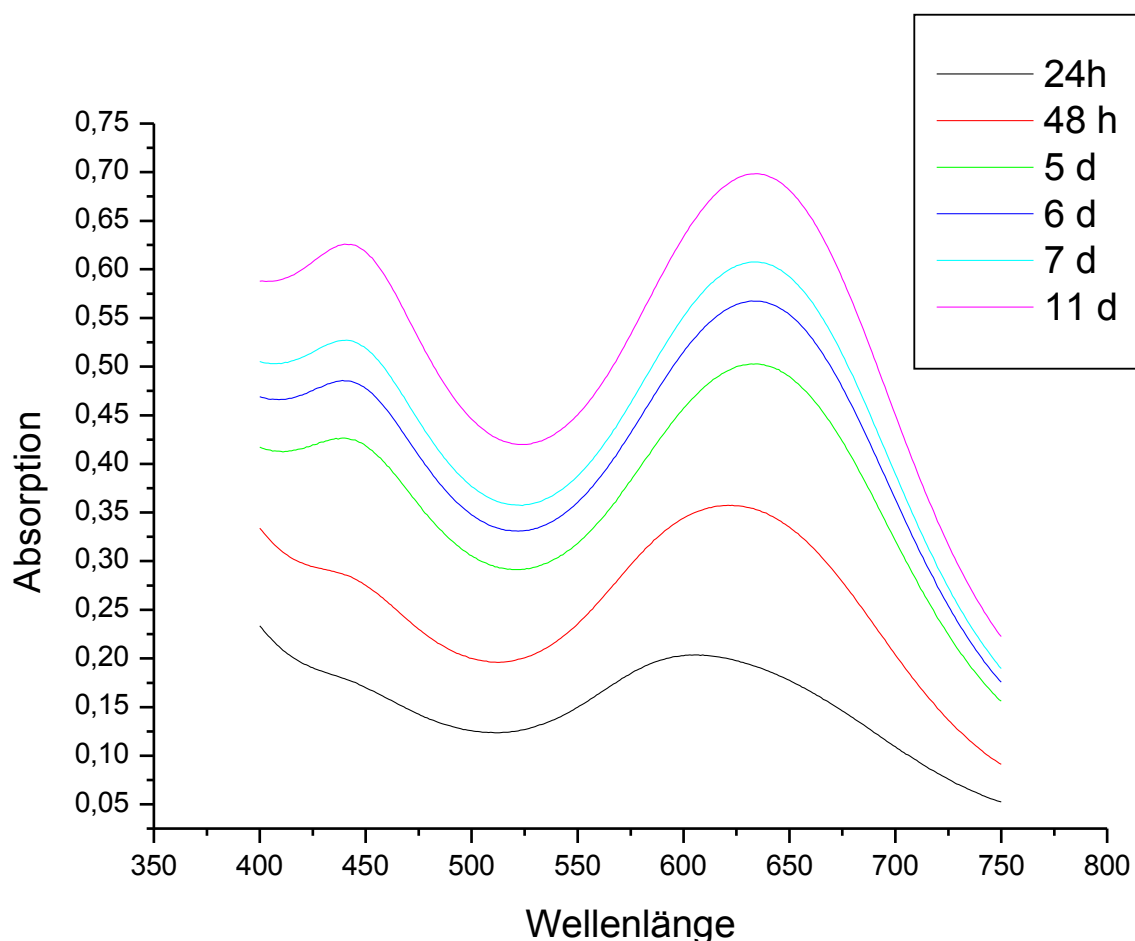


Abbildung 1.30: UV-Vis-Spektren der wässrigen Lösung von $cis\text{-[Pt(H}_2\text{O)}_2\text{(NH}_3\text{)(1-MeC-N3)](NO}_3\text{)}_2$ aufgenommen nach 24 h bis 11 d

Wie in Abbildung 1.30 zu erkennen ist, nimmt die Absorption im zeitlichen Verlauf kontinuierlich zu. Das Absorptionsmaximum verschiebt sich im Laufe von 7 d leicht zu höheren Wellenlängen, von 607 nm nach 634 nm. Die zunächst bei 436 nm erkennbare Schulter verschiebt sich im selben Zeitraum zu einem Wert von 442 nm. Während „klassische“ Platin-Pyrimidin-Blau-Verbindungen mit aromatischen Amidatliganden eine intensiv blaue Farbe ($\lambda \approx 740 \text{ nm}^{[70]}$) aufweisen, sind die untersuchten Lösungen grün gefärbt. Wie die ESR-Spektren (siehe Kapitel 4.1.3.5) zeigen, liegen in Lösung paramagnetische Spezies vor. Wie bereits erwähnt, wird diese Färbung vermutlich durch Intervalenz-Chargetransfer-Übergänge hervorgerufen. Um sicherzugehen, dass das Absorptionsverhalten der Probelösung dem Lambert-Beer'schen-Gesetz entspricht, werden zunächst konzentrationsabhängige Messungen vorgenommen. Hierbei stellt sich heraus, dass die Lösungen in einem Konzentrationsbereich von $2 \mu\text{mol/ml}$ bis $0,2 \mu\text{mol/ml}$ eine annähernd lineare Abhängigkeit der Absorption von der Konzentration an eingesetzter Probelösung aufweisen. Trotzdem ist es im vorliegenden Fall nicht möglich, Extinktionskoeffizienten nach

$$\epsilon = \frac{E_{\lambda}}{c \cdot d}$$

mit: E = Extinktion bei einer bestimmten Wellenlänge λ
c = Konzentration der absorbierenden Substanz [$\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$]
d = Schichtdicke der durchstrahlten Probe

zu bestimmen, da die Konzentration c der farbigen Substanz nicht bestimmt werden kann. Zwar ist die Konzentration an eingesetzter Probelösung für die jeweilige Messung bekannt, sowie die Ausgangsstoffmenge an *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3), jedoch ist keine Aussage darüber möglich, welcher Anteil tatsächlich zu farbigen und damit absorbierenden Spezies umgesetzt wird. Somit lässt sich also nur feststellen, dass der Anteil an farbigen Spezies zunimmt, ihre absolute Konzentration ist jedoch nicht bestimmbar.

4.1.3.5 ESR-Spektroskopie

Da durch die Verfärbung von wässrigen Lösungen von **1b** und **2a** angenommen wird, dass paramagnetische Spezies gebildet werden, sollen die Aufnahme von ESR-Spektren klären, ob festgestellt werden kann, aus wie vielen Platinzentren die gebildeten Komplexe bestehen. Zudem ist von Interesse, ob eine Aussage darüber getroffen werden kann, ob nur eine paramagnetische Spezies gebildet, oder mehrere.

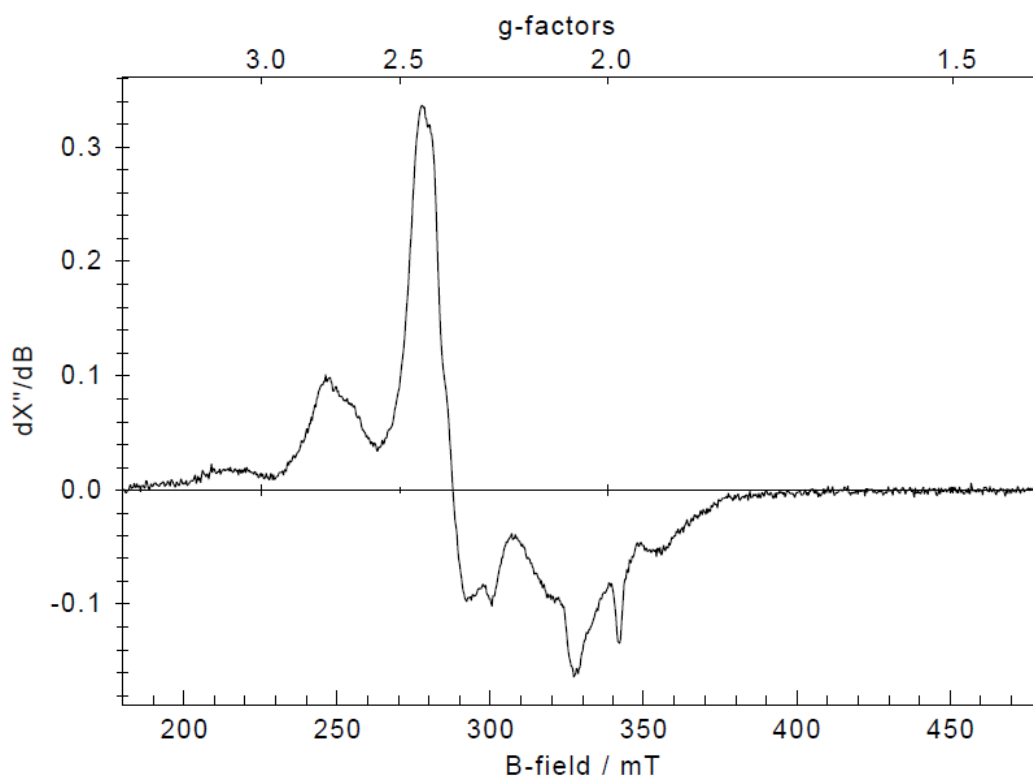


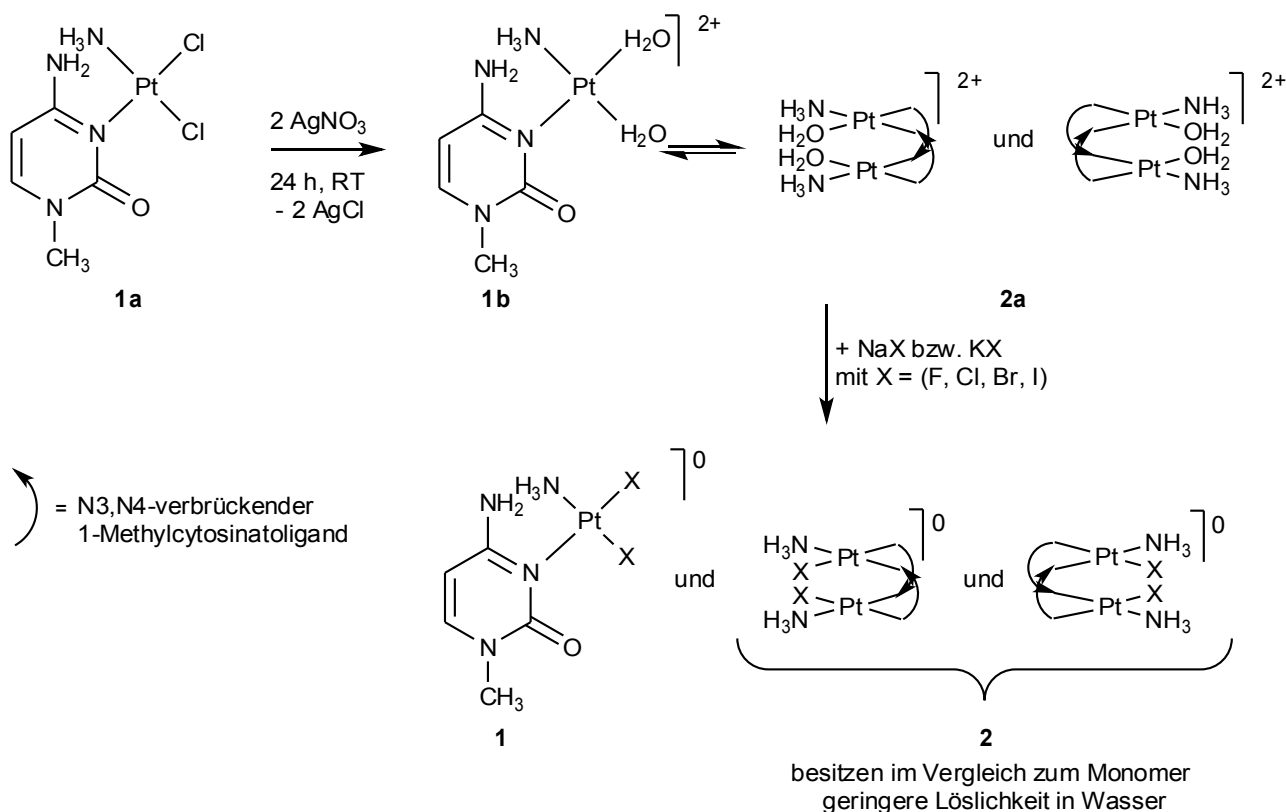
Abbildung 1.31: ESR-Spektrum einer gefrorenen, wässrigen Lösung von **1b** und **2a**

Das ESR-Spektrum einer gefrorenen, wässrigen Lösung von **1b** und **2a**, welche bereits gealtert und somit schwarz verfärbt ist, belegt die paramagnetische Natur einer oder mehrerer Komponenten. Insbesondere die Kontur des breiten Signals bei $g \approx 2,8$, welche auf eine Überlagerung mehrerer Signale hinweist, spricht für das Vorhandensein von mehreren paramagnetischen Spezies in der untersuchten Lösung. Die Feinaufspaltung des Hauptsignals ($g_{\perp} \approx 2,4$) deutet auf eine Delokalisierung des ungepaarten Spins eines Pt(III)-Ions über zwei oder mehr Platinzentren hin oder aber sie stellt eine Überlagerung mehrerer, strukturell verwandter paramagnetischer Spezies dar. Dies scheint in Anlehnung an die Interpretation der Massenspektren von wässrigen Lösungen von **1b** und **2a** (siehe Kap. 4.1.3.3) sinnvoll, da auch hier Peaks darauf hinweisen, dass sich Spezies mit

Platinzentren mit ähnlicher Koordinationsumgebung bilden, welcher partieller Oxidation unterliegen und letztendlich in nach entsprechender Protonierung/Deprotonierung in unterschiedlichen Oxidationsstufen vorkommen. Auf jeden Fall wird keine so regelmäßige Feinstruktur beobachtet, wie dies in einigen Literaturarbeiten gezeigt ist.^[71,72] Versuche, ein einfacheres (gemitteltes) ESR-Signal in einer wässrigen Lösung bei RT zu erhalten, waren insofern nicht erfolgreich, als dass die resultierenden Spektren keinen eindeutigen Rückschluss auf die o. g. Fragen zulassen. Auf Grundlage des vorliegenden ESR-Spektrums kann jedoch gesagt werden, dass die Verfärbung der Probe von **1b** und **2a** (UV-Vis-Spektrum in Kap. 4.1.3.4) durch Intervallenz-Charge-Transfer-Übergänge verursacht wird.

4.1.3.6 Versuche zur Isolierung des Kopf-Schwanz-Dimers

Wie bereits in Kapitel 4.1.3.2 erwähnt, gibt im Rahmen dieser Arbeit Bestrebungen, einen zweifach 1-methylcytosinatoverbrückten Kopf-Schwanz-Dimer zu isolieren. Hierbei sind zwei Wege denkbar: zum eine Isolierung der dimeren Diaquaspezies **2b** durch Zugabe von unterschiedlichen, teils großen, nicht koordinierenden Gegenionen. Zum anderen ist es möglich, den Kopf-Schwanz-Dimer durch Zugabe von Halogenidionen und Substitution der Aqualiganden in seine Halogenidform zu überführen. Die resultierenden Komplexe sind ungeladen und sollten somit in Wasser schwer löslich sein. Aufgrund der erfahrungsgemäß schlechteren Löslichkeit der dimeren Verbindungen im Vergleich zu den monomeren Dihalogenido-Platinkomplexen sollte eine Trennung und eine Isolierung des Dimers denkbar sein:



Schema 1.23: Denkbare Strategie zur Isolierung des Dimers als Dihalogeniodverbindung durch Ausfällen aus wässriger Lösung

Um den Dimer zu isolieren, wird auf die Halogenide Fluorid, Chlorid, Bromid und Iodid zurückgegriffen. Es zeigt sich, dass nur nach Zugabe von Iodid in Form einer wässrigen Kaliumiodidlösung ein Niederschlag entsteht, welcher sich abtrennen lässt. Im Fall von

Fluorid wird auch nach mehreren Tagen kein Niederschlag gebildet. Dies kann mit dem HSAB (engl.: Hard and Soft Acids and Bases)-Konzept erklärt werden. Fluorid aufgrund seiner geringen Größe, hohen Ladungsdichte und der daraus resultierenden Härte kein geeigneter Ligand ist um an weiche Platin(II)-Kationen zu koordinieren. Sowohl bei Chlorid als auch bei Bromid, zugegeben in Form wässriger Lösungen von NaCl und KBr bilden sich Niederschläge, deren $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Analyse jedoch zeigt, dass es sich um Gemische von monomeren und dimeren Verbindungen handelt. Die Löslichkeitsunterschiede von *cis*- $\text{PtX}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **1** (mit $\text{X} = \text{Cl}^-, \text{Br}^-$) und $\text{Pt}_2\text{X}_2(\text{NH}_3)_2(\mu\text{-}1\text{-MeC}^-\text{N3,N4})$ **2** sind somit nicht ausreichend, um eine Trennung, wie sie im vorliegenden Fall gewünscht ist, zu bewerkstelligen.

Anders verhält es sich nach Zugabe von Kaliumiodid in wässriger Lösung: Direkt nach Zugabe kann eine erste Fraktion in Form eines bräunlichen, wasserunlöslichen Niederschlags isoliert werden. $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch zeigt sich direkt nach Zugabe von Iodidionen zu der Lösung der Diaquaspezies folgendes Bild:

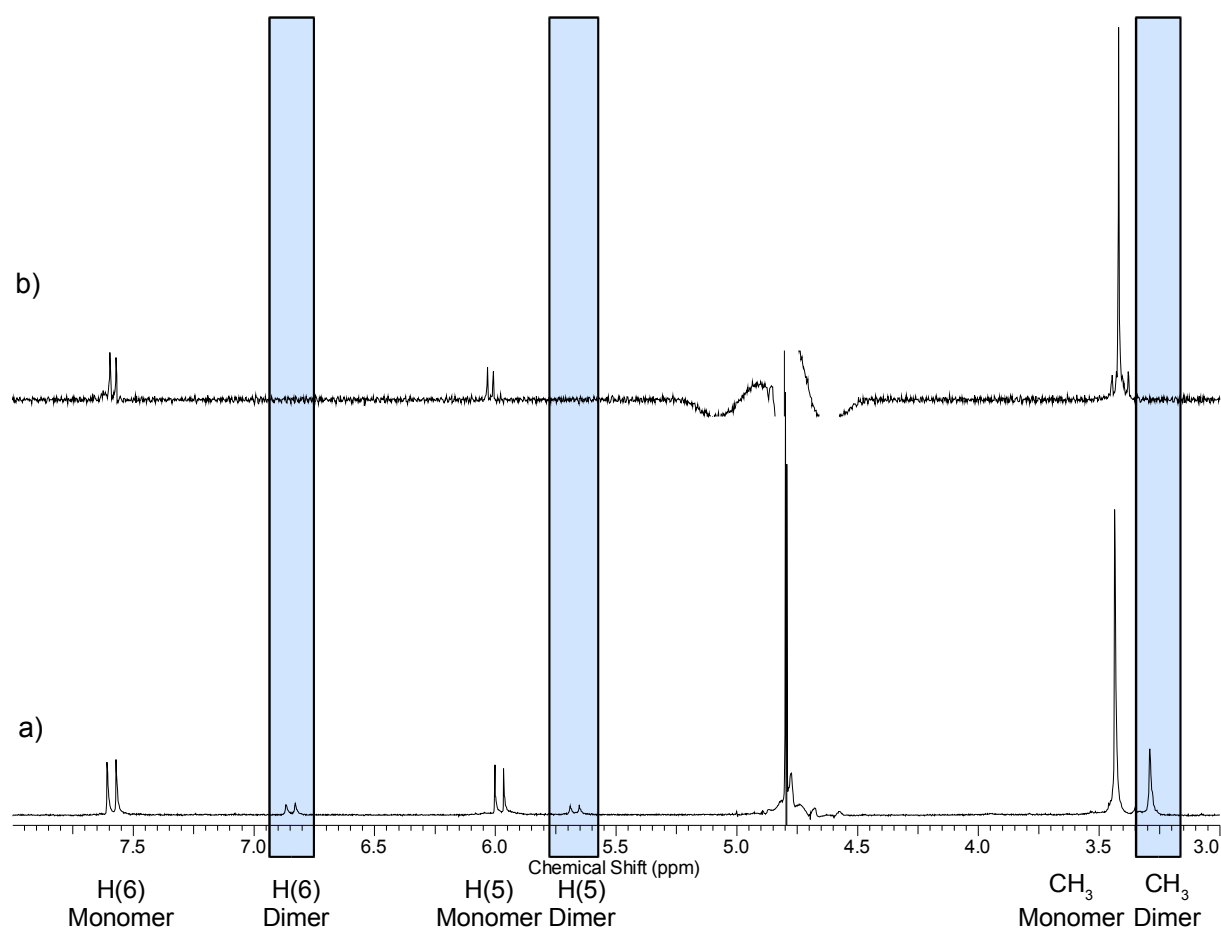


Abbildung 1.32: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Lösung von **1a** und **2b** a) vor und b) nach Zugabe von 2 eq. Kaliumiodid in wässriger Lösung (D_2O , pD 1,9), aufgenommen bei 200 (a) und 300 (b) MHz, Standard TSP

Wie in Abbildung 1.32 a) zu erkennen ist, zeigt sich vor Zugabe von KI zunächst das in Kapitel 4.2.3.1 detailliert diskutierte Spektrum der monomeren und dimeren Diaquaspezies. Nach Zugabe von KI und Abtrennung der ersten Fraktion braunen Niederschlags (Abb.1.32 b)) zeigt die wässrige Lösung nur noch die Resonanzen der monomeren Aquaspezies $cis\text{-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)(\text{H}_2\text{O})_2(1\text{-MeC-N3})]^{2+}$. Hieraus lässt sich schließen, dass der Dimer in Form von $\text{Pt}_2\text{I}_2(\text{NH}_3)_2(\mu\text{-}1\text{-MeC}^-\text{-N3,N4})$ **2b** als schwerlösliche Komplexverbindung ausgefällt wird. Wird der wasserunlösliche Niederschlag der ersten Fraktion in DMF- d_7 gelöst, kann folgendes $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen werden:

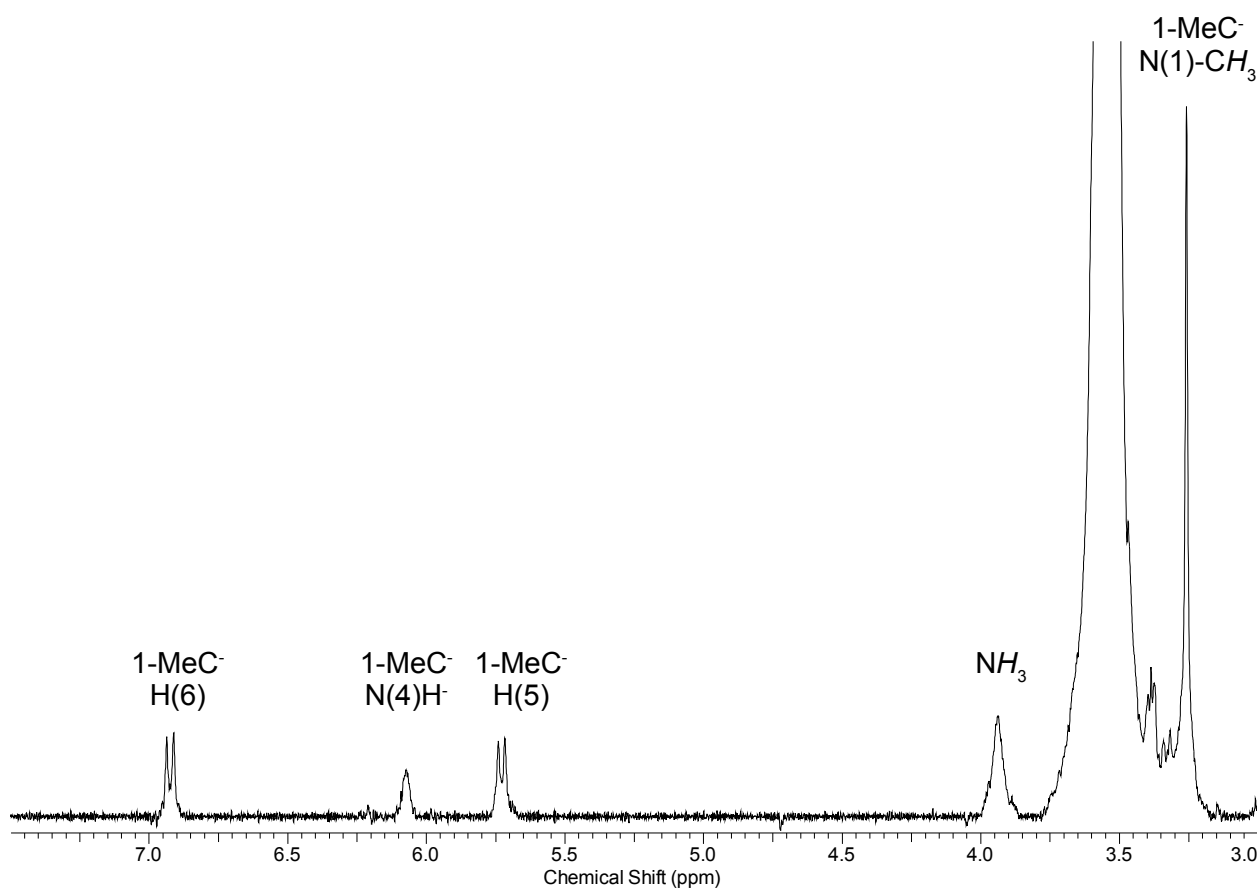


Abbildung 1.33: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $\text{Pt}_2\text{I}_2(\text{NH}_3)_2(\mu\text{-}1\text{-MeC}^-\text{-N3,N4})_2$ **2b** in DMF- d_7 , aufgenommen bei 300 MHz, ohne Standard

Das in Abbildung 1.33 gezeigte $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Niederschlags zeigt genau ein Signalset. Die chemischen Verschiebungen liegen in einem Bereich, in dem sie für einen N3,N4-verbrückenden, deprotonierten 1-MeC-Liganden zu erwarten sind.^[40,41,73] Da die beiden 1-Methylcytosinatligenanden in **2b** aufgrund der Symmetrie des Moleküls äquivalent sind, sollte auch nur ein Signalset für zwei verbrückende Liganden detektiert werden.

Einen weiteren Aspekt, welcher dafür spricht, dass es sich bei der vorliegenden Verbindung um den gewünschten Dimer $\text{Pt}_2\text{I}_2(\text{NH}_3)_2(\mu\text{-1-MeC}^-\text{-N3,N4})_2$ **2b** handelt, liefert der Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten mit denen des strukturell verwandten und röntgenkristallographisch charakterisierten Dimers $\text{cis-}[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_4(\mu\text{-1-MeC}^-\text{-N3,N4})_2]^{2+}$. Im in Abbildung 1A4 gezeigten Spektrum wird das Signal des H6-Protons des Dimers bei 6,92 ppm mit einer Kopplungskonstante von $^3J(^1\text{H},^1\text{H})$ von 7,4 Hz, das des H5-Protons bei 5,73 ppm mit identischer Kopplungskonstante und das Signal der N1-gebundenen Methylgruppe bei 3,26 ppm detektiert. Das in DMF- d_7 detektierbare Signal des N4-gebundenen Amin-Protons liegt aufgrund der Deprotonierung an dieser Position stark hochfeldverschoben bei 6,07 ppm. Bei 3,94 ppm ist zudem der breite Peak der koordinierten Amminliganden zu erkennen. Integration der Signale zeigt, dass die H6-, H5-, N(4)H- und Methylprotonen in einem Verhältnis von 1:1:1:3 vorliegen, wie es für den gewünschten Dimer zu erwarten ist. Zum Vergleich sind in Tabelle 1.3 die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten des literaturbekannten Dimers^[66] $\text{cis-Pt}_2(\text{NH}_3)_4(\mu\text{-1-MeC}^-\text{-N3,N4})_2$ angegeben:

Tabelle 1.3: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten (chemische Verschiebungen in ppm) von $\text{cis-Pt}_2\text{I}_2(\text{NH}_3)_2(\mu\text{-1-MeC}^-\text{-N3,N4})_2$ **2b** und $\text{cis-}[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_4(\mu\text{-1-MeC}^-\text{-N3,N4})_2]^{2+}$,^[74] Spektren aufgenommen in DMF- d_7

	$\text{cis-Pt}_2\text{I}_2(\text{NH}_3)_2(\mu\text{-1-MeC}^-\text{-N3,N4})_2$	$\text{cis-}[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_4(\mu\text{-1-MeC}^-\text{-N3,N4})_2]^{2+}$
H6	6,92	7,08
H5	5,73	5,74
N(4)H	6,07	6,42
NH ₃	3,94	4,60 und 4,40
N(1)-CH ₃	3,26	3,28

Wie aus Tabelle 1.3 zu entnehmen ist, liegen die detektierten Resonanzen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der beiden verglichenen Verbindungen in einem ähnlichen Verschiebungsbereich, was dafür spricht, dass es sich bei dem isolierten Niederschlag tatsächlich um die Verbindung $\text{Pt}_2\text{I}_2(\text{NH}_3)_2(\mu\text{-1-MeC}^-\text{-N3,N4})_2$ handelt. Abweichungen in den chemischen Verschiebungen, wie sie zum Beispiel im Fall der H6- oder N(4)H-Resonanzen beobachtet werden, können damit erklärt werden, dass unterschiedliche *trans*-ständige Liganden (Iodido- und Amminliganden) einen Einfluss auf die chemischen Verschiebungen der Protonen der 1-MeC-Liganden nehmen. Aufgrund der geringen Menge der isolierten Verbindung konnte die Verbindung bisher nicht weiter charakterisiert werden.

Weitere Bemühungen, N3,N4-verbrückte Kopf-Schwanz-Dimere zu isolieren, waren bisher nicht erfolgreich. Zu den gewählten Strategien gehört u.a. ein Austausch der Anionen, um die Verbindung mit anderen Gegenionen auskristallisieren zu können. Hierzu kann einerseits direkt bei der Umsetzung der Verbindung *cis*-PtCl₂(NH₃)₂(1-MeC-N3) ein anderes Silbersalz als Silbernitrat gewählt werden. Der Einsatz von Ag₂SO₄, AgPF₆, AgCH₃COO oder AgClO₄ an Stelle von AgNO₃ verbesserte die Kristallisationseigenschaften nicht. Auch eine spätere Zugabe von anderen Gegenionen zu Lösungen der Kationen der Diaquaspezies, etwa wie BF₄⁻ oder PF₆⁻, zeigte nicht den gewünschten Erfolg.

Die Bildung der mononuclearen *cis*-Diiodido-Verbindung ist im Vergleich langsamer. Nach wenigen Minuten bildet sich aus der gelb-orangen Lösung ein orangefarbener Niederschlag, welcher als zweite Fraktion isoliert wird. Die Charakterisierung erfolgt ¹H-NMR-spektroskopisch (siehe hierzu auch Kap. 4.4.2) sowie durch Elementaranalyse. Es handelt sich bei der zweiten isolierten Fraktion um *cis*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1c**. Die *cis*-Geometrie des entstandenen Produkts kann mittel IR-Spektroskopie im Vergleich mit der bereits bekannten Verbindung *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a** nachgewiesen werden. Die Verbindung ist wie das *trans*-Isomer, welches eingehend in Kapitel 4.2 besprochen wird, unlöslich in Wasser. In DMF-d₇ können jedoch ¹H-NMR-Spektren aufgenommen werden:

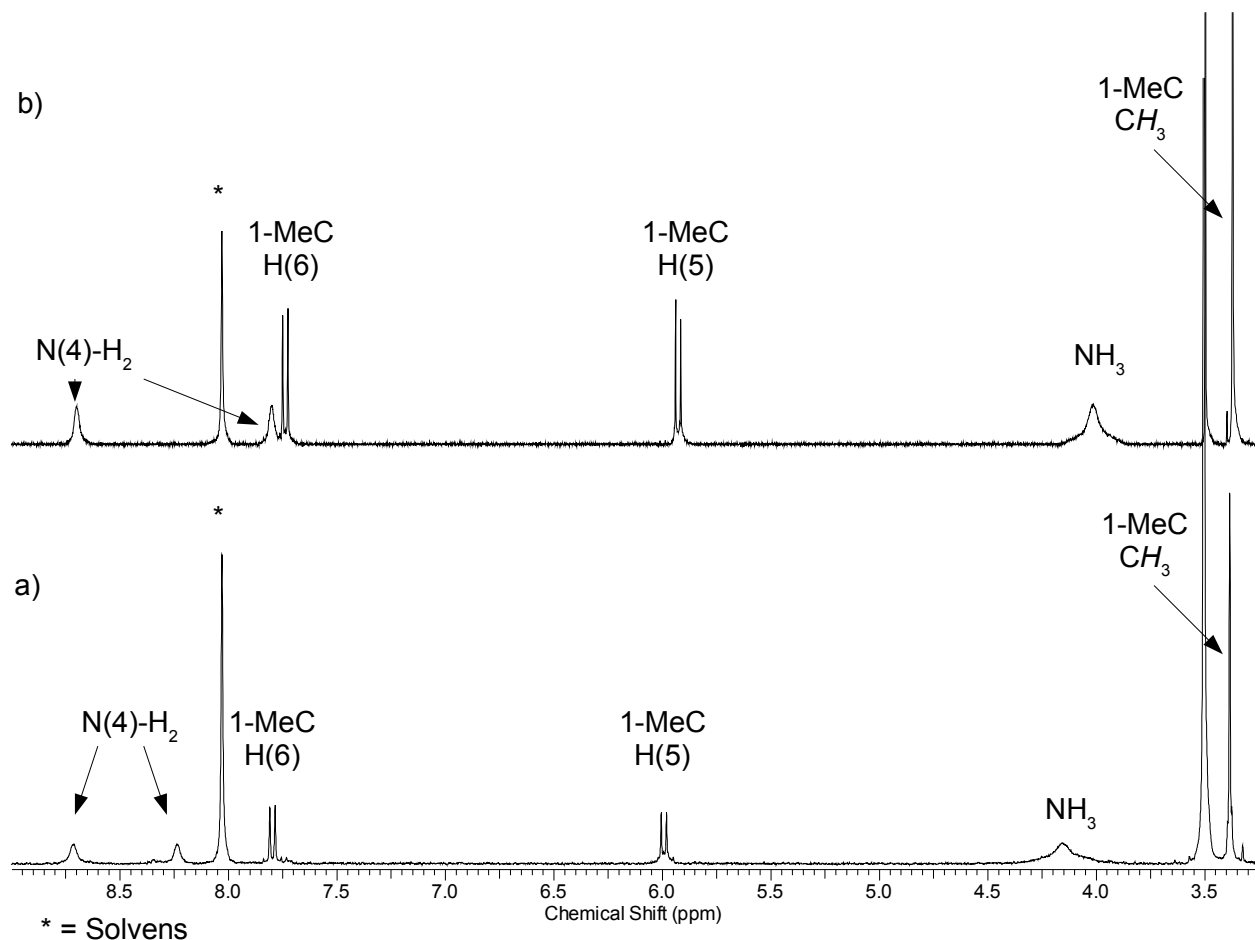


Abbildung 1.34: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von a) *cis*- $\text{PtI}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N}_3)$ und b) *trans*- $\text{PtI}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N}_3)$, aufgenommen in DMF-d_7 , 300 MHz (* = Solvens-Signal)

Das in Abbildung 1.34 gezeigte Spektrum zeigt, dass sich die $^1\text{H-NMR}$ -Signale des *cis*- und *trans*-Isomers der Verbindung nur geringfügig unterscheiden. Ein Vergleich mit $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Umsetzung der *cis*-Verbindung mit Silbersalzen und der Verbindung ohne Abstraktion der Halogenidoliganden zeigt Signale in einem nahezu identischen chemischen Verschiebungsbereich. Dies könnte einerseits bedeuten, dass sie Iodidoliganden schneller Solvolyse unterliegen, oder aber, dass der Einfluss eines Halogenidoliganden im Vergleich zu einem koordinierenden Solvensmolekül auf die chemischen Verschiebungen der 1-MeC-Liganden äußerst gering ist.

Tabelle 1.4: Vergleich der ^1H -NMR-Resonanzen der Verbindungen *trans*-PtI₂(NH₃) **6a** (1-MeC-N3) und *cis*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1c**

	<i>trans</i> -PtI ₂ (NH ₃)(1-MeC-N3) 6a	<i>cis</i> -PtI ₂ (NH ₃)(1-MeC-N3) 1c
H6	7,73	7,80
H5	5,93	6,00
N(1)-CH ₃	3,37	3,39
N(4)H ₂	8,67/ 7,80	8,72/ 8,24
NH ₃	4,0	4,3

Da die Spektren keine weiteren Signalsets zeigen, lässt sich zunächst ausschließen, dass sich neben der beobachteten Spezies noch zusätzliche Formen bilden, in denen lediglich einer der beiden Halogenidoliganden ausgetauscht wird, da diese Verbindungen neue ^1H -NMR-Resonanzen verursachen würden.

Vergleicht man die ^1H -NMR-Resonanzen der *cis*- und *trans*-Diiodidverbindung in DMF aus Abb. 1.34, so erkennt man einen leichten Tieffeldshift für die Signale der *trans*-aufgebauten Spezies. Hierfür gibt es zwei Erklärungsansätze. Zum einen kann es sich um einen elektronischen Effekt des *trans*-ständigen Liganden auf den 1-Methylcytosinliganden handeln. Im Fall des *cis*-Isomers **1c** ist der Ligand ein Solvensmolekül. DMF koordiniert infolge des Mesomeriegleichgewichts mit einer positiven Partialladung am Stickstoffatom in der Regel über das Sauerstoffatom.^[75] Im Fall des *trans*-Isomers ist der *trans*-ständige Ligand ein Amminligand, welcher über Stickstoff an das Platinzentrum koordiniert. Die unterschiedlichen koordinierenden Atome haben sowohl einen Einfluss auf die Bindungslänge der Pt-N3-Bindung als auch auf die Verteilung der Elektronendichte im Heteroaromaten und somit auf die chemische Verschiebung der Signale im ^1H -NMR-Spektrum. Eine weitere Ursache liegt in der räumlichen Umgebung der 1-Methylcytosinliganden. Das *cis*-Isomer **1c** bietet im Gegensatz zum *trans*-Isomer mit einem *cis*-ständigen Amminliganden die Möglichkeit der Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem O2-Sauerstoffatom und den Protonen des Amminliganden. Diese Wasserstoffbrücke würde eine Tieffeldverschiebung der ^1H -NMR-Resonanzen des 1-MeC-Liganden in **1c** verursachen.

4.1.3.7 Verhalten von Diplatin(II)-Spezies gegenüber potentiell chelatisierenden Aminosäuren

Im Gegensatz zu Platin in seiner stabilen Oxidationsstufe von +II und einer d^8 -Elektronenkonfiguration ist Platin in der Oxidationsstufe +III und einer d^7 -Elektronenkonfiguration weniger stabil.

- In mononuclearen Verbindungen ist Pt(III) sehr selten. Bisher sind nur sehr wenige Komplexe bekannt, welche strukturell aufgeklärt sind.^[76]
- Darüber hinaus sind oligonucleare Verbindungen bekannt, in denen Platin formal die Oxidationsstufe +III besitzt. Hierbei handelt es sich um lineare Polymerstrukturen, in denen die halogenidverbrückten Platinzentren abwechselnd in den Oxidationsstufen +II und +IV vorliegen und gemittelt einen Wert von +III ergeben.^[77-79]
- Am bekanntesten und bisher am besten erforscht sind dinucleare Komplexe in denen beide Platinzentren die Oxidationsstufe +III besitzen. Die zusätzlich vorliegende intermetallische Bindung macht diese Verbindungsklasse u. a. für Anwendungen in der Katalyse in der organischen Synthese^[80-82] oder im Hinblick auf eindimensionale, funktionale Metall-Kettenverbindungen interessant.^[83-87]

Durch die Art der Verbrückung der Platinzentren lassen sich die Diplatin(III)-Verbindungen in drei Klassen unterteilen:

- Bei den vierfach-verbrückten sog. „laternenförmigen“ Verbindungen sind die Platinatome entweder symmetrisch^[88-96] oder unsymmetrisch^[97] über 4 Liganden miteinander verbunden. Als Liganden für eine symmetrische Verbrückung über zwei Atome desselben Elements im Liganden kommen hierbei z.B. HPO_4^{2-} , SO_4^{2-} ($\mu\text{-O,O'}$) oder $\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_5^{2-}$ ($\mu\text{-P,P'}$) in Frage. Eine unsymmetrische Verbrückung kann zum Beispiel mit Amidat- ($\mu\text{-N,O}$) oder Thioamidatliganden ($\mu\text{-N,S}$) erreicht werden. Generell erfolgt die Verbrückung über eine Zweifachkoordination der Platinzentralatome unter Bildung sterisch günstiger Fünfringe mit dem koordinierenden Liganden.
- Zu der Klasse der zweifach-verbrückten Diplatin(III)-Komplexe gehören u.a. Verbindungen, welche von den sog. Platin-Blau-Verbindungen abgeleitet werden. Die Verbrückung der Platinzentren erfolgt hier in der Regel mittels zweier, verbrückender Amidatliganden, wie z.B. auch Pyrimidinbasen^[80,82] oder Acetaten und Acetatderivaten.^[78,79] Die Pyrimidinbasen können hierbei sowohl eine Kopf-Kopf-Anordnung, als auch eine Kopf-Schwanz-Anordnung annehmen.

-
- Die dritte Klasse bilden die sehr seltenen Verbindungen ohne^[98,99] oder mit drei^[100] verbrückenden Liganden. Bei Komplexen ohne verbrückende Liganden besteht nur eine intermetallische Pt(III)-Pt(III)-Bindung zur Stabilisierung der dinuclearen Einheit.

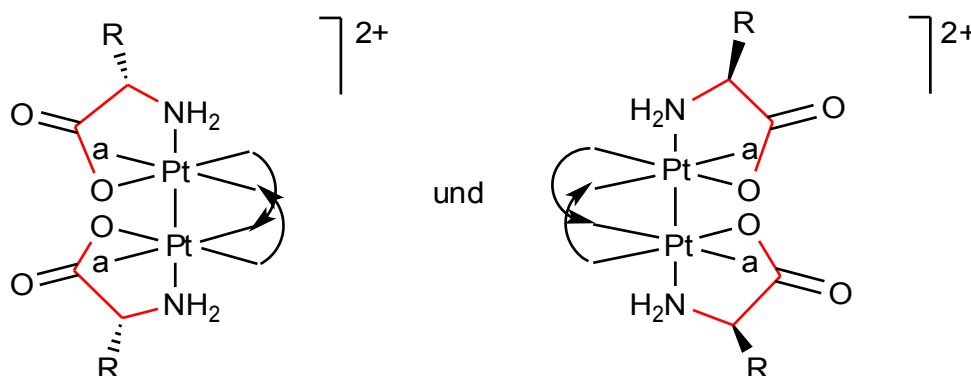
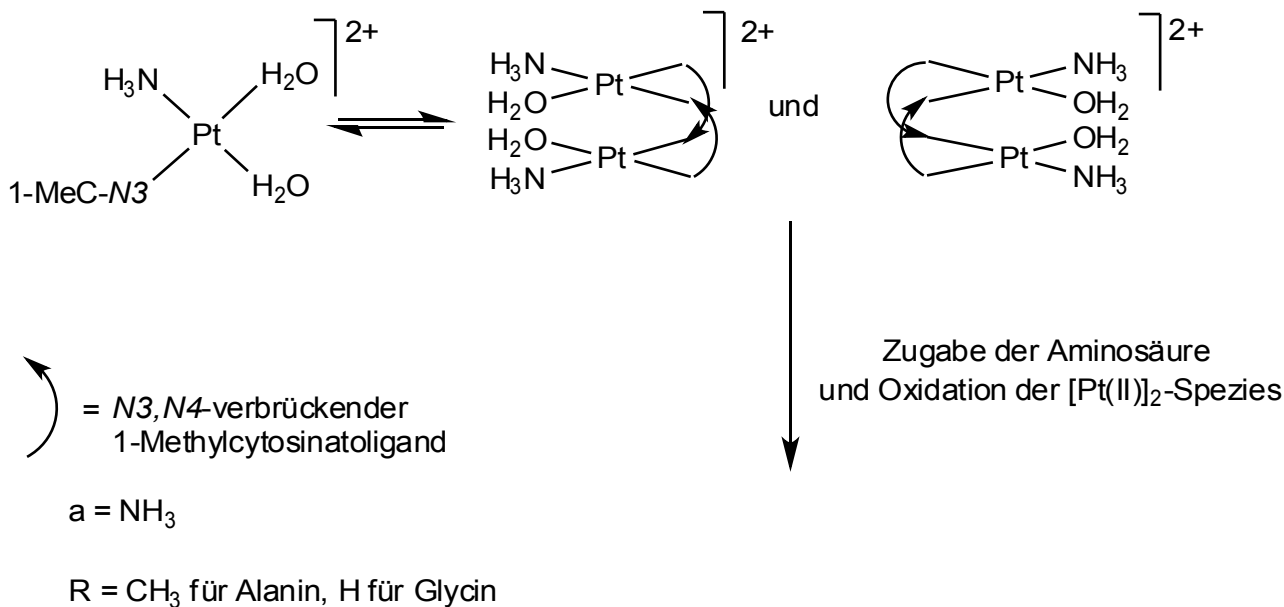
Als Gemeinsamkeit aller beschriebenen Verbindungsklassen ist ein sehr kurzer Platin-Platin-Abstand von 2,50 bis 2,75 Å. Darüber hinaus ist durch die intermetallische Platinbindung und deren starken *trans*-Einfluss eine besondere Labilität der Liganden in axialer Position gegeben.

Aufgrund ihrer komplexen Koordinationschemie, gepaart mit ihrer Stereochemie, sind Aminosäuren interessante Liganden für Platinverbindungen. Durch ihre Funktionalisierung sind sie in der Lage, als monodentate Liganden mit Stickstoff- oder Sauerstoffkoordination zu fungieren. Eine Koordination über Stickstoffatome ist im Fall des Platins in der Regel thermodynamisch bevorzugt. Darüber hinaus können Aminosäuren entweder im Sinne einer N-O-Chelatisierung stabile fünf-Ringe, oder aber auch 4-Ringe über O-O-Chelatisierung ausbilden, sowie über Stickstoff-Sauerstoff-, oder Sauerstoff-Sauerstoff-Koordination als verbrückende Liganden eingesetzt werden.^[101] Im Hinblick auf biologische Aspekte sind Aminosäuren als Liganden für Platinverbindungen von Interesse, da sie als Proteine in der Zelle vorliegen und dabei in der Lage sind, mit Platin bzw. Cisplatin Verbindungen einzugehen. Hierbei liegt oft ein besonderes Augenmerk auf schwefelhaltigen Aminosäuren, aber auch einfachere Vertreter wie Glycin oder Alanin sind potentielle Liganden für Pt(II)-Einheiten.

Im Rahmen dieser Arbeit soll nun geklärt werden, ob es möglich ist, ausgehend vom Dimer der Diaquaspezies von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) durch Umsetzung mit Aminosäuren eine Diplatin(III)-Verbindung zu erhalten, wie Wienkötter et al. es ausgehend von der *trans*-Verbindung *trans*-Pt₂(NH₃)(1-MeC-N3) bereits beschrieben haben.^[13] Hierbei kommt es zur spontanen Oxidation des Dimers an Luft und zu einer chelatisierenden Koordination jeweils eines Platinzentrums über den Carboxylat-Sauerstoff in äquatorialer Stellung und den Amino-Stickstoff der Aminosäure in axialer Stellung unter Verlust der beiden im Dimer koordinierten Aqualiganden.

Um die Möglichkeit der Bildung einer solchen Spezies ausgehend von der *cis*-Diaquaspezies **1b** bzw. ihres korrespondierenden Dimers **2a** zu untersuchen werden die entsprechenden wässrigen Lösung der Aquakomplexe mit den Aminosäuren *L*-Alanin und Glycin umgesetzt. Glycin ist die einfachste Aminosäure und auch die einzige, welche nicht chiral ist. Im Gegensatz dazu ist Alanin chiral und somit optisch aktiv. Im Rahmen dieser Arbeit wurde nur ein Enantiomer, das *L*-Alanin eingesetzt, welches mit den chiralen Dimeren (siehe Kapitel 4.2.3.1) reagieren kann und somit ein mögliches

Diastereomerenpaar als Produkte bevorzugt bilden kann. Die Reaktionslösungen werden ^1H - und ^{195}Pt -NMR-spektroskopisch untersucht, um Hinweise auf einen Reaktionsverlauf erhalten zu können, wie er im folgenden Schema gezeigt ist:



Schema 1.24: Möglicher Reaktionsverlauf der Umsetzung mit potentiell chelatisierenden Aminosäuren nach Bildung der Aquaspezies $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)(\text{H}_2\text{O})_2(1\text{-MeC-N3})]^{2+}$ **1b** und $h,t\text{-}[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_4(1\text{-MeC-N3,N4})_2]^{2+}$ **2a**

Zunächst soll die Umsetzung der Diaquaspezies **1b** und **2a** mit Glycin untersucht werden. Hierzu wird zunächst $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ mit Silbersalzen zur Abstraktion der Halogenidoliganden bei Raumtemperatur in wässriger Lösung umgesetzt. Nach Abtrennung des Silberchloridniederschlags wird Glycin ebenfalls in wässriger Lösung bei pD 1,9 zugegeben. Das ^1H -NMR-Spektrum der Reaktionslösung ist in Abb.1.35 gezeigt:

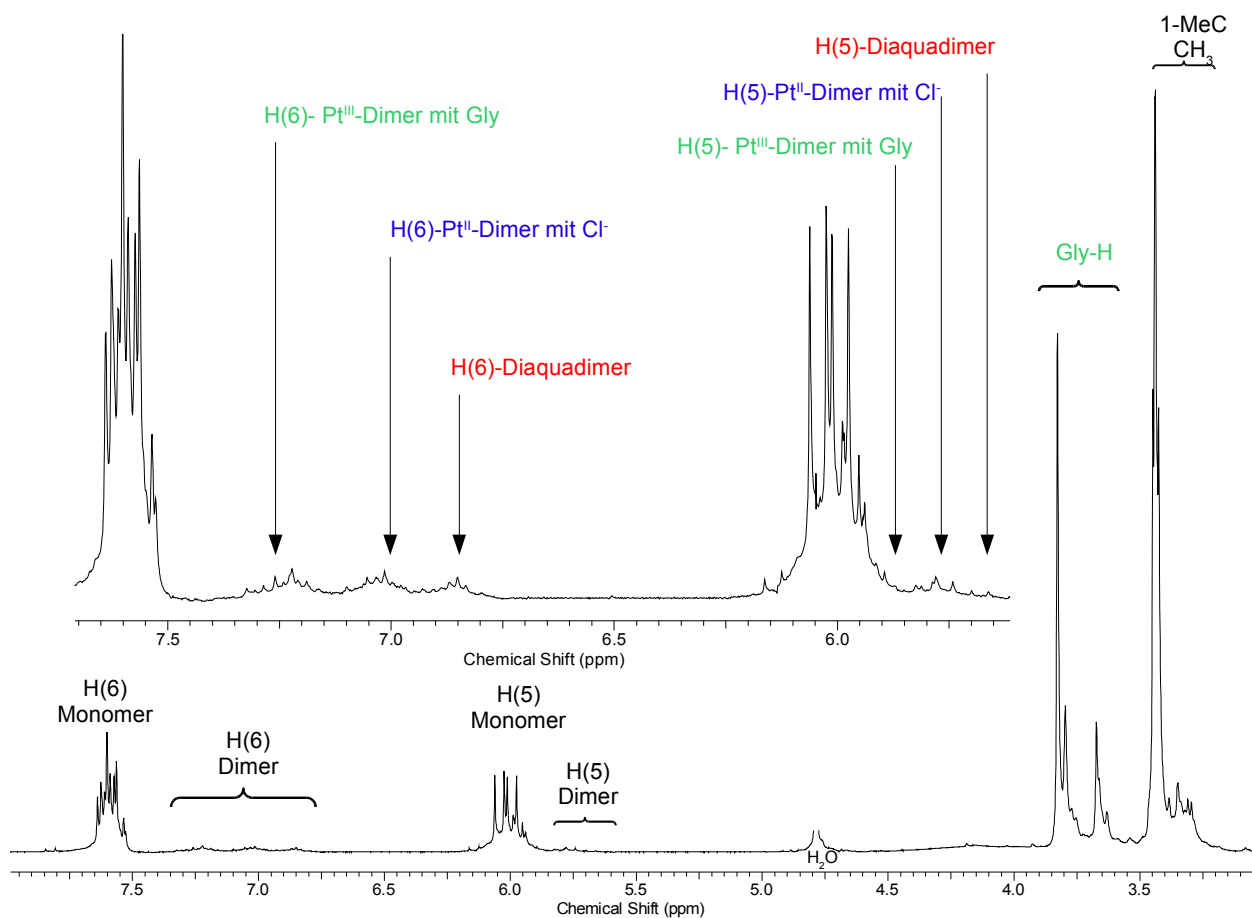


Abbildung 1.35: ^1H -NMR Spektrum der Umsetzung von $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **1a** mit AgNO_3 und anschließender Umsetzung mit 3 eq. Glycin in D_2O , pD 3,4, RT, 3 h, aufgenommen bei 200 MHz.

Die Bildung des Diaquadimers **2a** erfolgt innerhalb von 24 h. Zwar sind erste Resonanzen im ^1H -NMR schon nach ca. 3 h zu beobachten, brauchbare Ausbeuten an **2a** für weitere Umsetzungen werden jedoch erst nach einer Umsetzungszeit von 24 h erreicht. Wie in Abb. 1.35 zu erkennen ist, zeigen sich bereits 3 h nach Zugabe von Glycin zu einer wässrigen Lösung von **1b** und **2a** eine Vielzahl neuer Resonanzen. Ihnen können verschiedene mono- und dinucleare Verbindungen zugeordnet werden:

Im Verschiebungsbereich der heteroaromatischen Ringprotonen der monodentaten, koordinierten 1-Methylcytosinliganden zeigen sich für die Signale der H5- und H6-Protonen in dichter Überlagerung einer Vielzahl von Signalsets. Die Signale der H6-Protonen überlagern hierbei in einem Bereich von 7,53 bis 7,64 ppm, die der H5-Protonen im Bereich von 5,96 bis 6,06 ppm. Da die Umsetzung der Ausgangsverbindung $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ lediglich für 3 h mit einem leichten Unterschuss an Silbernitrat (1,95 Äquivalente) bei Raumtemperatur umgesetzt wurde, ist es durchaus möglich, dass

noch nicht alle Chloridoliganden hydrolysiert sind. Daher sollte es sich bei diesen Verbindungen in erster Linie um einkernige Komplexe handeln, die Aqua- und/oder Halogenidoliganden, sowie auch Glycin als koordinierenden Liganden beinhalten. Hierbei kommen zum Beispiel folgende Verbindungen in Frage:

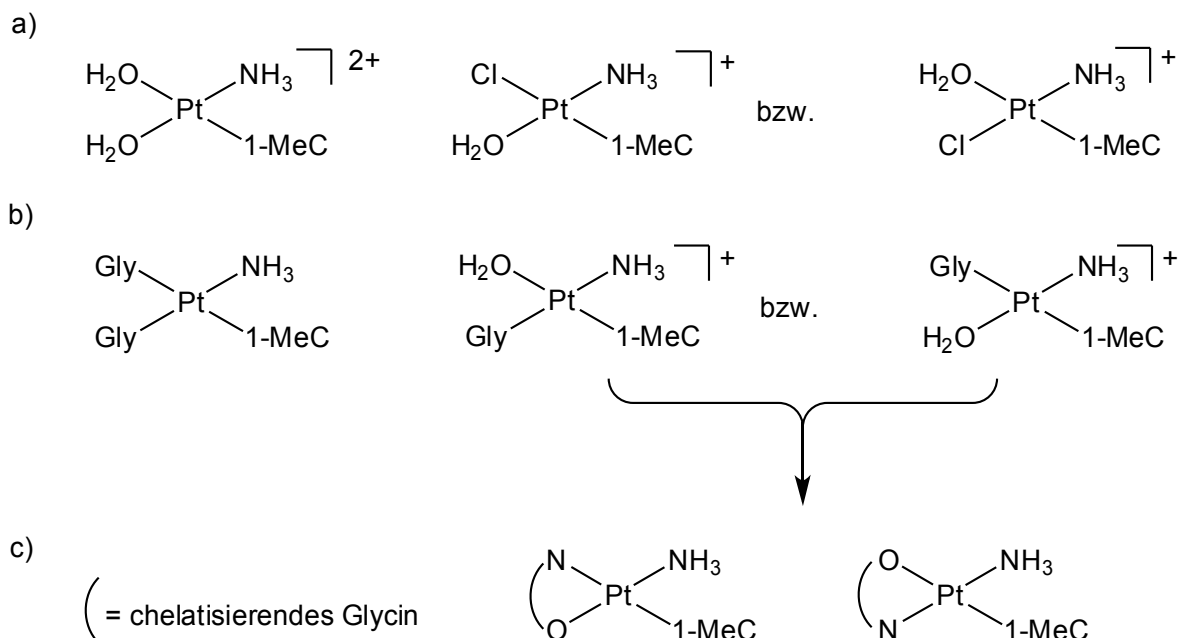


Abbildung 1.36: Potentielle Strukturen für einkernige Pt(II)-Reaktionsprodukte der Umsetzung der Diaquaspezies von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) mit Glycin

Wie in Abb. 1.36 a) zu sehen ist, kommen neben der einkernigen Diaquaspezies auch die beiden Monoaqua-Chlorido-Komplexe als mögliche Verbindungen in Frage, deren ¹H-NMR-Resonanzen im beobachteten Verschiebungsbereich detektiert werden können.

Die in Abb. 1.36 b) gezeigten Glycinaddukte können im Rahmen der Umsetzung ebenfalls entstehen. Da bekannt ist, dass eine Glycinkoordination nur einen sehr geringen Einfluss auf die chemischen Verschiebungen der ¹H-NMR-Signale der im selben Komplex koordinierenden 1-Methylcytosinliganden hat^[102] erscheinen auch diese Strukturvorschläge sinnvoll. Hierbei ist es jedoch als am wahrscheinlichsten anzusehen, dass in erster Linie die erste in Abb. 1.36 gezeigte Verbindung mit zwei koordinierten Glycinmolekülen gebildet wird, da im Verschiebungsbereich der Glycinresonanzen zwei neue Signale im Verhältnis 1:1 bei 3,67 und 3,80 ppm detektiert werden. Da in der entsprechenden Verbindung die beiden Glycinliganden chemisch nicht äquivalent sind, und Glycin im Überschuss eingesetzt wird, erscheint dies sinnvoll. Es sind Literaturbeispiele ausgehend von Cisplatin bekannt, bei denen mit einem Überschuss an Glycin ebenfalls die Bildung von *cis*-[Pt(NH₃)₂(Gly)₂]²⁺ beobachtet wird.^[103] Je nach pH-Wert der Umsetzung sind die

Glycinliganden einheitlich über Stickstoff oder Sauerstoff koordiniert. Da die Umsetzung im vorliegenden Fall im sauren Bereich geschieht, ist Glycin vermutlich über ein Carboxylsauerstoffatom an das Platinzentralatom koordiniert.^[104] Ein späterer Ringschluss zum *N,O*-Chelatkomplex (Abb. 1.36 c)) unter Hydrolyse des noch gebundenen Chloridoliganden wird im Fall des Cisplatin in wässriger Lösung beobachtet^[105] und erscheint auch im vorliegenden Fall als Nebenreaktion sinnvoll. Aufgrund seiner geringen Geschwindigkeit in saurem Milieu ist dieser Schritt jedoch nicht für die Bildung des Hauptprodukts verantwortlich. Zusätzlich zu den beschriebenen Spezies ist die Oxidation von Pt(II)- zu Pt(IV)-Komplexen durch Luftsauerstoff möglich. Diese sollte durch die Möglichkeit der Chelatbildung begünstigt werden.

Im Bereich der heteroaromatischen Ringprotonen von N3-N4-verbrückten 1-Methylcytosinatoverbindungen sind ebenfalls mindestens drei neue Dubletts zu beobachten. Hierbei kann ein Signalset (rot) direkt durch Vergleich dem Diaquadimer zugeordnet werden. Ein weiteres Set an ¹H-NMR-Resonanzen (blau) entspricht einer dimeren Struktur mit ebenfalls noch koordinierten Chloridoliganden. Vergleichsspektren der Umsetzung von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) mit Silbernitrat im Unterschuss zeigen nach einer vergleichsweise kurzen Reaktionszeit von 3 h bei Raumtemperatur ebenfalls das beobachtete Signalset, erst im weiteren Verlauf zeigt sich das in Abschnitt 4.1.3.1 im Detail beschriebene ¹H-NMR-Spektrum der monomeren und dimeren Diaquaspezies. Integration der Signalsets der H6-Protonen der monomeren und dimeren Verbindung zeigt darüber hinaus, dass nach 3 h die Dimerbildung nahezu komplett erfolgt ist. So entfallen 19 % der Resonanzen auf dimere Strukturen. Da die Dimerbildung ausgehend von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) jedoch generell nicht zu mehr als ca. 20 % Dimer optimiert werden kann, ist eine Umsetzung zu diesem Zeitpunkt sinnvoll.

Das dritte zu detektierende Signalset (grün) bei 7,26 (H6) und 5,81 (H5) ppm liegt direkt im Bereich der chemischen Verschiebung der bereits bekannten Glycin-Diplatin(III)-Verbindung [Pt₂(NH₃)₂(1-MeC-N3,N4)₂(gly-N,O)₂]²⁺. Ein ¹⁹⁵Pt-NMR-Spektrum kann nun hinzugezogen werden, um sicherzustellen, dass eine spontane Oxidation unter den vorliegenden Bedingungen zu einer entsprechenden Diplatin(III)-Verbindung stattgefunden hat:

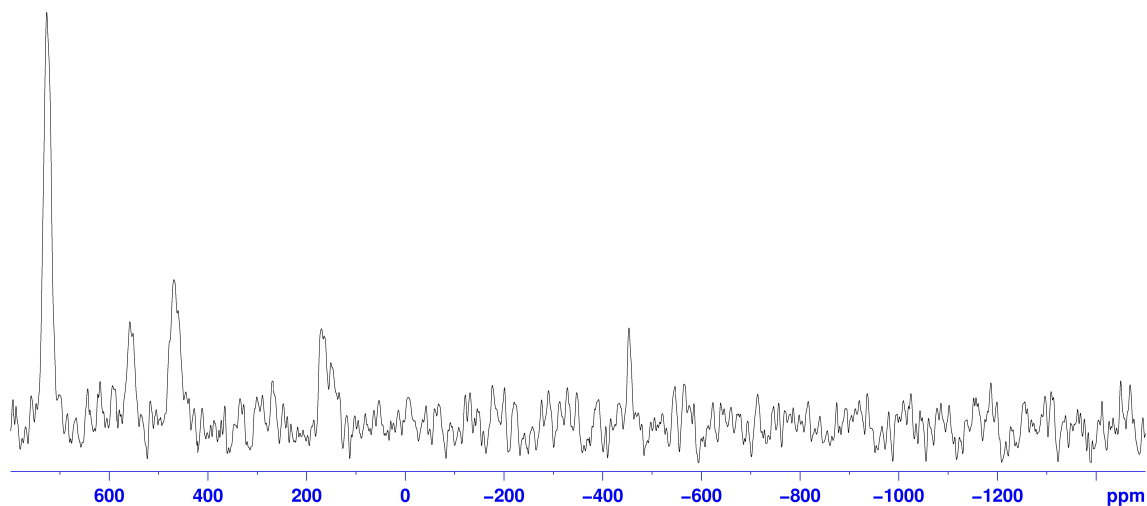


Abbildung 1.37: ^{195}Pt -NMR Spektrum der Umsetzung von *cis*- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ mit AgNO_3 und anschließender Umsetzung mit 3 eq. Glycin in D_2O pD 3,4, RT, 3 h, Verschiebungsbereich von 800 bis -1450 ppm aufgenommen bei 64 MHz, Standard K_2PtCl_6

Von Interesse ist hierbei zunächst das Signal bei -458 ppm. In diesem Verschiebungsbereich zwischen dem von Pt(II)- und Pt(IV)-Verbindungen können Signale von Diplatin(III)-Spezies detektiert werden. Ein Vergleich mit dem ^{195}Pt -NMR-Spektrum von $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3,N4})_2(\text{gly-N,O})_2]^{2+}$ zeigt, dass das Signal dieser Verbindung bei -506 ppm in recht guter Übereinstimmung zu dem in Abb. 1.37 beobachteten Signal bei -458 ppm liegt.

Wie in Abbildung 1.37 zu erkennen ist, zeigt das ^{195}Pt -NMR-Spektrum der Umsetzung mit Glycin im gewählten Messbereich von ca. 800 bis -1450 ppm zudem mindestens vier Signale von Pt(IV)-Spezies. Zusätzlich zu den detektierten Signalen im Bereich von Pt(IV)- und Diplatin(III)-Verbindungen werden Resonanzen im Verschiebungsbereich von Pt(II)-Spezies beobachtet:

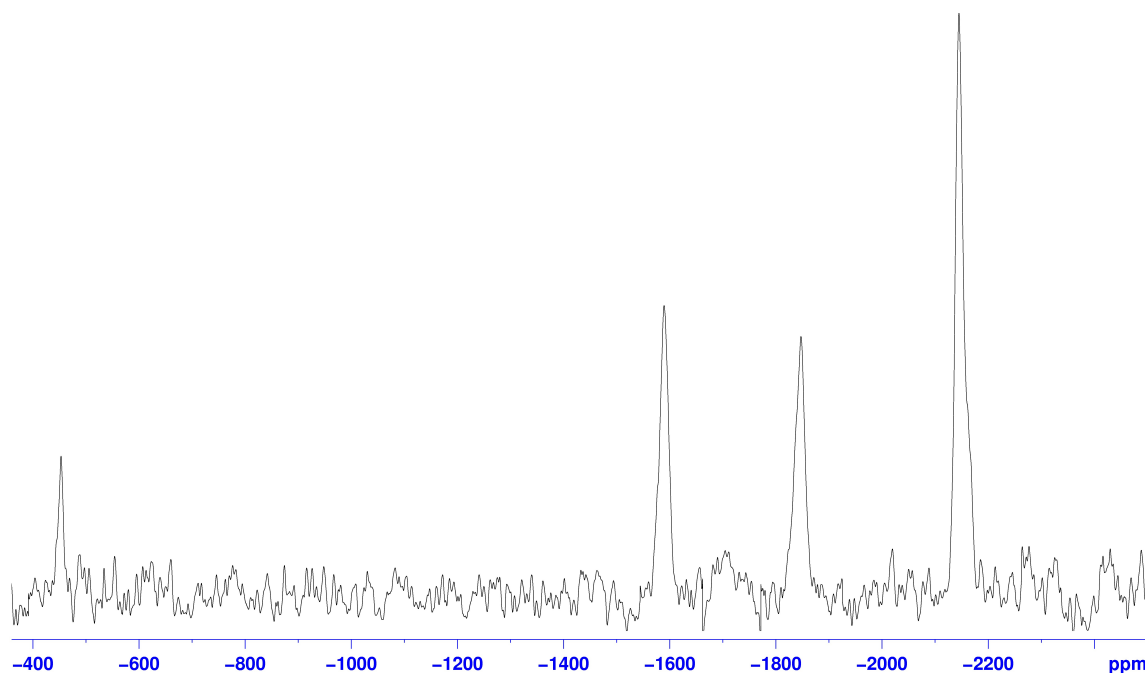


Abbildung 1.38: ^{195}Pt -NMR Spektrum der Umsetzung von *cis*- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ mit AgNO_3 und anschließender Umsetzung mit 3 eq. Glycin in D_2O pD 3,4, RT, 3 h, Verschiebungsbereich von -400 bis -2450 ppm aufgenommen bei 64 MHz, Standard K_2PtCl_6

Die Pt(II)-Signale liegen im Verschiebungsbereich der mononuclearen Diaquaspezies (-1589 ppm) **1b** und dem entsprechenden Dimer (-1847 ppm) **2a** welche welche für die Diaquaspezies des *trans*-Isomers literaturbekannt sind.^[106] Ein weiteres Signal wird bei -2145 ppm für eine weitere Pt(II)-Spezies detektiert, deren Struktur nicht geklärt ist.

Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen kommt es aufgrund des vielseitigen Koordinationsverhaltens des Glycins zu einer großen Zahl an denkbaren Strukturen für mögliche Reaktionsprodukte für Pt(IV)-Komplexe:

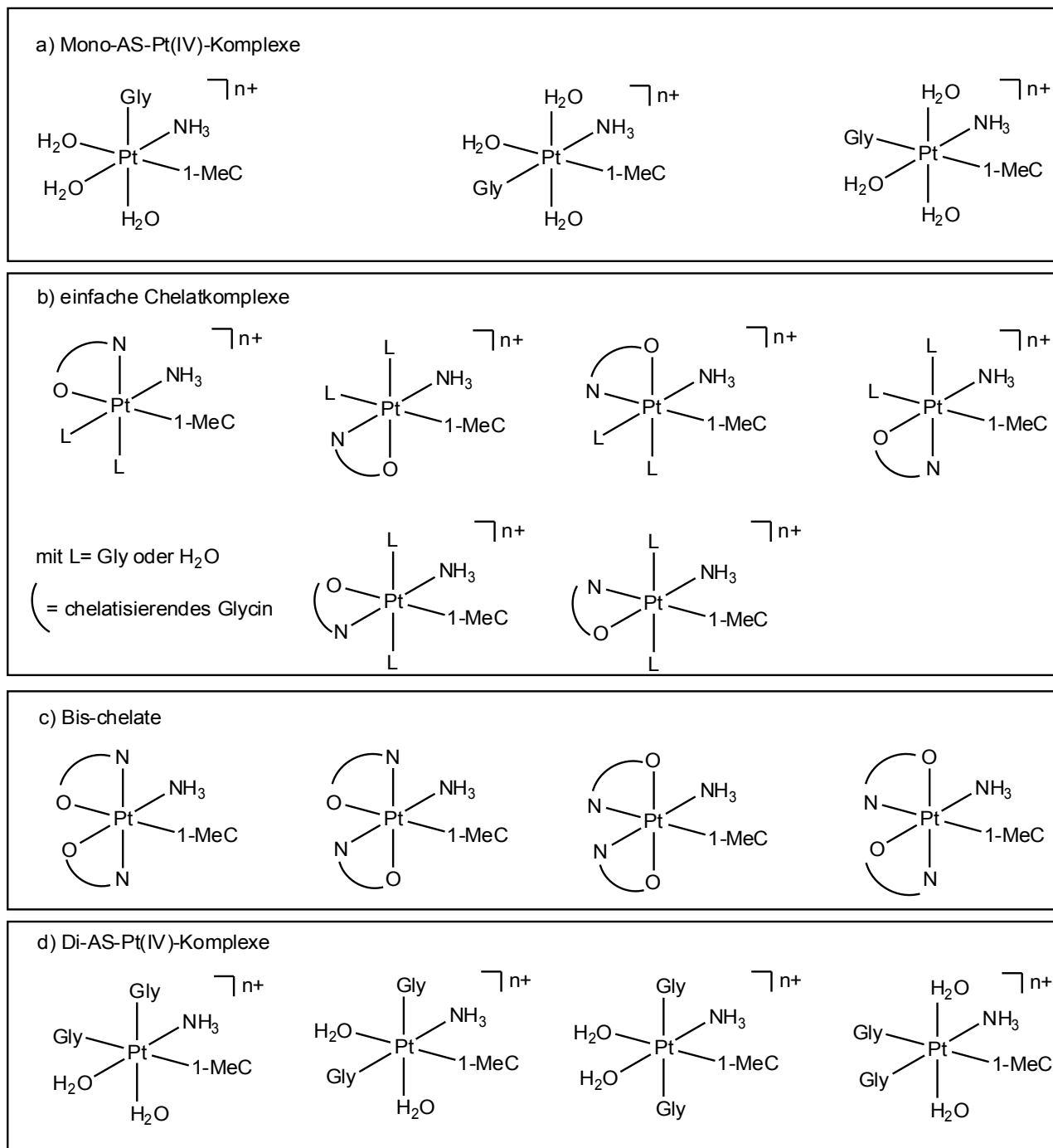


Abbildung 1.39: Strukturvorschläge für im ¹⁹⁵Pt-NMR detektierte Pt(IV)-Spezies, weitere Isomere sind möglich

Wie Abb. 1.39 zeigt, können die im ¹⁹⁵Pt-NMR detektierten Signale durch eine Vielzahl an Pt(IV)-Spezies hervorgerufen werden. Oft handelt es sich dabei um Konstitutionsisomere von vier grundlegenden Strukturmotiven:

-
- Pt(IV)-Komplexe mit einem koordinierenden Glycinliganden (Abb.1.39 a). Sie werden durch N-Koordination des Glycins an das Pt(IV)-Zentralatom gebildet.^[107-110] Die hierbei entstehenden Produkte reagieren bei einem Überschuss an Glycin/Glycinat, wie er im vorliegenden Fall gegeben ist, weiter.
 - Strukturvorschläge für die Weiterreaktion der Produkte aus Abb. 1.39 a) sind in Abb. 1.39 b) gezeigt. Aus den einfach koordinierten Komplexen bilden sich leicht Chelatkomplexe, insbesondere im vorliegenden, leicht sauren Milieu^[111] erfolgt der Ringschluss zum thermodynamisch günstigen Chelatkomplex problemlos. Je nachdem, wie stark der *trans*-Einfluss der *trans*-ständigen Liganden ist, können weitere Substitutionsreaktionen unter Koordination eines weiteren Glycinmoleküls erfolgen, welches zunächst einfach stickstoffkoordiniert ist.^[112,113] Darüber hinaus gibt es die Möglichkeit von Isomerisierungsreaktionen, welche die Vorhersage einer Produktstruktur erschweren. Eine Wanderung des 1-Methylcytosinliganden, wie er an anderer Stelle für einfache Chelatkomplexe des Glycins in Pt(IV)-Metallkomplexen mit 1-MeC-Liganden in der Vergangenheit beobachtet werden konnte,^[114] ist in diesem Fall auszuschließen, da die chemischen Verschiebungen der ¹H-NMR-Signale der 1-Methylcytosinliganden nicht im entsprechenden Verschiebungsbereich liegen.^[24] Die unter a) und b) beschriebenen, gemischten Glycin/1-MeC-Komplexe sind durch gezielte Oxidation mit H₂O₂ bekannt.^[115] Im ¹⁹⁵Pt-NMR liegen ihre Signale in einem Verschiebungsbereich von -56 bis ca. -180 ppm. Sie können im vorliegenden Fall somit als Strukturvorschlag ausgeschlossen werden, da alle diskutierten Resonanzen im positiven Verschiebungsbereich liegen.
 - Im Folgenden können sich aus den unter 1.39 b) genannten Verbindungen die in Teil 1.39 c) gezeigten Bis-Chelate bilden. Auch diese Verbindungen können weiter isomerisieren.^[116,117]
 - Verläuft die Reaktion nicht im Sauren, sondern im Alkalischen, findet kein Ringschluss zum Chelatkomplex statt. Liegt unter diesen Bedingungen ein Überschuss an Aminosäure vor, kann jedoch ein zweiter Glycinligand an das Platinzentrum koordinieren. Verbindungen dieser Art sind ebenfalls bekannt und strukturaufgeklärt,^[116,117] sollten aber unter den gewählten Reaktionsbedingungen (pD 1,9) keine Rolle spielen.

In Hinblick auf die Signale, welche im ¹⁹⁵Pt-NMR-Spektrum für Pt(IV)-Spezies detektiert werden, lassen sich zumindest Vermutungen anstellen, welche der oben vorgestellten Strukturen vorliegen können. Da die drei beobachteten Resonanzen jeweils um ca. 300 ppm zueinander verschoben sind, lässt sich sagen, dass sich die Koordinationssphären der Komplexe nicht extrem stark voneinander unterscheiden. So verursacht beispielsweise

der Austausch zweier Chlorido- gegen Aqualiganden einen Shift von ca. 1000 ppm^[118] und auch die Signale von Isomeren können sich um 50 ppm in ihrer chemischen Verschiebung voneinander unterscheiden. Da im Fall des Bis-Chelatkomplexes, wie er in Abbildung 1.38 c) gezeigt ist, zwei zur Koordination vollständig deprotonierte und somit negativ geladene Glycinatliganden koordinieren, ist das Signal dieser Verbindung relativ zu den anderen Signalen bei höherem Feld zu erwarten.

Obwohl es bisher nicht gelungen ist, ein Reaktionsprodukt der Umsetzung zu isolieren, lassen die NMR-spektroskopischen Daten den Schluss zu, dass die Umsetzung von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-*N3*) zu den Diaquaspezies **1b** und **2a** mit anschließender Zugabe von Glycin dem in Schema 1.24 gezeigten Reaktionsweg zu einer Diplatin(III)-Verbindung entspricht. Die Daten zeigen darüber hinaus aber auch, dass in der Reaktion eine Vielzahl an Nebenprodukten in unterschiedlichen Oxidationsstufen gebildet wird. Einige der Fragestellungen, die sich aus den vorliegenden Daten stellen, können jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht zufriedenstellend beantwortet werden. Hierzu gehört die Bildung der Pt(IV)-Spezies, welche durch Oxidation durch Luftsauerstoff oder eine Disproportionierung von Diplatin(III)-Spezies in den beobachteten hohen Ausbeuten nicht zufriedenstellend erklärt wird. Zudem ist es bisher nicht gelungen, genauere Aussagen über ihre Struktur auch in Hinblick auf eine Übereinstimmung mit den dazugehörigen ¹H-NMR-Daten zu treffen. Diese Zuordnung wird auch durch die starke Überlagerung von Signalen im Verschiebungsbereich der mononuclearen H5- und H6-Protonen im ¹H-NMR-Spektrum erschwert.

Setzt man das Enantiomerenpaar der Diaquadimere **1b** und **2a** mit einem der beiden Alanin-Enantiomere um, kann theoretisch ein Diastereomerenpaar entstehen, wie es in Schema 1 gezeigt ist. ¹H-NMR-spektroskopisch zeigt sich dies ausgehend von der *trans*-Verbindung in Form einer Signalverdopplung aller Alaninresonanzen.^[13]

Analog zur Reaktion mit Glycin zeigen sich in ¹H-NMR-Spektren dieser Umsetzung (nicht gezeigt) eine Vielzahl neuer Signalen im Bereich der chemischen Verschiebungen der koordinierten 1-MeC-Liganden. Diese weisen auf mononucleare Spezies hin. Darüber hinaus werden neue Resonanzen für dinucleare *N3,N4*-verbrückte Verbindungen detektiert. Es wird jedoch keine Signalverdopplung der Alaninresonanzen beobachtet, was vermutlich daraus resultiert, dass keine oder vernachlässigbar wenige Diplatin(III)-Spezies gebildet werden. Auch wenn die entsprechenden Proben altern, ist es bisher nicht gelungen, Pt(III)₂-Signale ¹⁹⁵Pt-NMR-spektroskopisch zu detektieren, oder eine Signalverdopplung der Alanin-Resonanzen im ¹H-NMR zu beobachten. Es scheint somit bisher nicht gelungen zu sein, die Reaktionsbedingungen so zu wählen, dass *L*-Alanin als chelatisierender Ligand fungiert.

4.1.4 Potentielle Antitumoraktivität von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3)

4.1.4.1 Tests

Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Picoplatin ist es naheliegend, *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** auf seine potentiell cytotoxischen Eigenschaften hin zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurde der IC₅₀ in sieben verschiedenen Zelllinien bestimmt. Der IC₅₀ ist der Wert der mittleren inhibitorischen Konzentration. Er beschreibt also die Konzentration eines Inhibitors, die notwendig ist, um eine halbmaximale Inhibition zu beobachten. Im vorliegenden Fall ist er als eine Inhibition des Zellwachstums *in vitro* zu verstehen, also dem GI₅₀-Wert (GI= Growth Inhibition, *engl.* Wachstumsinhibition).

Die Substanz *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** wurde von Prof. Bednarski am Institut für Pharmazie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald in folgenden Zelllinien getestet:

Tabelle 1.5: Eingesetzte Zelllinien zur Untersuchung von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a**

Zelllinie	Patient (Alter, Geschlecht)	Ursprung	Klinische Behandlung	Verdopplungszeitraum [h]	Zellvolumen [pL]	Referenz
SISO	W, 67	Zervikales Adenokarzinom	Chemotherapie-resistent	48	2,2	TP 47
RT-4	M, 63	Harnblasenkarzinom	Goldpartikel	44	3	TP48
5637	M, 68	Harnblasenkarzinom	keine	30	2,2	TP49
A-427	M, 52	Bronchialkarzinom	unbekannt	38	4,1	TP50
LCLC-103H	M, 61	Großzelliges Bronchialkarzinom	Chemotherapie	28	8	TP51
MCF-7	W, 69	Mammakarzinom	Hormontherapie, Bestrahlung	63	3,3	TP53
DAN-G	Unbekannt	Pankreastumor	unbekannt	33	3,4	DKFZ

Nach Inkubation und Auswertung der oben genannten Zelllinien mit einem Kristallviolett-Assay ergaben sich folgende Werte für die Wachstumsinhibition GI_{50} :

Tabelle 1.6: GI_{50} Werte für *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** in den vorgestellten Zelllinien

Zelllinie	GI_{50} [μ M]
SISO	4,90 \pm 0,91
RT-4	> 20
5637	> 20
A-427	> 20
LCLC-103H	14,90 \pm 7,0
MCF-7	> 20
DAN-G	> 20

Wie sich zeigt, ist **1a** selektiv in den Zelllinien SISO (zervikales Karzinom) und LCLC (großzelliges Bronchialkarzinom) aktiv. In den anderen Zelllinien zeigt die Verbindung keine Aktivität. Um die Werte besser einschätzen zu können, kann man sie mit denen bekannter Cytostatika vergleichen. Eine Auswahl erfolgt in Tabelle 1.6, die Daten der Zelllinien, in denen *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) aktiv ist, sind grau unterlegt.

Tabelle 1.7: Vergleich der GI_{50} -Werte von **1a** mit anderen platinhaltigen Cytostatika^[119]

	(1a)	Cisplatin	Oxaliplatin	Carboplatin
SISO	4,90 \pm 0,91	0,24 \pm 0,06	0,24 \pm 0,06	3,08 \pm 1,16
RT-4	> 20	1,16 \pm 0,16	0,16 \pm 0,01	29,03 \pm 16,8
5637	> 20	0,35 \pm 0,10	1,13 \pm 0,33	4,34 \pm 1,70
A-427	> 20	1,96 \pm 0,54	0,76 \pm 0,086	25,28 \pm 4,05
LCLC-103H	14,90 \pm 7,0	0,90 \pm 0,19	0,51 \pm 0,32	14,59 \pm 5,67
MCF-7	> 20	1,38 \pm 0,29	0,32 \pm 0,04	29,4 \pm 9,8
DAN-G	> 20	0,73 \pm 0,34	22,58 \pm 6,60	12,79 \pm 6,81

Vergleicht man die Werte von **1a** mit denen von Cisplatin, fällt auf, dass der GI_{50} von **1a** um ein Vielfaches höher liegt. Insbesondere beim Zervikalkarzinom ist eine 20-fach höhere Konzentration erforderlich um das Wachstum einzudämmen. Beim Bronchialkarzinom ist die Diskrepanz noch größer. Während der GI_{50} beim Cisplatin bei 0,9 μ M liegt, beläuft er sich bei **1a** auf 14,9 μ M, was einer fast 16-fach höheren Konzentration entspricht. Solche Unterschiede spielen eine große Rolle in Hinblick auf eine therapeutische Anwendung, da die Dosis durch evtl. Nebenwirkungen limitiert wird. Ähnlich verhalten sich die Werte im Fall des Oxaliplatins: Auch hier liegen die GI_{50} für

Oxaliplatin signifikant unter denen von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3). Dies ist interessant, wenn man bedenkt, dass Oxaliplatin in der Klinik nicht für Zervikal- oder Bronchialkarzinome eingesetzt wird, sondern in erster Linie gegen Darmkrebs, obwohl es eine gute Wirksamkeit gegen die meisten untersuchten Tumorarten zeigt, allenfalls eine bessere als **1a**.

Betrachtet man die Werte für Carboplatin, fällt auf, dass **1a** in der Zelllinie des Bronchialkarzinoms einen GI₅₀ von 14,90 µM hat, Carboplatin, welches gegen diese Tumorart in der Praxis eingesetzt wird, einen Wert von 14,59 µM. Ähnlich verhält es sich beim zervikalen Karzinom. Auch hier liegen die Werte mit 4,90 µM (**1a**) und 3,08 µM zumindest in einer ähnlichen Größenordnung. Im Vergleich zu Carboplatin scheint *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** also eine ähnlich gute Wirksamkeit zu zeigen. Da das strukturell verwandte Picoplatin eine vergleichsweise bessere Wirksamkeit in anderen Zelllinien, wie z.B. Eierstockkarzinomen zeigt,^[120] stellt sich die Frage, ob es strukturelle Gründe gibt, die die Aktivität von **1a** im Vergleich zu Picoplatin verringern. Da Picoplatin, wie bereits erwähnt, mit dem Ziel synthetisiert wurde, durch sterische Abschirmung des zentralen Platinatoms einen nucleophilen Angriff auf das Zentralatom zu verhindern, sollte hier bei den Betrachtungen angesetzt werden. Im Fall von Picoplatin steht der Ring des Methylpyridinliganden senkrecht zur Platin-Koordinationssebene und schützt mit der Methylgruppe das Platinzentrum. Im Fall von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) sind die exocyclischen Gruppen des Heterocyclus nicht unipolar und aprotisch. Stattdessen ragen in den Bereich, der abgeschirmt werden soll, eine Carbonylfunktion und die exocyclische Aminogruppe des 1-Methylcytosinliganden hinein. Diese sind in der Lage, Wasserstoffbrücken auszubilden.

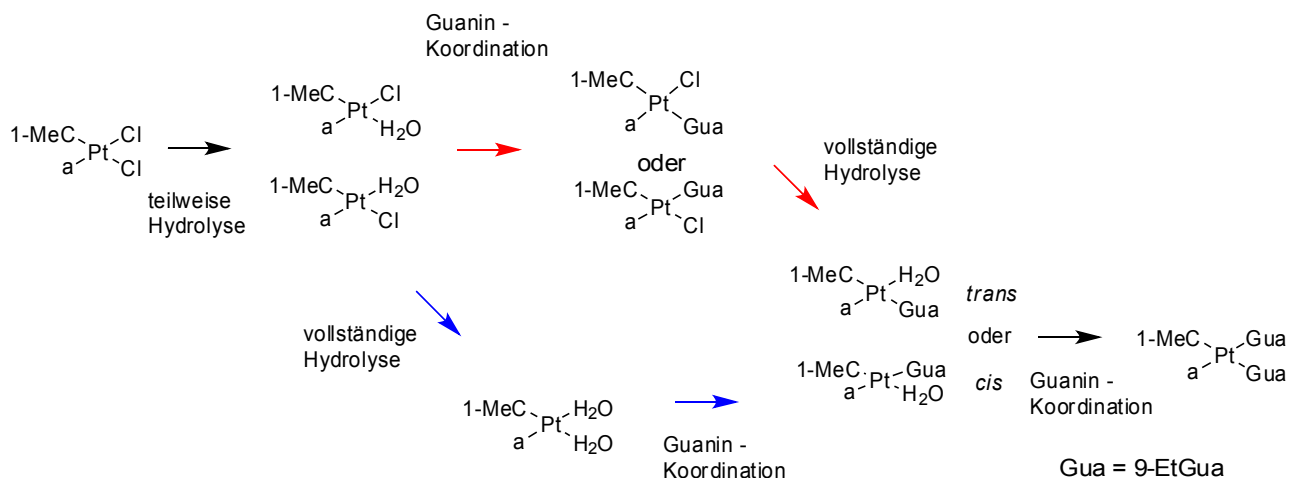
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) eine vergleichsweise gute Aktivität in Bezug auf Zellen des zervikalen Karzinoms SISO zeigt, sowie eine annehmbare Aktivität beim Lungenkarzinom LCLC-103H. Interessant ist hier zudem die Tatsache, dass die Verbindung anscheinend selektiv auf diese beiden Zelllinien anspricht. Es wäre also in Zukunft von Interesse zu untersuchen, ob es sich hier tatsächlich um einen selektiven Mechanismus handeln könnte.

Da also nun festzustellen ist, dass die Verbindung *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) Antitumoraktivität zeigt, stellt sich nun die Frage, ob man von einer ähnlichen Wirkweise wie beim strukturell verwandten Cisplatin ausgehen kann.

4.1.4.2 Reaktionen mit 9-Ethylguanin

Cisplatin ist in der Lage, in der Zelle nach Hydrolyse der Chloridoliganden, welche durch die niedrige Chloridionenkonzentration von ca. 3 - 20 mM innerhalb der Zelle begünstigt wird, mit Nucleophilen zu reagieren. Hierbei ist die Reaktion mit DNA von Tumorzellen einer der Kernpunkte der cytotoxischen Eigenschaften des Cisplatins. Die Koordination von Guanin der DNA ist ein zentraler Schritt für die Antitumoraktivität von Cisplatin. Durch die Verknüpfung der einzelnen DNA-Stränge wird die DNA deformiert und kann nicht mehr repliziert werden. Es kommt zur Apoptose. Dies geschieht nicht selektiv in Tumorzellen, sondern in allen Zellen des entsprechenden Organismus. Da es sich bei Tumorzellen jedoch um besonders schnell replizierende Zellen handelt, ist der Einfluss von Cisplatin auf sie am größten.

Im Folgenden soll untersucht werden, ob *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** in der Lage ist, Tris-Nucleobasekomplexe zu bilden, welche als Beispiel für eine Koordination von zwei Guanin-Nucleobasen aus verschiedenen DNA-Strängen dienen. Als Modellsystem wird hierfür die Umsetzung von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) mit einem bzw. zwei Äquivalenten 9-Ethylguanin bei Raumtemperatur in wässriger Lösung gewählt. Der Reaktionsweg könnte wie folgt verlaufen:



Schema 1.25: Mögliche Reaktionswege bei der Umsetzung von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** mit 9-Ethylguanin bei Raumtemperatur in H₂O (Komplexe ohne Gesamtladung zur Vereinfachung)

Wie aus Schema 1.25 ersichtlich wird, besteht nach dem ersten Hydrolyseschritt einer der beiden Chloridoliganden der Ausgangsverbindung mehr als eine Möglichkeit der Weiterreaktion: je nach Schnelligkeit der Guaninkoordination kann direkt ein Guanin *cis*- oder *trans*-ständig zum 1-Methylcytosinrest koordinieren, während der zweite

Chloridoligand noch am Komplex gebunden ist (roter Reaktionspfad). Nach anschließender Hydrolyse des zweiten Chloridoliganden kann dann ein zweiter Guaninligand an den Komplex koordiniert werden. Die hierbei als Zwischenprodukt auftretenden Bis-Nucleobasekomplexe sollten ¹H-NMR-spektroskopisch unterscheidbar sein. Das Hydrolyseprodukt der ersten Stufe und die Ausgangsverbindung **1a** sind, wie in 4.1.3 bereits erwähnt, ¹H-NMR-spektroskopisch nicht voneinander unterscheidbar.

Eine weitere Möglichkeit des Reaktionsverlaufs bei vergleichsweise langsamerer Guaninkoordination ist im blauen Reaktionsweg gezeigt: Hierbei werden zunächst beide an den Ausgangskomplex gebundenen Chloridoliganden hydrolysiert und erst dann erfolgt eine Koordination von Guaninliganden. Auch in diesem Fall können zwei unterschiedliche Zwischenprodukte entstehen, die mit den hydrolysierten des roten Reaktionswegs identisch sind: ein Bis-Nucleobasekomplex, bei dem der neu koordinierte Guaninligand *cis*- oder *trans*-ständig zum 1-Methylcytosinliganden der Ausgangsverbindung gebunden ist.

Das letztendliche Reaktionsprodukt sollte in beiden Fällen gleich sein, nämlich die gewünschte Tris-Nucleobaseverbindung, die ein Modell für eine DNA-Strangverknüpfung über zwei Guanosineinheiten darstellt.

Bei ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen der Reaktion in D₂O ergab sich folgendes Bild des Reaktionsverlaufs:

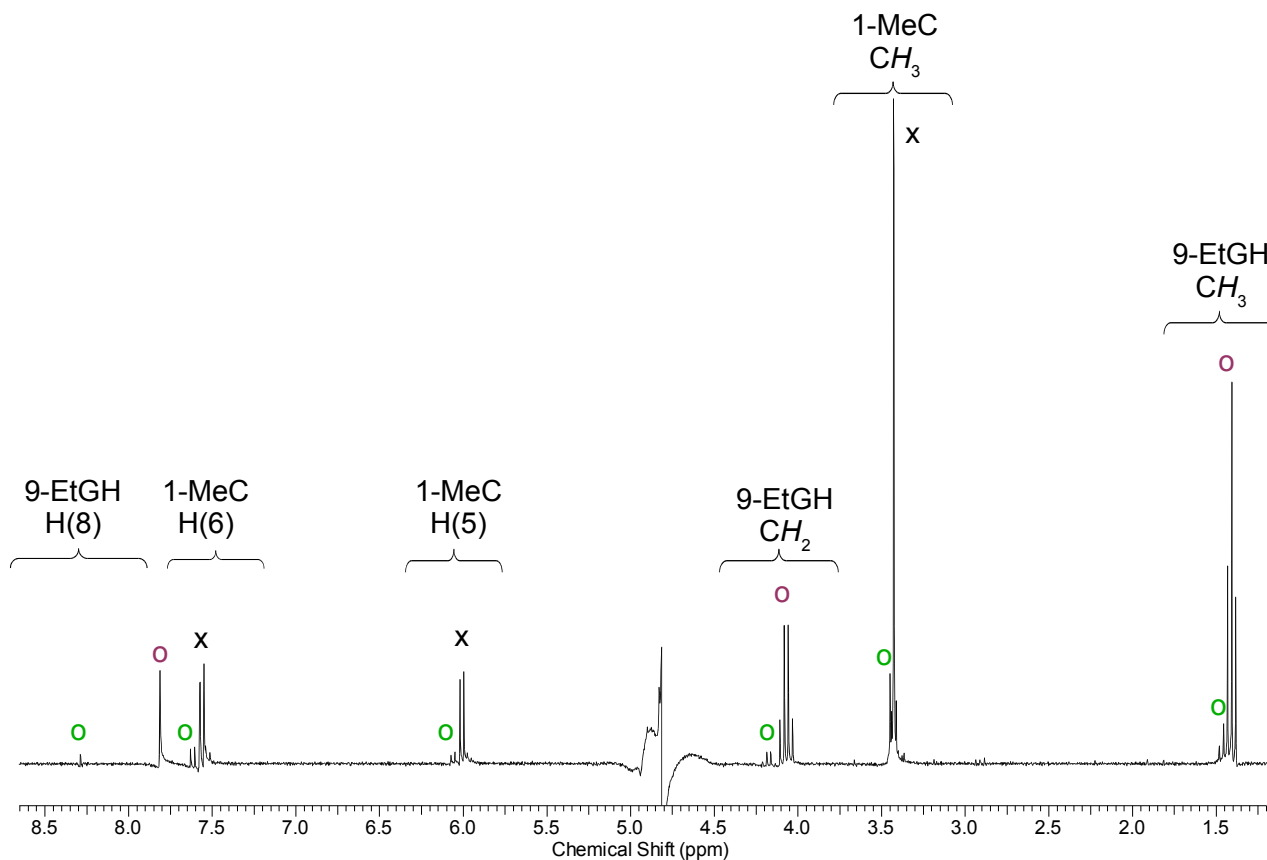


Abbildung 1.40: ^1H -NMR-Spektrum der äquimolaren Reaktionsmischung von 9-EtGH und *cis*- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N}3)$ **1a**, aufgenommen nach 24 h bei RT in D_2O bei 300 MHz, pD 6 (Zeichenerklärung: \circ = Resonanzen von freiem 9-EtGH, \bullet = SP-4-4- $[\text{PtCl}(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N}3)(9\text{-EtGH-N}7)]^+$, x = Resonanzen von *cis*- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N}3)$ **1a**)

Nach einer Reaktionsdauer von 24 Stunden zeigt das ^1H -NMR-Spektrum der Reaktion neben den Resonanzen der Ausgangsverbindungen zusätzlich erste Signale einer Bis-Nucleobaseverbindung, mit \bullet markiert. Auf eine Erwärmung der Probe wird hierbei bewusst verzichtet, um einen Eindruck davon zu bekommen, welche Reaktionsprodukte bevorzugt gebildet werden, wenn die Hydrolyse nicht beschleunigt wird. Es soll auf diesem Wege geklärt werden, ob eine Guaninkoordination bevorzugt in *cis*- oder *trans*-Stellung zum bereits im Komplex gebundenen 1-Methylcytosinliganden erfolgt.

Der Stand der Reaktion nach 48 h ist im ^1H -NMR-Spektrum in Abbildung 1.41 dargestellt:

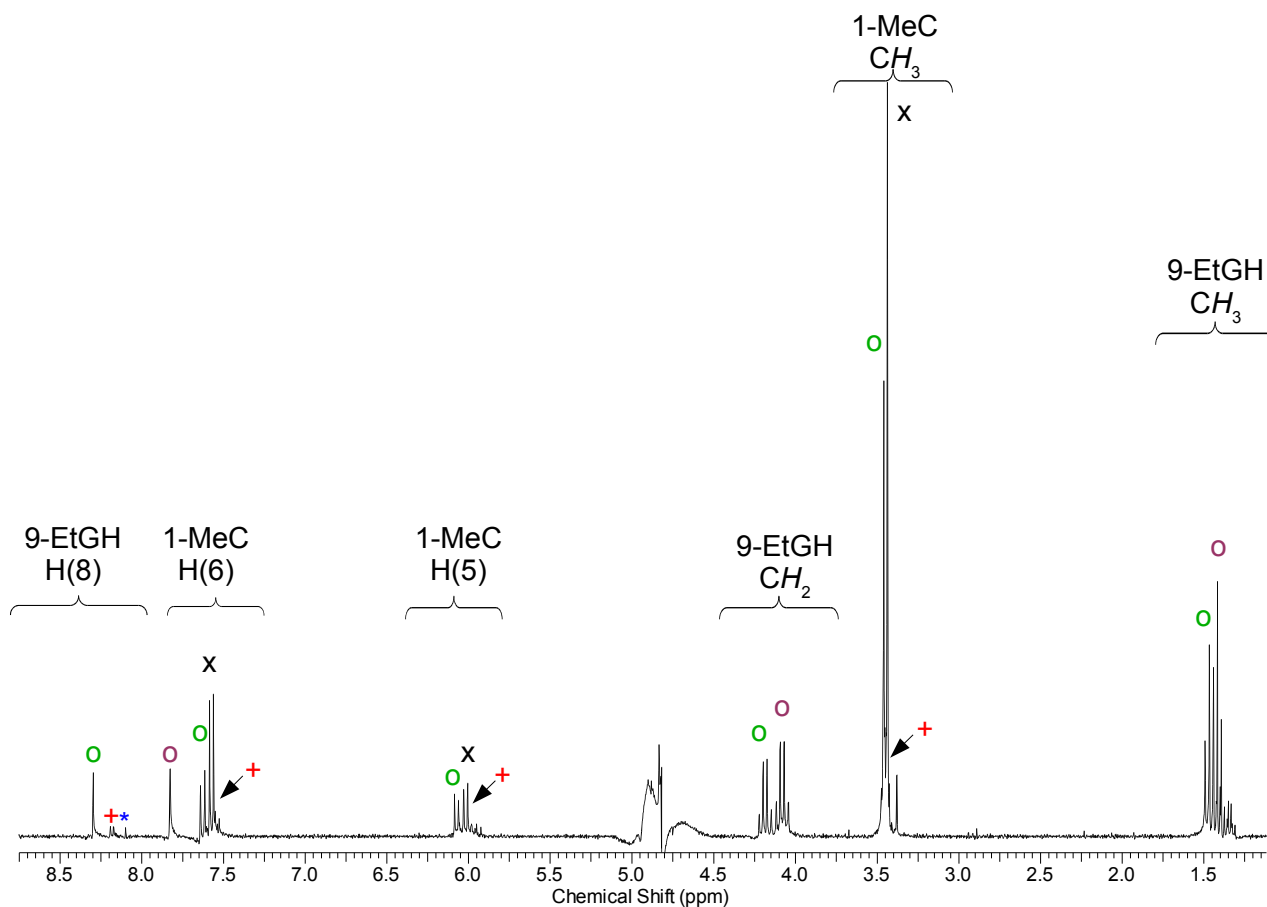


Abbildung 1.41: ^1H -NMR-Spektrum der äquimolaren Reaktionsmischung von 9-EtGH und *cis*- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$, aufgenommen nach 48 h bei RT in D_2O bei 300 MHz, pD 6 (Zeichenerklärung: \circ = Resonanzen von freiem 9-EtGH, \circ = $\text{SP-4-4-}[\text{PtCl}(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})(9\text{-EtGH-N7})]^+$, $*$ = $\text{SP-4-2-}[\text{PtCl}(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})(9\text{-EtGH-N7})]^+$, x = Resonanzen von *cis*- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **1a**, $+$ = *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})(9\text{-EtGH-N7})_2]^{2+}$ **1e**)

Wie in Abbildung 1.41 zu erkennen ist, zeigt das Reaktionsgemisch auch nach 48 h ein recht übersichtliches ^1H -NMR-Spektrum. Die Resonanzen der neu entstehenden Verbindung \circ nehmen an Intensität zu. Erste kleine Signalsets weiterer, neu entstehender Verbindungen ($+$) zeigen sich, sowohl für 9-EtGH als auch für 1-MeC. Da sich das Produkt \circ direkt zu Beginn der Reaktion bildet, sollte es sich hier um einen Bis-Nucleobasekomplex handeln. Ob in dieser Verbindung ein Chloridligand der Ausgangsverbindung weiterhin gebunden ist, lässt sich hierbei nicht mit Sicherheit feststellen. Da die Reaktion nur recht langsam voranschreitet, zeigen sich erst nach 8 Tagen Reaktionszeit weitere signifikante Veränderungen:

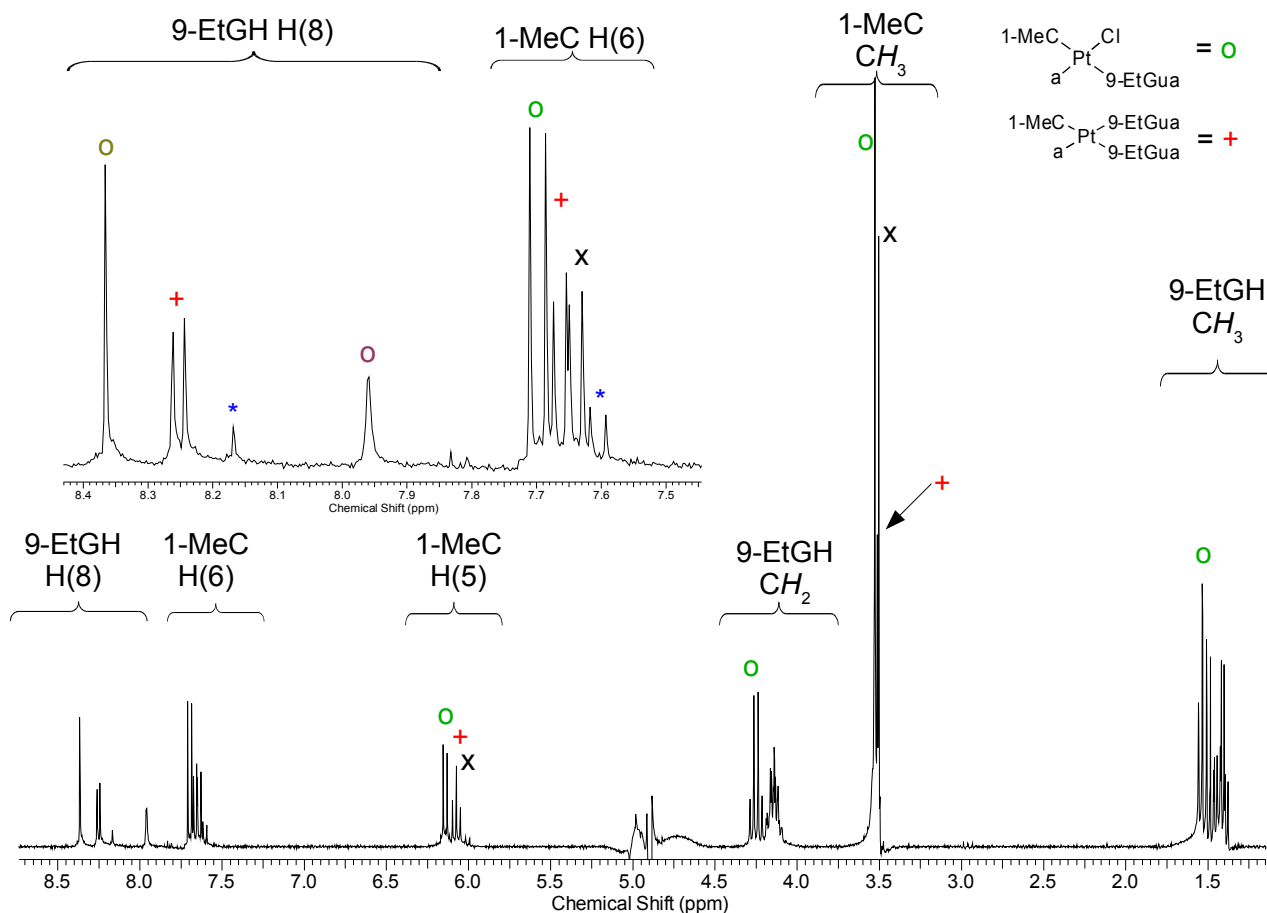


Abbildung 1.42: ^1H -NMR-Spektrum der äquimolaren Reaktionsmischung von 9-EtGH und *cis*- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$, aufgenommen nach 8 d bei RT in D_2O bei 300 MHz, pD 6 (Zeichenerklärung: \circ = Resonanzen von freiem 9-EtGH, \circ = $\text{SP-4-4-}[\text{PtCl}(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})(9\text{-EtGH-N7})]^+$, $*$ = $\text{SP-4-2-}[\text{PtCl}(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})(9\text{-EtGH-N7})]^+$, x = Resonanzen von *cis*- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **1a**, $+$ = *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})(9\text{-EtGH-N7})_2]^{2+}$ **1e**)

Nach 8 d Reaktionszeit zeigen sich zusätzliche neue Signalsets. So sind z.B. im Bereich der heteroaromatischen Ringprotonen des 1-Methylcytosinliganden zu diesem Zeitpunkt mindestens 4 sich überlagernde Signalsets zu erkennen, die der Ausgangsverbindung, den *cis*- und *trans*-Bis-Nucleobaseverbindungen und ihren hydrolysierten und teilweise hydrolysierten Spezies (siehe Schema 1.25) zugeordnet werden können.

Zudem fällt im vorliegenden Spektrum auf, dass das Signalset $+$ deutlich an Intensität zunimmt. Dieses Set kann nach Integration einer Verbindung zugeordnet werden, die zwei magnetisch nicht äquivalente, koordinierte 9-EtGH-Liganden im Verhältnis 1:1 enthält. Hierfür kommt die gewünschte Zielverbindung *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})(9\text{-EtGH-N7})_2]^{2+}$ **1e** in Frage. Um vollständig zu klären, ob es sich um diese Verbindung handelt, ist es

sinnvoll, dieselbe Reaktion mit zwei Äquivalenten 9-Ethylguanin durchzuführen und die Ergebnisse zu vergleichen.

Zunächst sollte jedoch die Struktur der Verbindung **o** aufgeklärt werden: Sie zeigt ein Signalset für einen 9-EtGH-Liganden und eines für einen 1-MeC-Liganden. Somit wäre zunächst zu klären, ob der neu koordinierte 9-MeGH-Ligand *cis*- oder *trans*-ständig zum 1-MeC-Liganden der Ausgangsverbindung koordiniert. Hilfe hierzu leistet ein Literaturvergleich: ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen der Komplexe *cis*-^[121a] und *trans*-[Pt(NH₃)₂(1-Mec-N3)(9-EtGH-N7)](ClO₄)₂^[121b] welche eine große strukturelle Ähnlichkeit zu den vorliegenden Verbindungen aufweisen, haben ergeben, dass sich die beiden Isomere relativ stark in ihrer chemischen Verschiebung unterscheiden. Dies gilt besonders für die H8-Resonanzen des 9-Ethylguanins. So wird das Signal des *cis*-Isomers in DMSO-d₆ bei 8,18 ppm detektiert, während das Signal des *trans*-Isomers um 0,19 ppm tieffeldverschoben bei 8,37 ppm auftritt. Ähnliche Effekte werden ebenfalls bei Adeninkomplexen, in diesem Fall auch in D₂O beobachtet und decken sich mit der vorliegenden Interpretation.^[122]

So lässt sich schließen, dass das Signal **o** in Abbildung 1.42 aufgrund der starken Tieffeldverschiebung (Signal bei 8,37 ppm) im Vergleich zum freien Liganden (Signal bei 7,96 ppm) der *trans*-Verbindung zuzuordnen ist. Das *cis*-Isomer bildet sich zeitverzögert und könnte in Abbildung oben ***** zugeordnet werden (Signal bei 8,17 ppm). Offenbar bildet sich also zunächst bevorzugt das sterisch günstigere *trans*-Isomer. Es ist hierbei davon auszugehen, dass der Chloridoligand in *trans*-Position zum 1-MeC-Liganden einer schnelleren Solvolyse unterliegt, als der zum 1-MeC-Liganden benachbarte Chloridoligand. Dies kann über die Betrachtung des trigonal-bipyramidalen Übergangszustand, welcher bei Substitutionsreaktionen an quadratisch-planaren Komplexen eingenommen wird, veranschaulicht werden: Im Fall der Hydrolyse des *cis*-ständig koordinierenden Chloridoliganden würde der sterische Anspruch der exocyclischen Gruppen des 1-MeC-Liganden in dieser räumlichen Anordnung die Solvolyse eben dieses Chloridoliganden verlangsamen, womit die Hydrolyse des *trans*-ständigen Liganden schneller erfolgt. Da der Koordination des 9-EtGH-Liganden zwingend eine Hydrolyse vorgelagert ist, erfolgt die Bildung des SP-4-4-[PtCl(NH₃)(1-MeC-N3)(9-EtGH-N7)]⁺ bevorzugt.

Nach diesen Überlegungen, sollte nun die Umsetzung von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** mit zwei Äquivalenten 9-Ethylguanin untersucht werden, um Anhaltspunkte für die Struktur des Hauptprodukts der Reaktion zu erhalten. Hierbei wurden gleiche Reaktionsbedingungen gewählt und der Reaktionsfortschritt ¹H-NMR-spektroskopisch verfolgt.

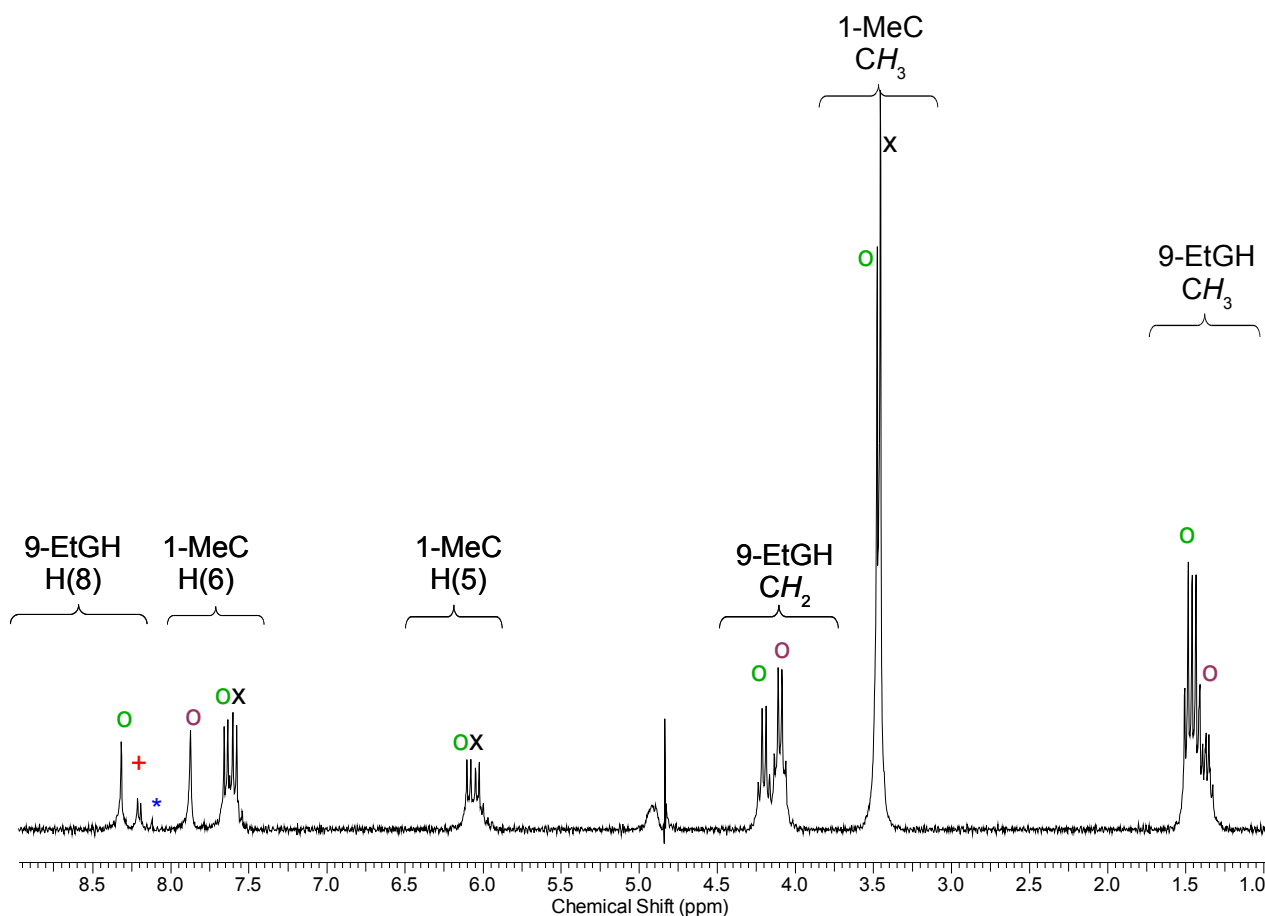


Abbildung 1.43: ^1H -NMR-Spektrum der Reaktion von $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ mit 2 Äq. 9-EtGH bei RT nach 3 d Reaktionszeit in D_2O bei 300 MHz, pD 6 (Zeichenerklärung: \circ = Resonanzen von freiem 9-MeGH, \circ = $\text{SP-4-4-[PtCl(NH}_3)(1\text{-MeC-N3)(9-EtGH-N7)]}^+$, $*$ = $\text{SP-4-2-[PtCl(NH}_3)(1\text{-MeC-N3)(9-EtGH-N7)]}^+$, x = Resonanzen von $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **1a**, $+$ = $\text{cis-[Pt(NH}_3)(1\text{-MeC-N3)(9-EtGH-N7)}_2\text{]}^{2+}$ **1e**)

Da der Reaktionsverlauf in den ersten Tagen gleich dem der Umsetzung mit einem Äquivalent 9-EtGH ist, ist an dieser Stelle beispielhaft nur das ^1H -NMR-Spektrum nach dreitägiger Reaktionszeit gezeigt. Analog zu Abbildung 1.42 erkennt man die Resonanzen der Ausgangsverbindung (x), die des Zwischenprodukts (\circ), sowie in geringer Intensität Guanin-H8 Signale der Verbindung ($+$). Dies ändert sich im weiteren zeitlichen Verlauf:

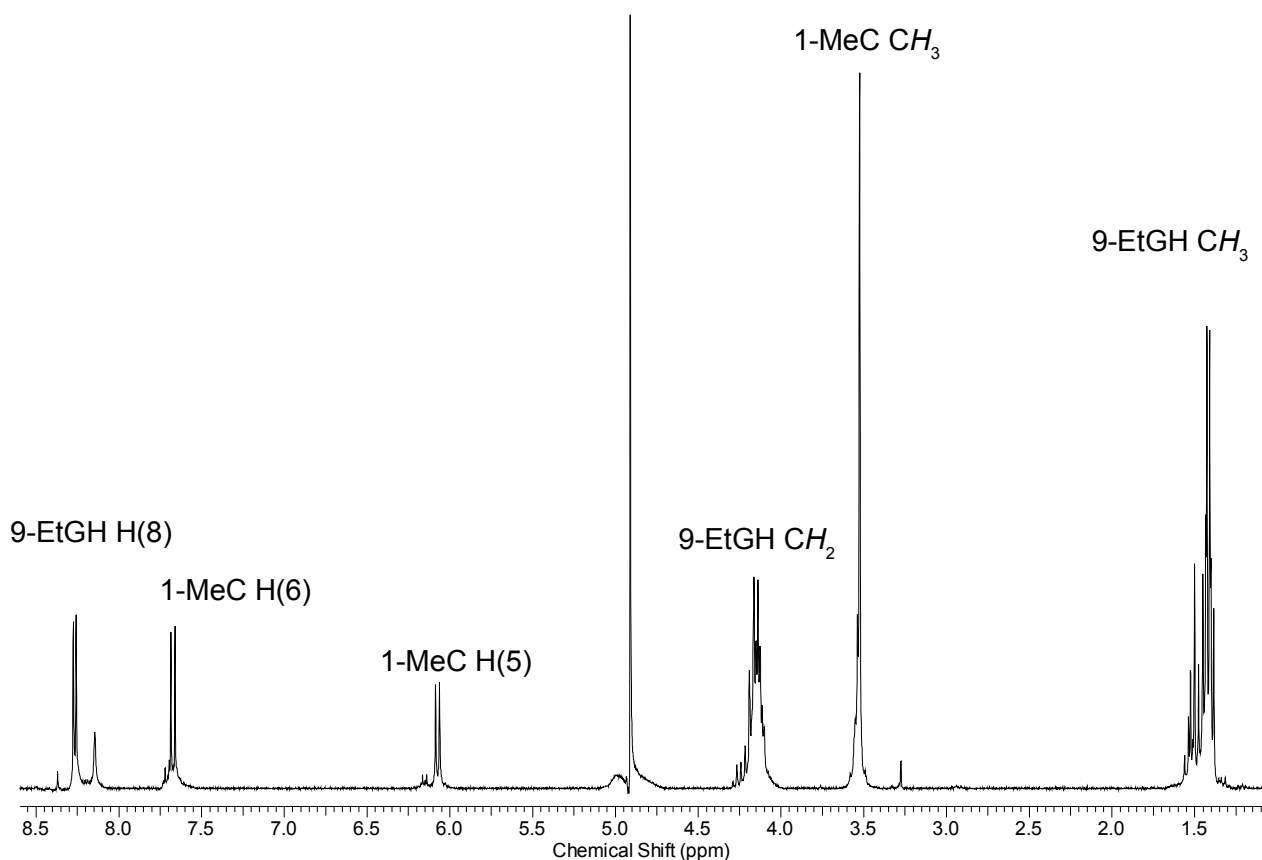
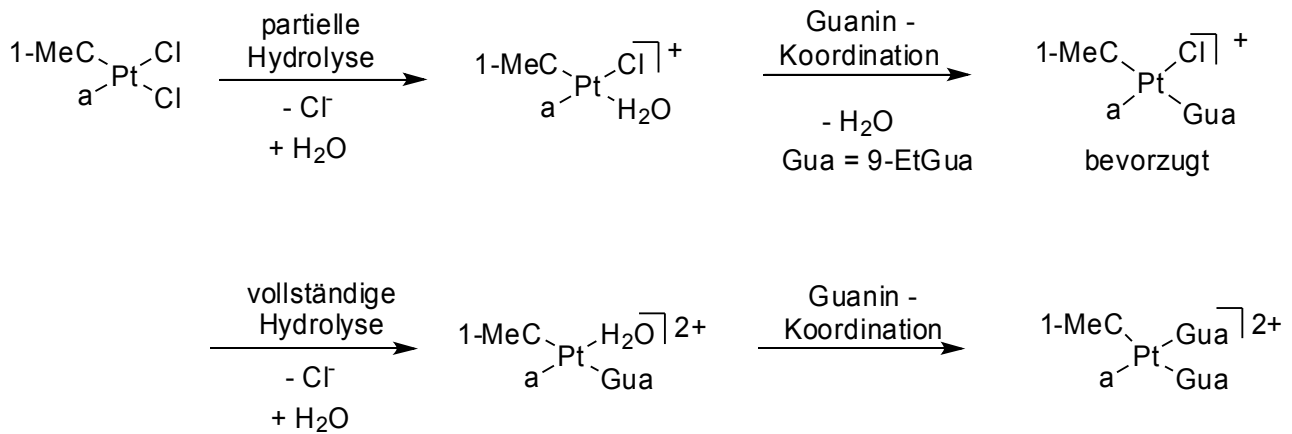


Abbildung 1.44: ^1H -NMR-Spektrum der Reaktion von $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **1a** mit 2 Äq. 9-EtGH bei RT nach 16 d Reaktionszeit in D_2O bei 300 MHz, pD 6

Nach 16 Tagen Reaktionszeit ist die Reaktion abgeschlossen und die Signalsets eines Hauptprodukts sind klar erkennbar: Die Hauptsignale sind die einer Verbindung mit koordinierten, zwei nicht äquivalenten 9-EtGH-Liganden sowie eines koordinierten 1-Methylcytosinliganden. Wie die chemischen Verschiebungen und Integrationen belegen, handelt es sich um den gewünschten Tris-Nucleobasekomplex $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})(9\text{-EtGH-N7})_2]^{2+}$ **1e**. Dies wird durch das ^1H -NMR-Spektrum bestätigt. Somit kann der Reaktionsweg wie folgt angenommen werden:



Schema 1.26: Reaktionsweg der Guaninkoordination an *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3)

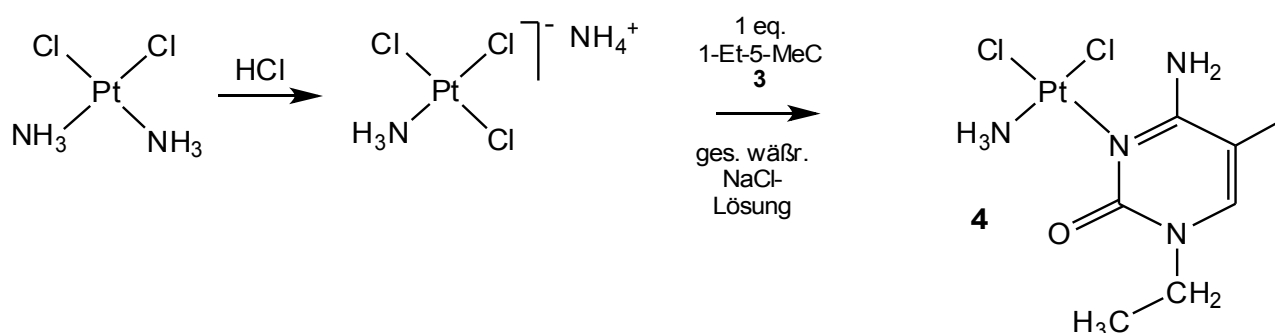
Zunächst koordiniert nach Hydrolyse eines Chloridoliganden ein 9-EtGH-Ligand über die N7-Position *trans*-ständig zum 1-Methylcytosinliganden an die Ausgangsverbindung. Nach anschließender Solvolyse des zweiten Chloridoliganden koordiniert auch an dieser Stelle im folgenden ein zweiter 9-Ethylguaninligand und führt so zur erwünschten Tris-Nucleobaseverbindung *cis*-[Pt(NH₃)(1-MeC-N3)(9-EtGH-N7)₂]²⁺ **1e**.

4.1.5 Das 1-Ethyl-5-Methyl-Cytosin-Analogon *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-Et-5-MeC-N3)

4.1.5.1 Einleitung und Synthese

Da die Verbindung *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a**, wie bereits diskutiert, in Tests eine cytostatische Wirkung zeigt, ist es naheliegend, strukturell ähnliche Analoga zu synthetisieren. Ein mögliches Analogon ergibt sich durch Austausch der Modellnucleobase 1-Methylcytosin gegen 1-Ethyl-5-Methyl-Cytosin. Dieser Ligand ist die Modellverbindung der natürlich vorkommenden, methylierten Nucleobase 5-Methylcytosin.

Die Synthesebedingungen sind ähnlich der in 4.2.1 vorgestellten Route zum *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a**:



Schema 1.27: Syntheseroute zum Komplex *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-Et-5-MeC-N3) **4**

Im Rahmen der Versuche, den gewünschten Komplex zu synthetisieren, zeigt sich schnell, dass ein Überschuss an Chloridionen in Lösung noch essentieller ist, als bei der Synthese von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3). Schon nach wenigen Stunden Reaktionszeit zeigt sich eine Verfärbung der Reaktionsmischung, die darauf zurückzuführen ist, dass der Komplex nach seiner Bildung leicht hydrolysiert und zu Oligomeren weiter reagiert, welche zu spontaner Oxidation durch Luftsauerstoff neigen. Hierbei sollte analog zur bereits mehrfach besprochenen Bildung von Kopf-Schwanz-Dimeren die exocyclische NH₂-Gruppe deprotoniert werden und an ein weiteres Platinzentrum koordinieren. Die entstehenden Dimere können sich nun zu größeren Aggregaten stapeln und anschließend oxidiert werden. Aus solchen bereits oxidierten Gemischen ist eine Isolation der Zielverbindung nicht möglich. Da die Koordination der Modellnucleobase an das Platinzentrum nur langsam fortschreitet, liegt eine der Schwierigkeiten der Synthese darin, eine

Reaktionsdauer zu finden, in der sich bereits genug Produkt gebildet hat, um es zu isolieren, aber noch keine Weiterreaktion stattgefunden hat. Trotz aller Bemühungen sind die Ausbeuten dieser Umsetzung von $\text{NH}_4[\text{PtCl}_3(\text{NH}_3)]$ mit 1-Et-5-MeC **3** bisher nicht zufriedenstellend.

Darüber hinaus zeigen sich bei Betrachtung der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Umsetzung ohne Chloridionenüberschuss eine Vielzahl von Nebenprodukten. Hierbei kommen zum Beispiel folgende Verbindungen in Frage:

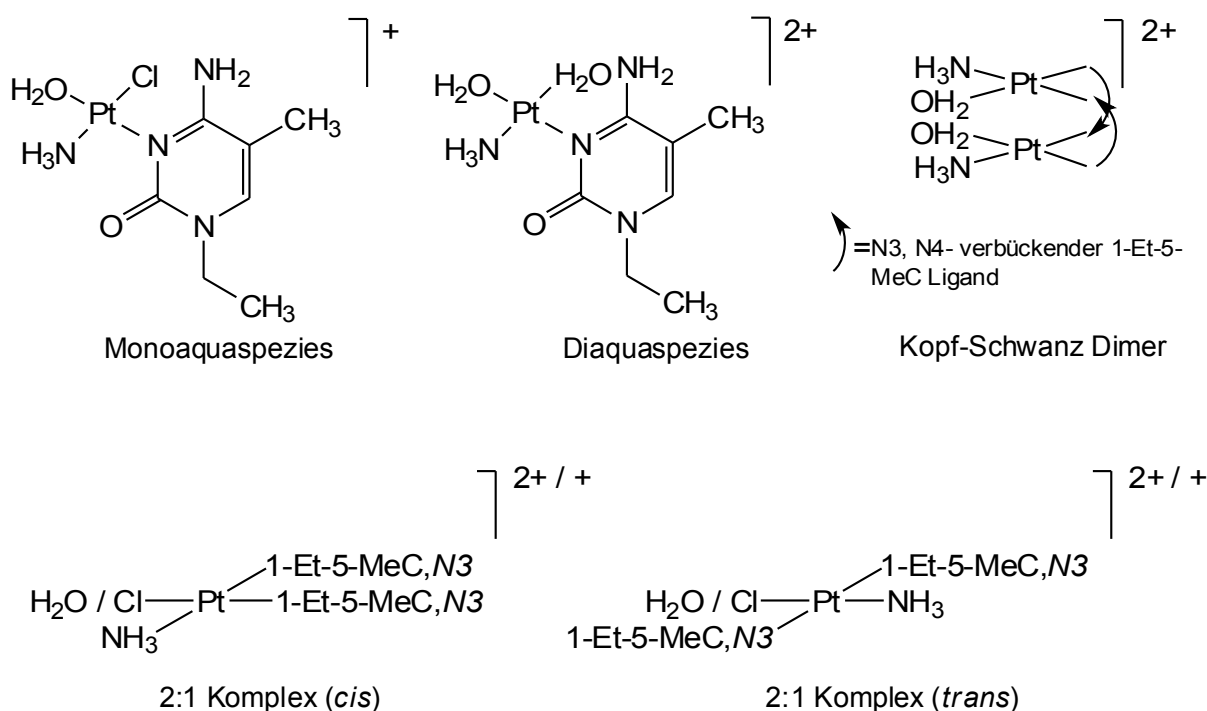


Abbildung 1.45: Mögliche Nebenprodukte bei der Bildung von $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)$ (1-Et-5-MeC-N3)

Letztendlich zeigen die Spektren der Umsetzung jedoch auch die Signale des gewünschten Produkts, welches isoliert und röntgenspektroskopisch charakterisiert werden kann. Da der freie Ligand bisher nicht röntgenkristallographisch untersucht wurde, wird zunächst seine Struktur bestimmt:

4.1.5.2 Der Ligand 1-Ethyl-5-Methyl-Cytosin: Kristallstruktur und pK_s -Wert

Im Rahmen der Synthese von $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)(\text{1-Et-5-MeC-N}_3)$ wird zunächst der freie Ligand 1-Ethyl-5-Methylcytosin in protonierter Form als Nitratsalz aus wässriger Lösung auskristallisiert und röntgenspektroskopisch charakterisiert. Auf diesem Wege kann später

festgestellt werden, ob eine Platinkoordination Auswirkungen auf die Struktur des Liganden hat. Das Kation weist folgende Struktur auf:

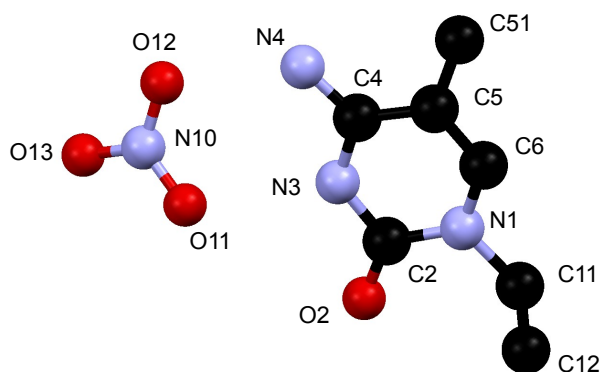


Abbildung 1.46: Kation von protoniertem 1-Ethyl-5-Methyl-Cytosin **3** mit Nitrat als Gegenion

Tabelle 1.8: Ausgewählte Bindungslängen und Winkel von **3**

Bindungslängen	[Å]
N1-C2	1.376(3)
N1-C11	1.473(2)
C2-O2	1.213(2)
C2-N3	1.383(2)
N3-C4	1.355(2)
C4-C5	1.410(3)
C5-C51	1.500(3)

Bindungswinkel	[°]
C4-N3-C2	125.8(2)
N4-C4-N3	117.7(2)

Kristalldaten von 1-Et-5-MeC **3**

Raumgruppe	$P2_1/c$ (monoklin)
a (Å)	6.7484(7)
b (Å)	12.3611(13)
c (Å)	12.2734(15)
β	109.031(9)
Z	4
V (Å ³)	967.86(19)

Im Festkörper liegen die Kationen der 1-Et-5-MeC-Liganden über Wasserstoffbrückenbindungen verbunden vor. Hierbei bilden die Sauerstoffatom O(12) und O(11) eines Nitratations jeweils zwei Wasserstoffbrücken mit dem N3- bzw. N4-Proton eines 1-Ethyl-5-Methyl-Cytosins aus, sowie eine Brücke vom O(13) zu einem Proton der exocyclischen Aminofunktion eines zweiten 1-Et-5-MeC Moleküls. Die Bindungslängen betragen hierbei 2,765 Å zwischen dem Stickstoff der exocyclischen Aminofunktion und dem Sauerstoff des Nitrations, sowie 2,841 Å zwischen der N4-Stickstoffposition und dem Nitratsauerstoff.

Der Winkel C4-N3-C2 am Stickstoffatom N3 ist mit 125,8° um ca. 5° größer als der des nicht protonierten 1-Methylcytosins.^[123] Dies ist zu erwarten, da das freie Elektronenpaar am N3-Stickstoff einen größeren Raumbedarf hat als ein Proton. Alle anderen Bindungslängen und -winkel zeigen erwartungsgemäß keine signifikanten Abweichungen.

Untersuchungen zur Bestimmung des pK_s -Wertes des freien Liganden **3** werden ¹H-NMR-spektroskopisch durchgeführt. Die Protonierung/Deprotonierung der N3-Position des 1-Ethyl-5-Methyl-Cytosins verändert die elektronische Struktur des heteroaromatischen Rings und sorgt somit für eine Veränderung der chemischen Verschiebung der ¹H-NMR-Signale. So übt eine Protonierung einen elektronenziehenden Einfluss aus, welcher eine Entschirmung der an den Ring gebundenen Protonen zur Folge hat. Diese wiederum verursacht eine Verschiebung der ¹H-NMR-Signale zu tieferem Feld. Variation des pH-(pD-)Wertes in wässriger Lösung und eine Auftragung gegen die chemischen Verschiebungen zeigen einen klassischen sigmoidalen Kurvenverlauf, wie er für eine einfache Protonierung/Deprotonierung zu erwarten ist. Die zweite Protonierungsstufe der exocyclischen Aminogruppe ist im untersuchten pH-Bereich nicht sichtbar. Beispielhaft ist der Kurvenverlauf für die Signale des H6-Protons gezeigt, da hier der Verlauf besonders gut erkennbar ist.

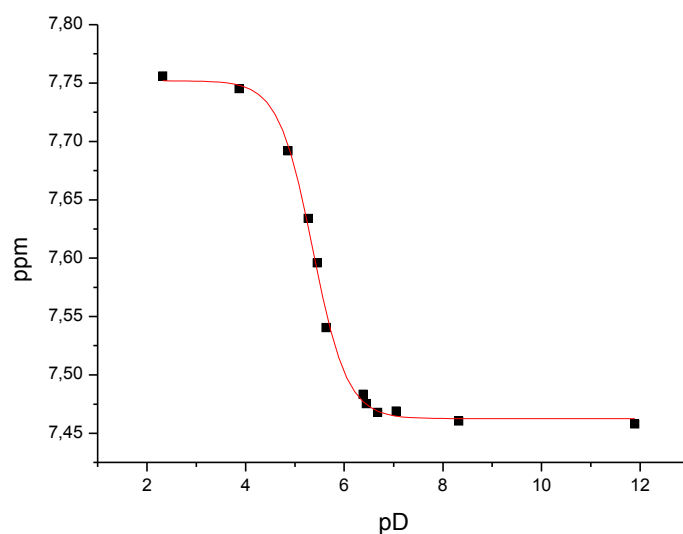


Abbildung 1.47: pD-Abhängigkeit des Signal des H6-Protons von 1-Et-5-MeC-H6-Protons in D₂O

Durch Kurvenanpassung kann ein pK_S-Wert von 5,35 ± 0,04 in D₂O ermittelt werden. Für die Signale der weiteren Protonen der Verbindung ergeben sich in gutem Einklang folgende Werte:

Tabelle 1.9: Durch pD-abhängige ¹H-NMR-Spektroskopie ermittelte pK_S-Werte für die einzelnen Protonen des 1-Et-5-MeC-Liganden

	H6	(C5)CH₃	(N1)CH₂	(N1)CH₃
pK_S	5,35 ± 0,04	5,36 ± 0,04	5,35 ± 0,04	5,36 ± 0,05

Die Umrechnung für pK_S-Werte in H₂O erfolgt nach

$$\text{pK}_S(\text{H}_2\text{O}) = \frac{\text{pK}_S(\text{D}_2\text{O}) - 0,45}{1,015} = \frac{5,35 - 0,45}{1,015} = 4,83$$

Der ermittelte Wert von 5,35 bzw. 4,83 in Wasser liegt etwas höher als der des 1-Methyl-Cytosins mit 4,6.^[124] Dies ist mit der zusätzlichen Substitution des heteroaromatischen Ringsystems mit elektronenschiebenden Substituenten zu erklären. Diese Substituenten, die einen +I-Effekt aufweisen, erhöhen die Basizität benachbarter Akzeptoren bzw. senken die Acidität von benachbarten Donoren. Ähnliche Trends sind zum Vergleich auch bei den Nucleobasen Thymin und Uracil zu erkennen: Während die Uracil an der C5-Position ein Proton trägt, ist im Fall des Thymins eine Methylgruppe gebunden. Der pK_S-Wert liegt im

Fall des an C5 unsubstituierten Uracils mit 9,63^[125] niedriger als der des an C5 methylierten Thymins mit 10,3.^[126] Anhand dieser Werte lässt sich erkennen, dass eine Substitution mit +I-Substituenten eine Erhöhung des pK_s-Wertes zu Folge hat.

Die Umsetzung des Liganden **3** mit NH₄[Pt(NH₃)Cl₃] liefert nach dem bereits vorgestellten Syntheseweg die gewünschte Verbindung *cis*-PtCl₂(NH₃)(1Et-5-MeC-N3) **4**, welche mittels Einkristallröntgenstrukturanalyse charakterisiert werden kann.

4.1.5.3 Kristallstruktur von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1Et-5-MeC-N3) **4**

Nach der Umsetzung von 1-Et-5-MeC **3** mit einem Äquivalent NH₄[Pt(NH₃)Cl₃] wird die Reaktionslösung über Nacht bei 4 °C aufbewahrt. Anschließend können farblose Prismen der Zielverbindung isoliert und röntgenstrukturanalytisch vermessen werden. Es ergibt sich folgende Struktur:

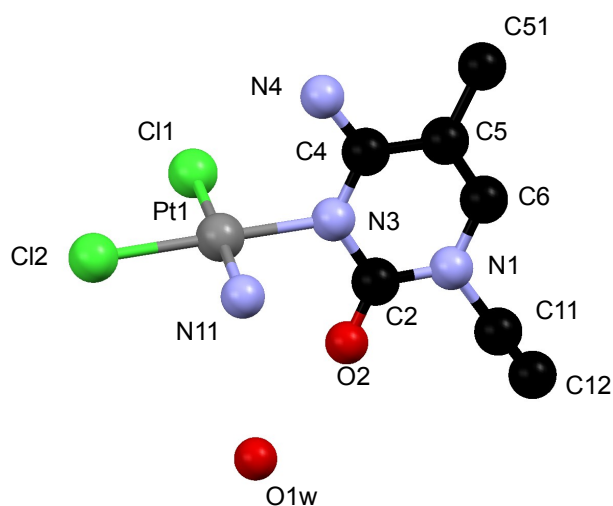


Abbildung 1.48: Kristallstruktur von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-Et-5-MeC-N3) · H₂O **4**

Die Verbindung kristallisiert mit einem Molekül Wasser in der asymmetrischen Einheit aus. Es wird eine Wasserstoffbrücke zwischen O1w und dem O2-Carbonylsauerstoff mit einer Länge von 2,883 Å ausgebildet. Weitere Bindungslängen und Winkel sowie Kristalldaten sind in Tabelle 1.10 a-c angegeben:

Tabelle 1.10 a: Kristalldaten von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-Et-5-MeC-N3) · H₂O **4**

Raumgruppe	<i>Pbca</i> (Orthorhombisch)
a (Å)	7.3380(7)
b (Å)	19.1423(7)
c (Å)	19.3797(10)
Z	8
V (Å ³)	2722.2(3)

Tabelle 1.10 b: Ausgewählte Bindungslängen von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-Et-5-MeC-N3) · H₂O **4**

	Bindungslängen [Å]
Pt1-N11	2.004(6)
Pt1-N3	2.034(5)
Pt1-Cl2	2.2933(16)
Pt1-Cl1	2.3134(18)
C2-O2	1.209(7)
C2-N3	1.403(7)
N3-C4	1.341(7)
C4-N4	1.319(6)

Tabelle 1.10 c: Ausgewählte Bindungswinkel von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-Et-5-MeC-N3) · H₂O **4**

	Bindungswinkel [°]
N11-Pt1-N3	90.4(2)
N11-Pt1-Cl2	87.13(18)
N3-Pt1-Cl2	177.18(15)
N11-Pt1-Cl1	177.9(2)
N3-Pt1-Cl1	90.28(15)
Cl2-Pt1-Cl1	92.25(7)
C4-N3-C2	122.1(5)
N4-C4-N3	118.2(5)

Weitere Wasserstoffbrücken werden zwischen dem Chloratom Cl2, welches *trans*-ständig zum 1-Ethyl-5-Methyl-Cytosinliganden gebunden ist, und einem Wasserstoffatom der exocyclischen Aminogruppe eines zweiten Moleküls *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-Et-5-MeC-N3) · H₂O

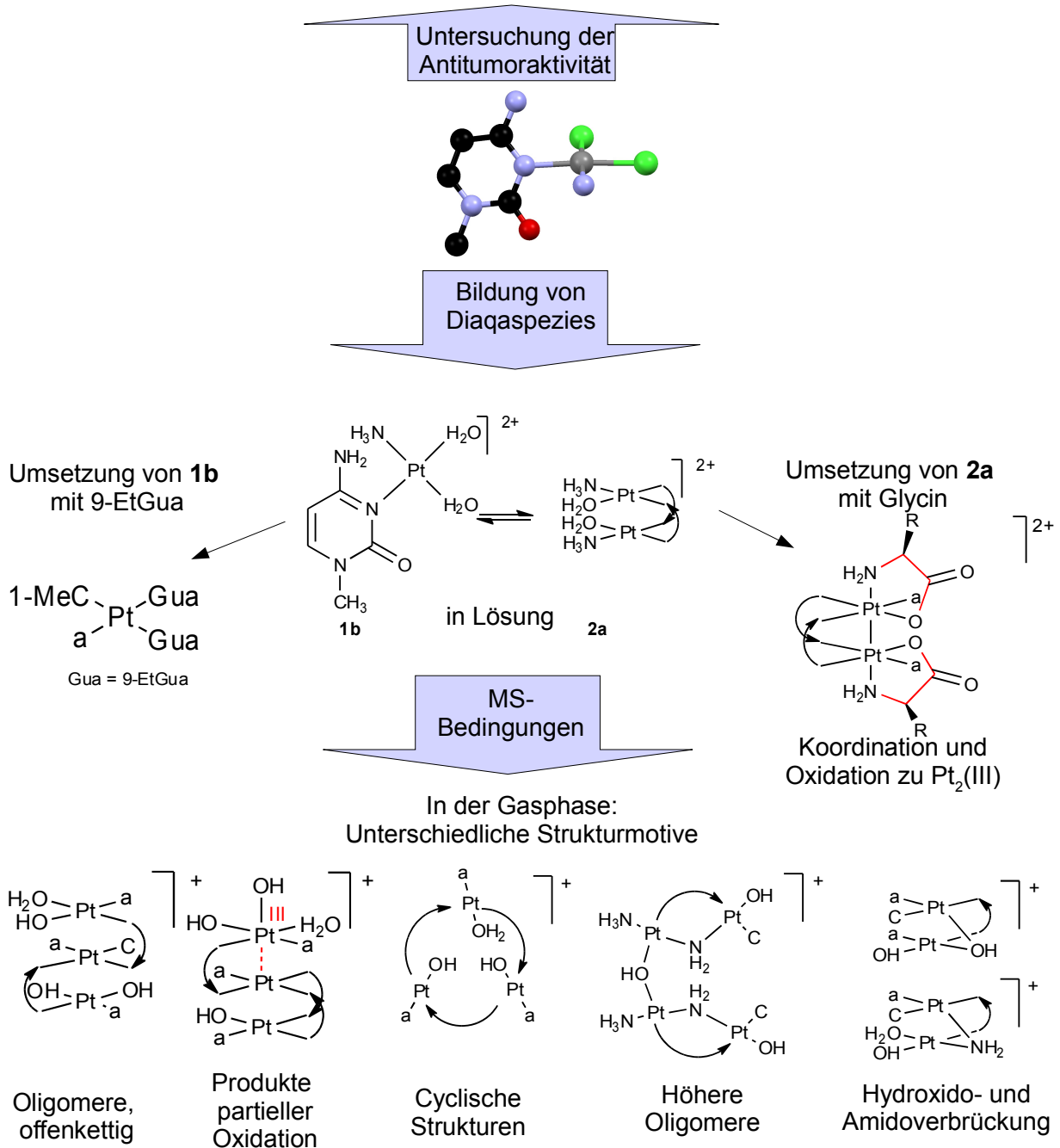
mit einer Länge von 3,274 Å ausgebildet. Darüber hinaus wird eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Platin-gebundenen Amminliganden und dem Kristall-Wasser beobachtet. Ihre Länge beträgt 3,016 Å. Betrachtet man die Struktur, so fällt auf, dass die Ebene des Liganden und die der Platinkoordinationsebene nicht exakt senkrecht zueinander stehen. Der Diederwinkel, den die Ebenen miteinander aufspannen beträgt ca. 77°. Im Vergleich zum 1-Methylcytosin-Derivat *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** ist dieser Winkel jedoch noch vergleichsweise groß, da er in dieser Verbindung lediglich ca. 67° beträgt. Darüber hinaus treten in **1a** und **4** keinen gravierenden Unterschiede in Bezug auf die Bindungslängen und -winkel auf.

Durch die schlechte Reproduzierbarkeit der Synthese ist es bisher nicht möglich gewesen, die Substanz auf ihre potentielle Antitumoraktivität hin zu überprüfen. Des Weiteren war es bisher nicht möglich, das Verhalten der Verbindung in Lösung genau zu untersuchen.

Generell spricht die schnelle Verfärbung des Reaktionsgemisches von 1-Et-5-MeC **3** mit einem Äquivalent NH₄[PtCl₃(NH₃)] bei der Synthese für die Bildung dimerer und oligomerer Strukturen. Diese Strukturen wären schließlich nötig, um Platin-Blau-Verbindungen zu erhalten, welche schon in geringer Konzentration zu einer starken Verfärbung der Probelösung führen können.

4.1.6 Zusammenfassung

Aktivität gegen Zervikal- und Bronchialkarzinome



Schema 1.28: Übersicht zu den Beobachtungen ausgehend von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a**

Im vorliegenden Kapitel dieser Arbeit wurde die Synthese von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** vorgestellt und die Verbindung wurde erstmals vollständig charakterisiert. Zelluntersuchungen zeigten, dass **1a** eine Antitumoraktivität gegenüber Zervikal- und Bronchialkarzinomen zeigt. In Hinblick auf eine mögliche DNA-Koordination, die Grundlage der Antitumoraktivität von **1a** ist, wurden Untersuchungen in Lösung vorgenommen, um das Koordinationsverhalten der Verbindung gegenüber der Modellnucleobase 9-Ethylguanin zu klären. Hierbei konnte ein Weg formuliert werden, welcher die Umsetzung beschreibt. Um das Assoziationsverhalten der Diaquaspezies **1b** besser verstehen zu können, wurden Untersuchungen in Lösung und in der Gasphase mittels Massenspektroskopie vorgenommen. Es zeigte sich, dass **1b** ein vielfältiges Assoziationsverhalten aufweist, welches zu polynuclearen Addukten mit einer großen strukturellen Vielfalt in gealterten Lösungen führt. Es stellte sich hierbei heraus, dass das Dimer-vom-Dimer-Prinzip nicht ausreichend ist, um die Assoziationsvorgänge von Diaquaspezies in Lösung zu beschreiben und vorherzusagen. Vielmehr konnte erklärt werden, dass Kondensationsreaktionen ein zentrales Reaktionsprinzip sind, um die Bildung der nachgewiesenen Spezies zu erklären. Die beobachteten Komplexe unterliegen partieller Oxidation durch Luftsauerstoff, die ebenfalls massenspektrometrisch nachgewiesen werden konnten. Diese Beobachtung steht in Einklang mit ESR-Spektren von gealterten Probelösungen von **1b** welche darauf hin deuten, dass sich mehrere partiell oxidierte Spezies mit ähnlichen Grundstrukturen bilden.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die dimere Diaquaspezies **2a** in der Lage ist, mit Glycin in wässriger Lösung zu Diplatin(III)-Komplexen zu reagieren.

Zudem wurde das 1-Et-5-MeC-Analogon von **1a**, der Komplex *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-Et-5-MeC-N3) **4** synthetisiert und röntgenkristallographisch charakterisiert.

4.2 Die Verbindung *trans*-Pt₂(NH₃)(1-MeC-N3)

4.2.1 Einleitung

Die Verbindung *trans*-Pt₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a** war in der Vergangenheit bereits Ausgangspunkt zahlreicher Untersuchungen. Insbesondere die Bildung der Diaquaspezies durch Abstraktion der Halogenidoliganden und die damit einhergehende Bildung von Kopf-Schwanz-Dimeren als Vorstufe sog. Platin-Blau-Verbindungen und die Umsetzung mit chelatisierenden Aminosäuren sind detailliert diskutiert worden.^[13]

Platin-Blau-Verbindungen zeichnen sich zusammengefasst durch folgende Eigenschaften aus:

- Ihre Bildung erfolgt in der Regel aus aquatisierten *cis*-Pt^{II}-Einheiten, deren Verbrückung über *cis*-ständige Liganden wie Acetamidate, cyclische Amide oder Pyrimidinbasen in kurzen Pt-Pt-Abständen resultiert. Zwischen den Metallen werden über die d_z²-Orbitale der Platinzentren intermetallischen Bindungen ausgebildet.
- Die Entstehung erfolgt, wie bisher angenommen wird, über die Stapelung von dimeren Einheiten, welche sich mit einer bekannten Ausnahme^[13] in einer Kopf-Kopf-Anordnung befinden. Die Dimere können hierbei über die Liganden oder Wasserstoffbrücken^[39,127] verknüpft sein.
- Charakteristisch und auch namensgebend ist die intensive, blaue Farbe der Verbindungen in Lösung mit einem Absorptionsmaximum von $\lambda_{max} = 740$ nm. Sie wird durch Intervalenz-Chargetransfer-Übergänge zwischen den Platinatomen hervorgerufen.
- Die durchschnittliche Oxidationszahl der Platinzentren in oligomeren Strukturen beträgt nach partieller Oxidation 2,25. Es sind jedoch auch Oxidationsstufen von Pt^{2,14}, Pt^{2,37}, Pt^{2,375}, Pt^{2,5}, Pt^{2,67} und Pt^{2,75} bekannt.^[128-131]
- Die oligomeren Einheiten haben hierbei einen paramagnetischen Charakter.
- Neben ihren strukturellen Eigenschaften macht ihre große, potentielle Antitumoraktivität die Platin-Blau-Verbindungen zum Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.^[8,9] Es wird vermutet, dass die Verbindungen bei geringerer Toxizität in der Lage sind, in der Zelle sukzessive *cis*-Pt(II)-Einheiten, welche wiederum die eigentliche cytotoxische Wirkung haben, freizusetzen. Aufgrund der fehlenden Möglichkeiten einer gezielten Synthese konnte diese Verbindungsklasse jedoch bisher nicht weiter klinisch getestet werden.

Doch auch wenn viele Aspekte der Chemie dieser Verbindung geklärt sind, gibt es noch zahlreiche offene Fragestellungen. So ist z. B. bisher ungeklärt, zu welchen Produkten die Oligomerisierung der Monomere und Dimere führt. Auch die sehr vielfältige Redoxchemie der Diaquaspezies und ihrer höheren Oligomere, oft hervorgerufen (und nicht immer erwünscht) durch spontane Oxidation durch Luftsauerstoff, ist bisher nicht komplett erfasst und verstanden. In der vorliegenden Arbeit sollen einige dieser Aspekte, u. a. durch massenspektrometrische Untersuchungen, genauer beleuchtet werden. Zudem soll die Struktur der Ausgangsverbindung *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a** im Festkörper charakterisiert werden. Da die Verbindung eine essentielle Vergleichssubstanz für die Untersuchungen zur N3 → N4-Wanderung von 1-Methylcytosinliganden darstellt, wird die Substanz auch im Folgenden (Kapitel 4.4) eine wichtige Rolle spielen.

4.2.2 Kristallstruktur von *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist es erstmals gelungen, den Komplex *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a** röntgenkristallographisch zu charakterisieren. Die Verbindung kann durch Umsetzung von *cis*-[PtCl(NH₃)₂(1-MeC-N3)]Cl **9** mit KI bei 4°C in wässriger Lösung in Form orangefarbener Nadeln isoliert werden.

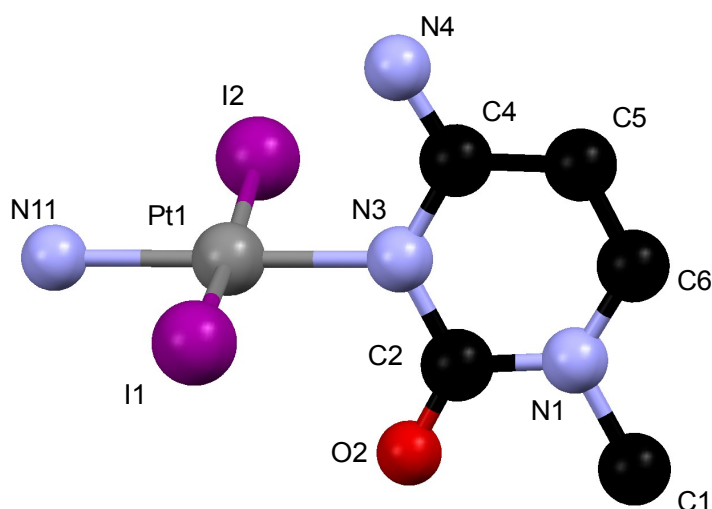


Abbildung 2.1: Kristallstruktur der Verbindung *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a**

Tabelle 2.1: Kristalldaten und ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel

Kristalldaten von	<i>trans</i> -PtI ₂ (1-MeC-N3) 6a
Raumgruppe	<i>P</i> 21/ <i>c</i> (monoklin)
a (Å)	6.8139(7)
b (Å)	20.6443(15)
c (Å)	9.1070(16)
β	113.28(1)
Z	4
V (Å ³)	1176.8(3)
<hr/>	
Bindungslängen	[Å]
Pt1- N3	2.017(8)
Pt1- N11	2.056(7)
Pt1- I1	2.5838(9)
Pt1- I2	2.6052(9)
C2- O2	1.20(1)
C2- N3	1.40(1)
N3- C4	1.36(1)
C4- N4	1.29(1)
<hr/>	
Bindungswinkel	[°]
N3- Pt1- N11	179.8(4)
N3- Pt1- I1	90.8(2)
N11- Pt1- I1	89.3(2)
N3- Pt1- I2	90.2(2)
N11- Pt1- I2	89.7(2)
I1- Pt1- I2	175.14(4)
C4- N3- C2	122.0(8)
N4- C4- N3	119.1(9)

Die in Tabelle 2.1 wiedergegebenen Bindungslängen und -winkel zeigen keine signifikanten Abweichungen von denen, die bei der Chloridverbindung *trans*-PtCl₂(NH₃) (1-MeC-N3) beobachtet werden.^[132] Die quadratisch-planare Koordinationsgeometrie ist

nicht verzerrt. Auch der koordinierte 1-Methylcytosinligand zeigt keine Besonderheiten in seiner Geometrie. Der Ligand und die Platinkoordinationsebene bilden einen Diederwinkel von ca. 76° aus.

Im Kristall bildet die ungeladene Verbindung Wasserstoffbrücken zu benachbarten Molekülen aus: Eine Wasserstoffbrücke von der exocyclischen Carbonylfunktion vom O2 zu einem Proton des Amminliganden N11 mit einer Länge von 2,993 Å und eine weitere von O2 zu einem Proton der exocyclischen Aminogruppe (N4) eines weiteren Moleküls *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) mit einer Länge von 2,965 Å.

4.2.3 Verhalten in Lösung

Bedingt durch die Unlöslichkeit der Verbindung *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a** in Wasser können ¹H-NMR-Spektren nur in Lösungsmitteln wie DMF-d₇ oder DMSO-d₆ aufgenommen werden. Hierbei zeigen beide Spektren die Dubletts des H(6)- bzw. H(5)-Protons sowie das Singulett der an N1-gebundenen Methylgruppe. Darüber hinaus lassen sich die Signale der exocyclischen Aminogruppe N(4), sowie die der Amminliganden detektieren. Die chemischen Verschiebungen der Verbindung sind in Tabelle 2.2 wiedergegeben:

Tabelle 2.2: Chemische Verschiebungen in ppm der ¹H-NMR-Signale der Verbindung *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a** in DMF-d₇ und DMSO-d₆, aufgenommen bei 200 MHz.

Lösungsmittel	C(6)H	C(5)H	CH ₃	N(4)H ₂	NH ₃
DMSO-d ₆	7,78	5,85	3,34	8,73; 8,30	4,45
	³ J(¹ H, ¹ H) = 6,3 Hz	³ J(¹ H, ¹ H) = 6,3 Hz			
DMF-d ₇	7,79	5,97	3,42	8,74; 7,85	4,06
	³ J(¹ H, ¹ H) = 7,3 Hz	³ J(¹ H, ¹ H) = 7,3 Hz			

Auffällig ist hierbei, dass beobachtet wird, dass die beiden Protonen, welche an die N4-Positionen gebunden sind, nicht äquivalent sind, da sie in ihrer Rotation durch den partiellen Doppelbindungscharakter der C4-N4-Bindung eingeschränkt sind. Durch diese im Rahmen der NMR-Zeitskala langsame Rotation befindet sich ein Proton räumlich näher am Platinzentrum als das andere. Dies hat einen Einfluss auf die chemische Verschiebung des ¹H-NMR-Signals.

4.2.3.1 Dimerisierung und spontane Oxidation

Eine Eigenschaft von *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a** in Lösung ist die Bildung von sog. Diaquaspezies durch Abstraktion der Iodidoliganden mit Hilfe von Silberionen in wässriger Lösung und ihre Neigung, dimere und oligomere Strukturen auszubilden, welche leicht partieller Oxidation unterliegen können. Diese Aspekte wurden in der Vergangenheit bereits detailliert beschrieben und diskutiert^[13,43,106] und sollen an dieser Stelle kurz zusammengefasst werden:

- Typische ¹H-NMR-Spektren der Bildung der Diaquaspezies ausgehend von *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a** zeigen 2 Signalsätze: zum einen das der monomeren Spezies *trans*-[Pt(NH₃)(H₂O)₂(1-MeC-N3)]²⁺ **6b**, zum anderen das der dimeren Verbindung [Pt(NH₃)₂(H₂O)₂(μ-1-MeC-N3,N4)₂]²⁺ **7a**. Die Dimersignale sind hierbei hochfeldverschoben relativ zu denen des Monomers. Dies wird durch die zur Ausbildung der N4-Koordination notwendigen Deprotonierung an N4 und die somit resultierende, negative Ladung des 1-Methylcytosinatligenanden verursacht. Durch die magnetische Äquivalenz der N3,N4-verbrückenden 1-MeC⁻-Liganden wird für die Protonen der beiden Pyrimidinbasen, welche sich in Kopf-Schwanz-Anordnung befinden, nur ein Signal detektiert.
- Charakteristisch für wässrige Lösungen der Diaquaspezies von *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) ist eine intensive violette Farbe. Sie wird durch spontane Oxidation von Oligomeren zu gemischtvalenten „Platin-Blau“-Spezies (siehe Einleitung) hervorgerufen.
- Werden Lösungen der Diaquaspezies mit potentiellen Chelatliganden umgesetzt, kann im Fall von α-Aminosäuren eine Diplatin(III)-Verbindung erhalten werden. Die Platinzentralatome werden hierbei von der Amino- und der Carboxylatfunktion der Aminosäure nach Oxidation in axialer und equatorialer Stellung chelatisiert.

4.2.3.2 Massenspektrometrie der Diaquaspezies

Um das Verhalten von *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a** bzw. der hieraus in wässriger Lösung gebildeten Diaquaspezies und ihrer Addukte besser verstehen zu können und um einen Überblick über die Oligomere der Verbindung *trans*-[Pt(NH₃)(H₂O)₂(1-MeC-N3)]²⁺ **6b** erhalten zu können werden auch von Lösungen der Diaquaspezies nach 24 h und 3 d Massenspektren aufgenommen. Im Vergleich zu denen des *cis*-Isomers *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** gibt es einige wenige grundlegende Unterschiede sowie viele Gemeinsamkeiten:

-
- Im zeitlichen Verlauf lassen sich für das *trans*-Isomer keine Peaks von höhermolekularen Verbindungen erkennen, wie es z. B. für tetramere Addukte des *cis*-Isomers nach 3 d der Fall ist.
 - Zwar werden auch in diesem Fall Signale detektiert, die für eine vielfältige Redoxchemie der vorliegenden Aquaspezies sprechen, es wird jedoch nicht beobachtet, dass dies einen Einfluss auf die detektierten Massen hat. Vielmehr ist in den Spektren zu beobachten, dass Spezies unterschiedlicher Oxidationsstufen von Beginn an parallel zueinander in Lösung vorliegen. Hierbei zeigt auch eine später an Beispielen erklärte Überlagerung von Peaks mit einem Massenunterschied von m/z 1 an, dass Verbindungen mit ähnlichem Aufbau und unterschiedlichen Oxidationszuständen gebildet werden.
 - Eine zeitabhängige Veränderung der erhaltenen Spektren wird für die Umsetzung von *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) mit Silbersalzen in wässriger Lösung nicht in dem Maße beobachtet, wie es für das *cis*-Isomer in Kapitel 4.1.3.3 gezeigt wird. Unterschiede in den einzelnen Spektren zeigen sich lediglich in Form von veränderten relativen Intensitäten.
 - Ähnlich zu der Diskussion der Massenspektren von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) liegen auch hier die in 4.1.3.3 erwähnten Probleme in Bezug auf die Bildung von Isomeren, Tautomeren und Liganden gleicher Masse vor.

Nach einer Reaktionszeit von 24 h bzw. 3 d wird folgendes Spektrum aufgenommen:

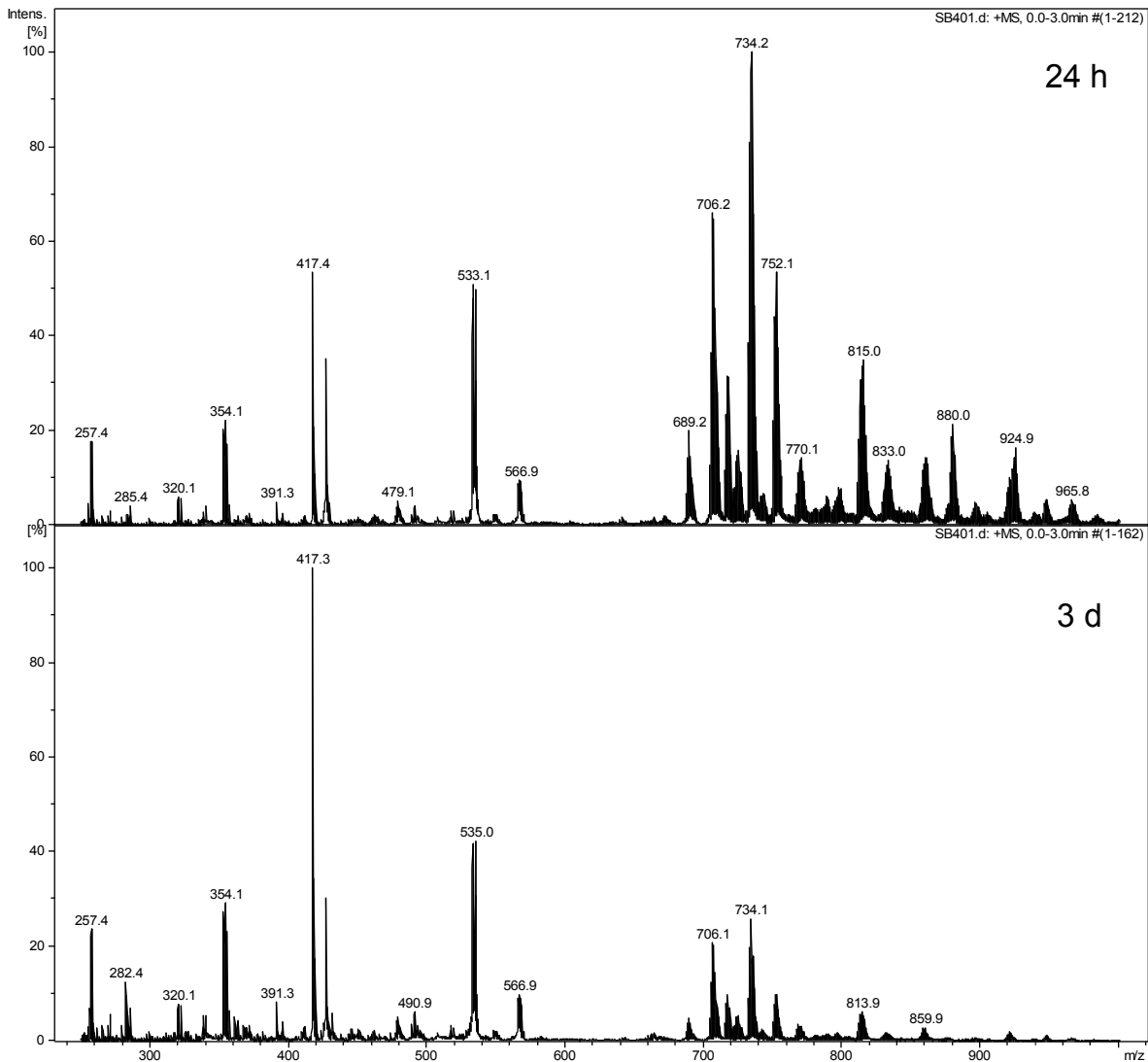
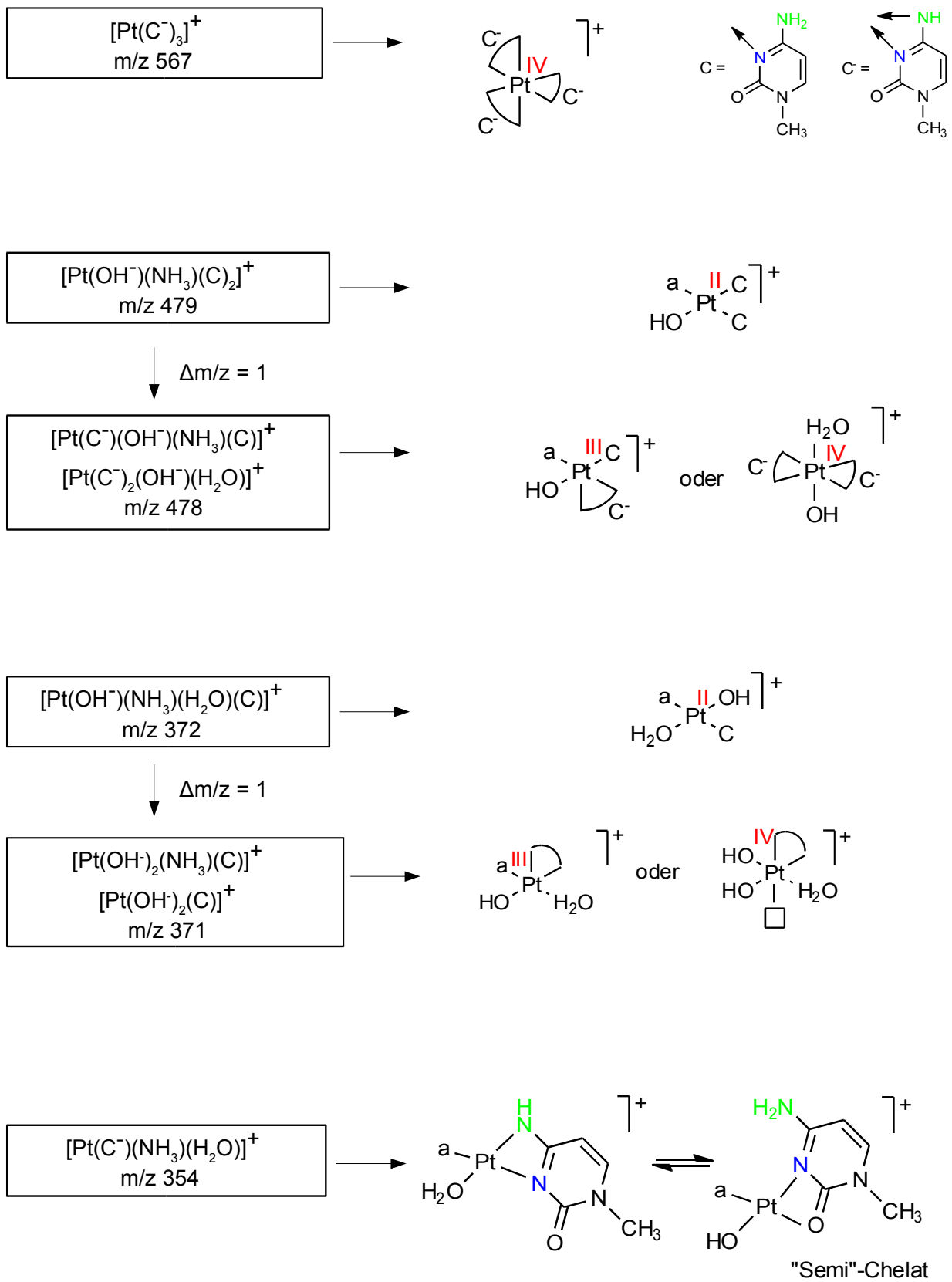


Abbildung 2.2: Massenspektrum der Lösung der Umsetzung von *trans*-PtI₂(NH₃) (1-MeC-N3) mit AgNO₃ in H₂O nach 24 h (oben) und 3 d (unten), identische Target Mass

In den gezeigten Spektren ist zu erkennen, dass im zeitlichen Verlauf die Intensität der höhermolekularen Spezies nicht zunimmt. Stattdessen zeigt sich, dass nach 24 h mehr Fragmente mit höherem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis detektiert werden, als dies nach 3 d der Fall ist. Diese Beobachtung widerspricht der Annahme, dass sich mit der Zeit größere Aggregate formen, welche massenspektrometrisch detektiert werden könnten. Vielmehr deutet die Zunahme der Intensität der Peaks von Verbindungen mit niedrigerem m/z darauf hin, dass eine Zersetzung gebildeter, dimerer Einheiten stattfindet. Generell gilt es zu beachten, dass über die hier beschriebenen Vorgänge hinaus Spezies entstehen, welche nicht ionisiert werden und somit nicht detektiert werden können. Es zeigt sich zudem, dass in erster Linie dinucleare Spezies gebildet werden. Lediglich vier der in der oben gezeigten Spektren beobachteten Peaks sind mononuclearen Platin-Nucleobase-Addukten zuzuordnen. Hierbei handelt es sich um folgende Spezies:



Schema 2.1: Strukturvorschläge zu den im Massenspektrum nachgewiesenen, einkernigen Pt-Spezies

Der Peak bei m/z 354 ist sowohl nach 24 h als auch nach 3 d das Signal mit höchster Intensität im Bereich von mononuclearen Fragmenten. Im zeitlichen Verlauf nimmt es an Intensität zu. Vergleicht man das gemessene mit dem simulierten Signal ist eine gute Übereinstimmung zu erkennen:

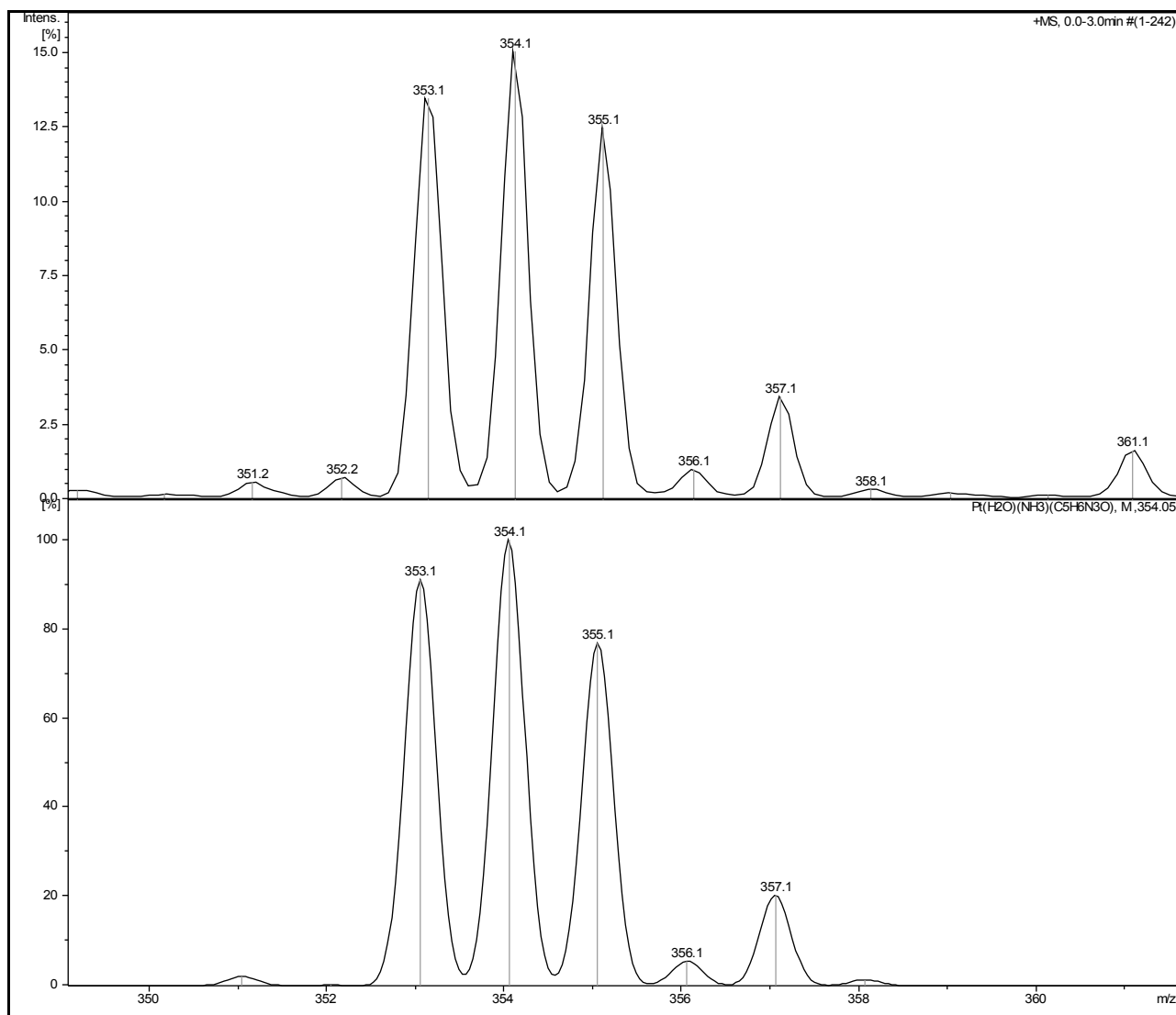


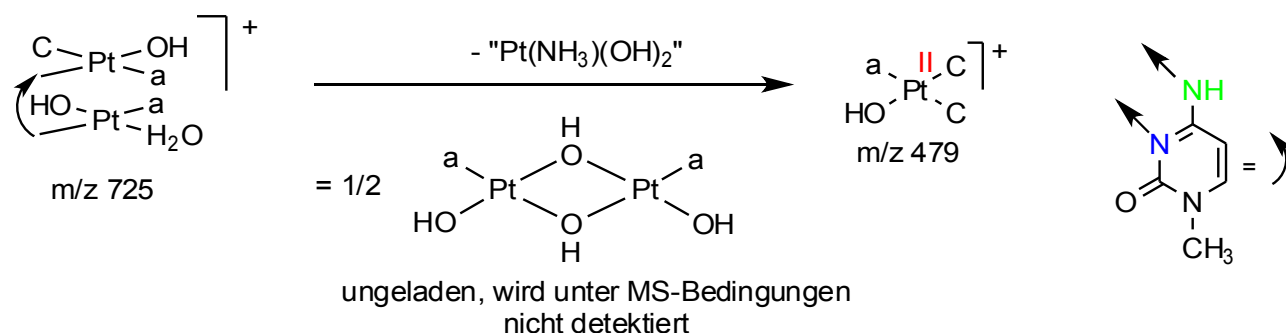
Abbildung 2.3: Vergrößerung des Signals bei m/z 354 (oben) und Vergleich mit der Simulation (unten) für $[Pt(C^-)(NH_3)(H_2O)]^+$.

Als Strukturvorschläge für das Signal bei m/z 354 sind zwei verschiedene, tautomere Strukturen denkbar: zum einen wäre es möglich, eine N3,N4-Chelatisierung für das deprotonierte 1-Methylcytosin anzunehmen, wie es im Festkörper bekannt ist,^[19] zum anderen wäre die Existenz eines Neutralliganden denkbar, welche mit einer Deprotonierung des in *cis*-Position gebundenen Aqualiganden einhergeht. In diesem Fall

bestünde die Möglichkeit einer „semi“-chelatisierenden Koordination des 1-Methylcytosinliganden über die N3- und O2-Position.^[20-22]

Im Gegensatz zur den Massenspektren des *cis*-Isomers ist das Signal der monomeren Diaquaspezies nicht das Hauptsignal für einkernige Addukte. Es ist mit m/z 372 lediglich von geringer Intensität und überlagert mit einem Signal bei m/z 371, welches vermutlich einer oxidierten Spezies zuzuordnen ist (siehe Schema 2.1). Hierbei ist die mononucleare Pt(IV)-Spezies als die wahrscheinlichere anzusehen. Für einkernige Pt(III)-Komplexe existieren bisher nur zwei Vertreter in der Literatur.^[76,133] Bei diesen bisher bekannten Beispielen ist eine Stabilisierung des Pt(III)-Zentrums durch sterisch besonders anspruchsvolle Liganden nötig. Dies ist im vorliegenden Fall sicherlich nicht gewährleistet.

Eine ähnliche Situation ist für die Peaks bei m/z 479 und m/z 478 gegeben. Die hier vorliegende Stöchiometrie von zwei 1-MeC-Liganden pro Platinzentrum ist bereits in Kapitel 4.1 für das *cis*-Isomer eingehend diskutiert worden. Es ist eine Bildung von Komplexen mit 2:1 Stöchiometrie anzunehmen, bei der ausgehend von einer dinuclearen Einheit mit zwei koordinierenden 1-Methylcytosinliganden eine neutrale Platinspezies, welche im MS nicht detektiert werden kann, abgespalten wird.



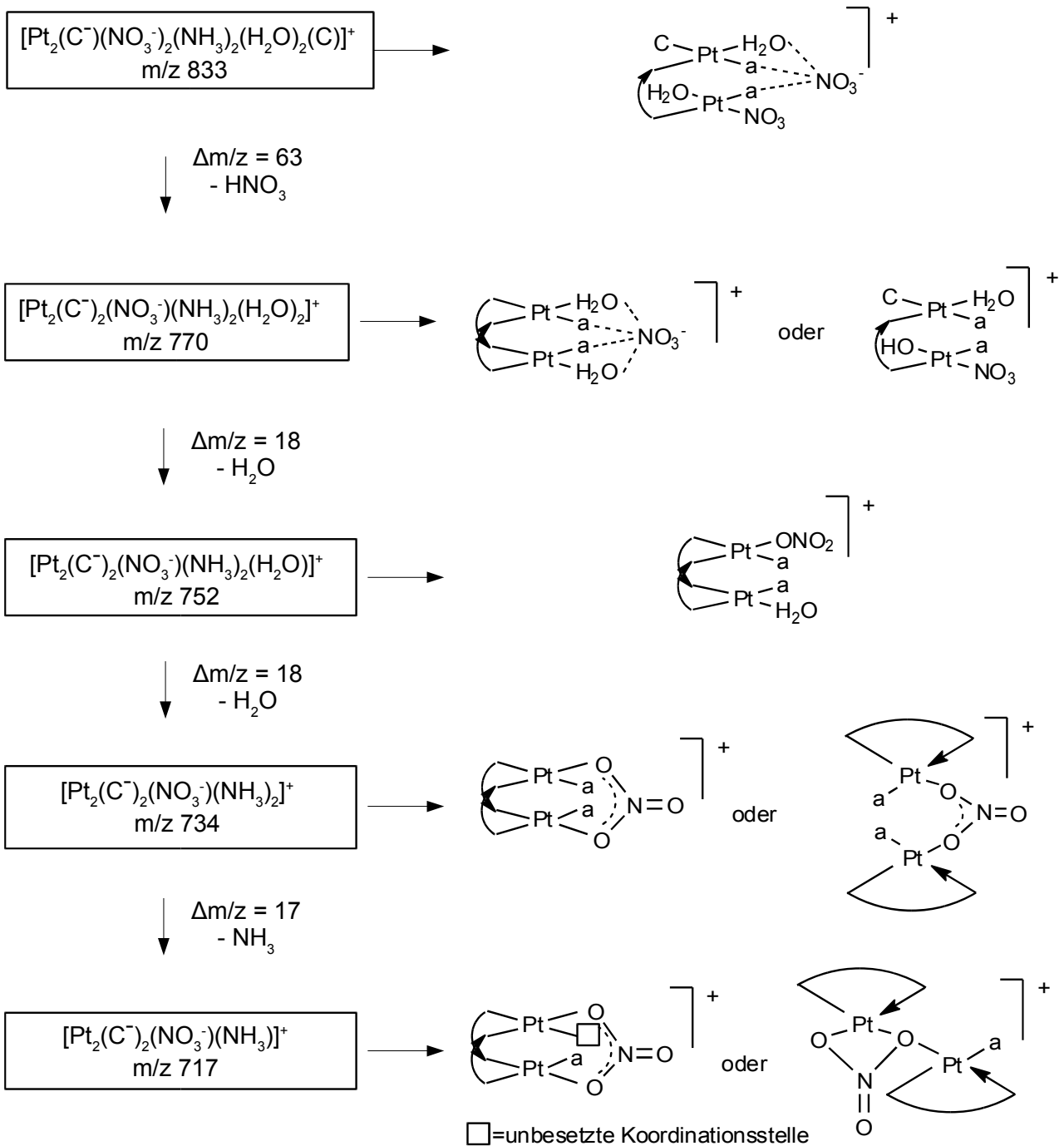
Schema 2.2: Beispielhafte Bildung einer Verbindung mit zwei 1-Methylcytosinliganden pro Platinzentrum

Ein Beispiel hierfür wäre die in Schema 2.2 gezeigte Zersetzung eines Fragments mit m/z 725 und der Zusammensetzung $[\text{Pt}_2(\text{C}^-)(\text{OH}^-)_2(\text{NH}_3)_2(\text{C})(\text{H}_2\text{O})]^+$ unter Abspaltung eines ungeladenen Fragments $[\text{Pt}(\text{OH}^-)_2(\text{NH}_3)]^0$ zu einer Spezies mit m/z 479 und der in Schema 2.1 gezeigten Zusammensetzung in 2:1 Stöchiometrie. Das ungeladene Fragment könnte vermutlich auch in der Gasphase dimerisieren und eine stabile, zweifach hydroxidoverbrückte Pt(II)₂-Einheit bilden. Hierbei ist die Bildung verschiedener Isomere in Bezug auf eine *cis*oide oder *trans*oide Anordnung der beiden Amminliganden relativ zueinander denkbar.

Wie in Schema 2.1 gezeigt, sind für m/z 478 sowohl ein mononucleares Pt(III)-Kation, als auch ein Pt(IV)-Bis-Chelat denkbar. Letzterer sollte aus den oben genannten Gründen analog zur Interpretation des Peaks bei m/z 371 eindeutig die bevorzugte Struktur sein, da auch in diesem Fall kein außerordentlich großer sterischer Anspruch der koordinierenden Liganden gegeben ist.

Für den Peak mit m/z 567 existiert nur ein sinnvoller Strukturvorschlag: es handelt sich um einen dreifach 1-Methylcytosinato-chelatisierten Pt(IV)-Komplex, welcher sich beispielsweise aus der Disproportionierung von Diplatin(III)-Dimeren bilden könnte ($\text{Pt(III)}_2 \rightarrow \text{Pt(II)} + \text{Pt(IV)}$).

Neben den Signalen mononuclearer Verbindungen, wird eine Vielzahl an Peaks von dinuclearen Spezies detektiert. Hierzu gehören z. B. die Signale, die einer Fragmentierung einer zweikernigen Pt(II)₂-Einheit im Bereich von m/z 770 bis m/z 717 entsprechen würde:

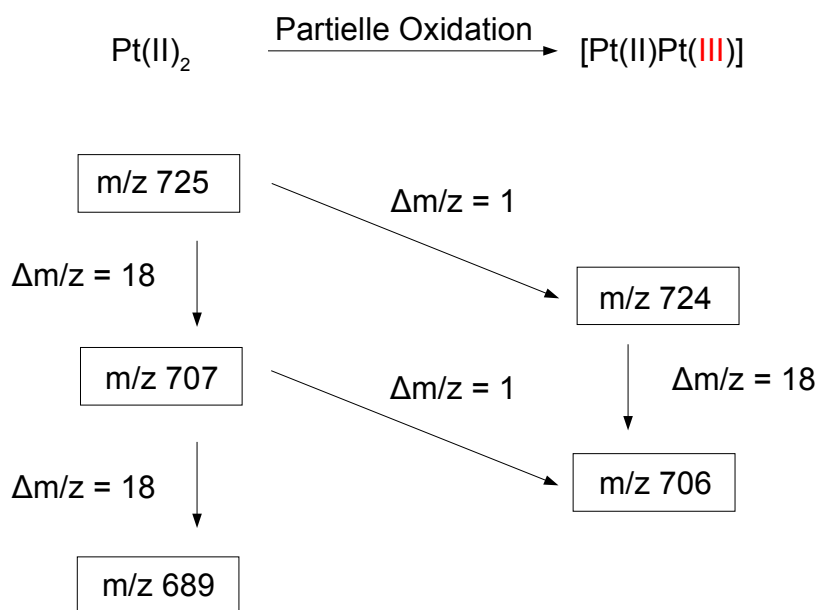


Schema 2.3: Strukturvorschläge für dimere Pt(II)-Spezies mit m/z 717 bis m/z 833

Bei den in Schema 2.3 vorgestellten Spezies handelt es sich um Verbindungen, bei denen die Platinzentren ausschließlich in der Oxidationsstufe +2 vorliegen. Der Peak bei m/z 734 ist hierbei nach 24 h das Signal höchster Intensität im gesamten Spektrum. Auch nach 3 d gehört er zu den intensiveren Signalen, obgleich die Intensitätszunahme

niedermolekularer Signale für eine Zersetzung von vorhandenen, dimeren Strukturmotiven spricht. Die beobachteten Massendifferenzen von $\Delta m/z = 17$ bzw. $\Delta m/z = 18$ durch den Verlust von Ammin- bzw. Aqualiganden entspricht Beobachtungen aus Kapitel 4.1 und Untersuchungen von strukturell ähnlichen Platin(II)-Komplexen.^[134] Wie bereits für 1-MeU-Komplexe in Kapitel 4.1 beschrieben, ist auch im vorliegenden Fall ein Wechsel von Nitrat anionen aus der äußeren in die innere Koordinationssphäre des Kations denkbar. Der Strukturvorschlag für m/z 717 weist eine weitere Besonderheit auf: Um beide Platinzentralatome koordinativ abzusättigen, ist es denkbar, dass das Nitrat anion als dreifach verbrückender Ligand fungiert. Hierbei chelatisiert der Ligand einerseits eines der beiden Pt-Zentren,^[135] andererseits bildet er eine Verbrückung zum zweiten im Komplex vorliegenden Pt-Kation aus. Im Festkörper sind Strukturen bekannt, in denen das Nitrat anion ähnliche Struktur motive mit Übergangsmetallkationen ausbildet, ein Schwerpunkt liegt hierbei auf der Bindung an Ag^+ -Kationen, aber auch Beispiele mit Hg^{2+} und Cu^{2+} existieren.^[136]

Bei anderen Zerfallskaskaden ist auch bei der *trans*-Diaquaspezies zu beobachten, dass mit einem Massenverlust von $\Delta m/z = 1$ potentielle Oxidationsprodukte detektiert werden können:



Schema 2.4: Übersicht zu parallel vorkommenden Pt(II)_2 - und $[\text{Pt(II)Pt(III)}]$ -Verbindungen

Im aufgenommenen Spektrum zeigt sich dieses Phänomen durch die Überlagerung zweier Peaks zu einem breiteren Signal:

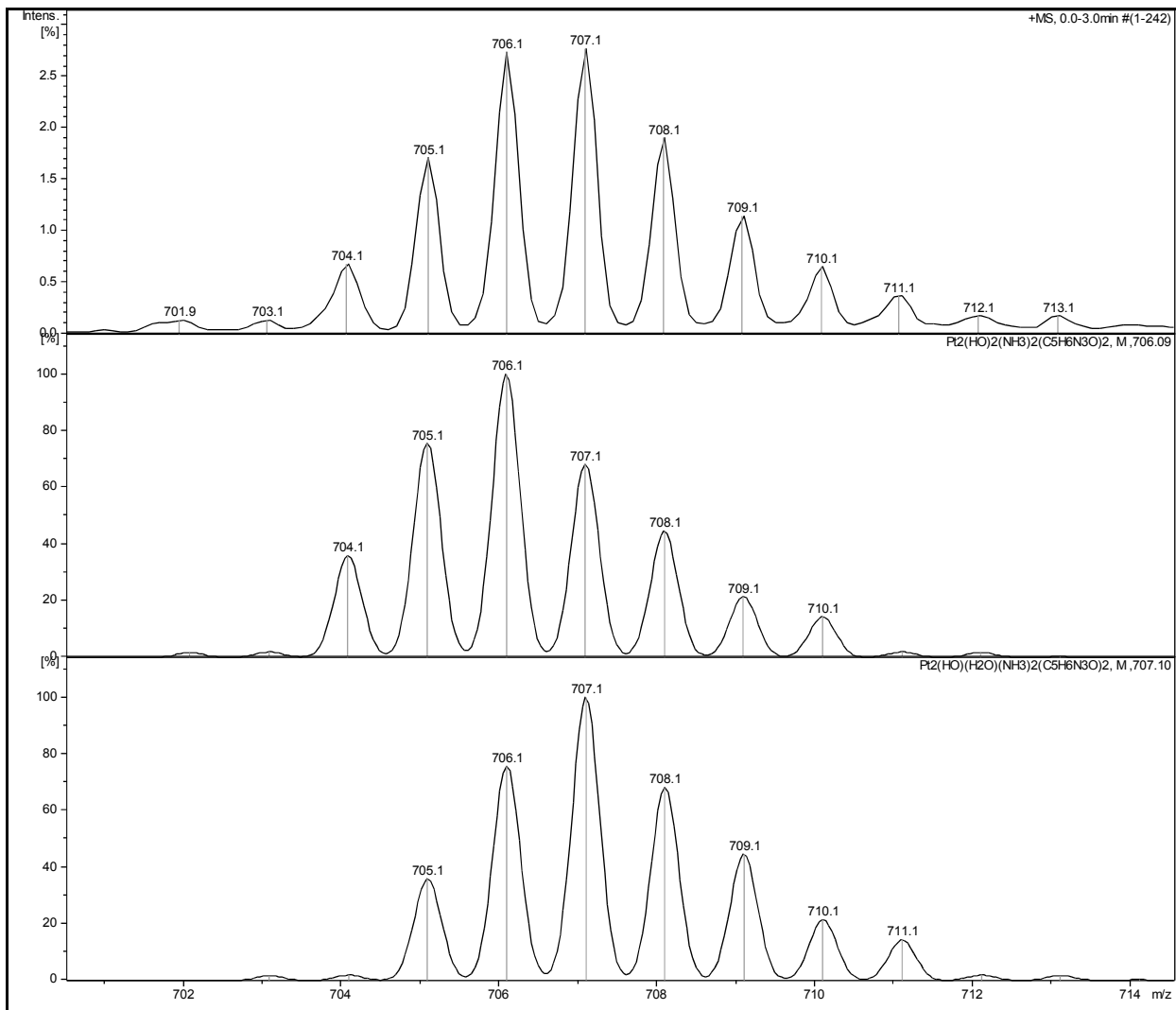
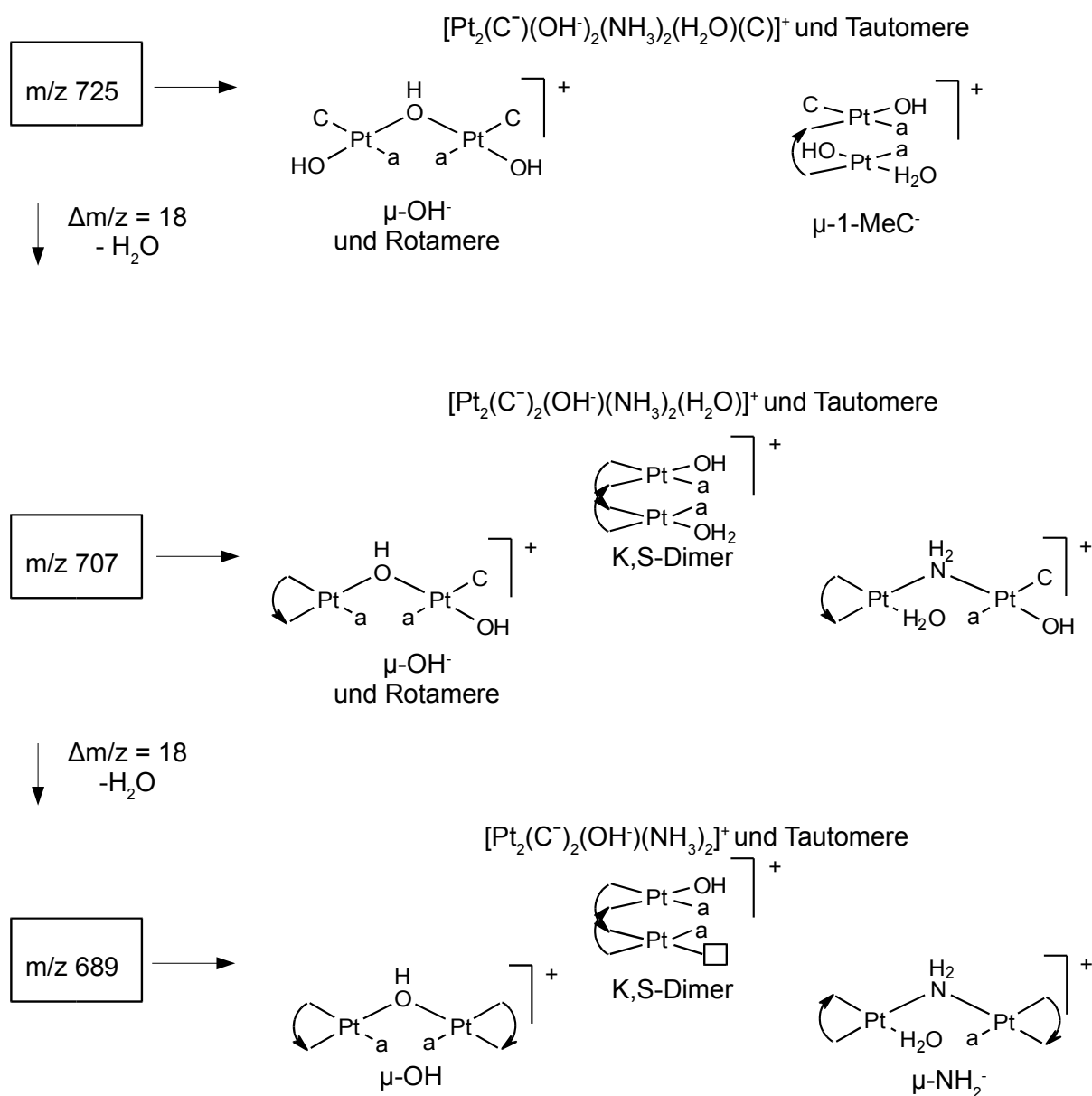


Abbildung 2.4: Vergrößerung des Signals bei m/z 706/707 (oben) und Vergleich mit der Simulation (Mitte) für $[\text{Pt(II)Pt(III)(C}^-)_2(\text{OH}^-)_2(\text{NH}_3)]^+$ mit m/z 706 und der Simulation (unten) für $[\text{Pt(II)}_2(\text{C}^-)_2(\text{OH}^-)(\text{NH}_3)(\text{H}_2\text{O})]^+$ mit m/z 707

Wie in Abbildung 2.4 beispielhaft zu erkennen ist, setzt sich der Peak bei m/z 706/707 aus zwei übereinander liegenden Signalen bei m/z 706 und m/z 707 zusammen. Auch wenn es nicht möglich ist, quantitative Aussagen über die Häufigkeit der detektierten Spezies zu treffen, lassen sich beide Masse-zu-Ladungsverhältnisse klar nebeneinander als Spezies in der Gasphase nachweisen. Zudem kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Oxidation von m/z 707 zu m/z 706 in Lösung passiert, oder aber im Messgerät während der Ionisation. Es lässt sich nur feststellen, dass gemischtvalente $[\text{Pt(II)Pt(III)}]$ -Spezies in der Gasphase nachgewiesen werden können. Da in den Massenspektren der Aquaspezies des *cis*-Isomer ein klarer Trend im zeitlichen Verlauf bei gleichen Messbedingungen zu einem Massenverlust von $\Delta m/z = 1$ erkennbar ist, erscheint es

sinnvoll, dort von Oxidationsprozessen in Lösung auszugehen (siehe Erklärung Kapitel 4.1). Im Fall des *trans*-Isomers ist ein solcher Verlauf jedoch nicht zu erkennen. Beobachtungen wie das Auftreten breiter Resonanzen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gealterter Proben und deren starke Verfärbung deuten eindeutig darauf hin, dass Oxidationsprozesse in Lösung stattfinden.

Aufgrund der bereits in Kapitel 4.1 eingehend diskutierten Möglichkeit der Tautomerie und der daraus resultierenden Vielzahl an möglichen Strukturvorschlägen werden die in Schema 2.4 gezeigten Signale getrennt voneinander betrachtet. Somit ergibt sich für die Pt(II)_2 -Spezies:

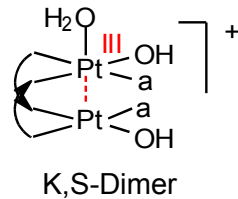
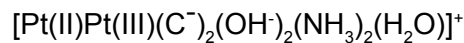


Schema 2.5: Strukturvorschläge für dinucleare Pt(II) -Spezies mit m/z 725 bis m/z 689

Wie Schema 2.5 zeigt, handelt es sich bei den diskutierten Signalen um gute Beispiele dafür, wie schwierig eine Strukturzuordnung aufgrund der Möglichkeit der Tautomerenbildung sein kann. Bei dem im Molekül vorkommenden Liganden besteht zudem mehr als eine Möglichkeit der Verknüpfung der Platinzentren, also sowohl durch 1-Methylcytosinatligenanden, aber auch durch verbrückende Hydroxido- oder Amidoligenanden sowie Kombinationen mit mehr als einer Art verbrückendem Liganden. Während NMR-spektroskopische Untersuchungen (Kapitel 4.2.3) für wässrige Lösungen der Aquaspezies nahelegen, dass es sich in erster Linie um verbrückende 1-Methylcytosinatligenanden handelt, ist es sowohl in Lösung als auch in der Gasphase nicht auszuschließen, dass sich durch Kondensationsreaktionen von Amminliganden mit Hydroxidoligenanden Amidoverbrückungen bilden. Gleiches gilt für Kondensationsreaktionen unter Abspaltung eines Moleküls Wasser zwischen Hydroxido- und Aqualigenanden zur Ausbildung von hydroxidoverbrückten Platinverbindungen, wie sie für Cisplatin bereits lange in Lösung bekannt sind (siehe Kapitel 4.1.3.2). Die Detektion von Spezies vom Typ „ μ -OH“ (Schema 2.5) im $^1\text{H-NMR}$ ist auf Grund der nur geringen Unterschiede in den chemischen Verschiebungen der Signale und den daraus resultierenden Überlagerungen erschwert. Dies gilt umso mehr, wenn die entsprechenden hydroxidoverbrückte Spezies nur in sehr geringen Anteilen gebildet werden.

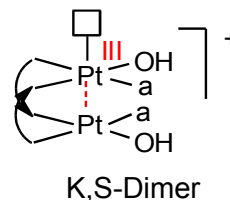
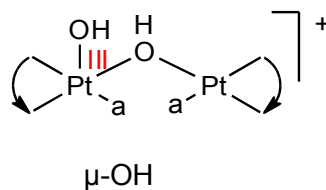
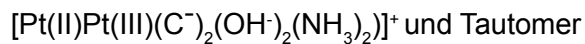
Wie bereits erwähnt, findet für Spezies mit m/z 725 und m/z 707 eine partielle Oxidation zu gemischtvalenten $[\text{Pt(II)Pt(III)}]$ -Spezies statt. Entsprechende Strukturvorschläge sind in Schema 2.6 gezeigt:

m/z 724



↓ $\Delta m/z = 18$
- H₂O

m/z 706



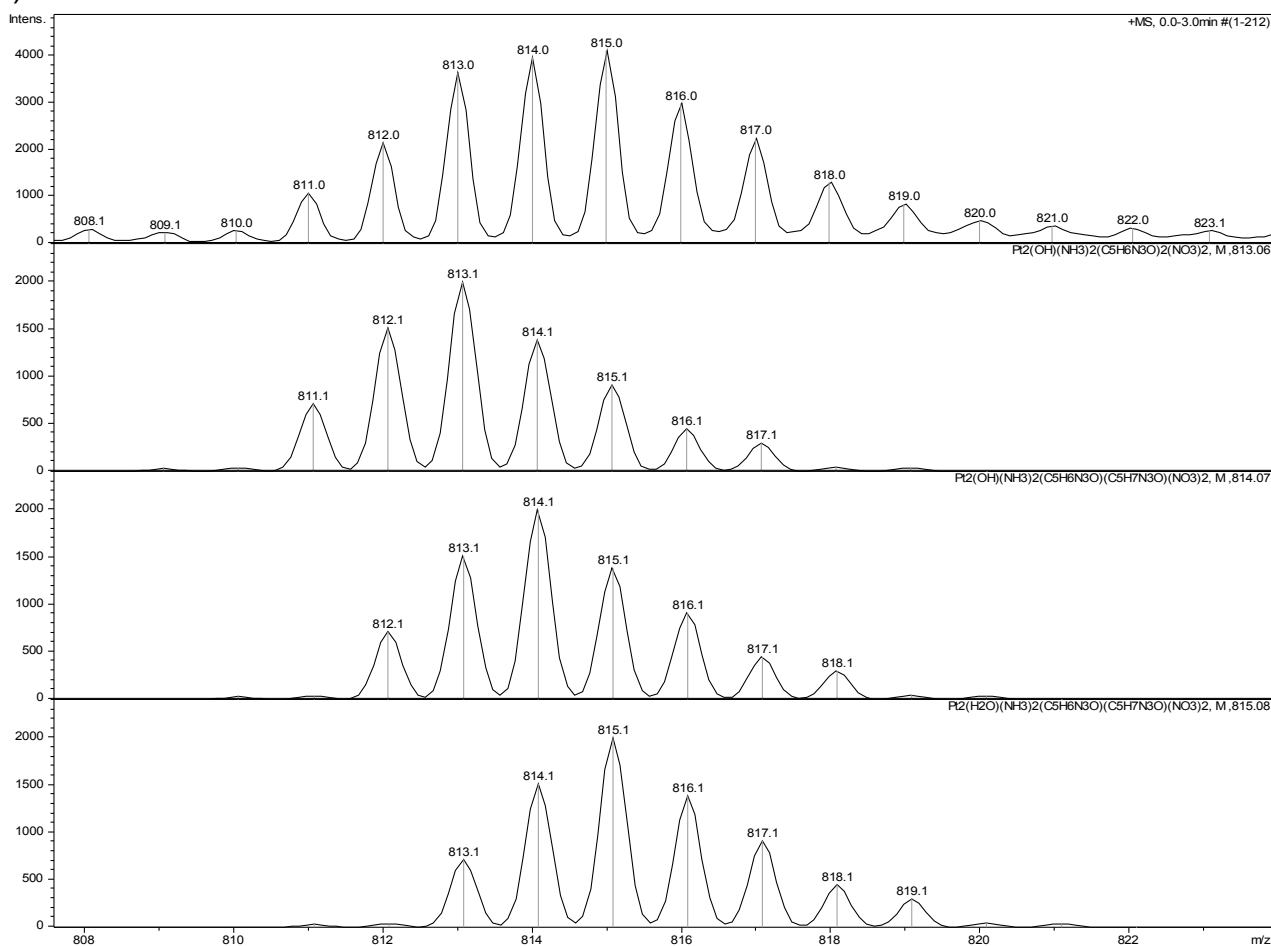
Schema 2.6: Strukturvorschläge für gemischtvalente, dimere Pt-Spezies mit m/z 724 und m/z 706

Wie Schema 2.6 zeigt, beruhen Strukturvorschläge für [Pt(II)Pt(III)]-Spezies in erster Linie auf Verbindungen, die den Kopf-Schwanz Dimer als Grundmotiv aufweisen. In dieser Anordnung liegen die d_{z^2} -Orbitale auf einer Achse, was eine partielle Oxidation erleichtert.^[13] Für m/z 706 ist ein weiterer Vorschlag gezeigt, bei dem eine Hydroxidoverbrückung der beiden Platinzentren vorliegt. Er ist jedoch aus genannten Gründen als unwahrscheinlicher anzusehen, obwohl er gegenüber der doppelt 1-methylcytosinatoverbrückten Variante den Vorteil einer abgesättigten Koordinationssphäre der Platinkationen aufweist. Da es sich um Strukturvorschläge für Spezies in der Gasphase handelt, ist ein koordinativ nicht abgesättigte Struktur jedoch als möglich anzusehen.^[137]

Während die meisten bisher diskutierten Signale mit wenigen Ausnahmen eine Stöchiometrie von 1:1 (bzw. 2:2 für dimere Strukturen) in Bezug auf das Verhältnis von Platinzentren zu koordinierten 1-Methylcytosinliganden aufweisen, sind bei höheren

Masse-zu-Ladungs-Verhältnissen durchaus Strukturvorschläge denkbar, bei denen andere Stöchiometrien vorliegen. Hierbei handelt es sich um Verhältnisse von 2:3 oder 2:4 für dinucleare Kationen. Ursache hierfür ist die Tatsache, dass zwei Nitratanionen und ein deprotonierter 1-Methylcytosinatlignand annähernd identische Massen aufweisen (123,98 bzw. 124,05). Gleiches gilt für einen Amminliganden und einen Hydroxidlignanden (17,03 und 17,00). Eine 2:3 Stöchiometrie wäre aus Kombination zweier monomerer Einheiten mit 1:1 und 1:2 Zusammensetzung realisierbar. Hierbei handelt es sich vermutlich wiederum um Kondensationsreaktionen unter Abstraktion eines Wassermoleküls. Die resultierenden Signale im Massenspektrum zeichnen sich durch eine Überlagerung von mehreren Spezies aus. Ein klare Zuordnung zu exakt einem Strukturvorschlag ist in der Regel nicht realisierbar. Insbesondere die Möglichkeit von Spezies in unterschiedlichen Oxidationszuständen erschwert eine genaue Zuordnung, wie am Beispiel des Signals bei m/z 814/815 gezeigt werden kann:

a)



b)

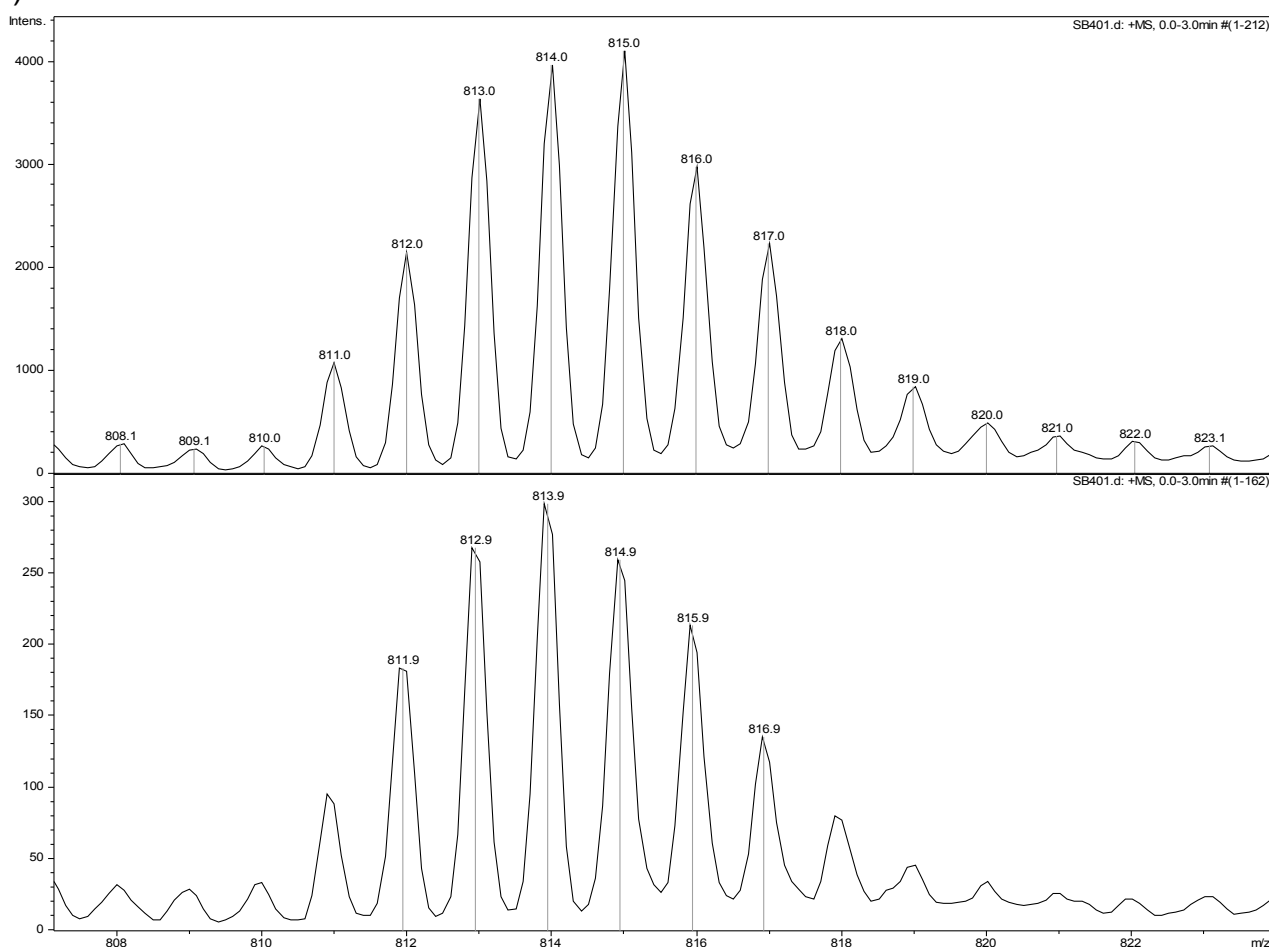
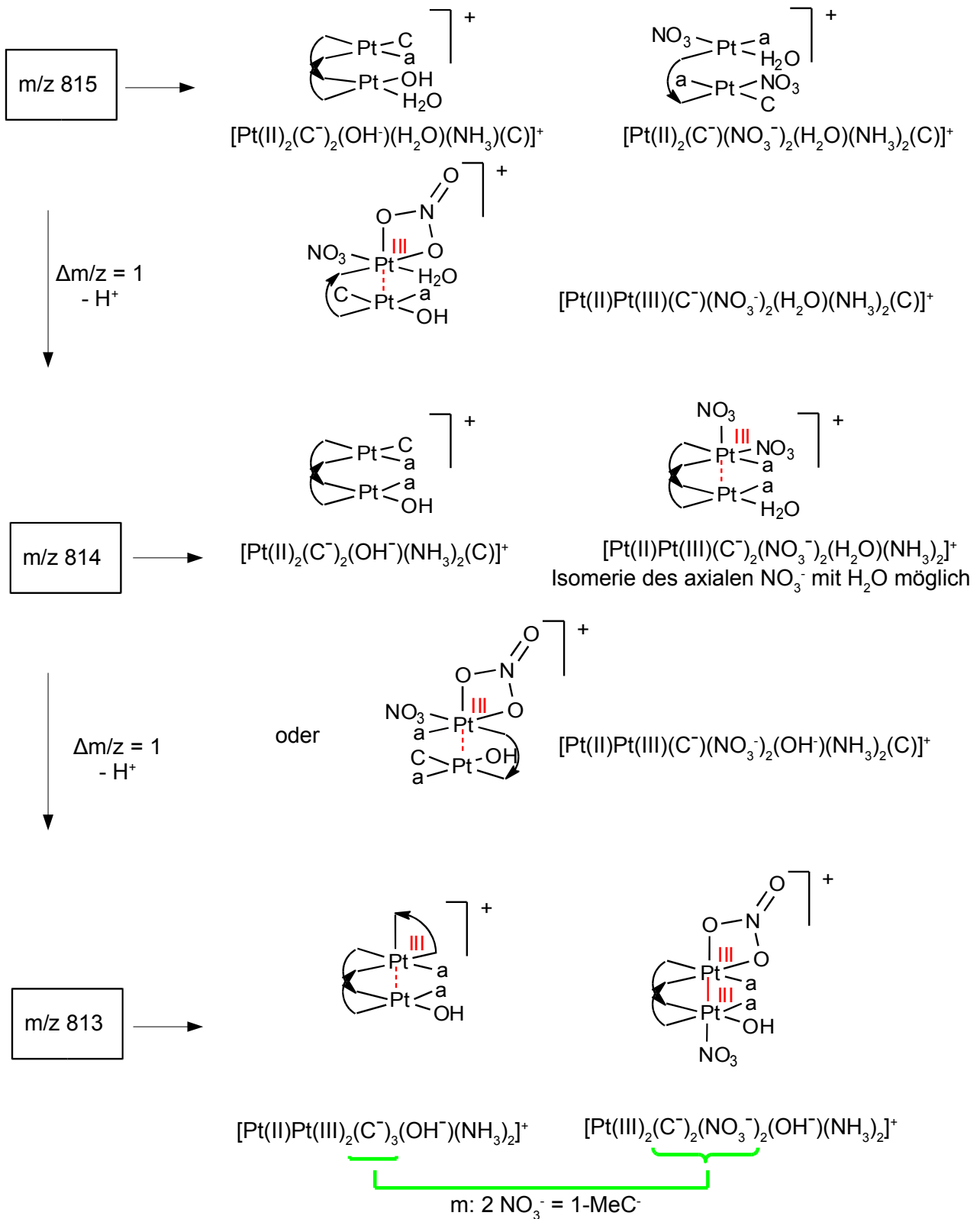


Abbildung 2.5: a) Vergrößerung des Signals bei m/z 814/815 nach 1 d (oben) und Vergleich mit den Simulationen für m/z 813 mit $[\text{Pt(III)}_2(\text{C})(\text{NO}_3^-)_2(\text{OH}^-)(\text{NH}_3)_2]^+$ (2. v. o.), m/z 814 für $[\text{Pt(II)Pt(III)}(\text{C})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{NO}_3^-)_2(\text{NH}_3)_2]^+$ (2. v. u.) und m/z 814 mit $[\text{Pt(II)}_2(\text{C})(\text{NO}_3^-)_2(\text{H}_2\text{O})(\text{C})(\text{NH}_3)_2]^+$ (unten); b) Vergleich der Signale nach 1 d (oben) und 3 d (unten; gleiche Target Mass)

Wie Abbildung 2.5 zeigt, handelt es sich bei dem detektierten Signal um einer Überlagerung mehrerer einfach positiv geladener Spezies. Während die Simulationen für m/z 814 und 815 gezeigt sind, legt der gemessene Peak nahe, auch einen Strukturvorschlag für m/z 813 zu formulieren. Somit lässt sich folgendes Schema für das Zustandekommen des Signals mit m/z 813/814/815 formulieren:



Schema 2.7: Strukturvorschläge für dimere Pt-Spezies mit m/z 813, 814 und 815

Wie Schema 2.7 zeigt, kommt eine Vielzahl von potentiellen Strukturvorschlägen für den überlagerten Peak um m/z 814 in Frage. Hierbei handelt es sich einerseits um Komplexe der bereits beschriebenen Stöchiometrie von drei koordinierenden 1-Methylcytosinliganden pro zwei Platinzentralatomen. Andererseits wird an diesem Beispiel eine erschwerende Besonderheit der Interpretation der vorliegenden Massenspektren deutlich (m/z 813): neben den 2:3-Komplexen sind aufgrund der annähernden Massengleichheit von zwei Nitrat anionen und einem deprotonierten 1-Methylcytosinliganden auch Strukturen denkbar, bei denen weiterhin eine 2:2-Zusammensetzung vorliegt. Durch den Austausch eines einfach negativ geladenen 1-MeC-Liganden gegen zwei einfach negativ geladenen Nitrat anionen ändert sich jedoch die formale Oxidationsstufe eines der beiden Platinkationen um weiterhin eine Komplexgesamtladung von +1 zu gewährleisten. Einer 2:2-Stöchiometrie wäre konsistent mit bekannten Röntgenstrukturen des Kopf-Schwanz-Dimers.^[13] Darüber hinaus erfolgt bei der Bildung dieser Komplexe keine Abspaltung von Amminliganden. Sollten sich die Spezies bereits in Lösung bilden, wäre dies denkbarer, da die Peaks der entsprechenden Verbindungen bereits nach 24 h detektiert werden. Zu diesem Zeitpunkt ist bei einer Umsetzung bei Raumtemperatur eine Abspaltung von NH_3 aus dem Komplex als nicht sehr wahrscheinlich anzusehen. Der entsprechende Strukturvorschlag für m/z 813 mit 2:2-Stöchiometrie zeigt eine chelatisierende Koordination des Nitratoliganden an eines der beiden Pt(III)-Zentren. Entsprechende Koordinationsmuster sind literaturbekannt.^[138] Entsprechende Isomere bei denen eine Fünffachkoordination nur an einem der beiden Platinzentren gegeben ist, sind denkbar und stehen in Einklang mit bereits bekannten Beispielen.^[139]

Eine ähnliche Situation liegt im Fall der bei m/z 860 detektierten Peaks vor. Vergleicht man das gemessene Signal mit den entsprechenden Simulationen, ergibt sich folgendes Bild:

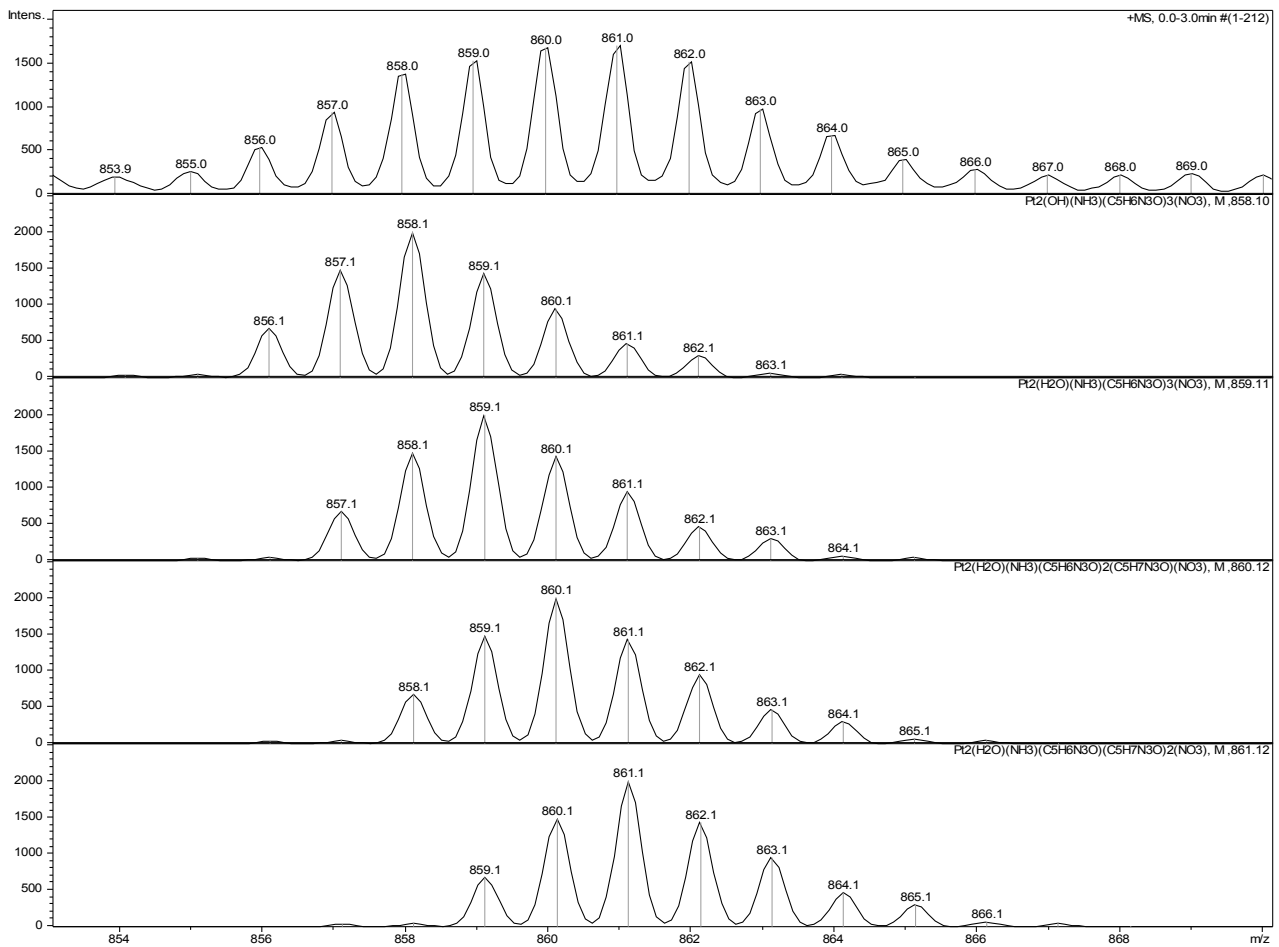
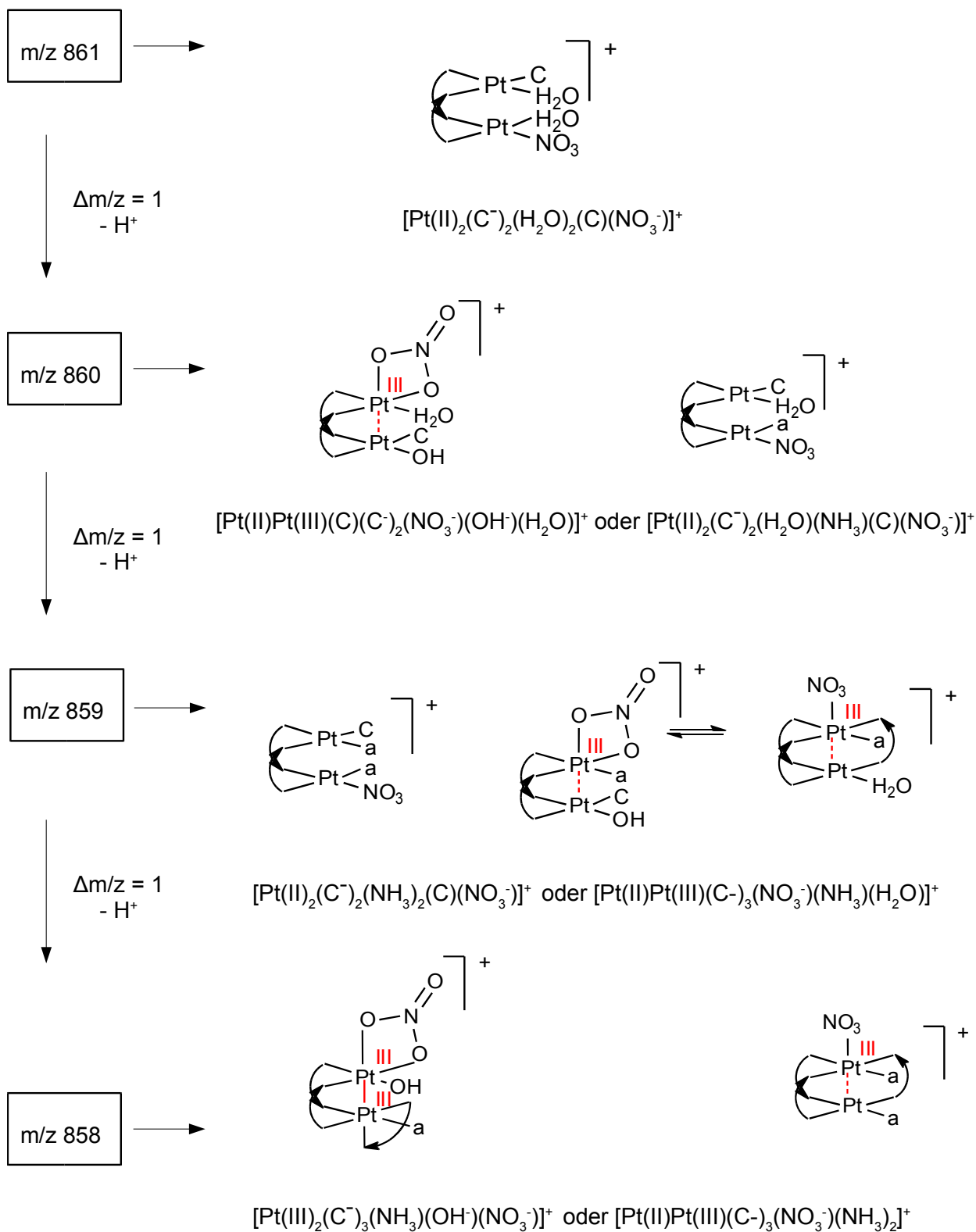


Abbildung 2.6: Vergrößerung des Signals um m/z 860 (oben) und Vergleich mit den Simulationen für m/z 858 (2. v. o.); m/z 859 (Mitte) m/z 860 (2. v. u.) und m/z 861 (unten).

Wie der Vergleich mit den Simulationen für Peaks mit m/z von 858 bis 861 in Abbildung 2.6 zeigt, ist das gemessene Signal als Überlagerung von mindestens vier Signalen anzusehen. Hierbei können zumindest für die Signale mit m/z 859 und m/z 860 folgende potentielle Strukturvorschläge formuliert werden:



Schema 2.8: Strukturvorschläge für Pt(II)₂- und [Pt(II)Pt(III)]- sowie Pt(III)₂-Spezies mit m/z 861 bis 858

Bei den Strukturvorschlägen für die Signale mit m/z 859 und 860 handelt es sich um Platinkomplexe mit einer Stöchiometrie von drei 1-Methylcytosinliganden pro zwei Platinzentren. Es fällt auf, dass für beide Peaks sowohl Pt(II)_2 - als auch $[\text{Pt(II)Pt(III)}]$ -Strukturen denkbar sind. Für die gemischtvalente Spezies mit m/z 859 können, wie in Schema 2.8 gezeigt, tautomere Strukturen beschrieben werden, bei denen entweder ausschließlich verbrückende 1-Methylcytosinatoliganden vorliegen, oder aber auch eine Struktur, in der nach Protonierung eines 1-Methylcytosinatoliganden ein Nitratanion als chelatisierender Ligand fungiert um eine koordinatorische Absättigung aller zu besetzenden Koordinationsstellen sicher zu stellen. Eine solche Anordnung ist auch für die gemischtvalente Spezies mit m/z 860 denkbar.^[140]

Der Peak mit dem höchsten detektierten Masse-zu-Ladungs-Verhältnis ist gleichzeitig auch das Signal mit der größten Komplexität. Er wird um m/z 924 detektiert und ist eine Überlagerung mehrerer Signale, welche sich jeweils um eine Massendifferenz von 1 unterscheiden, wie ein Vergleich mit Simulationen deutlich macht:

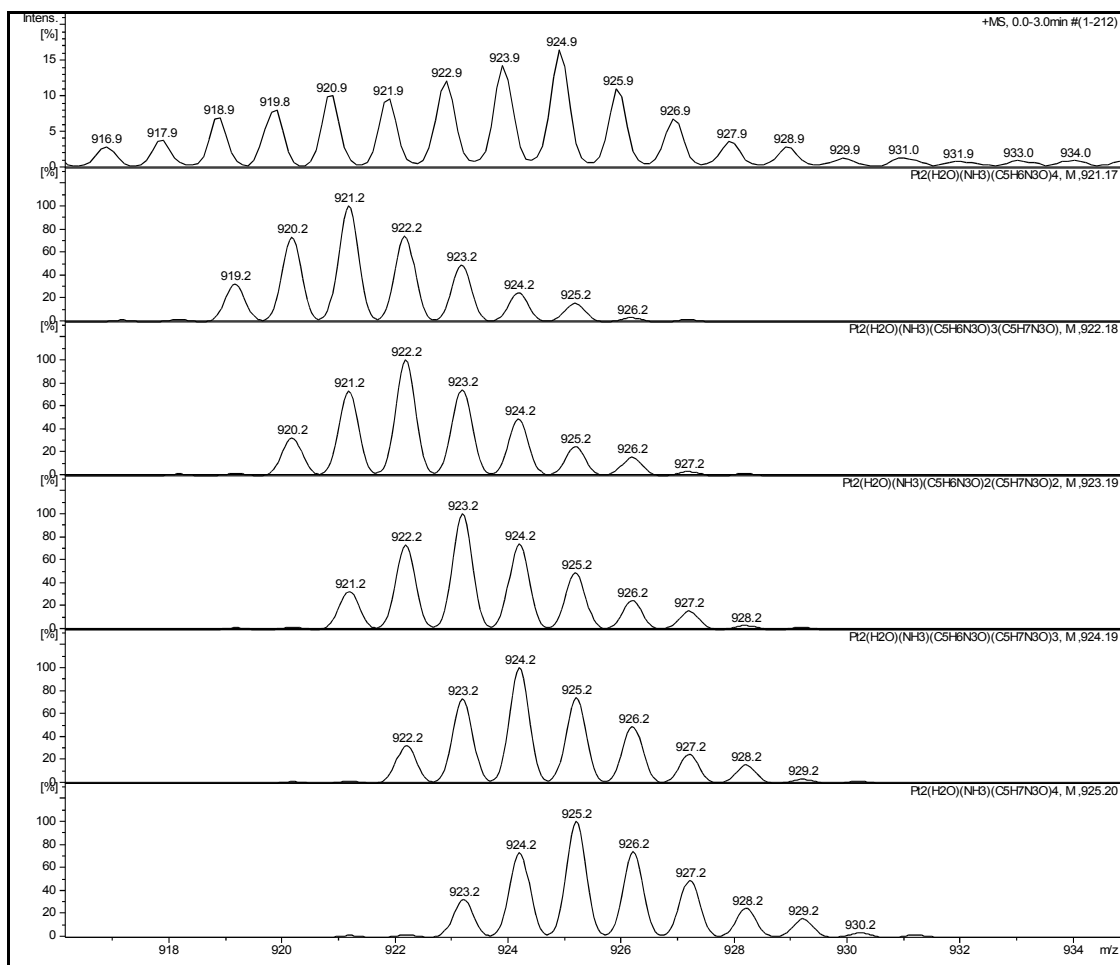
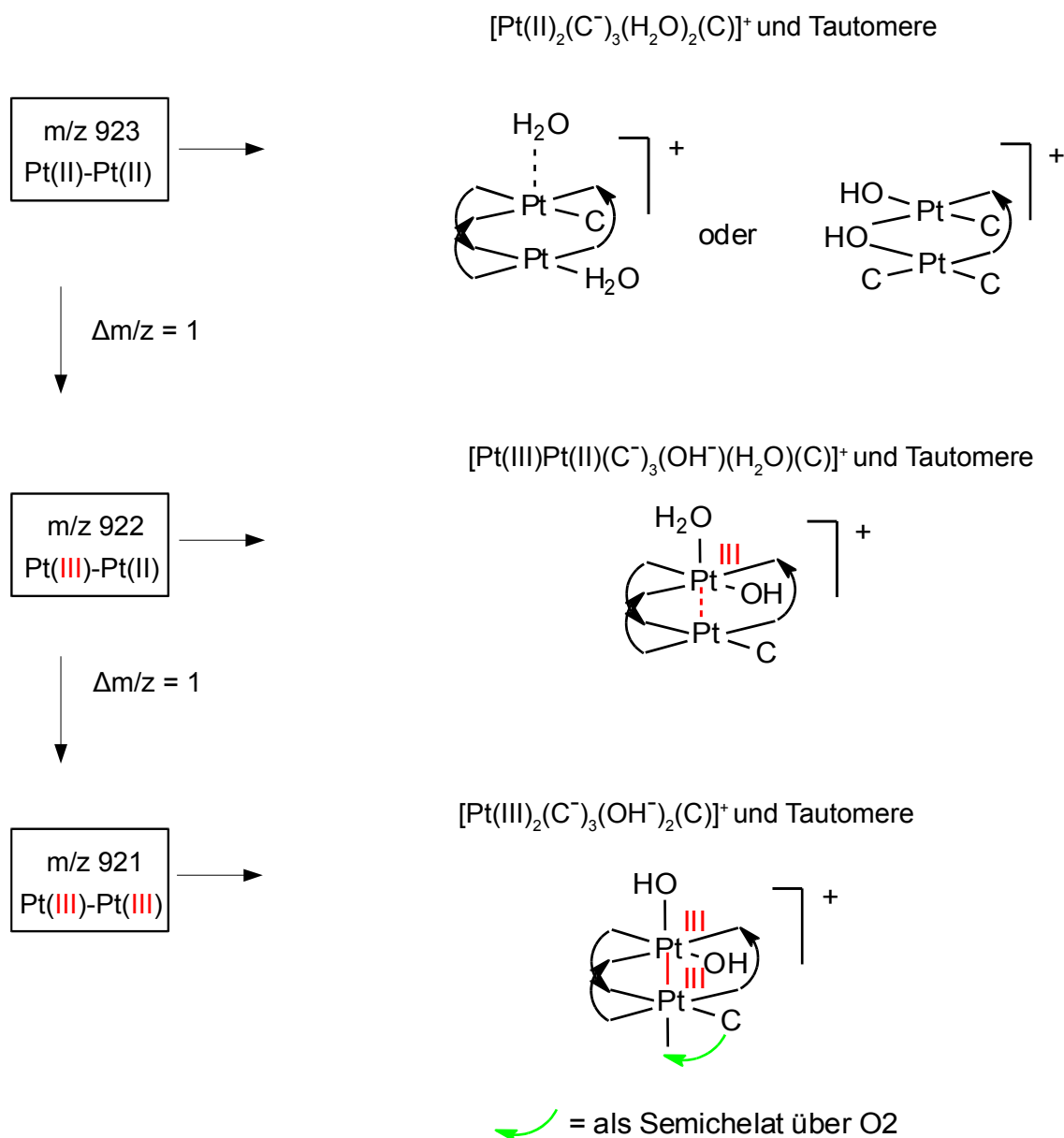


Abbildung 2.7: Vergrößerung des Signals um m/z 924 (oben) und Vergleich mit den Simulationen für m/z 921 (2. v. o.); m/z 922 (2. v. o.), m/z 923 (3. v. o.), m/z 924 (4. v. o.) und m/z 925 (unten)

Wie aus dem Spektrum in Abbildung 2.7 ersichtlich wird, handelt es sich um ein stark überlagertes Signal von geringerer Intensität. Eine genaue Zuordnung ist somit nicht möglich. Auffällig ist, dass es sich weiterhin um einen Signalsatz handelt, welcher dinuclearen Platinverbindungen zuzuordnen ist. Neben den gezeigten Signalen ist eine weitere Überlagerung mit Peaks mit m/z 919 und m/z 920 denkbar, da sich im gemessenen Signal kleine Anteile mit m/z 918 und 917 zeigen, welche durch die simulierten Signale in der Überlagerung nicht abgedeckt werden. Wie bereits bei der Diskussion der Massenspektren des *cis*-Isomers in Kap. 4.1.3.3 erwähnt, besteht insbesondere bei größeren m/z das Problem der Isomerisierung und Massengleichheit von Fragmenten (siehe Schema 2.7). Dies trifft auch im vorliegenden Fall zu und erschwert die Zuordnung von sicheren Strukturvorschlägen. Allein im Bereich von m/z 925 bis 920 können durch Austausch von Amminliganden gegen Hydroxidoliganden und 1-MeC-Liganden gegen zwei Nitratoliganden 24 verschiedene Komplexe gefunden werden, die

entweder eine Pt₂C₃⁻ oder eine Pt₂C₄-Stöchiometrie aufweisen. Tautomeriegleichgewichte sind hierbei noch nicht eingeschlossen. Endgültige Aussagen über eine Struktur der entstehenden Komplexe können also nicht getroffen werden. Es bietet sich jedoch an, einige partielle Reduktionsprozesse zu formulieren, die mit der stufenweisen Protonierung des Kations einhergehen.



Schema 2.9: Strukturvorschläge für gemischtvalente, dimere Pt-Spezies mit m/z 921, 922 und 923

Der in Schema 2.9 aufgezeigte Reaktionsweg als eine Kombination von Protonierung und gleichzeitiger Reduktion eines Metallzentrums ist in der Natur in ähnlicher Form ein etabliertes Konzept: Für die sog. Superoxiddismutase (SOD), einem Enzym zum Abbau

von Superoxidanionen ist ein Mechanismus formuliert, welcher einen redoxgekoppelten Protonentransfer beschreibt. Superoxiddismutasen sind mit verschiedenen Übergangsmetallkationen als aktives Zentrum bekannt. Neben Mangan-^[141] und Eisen-SODs^[142] sind ebenfalls Beispiele mit Kupfer und Zink^[143] bekannt, sowie als jüngstes Beispiel auch mit Nickel^[144]. Das Nickelkation liegt hierbei im „Ruhezustand“ in der Oxidationsstufe +3 und quadratisch-pyramidalen Koordinationsgeometrie vor. Dieser Zustand ist vergleichbar mit dem der Platinzentren in Schema 2.8, welche ebenfalls in der Oxidationsstufe +3 vorliegen.

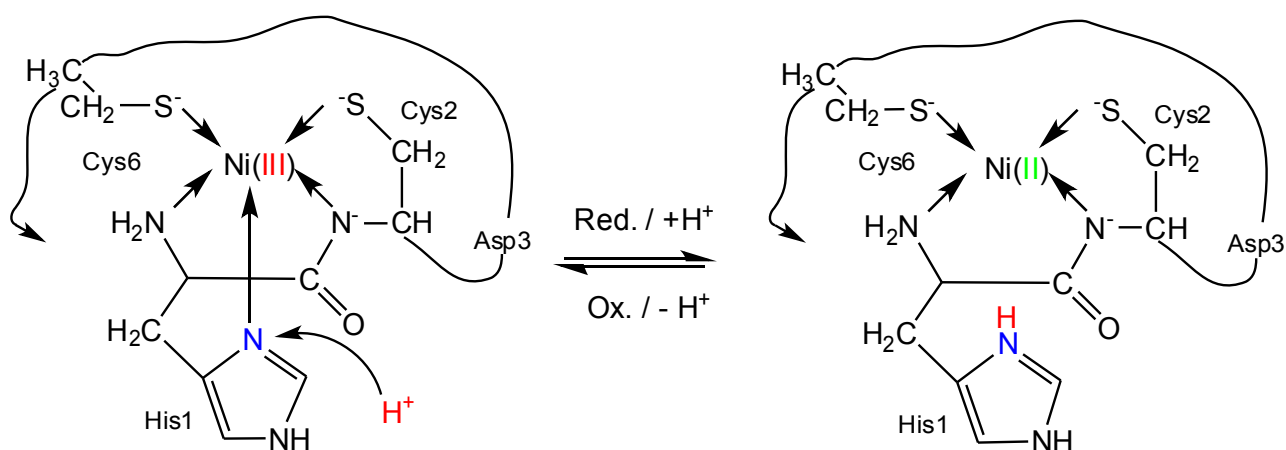


Abbildung 2.8: Schematische Darstellung des redoxgekoppelten Protonentransfers in der Nickel-Superoxiddismutase

Das Nickelkation in der Superoxiddismutase ist von zwei Cystein- und einem Histidinrest koordiniert. Die Protonierung des Histidinrests (His1) in der Koordinationssphäre erleichtert den Übergang von Ni(III) ($3d^7$) zu Ni(II) ($3d^8$), welches eine quadratisch-planare Koordinationsgeometrie aufweist. Dieser Vorgang ist mit den mit der Protonierung von Pt(III)-koordinierten Liganden in Schema 2.8 zu vergleichen, welcher mit einer Reduktion der Pt(III)-Zentren zu Pt(II) einhergeht.

Hervorzuheben ist hierbei der Strukturvorschlag für m/z 921, welcher eine semi-chelatisierende Koordination eines protonierten 1-Methylcytosinliganden beinhaltet, um die axiale Koordinationsstelle eines Pt(III)-Kations zu besetzen. Dieses Koordinationsmuster wurde bereits für mononucleare Spezies (Schema 2.1) diskutiert. Da im vorliegenden Strukturvorschlag für m/z 921, sowohl Hydroxido- als auch Cytosinatligenanden protonierbar sind, können beide Pt(III)-Zentren im folgenden in Pt(II) überführt werden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden in Schema 2.8 keine tautomeren Formen gezeigt. Für m/z 922 ist eine [Pt(II)Pt(III)]-Spezies gezeigt, an welche ein Aqualigand koordiniert. Im folgenden Vorschlag für m/z 923 wechselt dieser Ligand von einer Koordination in der inneren Koordinationssphäre in eine Stellung in der äußeren Koordinationssphäre. Als

Alternative wäre ein Kation denkbar, welche ein anderes Verbrückungsmuster aufweist: An Stelle eine dreifachen 1-Methylcytosinaterbrückung tritt in diesem Vorschlag eine Kombination aus einer einfachen 1-Methylcytosinato- und einer Hydroxidoverbrückung. Da in diesem Fall nur noch eine einzige N3,N4-Verbrückung über die Modellnucleobase stattfindet, ist es unter sterischen Gesichtspunkten möglich, eine weitere Hydroxidoverbrückung im Molekül zu realisieren. Die drei weiteren Cytosinliganden liegen hierbei in protonierter Form als terminale, einfach N3-kordinierte Liganden vor.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass auch im Fall der Aquaspezies des *trans*-Pt₂(NH₃)(1-MeC-N3) massenspektrometrische Untersuchungen nahelegen, dass die Selbstaggregation durchaus vielfältiger und komplexer ist, als es ¹H-NMR-Spektren der in Lösung gebildeten Reaktionsprodukte erscheint. Sicherlich ist es wichtig zu betonen, dass es sich bei der Interpretation der Ergebnisse um Spezies in der Gasphase und nicht in Lösung handelt. Trotzdem zeigt sich unter diesen Bedingungen klar, dass das Konzept der Bildung des Kopf-Schwanz-Dimers und der der bisher diskutierten Weiterreaktion zum „Dimer-vom-Dimer“ auf das vorliegende System nur begrenzt anzuwenden ist. Vielmehr leitet es den Fokus auf die vielen verschiedenen Möglichkeiten von Kondensationsreaktionen zur Ausbildung von Hydroxido- und Amidoverbrückungen als zusätzliche Struktur motive.

Darüber hinaus wird klar, dass die vorliegende Diaquaspezies im Gegensatz zum *cis*-Isomer keine größeren Aggregate ausbildet, welche massenspektrometrisch nachgewiesen werden können. Zwar legt die beobachtete, intensive Verfärbung der Reaktionslösung nach wenigen Stunden Reaktionszeit nahe, dass sog. „Platin-Blau“-Verbindungen gebildet werden. Die Massenspektren konnten die Bildung der entsprechenden Spezies als „Dimer-vom-Dimer“ bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht nachweisen. Zwar werden in der Gasphase Ionen nachgewiesen, welche gemischtvalenten Strukturen zuzuordnen wäre, es lässt sich jedoch keine definitive Aussage darüber treffen, ob es sich bei den Produkten partieller Oxidation um solche handelt, die bereits in Lösung gebildet werden, oder um Produkte, die im Rahmen der Messung beispielsweise beim Ionisieren der Probe entstehen. Im Vergleich mit den Massenspektren des 1-MeU-Dimers in Kapitel 4.1 fällt in Bezug auf Redoxvorgänge auf, dass die 1-MeU-Verbindung keine Signale zeigt, welche auf gemischtvalente Spezies hinweisen. Dies kann ein Indiz dafür sein, dass Redoxreaktionen, wie sie bei der Diaquaspezies des *trans*-Pt₂(NH₃)(1-MeC-N3) beobachtet werden, nicht unbedingt auf die Ionisation zurückzuführen sind, sondern tendenziell eher in Lösung stattfinden.

4.2.3.3 ESR-Spektroskopie

Um nähere Aussagen über die Bildung von paramagnetischen Spezies in wässriger Lösung von **6b** und **7a** machen zu können, werden entsprechende ESR-Spektren in gefrorener Lösung aufgenommen.

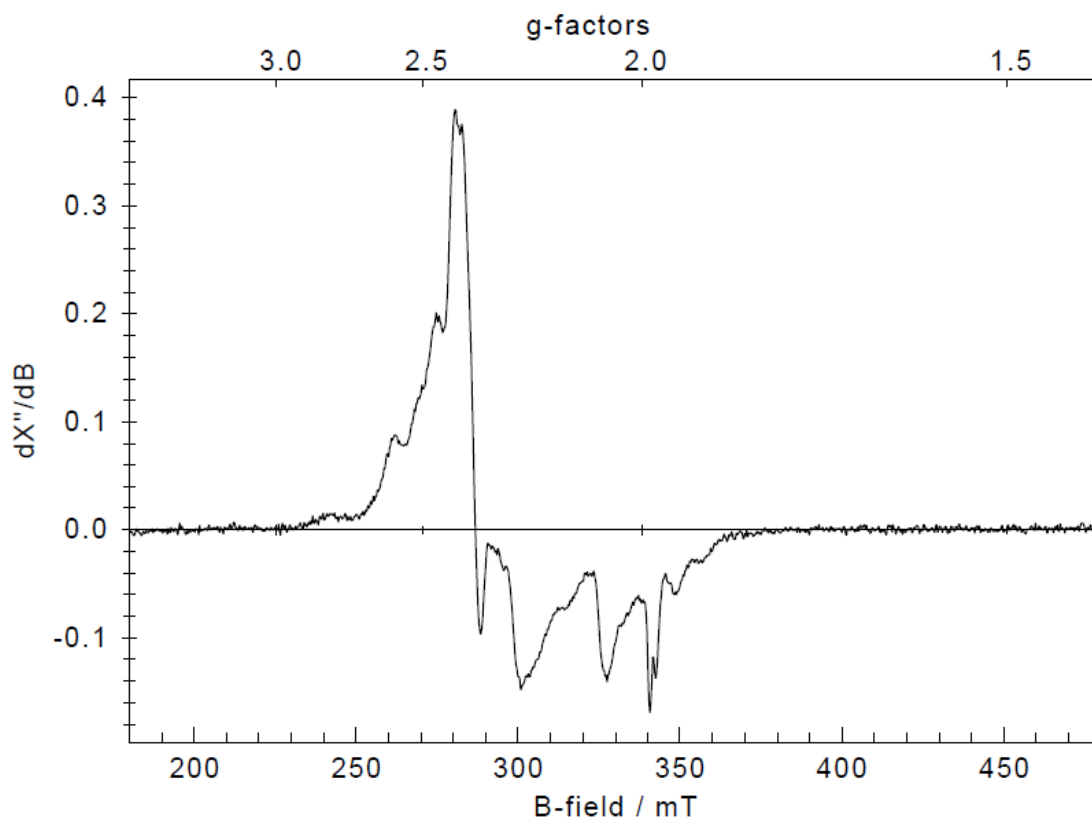


Abbildung 2.9: ESR-Spektrum von **6b** und **7a** in wässriger Lösung

Das ESR-Spektrum in Abbildung 2.9 zeigt ebenso wie das in Kap. 4.1.3.4 diskutierte Spektrum des *cis*-Isomers, dass sich eine oder mehrere paramagnetische Spezies in Lösung befinden. Auch im vorliegenden Fall wird keine regelmäßige Feinstruktur beobachtet. Es ist davon auszugehen, dass in Einklang mit den Ergebnissen der Interpretation der Massenspektren von Diaquaspezies von **6a** (Kap. 4.2.3.2) strukturell eng verwandte Verbindungen mit teilweise oxidierten Platinzentren vorliegen. Ungepaarte Spins von Pt(III)-Ionen liegen über eine aus den vorliegenden Daten nicht genau bestimmbare Anzahl an Platinzentren delokalisiert vor.

4.2.3.4 Versuche zur Isolierung des Pt(II) Kopf-Schwanz-Dimers

Wie im Kapitel 4.1.3.5 für das *cis*-Isomer **1a** bereits diskutiert wurde, gibt es eine Vielzahl an theoretisch denkbaren Möglichkeiten, den Pt(II)-Kopf-Schwanz-Dimer zu isolieren. Alle dort bereits vorgestellten Überlegungen gelten in gleicher Weise für die *trans*-Verbindung **6a**. Obwohl es in der Vergangenheit bereits gelungen ist, ausgehend von der Verbindung *trans*-[Pt(NH₃)(H₂O)₂(1-MeC-N3)]²⁺ **6b** einen Diplatin(III)-Dimer mit zusätzlich axial- und equatorial chelatisierenden Aminosäuren zu erhalten und zu charakterisieren,^[13] sind bisher alle Ansätze fehlgeschlagen, den Dimer als [Pt(II)]₂-Komplex zu kristallisieren. Auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist es nicht gelungen, den Kopf-Schwanz-Dimer als Di-aqua-spezies oder Halogenido-spezies zu isolieren. Bei der Umsetzung mit Bromid entsteht zunächst ein nicht näher charakterisierbares Gemisch von Dimeren und Monomeren mit Bromidoliganden. Löslichkeitsunterschiede der entstehenden Spezies sind für eine Trennung der einzelnen Spezies zu gering. Lässt man die Lösung jedoch längere Zeit bei Raumtemperatur stehen, können Kristalle des Monomers *trans*-PtBr₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6c** isoliert und charakterisiert werden:

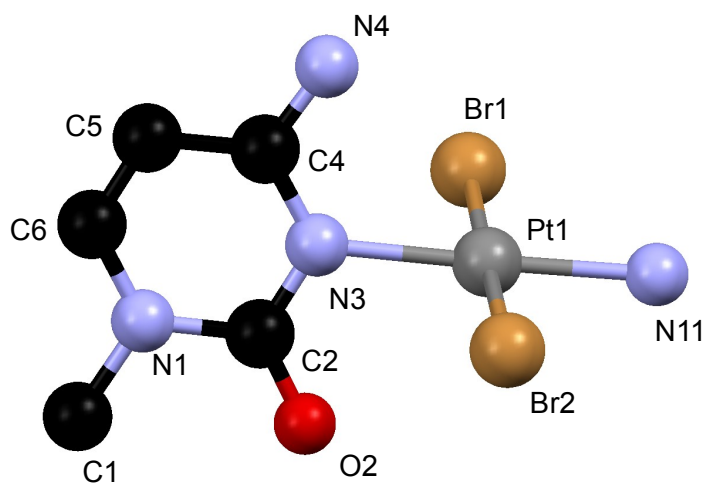


Abbildung 2.10: Kristallstruktur der Verbindung *trans*-PtBr₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6c**

Tabelle 2.3: Kristalldaten und ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel von **6c**

Kristalldaten von	<i>trans</i> -PtBr ₂ (NH ₃)(1-MeC-N3) 6c
Raumgruppe	<i>P</i> 21/ <i>c</i> (monoklin)
a (Å)	6.7429(8)
b (Å)	20.218(2)
c (Å)	8.632(1)
α (°)	90
β (°)	110.21(1)
γ (°)	90
Z	4
V (Å ³)	1104.3(2)
Bindungslängen [Å]	
Pt1-N11	2.082(7)
Pt1-N3	2.095(7)
Pt1-Br2	2.467(1)
Pt1-Br1	2.485(1)
C2-O2	1.239(9)
C4-N4	1.281(9)
Bindungswinkel [°]	
N11-Pt1-N3	178.0(3)
N11-Pt1-Br2	86.0(2)
N3-Pt1-Br2	93.4(2)
N11-Pt1-Br1	93.6(2)
N3-Pt1-Br1	87.0(2)
Br2-Pt1-Br1	178.88(4)
C2-N3-C4	119.8(7)
C2-N3-Pt1	115.7(6)
C4-N3-Pt1	124.5(6)
N4-C4-N3	116.2(8)
C2-N3-C4	119.8(7)

Die in Tabelle 4 angegebenen Bindungslängen und -winkel liegen alle in einem normalen Bereich für mononucleare Pt(II)-Verbindungen mit über N3-koodinierten 1-MeC-Liganden.^[37] Die Bindungslänge der Pt-Br1 bzw. Pt-Br2-Bindung liegt erwartungsgemäß zwischen der der Pt-Cl- bzw. Pt-I-Bindungen in *trans*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6d**^[132] und *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a**. Der 1-MeC-Ligand bildet mit der Platinkoordinationsebene einen Winkel von 74,9° aus. Ausgehend von einer Formeleinheit *trans*-[PtBr₂(NH₃)(1-MeC-N3)] werden zwei intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen beobachtet: eine von der exocyclischen O2-Funktion zu einem Proton des Amminliganden N11 mit einer Länge von 2,996 Å, sowie eine zweite von 3,033 Å Länge zwischen O2 und einem Proton an N4. Ausgehend von diesen Wasserstoffbrücken, bilden die Moleküle im Festkörper kettenförmige Strukturen aus, wie in Abbildung 2.11 gezeigt ist:

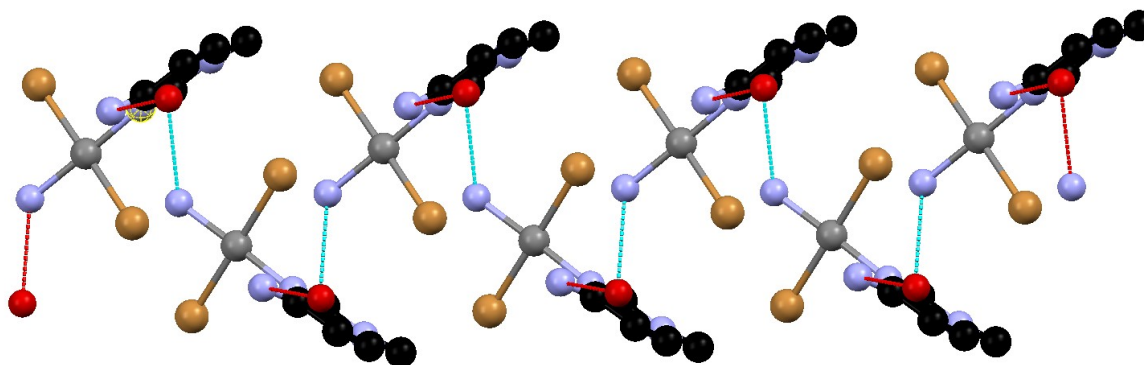


Abbildung 2.11 : Anordnung von **6c** im Festkörper

Abbildung 2.11 zeigt die Wasserstoffbrücken zwischen Einheiten von Verbindung **6c** im Festkörper. Die 1-Methylcytosinliganden sind hierbei innerhalb einer Strangseite parallel angeordnet. Die in Abbildung 4 ober- und unterhalb der Platinzentren liegenden 1-MeC-Liganden bilden einen Winkel von 69,03° aus. Die Platinkoordinationsebenen sind innerhalb eines Stranges parallel. Zwischen den Strängen schließen sie einen Winkel von ca. 9,6° ein. Weitere Kontakte über Wasserstoffbrückenbindungen werden nur in x- und y-Richtung ausgebildet. Es gibt keine Kontakte in z-Richtung.

4.2.4 Zusammenfassung

Im vorliegenden Kapitel dieser Arbeit ist es zunächst gelungen, die Verbindung *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a** sowie die entsprechende Bromidospezies *trans*-PtBr₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6c** erstmals röntgenkristallographisch zu charakterisieren. Des Weiteren wurde das Assoziationsverhalten der entsprechenden Diaquaspezies durch Massenspektrometrie in der Gasphase eingehend untersucht. Hierbei zeigt sich, dass die ¹H-NMR-Spektren in Lösung nur einen Teil der möglichen Assoziationsprozesse widerspiegeln. Im Gegensatz zu den massenspektrometrischen Untersuchungen der Aquaspezies des *cis*-Isomers konnten keine größeren polynuclearen Spezies nachgewiesen werden. Die nachgewiesenen dinuclearen Einheiten zeigten jedoch eine vielfältige Redoxchemie die zur Bildung gemischtvalenter Spezies führt. Diese Beobachtungen stehen in Einklang mit den aufgenommenen ESR-Spektren, welche darauf hinweisen, dass sich strukturell verwandte Komplexe in unterschiedlichen Oxidationsstufen auch in Lösung bilden. UV-Vis-Spektren deuten im zeitlichen Verlauf auf eine Zunahme von oxidierten und somit farbigen Spezies hin. Auch im Massenspektrum zeigt sich bei gealterten Proben eine starke Tendenz zur Neubildung von Peaks, welche partiell oxidierten Spezies zuzuordnen ist.

4.3 Die Verbindung $cis\text{-}[\text{PtI}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3})]\text{I}$

Um im folgenden Kapitel 4.4 das Wanderungsverhalten von 1-Methylcytosinliganden in Abhängigkeit ihrer benachbart koordinierten Liganden zu untersuchen, werden im Rahmen dieser Arbeit die Synthese und kristallographische Charakterisierung von Modellsubstanzen vorgestellt, die zu diesem Zweck eingesetzt werden sollen. Es soll untersucht werden, ob die Größe („Härte“) eines *cis*-ständigen Halogenidoliganden das $N3 \rightarrow N4$ -Wanderungsverhalten des 1-MeC-Liganden beeinflusst. Zudem soll verglichen werden, welchen Effekt die Anzahl von benachbarten Halogenidoliganden auf die Ausbeuten der Wanderungsprodukte hat. Auf weitere Aspekte der Auswahl der Modellverbindungen wird in Kapitel 4.4 eingegangen. In diesem Kapitel soll nun zunächst das Kation $cis\text{-}[\text{PtI}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3})]^+$ **8** mit unterschiedlichen Gegenionen beschrieben werden.

4.3.1 Kristallstruktur von $cis\text{-}[\text{PtI}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3})]\text{I}$ **8A**

Durch Umsetzung von $cis\text{-}[\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3})]\text{Cl}$ **9** mit zwei Äquivalenten KI in H_2O bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ für 3 h und anschließende Lagerung der konzentrierten Lösung bei $4\text{ }^\circ\text{C}$ können nach 24 h farblose Nadeln von $cis\text{-}[\text{PtI}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3})]\text{I}$ **8A** isoliert und röntgenkristallographisch charakterisiert werden.

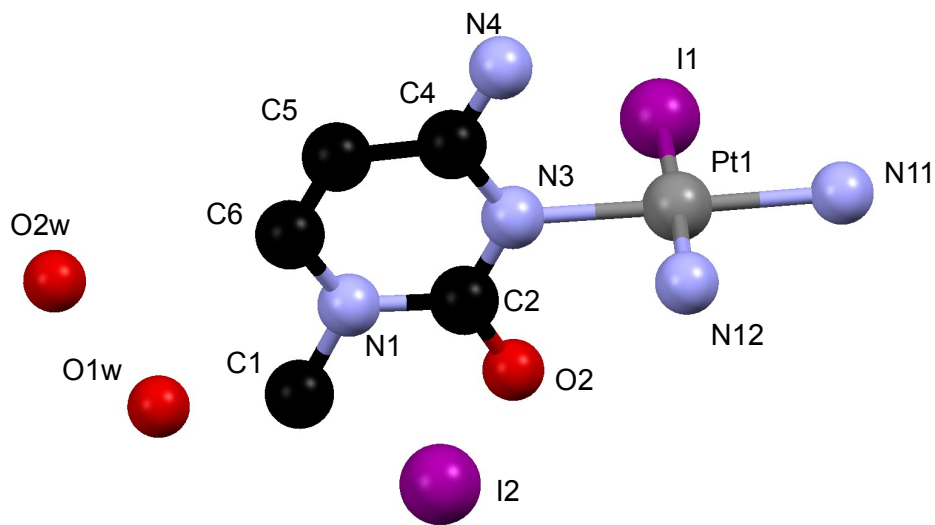


Abbildung 3.1: Kristallstruktur von *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)]I · 2H₂O **8A**

Tabelle 3.1: Kristalldaten und ausgewählte Bindungslängen und -winkel von *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)]I · 2H₂O **8A**

Kristalldaten von	<i>cis</i> -[PtI(NH ₃) ₂ (1-MeC-N3)]I · 2H ₂ O 8A
Raumgruppe	<i>Pna</i> 2 ₁ (orthorhombisch)
a (Å)	22.4661(13)
b (Å)	10.5461(6)
c (Å)	6.1992(3)
Z	4
V (Å ³)	1468.77(14)

Bindungslängen	[Å]
Pt1-N3	2.011(8)
Pt1-N11	2.019(7)
Pt1-N12	2.071(9)
Pt1-I1	2.5631(9)
C2-O2	1.211(13)
C2-N3	1.369(14)
N3-C4	1.353(12)
C4-N4	1.290(13)
C4-C5	1.410(13)

Bindungswinkel	[°]
N3-Pt1-N11	179.2(3)
N3-Pt1-N12	89.1(3)
N11-Pt1-N12	91.4(4)
N3-Pt1-I1	89.4(2)
N11-Pt1-I1	90.1(2)
N12-Pt1-I1	177.8(3)
C4-N3-C2	121.0(9)
C4-N3-Pt1	121.7(7)
C2-N3-Pt1	117.3(7)
N4-C4-N3	119.2(9)
N3- C4- C5	119.5(1)

Die in Tabelle 3.1 angegebenen Bindungslängen und -winkel liegen allesamt in einem für Pt-Nucleobasekomplexe des 1-Methylcytosins typischen Bereich.^[37] Es werden keine besonderen Abweichungen beobachtet.

Durch die zwei kokristallisierten Moleküle Wasser ist die Verbindung im Festkörper in der Lage, eine Vielzahl von Wasserstoffbrücken auszubilden. So werden innerhalb und ausgehend von einer Formeleinheit 10 Wasserstoffbrücken gebildet, wie Abbildung 3.2 zeigt:

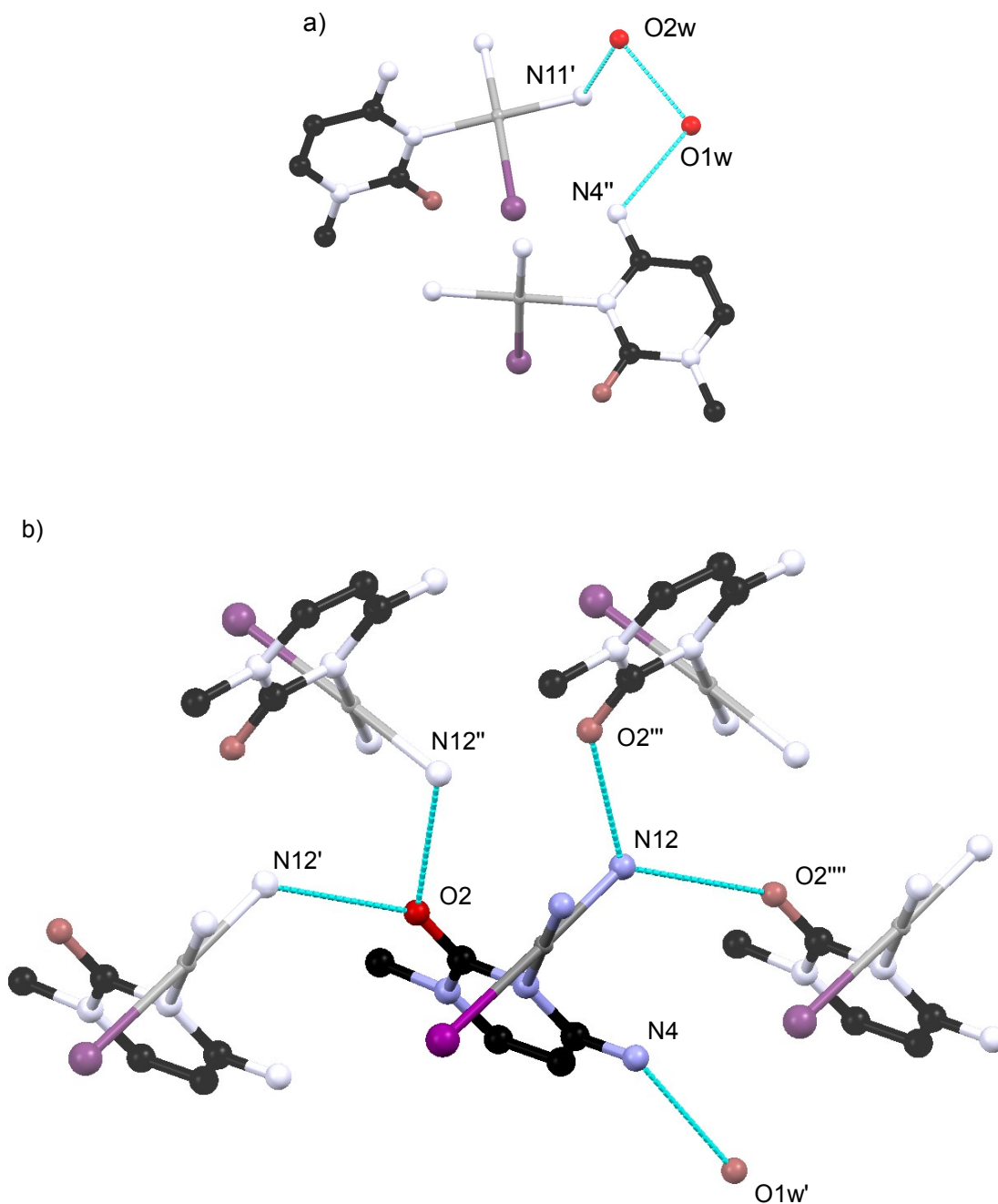


Abbildung 3.2: Übersicht über die Wasserstoffbrücken, welche ausgehend von einer Einheit *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N₃)]I · 2H₂O **8A** im Festkörper ausgebildet werden. a) Wasserstoffbrücken ausgehend von zwei Molekülen Kristallwasser in der asymmetrischen Einheit, b) Wasserstoffbrücken ausgehend vom Kation **8**

Abb. 3.2 a) zeigt, dass die beiden kristallisierten Wassermoleküle eine 2,681 Å lange Wasserstoffbrücke untereinander ausbilden. Zudem wird eine 3,047 Å lange Brücke zwischen OW2 zu einem Proton eines Amminliganden N11' beobachtet, sowie zwischen OW1 und einem N4''-gebundenen Proton eine 2,862 Å lange H-Brücke.

Wie in Abbildung 3.2 b) zu erkennen ist, werden von *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)]⁺ **8** mehrere Wasserstoffbrücken zu anderen Kationen beobachtet. Die exocyclische Carbonylfunktion bildet zwei Wasserstoffbrücken mit einer Länge von 3,030 Å und 3,01 Å zu den Protonen zweier Amminliganden N12' und N12'' benachbarter Kationen aus. Alle diese Wasserstoffbrücken tragen zur Bildung von Zickzack-Ketten bei:

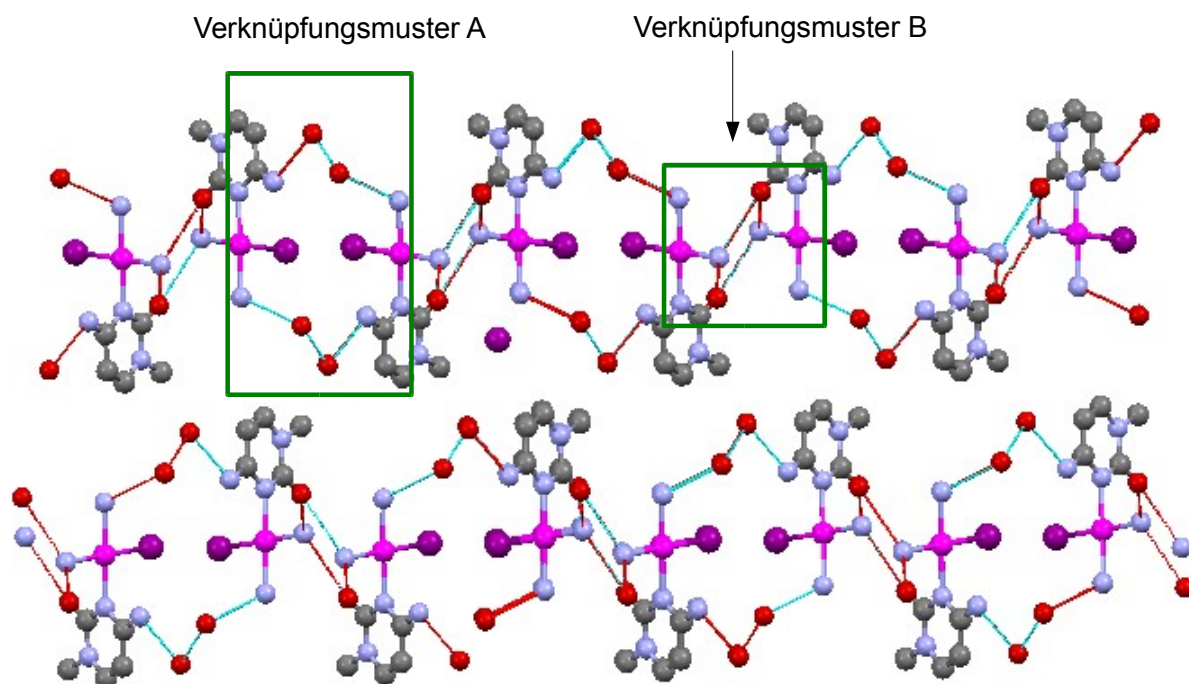


Abbildung 3.3: Räumliche Anordnung der Verbindung **8A** im Festkörper

Abbildung 3.3 zeigt, dass sich aufgrund der Wasserstoffbrücken parallele Stränge von Kationen der Verbindung **8A** ausbilden. Die quadratisch planaren Platinkoordinationsebenen bilden innerhalb einen Winkel von ca. 86° aus. Ihr Abstand zueinander beträgt ca. 6,85 Å.

Die innerhalb einer Kette alternierend angeordneten 1-MeC-Liganden stehen in einem Winkel von 87,85° zueinander. Verantwortlich hierfür sind die beiden in Abbildung 4 markierten, immer wiederkehrenden Verknüpfungsmuster innerhalb einer polymeren Kette. Hierbei sind in Muster A jeweils zwei Kationen der Verbindung über insgesamt vier Wassermoleküle und die damit bereits beschriebenen Wasserstoffbrücken miteinander verknüpft. Im zweiten auftretenden Verknüpfungsmuster sind zwei kationische Einheiten

direkt über wechselseitige Wasserstoffbrücken der O2-Carbonylfunktion des koordinierten 1-MeC-Liganden und eines Amminliganden miteinander verbunden.

Das Kation **8** selbst zeigt keine besonderen Auffälligkeiten. Die Koordinationsgeometrie des Platinzentrums ist, wie zu erwarten, quadratisch planar und aufgrund der sterisch wenig anspruchsvollen Liganden kaum verzerrt. Der 1-MeC-Ligand steht nicht senkrecht zur Platinkoordinationsebene, sondern bildet einen Diederwinkel von ca. 78° aus. Die Bindungslängen und -winkel liegen in guter Übereinstimmung zu denen der strukturell ähnlichen Verbindung *cis*-[PtCl(NH₃)₂(1-MeC-N3)]Cl **5a**.^[38] Der Platin-Iod-Bindungsabstand ist mit 2,56 Å minimal kürzer als die in Kapitel 4.2.2 beschriebenen Pt-I-Abstände in *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a**. Durch den *trans*-ständigen Amminliganden wird ein geringerer *trans*-Einfluss verursacht als durch einen *trans*-ständigen Iodidoliganden; somit ist die Bindung im vorliegenden Kation geringfügig kürzer.

4.3.2 Bildung von *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)]I aus *cis*-PtCl(NH₃)₂(1-MeC-N3)Cl: Zwischenstufen und Nebenprodukte

Wird die Umsetzung von *cis*-[PtCl(NH₃)₂(1-MeC-N3)]Cl mit nur einem Äquivalent KI durchgeführt, entsteht das Kation *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)]⁺ mit Cl⁻ als Gegenion. Einzelne Kristalle können als Nebenprodukt in sehr geringen Ausbeuten auch aus der Reaktionsmischung der in 4.3.1 beschriebenen Reaktion zum *cis*-[Pt(NH₃)₂(1-MeC-N3)]I **8A** erhalten werden.

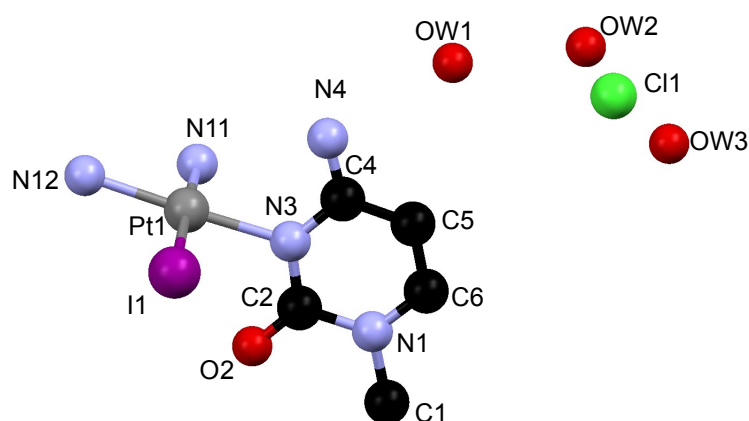


Abbildung 3.4: Kristallstruktur der Verbindung *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)]Cl · 3H₂O **8B**

Tabelle 3.2: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel von *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)]Cl · 3H₂O **8B**

Kristalldaten von	<i>cis</i> -[PtI(NH ₃) ₂ (1-MeC-N3)]Cl · 3H ₂ O 8B
Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁ (monoklin)
a (Å)	11.0762(10)
b (Å)	5.9816(5)
c (Å)	11.2480(9)
β (°)	95.470(8)
Z	2
V (Å ³)	741.82(11)

Bindungslängen	[Å]
Pt1-N11	2.023(18)
Pt1-N12	2.033(15)
Pt1-N3	2.043(15)
Pt1-I1	2.535(2)
C2-O2	1.23(2)
C2-N3	1.36(2)
N3 C4	1.32(2)
C4-N4	1.24(2)

Bindungswinkel	[°]
N11-Pt1-N12	91.4(7)
N11-Pt1-N3	90.1(6)
N12-Pt1-N3	176.5(8)
N11-Pt1-I1	177.8(5)
N12-Pt1-I1	89.8(5)
N3-Pt1-I1	88.8(4)
N3-C2-N1	114.1(17)
C4-N3-C2	124.6(16)
C4-N3-Pt1	122.1(12)
C2-N3-Pt1	113.3(13)
N3-C4-C5	119.8(17)

Die in Tabelle angegebenen Bindungslängen und -winkel für **8B** liegen in typischen Größenordnungen für *cis*-Diamminkomplexe des Platins mit N3-kordinerten 1-MeC-Liganden.^[37] Es werden keine besonderen Abweichungen beobachtet. Die quadratisch-planare Koordinationsgeometrie des Pt-Zentralatoms ist kaum verzerrt.

Aufgrund der drei in der Formeleinheit kokristallisierten Moleküle Wasser ergibt sich auch bei dieser Verbindung ein interessantes und vielfältiges Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster. Die H-Brücken ausgehend von einer Formeleinheit zeigen sich wie folgt:

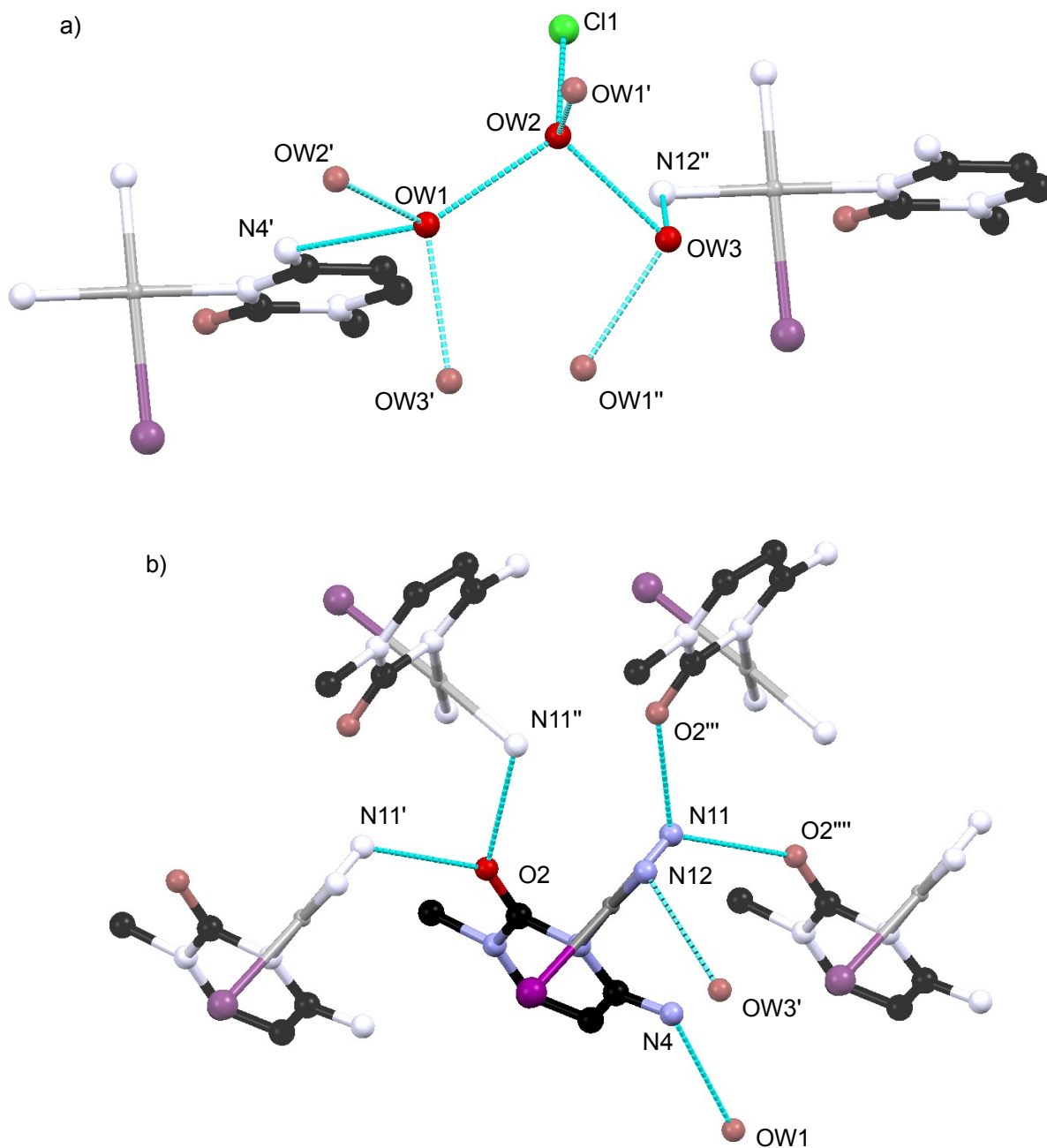


Abbildung 3.5: Übersicht über die Wasserstoffbrücken, welche ausgehend von einer Einheit $cis\text{-[PtCl(NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3)]} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **8B** im Festkörper ausgebildet werden. a) Wasserstoffbrücken ausgehend von drei Molekülen Kristallwasser in der asymmetrischen Einheit, b) Wasserstoffbrücken ausgehend vom Kation **8**

Wie Abbildung 3.5 darstellt, ergeben sich allein 13 Wasserstoffbrücken ausgehend und innerhalb einer Einheit von $cis\text{-[PtI(NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3)]Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **8B**. Ihre Längen sind in Tabelle 4 wiedergegeben:

Tabelle 3.3: Länge der in Abbildung 3.5 dargestellten Wasserstoffbrücken ausgehend von einer Formeleinheit *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)]Cl · 3H₂O **8b**

Wasserstoffbrücke zwischen	Länge [Å]
N11-O2'''	2,904
N11-O2''''	2,910
N12-OW3'	2,983
O2-N11'	2,904
O2-N11''	2,901
OW1-OW3'	2,654
OW1-OW2'	2,697
OW1-OW2	2,771
OW2-Cl1	3,079
OW2-OW3	2,703

Hierbei wird ein Großteil der H-Brücken zwischen Wassermolekülen ausgebildet. Betrachtet man die Anordnung im Kristall, so sieht man, dass die Wassermoleküle sich im Feststoff in Kanälen zwischen den Kationen von *cis*-[Pt(NH₃)₂(1-MeC-N3)(I)]⁺ und den Chloridgegenionen angeordnet sind:

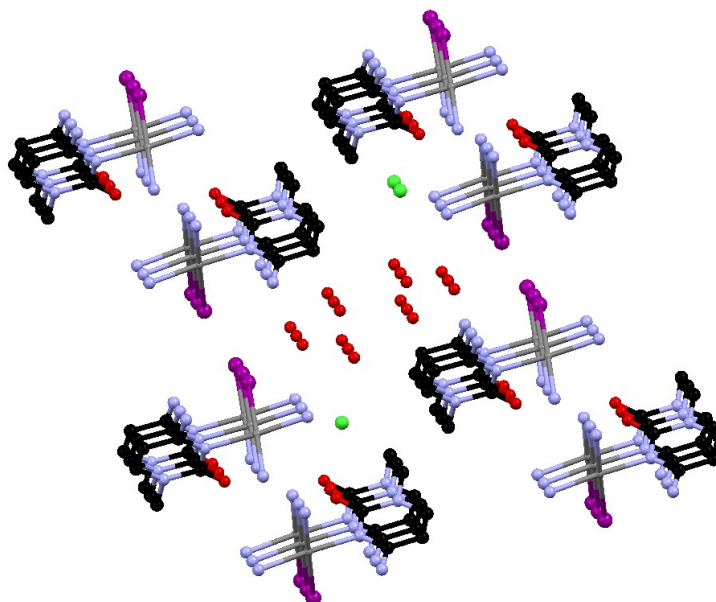


Abbildung 3.6: Lage der Kanäle mit kokristallisierten Wassermolekülen im Kristall von *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)]Cl · 3H₂O

Dreht man die Abbildung 3.6 um 90° entlang der y-Achse, und betrachtet nur die Anordnung der Wassermoleküle, ergibt sich folgendes Bild:

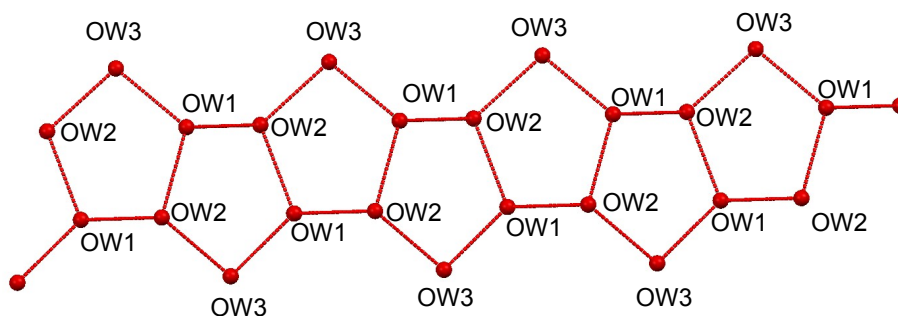


Abbildung 3.7: Struktur der im Feststoff mit $cis\text{-[PtI(NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3)]Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **8B** kokristallisierten Wassermoleküle

Wie Abbildung 3.7 zeigt, bilden die Wassermoleküle via H-Brücken fünfgliedrige Ringe in denen zwischen den einzelnen Molekülen Wasserstoffbrücken ausgebildet werden. Die Längen der H-Brücken liegen zwischen 2,6 und 2,7 Å.

Das Kation $cis\text{-[PtI(NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3)]}^+$ **8** zeigt erwartungsgemäß mit Chlorid als Gegenion ähnliche Bindungslängen und -winkel wie es auch in **8A** der Fall ist.

Ein generelles Problem der Umsetzung von $cis\text{-[PtCl(NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3)]Cl}$ mit KI liegt in der Reaktion zum schwerlöslichen $trans\text{-PtI}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$. Bereits bei einer Reaktionszeit von nur 3 h und einer Reaktionstemperatur von 40 °C bilden sich erste Niederschläge der $trans$ -Diodidverbindung. Wird die Reaktionstemperatur niedriger gewählt, sind die Ausbeuten von $cis\text{-[PtI(NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3)]}^+$ **8** zu gering, das Nebenprodukt $trans\text{-PtI}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **6a** bildet sich jedoch trotzdem. Aus einer Umsetzung mit niedriger Temperatur konnten die bereits beschriebenen Kristalle von $trans\text{-PtI}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **6a** gewonnen werden. Wird nach 24 h eine Fraktion von $cis\text{-[Pt(NH}_3)_2(1\text{-MeC(I))I]}$ isoliert, so sind nachfolgende Fraktionen immer mit **6a** verunreinigt. Eine Umkristallisation kommt hierbei nicht in Frage, da sich auch hier $trans\text{-PtI}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **6a** bildet.

4.3.3 Austausch des Gegenions: Kristallstruktur von *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)]NO₃

Um für die in Kapitel 4.4 detailliert diskutierte *N3* → *N4*-Wanderung ausgehend von mehreren Ausgangsverbindungen vergleichen zu können, ist es naheliegend, einen Austausch des Gegenions von *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)]⁺ **8** vorzunehmen. Hierbei fällt die Wahl des neuen Gegenions auf das Nitration, NO₃⁻. Während Iodid als Gegenion in Lösung als koordinierendes Anion fungieren kann, ist das Nitration unter den gewählten Bedingungen nicht koordinierend.

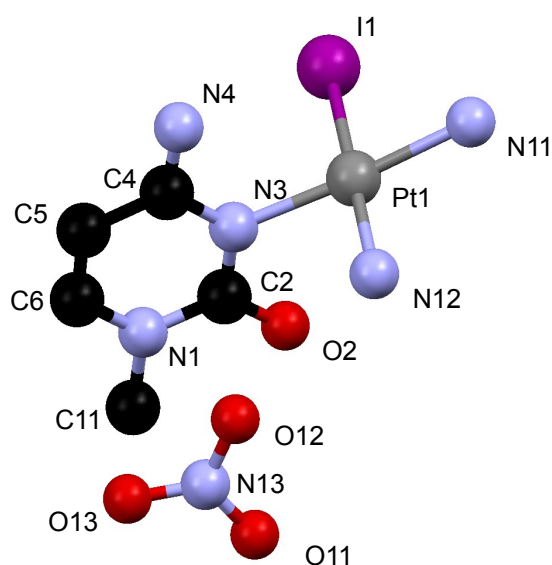


Abbildung 3.8: Kristallstruktur der Verbindung *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)](NO₃) **8C**

Tabelle 3.4: Kristalldaten und ausgewählte Bindungslängen und -winkel von *cis*-[Pt(NH₃)₂(1-MeC)](NO₃) **8C**

Kristalldaten von	<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ (1-MeC)](NO ₃) 8C
Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (monoklin)
a (Å)	8.4738(5)
b (Å)	6.9400(5)
c (Å)	21.4899(13)
β (°)	91.314(6)
Z	4
V (Å ³)	1263.45(14)
Bindungslängen	[Å]
Pt1-N3	2.028(8)
Pt1-N11	2.055(7)
Pt1-N12	2.072(9)
Pt1-I1	2.5696(10)
C2-O2	1.211(12)
C2-N3	1.413(13)
N3-C4	1.349(13)
C4-N4	1.285(12)
N10-O11	1.216(11)
N10-O13	1.233(10)
N10-O12	1.257(10)

Bindungswinkel [°]	
N3-Pt1-N11	174.4(3)
N3-Pt1-N12	88.8(3)
N11-Pt1-N12	90.6(3)
N3-Pt1-I1	90.2(3)
N11-Pt1-I1	90.8(3)
N12-Pt1-I1	176.6(2)
C4-N3-C2	123.0(9)
C4-N3-Pt1	120.0(7)
C2-N3-Pt1	117.0(7)
N3-C4-C5	118.6(10)
O11-N10-O13	119.8(10)
O11-N10-O12	118.9(9)
O13-N10-O12	121.3(9)

Die im Kristall von **8C** beobachteten Bindungslängen und -winkel zeigen keine besonderen Abweichungen.^[37] Sie liegen alle in für Pt-Nucleobase-Komplexe typischen Größenordnungen.

Auch in der Verbindung *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)](NO₃) **8C** werden sowohl vom Kation als auch vom Nitrat-Gegenion Wasserstoffbrücken ausgebildet. Ihre Längen sind in Tabelle 3.5 wiedergegeben:

Tabelle 3.5: Länge der Wasserstoffbrücken im Kristall von *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)](NO₃) **8C**

Verknüpfung	Länge [Å]
O12-N11'	3,054
O13-N4'	3,010
O13-N4'	2,875
O13-O13'	2,939
O2-N11	2,958
O2-N12	2,982

4.3.4 Verhalten in Lösung

Löst man die Verbindung *cis*-[Pt(NH₃)₂(1-MeC-N3)](NO₃) **8C** in D₂O, so stellt sich ein pD-Wert von ca. 6 ein. Das direkt aufgenommene ¹H-NMR-Spektrum ist in Abbildung 3.9 a) gezeigt:

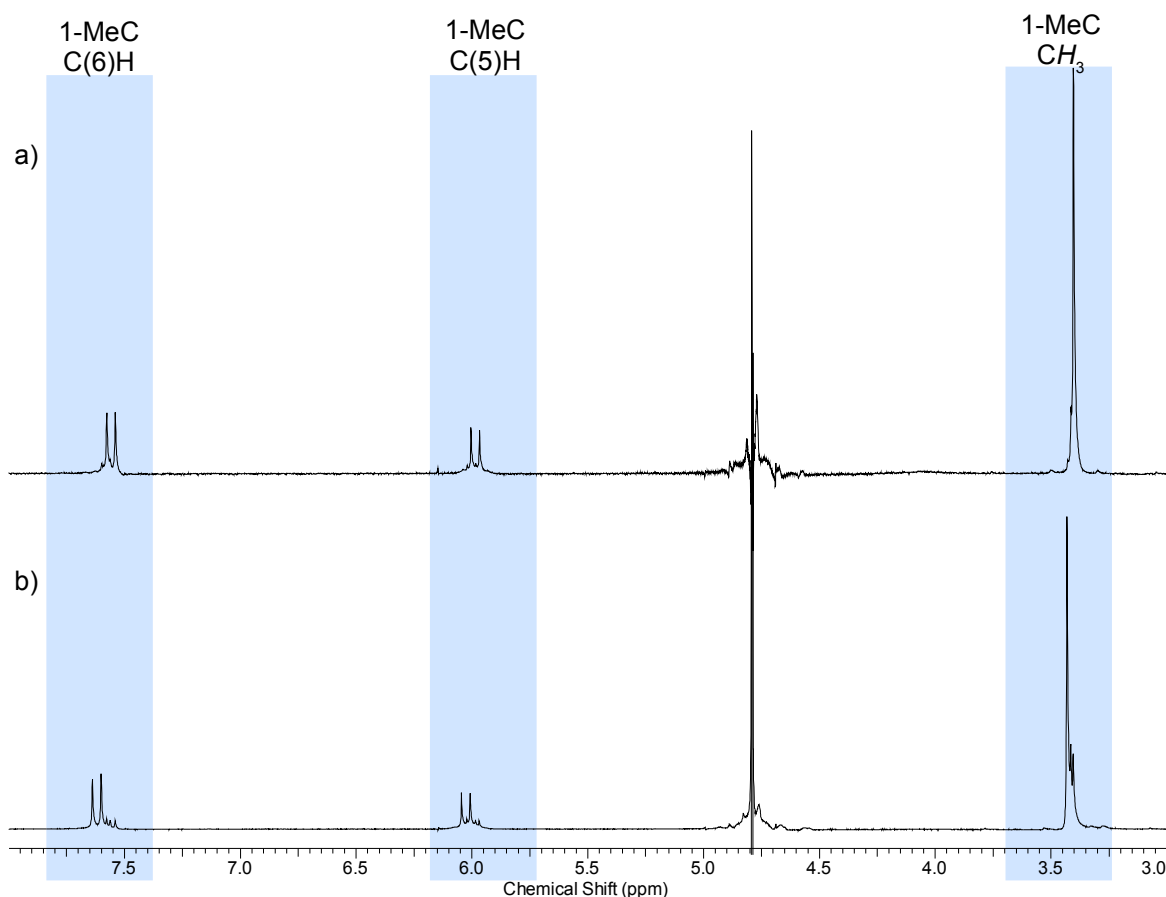


Abbildung 3.9: a) ¹H-NMR-Spektrum von *cis*-[Pt(NH₃)₂(1-MeC-N3)]NO₃ **8C** in D₂O, direkt gemessen, pD 6; aufgenommen bei 200 MHz; b) ¹H-NMR-Spektrum nach der Umsetzung von *cis*-[Pt(NH₃)₂(1-MeC-N3)]NO₃ **8C** mit 1 eq. AgNO₃ nach 24 h bei RT in D₂O

Abbildung 3.9 zeigt das ¹NMR-Spektrum von **8C** vor und nach Umsetzung mit AgNO₃ um zu klären, ob der Iodidoligand in **8C** einer schnellen Solvolyse durch D₂O unterliegt. Es zeigt sich, dass sich die chemischen Verschiebungen der Resonanzen von **8C** vor und nach Umsetzung mit AgNO₃ unterscheiden. Die Signale der heteroaromatischen Ringprotonen erfahren durch die Abstraktion des Halogenidoliganden bei Bildung der Aquaspezies **8D** eine Verschiebung zu tiefem Feld. Daraus folgt, dass der Iodidoligand der Verbindung *cis*-[Pt(NH₃)₂(1-MeC-N3)]NO₃ **8C** keiner sofortigen Hydrolyse durch D₂O unterliegt. Er verbleibt gebunden am Kation.

Tabelle 3.6: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der ^1H -NMR-Signale von $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-}N3)]^+$ und $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})(1\text{-MeC-}N3)]^{2+}$ in D_2O , aufgenommen bei 200 MHz

Signal	$\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-}N3)]^+ \mathbf{8C}$	$\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})(1\text{-MeC-}N3)]^{2+} \mathbf{8D}$
C(6)H	7,56 ppm $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H})=7,4 \text{ Hz}$	7,62 ppm $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H})=7,3 \text{ Hz}$
C(5)H	5,98 ppm $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H})=7,4 \text{ Hz}$	6,03 ppm $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H})=7,3 \text{ Hz}$
N(1)- CH_3	3,40 ppm	3,43 ppm

Lässt man eine wässrige Probe von $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC})(\text{H}_2\text{O})]^{2+} \mathbf{8D}$ bei Raumtemperatur altern, zeigen sich im ^1H -NMR-Spektrum der Lösung erste Resonanzen des Kopf-Schwanz-Dimers $\text{cis-}[\{\text{Pt}(1\text{-MeC-}N3, N4)(\text{NH}_3)_2\}_2]^{2+}$.^[52] Der pH-Wert der Lösung sinkt hierbei von anfänglich pH 3,2 auf pH 2,8 nach 48 h. Bei der Dimerbildung wird ein Proton der N4-Aminofunktion des 1-MeC-Liganden abgespalten, der pH sinkt.

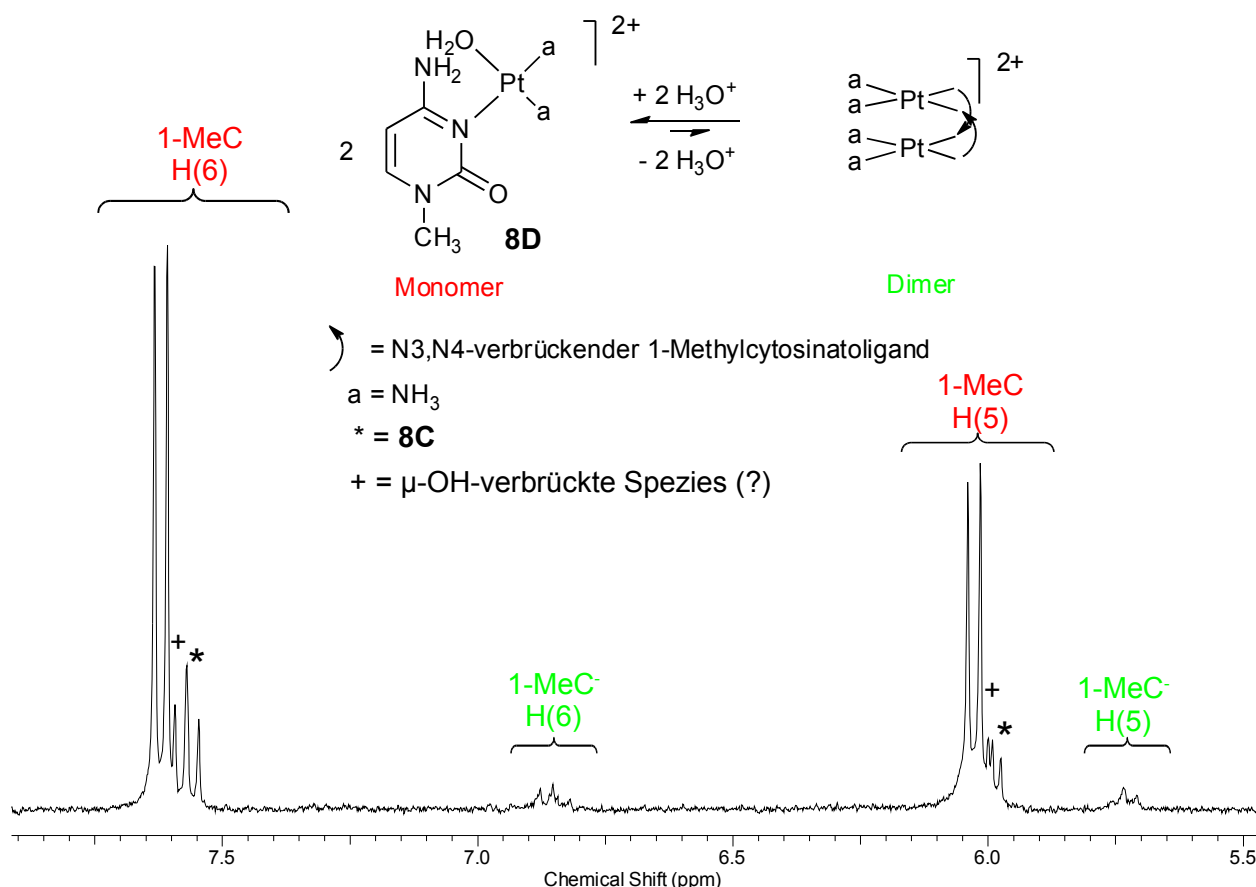


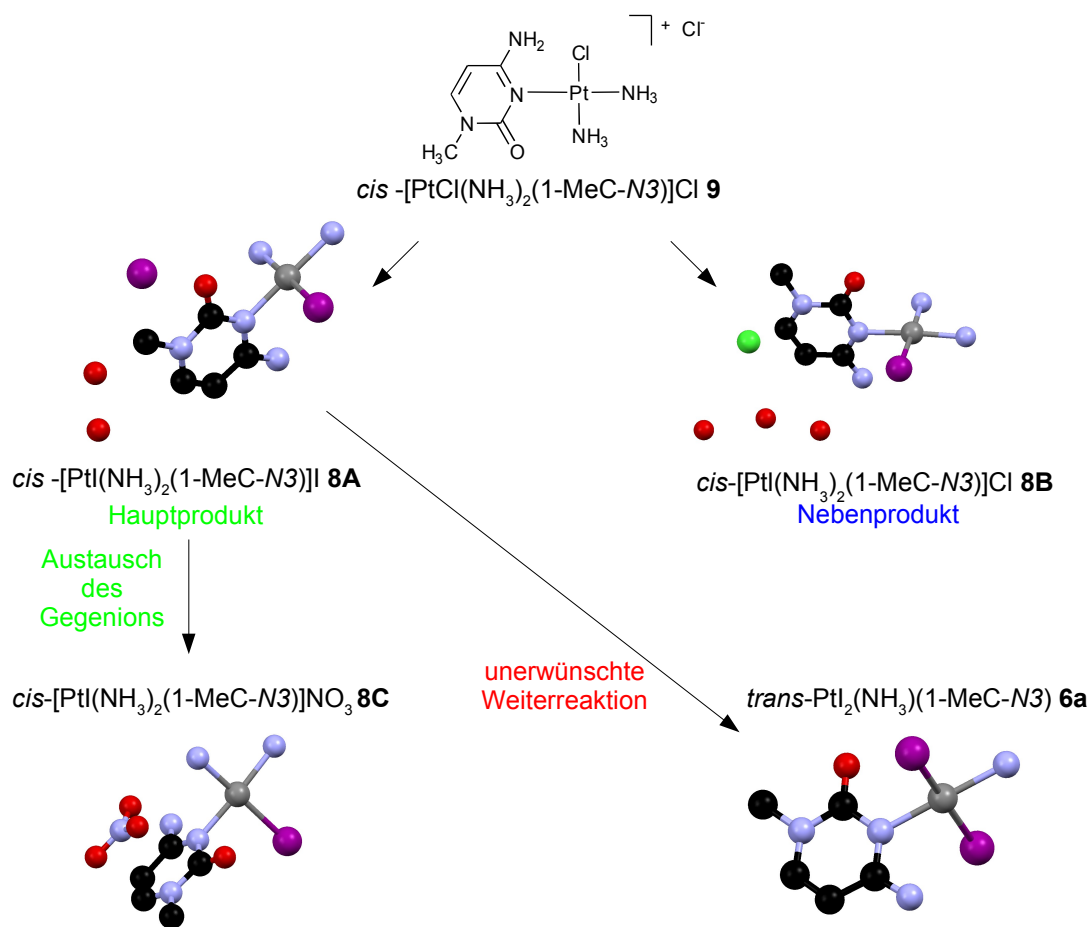
Abbildung 3.10: ^1H -NMR-Spektrum einer gealterten Probe (48 h) von $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})(1\text{-MeC-}N3)]^{2+} \mathbf{8D}$ in D_2O , aufgenommen bei 300 MHz, pD 2,8, Ausschnitt des Verschiebungsbereichs der heteroaromatischen Ringprotonen

Wie Abbildung 3.10 zeigt, wird der Dimer nur in geringen Ausbeuten gebildet: nach 48 h beträgt sein Anteil in Lösung etwa 10 %. Auch im weiteren zeitlichen Verlauf nimmt der Anteil nicht signifikant zu. Ein Literaturvergleich zeigt, dass der Dimer auch in vorherigen Untersuchungen nur in geringen Ausbeuten gebildet wird, somit ist die geringe Konzentration im vorliegenden Fall nicht ungewöhnlich.^[52]

Im Verschiebungsbereich der H6- und H5-Ringprotonen (Abb. 3.10) des Monomers werden nicht nur die Signale der aquatisierten Spezies $cis\text{-[Pt(NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})(1\text{-MeC-N3)]}^{2+}$ **8D** detektiert, sondern auch solche, die $cis\text{-[PtI(NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3)]}^{2+}$ **8C** zuzuordnen sind. Zusätzliche Signalsets in diesem Bereich, die in sehr geringen Anteilen beobachtet werden, könnten durch die Bildung von $\mu\text{-OH}$ -verbrückten Spezies^[52] verursacht werden. Die Entstehung solcher OH-verbrückten Spezies bei einem pH von ca. 6 ist bekannt. Der pH-Wert der Lösung liegt zu Beginn in diesem Bereich und sinkt im Verlauf vergleichsweise langsam ab: während z. B. bei der Umsetzung der Verbindung $trans\text{-PtI}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ mit Silbersalzen, bei der sich ebenfalls Kopf-Schwanz-Dimere bilden der pH innerhalb der ersten 24 Stunden Reaktionszeit direkt auf einen Wert von 1,9 absinkt, verändert er sich im vorliegenden Fall nur auf ca. 3,2. Somit könnten sich zu Beginn der Umsetzung OH-verbrückte Spezies bilden, die in einem Bereich von pH 3 durchaus in Lösung stabil bleiben.

4.3.5 Zusammenfassung

Im vorliegenden Kapitel 4.3 der Arbeit sind Verbindungen gezeigt, welche sich ausgehend von $cis\text{-[PtCl(NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3)]Cl}$ bei einer Umsetzung mit KI im wässrigen Medium bilden. Die Verbindungen werden vorgestellt, da sie Ausgangssubstanzen zur Untersuchung der $N3 \rightarrow N4$ -Wanderung von koordinierten 1-Methylcytosinliganden darstellen.



Schema 3.1: Produkte, welche durch Austausch von Chloridoliganden und Gegenionen aus $cis\text{-[PtCl(NH}_3)_2(1\text{-MeC-N}_3)]\text{Cl } \mathbf{5a}$ erhalten und charakterisiert werden konnten

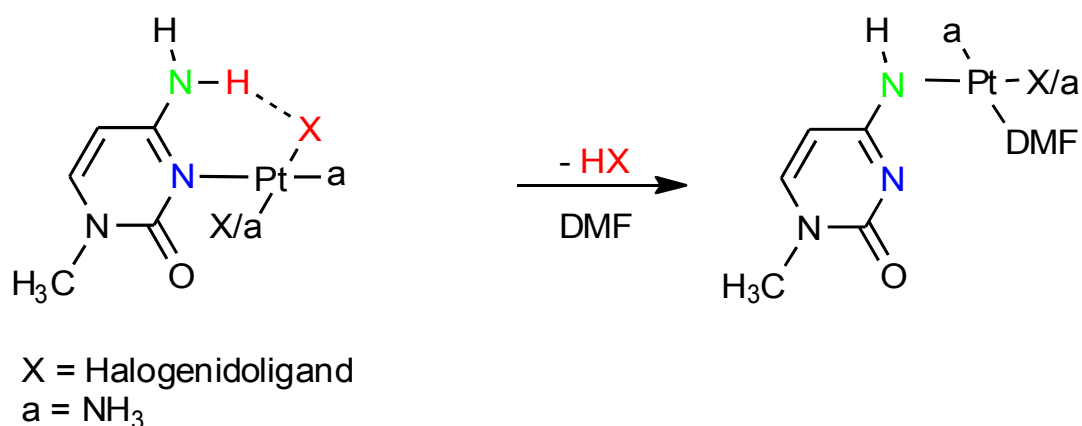
Die Verbindungen sind alle röntgenkristallographisch charakterisiert. Insbesondere die Komplexe **8A** und **8B** zeigen aufgrund der kokristallisierten Wassermoleküle ein interessantes Wasserstoffbrückenbindungsmuster im Festkörper.

4.4 N3 → N4-Wanderung von Pt(II) an 1-MeC in DMF im Basischen

4.4.1 Einführung

Die Möglichkeit der Metallwanderung einer N3-kordinierten Spezies von 1-Methylcytosin-Platinkomplexen zu einer N4-gebundenen Form stellt einen wichtigen Aspekt der Chemie solcher Verbindungen in Lösung dar und soll deshalb im Folgenden genauer betrachtet werden. So wurden etwa von P. J. Sanz Miguel Komplexe der Zusammensetzung *trans*-Pt(1-MeC-N3)(1-MeC-N4)X₂ (mit X = Cl⁻, I⁻) isoliert, die sowohl N3- als auch N4-gebundenes 1-MeC enthalten.^[145] Kenntnisse zur Bildung des N4-Produkts liegen noch immer nicht vor.

Von Interesse ist in diesem Zusammenhang eine Arbeit, in der gezeigt werden konnte, dass Platinkomplexe mit 1-Phenylethylaminliganden, welche zunächst über ihre Aminfunktion an ein Platinzentrum mit *cis*-ständigen Iodidoliganden koordiniert sind, in der Lage sind, unter Abspaltung von HI und Ausbildung einer Pt-C-Bindung eine sog. cycloplatinierter Spezies zu bilden. Hierbei sind die Reaktionsbedingungen mild (H₂O/MeOH; RT; pH 2,5) und die Umsetzungszeiten mit wenigen Stunden kurz.^[146] Es sollte nun versucht werden, eine Pt-N-Koordination ebenfalls unter milden Bedingungen zu realisieren. Hierzu wird wiederum 1-Methylcytosin als Modellnucleobase eingesetzt:



Schema 4.1: Denkbare Verlauf einer N3 → N4-Wanderung einer Pt(II)-Einheit an einem 1-MeC-Liganden

4.4.2 Vergleich der untersuchten Verbindungen

Um die $N3 \rightarrow N4$ -Wanderung genauer zu untersuchen, wird eine Vielzahl von Modellverbindungen betrachtet. Einige sind bereits in Kapitel 4.3 charakterisiert worden. In erster Linie können sie durch die Art und Anzahl ihrer benachbarten Halogenidoliganden unterschieden werden, wie Abbildung 4.2 zeigt:

	1 <i>cis</i> -ständiger Halogenidoligand	2 <i>cis</i> -ständige Halogenidoliganden
Cl ⁻	<p>5a</p>	<p>6d</p>
Br ⁻		<p>6c</p>
I ⁻	<p>1c</p> <p>8A / 8C</p>	<p>6a</p>

Abbildung 4.2: Übersicht über die verwendeten Modellverbindungen (a = NH₃)

So werden zur Untersuchung des Einflusses der Art der benachbarten Liganden verschiedene Halogenidoliganden *cis*-ständig zum N3-kordinierten 1-Methylcytosinliganden in das Molekül eingefügt. Hierbei handelt es sich um Chlorido-, Bromido- und Iodidoliganden. Es soll beobachtet werden, ob die Ausbeute potentieller Wanderungsprodukte erhöht wird, wenn beide benachbarten Bindungsstellen als mögliche Koordinationsstellen zugänglich sind.

Des Weiteren werden die Reaktionsbedingungen entsprechend ausgewählt. Da eine Hydrolyse im wässrigen Medium ohne eine zusätzliche Umsetzung mit Silbersalzen in der

Regel langsam verläuft und entsprechende Aquaspezies, wie bereits mehrfach besprochen eine starke Neigung haben, größere Aggregate durch N3-N4-Verbrückung zu bilden, wird DMF als Lösungsmittel gewählt. Als Base fungiert im folgenden festes Kaliumcarbonat, K_2CO_3 . Basen wie z.B. NaOH hätten den Nachteil, dass sie eine Bildung von μ -OH verbrückten Spezies begünstigen, die eine 1H -NMR-spektroskopische Beobachtung der Reaktionsprodukte erschweren.

4.4.3 1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen der N3 \rightarrow N4-Wanderung

Die Untersuchung der Reaktion erfolgt nach 24 h Reaktionszeit bei 40 °C. Bei kürzeren Umsetzungszeiten werden in der Regel keine Wanderungsprodukte beobachtet. Das in $DMF-d_7$ aufgenommene 1H -NMR-Spektrum der Umsetzung von *trans*- $PtI_2(NH_3)$ (1-MeC-N3) **6a** zeigt sich hierbei wie folgt:

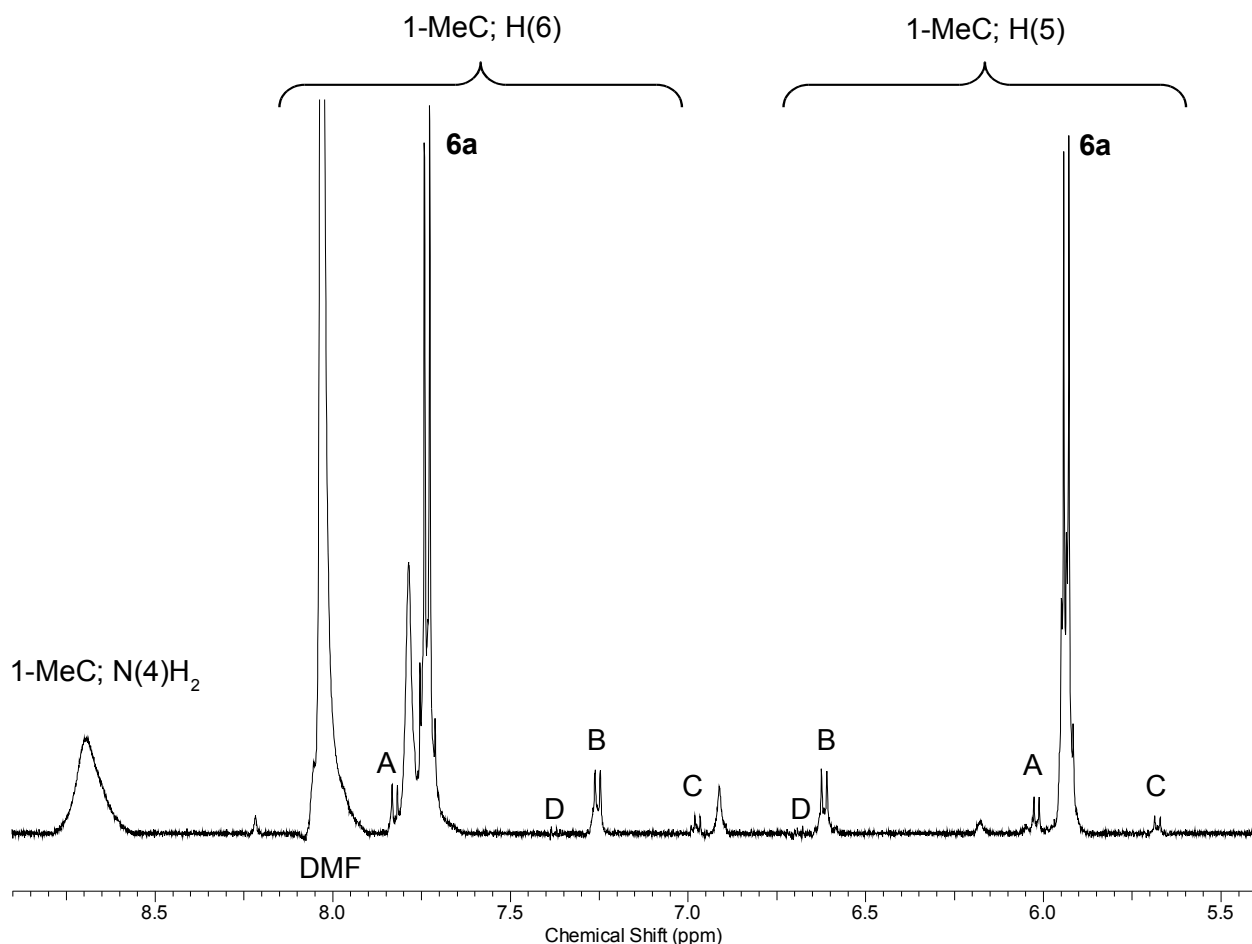


Abbildung 4.3: 1H -NMR-Spektrum von *trans*- $PtI_2(NH_3)(1-MeC-N3)$ **6a** mit K_2CO_3 in $DMF-d_7$ bei 40 °C nach 24 h, aufgenommen bei 500 MHz, Ausschnitt des Verschiebungsbereichs der heteroaromatischen Ringprotonen, ohne Standard

Wie in Abbildung 4.3 zu erkennen ist, zeigen sich neben den Signalen von **6a**, welche mit kleineren Signalen überlagern, nach 24 h drei neue Signalsets für die H6- und H5-Protonen von koordinierten 1-Methylcytosinliganden sowie vier breite Singulets, welche NH- bzw. NH₂-Resonanzen zuzuordnen sind. Eine der neuen Resonanzen (A) liegt hierbei tieffeldverschoben zum ursprünglichen Signal, zwei weitere (B, C) sind zu hohem Feld verschoben. Um sicher sagen zu können, welche der neuen H5- und H6-Signale einem gemeinsamen Ringsystem zugeordnet werden können, werden ¹H-¹H-COSY-Spektren aufgenommen:

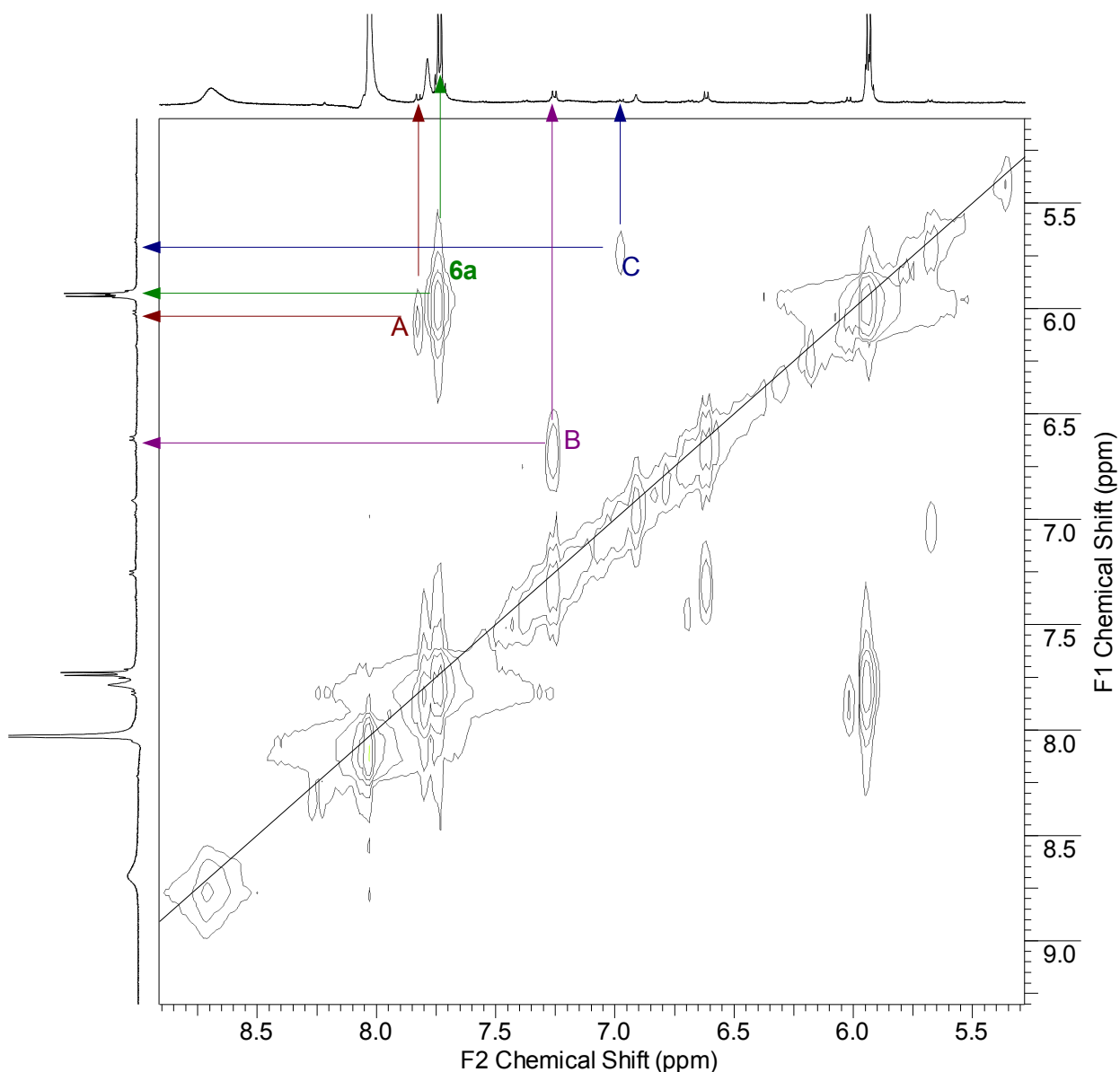


Abbildung 4.4: ¹H-¹H-COSY-Spektrum von *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) mit K₂CO₃ in DMF-d₇ bei 40 °C nach 24 h, aufgenommen bei 500 MHz, Ausschnitt des Verschiebungsbereichs der heteroaromatischen Ringprotonen

Abbildung 4.4 zeigt das COSY Spektrum im Bereich der heteroaromatischen Ringprotonen. Aus dem Spektrum lassen sich folgende H5/H6-Korrelationen ablesen:

Tabelle 4.1: H5/H6-Korrelationen

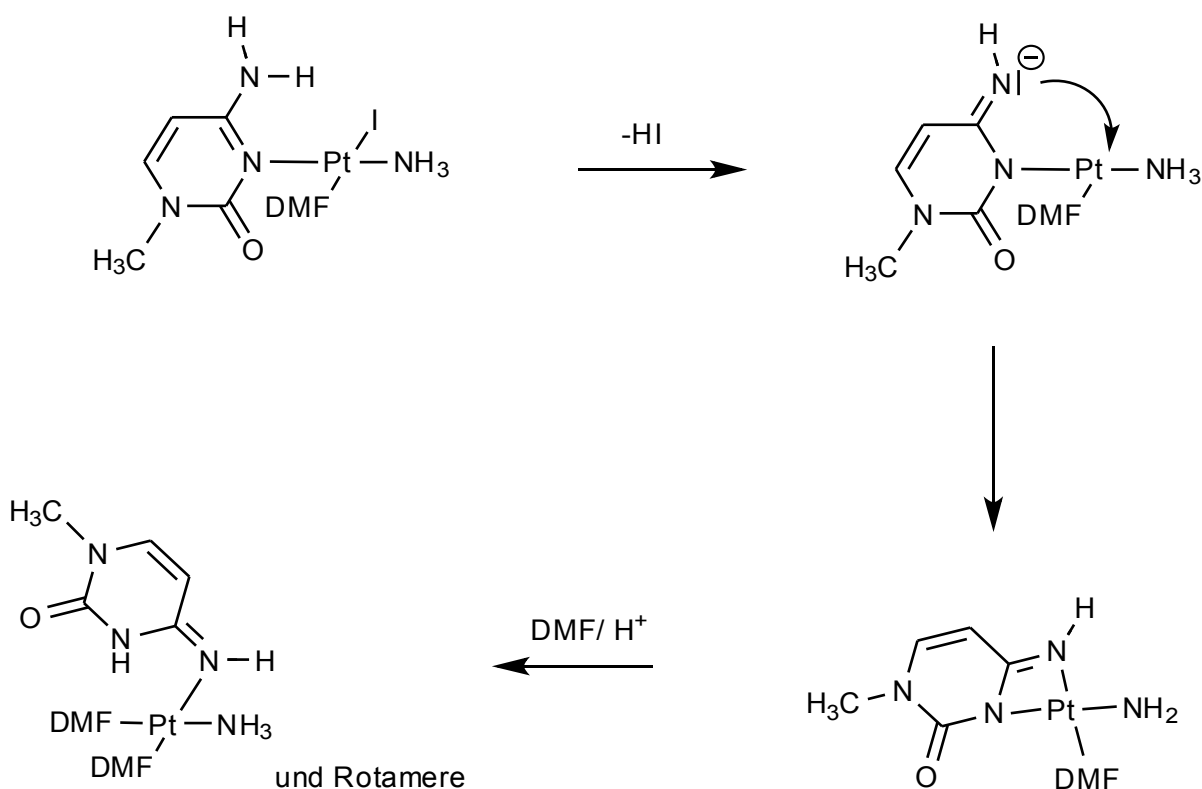
Signalset	H6 [ppm]	H5 [ppm]
6a	7,73	5,93
A	7,83	6,03
B	7,25	6,61
C	6,97	5,67

Korrelationen zu den entsprechenden Signalen der N1-gebundenen Methylgruppen ermitteln lassen sich mittels COSY nicht ermitteln.

Als Ursache für die neu auftretenden Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kommen verschiedene Reaktionsverläufe in Frage:

- Eine $N3 \rightarrow N4$ -Wanderung des 1-MeC-Liganden, welche N4-koodinierte Spezies als Produkt bildet. Die neu entstandene Verbindung kann durch Rotation um die C4-N4-Achse Rotamere bilden, welche aufgrund ihrer unterschiedlichen räumlichen Anordnung im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum voneinander unterscheidbar sind.
- Gleichgewichte von solvatisierten Spezies und solchen, in denen Iodidoliganden weiterhin an das Pt-Zentralatom koordiniert sind.
- Die Bildung von Isomerisierungsprodukten bei denen N4-koodinierte 1-MeC-Liganden in *cis*- oder *trans*-Stellung zum im Molekül verbleibenden Amminliganden gebunden sind.
- Desaminierungsprodukte von koordinierten 1-MeC-Liganden. In wässrigen Lösungen wurde die Deaminierung in der Vergangenheit bereits als Konkurrenzreaktion zur $N3 \rightarrow N4$ -Wanderung beschrieben.^[27]

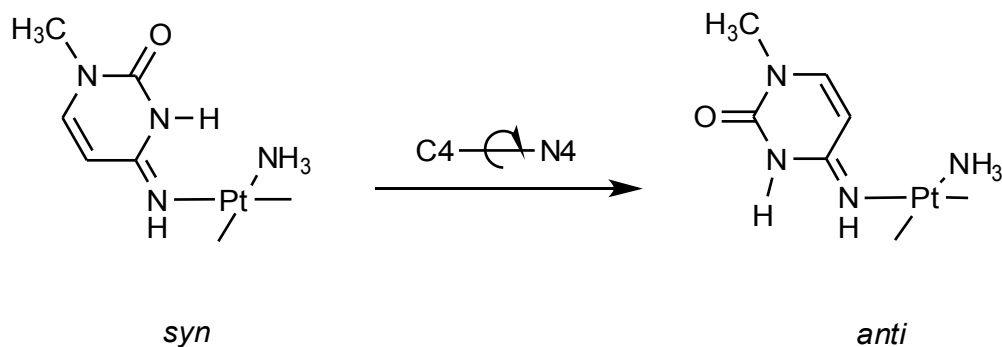
Als Resonanzen von N4-gebundenen Wanderungsprodukten kommen im in Abb. 4.4. gezeigten Spektrum aufgrund ihrer chemischen Verschiebung^[24] die mit „B“ und „C“ markierten Signalsets in Frage. Durch die Bildung von Rotameren werden zwei Signalsets für N4-koodinierte Spezies detektiert. Die $N3 \rightarrow N4$ -Wanderung könnte ausgehend von *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) hierbei wie folgt ablaufen:



Schema 4.2: Potentieller Verlauf der N3 → N4-Wanderung

Wie in Schema 4.2 zu erkennen ist, liegt im Produkt kein koordinierter Iodidoligand mehr vor. Stattdessen ist in *trans*-Position zur N4-Koordination des 1-Methylcytosinliganden ein DMF-Molekül gebunden. Dies erscheint sinnvoll, da auch in gealterten Proben keine Signale von freiem 1-Methylcytosin detektiert werden können. Da ein Iodidoligand in *trans*-Stellung einen starken *trans*-Effekt auf die koordinierte Modellnucleobase ausübt und somit die Pt-N4-Bindung schwächt, ist in Lösungen von Komplexen mit einer ursprünglichen N3-Koordination des 1-MeC-Liganden in *trans*-Stellung zu einem Iodidoliganden die Abspaltung des 1-MeC-Liganden zu beobachten. Darüber hinaus lässt sich feststellen, dass die Anwesenheit von K₂CO₃ zwingend notwendig ist, um eine Wanderung zu induzieren. Proben, denen kein Kaliumcarbonat zugesetzt wird, zeigen auch nach Erwärmung und längerer Reaktionszeit keine Anzeichen der Bildung von N4-koordinierten Spezies.

Wie in Schema 4.2 angedeutet, besteht die Möglichkeit der Rotamerenbildung durch Rotation um die C4-N4-Achse. Durch diese Überlegung ergeben sich zwei Strukturvorschläge bei denen der 1-Methylcytosinligand in N4-Koordination eine Orientierung in *syn*- und eine in *anti*-Anordnung relativ zum Komplexzentrum am Platinatom einnimmt:



Schema 4.3: Mögliche Orientierungen der N4-koodinierten 1-Methylcytosinliganden im Wanderungsprodukt

Wie Schema 4.3 zeigt, können die Formen durch einfache Rotation ineinander überführt werden. Ähnliche Rotamere, deren $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten in guter Übereinstimmung mit den hier beobachteten stehen, werden im Fall des bis-Nucleobase-Komplexes *trans*- $\text{PtI}_2(1\text{-MeC-N3})(1\text{-MeC-N4})$ und *trans*- $\text{PtCl}_2(1\text{-MeC-N3})(1\text{-MeC-N4})$ beschrieben.^[145] Auch im Fall des Kations *trans*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-N4})_2]^{2+}$ werden Rotamere der N4-gebundenen 1-Methylcytosinliganden beschrieben.^[18] Bemerkenswert ist in diesem Fall, dass die Rotation um die C4-N4-Achse hierbei als baseninduziert diskutiert wird. Es erfolgt zunächst eine Deprotonierung der N3-Position. Durch Verschiebung der negativen Ladung auf die N4-Stickstoffposition wird der partielle Doppelbindungscharakter der C4-N4-Bindung aufgehoben und eine Rotation ist möglich. Wird die negative Ladung nach erfolgter Rotation wieder auf die N3-Position übertragen und die Doppelbindung wiederhergestellt, liegt nach abschließender Protonierung der 1-MeC-Ligand in seiner Iminooxo-Form als weiteres Rotamer vor. Es ist sinnvoll anzunehmen, dass eine solche baseninduzierte Bildung von Rotameren auch im vorliegenden Fall abläuft, um die Bildung der verschiedenen Rotamere unter den gewählten Bedingungen zu erklären. Aufgrund der chemischen Verschiebungen^[24] lässt sich somit das Signalset „B“ einer N4-koodinierten Spezies in „anti“-Konformation zuordnen. Das Signalset „C“ entspricht ebenfalls einer N4-koodinierten Verbindung, jedoch in „syn“-Konformation, da die Resonanzen im Vergleich zur Ausgangsverbindung einen starke Verschiebung zu hohem Feld erfahren.^[27]

Vergleicht man die Verbindungen, deren Wanderungsneigung untersucht werden soll, zeigt *trans*- $\text{PtI}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die intensivsten Signale N4-koodinierter Spezies. Ein unter den selben Bedingungen (K_2CO_3 -Zusatz, 40 °C, 24 h Umsetzungszeit in DMF-d_7) aufgenommenes $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Chloridanalogs **6d** ist in Abbildung 4.5 gezeigt:

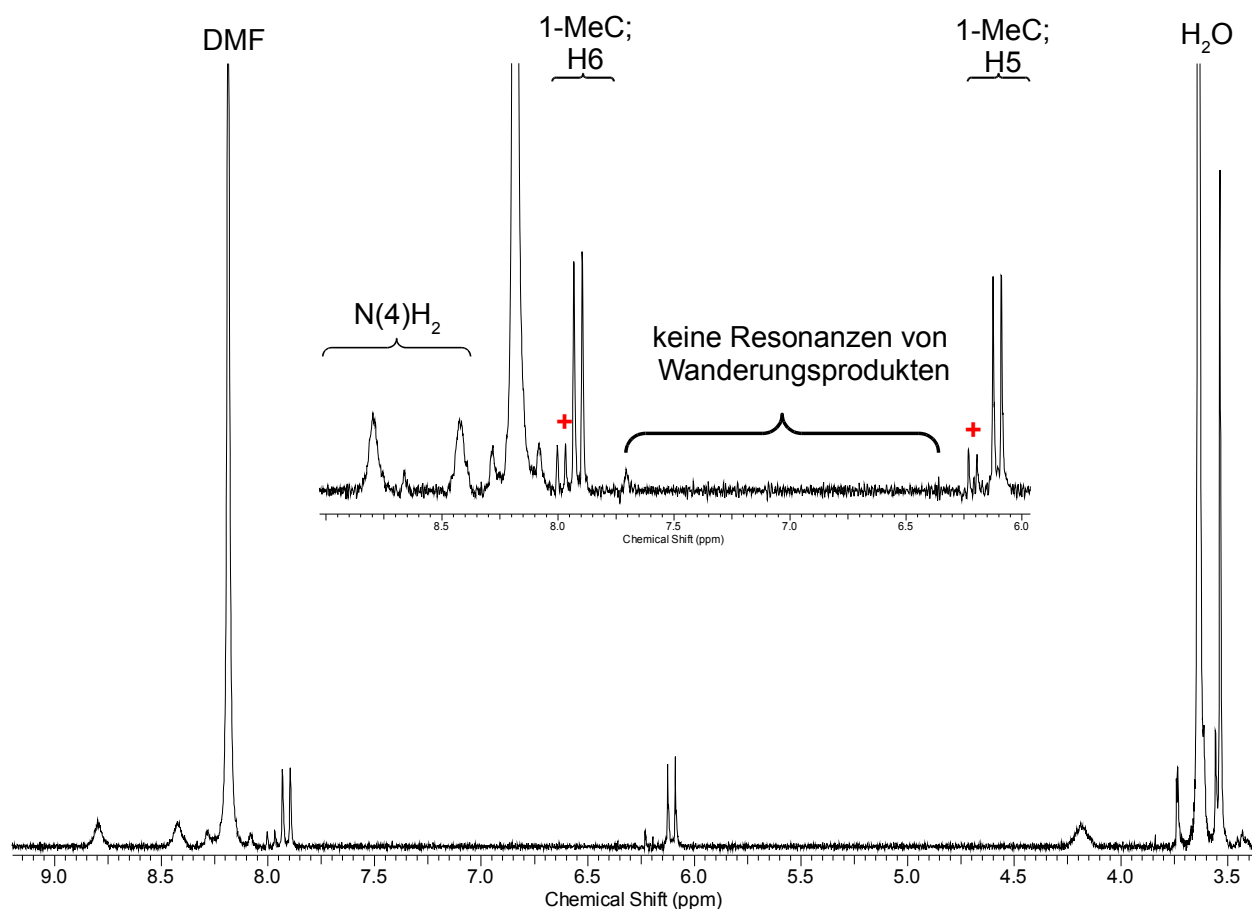


Abbildung 4.5: ^1H -NMR-Spektrum von *trans*- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N}3)$ **6b** mit K_2CO_3 in DMF-d_7 bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ nach 24 h, aufgenommen bei 200 MHz, zusätzlich ein Ausschnitt des Verschiebungsbereichs der heteroaromatischen Ringprotonen, ohne Standard

Vergleicht man das Spektrum in Abbildung 4.5 mit dem der Iodidospezies **6a** in Abbildung 4.3, so fällt auf, dass sich nach 24 h keine $\text{N}3 \rightarrow \text{N}4$ -Wanderungsprodukte gebildet haben. Auch im weiteren zeitlichen Verlauf ändert sich dieses Bild nicht. Analog werden im Fall der Bromidospezies *trans*- $\text{PtBr}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N}3)$ **6c** nach entsprechender Umsetzung im ^1H -NMR-Spektrum keine Resonanzen von $\text{N}4$ -koordinierten Spezies detektiert.

Es ist also anzunehmen, dass die Anwesenheit von Iodidoliganden in *cis*-Position zur Wanderung des $\text{N}3$ -koordinierten Liganden zwingend notwendig ist. Das in Abbildung 4.5 zusätzlich mit einem „+“ markierte Signalset eines weiteren 1-MeC-Liganden kann durch Vergleich mit Spektren der Umsetzung von *trans*- $\text{PtI}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N}3)$ **6a** mit 2 Äquivalenten AgNO_3 der Verbindung *trans*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(\text{DMF})_2(1\text{-MeC-N}3)]^{2+}$ **6e** zugeordnet werden, welche durch Substitution der Halogenidoliganden durch Solvensmoleküle gebildet wird. Durch einen Vergleich mit diesen Spektren wird darüber hinaus klar, dass es sich bei dem Hauptsignal in Abbildung 4.3 nicht um *trans*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(\text{DMF})_2(1\text{-MeC-N}3)]^{2+}$ **6e**

handelt. Vielmehr ist anzunehmen, dass es sich hierbei um das Produkt der einfachen Solvolyse, dem *trans*-[PtI(NH₃)(DMF)(1-MeC-N3)]⁺ oder um *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a** handelt. Dies legt den Schluss nahe, dass ein Iodidoligand, welcher weiterhin in *cis*-Position zum N3-koodinierten 1-MeC-Liganden im Molekül verbleibt, für eine N3 → N4-Wanderung notwendig ist. Durch seine geringe Basizität ist der Iodidoligand nicht in der Lage, die exocyclische Aminfunktion (p*K*_s ca. 16,7 in Wasser) zu deprotonieren. Carbonat ist mit einem p*K*_s von ca. 10,3 (in Wasser) somit zumindest teilweise in der Lage, diese Position in DMF zu deprotonieren. Der Iodidoligand fungiert in diesem Fall als Abgangsgruppe im Falle einer N4-Koordination eines 1-MeC-Liganden. Ist der Iodidoligand bereits gegen ein koordinierendes DMF-Molekül ausgetauscht, ist eine Wanderung des 1-Methylcytosins nicht mehr möglich, da die Bindung des Solvensmoleküls an das Platinzentrum zu stark ist, um es durch einen N4-koodinierenden 1-MeC-Liganden zu verdrängen.

Generell werden Wanderungsprodukte ¹H-NMR-spektroskopisch nur bei Verbindungen beobachtet, in denen Iodidoliganden in benachbarter Position zum N3 gebundenen 1-Methylcytosinliganden existieren. Liegt nur ein solcher Ligand im Molekül vor, wie z. B. bei *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)]NO₃ **8C**, *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)]I **8A** oder *cis*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1c**, wird eine Wanderung beobachtet, wenn auch in geringeren Anteilen als im Fall von *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a**.

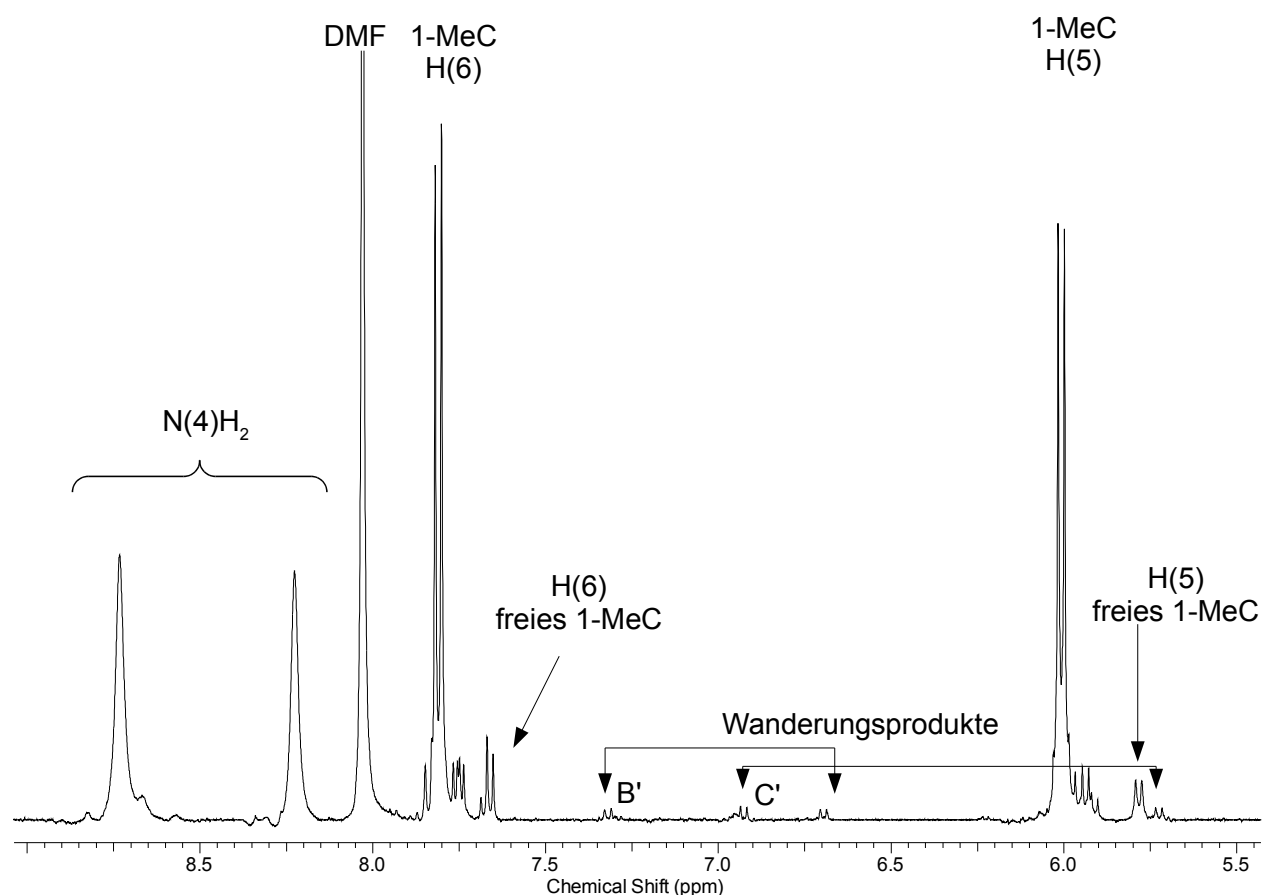


Abbildung 4.6: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *cis*- $\text{Pt}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N}_3)$ **1c** mit K_2CO_3 in DMF-d_7 bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ bei 24 h, aufgenommen bei 400 MHz, Ausschnitt des Verschiebungsbereichs der heteroaromatischen Ringprotonen und Aminprotonen, kein Standard

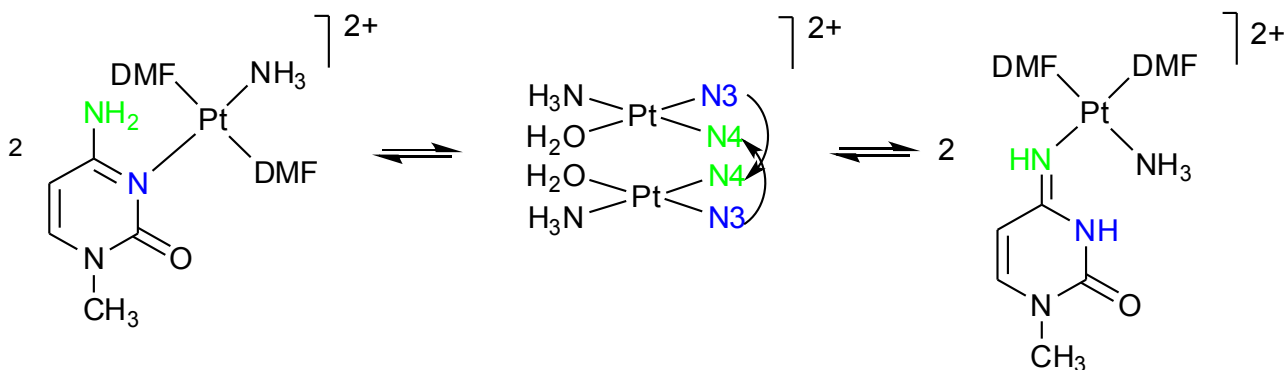
Betrachtet man das Spektrum in Abbildung 4.6, so fällt auf, dass sich in erster Linie zwei Wanderungsprodukte bilden. Die chemischen Verschiebungen der heteroaromatischen Ringprotonen des Wanderungsprodukts B' liegen mit 7,32 ppm für das H6- und 6,69 ppm für das H5-Proton liegen in etwa in dem Bereich, in dem die Resonanzen des Hauptwanderungsprodukts B von *trans*- $\text{Pt}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N}_3)$ **6a** (H6: 7,26 ppm; H5: 6,62 ppm) detektiert werden. Die Resonanzen des zweiten Wanderungsprodukts C' werden bei 6,93 ppm für das H6-Proton und bei 5,71 ppm für das H5-Proton detektiert. Sie liegen ebenfalls in einem Verschiebungsbereich, die dem des Wanderungsprodukt C im Fall der Wanderung ausgehend von **6a** beobachtet werden (H6: 6,97 ppm; H5: 5,67 ppm). Wie bei der Wanderung der 1-MeC-Liganden in **6a** können auch bei **1c** Wanderungsprodukte in *syn*- (C') und *anti*-Konformation (B') $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nachgewiesen werden. Auffällig nach Integration der $^1\text{H-NMR}$ -Signale ist hierbei, dass im Fall von *trans*- $\text{Pt}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N}_3)$ **6a** ca. fünf mal so viele Wanderungsprodukte gebildet werden, wie im Fall von

cis-Pt₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1c**. Dies scheint damit erklärbar, dass das Hauptsignal in Abb. 4.6 auf die durch Solvolyse entstehende Spezies *cis*-[Pt(DMF)₂(NH₃)(1-MeC-N3)]²⁺ **1d** entfällt. In dieser Verbindung ist kein Iodidoligand, welcher als Abgangsgruppe notwendig ist, im Komplex koordiniert. Ist die Solvolyse des Halogenidoliganden schneller als die Deprotonierung der N4-Position, können sich keine Wanderungsprodukte bilden.

Auffällig ist auch das Auftreten von Resonanzen des freien Liganden 1-Methylcytosin. Vermutlich ist hierfür zunächst der starke *trans*-Effekt des anfänglich *trans*-ständig zum 1-MeC-Liganden gebundenen Iodidoliganden verantwortlich. ¹H-NMR-Spektren, welche direkt nach dem Lösen der Substanz in DMF-d₇ aufgenommen werden, zeigen die Resonanzen von *cis*-[Pt(DMF)₂(NH₃)(1-MeC-N3)]²⁺ **1d** als Hauptsignal, sowie bereits erste Signale von freiem 1-Methylcytosin. Da nach Elementaranalyse und ¹H-NMR-Spektren in D₂O eine Verunreinigung mit 1-MeC ausgeschlossen werden kann, kann das Auftreten dieser Resonanzen durch die Labilität der Pt-N3-Bindung in der vorliegenden Verbindung erklärt werden. Auch der Vergleich mit der entsprechenden Chloridospezies *cis*-[PtCl(NH₃)₂(1-MeC-N3)]Cl **5a** stützt diese Annahme: In Spektren dieser Verbindung in DMF-d₇ in Gegenwart von K₂CO₃ zeigen sich keine Signale von freiem Liganden.

Ein weiterer Punkt, der für diese Annahme der Labilisierung der Pt-1-MeC-Bindung durch Iodidoliganden in *trans*-Position zur N3-Koordination spricht, ist der Vergleich mit Spektren der Umsetzung von *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)]I **8A**. In dieser Verbindung ist die Nachbarschaft des 1-MeC-Liganden die selbe wie in *cis*-Pt₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1c**, lediglich der Ligand *trans* zum N3-koordinierten 1-Methylcytosin ist kein Halogenid oder Solvensmolekül, sondern ein Amminligand. In dieser Verbindung werden Resonanzen eines N4-gebundenen Wanderungsprodukts detektiert, jedoch keine der freien Modellnucleobase. Die Abspaltung eben dieser scheint somit in erster Linie abhängig vom *trans*-ständigen Liganden zu sein.

Wie im vorherigen Kapitel bereits besprochen, neigt die Verbindung *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a** in wässriger Lösung nach Abstraktion der Halogenidoliganden zur Bildung von N3,N4-verbrückten Kopf-Schwanz-Dimeren. In Anbetracht dessen wäre ein weiteres mögliches Szenario zur Bildung von N4-koordinierten Spezies denkbar, in dem ein Kopf-Schwanz-Dimer als Zwischenstufe fungiert:



Schema 4.4: Möglichkeit der Bildung von N4-kordinierten Spezies

Ein Vergleich der Spektren unter den gegebenen Wanderungsbedingungen mit solchen, in denen die Iodidoliganden von *trans*-Pt₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a** mit Hilfe von Ag⁺-Ionen abstrahiert werden, zeigt, dass keines der beobachteten Signale der Wanderung mit denen übereinstimmt, welche bei einer Dimerbildung detektiert werden. Da also in der vorliegenden Probe zu keinem Zeitpunkt ¹H-NMR-Signale eines Kopf-Schwanz-Dimers nachgewiesen werden können, ist auszuschließen, dass der in Schema 4.4 beschriebene Reaktionsweg einer „intermolekularen“ Isomerisierung beschränkt wird. Des Weiteren kann eine Desaminierung der 1-MeC-Liganden, wie es im alkalischen Medium in wässriger Lösung bei Metallkoordination beschrieben wird^[27] im vorliegenden Fall ausgeschlossen werden. Der Vergleich der Spektren mit denen der desaminierten Verbindung *trans*-Pt₂(NH₃)(1-MeU-N3) zeigt keine Übereinstimmung von Signalen der Proben der N3 → N4-Wanderung.

4.4.4 Zusammenfassung

Im Rahmen der Untersuchungen im vorliegenden Kapitel dieser Arbeit wurde gezeigt, dass N3-kordinierte 1-Methylcytosinliganden in Platin(II)-Komplexen unter entsprechenden Bedingungen in der Lage sind, eine N3 → N4-Wanderung zu vollziehen. Zu diesen Bedingungen gehören:

- das Lösungsmittel: Nachdem bereits bekannt war, dass eine N3 → N4-Wanderung im wässrigen Medium möglich ist, steht nun fest, dass auch in DMF eine Änderung der Koordination stattfindet.
- die Gegenwart von Base: Ohne Zugabe von Base (K₂CO₃) findet in DMF bei den untersuchten Verbindungen keine Wanderung statt.

- die benachbarten Halogenidoliganden: Um eine Wanderung zu gewährleisten, ist ein Iodidoligand in *cis*-Position zur N3-Koordination nötig, andere Halogenide initiieren keine Wanderung.
- die Temperatur: Während bei Raumtemperatur auch nach 1 Woche im ¹H-NMR-Spektrum keine Resonanzen von Wanderungsprodukten beobachtet werden zeigen sich bei 40°C bereits nach 24h Signale N4-kordinierter Produkte.

Eine Übersicht über das Wanderungsverhalten der untersuchten Verbindungen ist in Abbildung 4.4.8. gegeben:

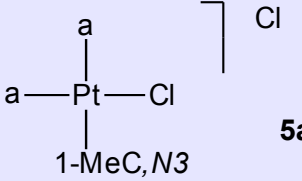
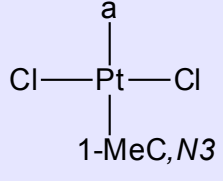
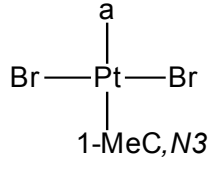
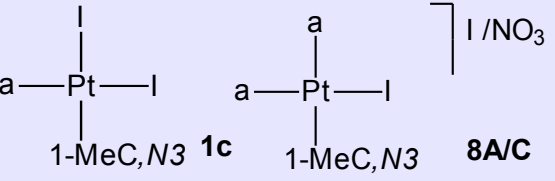
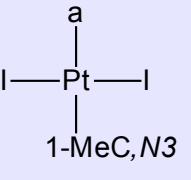
	1 <i>cis</i> -ständiger Halogenidoligand	2 <i>cis</i> -ständige Halogenidoliganden
Cl ⁻	 <p>5a 1-MeC, N3 zeigt keine N3 → N4 Wanderung</p>	 <p>6d 1-MeC, N3 zeigt keine N3 → N4 Wanderung</p>
Br ⁻		 <p>6c 1-MeC, N3 zeigt keine N3 → N4 Wanderung</p>
I ⁻	 <p>1c 8A/C 1-MeC, N3 1-MeC, N3 - 8A/C zeigt Wanderung in geringem Anteil, - 1c zeigt Wanderung in geringem Anteil und Abspaltung von 1-MeC</p>	 <p>6a 1-MeC, N3 zeigt N3 → N4 Wanderung, Bildung von Rotameren a = NH₃</p>

Abbildung 4.7: Übersicht über das Wanderungsverhalten der in diesem Kapitel untersuchten Verbindungen

4.5 Die Verbindung *trans*-PtCl₂(DMSO)(1-MeC-N3) 9

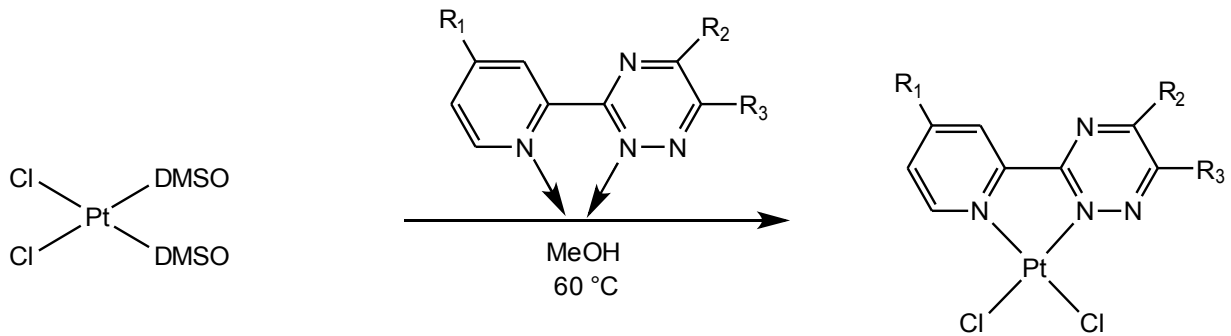
4.5.1 Einführung

Sulfoxide, insbesondere das Dimethylsulfoxid (DMSO) finden in der Komplexchemie häufig Verwendung als Liganden für Metallkomplexe.^[147] Hierbei kommt eine Vielzahl von Metallzentren als potentiell Zentralatom in Frage, u. a. auch das Platin in seiner Oxidationsstufe +II. Der DMSO-Ligand ist hierbei in der Regel über das „weichere“ Schwefelatom koordiniert,^[148] jedoch ist auch der Fall bekannt, dass im gleichen Molekül S- und O-Koordination nebeneinander vorliegen.^[149,150]

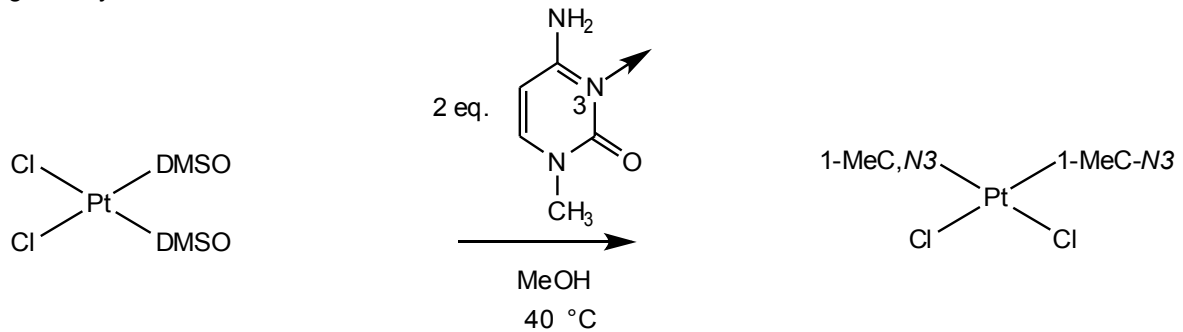
Platinkomplexe mit DMSO sind beispielsweise in der Lage, durch selektive Komplexbildung racemische Gemische von asymmetrischen Sulfoxiden zu trennen.^[151] Darüber hinaus sind Pt(II)-Verbindungen des Typs *trans*-[PtCl₂(L)(L')] (mit L=Pyridin, Thiazol oder Quinolin, L'=NH₃ oder substituierte Sulfoxide) mit schwefelhaltigen Liganden bekannt, welche eine hohe Antitumoraktivität insbesondere im Vergleich zu *trans*-PtCl₂(NH₃)₂, auch in Cisplatin resistenten Zelllinien zeigen.^[152-154]

Nachdem es gelungen ist, ausgehend von *cis*-PtCl₂(DMSO)₂ durch die Umsetzung mit substituierten 3-(Pyridin-2-yl)-1,2,4-triazinen Komplexe zu erhalten, in denen beide DMSO-Liganden unter Erhalt beider Pt-Cl-Bindungen gegen chelatisierende, über Stickstoffatome koordinierende Liganden ausgetauscht sind,^[155] soll im Folgenden geklärt werden, ob eine Umsetzung mit Modellnucleobasen als einfach koordinierende Liganden ebenfalls möglich ist. Hierzu wird folgender Reaktionsweg eingeschlagen:

Umsetzungen zu Monochelatkomplexen



Mögliche Syntheseroute mit 1-MeC:



Schema 5.1: Syntheseroute zu $cis\text{-PtCl}_2(1\text{-MeC-N}3)_2$

Bei einer Umsetzung von $cis\text{-PtCl}_2(1\text{-MeC-N}3)_2$ mit 2 Äquivalenten 1-MeC bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ in Methanol sollte der entsprechende bis-Nucleobasekomplex erhalten werden. Nach ersten Ansätzen im $^1\text{H-NMR}$ -Maßstab bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ wird im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Bildung von unerwünschten Nebenprodukten beobachtet. Daher wird die Reaktionstemperatur auf RT abgesenkt. Bei anschließenden präparativen Ansätzen kann ein blassgelber Feststoff als Produkt isoliert und Kristalle der Verbindung röntgenspektroskopisch charakterisiert werden.

4.5.2 Kristallstruktur von $trans\text{-PtCl}_2(\text{DMSO})(1\text{-MeC-N}3)$ 9

Die aus der oben beschriebenen Synthese erhaltenen Kristalle zeigen folgende Kristallstruktur:

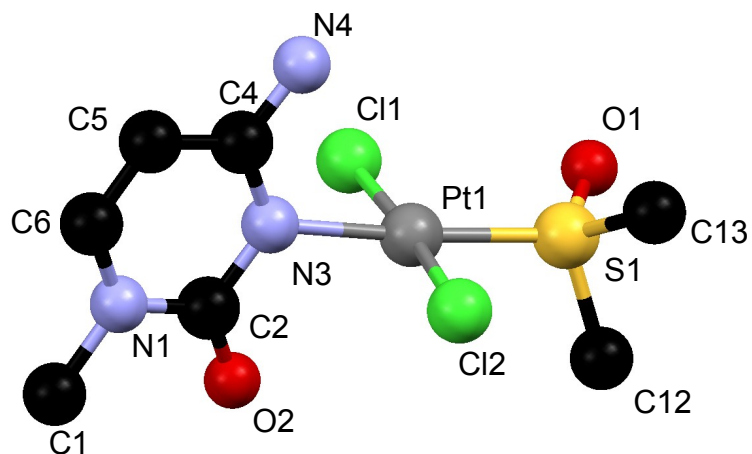


Abbildung 5.1: Kristallstruktur von *trans*-PtCl₂(DMSO)(1-MeC-N3) **9**

Kristalldaten und ausgewählte Bindungslängen und -winkel sind in Tabelle 5.1 gegeben:

Tabelle 5.1: Kristalldaten und ausgewählte Bindungslängen und -winkel von *trans*-PtCl₂(DMSO)(1-MeC-N3) **9**

Kristalldaten von	<i>trans</i> -PtCl ₂ (1-MeC-N3)(DMSO) 9
Raumgruppe	<i>P2</i> ₁ / <i>c</i> (monoklin)
a (Å)	13.3089(6)
b (Å)	6.6988(3)
c (Å)	16.272(11)
β (°)	121.860(4)
Z	4
V (Å ³)	1232.1(1)

Bindungslängen	[Å]
Pt1-N3	2.053(5)
Pt1-S10	2.212(2)
Pt1-Cl2	2.302(1)
Pt1-Cl1	2.303(1)
C2-O2	1.215(8)
N3-C4	1.356(9)
C4-N4	1.311(7)

Bindungswinkel	[°]
N3-Pt1-Cl2	87.53(13)
S10-Pt1-Cl2	91.99(6)
N3-Pt1-Cl1	87.7(1)
S10-Pt1-Cl1	92.81(6)
C4-N3-C2	121.1(6)
C4-N3-Pt1	120.8(4)
C2-N3-Pt1	117.8(5)
N4-C4-N3	118.5(6)
O11-S10-Pt1	117.6(2)

Die in Abbildung 4.5.1 gezeigte Kristallstruktur von *trans*-PtCl₂(DMSO)(1-MeC-N3) zeigt die Verbindung mit einer nur leicht verzerrten quadratisch-planaren Koordinationssphäre des zentralen Platinatoms. In Anbetracht der sterisch nicht anspruchsvollen Liganden ist dies zu erwarten. Der über die N3-Stickstoffposition an das Platinzentrum koordinierte 1-Methylcytosinligand steht mit einem Winkel von 86,6° nahezu senkrecht auf der Pt-Koordinationsebene. Das in *trans*-Stellung gebundene S-Atom des DMSO-Liganden ragt um 0,59 Å aus dieser Ebene heraus. Die Bindungslängen und -winkel in Bezug auf die Pt-DMSO-Koordination liegen allesamt in bekannten Größenordnungen für ebensolche Verbindungen.^[156] Ein Vergleich mit dem strukturell sehr ähnlichen Komplex *trans*-PtCl₂((*i*-Pr)₂SO)(1-MeC-N3)^[157] zeigt keine nennenswerten Abweichungen für die Pt-1-MeC-Koordination sowie für die Bindungsverhältnisse im gebundenen 1-Methylcytosinliganden. Auch der Vergleich mit der Cytidin-koodinierten Verbindung *trans*-PtCl₂(Cyt)(DMSO) weist keine besonderen Abweichungen auf.^[158]

Zwischen den Molekülen wird im Kristall eine Wasserstoffbrücke zwischen der exocyclischen N4-Position und dem O1-Sauerstoff des erwartungsgemäß schwefelkoordinierten DMSO-Liganden gebildet. Sie hat eine Länge von 2,998 Å. Auf diese Art

verbrückt, ordnen sich die Moleküle von *trans*-PtCl₂(1-MeC-N3)(DMSO) wie folgt im Kristall an:

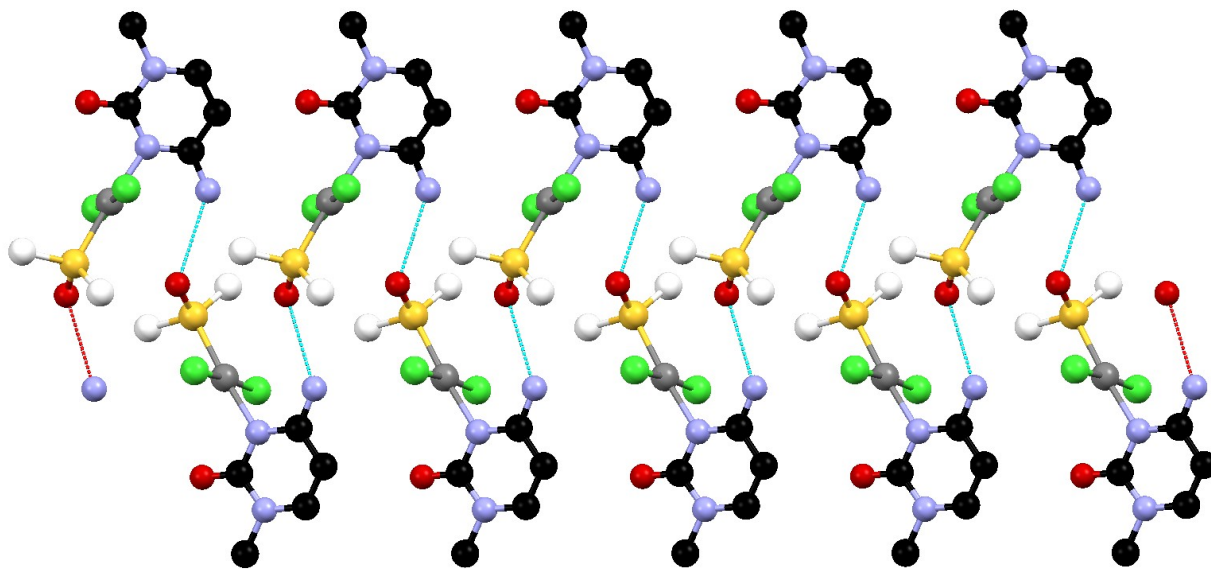


Abbildung 5.2: Anordnung von *trans*-PtCl₂(1-MeC-N3)(DMSO) **9** im Kristall

Wie Abbildung 5.2 zeigt, ordnen sich die Moleküle in **9** zickzackförmig an. Hierbei sind die Ebenen der 1-MeC-Liganden innerhalb einer Seite der Kette jeweils parallel zueinander. Die Platin-Koordinationsebenen liegen in einem Winkel von 75,3° zueinander. Ihr Abstand voneinander beträgt 6,409 Å. Die koordinierenden Schwefeldonoren der DMSO-Liganden liegen hierbei 4,433 Å voneinander entfernt.

4.5.3 Verhalten von **9** in Lösung

Eine Untersuchung der Eigenschaften von *trans*-PtCl₂(DMSO)(1-MeC-N3) **9** in Lösung ist in D₂O aufgrund der geringen Löslichkeit der Substanz in diesem Solvens nur eingeschränkt möglich. Eine bessere Löslichkeit ist in DMSO-d₆ gegeben.

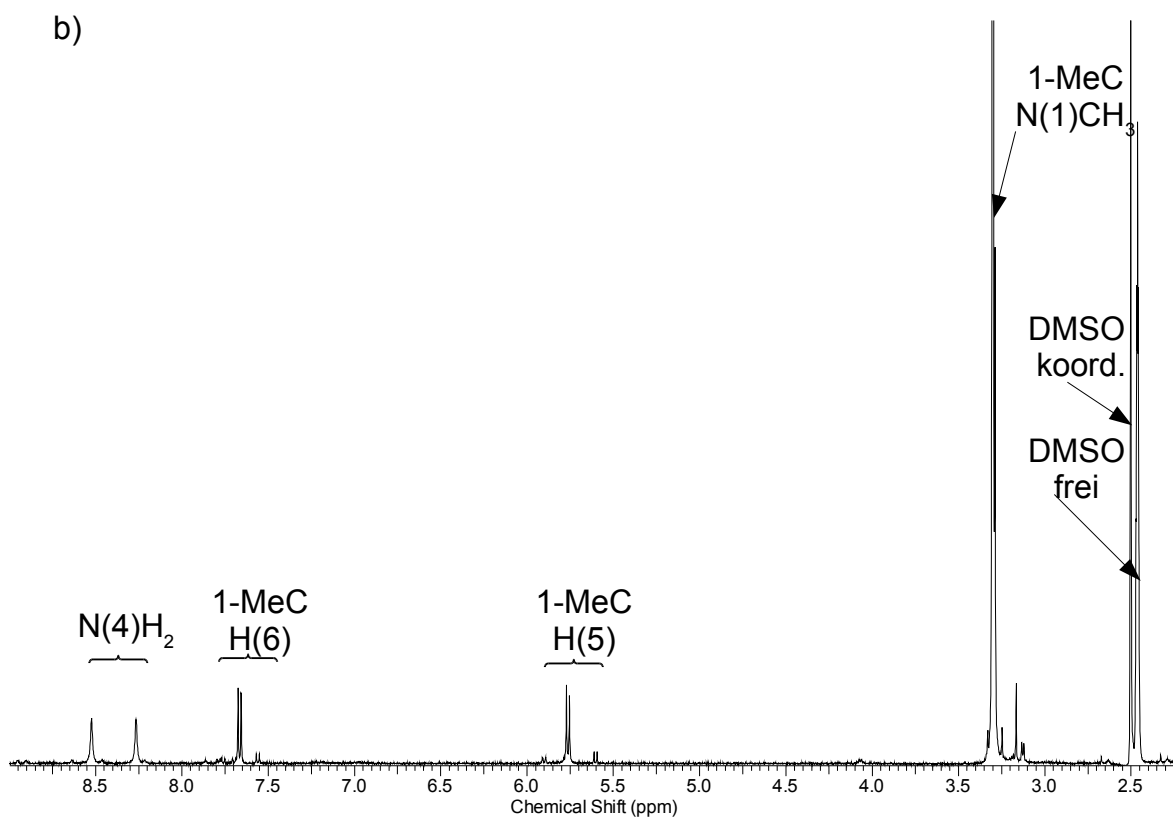
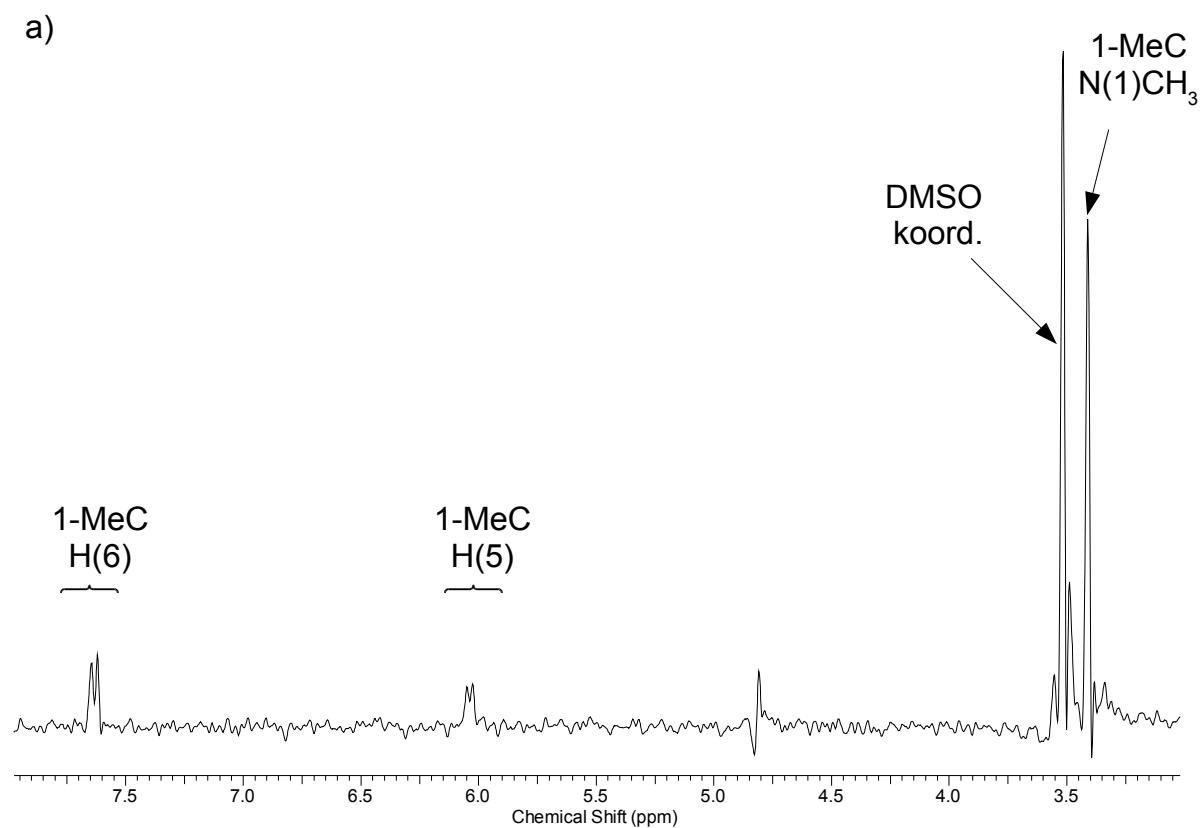


Abbildung 5.3: ¹H-NMR-Spektren von *trans*-PtCl₂(DMSO)(1-MeC-N₃) in a) D₂O, pD 6,8; aufgenommen bei 300 MHz und b) DMSO-d₆, aufgenommen bei 400 MHz

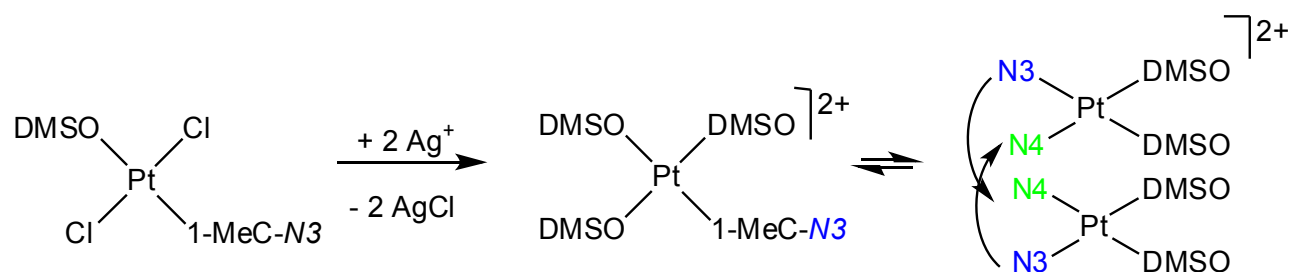
Die chemischen Verschiebungen in ppm der einzelnen Protonen sowie etwaige Kopplungskonstanten sind in Tabelle 5.2 gegeben:

Tabelle 5.2: Übersicht der chemischen Verschiebungen der ^1H -NMR-Signale von **9** in D_2O und DMSO-d_6

Proton	D_2O	DMSO-d_6
H6	7,64 ($^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 7,3 \text{ Hz}$)	7,71 ($^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 7,3 \text{ Hz}$)
H5	6,04 ($^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 7,3 \text{ Hz}$)	5,80 ($^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 7,3 \text{ Hz}$)
N(1) CH_3	3,42	3,34
N(4) H_2	-	8,57/8,31
DMSO-CH_3	3,52	2,54

Im Spektrum von *trans*- $\text{PtCl}_2(\text{DMSO})(1\text{-MeC-N}3)$ **9** in Abbildung 5.3 b) sollte theoretisch eine ^1H - ^{195}Pt -Kopplung der Methylprotonen des koordinierten DMSO-Liganden mit dem Platinmetallzentrum zu beobachten sein. Solche Kopplungsphänomene sind bereits in der Vergangenheit beschrieben worden.^[159] Die beobachteten Signale zeigen ungleiche Intensitäten und sind somit wahrscheinlich nicht durch ^1H - ^{195}Pt -Kopplung verursacht. Da sich die Resonanz des gebundenen Liganden als Singulett darstellt, ist davon auszugehen, dass der Ligand in seiner Rotation um die Schwefel-Platin-Achse nicht eingeschränkt ist.

Beobachtet man nun das Verhalten der Verbindung *trans*- $\text{PtCl}_2(\text{DMSO})(1\text{-MeC-N}3)$ nach Abstraktion der *trans*-ständigen Halogenidoliganden mit Silbersalzen und Koordination von DMSO, ist zu erwarten, dass sich analog zur Umsetzung von *trans*- $\text{PtI}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N}3)$ N3,N4-verbrückte, dimere Strukturen ausbilden können, welche potentiell in der Lage sind, durch weitere Verbrückung größere oligomere Strukturen auszubilden.



Schema 5.2: Mögliche Bildung von Kopf-Schwanz-Dimeren aus *trans*- $\text{PtCl}_2(\text{DMSO})(1\text{-MeC-N}3)$ nach Abstraktion der Chloridoliganden und Austausch gegen Solvensmoleküle

Während die Umsetzung in D₂O nur breite Signale liefert, bei denen es nicht möglich ist, Resonanzen diskreten Spezies zuzuordnen, ergibt eine Umsetzung in DMSO-d₆ besser zu interpretierende Spektren. Hierbei wird bei RT eine Umsetzung von *trans*-PtCl₂(DMSO)(1-MeC-N3) mit 2 Äquivalenten AgNO₃ in DMSO-d₆ bei RT untersucht. Es zeigt sich nach 24 h folgendes ¹H-NMR-Spektrum:

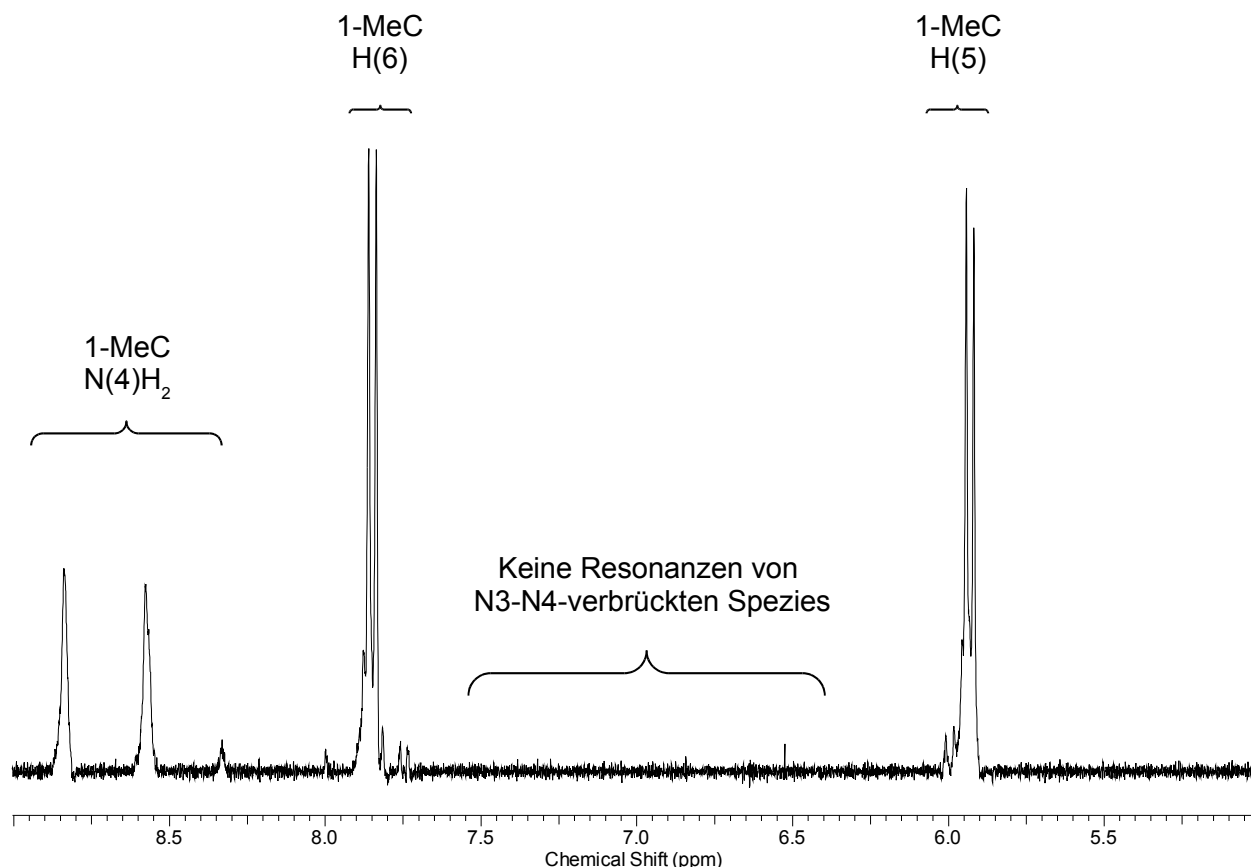


Abbildung 5.4: ¹H-NMR-Spektren von der Umsetzung von *trans*-PtCl₂(DMSO)(1-MeC-N3) **9** mit 2 Äquivalenten AgNO₃ in DMSO-d₆ zu [Pt(DMSO)₃(1-MeC-N3)]²⁺ bei RT, aufgenommen bei 300 MHz, Standard TMS

Wie aus Abbildung 5.4 ersichtlich wird, bilden sich in einem Zeitraum von 24 h keine N3-N4-verbrückten Spezies wie dies bei der Aquaspezies einer *trans*-Pt(NH₃)(1-MeC-N3)-Einheit der Fall ist. Auch bei längerer Reaktionszeit und Erhöhung der Temperatur können keine entsprechenden Signale im ¹H-NMR detektiert werden. Es ist also davon auszugehen, dass bei einer Umsetzung von *trans*-PtCl₂(DMSO)(1-MeC-N3) **9** mit 2 Äquivalenten AgNO₃ in DMSO-d₆ zwar Halogenidoliganden abgespalten werden, es jedoch ausgehend von der solvatisierten Verbindung nicht zu einer N4-Koordination kommt. Dies liegt daran, dass der DMSO-Ligand eine stärkere Koordination zum Pt(II)-Zentralatom ausbildet als die Aqualiganden in Diaquakomplexen wie **1b** oder **6b**, welche

leicht ausgetauscht werden können. Darüber hinaus ist vermutlich eine Deprotonierung der exocyclischen Aminofunktion, welche für eine N4-Koordination notwendig ist, unter den gegebenen Umständen nicht möglich. Ein weiterer Aspekt, welcher möglicherweise einen ungünstigen Einfluss auf die Bildung von Kopf-Schwanz-Dimeren hat, ist der etwas größere sterische Anspruch der DMSO-Liganden im Vergleich zu den Aqualiganden in den Dimeren **2a** und **7a**.

Die Alterung von Proben der Umsetzung von *trans*-PtCl₂(DMSO)(1-MeC-N3) mit Silbersalzen führt auch über längere Zeiträume von bis zu 4 Monaten bei RT zu keinen nennenswerten Veränderung im ¹H-NMR-Spektrum der zu untersuchenden Probe. Umsetzungen in D₂O mit AgNO₃ führten zu nicht zu interpretierbaren Spektren mit vielen, stark überlagernden Signalsets. Aus entsprechenden präparative Ansätze konnten keine Produkte isoliert und charakterisiert werden.

Da sich die chemischen Verschiebungen der ¹H-NMR-Signale nach Umsetzung mit Silbernitrat von denen der Substanz in DMSO-d₆ unterscheiden, lässt sich jedoch sagen, dass die Solvolyse bei Raumtemperatur in DMSO langsam verläuft. Auch gealterte Proben zeigen nach längerer Lagerung bei Raumtemperatur keine Signale von **9** mit koordinierten Solvensmolekülen.

4.5.4 Bildung von **9**

Wie die röntgenkristallographische Analyse zeigt, führt der oben beschriebene Reaktionsweg nicht zum gewünschten Produkt. Hieraus ergeben sich mehrere Fragestellungen:

- Wie ist die Bildung des entstehenden Komplexes *trans*-PtCl₂(DMSO)(1-MeC-N3) **9** zu erklären?
- Ist es möglich, das gewünschte Produkt mit zwei Nucleobase-Liganden auf einem anderen Weg zu erhalten?

Betrachtet wird zunächst die Frage, wie sich *trans*-PtCl₂(DMSO)(1-MeC-N3) **9** bildet. Die genauen Umstände der Reaktion von *cis*-PtCl₂(DMSO)₂ mit 1-MeC zu **9** sind recht unklar. *Cis-trans*-Isomerisierungen, wie sie bei der Bildung von **9** beobachtet werden, sind für Platinkomplexe jedoch bekannt. In Lösung besteht die Möglichkeit beispielsweise durch den Angriff von Nucleophilen auf den *cis*-Komplex,^[160,161] thermische,^[162,163] photochemische^[164] oder auch durch spontane Isomerisierung.^[165] Für Komplexe mit (substituierten) Pyridinliganden ist zudem eine Isomerisierung in DMSO beschrieben.^[166] Geht man von einer vorgelagerten Isomerisierung der Ausgangsverbindung *cis*-PtCl₂(DMSO)₂ aus, erklärt sich die Bildung des *trans*-Produkts **9**, wie sie beobachtet wird. Eine Isomerisierungsneigung des Edukts in Lösung ist bekannt.^[167] Bei anschließender Koordination eines 1-Methylcyosins erfolgt die Bildung von **9**. Als zweite Möglichkeit kommt die Bildung von **9** aus *cis*-PtCl₂(DMSO)₂ ohne vorherige Isomerisierung in Frage. Entsprechende Reaktionsverläufe mit N-koordinierenden Liganden mit Produkten in *trans*-Geometrie sind literaturbekannt.^[168,169] Bei den *trans*-Produkten handelt es sich um Zwischenstufen, welche im Folgenden weiter reagieren^[169] oder zum *cis*-Isomer umlagern.^[168] Da es sich bei **9** um eine schwerlösliche Verbindung handelt, welche rasch aus dem Reaktionsgemisch entfernt wird, ist es denkbar, dass es sich auch bei **9** um ein entsprechendes Nebenprodukt handelt.

Versuche, durch Veränderung der Reaktionstemperatur, größere Überschüsse an 1-Methylcytosin im Reaktionsgemisch oder andere Lösungsmittel, die gewünschte Verbindung zu erhalten, waren bisher nicht erfolgreich.

4.5.5 Reaktion von 9 mit 1-Methylcytosin

Die Umsetzungen von *trans*-PtCl₂(DMSO)(1-MeC-N3) **9** mit 1-MeC werden in DMSO und Wasser (D₂O) im ¹H-NMR-Maßstab vorgenommen. Während sich in DMSO auch nach längerer Reaktionszeit durch den Überschuss an DMSO keine Koordination des Liganden zeigt, kann in D₂O der Reaktionsfortschritt ¹H-NMR-spektroskopisch verfolgt werden. Zu Beginn der Reaktion zeigt sich folgendes Bild:

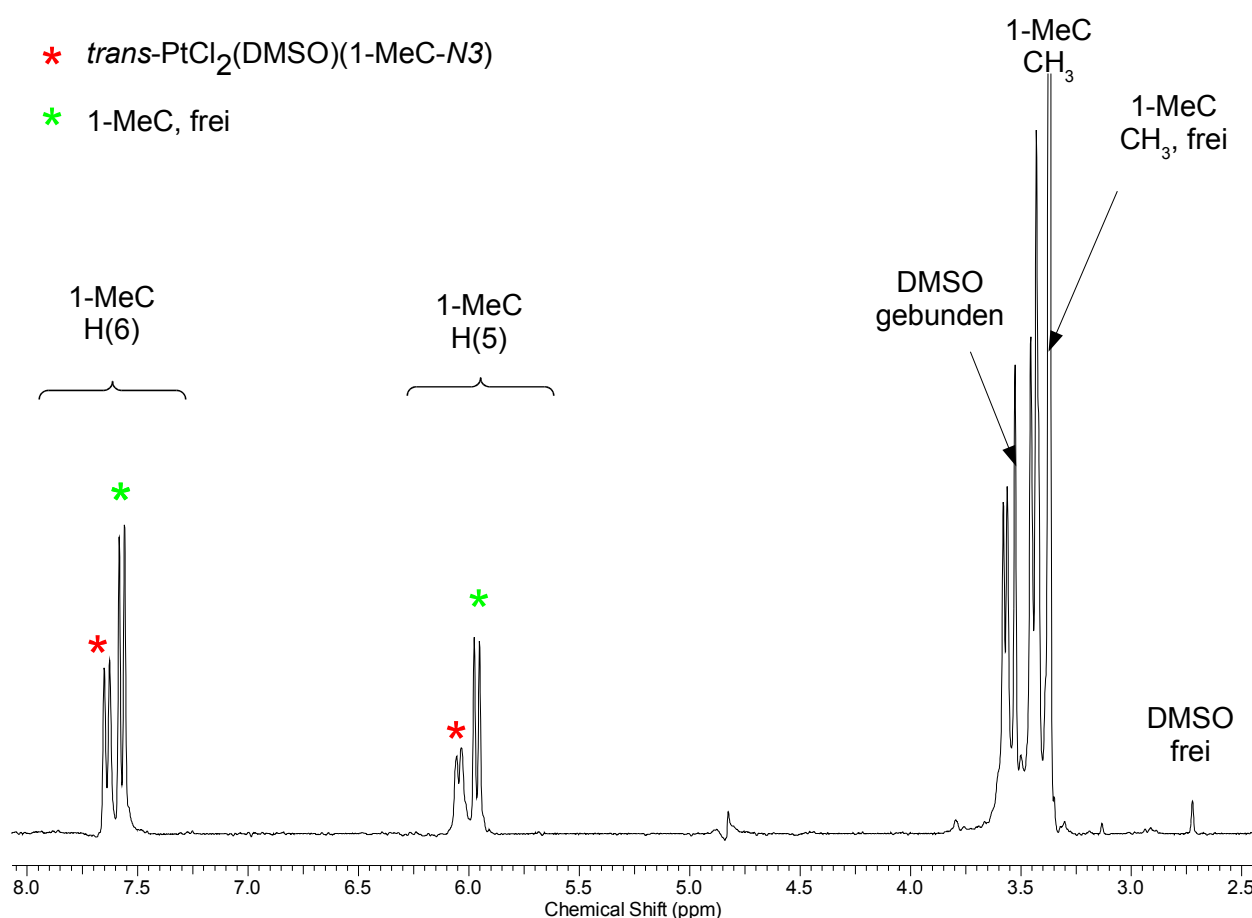


Abbildung 5.5: ¹H-NMR-Spektrum der Umsetzung von *trans*-PtCl₂(DMSO)(1-MeC-N3) **9** mit 1-MeC in D₂O, aufgenommen bei 200 MHz nach 3 h, pD 6,88, Standard TSP

Das ¹H-NMR-Spektrum in Abbildung 5.5 zeigt zunächst die Resonanzen der Ausgangsverbindung *trans*-PtCl₂(DMSO)(1-MeC-N3) **9**, sowie die des freien Liganden 1-Methylcytosin. Darüber hinaus sind Signale von koordiniertem und freiem DMSO zu erkennen. Wie sich im weiteren zeitlichen Verlauf zeigt, ist der Reaktionsfortschritt überaus langsam. Proben, welche zur Verkürzung der Reaktionsdauer stärker als 40 °C erwärmt werden, verfärben sich nach wenigen Tagen durch die Bildung von paramagnetischen

Spezies blau. Solch verfärbte Proben zeigen durch starke Überlagerung der Signale nicht mehr zu interpretierende ^1H -NMR-Spektren ohne erkennbare Bildung eines Hauptprodukts.

Bei weiterer Umsetzung bei 40 °C verkomplizieren sich die ^1H -NMR-Spektren, wie ein Beispiel aufgenommen nach 11 d Reaktionszeit, zeigt:

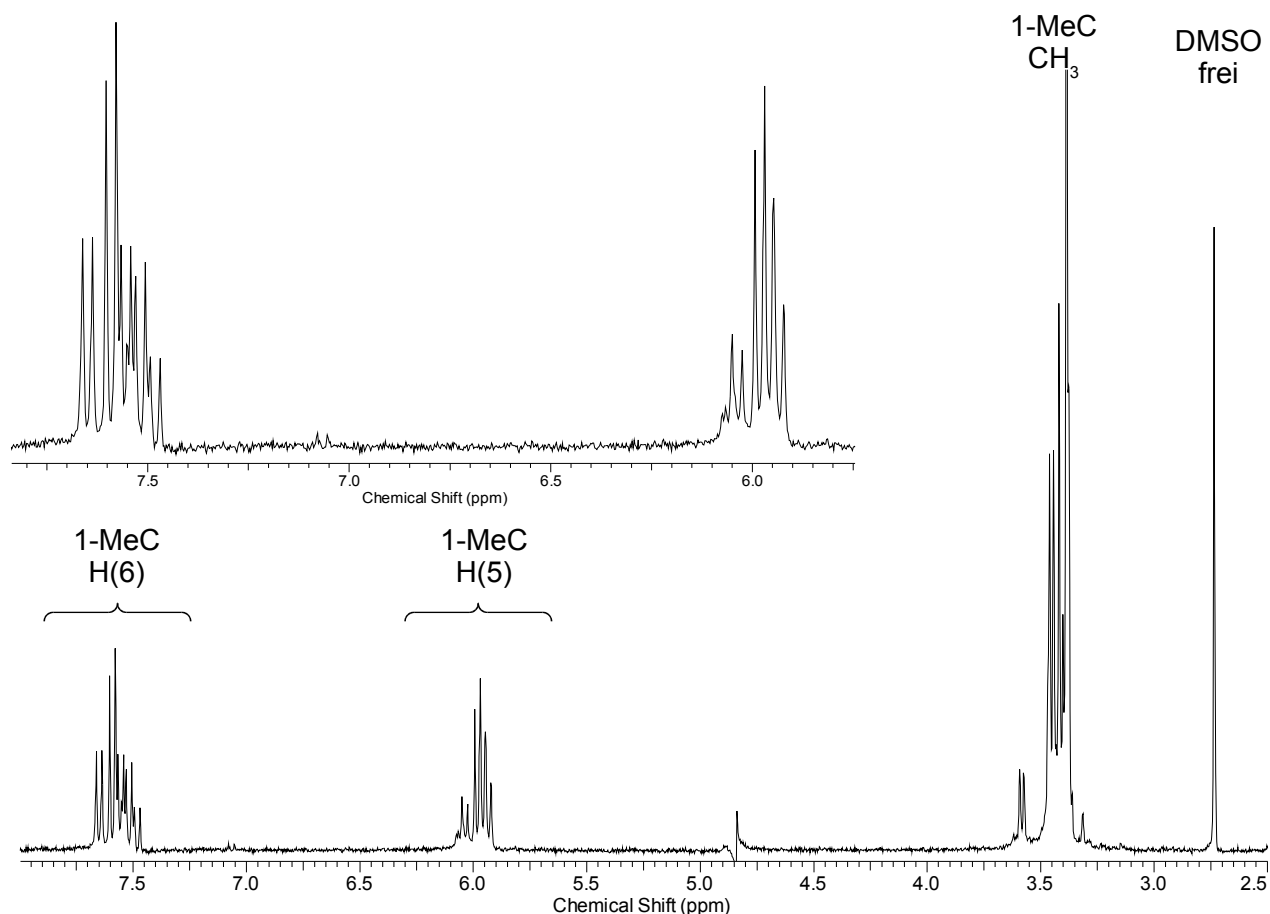


Abbildung 5.6: ^1H -NMR-Spektrum der Umsetzung von $\text{trans-PtCl}_2(\text{DMSO})(1\text{-MeC-N3})$ mit 1-MeC in D_2O , aufgenommen bei 300 MHz, pH 6,41, nach 11 d bei 40 °C

Die zusätzlich detektierten Resonanzen sind vermutlich auf die Bildung von mehreren Zwischenprodukten zurückzuführen. Hierbei dürfte es sich um Überlagerungen von Signalen von bis-, tris- und tetrakis-Nucleobasekomplexen des Platins. So können bei einfacher 1-MeC-Koordination an $\text{trans-PtCl}_2(\text{DMSO})(1\text{-MeC-N3})$ bereits verschiedene Produkte entstehen, abhängig davon, ob der zweite 1-MeC-Ligand in *cis*- oder *trans*-Position relativ zu dem bereits im Edukt vorhandenen an das Platinzentrum koordiniert. Bei der Reaktion von **9** zum Trisnucleobasekomplex $[\text{PtCl}(1\text{-MeC-N3})_3]^+$ entstehen im ^1H -NMR-Spektrum zwei neue Signalsets im Intensitätsverhältnis 2:1.^[170] Erfolgt auch die

Bildung des tetrakis-1-MeC-Komplexes $[\text{Pt}(1\text{-MeC-}N3)_4]^+$ wird im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein weiteres Signalset der vier äquivalenten 1-MeC-Liganden in diesem Komplex erwartet. Zusätzliche Resonanzen können durch den Austausch von Chloridoliganden durch Aqualiganden durch die voranschreitende Hydrolyse entstehen. Auffällig ist zudem die ansteigende Intensität des Signals des freien DMSO, welches dafür spricht, dass DMSO-Liganden im Komplex gegen andere Bindungspartner ausgetauscht werden. Da sich bis zu diesem Zeitpunkt kein Hauptprodukt herausbildet, wird die Reaktion weiterhin beobachtet. Der weitere Reaktionsfortschritt ist hierbei auch bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ sehr gering. Nach 40 d zeigt sich folgendes Bild:

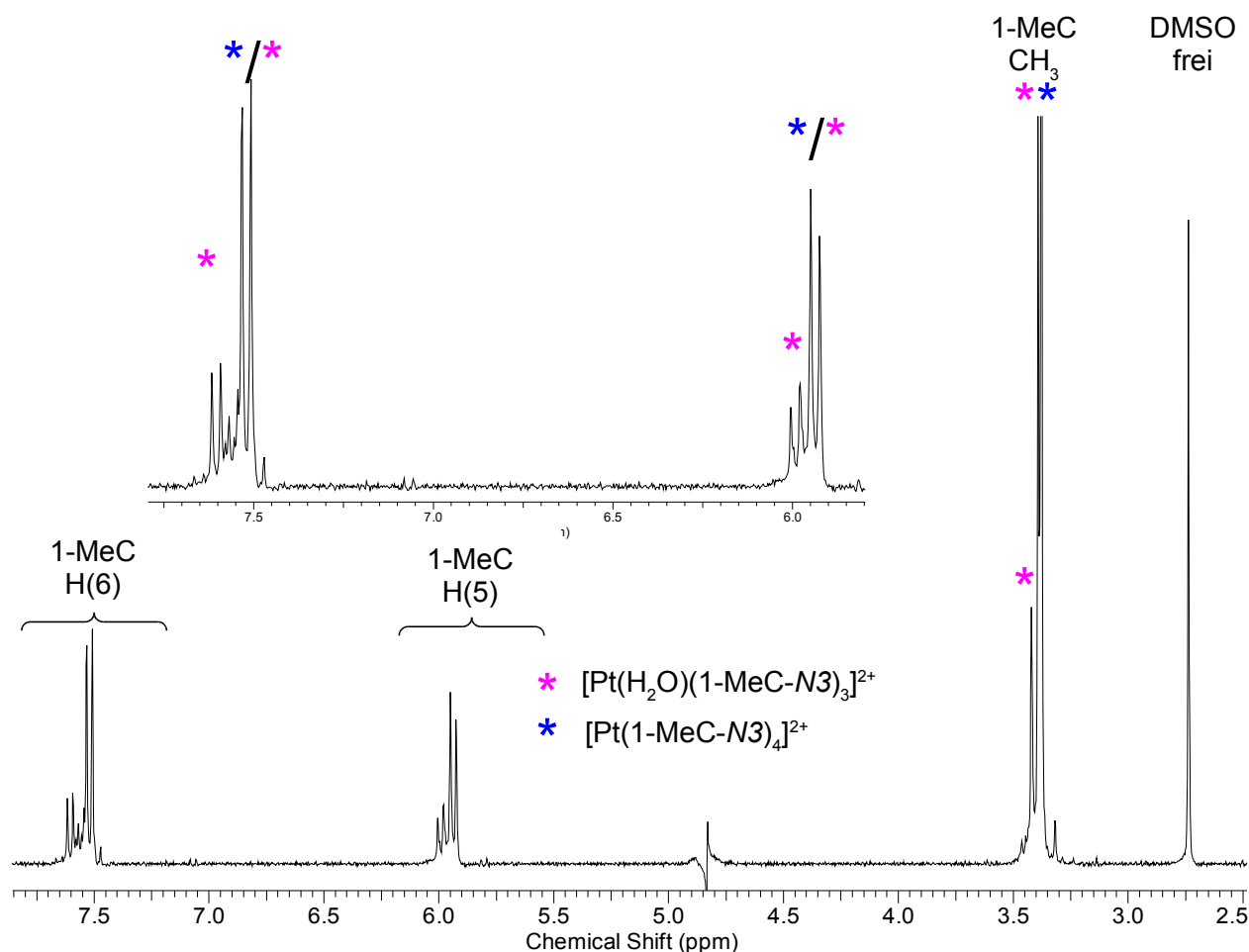


Abbildung 5.7: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Umsetzung von $\text{trans-PtCl}_2(\text{DMSO})(1\text{-MeC-}N3)$ mit 1-MeC in D_2O , aufgenommen bei 200 MHz, pD 4, nach 40 d bei $40\text{ }^\circ\text{C}$

Das in Abbildung 5.7 gezeigte Spektrum zeigt als Hauptsignale die Resonanzen von mindestens zwei neu gebildeten Produkten in Überlagerung. Auch im weiteren zeitlichen Verlauf ändern sich die Signale in den aufgenommenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren nicht mehr signifikant. Ein Signalset (*) kann für H6-Proton mit einer chemischen Verschiebung von 7,62 ppm und einer Kopplungskonstante von $^3J(^1\text{H},^1\text{H}) = 7,3\text{ Hz}$ zugeordnet werden. Die zweite Resonanz dieses Signalsets ist das Signal des H5-Protons bei 5,99 ppm ($^3J(^1\text{H},^1\text{H})$

= 7,3 Hz). Die Methylresonanz wird bei 3,42 ppm detektiert. Da es sich bei dieser Verbindung nach Literaturvergleich vermutlich um den Komplex $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})(1\text{-MeC-N3})_3]^{2+}$ handelt, wird ein weiteres Signalset erwartet, die die 1-MeC-Liganden in dieser Verbindung nicht äquivalent sind. Bei den beobachteten Resonanzen handelt es sich hierbei um die der beiden *trans*-ständig zueinander angeordneten Modellnucleobasen. Die Signale des *trans*-ständig zum Aqualiganden koordinierenden 1-Methylcytosins überlagert mit den Resonanzen des Tetrakisnucleobasekomplexes $[\text{Pt}(1\text{-MeC-N3})_4]^{2+}$.^[170] Dieser Verbindung kann das Signal eines H6-Protons mit einer chemischen Verschiebung von 7,52 ppm und einer Kopplungskonstante von ${}^3J(^1\text{H},^1\text{H}) = 7,3$ Hz zugeordnet werden. Die zweite Resonanz ist das Signal des H5-Protons bei 5,94 ppm (${}^3J(^1\text{H},^1\text{H}) = 7,3$ Hz). Die Methylresonanz wird bei 3,38 ppm detektiert.

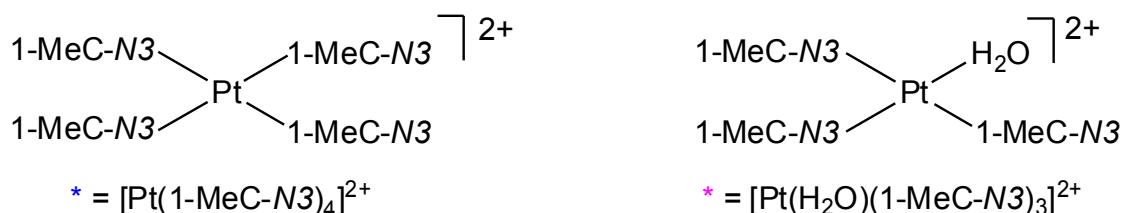


Abbildung 5.8: Strukturen der Verbindungen „*“ und „*“ in Abbildung 5.5

4.5.6 Zusammenfassung

Wenngleich die Synthese von *cis*- $\text{PtCl}_2(1\text{-MeC-N3})_2$ bis zum bisherigen Zeitpunkt noch nicht gezielt realisiert werden konnte, konnte zumindest die Verbindung *trans*- $\text{PtCl}_2(\text{DMSO})(1\text{-MeC-N3})$ als Produkt erstmalig isoliert und röntgenkristallographisch vollständig charakterisiert werden. Es wurde ein Bildungsweg aufgezeigt, welcher *trans*- $\text{PtCl}_2(\text{DMSO})(1\text{-MeC-N3})$ aus der Umsetzung von *cis*- $\text{PtCl}_2(\text{DMSO})_2$ mit 1-Methylcytosin als Hauptprodukt, insbesondere in Hinblick auf die beobachtete *cis-trans*-Isomerisierung, erklärt. Die aus der Charakterisierung von *trans*- $\text{PtCl}_2(\text{DMSO})(1\text{-MeC-N3})$ als Produkt resultierenden Fragestellungen konnten weitestgehend geklärt werden. So konnte durch Umsetzungen im ${}^1\text{H}$ -NMR-Maßstab gezeigt werden, dass bei RT/40 °C eine Reaktion von *trans*- $\text{PtCl}_2(\text{DMSO})(1\text{-MeC-N3})$ mit 1-MeC zu $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})(1\text{-MeC-N3})_3]^{2+}$ und $[\text{Pt}(1\text{-MeC-N3})_4]^{2+}$ möglich ist. Die beobachteten Reaktionszeiten von 40 d erwiesen sich hierbei als sehr lang. Versuche, die in vorhergehenden Kapiteln beschriebene Bildung von 1-Methylcytosin-N3,N4-verbrückten Kopf-Schwanz-Dimeren auch auf das vorliegende System und damit auf andere Lösungsmittel zu übertragen, zeigten, dass entsprechende Spezies in DMSO ausgehend von der vorliegenden Verbindung, nicht gebildet werden.

5 Experimenteller Teil

5.1 Analytik

5.1.1 NMR-Spektroskopie

Für die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren sowie der ^{195}Pt -NMR-Spektren wurde ein Mercury 200 FT-NMR-Gerät (200,13 MHz) der Firma Varian verwendet. Weitere ^1H -NMR-Spektren wurden an den Geräten DPX300 (300,13 MHz), DRX400 (400,13 MHz) und DRX500 (500,13 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Als interner Standard für ^1H -NMR-Spektren in D_2O diente Natrium-3-(trimethylsilyl)-propan-1-sulfonat (TSP; $\delta = 0,00$ ppm, bezogen auf Tetramethylsilan) und TMS (Tetramethylsilan) für Messungen in DMSO-d_6 . Für ^{195}Pt -NMR-Spektren wurde Na_2PtCl_6 ($\delta = +1630$ ppm bezogen auf K_2PtCl_4) als interner Standard verwendet. Die ^1H - ^1H -NOESY- und ^1H - ^1H -COSY-Spektren wurden auf einem Inova 600 FT-NMR (600,13 MHz) der Firma Varian aufgenommen. Das ^1H - ^1H -COSY-Spektrum sowie das DOSY-Spektrum in Kap. 4.1.3.3 wurden auf einem DRX500 (500,13 MHz) der Firma Bruker aufgenommen.

5.1.2 Elementaranalyse

Der Gehalt an Wasserstoff, Kohlenstoff und Stickstoff wurde mit einem Elemental Analyser CHNS-932 der Firma Leco bestimmt.

5.1.3 IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren von KBr-Presslingen der jeweiligen Substanzen wurden auf einem FT-IR-Spektrometer IFS 28 der Firma Bruker im Wellenzahlbereich von $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ aufgenommen. Die Bearbeitung der Spektren erfolgte mit der Software Opus/IR 2.0.

5.1.4 UV-Vis-Spektroskopie

Die Aufnahme von UV-Vis-Spektren erfolgte an einem Cary 100-Gerät der Firma Varian. Die Bearbeitung der Spektren erfolgte mit dem Programm Cary Win UV. Zu jeder Messung erfolgte eine Basislinienkorrektur mit reinem Lösungsmittel. Als Lösungsmittel diente hierbei in der Regel Wasser, welches entsalzt und zusätzlich über ein Gerät der Firma Millipore deionisiert wurde.

5.1.5 Röntgenstrukturanalyse

Die Röntgenstrukturanalysen wurden von Herrn Dr. Pablo Sanz-Miguel und Frau Dr. Francisca Alberti an einem Oxford Diffraction Xcalibur S der Firma *Oxford Diffraction Ltd.* mit Mo-K α Strahlung ($\lambda = 0,71013 \text{ \AA}$) aufgenommen. Datenreduktion und Verfeinerung erfolgten mit den Programmen CrysAlis und CrysAlisRED.^[171] Die Messungen erfolgten bei 293 K. Als Software wurde zur Lösung SHELXTL-PLUS^[172] und zur Verfeinerung SHELXL-97^[173] verwendet. Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert. Atomabstände und -winkel wurden mittels PLATON berechnet. CIF-Dateien wurden mit WinGX routine CIF_UPDATE erstellt. Zusätzliche Abstände und Winkel wurden mit MERCURY 2.5.4^[174] berechnet.

5.1.6 ESR-Spektroskopie

Die ESR-Spektren wurden am Max-Planck-Institut für Bioanorganische Chemie in Mülheim (Ruhr) von Herrn Dr. Eckhard Bill aufgenommen.

5.1.7 Massenspektrometrie

Die Massenspektren (ESI-MS – Electrospray Ionization Mass Spectrometry) wurden an der Universität Erlangen von Frau Dipl.-Chem. Claudia Dammann aufgenommen. Hierzu wurde ein esquire 3000Plus Massenspektrometer von Bruker Daltonics verwendet. Die Flow Rate betrug 240 $\mu\text{L/h}$ bzw. 4 $\mu\text{L/min}$.

5.1.8 Ausgangsverbindungen

Die Modellnucleobasen 1-Methylcytosin^[175] und 9-Methyladenin^[176] werden nach der Literaturvorschrift synthetisiert. Die Modellnucleobasen 9-Ethylguanin und 1-Ethyl-5-Methylcytosin stammen aus Laborbeständen. K₂PtCl₄ wird von Heraeus bezogen, alle anderen eingesetzten Chemikalien sind handelsüblich Produkte (Reinheitsgrad p.a.). Sie werden ohne weitere Reinigung eingesetzt. *cis*-PtCl₂(NH₃)₂^[177] und *cis*-PtCl₂(DMSO)₂^[178] werden nach den Literaturvorschriften hergestellt. Deuterierte Lösungsmittel stammen von der Firma Deutero GmbH (Kastellaun, Deutschland).

5.2 Allgemeine Arbeitsmethoden

Die Reaktionen werden in geschlossenen Reaktionsgefäßen durchgeführt. Bei Umsetzungen mit Silbernitrat wird unter Lichtausschluss gearbeitet. Kristallisationen der Komplexe werden durch langsames Verdunsten des Lösungsmittels bei Raumtemperatur oder 4 °C in offenen Gefäßen erreicht. Das Einengen von Lösungen erfolgt am Rotavapor bei 40 – 50 °C Wasserbadtemperatur.

pD-Werte werden mit deuterierten Säuren (DNO₃) oder Laugen (NaOD) eingestellt und mit einem inoLab pH Level pH1-pH-Meter der Firma WTW Weilheim mit einer Microglaselektrode der Serie Blue-Line der Firma Schott gemessen. Die erhaltenen pH* Werte werden nach folgender Gleichung in die pD-Werte umgerechnet:^[179]

$$\text{pD} = \text{pH}^* + 0,4$$

Die Bestimmung von Aciditätskonstanten erfolgt mittels pH-abhängiger ¹H-NMR-Spektroskopie. Hierbei werden die entsprechenden Substanzen in D₂O gelöst und ¹H-NMR-Spektren bei verschiedenen pD-Werten aufgenommen. Die gewünschten pD-Werte werden mittels NaOD- und DNO₃-Lösungen unterschiedlicher Konzentration eingestellt. Die ermittelten chemischen Verschiebungen werden anschließend in einem Diagramm gegen die pD-Werte aufgetragen. Der Kurvenverlauf kann durch eine nicht-lineare Gauß'sche Kurvenanpassung beschrieben werden. Die Umrechnung der so erhaltenen pK_S-Werte auf Wasser erfolgte entsprechend der Gleichung:^[180]

$$\text{pK}_S(\text{H}_2\text{O}) = \frac{\text{pK}_S(\text{D}_2\text{O}) - 0,45}{1,015}$$

5.3 Synthesevorschriften

5.3.1 Synthese von $\text{NH}_4[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_3]$

1 g (3,33 mmol) *cis*- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$ werden in 10 ml HCl konz. und 20 ml dest. Wasser für 12,5 h bei 135 °C im Ölbad refluxiert. Die Reaktionsmischung kühlt langsam mit dem Ölbad im Bad ab und wird anschließend bei 25 °C im Vakuum eingeeengt. Nicht abreagiertes *cis*- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$ wird im Verlauf über eine G4-Fritte wiederholt abgetrennt. Die auf ein Volumen von ca. 4 ml eingeeengte Lösung sollte keinen Temperaturschwankungen ausgesetzt werden und bei RT aufbewahrt werden. Nach 24 h im offenen Gefäß bilden sich erste, rot-orangene Kristalle von $\text{NH}_4[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_3]$, welche gesammelt und bei RT getrocknet werden.

Ausbeute: 741 mg (63% d. Th.)

$\text{PtCl}_3\text{N}_2\text{OH}_9$ $M_r = 354,5 \text{ g/mol}$

IR (ν ; cm^{-1}): 3474, 3224, 1619, 1547, 1409, 1320, 542

Elementaranalyse:

ber.:	H: 2,6	N: 7,9
gef.:	H: 2,6	N: 7,9

5.3.2 Synthese von *cis*- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ 1a

200 mg $\text{NH}_4[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_3]$ (0,565 mmol) und 70,6 mg 1-MeC (0,565 mmol) werden jeweils in 4 ml wässriger NaCl-Lösung ($c(\text{NaCl}) = 258 \text{ mg/ml}$) gelöst. Die Lösungen werden in einem 10-ml Einhalskolben zusammengegeben und für 24 h bei 40 °C im Ölbad gerührt. Nach wenigen Stunden bildet sich erster, gelber Niederschlag von *cis*- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$. Nach 24 h wird der Niederschlag über eine G4-Fritte abgetrennt, mehrfach mit Wasser und einmal mit Ethanol gewaschen und bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 153 mg; 66% d. Th.

PtCl₂C₅N₄OH₁₀ M_r = 406,99 g/mol

IR (ν; cm⁻¹): 3356, 3276, 3182, 3071, 1637, 1611, 1542, 1529, 1498, 1466, 1424, 1384, 1335, 1295, 1247, 1194, 1147, 1062, 986, 956, 786, 771, 719, 639, 595, 477, 452, 413

¹H-NMR (D₂O; pD 6,68; δ; ppm): 7,56 (d, 1H, ³J(¹H,¹H) = 3,6 Hz; H6); 6,00 (d, 1H, ³J(¹H,¹H) = 3,6 Hz; H5); 3,42 (s, 3H, CH₃)

Elementaranalyse:

ber.: C: 14,71 H: 2,47 N: 13,73
gef.: C: 14,7 H: 2,5 N: 13,8

5.3.3 Synthese von *cis*-[Pt(NH₃)(H₂O)₂(1-MeC-N3)]²⁺ **1b** und [Pt₂(NH₃)₂(H₂O)₂(1-MeC⁻-N3,N4)]²⁺ **2a**

Die Synthese der Diaquaspezies *cis*-[Pt(NH₃)(H₂O)₂(1-MeC-N3)]²⁺ **1b** und [Pt₂(NH₃)₂(H₂O)₂(1-MeC⁻-N3,N4)]²⁺ **2a** von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** erfolgte analog zu der von *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a** im NMR-Maßstab. Hierzu werden 8,6 mg (0,02 mmol) *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) **1a** in 1 ml D₂O mit 1,95 eq. (6,6 mg) AgNO₃ über Nacht bei RT umgesetzt. Das entstandene AgCl wird abzentrifugiert. Die überstehende, grüne Lösung enthält *cis*-[Pt(NH₃)(H₂O)₂(1-MeC-N3)]²⁺ **1b** und [Pt₂(NH₃)₂(H₂O)₂(1-MeC⁻-N3,N4)]²⁺ **2a**.

Die Identifikation erfolgt über ¹H-NMR-Spektroskopie. Das Spektrum der Reaktionsprodukte ist in Kapitel 4.2.3.1. ausführlich beschrieben.

Zur Umsetzung mit den Aminosäuren (Kapitel 4.2.3.6) wird bereits nach 4 h der AgCl-Niederschlag abgetrennt. In der überstehenden Lösung werden 3 eq. (0,06 mmol) der zu untersuchenden Aminosäure (Gly: 7,5 mg; L-Ala: 5,3 mg) gelöst und die Probe ¹H- und ¹⁹⁵Pt-NMR-spektroskopisch untersucht.

5.3.4 Synthese von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-Et-5-MeC-N3) **4**

150 mg NH₄[Pt(NH₃)Cl₃](0,424 mmol) und 64,86 mg 1-Et-5-MeC **3** (0,424 mmol) werden jeweils in 3 ml wässriger NaCl-Lösung (c(NaCl) = 154 mg/ml) gelöst. Die Lösungen

werden in einem 10 ml Einhalskolben zusammengegeben und für 4 h bei 40 °C im Ölbad gerührt. Die restliche Reaktionslösung wird über Nacht im offenen Gefäß bei 4 °C aufbewahrt. Anschließend können wenige, blassgelbe Kristalle von *cis*-PtCl₂(NH₃)(1-Et-5-MeC-N3) **5** isoliert werden. Das Produkt wurde kristallographisch charakterisiert.

PtCl₂C₆H₁₄N₄O M_r = 423,02 g/mol

¹H-NMR (D₂O; pD 5,62; δ; ppm): 7.47 (s, 1H, H6), 3.83 (q, 2H, ³J(¹H,¹H) = 21.6 Hz, N(1)CH₂), 1.97 (s, 3H, C(5)CH₃), 1.25 (t, 3H, ³J(¹H,¹H) = 14.4 Hz, N(1) CH₂CH₃)

5.3.5 Synthese von *cis*-[PtCl(NH₃)₂(1-MeC-N3)]Cl·3 H₂O **5a**

cis-(NH₃)₂PtCl₂ (9,9 mmol; 3 g) wird in 500 ml Wasser gelöst und 1-MeC (9,9 mmol; 1,25g) zugegeben. Es wird bei 40 °C für 2 Tage gerührt. Anschließend wird die beige-graue Lösung am Rotavapor auf ca. 55 ml eingeeengt und über Nacht im Kühlschrank gelagert. Nicht reagiertes *cis*-PtCl₂(NH₃)₂ wird als gelber Niederschlag filtriert. Das Filtrat wird nochmals am Rotavapor bei 40 °C auf ein Volumen von ca. 5 ml eingeeengt und bei Raumtemperatur zur Kristallisation gelagert. Es bilden sich farblose Kuben aus violetter Lösung.

Nach 2 Tagen bei RT im offenen Gefäß betrug die Ausbeute 2,1 g (47 %).

C₅H₁₅N₅O₂PtCl₂ M_r = 443,2 g/mol

IR (ν; cm⁻¹): 3519, 3393, 3222, 1649, 1608, 1575, 1535, 1509, 1438, 1425, 1385, 1329, 1247, 1199, 1156, 1132, 1071, 987, 966, 895, 849, 803, 767, 734, 646, 544, 444, 418

¹H-NMR (D₂O; pD 4,55; δ; ppm): 7,58 (d, 1H, ³J(¹H,¹H) = 5 Hz; H6); 6,00 (d, 1H, ³J(¹H,¹H) = 5 Hz; H5); 3,41 (s; 3H, CH₃)

Elementaranalyse:

ber.:	C 13,65	H 3,41	N 15,80
gef.:	C 13,6	H 3,3	N 16,1

5.3.6 Synthese von *cis*-[PtCl(NH₃)₂(1-MeC-N3)]I 5b

Die Verbindung *cis*-[PtCl(NH₃)₂(1-MeC-N3)]I wird mittels Ionenaustauschchromatographie aus *cis*-[PtCl(NH₃)₂(1-MeC-N3)]Cl erhalten. Hierzu werden 150 mg (0,353 mmol) *cis*-[PtCl(NH₃)₂(1-MeC-N3)]Cl in 15 ml Wasser gelöst. Eine stark basische Ionentauschersäule wird mit festem KI beladen und gründlich gespült. Die letzte Spülfraktion wird mit AgNO₃ auf I⁻ getestet. Ist der Nachweis negativ, wird die Lösung von *cis*-[PtCl(NH₃)₂(1-MeC-N3)]Cl auf die Säule gegeben und langsam mit etwa 200 ml H₂O nachgespült. Die gesammelten Fraktionen werden am HV bei RT getrocknet. Lässt man die Lösung bei RT ohne Vakuum auskristallisieren bilden sich bereits nach 24 h erste Kristalle von *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3), die das Produkt verunreinigen. Ausbeute 173,3 mg (95% d. Th.)

PtIClC₅N₅OH₁₃ M_r = 516,63 g/mol

IR (ν; cm⁻¹): 3357, 3243, 3101, 1640, 1535, 1509, 1421, 1380, 1341, 1311, 1254, 1202, 1162, 1064, 992, 948, 865, 793, 762 646, 563, 494, 475

¹H-NMR (D₂O; pD 4,55; δ; ppm): 7,58 (d, 1H, ³J(¹H, H) = 5 Hz; H6); 6,00 (d, 1H, ³J(¹H, ¹H) = 5 Hz; H5); 3,41 (s, 3H, CH₃)

Elementaranalyse:

ber.:	C: 11,62	H: 2,54	N: 13,56
gef.:	C: 11,6	H: 2,4	N: 13,6

5.3.7 Synthese von *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) 6a

531,48 mg (1,25 mmol) *cis*-[PtCl(NH₃)₂(1-MeC-N3)]Cl* 3 H₂O **9** werden in 15 ml Wasser gelöst und 2 Äquivalente KI (415 mg, 5 mmol), gelöst in 5 ml Wasser, zugegeben. Der pH-Wert wird mit Perchlorsäure auf ca. 1,9 eingestellt und die Lösung bei 40 °C über Nacht im Wasserbad aufbewahrt. Das Produkt fällt in Form von schwerlöslichen, orangenen Nadeln aus. Nach erneutem Einstellen des pH-Wertes auf ca. 1,9 können weitere Fraktionen des Produkts gesammelt werden.

Ausbeute: 687 mg (93 %)

C₅H₁₀I₂N₄OPt M_r = 591,05 g/mol

IR (ν ; cm^{-1}): 3371, 3273, 1633, 1564, 1538, 1511, 1491, 1462, 1420, 1384, 1336, 1300, 1120, 800, 771, 673, 652, 618, 541, 455

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; δ ; ppm): 7,88 (d, 1H, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 6,3$ Hz; H6); 5,85 (d, 1H, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 6,3$ Hz; H5); 3,33 (s, 3H, CH_3)

Elementaranalyse:

ber.:	C 10,2	H 1,7	N 9,5
gef.:	C 10,1	H 1,5	N 9,5

5.3.8 Synthese von *trans*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ **6b** und $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3,N4})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ **7a**

Die Synthese von **6b** und **7a** erfolgt im $^1\text{H-NMR}$ -Maßstab. Hierzu werden 0,02 mmol (11,82 mg) *trans*- $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3})_2$ **6a** in 800 μl D_2O suspendiert und mit 0,04 mmol AgNO_3 (6,79 mg) versetzt. Die Suspension wird über Nacht bei RT gerührt und am nächsten Tag das entstandene AgI abgetrennt. Die tief-violette Lösung enthält **6b** und **7a**.

Die Identifikation erfolgt über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie. Das Spektrum der Reaktionsprodukte ist in Kapitel 4.1.3.1. ausführlich beschrieben.

5.3.9 Synthese von *trans*- $\text{PtBr}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ **6c**

100 mg *trans*- $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3})$ (0,17 mmol) werden mit 2 Äquivalenten AgNO_3 (57,48 mg, 0,34 mmol) in 15 ml H_2O bei RT unter Lichtausschluss für 4h gerührt. Anschließend wird der entstandene AgI-Niederschlag über eine G5-Fritte abgetrennt. Die Lösung der Diaquaspezies wird mit 2 Äquivalenten KBr (40,27 mg), gelöst in 1 ml H_2O , zusammen gegeben. Direkt entstehende Niederschläge von Gemischen von mehrkernigen Bromidospezies werden über eine G4-Fritte abgetrennt und die restliche Lösung wird im offenen Gefäß bei RT aufbewahrt. Nach einigen Tagen können Kristalle von *trans*- $\text{PtBr}_2(\text{NH}_3)(1\text{-MeC-N3})$ isoliert und röntgenkristallographisch charakterisiert werden. Ausbeute: 24 mg (27,5 %)

$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{Pt}$ (Monohydrat) $M_r = 512,90$ g/mol

IR (ν ; cm^{-1}): 3377, 3278, 1639, 1603, 1537, 1492, 1421, 1384, 1300, 1253, 1204, 1157, 1065, 1018, 988, 962, 800, 772, 719, 653, 620, 547, 457

$^1\text{H-NMR}$ (DMF- d_7 ; δ ; ppm): 8,65 (s, 1H, N(4) H_2); 8,16 (s, 1H, N(4) H_2); 7,75 (d, 1H, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 7,2$ Hz; H6); 5,94 (d, 1H, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 7,2$ Hz; H5); 3,52 (s, 3H, CH_3)

Elementaranalyse:

ber.: C 11,69 H 2,35 N 10,92
gef.: C 11,7 H 2,4 N 11,0

5.3.10 Synthese von *trans*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3) 6d

150 mg *cis*-[PtCl(NH₃)₂(1-MeC-N3)]Cl **9** (0,353 mmol) werden in 30 ml dest. Wasser gelöst und 500 mg NaCl zugegeben. Die Mischung rührt für 3 d bei RT und weitere 3 d bei 50°C (Ölbad). Anschließend wird die Lösung in ein offenes Gefäß überführt und bei RT zur Kristallisation gelagert. Neben den charakteristischen, farblosen Kuben von *cis*-[PtCl(NH₃)₂(1-MeC-N3)]Cl bilden sich in sehr geringer Ausbeute gelbe Nadeln von *trans*-PtCl₂(NH₃)(1-MeC-N3), welche unter dem Mikroskop gesammelt werden.

Ausbeute: 12 mg (8,4%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMF- d_7 ; δ ; ppm): 7,75 (d, 1H, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 7,2$ Hz; H6); 5,96 (d, 1H, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 7,4$ Hz; H5); 3,37 (s, 3H, CH_3)

5.3.11 Synthese von *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)]⁺X⁻ 8

Der kationische Komplex *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)]⁺ kann mit drei verschiedenen Anionen als Gegenion isoliert werden:

a) mit I⁻ als Gegenion **8A**:

100 mg *cis*-[PtCl(NH₃)₂(1-MeC-N3)]Cl (0,235 mmol) werden mit 2 eq. KI (78,08 mg) in 5 ml Wasser gelöst und für 3 h bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung über Nacht im offenen Gefäß bei 4 °C aufbewahrt. Es bilden sich farblose Nadeln von *cis*-[PtI(NH₃)₂(1-MeC-N3)]I, welche röntgenkristallographisch charakterisiert werden können.

Ausbeute: 105,87 mg; (74%)

$\text{PtI}_2\text{C}_5\text{N}_5\text{OH}_{11}$ $M_r = 608,08 \text{ g/mol}$

IR (ν ; cm^{-1}): 3156, 1632, 1595, 1534, 1495, 1416, 1371, 1332, 1314, 1249, 1200, 1147, 1113, 1062, 987, 796, 763, 716, 645, 532, 449, 407

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O ; pD 6,48; δ ; ppm): 7,56 (d, 1H, $^3J(^1\text{H},^1\text{H}) = 10 \text{ Hz}$; H6); 5,98 (d, 1H, $^3J(^1\text{H},^1\text{H}) = 7,2 \text{ Hz}$; H5); 3,40 (s, 3H; CH_3)

$^1\text{H-NMR}$ (DMF-d_7 ; δ ; ppm): 8,85 (s, 2H, $\text{N}(4)\text{H}_2$); 7,81 (d, 1H, $^3J(^1\text{H},^1\text{H}) = 3,6 \text{ Hz}$; H6); 6,00 (d, 1H, $^3J(^1\text{H},^1\text{H}) = 9,6 \text{ Hz}$; H5); 4,71 (s, 3H, NH_3); 4,42 (s, 3H, NH_3); 3,38 (s, 3H, CH_3)

Elementaranalyse:

ber.:	C: 9,9	H: 2,15	N: 11,5
gef.:	C: 10,1	H: 2,2	N: 11,5

b) mit Cl^- als Anion **8B**:

100 mg *cis*- $[\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3})]\text{Cl}$ (0,235 mmol) werden mit 1 eq. KI (39,04 mg) in 5 ml Wasser gelöst und bei 40 °C für 3 h gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird die Lösung im offenen Gefäß über Nacht bei 4 °C aufbewahrt. Die Nadeln von farblosem *cis*- $[\text{PtI}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3})]\text{Cl}$ können isoliert und röntgenkristallographisch charakterisiert werden.

Ausbeute: ca. 10 mg (ca. 8%)

$\text{PtClIIC}_5\text{N}_5\text{OH}_{11}$ $M_r = 513,93 \text{ g/mol}$

c) mit NO_3^- als Gegenion **8C**:

Um *cis*- $[\text{PtI}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3})]^+$ mit NO_3^- als Gegenion zu erhalten, wird ausgehend vom Iodidsalz *cis*- $[\text{PtI}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3})]\text{I}$ mittels Ionenaustauschchromatographie gegen ein Nitration ausgetauscht. Hierzu werden 150 mg (0,247 mmol) *cis*- $[\text{PtI}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3})]\text{I}$ **8A** in 15 ml Wasser gelöst. Eine stark basische Ionentauschersäule wird mit festem KNO_3 beladen und gründlich gespült. Anschließend wird die Lösung von *cis*- $[\text{PtI}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC-N3})]^+$ auf die Säule gegeben und mit ca. 200 ml dest. Wasser langsam, tropfenweise nachgespült. Die gesammelten Fraktionen werden direkt am HV

bei RT getrocknet. Eine Erwärmung der Lösung oder ein Auskristallisieren bei Raumtemperatur aus wässriger Lösung haben die Bildung von *trans*-PtI₂(NH₃)(1-MeC-N3) **6a** zur Folge, welches das Produkt verunreinigt.

PtIC₅N₆O₄H₁₃ M_r = 543,18 g/mol

IR (ν; cm⁻¹): 3243, 3156, 1648, 1595, 1536, 1508, 1429, 1416, 1383, 1331, 1255, 1204, 1164, 1056, 980, 882,821, 793, 768, 704, 645, 580, 490, 453, 420

¹H-NMR (D₂O; pD 6,48; δ; ppm): 7,56 (d, 1H, ³J(¹H,¹H) = 10 Hz; H6); 5,98 (d, 1H, ³J(¹H,¹H) = 7,2 Hz; H5); 3,40 (s, 3H; CH₃)

¹H-NMR (DMF-d₇; δ; ppm): 8,85 (s, 2H, N(4)H₂) 7,81 (d, 1H, ³J(¹H,¹H) = 3,6 Hz; H6); 6,00 (d, 1H, ³J(¹H,¹H) = 9,6 Hz; H5); 4,71 (s, 3H, NH₃); 4,42 (s, 3H, NH₃); 3,38 (s, 3H, CH₃)

Elementaranalyse:

ber.: C: 11,1 H: 2,4 N: 15,5

gef.: C: 11,1 H: 2,5 N: 15,6

5.3.12 Synthese von *trans*-PtCl₂(DMSO)(1-MeC-N3) **9**

125,1 mg 1-MeC (1 mmol) und 211,1 mg *cis*-PtCl₂(DMSO)₂ (0,5 mmol) werden in 50 ml Methanol gelöst und für 24h bei RT gerührt. Bereits nach wenigen Stunden entsteht blassgelber, schwerlöslicher Niederschlag von *trans*-PtCl₂(DMSO)(1-MeC-N3) **9**. Das Produkt wird über eine G4-Fritte abgetrennt, mit Wasser und Ethanol gewaschen und bei 40°C mindestens über Nacht getrocknet.

PtCl₂C₇N₃SO₂H₁₃ M_r = 467,98 g/mol

Ausbeute: 384 mg; 82% d.Th.

IR (ν; cm⁻¹): 3417, 3291, 1685, 1650, 1599, 1560, 1537, 1498, 1419, 1383, 1337, 1310, 1292, 1236, 1140, 1100, 1022, 915, 787, 769, 691, 476, 441

¹H-NMR (D₂O; pD 6,8; δ; ppm): 7,63 (d, 1H, ³J(¹H,¹H) = 7,2 Hz; H6); 6,00 (d, 1H, ³J(¹H,¹H) = 7,2 Hz; H5); 3,52 (t, 6H, ³J(¹⁹⁵Pt,¹H) = 19,2 Hz; DMSO-CH₃) 3,34 (s, 3H, 1-MeC-CH₃)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; δ ; ppm): 8,56 (s, 1H, 1H, N(4)- H_2); 8,30 (s, 1H, N(4)- H_2); 7,70 (d, 1H, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 7,2$ Hz; H6); 5,80 (d, 1H, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 7,2$ Hz; H5); 3,34 (s, 3H, 1-MeC- CH_3); 2,54 (s, 6H, DMSO- CH_3)

Elementaranalyse:

ber.: C: 17,92 H: 2,79 N: 8,95
gef.: C: 17,8 H: 2,8 N: 8,9

5.3.13 Probenansätze zur Untersuchung der $N3 \rightarrow N4$ Wanderung von 1-Methylcytosin

Die Untersuchungen im $^1\text{H-NMR}$ -Maßstab werden alle mit Proben folgender Zusammensetzung unternommen:

0,02 mmol der zu untersuchenden Substanz werden in 650 μl DMF- d_7 gelöst und in ein NMR-Röhrchen gegeben. Anschließend werden 10 mg festes K_2CO_3 in das Röhrchen gegeben und verbleiben größtenteils ungelöst am Boden. Das NMR Röhrchen wird i.d.R. für mindestens 12 h bei 40 °C im Ölbad gelagert. Anschließend wird die Probe $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch vermessen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature* **1969**, 222, 385-386.
- [2] M. Galanski, B. K. Keppler, *Pharmazie in unserer Zeit* **2006**, 35, 118-123.
- [3] W. Voigt, A. Dietrich, H.-J. Schmoll, *Pharmazie in unserer Zeit* **2006**, 35, 134-143.
- [4] B. T. Benedetti, S. Quintal, N. P. Farrell, *Dalton Trans.* **2011**, 40, 10983-10988.
- [5] B. Lippert, G. Raudaschl, C. J. L. Lock, P. Pilon, *Inorg. Chim. Acta* **1984**, 93, 43-50.
- [6] K. A. Hofmann, G. Bugge, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, 40, 1772-1778.
- [7] K. A. Hofmann, O. Bugge, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41, 312-314.
- [8] J. P. Davidson, P. J. Faber, J. Fischer Robert G., S. Mansy, H. J. Peresie, B. Rosenberg, L. VanCamp, *Cancer Chemother. Rep., Part 1* **1975**, 59, 287-300.
- [9] R. J. Speer, H. Ridgway, L. M. Hall, D. P. Stewart, K. E. Howe, D. Z. Lieberman, A. D. Newman, J. M. Hill, *Cancer Chemother. Rep., Part 1* **1975**, 59, 629-641.
- [10] J. K. Barton, H. N. Rabinowitz, D. J. Szalda, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 2827-2829.
- [11] C. C. F. Blake, S. J. Oatley, R. J. P. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 1043-1044.
- [12] K. Sakai, K. Matsumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3074-3075.
- [13] T. Wienkoetter, M. Sabat, G. Fusch, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 1022-1029.
- [14] M. Krumm, Diplomarbeit, Universität Dortmund, **1989**.
- [15] R. Stewart, M. G. Harris, *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 3807-3814.
- [16] M. Goodgame, D. A. Jakubovic, *Coord. Chem. Rev.* **1987**, 79, 97-134.

-
- [17] B. Lippert, H. Schoellhorn, U. Thewalt, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6616-6621.
- [18] J. Muller, E. Zangrando, N. Pahlke, E. Freisinger, L. Randaccio, B. Lippert, *Chem.--Eur. J.* **1998**, *4*, 397-405.
- [19] H. Schoellhorn, R. Beyerle-Pfnuer, U. Thewalt, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3680-3688.
- [20] M. Authier-Martin, A. L. Beauchamp, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 1213-1217.
- [21] C. Gagnon, A. L. Beauchamp, D. Tranqui, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1372-1376.
- [22] O. Renn, H. Preut, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **1991**, *188*, 133-137.
- [23] D. Holthenrich, E. Zangrando, E. Chiarparin, B. Lippert, L. Randaccio, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 4407-4410.
- [24] F. Pichierri, D. Holthenrich, E. Zangrando, B. Lippert, L. Randaccio, *J. Biol. Inorg. Chem.* **1996**, *1*, 439-445.
- [25] W. Friedrich, K. Bernhauer, *Zeitschrift fuer Physiologische Chemie* **1959**, *317*, 116-124.
- [26] R. Wagner, P. W. von null, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1543-1558.
- [27] P. J. Sanz Miguel, P. Lax, B. Lippert, *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 980-991.
- [28] B. Lippert, *Prog. Inorg. Chem.* **1989**, *37*, 1-97.
- [29] B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **1981**, *55*, 5-14.
- [30] B. Lippert, D. Neugebauer, G. Raudaschl, *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *78*, 161-170.
- [31] J. K. Barton, D. J. Szalda, H. N. Rabinowitz, J. V. Waszczak, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1434-1441.
- [32] B. Lippert, D. Neugebauer, U. Schubert, *Inorg. Chim. Acta* **1980**, *46*, L11-L14.
- [33] H. Schoellhorn, U. Thewalt, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **1984**, *93*, 19-26.

-
- [34] K. Matsumoto, K. Harashima, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 3032-3034.
- [35] N. J. Wheate, S. Walker, G. E. Craig, R. Oun, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8113-8127.
- [36] Y. Chen, Z. Guo, S. Parsons, P. J. Sadler, *Chem.-Eur. J.* **1998**, *4*, 672-676.
- [37] E. Zangrando, F. Pichierri, L. Randaccio, B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *156*, 275-332.
- [38] B. Lippert, C. J. L. Lock, R. A. Speranzini, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 335-342.
- [39] B. Lippert, in B. Lippert (Hrsg.), „*Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug.*“, Verlag Helvetica Chimica Acta, **1999**, 379-404.
- [40] B. Lippert, *Gazz. Chim. Ital.* **1988**, *118*, 153-165.
- [41] M. Krumm, E. Zangrando, L. Randaccio, S. Menzer, A. Danzmann, D. Holthenrich, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 2183-2189.
- [42] M. Krumm, E. Zangrando, L. Randaccio, S. Menzer, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 700-712.
- [43] S. Siebel, Diplomarbeit, TU Dortmund, **2008**.
- [44] A. F. Holleman, E. Wiberg, N. Wiberg (Hrsg.), „*Lehrbuch der anorganischen Chemie*“, de Gruyter, Berlin, **1995**.
- [45] R. F. Borch, M. E. Pleasants, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1979**, *76*, 6611-6614.
- [46] W. J. F. Van der Vijgh, I. Klein, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1986**, *18*, 129-132.
- [47] B. Rosenberg, *Biochimie* **1978**, *60*, 859-867.
- [48] R. B. Martin, in B. Lippert (Hrsg.), „*Cisplatin: Chemistry and biochemistry of a leading anticancer drug*“, Verlag Helvetica Chimica Acta, **1999**, 183-205.
- [49] J. F. Britten, B. Lippert, C. J. L. Lock, P. Pilon, *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1936-1941.
- [50] R. Faggiani, B. Lippert, C. J. L. Lock, B. Rosenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 777-781.

-
- [51] R. Faggiani, B. Lippert, C. J. L. Lock, B. Rosenberg, *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 1192-1196.
- [52] G. Kampf, P. J. S. Miguel, M. Cerda, M. Willermann, A. Schneider, B. Lippert, *Chem.--Eur. J.* **2008**, *14*, 6882-6891.
- [53] F. Schwarz, B. Lippert, A. Iakovidis, N. Hadjiliadis, *Inorg. Chim. Acta* **1990**, *168*, 275-281.
- [54] P. K. Mascharak, I. D. Williams, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6428-6430.
- [55] D. Neugebauer, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6596-6601.
- [56] P. J. Sanz Miguel, M. Roitzsch, L. Yin, P. M. Lax, L. Holland, O. Krizanovic, M. Lutterbeck, M. Schuermann, E. C. Fusch, B. Lippert, *Dalton Trans.* **2009**, 10774-10786.
- [57] B. Lippert, C. J. L. Lock, B. Rosenberg, M. Zvagulis, *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 1525-1529.
- [58] W. Micklitz, G. Mueller, B. Huber, J. Riede, F. Rashwan, J. Heinze, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7084-7092.
- [59] L. S. Hollis, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 2116-2117.
- [60] T. G. Appleton, R. D. Berry, C. A. Davis, J. R. Hall, H. A. Kimlin, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3514-3521.
- [61] L. Holland, W.-Z. Shen, W. Micklitz, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 11356-11365.
- [62] T. Hagemeister, M. Linscheid, *J. Mass Spectrom.* **2002**, *37*, 731-747.
- [63] T. Graef, J. Galezowska, S. Dechert, F. Meyer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011*, 4161-4167.
- [64] J. Mueller, E. Freisinger, P. J. Sanz Miguel, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5117-5125.
- [65] W.-Z. Shen, D. Gupta, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8249-8258.

-
- [66] L. Yin, P. J. Sanz Miguel, W.-Z. Shen, B. Lippert, *Chem.--Eur. J.* **2009**, *15*, 10723-10726.
- [67] P. Betz, A. Bino, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 602-603.
- [68] B. Longato, G. Bandoli, A. Dolmella, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *2004*, 1092-1099.
- [69] M. Peilert, Dissertation, Universität Dortmund, **1996**.
- [70] T. V. O'Halloran, P. K. Mascharak, I. D. Williams, M. M. Roberts, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 1261-1270.
- [71] B. Lippert, *J. Clin. Hemat. Oncol.* **1977**, *7*, 26-50.
- [72] P. Arrizabalaga, P. Castan, M. Geoffroy, J. P. Laurent, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 3656-3660.
- [73] M. Krumm, I. Mutikainen, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 884-890.
- [74] L. Yin, Dissertation, TU Dortmund, **2011**.
- [75] F. D. Rochon, P. C. Kong, R. Melanson, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 97-101.
- [76] R. Uson, J. Fornies, M. Tomas, B. Menjon, K. Suenkel, R. Bau, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1984**, 751-752.
- [77] R. J. H. Clark, M. Kurmoo, A. M. R. Galas, M. B. Hursthouse, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1983**, 1583-1586.
- [78] R. J. H. Clark, D. J. Michael, M. Yamashita, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1991**, 725-731.
- [79] E. J. W. Austin, P. J. Barrie, R. J. H. Clark, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4281-4285.
- [80] B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *182*, 263-295.
- [81] K. Matsumoto, K. Sakai, *Adv. Inorg. Chem.* **2000**, *49*, 375-427.
- [82] K. Matsumoto, M. Ochiai, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *231*, 229-238.

-
- [83] K. Matsumoto, K. Sakai, K. Nishio, Y. Tokisue, R. Ito, T. Nishide, Y. Shichi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8110-8118.
- [84] C. Tejel, M. A. Ciriano, L. A. Oro, *Chem.--Eur. J.* **1999**, *5*, 1131-1135.
- [85] K. Sakai, E. Ishigami, Y. Konno, T. Kajiwara, T. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12088-12089.
- [86] K. Matsumoto, S. Arai, M. Ochiai, W. Chen, A. Nakata, H. Nakai, S. Kinoshita, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8552-8560.
- [87] K. Uemura, K. Fukui, H. Nishikawa, S. Arai, K. Matsumoto, H. Oshio, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5459-5464.
- [88] D. P. Bancroft, F. A. Cotton, L. R. Falvello, S. Han, W. Schwotzer, *Inorg. Chim. Acta* **1984**, *87*, 147-153.
- [89] J. D. Woollins, P. F. Kelly, *Coord. Chem. Rev.* **1985**, *65*, 115-140.
- [90] R. El-Mehdawi, F. R. Fronczek, D. M. Roundhill, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 3714-3716.
- [91] A. P. Zipp, *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *84*, 47-83.
- [92] D. M. Roundhill, H. B. Gray, C. M. Che, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 55-61.
- [93] G. Gokagac, H. Isci, W. R. Mason, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 2184-2191.
- [94] R. Stranger, G. A. Medley, J. E. McGrady, J. M. Garrett, T. G. Appleton, G. A. Heath, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 2268-2275.
- [95] F. A. Cotton, J. H. Matonic, C. A. Murillo, *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *264*, 61-65.
- [96] R. Stranger, S. C. Nissen, M. T. Mathieson, T. G. Appleton, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 937-939.
- [97] K. Umakoshi, I. Kinoshita, A. Ichimura, S. Ooi, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 3551-3556.
- [98] P. D. Prenzler, G. A. Heath, S. B. Lee, R. G. Raptis, *Chemical Communications (Cambridge)* **1996**, 2271-2272.

-
- [99] G. Bandoli, P. A. Caputo, F. P. Intini, M. F. Sivo, G. Natile, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10370-10376.
- [100] R. Z. Pellicani, F. P. Intini, L. Maresca, E. Mesto, C. Pacifico, G. Natile, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 1635-1642.
- [101] A. Iakovidis, N. Hadjiliadis, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *135/136*, 17-63.
- [102] A. Iakovidis, N. Hadjiliadis, J. F. Britten, I. S. Butler, F. Schwarz, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **1991**, *184*, 209-220.
- [103] T. G. Appleton, J. R. Hall, S. F. Ralph, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 673-677.
- [104] T. G. Appleton, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *166*, 313-359.
- [105] A. A. Grinberg, *Helv. Chim. Acta* **1931**, *14*, 455-472.
- [106] T. Wienkötter, Dissertation, Universität Dortmund, **1995**.
- [107] A. A. Grinberg, K. Yuan, *Zh. Neorg. Khim.* **1962**, *7*, 2304-2310.
- [108] A. A. Grinberg, Y. N. Kukushkin, G. P. Gur'yanova, *Zh. Neorg. Khim.* **1969**, *14*, 1024-1028.
- [109] Y. N. Kukushkin, G. P. Gur'yanova, *Zhurnal Neorganicheskoi Khimii* **1969**, *14*, 3043-3048.
- [110] Y. N. Kukushkin, G. P. Gur'yanova, *Zhurnal Neorganicheskoi Khimii* **1971**, *16*, 856-858.
- [111] H. O. Davies, D. A. Brown, A. I. Yanovsky, K. B. Nolan, *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *237*, 71-77.
- [112] T. G. Appleton, J. R. Hall, L. Lambert, *Inorg. Chim. Acta* **1978**, *29*, 89-99.
- [113] T. G. Appleton, J. R. Hall, N. S. Ham, F. W. Hess, M. A. Williams, *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 673-681.
- [114] A. Iakovidis, N. Hadjiliadis, *Inorg. Chim. Acta* **1993**, *207*, 127-129.

-
- [115] H. Witkowski, Dissertation, , **1998**.
- [116] N. H. Agnew, T. G. Appleton, J. R. Hall, *Inorg. Chim. Acta* **1978**, *30*, L343-L345.
- [117] N. H. Agnew, T. G. Appleton, J. R. Hall, *Inorg. Chim. Acta* **1980**, *41*, 85-94.
- [118] I. M. Ismail, P. J. Sadler, in Comstock, M.J (Herausg.), „*ACS Symposium Series*“, Washington D.C. **1983**, 171-190.
- [119] K. Bracht, Boubakari, R. Grunert, P. J. Bednarski, *Anti-Cancer Drugs* **2006**, *17*, 41-51.
- [120] J. Holford, S. Sharp, B. Murrer, M. Abrams, L. Kelland, *British journal of cancer* **1998**, *77*, 366-373.
- [121] a) B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5691-5697; b) A. Erxleben, S. Metzger, J. F. Britten, C. J. L. Lock, A. Albinati, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *339*, 461-469.
- [122] R. Beyerle-Pfnür, B. Brown, R. Faggiani, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 4001-4009.
- [123] M. Rossi, T. J. Kistenmacher, *Acta Crystallographica, Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry* **1977**, *B33*, 3962-3965.
- [124] B. Singer, *Prog. in Nucl. Acid Res. Mol. Biol.* **1975**, *15*, 219-284.
- [125] P. A. Levene, L. W. Bass, H. S. Simms, *J. Biol. Chem.* **1926**, *70*, 229-241.
- [126] K. L. Wierzchowski, E. Litonska, D. Shugar, *Journal of the American Chemical Society* **1965**, *87*, 4621-4629.
- [127] K. Matsumoto, in B. Lippert (Hrsg.), „*Cisplatin: Chemistry and biochemistry of a leading anticancer drug*“, Verlag Helvetica Chimica Acta, **1999**, 455-475.
- [128] K. Matsumoto, K. Fuwa, *Chem. Lett.* **1984**, 569-572.
- [129] K. Matsumoto, H. Takahashi, K. Fuwa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2049-2054.
- [130] K. Matsumoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 651-656.

-
- [131] K. Sakai, Y. Tanaka, Y. Tsuchiya, K. Hirata, T. Tsubomura, S. Iijima, A. Bhattacharjee, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8366-8379.
- [132] B. Lippert, C. J. L. Lock, R. A. Speranzini, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 808-813.
- [133] M. Mitewa, G. Gencheva, S. Bobev, G. Gochev, D. Mehandjiev, I. Wawer, *Res. Chem. Intermed.* **1999**, *25*, 431-439.
- [134] T. G. Schaaff, Y. Qu, N. Farrell, V. H. Wysocki, *J. Mass Spectrom.* **1998**, *33*, 436-443.
- [135] A. Aslani, A. Morsali, M. Zeller, *Solid State Sci.* **2008**, *10*, 854-858.
- [136] K. S. Banu, T. Ghosh, A. Guha, T. Chattopadhyay, D. Das, E. Zangrando, *J. Coord. Chem.* **2010**, *63*, 3714-3723.
- [137] C. G. Hartinger, W. H. Ang, A. Casini, L. Messori, B. K. Keppler, P. J. Dyson, *J. Anal. At. Spectrom.* **2007**, *22*, 960-967.
- [138] H. Schoellhorn, P. Eisenmann, U. Thewalt, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 3384-3391.
- [139] B. Lippert, H. Schoellhorn, U. Thewalt, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 525-526.
- [140] H. Schoellhorn, U. Thewalt, B. Lippert, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1986**, 258-260.
- [141] A.-F. Miller, in A. Messerschmidt, R. Huber, T. Poulos, K. Wieghardt (Hrsg.), „*Handbook of Metalloproteins*“, Wiley, Chichester, UK, **2001**, 668-682.
- [142] M. C. Lynch, H. K. Kuramitsu, *Infect. Immun.* **1999**, *67*, 3367-3375.
- [143] D. Bordo, A. Pesce, M. Bolognsi, M. Stroppolo, M. Falconi, A. Desideri, in A. Messerschmidt, R. Huber, T. Poulos, K. Wieghardt (Hrsg.), „*Handbook of Metalloproteins*“, Wiley, Chichester, UK, **2001**, 1284-1300.
- [144] J. Wuerges, J.-W. Lee, Y.-I. Yim, H.-S. Yim, S.-O. Kang, K. D. Carugo, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 8569-8574.
- [145] P. J. S. Miguel, P. Lax, M. Willermann, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 4552-4561.

-
- [146] B. Calmuschi-Cula, U. Englert, *Organometallics* **2008**, *27*, 3124-3130.
- [147] F. P. Fanizzi, G. Natile, M. Lanfranchi, A. Tiripicchio, *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *264*, 11-18.
- [148] M. Calligaris, O. Carugo, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *153*, 83-154.
- [149] D. Bostroem, R. Strandberg, B. Noren, A. Oskarsson, *Acta Cryst.* **1991**, *C47*, 2101-2104.
- [150] Z. Bugarcic, B. Noren, A. Oskarsson, C. Staalhandske, L. I. Elding, *Acta Chemica Scandinavica* **1991**, *45*, 361-366.
- [151] A. C. Cope, E. A. Caress, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1711-1713.
- [152] N. Farrell, T. T. B. Ha, J. P. Souchard, F. L. Wimmer, S. Cros, N. P. Johnson, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2240-2241.
- [153] N. Farrell, L. R. Kelland, J. D. Roberts, M. Van Beusichem, *Cancer Res.* **1992**, *52*, 5065-5072.
- [154] M. Van Beusichem, N. Farrell, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 634-639.
- [155] V. Maheshwari, D. Bhattacharyya, F. R. Fronczek, P. A. Marzilli, L. G. Marzilli, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 7182-7190.
- [156] R. Melanson, F. D. Rochon, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2371-2374.
- [157] C. J. L. Lock, R. A. Speranzini, J. Powell, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 53-58.
- [158] R. Melanson, F. D. Rochon, *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 679-681.
- [159] B. Lippert, Habilitationsschrift, TU München, **1981**.
- [160] J. Chatt, R. G. Wilkins, *J. Chem. Soc.* **1952**, 273-278.
- [161] J. Chatt, R. G. Wilkins, *J. Chem. Soc.* **1956**, 525-529.
- [162] J. Chatt, *J. Chem. Soc.* **1950**, 2301-2310.

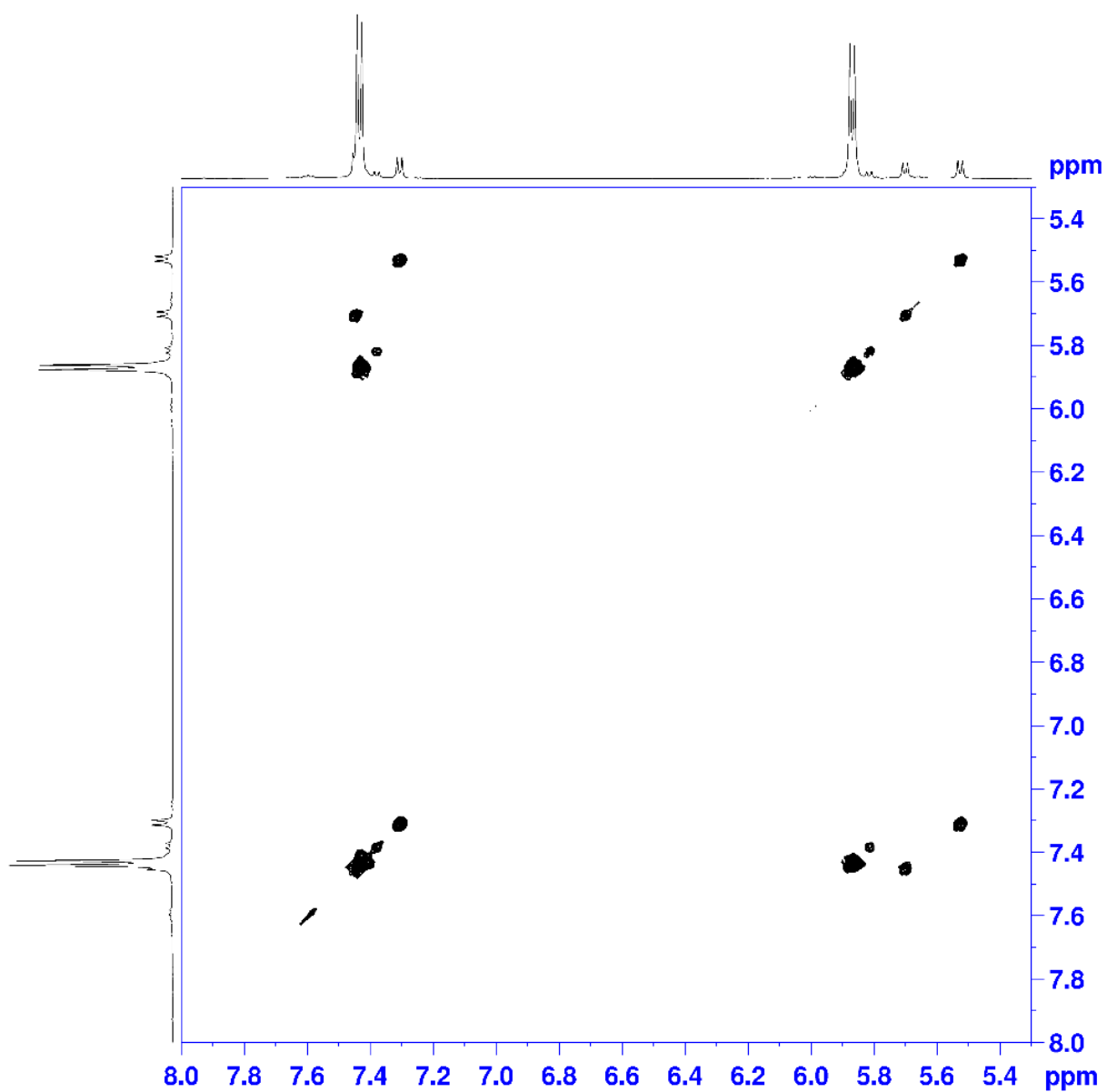
-
- [163] C. G. Van Kralingen, J. Reedijk, *Inorg. Chim. Acta* **1978**, *30*, 171-177.
- [164] P. C. Haake, T. A. Hylton, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3774-3775.
- [165] G. Faraone, V. Ricevuto, R. Romeo, M. Trozzi, *Journal of the Chemical Society [Section] A: Inorganic, Physical, Theoretical* **1971**, 1877-1881.
- [166] T. B. T. Ha, P. Castan, J. P. Souchard, F. Wimmer, *J. Chem. Research* **1992**, 112-113.
- [167] G. Annibale, M. Bonivento, L. Canovese, L. Cattalini, G. Michelon, M. L. Tobe, *Inorganic Chemistry* **1985**, *24*, 797-800.
- [168] P.-C. Kong, D. Iyamuremye, F. D. Rochon, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 3224-3226.
- [169] M. D. Reily, K. Wilkowski, K. Shinozuka, L. G. Marzilli, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 37-43.
- [170] A. Hegmans, E. Freisinger, E. Zangrando, A. Ashfar, E. Hubener, T. G. Appleton, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *279*, 152-158.
- [171] „CrysAlis CCD and CrysAlis RED“, Oxford Diffraction Ltd., Yarnton, UK, **2008**.
- [172] G. M. Sheldrick, „SHELXTL-PLUS (VMS)“, Siemens Analytical X-Ray Instruments, Inc., Madison, WI, USA, **1990**.
- [173] G. M. Sheldrick, „SHELXL-97, program for crystal refinement“, Universität Göttingen, **1993**.
- [174] „Mercury 2.4.5“, Cambridge Crystallographic Data Centre, Cambridge, UK, **2001**.
- [175] T. J. Kistenmacher, M. Rossi, J. P. Caradonna, L. G. Marzilli, *Adv. Mol. Rel. Interact. Proc.* **1979**, *15*, 119-133.
- [176] E. G. Talman, W. Bruening, J. Reedijk, A. L. Spek, N. Veldman, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 854-861.
- [177] G. Raudaschl, B. Lippert, J. D. Hoeschele, H. E. Howard-Lock, C. J. L. Lock, P. Pilon, *Inorg. Chim. Acta* **1985**, *106*, 141-149.

[178] J. H. Price, A. N. Williamson, R. F. Schramm, B. B. Wayland, *Inorganic Chemistry* **1972**, *11*, 1280-1284.

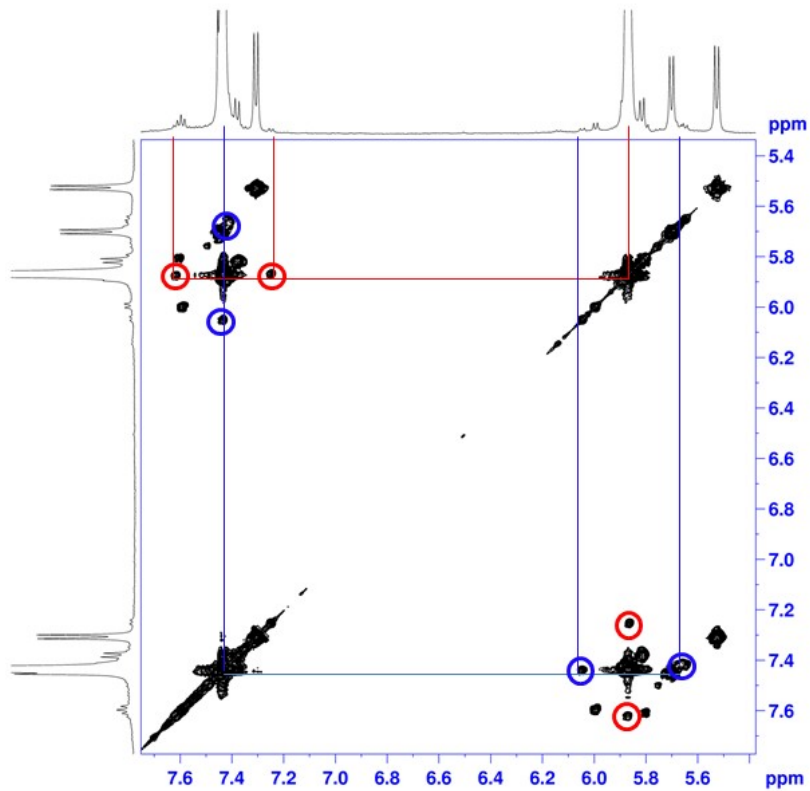
[179] R. Lumry, E. L. Smith, R. R. Glantz, *Journal of the American Chemical Society* **1951**, *73*, 4330-4340.

[180] B. Lippert, *Prog. Inorg. Chem.* **2005**, *54*, 385-447.

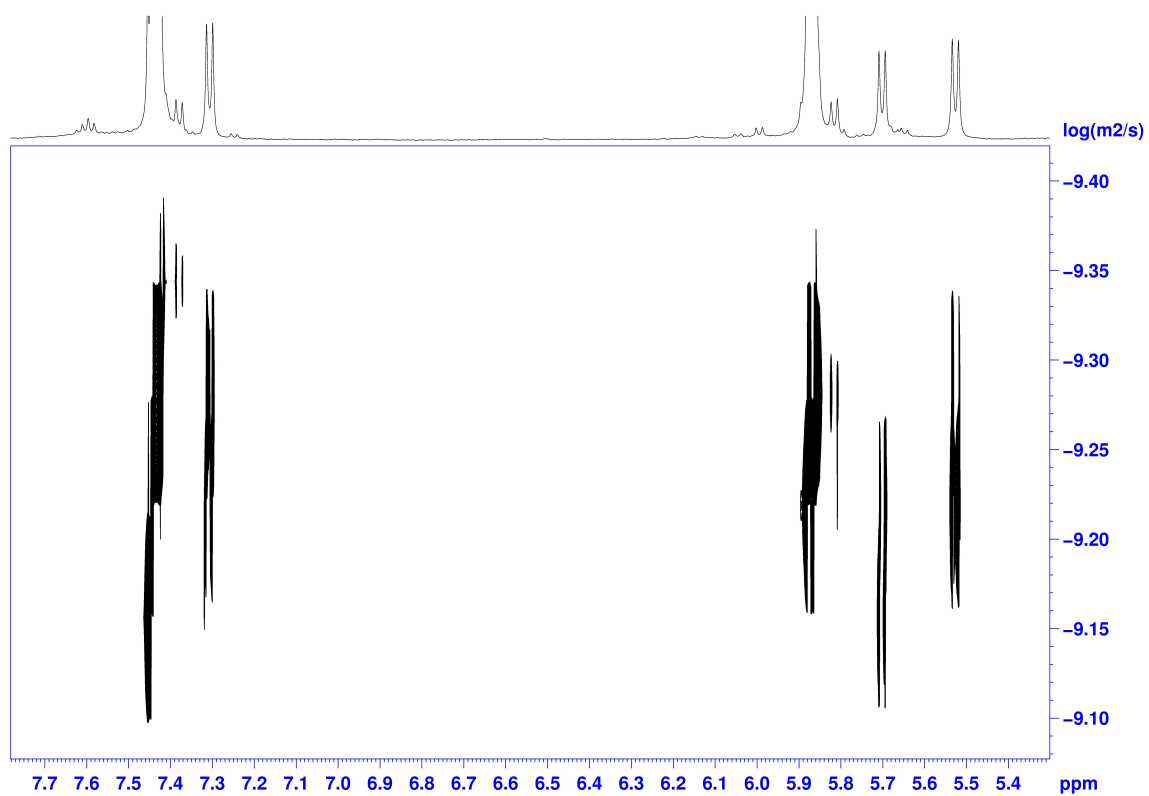
7 Anhang:



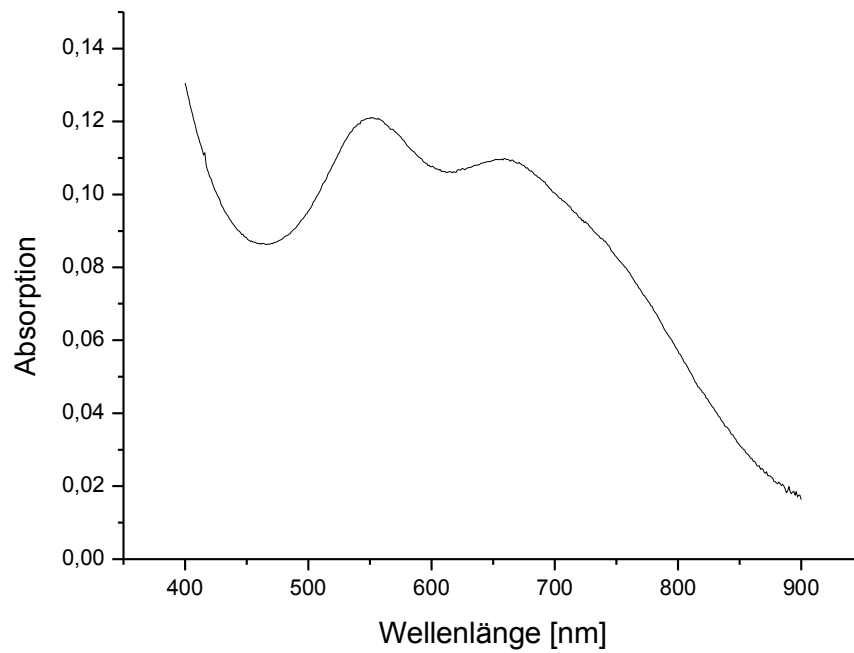
Anhang A1: COSY Spektrum (D₂O, 0.02 M; 500 MHz) einer gealterten Lösung (65 d) von *cis*-[(NH₃)₂Pt(1-MeU-N3,O4)]₂(NO₃)₂



Anhang A2: COSY Spektrum (D₂O, 0.02 M; 500 MHz) einer gealterten Lösung (65 d) von *cis*-[(NH₃)₂Pt(1-MeU-*N*3,*O*4)]₂(NO₃)₂. Zusätzlich eingezeichnet sind Kopplungen von Protonen an ¹³C-Kernen mit Protonen an ¹²C-Kernen



Anhang A3: DOSY Spektrum (D_2O , 0.02 M; 500 MHz) einer gealterten Lösung (65 d) von *cis*- $[(NH_3)_2Pt(1-MeU-N3,O4)]_2(NO_3)_2$



Anhang A4: Sichtbares Spektrum einer gealterten Probe des *hh*-Dimers: Die ursprüngliche Konzentration ist 0.02 M, die Probe alterte 34 d bei RT wurde um einen Faktor 20 verdünnt und alterte weitere 8 d bei RT

8 Kristalldaten

Tabelle 1:

Verbindung	<i>cis</i> -PtCl ₂ (NH ₃)(1-MeC-N3) 1a
Formel	C ₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O Pt
Formelgewicht (g mol ⁻¹)	408.16
Kristallfarbe, -gestalt	farblose Prismen
Kristallgröße (mm)	0.12×0.04×0.02
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	Fdd2
a (Å)	25.8181(10)
b (Å)	34.3653(12)
c (Å)	4.4503(2)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Z	16
V (Å ³)	3948.5(3)
ρ _{calc} (g cm ⁻¹)	2.746
μ (Mo Kα) (mm ⁻¹)	14.722
F(000)	3008
θ Bereich (°)	2.37-29.25
Anzahl der gesammelten Reflexe	2436
Anzahl der beobachteten Reflexe	2178
I>2σ(I)	
Anzahl der verfeinerten Parameter	120
R ₁ (beob. Daten)	0.0219
wR ₂ (beob. Daten)	0.0396
Goodness-of-fit, S	1.074
Restelektronendichte ρ _{max} , ρ _{min} (e Å ⁻³)	1.160, -1.095

Tabelle 2:

Verbindung	[1-Et-5-MeCH]NO ₃ 3
Formel	C ₇ H ₁₂ N ₄ O ₄
Formelgewicht (g mol ⁻¹)	216.21
Kristallfarbe, -gestalt	farblose Prismen
Kristallgröße (mm)	0.09×0.05×0.01
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /c
a (Å)	6.7484(7)
b (Å)	12.3611(13)
c (Å)	12.2734(15)
α (°)	90
β (°)	109.031(9)
γ (°)	90
Z	4
V (Å ³)	967.86(19)
ρ _{calc} (g cm ⁻¹)	1.484
μ (Mo Kα) (mm ⁻¹)	0.122
F(000)	456
θ Bereich (°)	2.41 - 27.43
Anzahl der gesammelten Reflexe	1881
Anzahl der beobachteten Reflexe	1020
I>2σ(I)	
Anzahl der verfeinerten Parameter	138
R ₁ (beob. Daten)	0.0410
wR ₂ (beob. Daten)	0.0604
Goodness-of-fit, S	0.987
Restelektronendichte ρ _{max} , ρ _{min} (e Å ⁻³)	0.199, -0.249

Tabelle 3:

Verbindung	<i>cis</i> -PtCl ₂ (NH ₃)(1-Et,5-MeC) · H ₂ O 4
Formel	C ₇ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₂ Pt
Formelgewicht (g mol ⁻¹)	454.23
Kristallfarbe, -gestalt	farblose Prismen
Kristallgröße (mm)	0.51×0.12×0.06
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	Pbca
a (Å)	7.3380(7)
b (Å)	19.1423(7)
c (Å)	19.3797(10)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Z	8
V (Å ³)	2722.2(3)
ρ _{calc} (g cm ⁻³)	2.217
μ (Mo Kα) (mm ⁻¹)	10.694
F(000)	1712
θ Bereich (°)	2.37 - 29.12
Anzahl der gesammelten Reflexe	2998
Anzahl der beobachteten Reflexe	1702
I>2σ(I)	
Anzahl der verfeinerten Parameter	148
R ₁ (beob. Daten)	0.0289
wR ₂ (beob. Daten)	0.0629
Goodness-of-fit, S	0.944
Restelektronendichte ρ _{max} , ρ _{min} (e Å ⁻³)	1.466, -1.138

Tabelle 4:

Verbindung	<i>trans</i> -PtI ₂ (1-MeC-N3) 6a
Formel	C ₅ H ₁₀ I ₂ N ₄ O Pt
Formelgewicht (g mol ⁻¹)	591.06
Kristallfarbe, -gestalt	gelbe Nadeln
Kristallgröße (mm)	0.15×0.10×0.10
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppe	P-1
a (Å)	6.8139(7)
b (Å)	20.6443(15)
c (Å)	9.1070(16)
α (°)	90
β (°)	113.280(11)
γ (°)	90
Z	4
V (Å ³)	1176.8(3)
ρ _{calc} (g cm ⁻³)	3.336
μ (Mo Kα) (mm ⁻¹)	17.143
F(000)	1040
θ Bereich (°)	2.63 - 29.07
Anzahl der gesammelten Reflexe	2716
Anzahl der beobachteten Reflexe	1653
I>2σ(I)	
Anzahl der verfeinerten Parameter	120
R ₁ (beob. Daten)	0.0403
wR ₂ (beob. Daten)	0.0596
Goodness-of-fit, S	0.937
Restelektronendichte ρ _{max} , ρ _{min} (e Å ⁻³)	2.437, -1.939

Tabelle 5:

Verbindung	<i>trans</i> -PtBr ₂ (NH ₃)(1-MeC-N3) 6c
Formel	C ₅ H ₁₀ Br ₂ N ₄ O Pt
Formelgewicht (g mol ⁻¹)	497.08
Kristallfarbe, -gestalt	orangene Kuben
Kristallgröße (mm)	0.13×0.08×0.02
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /c
a (Å)	6.7429(8)
b (Å)	20.2180(19)
c (Å)	8.6316(10)
α (°)	90
β (°)	110.205(14)
γ (°)	90
Z	4
V (Å ³)	1104.3(2)
ρ _{calc} (g cm ⁻³)	2.990
μ (Mo Kα) (mm ⁻¹)	19.913
F(000)	896
θ Bereich (°)	2.01 - 29.69
Anzahl der gesammelten Reflexe	2523
Anzahl der beobachteten Reflexe	1461
I>2σ(I)	
Anzahl der verfeinerten Parameter	120
R ₁ (beob. Daten)	0.0350
wR ₂ (beob. Daten)	0.0580
Goodness-of-fit, S	0.849
Restelektronendichte ρ _{max} , ρ _{min} (e Å ⁻³)	1.720, -1.304

Tabelle 6:

Verbindung	<i>cis</i> -[PtI(NH ₃) ₂ (1-MeC-N3)]I · 2H ₂ O 8A
Formel	C ₅ H ₁₇ I ₂ N ₅ O ₃ Pt
Formelgewicht (g mol ⁻¹)	644.13
Kristallfarbe, -gestalt	farblose Nadeln
Kristallgröße (mm)	0.15×0.02×0.02
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	Pna2 ₁
a (Å)	22.4661(13)
b (Å)	10.5461(6)
c (Å)	6.1992(3)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Z	4
V (Å ³)	1468.77(14)
ρ _{calc} (g cm ⁻³)	2.913
μ (Mo Kα) (mm ⁻¹)	13.759
F(000)	1160
θ Bereich (°)	2.65 - 29.16
Anzahl der gesammelten Reflexe	3454
Anzahl der beobachteten Reflexe	2369
I>2σ(I)	
Anzahl der verfeinerten Parameter	136
R ₁ (beob. Daten)	0.0380
wR ₂ (beob. Daten)	0.0564
Goodness-of-fit, S	1.010
Restelektronendichte ρ _{max} , ρ _{min} (e Å ⁻³)	2.418, -1.662

Tabelle 7:

Verbindung	<i>cis</i> -[PtI(NH ₃) ₂ (1-MeC)]Cl · 3H ₂ O 8B
Formel	C ₅ H ₁₉ Cl I N ₅ O ₄ Pt
Formelgewicht (g mol ⁻¹)	570.69
Kristallfarbe, -gestalt	farblose Nadeln
Kristallgröße (mm)	0.15×0.05×0.05
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁
a (Å)	11.0762(10)
b (Å)	5.9816(5)
c (Å)	11.2480(9)
α (°)	90
β (°)	95.470(8)
γ (°)	90
Z	2
V (Å ³)	741.82(11)
ρ _{calc} (g cm ⁻³)	2.555
μ (Mo Kα) (mm ⁻¹)	11.729
F(000)	528
θ Bereich (°)	2.47 - 29.19
Anzahl der gesammelten Reflexe	3336
Anzahl der beobachteten Reflexe	2501
I>2σ(I)	
Anzahl der verfeinerten Parameter	157
R ₁ (beob. Daten)	0.0598
wR ₂ (beob. Daten)	0.1478
Goodness-of-fit, S	0.965
Restelektronendichte ρ _{max} , ρ _{min} (e Å ⁻³)	4.89, -2.22

Tabelle 8:

Verbindung	<i>cis</i> -[PtI(NH ₃) ₂ (1-MeC)](NO ₃) 8C
Formel	C ₅ H ₁₃ I N ₆ O ₄ Pt
Formelgewicht (g mol ⁻¹)	543.20
Kristallfarbe, -gestalt	farblose Nadeln
Kristallgröße (mm)	0.11×0.07×0.02
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /c
a (Å)	8.4738(5)
b (Å)	6.9400(5)
c (Å)	21.4899(13)
α (°)	90
β (°)	91.314(6)
γ (°)	90
Z	4
V (Å ³)	1263.45(14)
ρ _{calc} (g cm ⁻³)	2.856
μ (Mo Kα) (mm ⁻¹)	13.564
F(000)	992
θ Bereich (°)	1.90 - 29.09
Anzahl der gesammelten Reflexe	2876
Anzahl der beobachteten Reflexe	1712
I>2σ(I)	
Anzahl der verfeinerten Parameter	157
R ₁ (beob. Daten)	0.0421
wR ₂ (beob. Daten)	0.0838
Goodness-of-fit, S	0.994
Restelektronendichte ρ _{max} , ρ _{min} (e Å ⁻³)	2.553, -2.402

Tabelle 9:

Verbindung	<i>trans</i> -[PtCl ₂ (DMSO)(1-MeC-N3)] 9
Formel	C ₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ Pt S
Formelgewicht (g mol ⁻¹)	469.25
Kristallfarbe, -gestalt	Gelbe Prismen
Kristallgröße (mm)	0.20x0.15x0.10
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /c
a (Å)	13.3089(6)
b (Å)	6.6988(3)
c (Å)	16.2716(11)
α (°)	90
β (°)	121.860(4)
γ (°)	90
Z	4
V (Å ³)	1232.11(11)
ρ _{calc} (g cm ⁻³)	2.530
μ (Mo Kα) (mm ⁻¹)	11.98
F(000)	880
θ Bereich (°)	2.52 - 29.01
Anzahl der gesammelten Reflexe	2863
Anzahl der beobachteten Reflexe	2128
I>2σ(I)	
Anzahl der verfeinerten Parameter	148
R ₁ (beob. Daten)	0.0331
wR ₂ (beob. Daten)	0.0528
Goodness-of-fit, S	0.986
Restelektronendichte ρ _{max} , ρ _{min} (e Å ⁻³)	-1.92, 0.250

9 Übersicht über die beschriebenen Verbindungen

1		<i>cis</i> -PtX ₂ (NH ₃)(1-MeC-N3)
1a		<i>cis</i> -PtCl ₂ (NH ₃)(1-MeC-N3)
1b		<i>cis</i> -[Pt(NH ₃)(H ₂ O) ₂ (1-MeC-N3)] ²⁺
1c		<i>cis</i> -PtI ₂ (NH ₃)(1-MeC-N3)
1d	#	<i>cis</i> -[Pt(DMF) ₂ (NH ₃)(1-MeC-N3)] ²⁺
1e	#	<i>cis</i> -[Pt(NH ₃)(1-MeC-N3)(9-EtGua) ₂] ²⁺
2		<i>h,h-cis</i> -[Pt(NH ₃)X(1-MeC-N3,N4) ₂ Pt(NH ₃)X] ²⁺
2a	#	<i>h,h-cis</i> -[Pt(NH ₃)(H ₂ O)(1-MeC-N3,N4) ₂ Pt(NH ₃)(H ₂ O)] ²⁺
2b		<i>h,h-cis</i> -[Pt(NH ₃)I(1-MeC-N3,N4)] ₂
3		1-Et-5-MeC
4		<i>cis</i> -PtCl ₂ (NH ₃)(1-Et-5-MeC-N3)
5	*	<i>cis</i> -[PtCl(NH ₃) ₂ (1-MeC-N3)] ⁺
5a	*	<i>cis</i> -[PtCl(NH ₃) ₂ (1-MeC-N3)]Cl
5b		<i>cis</i> -[PtCl(NH ₃) ₂ (1-MeC-N3)]I
6a	*	<i>trans</i> -PtI ₂ (NH ₃)(1-MeC-N3)
6b	*	<i>trans</i> -[Pt(NH ₃)(H ₂ O) ₂ (1-MeC-N3)] ²⁺
6c		<i>trans</i> -PtBr ₂ (NH ₃)(1-MeC-N3)
6d		<i>trans</i> -PtCl ₂ (NH ₃)(1-MeC-N3)
6e	#	<i>trans</i> -[Pt(NH ₃)(DMF) ₂ (1-MeC-N3)] ²⁺
7a	*	<i>h,h-trans</i> -[Pt(NH ₃)(H ₂ O)(1-MeC-N3,N4) ₂ Pt(NH ₃)(H ₂ O)] ²⁺
8		<i>cis</i> -[PtI(NH ₃) ₂ (1-MeC-N3)] ⁺
8A		<i>cis</i> -[PtI(NH ₃) ₂ (1-MeC-N3)]I
8B		<i>cis</i> -[PtI(NH ₃) ₂ (1-MeC-N3)]Cl
8C		<i>cis</i> -[PtI(NH ₃) ₂ (1-MeC-N3)](NO ₃)
8D	#	<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ (H ₂ O)(1-MeC-N3)] ²⁺
9		<i>trans</i> -PtCl ₂ (DMSO)(1-MeC-N3)

* = nicht erstmalig beschrieben

= NMR-spektroskopisch charakterisiert

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erbracht habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, sowie wörtliche und sinngemäße Zitate kenntlich gemacht.

Dortmund, den

Lebenslauf

Name	Sabine Siebel
Geburtsdatum	04. 06. 1982
Geburtsort	Hagen (Westf.)
Nationalität	deutsch
Hochschulausbildung	
02/2008-lfd.	Promotion am Lehrstuhl für Bioanorganische Chemie von Prof. Dr. B. Lippert, TU Dortmund
07/2007-01/2008	Diplomarbeit am Lehrstuhl für Bioanorganische Chemie von Prof. Dr. B. Lippert mit dem Thema: „Selbstassoziation einkerniger Platin-Komplexe des 1-Methylcytosins“, TU Dortmund
02/2007-04/2007	Forschungspraktikum im Arbeitskreis von Prof. Dr. H. Rehage, TU Dortmund, zum Thema „Herstellung magnetisch schaltbarer Membranen an verschiedenen Grenzflächen“
04/2005-07/2005	Forschungspraktikum im Arbeitskreis von PD Dr. B. Sellergren, Institut für Umweltforschung, TU Dortmund, zum Thema „Molecular Imprinted Polymers on Folic Acid“
10/2004-07/2007	Hauptstudium Chemie (Diplom); Studienschwerpunkt „Vertiefung Grundlagenfächer“, incl. technischer Chemie
10/2004	Vordiplom in Chemie an der TU Dortmund
10/2001-10/2004	Grundstudium Chemie (Diplom) an der TU Dortmund
Schulbildung	
1992-2001	Städt. Geschwister-Scholl-Gymnasium Wetter (Ruhr); Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
1988-1992	Kath. Grundschule Wetter (Ruhr)