



Fachbereich Chemie der Universität Dortmund

**Die Nukleobasen Guanin, Adenin und Cytosin, sowie ihre Verbindungen mit Platin(II),  
betrachtet unter zu Hilfenahme von Dichte-Funktional Methoden.**

Frank Glahé

Dem Fachbereich Chemie der Universität Dortmund, Deutschland,  
zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
vorgelegte Dissertation

Referent: Prof. B Lippert  
Korreferent: Dr. R. Ludwig  
Tag der mündlichen Prüfung: 08. September 2003

<b>1</b>	<b>Abkürzungen</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Die theoretische Chemie</b>	<b>7</b>
3.1	Einleitung	7
3.2	Grundlagen der theoretischen Chemie	8
3.3	Die Dichte-Funktional-Theorie	10
3.4	Die ZORA-Methode	13
3.5	Das Konzept der Ladungen in der theoretischen Chemie	16
3.6	Allgemeines zur Durchführung der Berechnungen in dieser Arbeit	17
<b>4</b>	<b>Die Platinierung von Cytosin und ihre Auswirkungen</b>	<b>19</b>
4.1	Rotation der Basen im Komplex $\text{trans-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{N3-Cytosin})_2]^{2+}$	19
4.1.1	Einleitung	19
4.1.2	Durchführung der Kalkulationen	21
4.1.3	Die optimierte Struktur des Komplexes	21
4.1.4	Die Interaktionsenergie des Komplexes	22
4.1.5	Der Übergangszustand	24
4.2	Ein seltenes Cytosin-Tautomer: über N4 an $\text{Pt}^{\text{II}}$ gebunden	27
4.2.1	Berechnungen von verschiedenen Rotameren der Verbindung $\text{trans-Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{N4-1-MeC}^-)_2$	28
4.2.2	Die Röntgenstrukturanalysen der Verbindung $\text{trans-Pt}(\text{NH}_2\text{CH}_3)_2(\text{N4-1-MeC}^-)_2$	33
4.2.3	Vergleich der Röntgenstrukturen (f) und (g) mit den Berechnungen (a), (b), (c), (d) und (e)	35
4.2.4	Zusammenfassung und Diskussion	37
4.3	Stacking von Cytosin-Molekülen	38
4.3.1	Einleitung	38
4.3.2	Bestimmung des idealen Abstands zwischen zwei Cytosin-Molekülen	38
4.3.3	Zusammenfassung	39
<b>5</b>	<b>Die Guanin-spezifische Maxam-Gilbert Reaktion</b>	<b>40</b>
5.1	Einleitung	40
5.2	Durchführung	42
5.3	Die methylierte Spezies 7-Methylguanosinium	42
5.4	Die plattinierte Spezies $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{N7-Guanosin})]^+$	43
5.5	Die Strukturmerkmale der Verbindungen $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{N7-Guanosin})]^+$ , $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(\text{N7-Guanosin})]^{2+}$ und 7-Methylguanosinium sowie ihrer hydroxylierten Derivate	44

<b>5.6</b>	<b>Energetischer Vergleich der Reaktion der Verbindungen <i>cis</i>-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl(N7-Guanosin)]<sup>+</sup> und 7-Methylguanositium zu ihren hydroxylierten Derivaten</b>	<b>46</b>
<b>5.7</b>	<b>Der Vergleich der Ladungen der untersuchten Spezies 7-Methylguanositium, <i>cis</i>-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl(N7-Guanosin)]<sup>+</sup> und [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(N7-Guanosin)]<sup>2+</sup></b>	<b>47</b>
<b>5.8</b>	<b>Die LUMOs der untersuchten Spezies 7-Methylguanositium, <i>cis</i>-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl(N7-Guanosin)]<sup>+</sup> und [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(N7-Guanosin)]<sup>2+</sup></b>	<b>49</b>
<b>5.9</b>	<b>Diskussion</b>	<b>53</b>
<b>6</b>	<b><i>Basenpaarungen</i></b>	<b>55</b>
<b>6.1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>55</b>
<b>6.2</b>	<b>Die Basenpaare Adenin-Thymin und Guanin-Cytosin</b>	<b>56</b>
<b>6.3</b>	<b>Das Homo-Basenpaar 7,9 DiMeGH<sup>+</sup>≡7,9 DiMeG</b>	<b>57</b>
6.3.1	Einleitung	57
6.3.2	Die Geometrie des Homo-Basenpaars 7,9-DiMeGH <sup>+</sup> ≡7,9-DiMeG	58
6.3.3	Die Energie des Homo-Basenpaars 7,9 DiMeGH <sup>+</sup> ≡7,9 DiMeG	58
<b>6.4</b>	<b>Einfluß der Platinierung des Guanins auf die Basenpaarung mit Cytosin</b>	<b>59</b>
6.4.1	Einleitung	59
6.4.2	Der energetische Vergleich der metallmodifizierten Basenpaare	59
6.4.3	Die Überlappmatrixelemente der einzelnen, in die Basenpaarung involvierten Wasserstoffbrücken	60
6.4.4	Der Vergleich der Geometrie der Basenpaare (a) bis (e)	61
<b>6.5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>62</b>
<b>7</b>	<b><i>Protonierung und Deprotonierung von platinerten Nukleobasen</i></b>	<b>63</b>
<b>7.1</b>	<b>Energetischer Vergleich der unterschiedlichen Protonierungsstellen an freiem bzw. platinertem Adenin</b>	<b>63</b>
7.1.1	Einleitung	63
7.1.2	Das Säure-Base Gleichgewicht von Adenin.	64
7.1.3	Vergleich von Studien zur Protonierung von Adenin in Lösung und im Festkörper	65
7.1.4	Protonierungsenergien von Adenin metalliert von [Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ] <sup>2+</sup> -, <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl] <sup>+</sup> -, <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> )Cl] <sub>2</sub> -, und [PtCl <sub>3</sub> ]-Einheiten.	66
7.1.5	Vergleich von Studien zur Protonierung von platinertem Adenin in Lösung und im Festkörper	69
7.1.6	Zusammenfassung, Schlußfolgerung und Ausblick	70
<b>7.2</b>	<b>Energetischer Vergleich der unterschiedlichen Deprotonierungsstellen an platinertem Guanin</b>	<b>72</b>
7.2.1	Einleitung	72

7.2.2	Die energetische Untersuchung der Deprotonierung von $[\text{Pt}(\text{dien})(N7\text{-Guanin})]^{2+}$	73
7.2.3	Die Geometrien der Verbindung $[\text{Pt}(\text{dien})(N7\text{-Guanin})]^{2+}$ und der unterschiedlich deprotonierten Verbindungen	73
7.2.4	Die Voronoi-Ladungen	76
7.2.5	Zusammenfassung	77
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>78</b>
8.1	Komplexe des Trans-Platins mit Cytosin und Cytosin-Stackingverhaltens	78
8.2	Die Maxam-Gilbert Reaktion und Basenpaarungen	79
8.3	Protonierung und Deprotonierungen von metallierten Purin-Basen	80
8.4	Allgemeine Trends in den Berechnungen an Nukleobasen	81
<b>9</b>	<b>Anhang</b>	<b>82</b>
9.1	Tabellen der Röntgenstrukturanalysen	82
9.2	Hilfsprogramme	83
9.3	Beschreibung eines ADF Input-Files	83
9.4	Abbildungsverzeichnis	87
9.5	Tabellenverzeichnis	88

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Januar 1998 bis November 2000 am Lehrstuhl für Anorganische Chemie III des Fachbereichs Chemie der Universität Dortmund.

Mein besonderer und tiefer Dank gilt meinem Lehrer

Herrn Professor Dr. B. Lippert

Für seine hervorragende wissenschaftliche Betreuung, für die Möglichkeit ein solches Thema an seinem Lehrstuhl zu bearbeiten, seine Engagement und seine große Geduld.

Herr Dr. R. Ludwig danke ich herzlich für die Übernahme des Korreferats.

Mein Dank gilt weiterhin

Der VW-Stiftung (Projekt I/74657 „Effects of metal ions on nucleobase structure and functions as studied by ab initio and DFT techniques“) für die Bereitstellung von Unterstützung in Form von Rechenleistung

Herrn Jiri Sponer für die tiefgreifenden Diskussionen und zahlreichen Hilfestellungen bei der Interpretation der Ergebnisse

Herrn Jirka Kozelka für die Möglichkeit ihn kennen gelernt zu haben und von ihm lernen zu dürfen

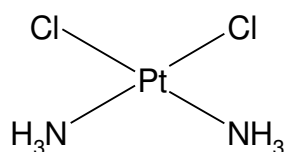
Sowie allen nicht namentlich genannten Institutsangehörigen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

## Abkürzungen

DFT	Dichte Funktional Theorie
Dien	Diethylentriamin
a	NH <sub>3</sub>
ADF	Amsterdam Density Functional
G94/94	Gaussian 98/94
C	Cytosin
1-MeC	1-Methylcytosin
1-MeC <sup>-</sup>	1-Methylcytosinat-Anion
9-MeG	9-Methylguanin
9,7-DiMeG	9,7-Dimethylguanin
DMSO	Dimethylsulfoxid
STO	Slater Type Orbitals
GTO	Gaussian Type Orbitals
HF-Theorie	Hartree-Fock Theorie
LDA	Lokale Dichte Approximation
VWN	Vosko-Wilk-Nuasir
GGA	General Gradient Approximation
PW91	Perdew-Wang GGA von 1991
MG-Reaktion	Maxam-Gilbert Reaktion
ht	Head-Tail
hh	Head-Head
HMG-Protein	High Mobility Group Protein

## 1 Einleitung

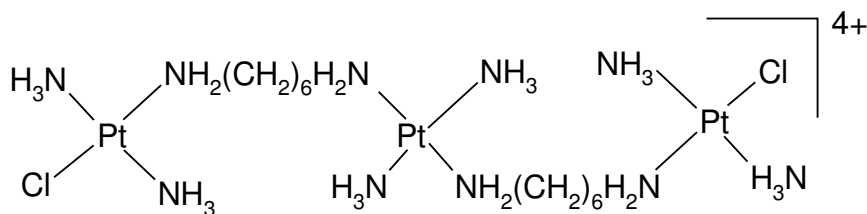
Die eher zufällige Entdeckung der Antitumor-Eigenschaften von *Cisplatin* (Abbildung 1) und ihre konsequente Erforschung seit den sechziger Jahren ist Prof. B. Rosenberg und seinen Mitarbeitern zu verdanken.<sup>1</sup> In neuerer Zeit werden immer weitergehende Thesen und Modelle der Wirkung von *Cisplatin* vorgestellt. So wurden von Lippard mehrere Lösungs- und Röntgenstrukturen von DNA-Platin Addukten vorgestellt. Deren bestechendste Merkmale sind die Aufwindung der DNA-Helix, die Verbreiterung und Verflachung der kleinen Furche und der ca. 60° große Winkel in der DNA.



**Abbildung 1:** Cisplatin

Einige dieser Strukturmerkmale beobachtet man auch bei der Anlagerung von HMG-Proteinen an die DNA; so ist es nicht verwunderlich, dass die Kokristallisation von HMG-1 und *Cisplatin*-DNA Addukten gelungen ist.<sup>2</sup> Auch die Resistenz von Krebszelllinien gegen *Cisplatin* ist inzwischen recht gut verstanden, was zu verbesserten Möglichkeiten in der Entwicklung neuer, wirksamerer Platintherapeutika führt.

So entwarfen Farrell und Mitarbeiter eine dreikernige *trans*-Platin-Verbindung (Abbildung 2), die eine neue Form des Angriffs auf die DNA ermöglicht. Dieses Mittel agiert als ein verbrückendes Element, welches über mehrere Basenpaare reicht, womit sowohl Interstrand- als auch Intrastrand-Verbrückungen möglich sind.<sup>3</sup>

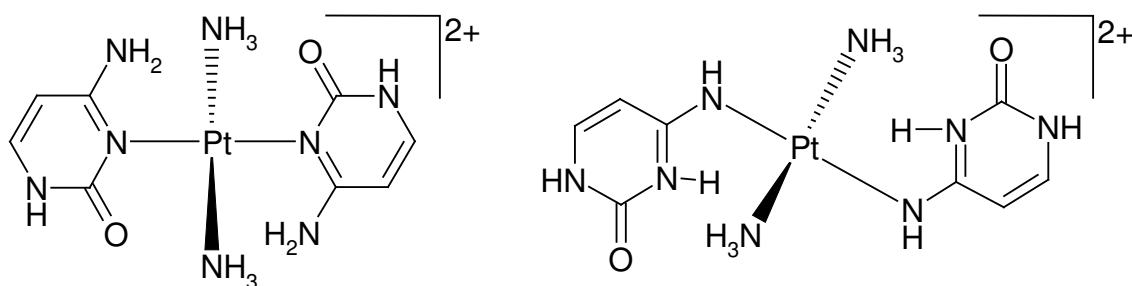


**Abbildung 2:** Die Struktur eines neueren Anti-Krebsmittels BBR3464

Die neueren Entwicklungen auf dem Gebiet der Chemie des Cisplatins und ähnlicher Verbindungen sind in dem Buch ‚*Cisplatin*‘ zusammengefasst.<sup>4</sup> Im Rahmen dieser Arbeit soll das Hauptaugenmerk auf die Möglichkeiten der theoretischen Betrachtung von chemischen Verbindungen dieses Typs gelegt werden.

Die theoretische Chemie, die in den letzten Jahren immer mehr zu einem wichtigen Instrument der Forschung geworden ist, kann auf einige Fragen, die experimentell nicht oder nur schwer zu beantworten sind, unter gewissen Voraussetzungen befriedigende Antworten liefern. So ist die Zuordnung von IR-Schwingungsbanden zu den entsprechenden Bewegungen eines Moleküls mittels einer Frequenzberechnung ohne weiteres möglich. Die mechanischen Konzepte der Chemie, wie zum Beispiel Substitutionsreaktionen, und das Verständnis ihrer Mechanismen kann durch Berechnungen vertieft werden.<sup>5</sup> Diese theoretischen Methoden sind auf biologische Fragestellungen ebenfalls anwendbar, wie der Aufklärung von Enzymreaktionen, zum Beispiel der Cytosinmethylierung.<sup>6</sup> Hierbei sind Berechnungen der Veränderung des  $pK_s$ -Wertes des Cytosins, im Besonderen des N3-Stickstoffs, im Übergangszustand möglich. Ein weiterer Bereich der theoretischen Chemie, die semiempirischen Methoden können auf diesen Gebieten auch einen großen Beitrag leisten. So sind die Strukturen von Platin-DNA Oligonukleotiden mittels einer Kombination aus NMR und Molecular Modelling bis zu einer Auflösung von wenigen Ångström bestimmt worden.<sup>7</sup>

Um eine adäquate Berechnung von schwereren Elementen zu gewährleisten, müssen einige Randbedingungen erfüllt werden. Dabei sind relativistische Korrekturen von größter Wichtigkeit, da eine Kalkulation der Verbindungen dieser Elemente ohne die Korrekturen zu falschen Ergebnissen führt, was die Werte aus den nicht korrigierten Berechnungen in Tabelle 1 auf Seite 24 deutlich zeigen. Mit relativistischen Korrekturen jedoch sind Berechnungen auch der schwersten Elemente mit großer Genauigkeit möglich. So eignen sich sowohl Elemente mit gesundheitlich negativen Begleiterscheinungen (Strahlung, Giftigkeit), wie Uran oder Plutonium, als auch Elemente, die nicht in ausreichender Menge zur Verfügung stehen, um ihre Verbindungen zu untersuchen, wie die Transactiniden, sehr gut zur theoretischen Beschreibung.<sup>8,9</sup>



**Abbildung 3:** Der Komplex  $trans\text{-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{N3-Cytosin})_2]^{2+}$  und sein Isomer  $trans\text{-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{N4-Cytosin})_2]^{2+}$

Diese Arbeit gliedert sich in vier Teile. Zunächst wird die in dieser Arbeit vorwiegend benutzte Methode, die Dichte Funktional Theorie (DFT) näher beleuchtet. In einem weiteren Kapitel wird die Forschung an dem Komplex *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(N3-Cytosin)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> aus meiner Diplomarbeit fortgeführt.<sup>10</sup> Zu diesem Abschnitt gehört auch die Untersuchung eines über N4 gebundenen Isomers dieser Verbindung in Bezug auf seine Eigenschaften nach der Deprotonierung an N3 (siehe Abbildung 3). Weiterhin wird sich die Arbeit mit derjenigen Maxam-Gilbert Reaktion, die bevorzugt Guanin spaltet, beschäftigen und an dieser Stelle versuchen, die Frage nach den Unterschieden zwischen einer Methylierung und einer Platinierung zu beantworten. Innerhalb dieses Fragenkomplexes werden auch einige Eigenschaften von Guanin-Cytosin Basenpaaren sowie der Einfluss der Platinierung auf ihre Stabilität behandelt. Ein vierter Teil beschäftigt sich mit den Stabilitäten protonierter und deprotonierter Nukleobasen, die an unterschiedlichen Stellen platinieren sind.

## 2 Die theoretische Chemie

### 2.1 Einleitung

Die theoretische Chemie ist seit den 30iger Jahren des letzten Jahrhunderts in steter Fortentwicklung. Sie wurde von den Arbeiten von Heisenberg, Schrödinger, Dirac und anderen entscheidend geprägt. Die Anwendungsreife erhielt sie erst, nachdem sowohl die notwendige Rechenleistung verfügbar war, als auch durch eine fruchtbare Zusammenarbeit zwischen Mathematikern, Informatikern und Chemikern, die den Formeln erst die Anwendbarkeit auf molekulare Systeme gaben. Die theoretische Chemie ist in der Lage jede Verbindung und jede physikalische Observable dieser Verbindung zu berechnen. Dabei ist die Genauigkeit natürlich von den angenommenen Näherungen abhängig. So können zum Beispiel angeregte Zustände heutzutage nur schwer beschrieben werden, weil die verwendeten Algorithmen nur unzureichend auf dieses Problem zugeschnitten sind. Dies ist jedoch kein prinzipielles Problem, sondern nur mathematisch zum jetzigen Zeitpunkt nur ungenau möglich. Die theoretische Chemie kann eine Molekül vollständig richtig beschreiben; die Abweichungen, die zum Experiment auftreten, sind dann entweder von der verwendeten theoretischen Methode oder der veränderten experimentellen Umgebung abhängig. So sei als Beispiel die exakte Berechnung der Bindungslängen und Winkel eines Moleküls angeführt. Die Werte können durchaus stark von den experimentell bestimmbar GröÙen abweichen. Diese Diskrepanz ist aber nicht auf die Unzulänglichkeit der Theorie, sondern auf die Vernachlässigung der unterschiedlichen Umgebungen zurückzuführen. Eine Einbeziehung der experimentellen Umgebung, zum Beispiel eines wäßrigen Milieus, führt zu einer in der heutigen Zeit inakzeptablen Rechenzeit oder zu einem schlechten Ergebnis, da die Methoden zur Einbeziehung der Umgebung bisher nur schlecht entwickelt sind.

Innerhalb dieses Anrisses der theoretischen Chemie werde ich kurz auf den Formalismus von *ab initio*-Berechnungen eingehen und einen kurzen Überblick über die Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Dichte-Funktional-Theorie und der Hartree-Fock-Theorie liefern. Ein weiterer Teil der Betrachtungen bezieht sich auf die relativistischen Korrekturen, deren Einsatz für Berechnungen an Schwermetallen wie Platin unabdingbar sind. Außerdem werden die verschiedenen Arten der Berechnung von Ladungen beschrieben.

## 2.2 Grundlagen der theoretischen Chemie

Eine der Grundlagen der theoretischen Chemie bildet die Schrödingersche Materiewellengleichung. Diese Wellengleichung ist das Gegenstück zur Maxwell'schen Theorie der elektromagnetischen Strahlung. Sie stellt eine Differentialgleichung für die raumzeitliche Verteilung eines nichtrelativistischen Materiefeldes unter dem Einfluss eines Potentials dar, wie es durch den Atomkern erzeugt wird. Die Schrödinger-Gleichung ist insofern nichtrelativistisch, als dass sie eine räumliche Ableitung zweiter Ordnung und nur eine zeitliche Ableitung erster Ordnung beinhaltet.

$$\hat{H}\Psi = i\hbar \left( \frac{\partial \Psi}{\partial t} \right) \quad (1)$$

Dies wird aus Gleichung ( 1 ) ersichtlich. Die zeitabhängige Schrödinger-Gleichung wird auf der einen Seite durch den Hamilton-Operator, der eine Ableitung zweiter Ordnung bezüglich des Raumes beinhaltet und auf der anderen Seite durch eine Ableitung erster Ordnung der Wellenfunktion nach der Zeit gebildet. Damit wird einer der Grundvoraussetzungen der Relativität nicht entsprochen, der Symmetrie von Zeit und Raum. Erst durch die Modifikationen von Dirac wird auch der Forderung nach Lorentz-Invarianz entsprochen, die sich auf die Unabhängigkeit des Ortes der Messung bezieht.<sup>11</sup> Die Dirac-Gleichung ( 2 ) beschreibt dabei ein relativistisches Materiefeld aus Spin ½-Teilchen (Fermionen).<sup>12</sup> Die vier Konstanten  $\alpha_x$ ,  $\alpha_y$ ,  $\alpha_z$  und  $\beta$  sind Konstanten, die 4x4 Matrizen darstellen müssen, wobei die Dirac-Gleichung dadurch vier Lösungen erhält, die in zwei zweifach degenerierte Zustände zerfällt, einen mit negativer und einen mit positiver kinetischer Energie. Die zweifache Degeneration rührt von der Tatsache, dass die Dirac-Gleichung Elektron und Positron beschreibt.

$$\frac{\partial \Psi}{\partial t} = \alpha_x \frac{\partial \Psi}{\partial x} + \alpha_y \frac{\partial \Psi}{\partial y} + \alpha_z \frac{\partial \Psi}{\partial z} + \beta mc^2 \quad (2)$$

Der Terminus *ab-initio*-Kalkulationen beschreibt Methoden, die Vielteilchen-Schrödinger-Gleichung in der Hartree-Fock-Näherung (HF-Gleichungen) ohne Verwendung empirischer Parameter in den Integralen zu lösen. Dies unterscheidet sie von semiempirischen und klassischen Kraftfeldmethoden, die auf einer Parametrisierung basieren. Es müssen aufgrund der prinzipiellen Unlösbarkeit der Schrödinger-Gleichung für Systeme, die größer als das Wasserstoffatom sind, auch bei den *ab initio*-Verfahren Näherungen vorgenommen werden. Unter diesen sind die adiabatische Näherung, auch nach ihren „geistigen Vätern“ Born-

Oppenheimer Näherung genannt, anzuführen, die die Kerne von den Elektronen separiert. Auch die Möglichkeit zur Linearkombination von Molekülorbitalen (LCAO-MO) aus Atomorbitalen zur analytischen Behandlung der HF-Gleichung (Roothan-Hall) ist zu erwähnen.<sup>13,14</sup> Es gibt Fragestellungen, die es notwendig machen, die adiabatische Näherung aufzugeben, dies ist jedoch noch nicht weit verbreitet.<sup>15</sup> Die Größe und Güte einer Berechnung aufgrund einer Linearkombination aus Atomorbitalen hängt von der Anzahl der Basisfunktionen, die ein Orbital beschreiben, ab. Die Termini single- $\zeta$  (single-zeta, SZ) double- $\zeta$  (DZ) und triple- $\zeta$  (TZ) beschreiben somit Basissätze, die je eine (SZ), zwei (DZ), oder drei Basisfunktionen (TZ) pro zu beschreibendem Orbital benutzen. Dazu können gegebenenfalls noch weitere Funktionen hinzugefügt werden, die die Polarisierbarkeit des Atoms innerhalb der Rechnung an die experimentelle Polarisierbarkeit annähern.

Die numerische, iterative Lösung der Schrödinger-Gleichung wurde von Hartree eingeführt und ist als *self-consistent-field* (SCF)-Prozedur bekannt. Die Technik wurde von Slater und Fock modifiziert, um den Elektronenaustausch einzubeziehen.<sup>16</sup> Die weiteren Verfeinerungen der Methode wurden durch die Einführung der Roothan-Matrix-Gleichungen, die das Herzstück der meisten Hartree-Fock Programme darstellen, erreicht.<sup>13</sup> Die HF-Theorie basiert auf der Annahme, dass sich ein Elektron in einem gemittelten Feld aller anderen Elektronen bewegt. Für dieses Elektron wird die Schrödinger-Gleichung numerisch gelöst. Dabei wird vorausgesetzt, dass die Wellenfunktionen aller anderen Elektronen bekannt sind, was natürlich zu Anfang nicht der Fall ist. Dieses gemittelte Feld wird durch das von Slater eingeführte gemittelte Austauschpotential ( 3 ) Gleichung beschrieben.<sup>17</sup>

$$u_x \propto \rho_{el.}^{1/3}(\vec{r}) \quad (3)$$

Dieses Potential wird im Rahmen der Dichte-Funktional-Theorie als  $X_\alpha$ -Funktional bezeichnet und wurde in den ersten praktischen Anwendungen zu der DFT als Funktional verwendet.<sup>18</sup>

Die Berechnung wird also mit vorgegebenen Wellenfunktionen gestartet. Diese sind im Allgemeinen Slater-Orbitale (s.u.), die auch durch Gauss-Orbitale angenähert werden können (zur Unterscheidung der Orbitaltypen siehe Seite 9). Anschließend wird die Schrödinger-Gleichung für das Elektronensystem gelöst, und die so gefundenen Wellenfunktionen zur Berechnung des Potentials im nächsten SCF-Zyklus benutzt. So wird das Feld der Elektronen immer weiter verfeinert, bis die Lösung keine, oder nur eine vernachlässigbare Änderung innerhalb eines Zyklus aufweist; sie ist dann selbstkonsistent (self-consistent).

Da die inneren Elektronen in schwereren Atomen sich im allgemeinen nicht an Bindungen beteiligen, werden zur Verringerung des Aufwands diese Elektronen zusammengefasst (core-electrons) und bei den einzelnen SCF-Zyklen nicht mehr berücksichtigt, nachdem man die inneren Elektronen für die einzelnen Atome genau berechnet hat. Die äußeren Elektronen werden dann in einem Potential, das von den inneren Elektronen und dem Kern erzeugt wird, berechnet.<sup>19</sup>

### 2.3 Die Dichte-Funktional-Theorie

Hohenberg und Kohn stellten 1964 ein Theorem auf,<sup>20</sup> dass die elektronische Struktur eines Systems in einem nicht entarteten Grundzustand gänzlich von der Elektronendichte  $n(\vec{r})$  beschrieben wird. Weiterhin ist die Energie dieses Systems ein Funktional\* dieser Dichte  $n(\vec{r})$ .

Mit diesem Theorem ist die Möglichkeit gegeben, die Grundzustandsenergie und andere Eigenschaften des Grundzustands eines Systems über die Elektronendichte zu ermitteln. Die Einteilchengleichungen sind über eine Minimierung des Dichtefunktional der Grundzustandsenergie im Potential der Atomkerne von Kohn und Sham formuliert worden.<sup>21</sup> In Analogie zum Roothan-Hall-Verfahren werden Basisfunktionen eingeführt, um das mathematische Problem mittels linearer Algebra zu lösen.

Wenn sich ein solches System von Elektronen in einem externen Potential befindet, welches von einem Atomkern stammt, so besitzt der elektronische Hamilton-Operator die folgende Form:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} + \hat{U} \quad (4)$$

wobei die einzelnen Operatoren für folgende Ausdrücke stehen:

$$\hat{T} = \frac{1}{2} \cdot \int \nabla \psi^*(\vec{r}) \cdot \nabla \psi(\vec{r}) d\vec{r} \quad (5)$$

$$\hat{V} = \int v(\vec{r}) \cdot \psi^*(\vec{r}) \cdot \psi(\vec{r}) d\vec{r} \quad (6)$$

$$\hat{U} = \frac{1}{2} \cdot \int \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \cdot \psi^*(\vec{r}) \cdot \psi^*(\vec{r}') \cdot \psi(\vec{r}) \cdot \psi(\vec{r}') d\vec{r} d\vec{r}' \quad (7)$$

---

\* Ein Funktional ist eine Funktion, deren Variablen ebenfalls Funktionen sind.

Wenn angenommen wird, dass die Elektronen, die sich in dem externen Potential  $v(\vec{r})$  befinden, einen nicht entarteten Grundzustand  $\psi$  besitzen, kann gezeigt werden, dass dieser Grundzustand eindeutig durch die Elektronendichte  $n(\vec{r})$  beschrieben wird.

Als Folgerung aus der Theorie von Hohenberg und Kohn kann nun die Grundzustandsenergie bei vorgegebenem externen Potential  $v(\vec{r})$  durch Variationsrechnung nach dem Rayleigh-Ritz-Verfahren bestimmt werden, wobei gilt:

$$E_{v(\vec{r})}(n(\vec{r})) < E_{v(\vec{r})}(n'(\vec{r})) \quad (8)$$

Das durch die Variationsrechnung zu minimierende Funktional lautet:

$$E_{v(\vec{r})}(n'(\vec{r})) = \overbrace{G(n'(\vec{r}))}^{\tilde{T}+E_{xc}} + \overbrace{\int v(\vec{r}) \cdot n'(\vec{r}) d\vec{r}}^{\tilde{V}} + \overbrace{\frac{1}{2} \int \frac{n'(\vec{r}) \cdot n'(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}'}^{\tilde{U}} \quad (9)$$

wobei das Funktional  $G(n(\vec{r}))$  (siehe Gleichung 11) die kinetische, die Austausch- und die Korrelationsenergie beinhaltet. Die Güte einer Berechnung mit Hilfe der DFT hängt somit von der Güte der Approximation für dieses Funktional ab.

Die bei der Minimierung zu beachtende Nebenbedingung

$$\delta N = \int n(\vec{r}) d\vec{r} \quad (10)$$

führt zu der Minimalbedingung in Form der Euler-Gleichung.

$$v(\vec{r}) + \int \frac{n(\vec{r})}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} + \frac{\delta G(n(\vec{r}))}{\delta n(\vec{r})} - \mu = 0 \quad (11)$$

Die ersten beiden Terme stehen für die potentielle Energie,  $\mu$  entspricht dem chemischen Potential. Für  $G(n(\vec{r}))$  gilt:

$$G(n(\vec{r})) = T_s(n(\vec{r})) + E_{xc}(n(\vec{r})) \quad (12)$$

wobei  $T_s(n(\vec{r}))$  die kinetische Energie eines nicht wechselwirkenden Elektronengases der Dichte  $n$  und  $E_{xc}(n(\vec{r}))$  die Austausch- und Korrelationsenergie sind.  $T_s(n(\vec{r}))$  kann in eine selbstkonsistente Gleichung überführt und exakt berechnet werden.  $E_{xc}(n(\vec{r}))$  ist die Austausch- und Korrelationsenergie eines wechselwirkenden Systems der Dichte  $n(\vec{r})$  und enthält weiterhin die Differenz der kinetischen Energie zwischen dem wechselwirkenden und dem nicht wechselwirkenden System der Dichte  $n(\vec{r})$ .

Mit der oben vorgenommenen Aufspaltung des Funktional  $G(n(\vec{r}))$  ergibt sich als Extremalbedingung:

$$v(\vec{r}) + \int \frac{n(\vec{r})}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + \frac{\delta E_{xc}(n(\vec{r}))}{\delta n(\vec{r})} + \frac{\delta T_s(n(\vec{r}))}{\delta n(\vec{r})} = \mu \quad (13)$$

Dies ist formal identisch mit der Extremalbedingung für das nicht wechselwirkende Elektronengas, wenn ein effektives Potential definiert wird:

$$v_{eff}(n; \vec{r}) \equiv \phi + \frac{\delta E_{xc}(n(\vec{r}))}{\delta n(\vec{r})} \quad (14)$$

In  $\phi$  sind die Integrale aus Gleichung (13) und  $v(\vec{r})$  enthalten.

Es ergibt sich also eine selbstkonsistente Dichte durch die iterative Lösung der Kohn-Sham-Einteilchen-Gleichungen, analog zu der HF-Gleichung:

$$\left(-\frac{1}{2}\Delta + v_{eff}(n; \vec{r})\right) \psi_i(\vec{r}) = \epsilon_i \psi_i(\vec{r}) \quad (15)$$

Die Dichte, die bei der selbstkonsistenten Lösung der Kohn-Sham-Gleichungen das Potential des nächsten Iterationsschrittes bestimmt, erhält man aus

$$n(\vec{r}) = \sum_{occ} |\psi_i(\vec{r})|^2 \quad (16)$$

Die im Rahmen dieses Ansatzes benutzten Einteilchenwellenfunktionen werden in eine Summe atomarer Basisfunktionen entwickelt:

$$\psi_i = \sum_{\mu} c_{i\mu} \chi_{\mu} \quad (17)$$

Zu lösen ist nun die Säkulärgleichung

$$\sum_{\mu=1}^m [F_{\mu\nu} - \epsilon_i S_{\mu\nu}] = 0 ; \nu = 1, \dots, m \quad (18)$$

Wobei  $F_{\mu\nu}$  die Matrixelemente des Kohn-Sham-Hamiltonoperators und  $S_{\mu\nu}$  die Elemente der Überlappmatrix bedeuten.

Die atomaren Basisfunktionen können prinzipiell auf zwei verschiedene Arten aufgebaut sein. Zum einen existieren sogenannte Gauss-Orbitale (GTO) und zum anderen Slater-

Orbitale (STO).<sup>22,23</sup> Diese Orbitaltypen unterscheiden sich prinzipiell durch ihre Abhängigkeiten im Radialteil der Wellenfunktion, wobei der Radialteil der GTOs proportional zu  $e^{-\alpha r^2}$  ist und der der STOs proportional zu  $e^{-\zeta r}$ . Dabei beschreiben die STOs die atomaren Wellenfunktionen in Kernnähe und ihre Asymptotik für große  $r$  bedeutend besser als die GTOs. Die Gauss-Orbitale bieten jedoch einen Vorteil in der analytischen Berechnung der Integrale. Daher wird, um die Vorteile beider Orbitaltypen zu benutzen, eine Linearkombination von Gauss-Orbitalen zur Nachbildung eines Slater-Orbitals verwendet. So wird eine Slaterfunktion, eine single- $\zeta$  Basis, die durch  $N$  Gauss-Orbitale nachgebildet wird als STO-NG bezeichnet.

Zur Berücksichtigung der Relativität bieten sich mehrere Lösungen an. Zunächst kann ein effektives Kernpotential entwickelt werden, in dem die relativistischen Effekte berücksichtigt werden. Weiterhin können diese Effekte über Störungsrechnungen erster Ordnung (Pauli-Hamiltonoperator) einbezogen werden.<sup>39</sup> Als dritte Möglichkeit bietet sich die ZORA-Methode an (Zeroth-Order-Regular-Approximation), und als letztes noch die Möglichkeit die relativistischen Effekte mittels der Spin-Bahn Kopplungsmethode exakt zu berechnen. Diese letzte Methode ist die aufwendigste. Sie erfordert, dass die Spinorbitale, die die Symmetrie der Punktdoppelgruppe besitzen, durch eine Kopplung des Spin- und Raumanteils der Wellenfunktionen mit den Klebsch-Gordan-Koeffizienten der Doppelgruppe konstruiert werden müssen. Dabei muss explizit die Matrix-Darstellung der Doppelgruppe generiert werden, um die Klebsch-Gordan-Koeffizienten aus dieser zu berechnen, was relativ aufwendig ist. Außerdem können keine Geometrieoptimierungen mit dieser relativistischen Methode durchgeführt werden.

## 2.4 Die ZORA-Methode

Die ZORA-Methode stellt eine neuere Entwicklung in den Möglichkeiten zur Einbettung der relativistischen Effekte in die Dichte Funktional Theorie dar. Daher werden die Vor- und Nachteile dieser Berechnungsmethode in diesem Kapitel behandelt. Die Wellenfunktion der oben genannten (siehe Gleichung ( 2 ) Seite 8) Dirac-Gleichung ist eine Slaterdeterminante, die aus vier Spinoren (Molekülorbitalen) aufgebaut ist, welche aus einer „großen“,  $\phi_i$ , und einer „kleinen“,  $\chi_i$ , Komponente aufgebaut ist (Gleichung ( 19).)

$$\psi_i = \begin{pmatrix} \phi_i \\ \chi_i \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \phi_{i\alpha} \\ \phi_{i\beta} \\ \chi_{i\alpha} \\ \chi_{i\beta} \end{pmatrix} \quad (19)$$

Beide Komponenten sind wiederum Zweikomponentenfunktionen, mit der Spin-Projektion assoziiert werden können. Die „großen“ Komponenten stellen dabei die elektronischen und die „kleinen“ die positronischen Zustände eines fermionischen Systems dar. Da ein Chemiker normalerweise nicht an den positronischen Zuständen eines Systems interessiert ist, wird diese Gleichung normalerweise auf eine Zweikomponenten-Gleichung reduziert. Wenn die spin-orbit Kopplung ebenfalls vernachlässigt werden kann, dann ist es sogar möglich, zu einer Einkomponenten-Gleichung zu gelangen. Diese Näherung führt nur dann zu falschen Ergebnissen, wenn man Fragmente betrachtet, die offene Schalen besitzen.<sup>24</sup>

Es existieren nun mehrere Möglichkeiten, diesen Formalismus umzusetzen, zunächst einmal die quasi-relativistische Methode nach Ziegler, Baerends und Mitarbeitern, die den Pauli-Operator selbstkonsistent benutzt.<sup>39</sup> Da jedoch der Pauli-Operator nicht von unten limitiert ist, ein Orbital ist in der Lage ein beliebig niedriges Energieniveau anzunehmen, kann die Behandlung mittels Variationsrechnung zu unphysikalisch niedrigen Energien führen.<sup>25</sup> Diese Methode ist jedoch gut für die Berechnung mittels der frozen-core-Approximation geeignet, da dort ein Großteil der relativistischen Veränderung der Elektronendichte bereits in atomaren Berechnungen erledigt wird. Dann kann diese Methode nur auf die Valenzorbitale einwirken, was der Tatsache, dass das Spektrum des Pauli-Operators nach unten hin nicht limitiert ist, eine weniger große Bedeutung beimisst.

Rösch und Mitarbeiter haben mittels des Douglas-Kross-Hess (DK) Ansatzes ein relativistisches DFT-Prgramm erarbeitet.<sup>26,27</sup> In der Einkomponentenform muss man nur die Matrixelemente des nicht-relativistischen Hamilton-Operators modifizieren und wie im nicht-relativistischen Fall weiterarbeiten. Diese Methode scheint sehr gut auf große Cluster von Atomen (mehr als 100 Atome) anwendbar zu sein, wie die Applikation auf Gold oder Palladium zeigt.<sup>28</sup>

Weiterhin wurde eine relativistische DFT von van Wüllen entwickelt, die als eine Störungsrechnung erster Ordnung auf der Direct Perturbation Theory (DPT) beruht.<sup>29</sup>

Auf die von Van Lenthe und Mitarbeitern entwickelte, auch auf einem Störungsrechnungsansatz beruhende Expansion der Dirac-Gleichung und mit dem Namen ZORA-Methode bedachte Methode soll nun näher eingegangen werden.<sup>24</sup> Die ZORA-

Methode basiert auf Arbeiten aus den 80er Jahren von Chang, Péliissier und Durand.<sup>30</sup> Sie basiert nicht auf der Schrödinger-Gleichung, sondern benutzt eine Gleichung aus der oben genannten Literaturstelle. Es sind schon gute Resultate für IR-Frequenzen, Bindungslängen und Dissoziationsenergien erhalten worden.<sup>31</sup> Die Methode basiert auf der Annahme, dass die Gleichung in nullter Ordnung der Expansion in  $c^{-1}$  der Dirac-Gleichung in der Foldy-Wouthuysen Transformation die Schrödinger-Gleichung ist, wobei dies aber von der Art, wie die Expansion ausgeführt wird, abhängt. Um nämlich die Schrödinger-Gleichung zu erhalten muss man eine Expansion  $(E-V)/2c^2$  vornehmen, was zu einer ungültigen Expansion in Kernnähe führt, wo  $(E-V)/2c^2 > 1$  wird. Für die ZORA-Methode wird die Expansion in  $E/(2c^2-V)$  durchgeführt.<sup>32</sup> Diese Expansion bleibt auch in Kernnähe gültig. Es ist natürlich notwendig dass auch für Valenzelektronen eine vernünftige Beschreibung des Verhaltens in Kernnähe existiert. Diese Notwendigkeit wurde von Schwarz und Mitarbeitern bewiesen, die zeigen konnten, dass die relativistischen Effekte der Valenzelektronen von Schwermetallen von der Coulomb-Singularität ausgehen.<sup>33</sup> Im klassischen Bild bedeutet dies, dass die relativistischen Effekte der Valenzelektronen von Kerndurchgängen mit hoher kinetischer Energie herrühren, die auftreten, auch wenn das Elektron nur schwach gebunden ist. Daher ist die Behandlung der Coulomb-Singularität durch die Expansion des Zweikomponenten-Hamiltonoperators notwendig. Diese Expansion führt direkt zu der Behandlung der relativistischen Effekte in nullter Ordnung, was die Genauigkeit gegenüber der quasirelativistischen Methode (siehe oben) stark vergrößert. Weiterhin kann gezeigt werden, dass der ZORA-Hamiltonoperator in einem Coulomb-Potential von unten limitiert ist.

Die ZORA-Gleichung ist in atomaren Einheiten gegeben als

$$\tilde{H}_0 \tilde{\Phi}_0 \equiv \left( V + \boldsymbol{\sigma} \cdot \boldsymbol{p} \frac{c^2}{2c^2 - V} \boldsymbol{\sigma} \cdot \boldsymbol{p} \right) \tilde{\Phi}_0 = \tilde{E}_0 \tilde{\Phi}_0 \quad (20)$$

mit

$$V = -\frac{Z}{r} \quad (21)$$

als dem Coulomb-Potential einer Punktladung  $Z$ . Die ZORA-Eigenfunktionen  $\tilde{\Phi}_0$ , die zu verschiedenen Eigenwerten  $\tilde{E}_0$  gehören, sind orthonormal, weil der Hamilton-Operator  $\tilde{H}_0$

sowohl hermitisch<sup>#</sup> als auch energieunabhängig ist. Der Vergleich der Lösung für den ZORA-Formalismus mit den Lösungen für die Dirac-Gleichung führt zu einem Ausdruck für  $\tilde{E}_0$

$$\tilde{E}_0 = \frac{2c^2 E^D}{2c^2 + E^D} \quad (22)$$

wobei  $E^D$  die Lösung der Dirac-Gleichung mit dieser Energie symbolisiert. Es existiert also für jede Lösung der Dirac-Gleichung eine Lösung für den ZORA-Formalismus. Daraus folgt, dass die ZORA Eigenfunktionen nichts anderes als skalierte „große“ Komponenten der Dirac-Gleichung sind (siehe Gleichung (19)). Weiterhin ist somit auch die Anzahl der Knoten in den beiden Funktionen identisch. Gleichung (20) kann in einen skalar relativistischen und einen spin-orbit Teil aufgespalten werden, damit die nicht unbedingt notwendigen spin-orbit Korrekturen herausgenommen werden können.<sup>24</sup> Die durchgeführten Testberechnungen mit zweiatomigen Molekülen zeigen, dass der Einfluss des spin-orbit Teils maximal 10% beträgt. Gleichung (20) kann in die beiden Terme aufgespalten werden.

$$\begin{aligned} \tilde{H}_0 \tilde{\Phi}_0 &\equiv \left( \left( V + p \frac{c^2}{2c^2 - V} p \right) + \left( \frac{c^2}{(2c^2 - V)^2} \sigma \cdot (\nabla V \times p) \right) \right) \tilde{\Phi}_0 \\ &= (\tilde{H}_{SR}^0 + \tilde{H}_{SO}^0) \tilde{\Phi}_0 = \tilde{E}_0 \tilde{\Phi}_0 \end{aligned} \quad (23)$$

Die Implementierung des ZORA-Formalismus erfolgt nur in der skalar relativistischen Behandlung, also als auf eine Komponente reduzierte und skalierte Dirac-Gleichung.

## 2.5 Das Konzept der Ladungen in der theoretischen Chemie

Die Konzeptionen der atomaren Ladungen in Molekülen sind fundamental für die Erklärung von Vorgängen in der Chemie. Es ist zum Beispiel möglich, die Prozesse des Ausgleichs der Elektronegativität und des Ladungstransfers mittels der Veränderung der Ladungen zu beschreiben.<sup>34</sup>

Dadurch, dass für die Beschreibung von Ladung keine Observable existiert, lassen sich verschiedene Definitionen für diese Beschreibung finden. So müssen Ladungen aus Populationsanalysen,<sup>35</sup> der Verteilung der molekularen Dichte auf die atomaren Dichten,<sup>36</sup> oder die Summierung der Elektronendichte in dem Raum, der näher an einem Zentralteilchen

---

<sup>#</sup> Eine quadratische Matrix A mit komplexen Elementen ist dann hermitisch, wenn ihre Transponierung gleich der konjugiert komplexen Matrix  $\bar{A}$  ist (siehe auch Brostein, Semendjanov, Taschenbuch der Mathematik, 25. Aufl. Teubner Verl., Stuttgart, S. 155).

liegt als an jedem anderen,<sup>37</sup> gewonnen werden. Keine dieser Definitionen kann universell eingesetzt werden.<sup>38</sup> Daher ist es wichtig die jeweils für das Problem passende Definition für Ladungen zu benutzen.

Die Populationsanalyse nach Mulliken führt unter Umständen zu unsinnigen Werten für Wasserstoffe. So ist in einer Populationsanalyse häufig die Beobachtung zu machen, dass in einer C-H Bindung für das Wasserstoffatom eine negative Ladung errechnet wird, was physikalisch nicht sinnvoll ist.

## **2.6 Allgemeines zur Durchführung der Berechnungen in dieser Arbeit**

Die Parameter der Berechnungen wurden, wo möglich, vollständig gleich gehalten. Um einen allgemeinen Überblick über Parameter, die in ADF eine Rolle spielen, zu erhalten sei an dieser Stelle auf den Anhang (Seite 83) verwiesen. Zu den Einstellungen im Einzelnen soll nun hier eingegangen werden. Der benutzte Basissatz ist von der Qualität IV, einer ADF-internen Bezeichnung, die eine Slater-Basis bezeichnet, die sich durch triple- $\zeta$  (TZ) Genauigkeit und eine Polarisierungsfunktion auszeichnet. Das bedeutet, dass für die Beschreibung der Elemente Wasserstoff, Sauerstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Chlor und Sauerstoff pro Orbital jeweils drei Slater-Funktionen zur Verfügung stehen. Die Polarisierbarkeit der Atome wird durch die Polarisierungsfunktion verbessert, womit zusätzliche Funktionen, die eine höhere Drehimpulsquantenzahl aufweisen, bezeichnet werden. Für Platin existiert keine Polarisierungsfunktion. Weiterhin werden die inneren Elektronen als eingefroren behandelt (frozen core), für N, O und C das 1s-Orbital, für Cl bis zum 2p-Orbital und für Platin bis zum 4f-Orbital, das Metall also als ein 18 Elektronensystem betrachtet. Die relativistischen Korrekturen wurden nach der ZORA-Methode durchgeführt, die sich gegenüber der vorher benutzten skalar-relativistischen Methode als überlegen gezeigt hat.<sup>24,39</sup> Der Parameter *Integration* ist in jeder Berechnung zwischen 4,5 und 6,0 festgesetzt worden, was bedeutet, dass dieser Parameter zwischen den beiden Werten liegt und die letzten SCF-Zyklen auf jeden Fall mit der höchsten Genauigkeit durchgeführt werden. Dieser Parameter ist für die numerische Genauigkeit der Berechnung zuständig, normalerweise wird eine Genauigkeit von mindestens 4,0 für Geometrieoptimierungen vorgeschlagen, da jedoch ein großer Wert auf die Genauigkeit der Ergebnisse gelegt wurde, wurde dieser Wert um 2 Einheiten angehoben. In allen Berechnungen, die Geometrieoptimierungen beinhalteten, wurden die Veränderungen aller unabhängigen geometrischen Parameter vollständig frei gelassen, es gab somit keine Einschränkungen in

Winkeln oder Bindungslängen, da diese unter Umständen eine Voreingenommenheit implizieren, die vermieden werden sollte.

Die Parameter für die einzelnen SCF-Zyklen wurden ebenfalls über nahezu alle Berechnungen identisch gehalten, nur für die Optimierung des über N4 gebundenen Cytosin-Platin Komplexes mussten die Parameter angepasst werden. Ansonsten waren die Parameter wie folgt eingestellt: Für die Konvergenz  $1 \cdot 10^{-4}$ , für das `Mixing` 0,2. Ebenfalls angepasst wurde der Parameter der DIIS-Methode (Direct Inversion of Iterative Subspace), der das Kriterium für das Einsetzen der Methode bestimmt (OK), auf 0,00005 gesetzt, was dazu führt, dass die Berechnung schon sehr gut konvergiert ist, bevor diese Methode eingesetzt wird.<sup>40</sup> Die atomaren Koordinaten wurden im Großteil der Fälle als xyz-Koordinaten angegeben. Die Möglichkeit mit Z-Matrizen zu arbeiten, wurde nur in wenigen Fällen genutzt, da es einige Schwierigkeiten in ADF mit dieser Form der Koordinaten gibt. Sobald einer der Torsionswinkel implizit oder explizit nahe an  $180^\circ$  definiert ist, kann die Geometrieoptimierung in einen oszillierenden Zustand übergehen. Daher wurde nur an den Stellen, wo es notwendig ist mit Z-Matrizen zu arbeiten, z.B. bei der „linear Transit“-Methode, diese auch benutzt.

Es wurden immer dieselben Funktionale benutzt, um bestehende systematische Abweichungen zwischen den einzelnen Funktionalen zu vermeiden. Dabei wurde eine Kombination von lokaler Dichte Approximation und Gradientenkorrekturen eingesetzt. Die Parametrisierung der LDA erfolgte nach Vosko, Wilk und Nusair.<sup>41</sup> Sie stellt die zurzeit beste LDA-Methode dar, die verfügbar ist. Zur Gradientenkorrektur wurden die Funktionale zum Austausch und Korrelation von Perdew und Wang eingesetzt, die sich durch ein eher theoretisches Vorgehen bei der Entwicklung des Funktional auszeichnen.<sup>42</sup>

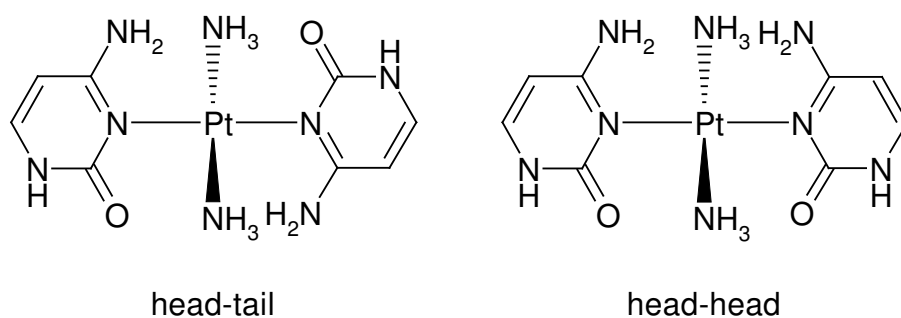
### 3 Die Platinierung von Cytosin und ihre Auswirkungen

#### 3.1 Rotation der Basen im Komplex $\text{trans-[Pt(NH}_3)_2(\text{N3-Cytosin})_2]^{2+}$

##### 3.1.1 Einleitung

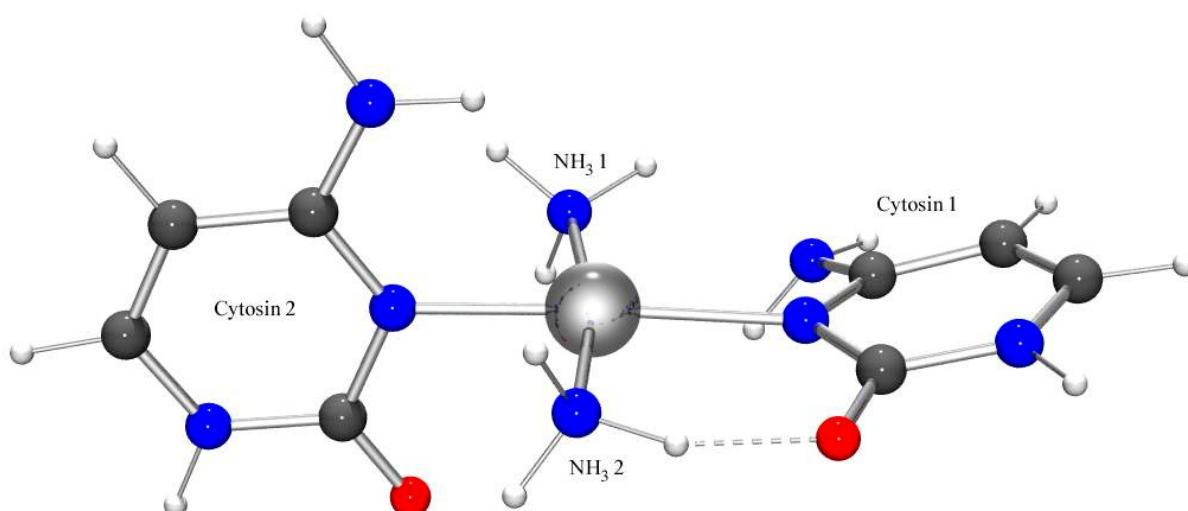
Die biologischen Effekte eines Metall-DNA Adduktes sind unter anderem von der relativen Orientierung der vernetzten Nukleobasen abhängig. Der 1,2 Intrastrand crosslink von zwei Guanin-Molekülen, das Hauptprodukt des Angriffs von Cisplatin auf die DNA, kann eine head-head (hh) Ausrichtung oder zwei chirale head-tail (ht) Ausrichtungen einnehmen.<sup>43</sup> Daher sind die dynamischen Eigenschaften der (bis)Purin-Komplexe des Cisplatins von Interesse.<sup>44</sup> Weiterhin ist es möglich, dass sich durch die Metallierung der Winkel zwischen den Basen verändert, was zu einer Ausbildung von lokalen links- oder rechtshändigen Helices führen kann.<sup>45</sup> Die Dynamik des GG-Systems lässt sich ebenso auf das zweithäufigste Cisplatin Addukt, den Adenin-Guanin crosslink, anwenden.<sup>46</sup>

Dagegen sind die dynamischen Eigenschaften der schon in meiner Diplomarbeit vorgestellten Verbindung  $\text{trans-[Pt(NH}_3)_2(\text{N3-Cytosin})_2]^{2+}$  nur unvollständig untersucht worden, da die Relevanz von Pyrimidinkomplexen des Platins in Bezug auf die Antitumoreigenschaften als klein zu betrachten ist.<sup>10</sup> Die Ausbildung von Isomeren dieser Verbindung in polaren Lösungsmitteln wie DMSO oder Wasser, die sich in einer Drehung um die Cytosin-N3 Platinbindung zeigt, ist aufgrund des nicht geklärten Mechanismus von Interesse. Die Rotation ist gegenüber der Rotationsisomerisierung der Purinaddukte gehindert. Trotz dieser gehinderten Rotation zeigen NMR Studien und Röntgenstrukturanalysen, dass solche Rotamere auch bei Pyrimidin-Platin-Komplexen existieren. Die kinetischen und thermodynamischen Daten der verwandten Verbindung  $\text{trans-[Pt(NH}_2\text{CH}_3)_2(\text{N3-1-MeC})_2]^{2+}$  sind mittels NMR-Untersuchungen ermittelt worden. Dabei wurde die Präferenz der Verbindung für die head-tail Anordnung in wässrigen Medien festgestellt.<sup>47</sup> Innerhalb dieser Studie soll diesmal das Hauptaugenmerk auf den Mechanismus der Isomerisierung von  $ht\text{-trans-[Pt(NH}_3)_2(\text{N3-Cytosin})_2]^{2+}$  zu  $hh\text{-trans-[Pt(NH}_3)_2(\text{N3-Cytosin})_2]^{2+}$  liegen (siehe Abbildung 4), wobei sich notwendigerweise ein Cytosin um die N3-Pt Bindung drehen und sich somit durch die Platinebene bewegen muss.



**Abbildung 4:** Beschreibung der zwei Rotamere *ht*- und *hh*-  $trans-[Pt(NH_3)_2(N_3\text{-Cytosin})_2]^{2+}$

Dieser Übergangszustand wird in Abbildung 5 wiedergegeben. Im Laufe der oben genannten Untersuchungen wurde auch ein  $PF_6^-$ -Salz kristallisiert, welches annähernd ähnliche Strukturdaten wie dieser Übergangszustand zeigt. So ist eine der Pt-N3 Bindungen signifikant verlängert. Diese Cytosin-Base ist um  $50^\circ$  gegen die Platinebene geneigt. Auch die Winkel um das Platinzentrum weichen stark von der idealen quadratisch-planaren Geometrie ab.<sup>47</sup> Die Aminogruppe der stark geneigten Cytosin-Base interferiert mit einem der Ammin-Liganden, der ebenfalls eine verlängerte Pt-N Bindung aufweist. Diese Struktur wurde daraufhin einer Vorstufe zu einem möglichen Übergangszustand der Rotation von einem *ht*- zu einem *hh*-Rotamer zugeordnet. Die Richtigkeit dieser Feststellung sollte mittels der folgenden DFT-Berechnungen geklärt und die energetischen Beiträge der Komponenten des Komplexes ermittelt werden, und somit zu einem umfassenden Verständnis der Rotation dieses Komplexes führen.



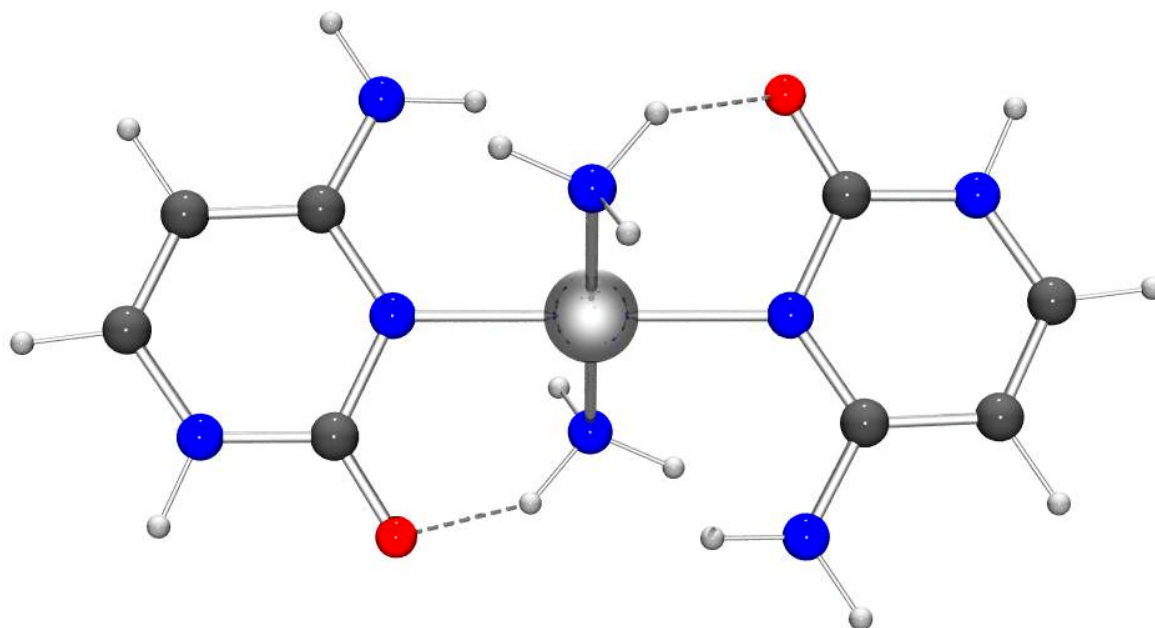
**Abbildung 5:** Berechneter Übergangszustand der Rotation eines Cytosins in  $trans-[Pt(NH_3)_2(N_3\text{-Cytosin})_2]^{2+}$

### 3.1.2 Durchführung der Kalkulationen

Der Basissatzsuperpositionsfehler (BSSE) wurde mittels der Counterpoise-Methode berechnet.<sup>48</sup> Die relativistischen Korrekturen sind sowohl mit der skalar relativistischen als auch mit der ZORA-Methode durchgeführt worden. Für die lokale Dichte Approximation wurde die Parametrisierung von Vosko, Wilk und Nusair benutzt, für die Gradientenkorrektur wurden die Funktionale von Perdew und Wang verwendet.<sup>41,42</sup> Die Geometrieoptimierungen wurden ohne Beschränkung der Winkel oder Bindungslängen durchgeführt. Der Übergangszustand, der einen Sattelpunkt auf der Energiehyperfläche darstellt, wurde mittels der Beobachtung der Energiegradienten, die gegen Null gehen sollten, berechnet. Im Unterschied zu einer Geometrieoptimierung muss eines der Diagonalelemente der Hesse-Matrix negativ sein. Ansonsten wurden die oben angeführten allgemeinen Parameter verwendet.

### 3.1.3 Die optimierte Struktur des Komplexes

Abbildung 6 zeigt die optimierte Struktur der Verbindung *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(N3-Cytosin)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>. Die Struktur ist zentrosymmetrisch. Zu erkennen ist, dass die Cytosin-Basen keinen rechten Winkel mit der PtN<sub>4</sub>-Ebene bilden. Dies kann durch die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke eines Ammin-Wasserstoffs zum Carbonyl-Sauerstoff erklärt werden. Diese H-Brücke erbringt jedoch nur einen geringen Energiegewinn gegenüber einer rechtwinkligen Anordnung (ca. 2 kcal/mol), von der in Lösung ausgegangen werden sollte. Dies kann aus den Ergebnissen meiner Diplomarbeit abgeleitet werden, in der eine Struktur dieses Komplexes mit zwei verbrückenden Wassermolekülen einen Energiegewinn von ca. 20 kcal/mol durch von den Carbonylgruppen und den Aminogruppen ausgehende Wasserstoffbrücken zu den Wassermolekülen erreicht.<sup>10</sup> Die Wasserstoffbrücken werden von einer nahezu rechtwinkligen Geometrie der Cytosine zu der Platinebene begleitet. Es ist trotz der Dynamik des Systems in wässrigen Medium davon auszugehen, dass die rechtwinklige Anordnung im Mittel bevorzugt vorliegen sollte.



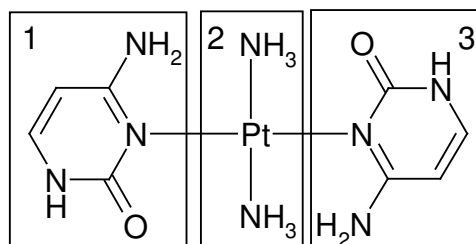
**Abbildung 6:** Die optimierte Struktur des Komplexes  $trans\text{-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{N}3\text{-Cytosin})_2]^{2+}$

Die Platin-Stickstoff Bindungslängen sind mit 2,09 Å im Rahmen anderer Untersuchungen. Die Basen haben einen Diederwinkel von ca. 58° zur Platinebene. Jeweils ein Wasserstoffatom der Ammin-Liganden zeigt eine vergrößerte Bindungslänge aufgrund der Wechselwirkung zu den Carbonyl-Sauerstoffen. Die weiteren strukturellen Daten sind in Tabelle 2 mit den Werten für den Übergangszustand zusammengefasst.

### 3.1.4 Die Interaktionsenergie des Komplexes

Zur Berechnung der Interaktionsenergie dieses Komplexes spaltet man ihn in drei Untereinheiten auf, deren Energiegehalt getrennt berechnet werden kann (siehe Abbildung 7). Dabei werden neben der Gesamtenergie des Systems auch drei Zweikörper-Energieterm und ein Dreikörper-Energieterm erhalten, der sich nur durch eine solche Berechnung erschließen lässt. Die Gleichungen 15 und 16 ergeben durch Umformulierung diese Energie, da alle anderen Energieterm direkt berechenbar sind.<sup>49</sup> Dieser Dreikörper-Term ist das Maß für die nicht-Additivität der Interaktion der Teile des Komplexes und hängt von der Induktion und der Polarisierbarkeit des Systems ab. Ebenfalls werden Ladungstransfers (charge transfer) von diesem Term abgedeckt. Es sind also zur Beschreibung dieser Energien insgesamt 13 Rechnungen vonnöten. Die Gesamtenergie des Systems, die drei Energien der einzelnen Teile, die drei Energien der Kombinationen 1\_2, 1\_3 und 2\_3 (siehe Abbildung 7) sowie diese Berechnungen mit den ausgelassenen Teilen des Komplexes als Geisteratome, wobei dieser Ausdruck ein Atom beschreibt, welches nur durch seine Basisfunktionen beschrieben

ist und keinen Kern bzw. keine Elektronen besitzt. Mit Hilfe dieser Geisteratome kann man die Energie, die allein dadurch zustande kommt, dass die Basissätze sich überlagern, welche also keine physikalische Bedeutung hat, aus der Gesamtenergie herausgerechnet werden.



**Abbildung 7:** Die Aufteilung des Komplexes  $trans-[Pt(NH_3)_2(N3\text{-Cytosin})_2]^{2+}$  in drei Untereinheiten.

$$\Delta E = E_{ges} - E_1 - E_2 - E_3 \quad (24)$$

$$\Delta E = \Delta E_{12} + \Delta E_{13} + \Delta E_{23} + E_3 \quad (25)$$

In Tabelle 1 sind die Berechnungen der Interaktionsenergien mit dem Programm ADF zusammengefasst. Dabei wurde zwischen den nicht relativistischen, skalar relativistischen Kalkulationen und denen mit dem ZORA-Ansatz unterschieden. Der Basissatzsuperpositionsfehler ist relativ klein und mit ca. 3 kcal/mol zu beziffern. Die Energie ist dominiert von den zwei Cytosin-Platin Interaktionsenergien, welche auf eine starke und zumindest zum Teil kovalente Bindung zwischen den beiden Untereinheiten hindeutet. Der Interaktionsterm für die beiden Cytosin-Basen ist nur sehr klein, da die Entfernung durch das Metall (ca. 4 Å) zu groß ist. Auffällig ist der große, abstoßende Dreikörper Term, der auf eine anti-Kooperativität der Interaktion zwischen den drei Teilen dieses Komplexes hindeutet. Der Mehrkörperterm von Komplexen, in denen mehrere Liganden an ein zentrales Metallkation binden, ist immer abstoßend, jedoch selten derart groß. Ebenfalls auffällig ist auch die Notwendigkeit der relativistischen Korrekturen. Die nicht relativistische Berechnung unterschätzt eindeutig die Interaktionsenergie zwischen den Cytosin-Einheiten und der Platin-Einheit. Da sich der ZORA-Ansatz bisher als überlegen gegenüber dem älteren skalar relativistischen Ansatz gezeigt hat<sup>24</sup>, sollte also die Interaktionsenergie der ersten Spalte als Maßstab betrachtet werden. Die Abweichungen zwischen der ersten und dritten Spalte sind hauptsächlich in einer Überbewertung der Wechselwirkung zwischen Cytosin und Platin zu sehen. Dies ist jedoch bei dem quasirelativistischen Ansatz nicht anders zu erwarten.<sup>50</sup>

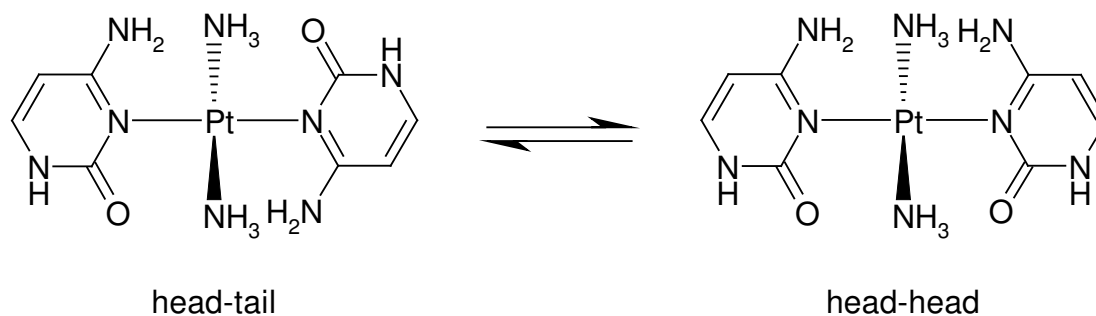
**Tabelle 1.** Interaktionsenergie des Komplexes  $trans-[Pt(NH_3)_2(N3-Cytosin)_2]^{2+}$ 

	ADF, Gaussian Geo.		ADF (skalar rel.)		ADF (non rel.)	
	BSSE	N. korr.	BSSE	N. korr.	BSSE	N. korr.
Pt-Cyt I	-136,18	-137,65	-142,18	-143,65	-107,47	-108,94
Pt-Cyt II	-136,18	-137,65	-142,18	-143,65	-107,47	-108,94
Cyt I-Cyt II	-3,44	-3,46	-3,42	-3,44	-3,44	-3,46
3 Körper	42,14	42,25	30,78	30,89	28,47	28,58
Total	-233,66	-236,51	-257	-259,85	-189,91	-192,76

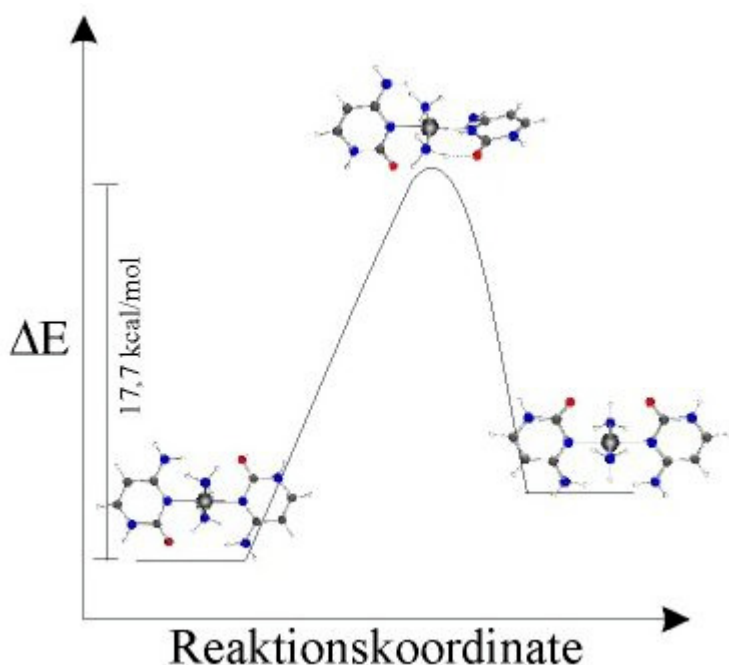
Vergleiche zu anderen Metall-Nukleobasen Interaktionen, wie zum Beispiel [(Cytosin-*N3*)-Ag-(*N7*-Adenin)]<sup>+</sup>, einem „AC-Mispair“, zeigen, dass sowohl die paarweise Interaktionsenergie als auch der Dreikörper-Term relativ kleiner sind als in diesem Komplex.

### 3.1.5 Der Übergangszustand

Die in Abbildung 5 gezeigte Struktur stellt den Übergangszustand für die Rotation eines Cytosins durch die Platinebene dar. Da die experimentellen Ergebnisse eindeutig eine Isomerisierung zeigen, kann anhand von Überlegungen gezeigt werden, dass nur vier Möglichkeiten existieren um diese Rotamerisierung (siehe Abbildung 8) zu ermöglichen, wobei sowohl eine Bindungsspaltung mit anschließender Drehung und erneuter Bindung als auch ein Übergang des Platinzentrums von der quadratisch planaren in eine tetraedrische Umgebung mit dadurch erleichterter Rotation der Liganden von vornherein auszuschließen sind. Auch ein quadratisch pyramidaler Übergangszustand würde die Drehung des Liganden nicht vereinfachen. Es bleibt also nur die Möglichkeit, dass ein Cytosin durch die quadratisch planare Ebene des Platins gedreht wird. Dies ist natürlich mit einer Erhöhung der Energie verbunden.

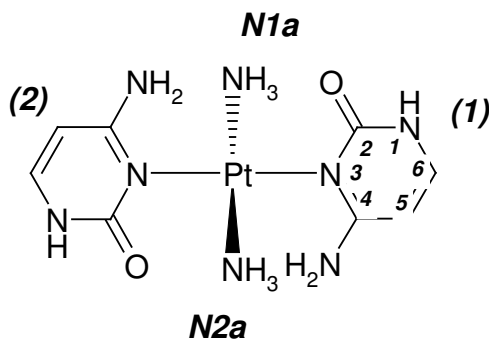
**Abbildung 8:** Rotation einer Base im Komplex  $trans-[Pt(NH_3)_2(N3-Cytosin)_2]^{2+}$

Es ist also eine Bestimmung der Struktur des Übergangszustands notwendig, um den Energiebetrag, der zur Drehung des Cytosins benötigt wird, eindeutig zu bestimmen. Diese Energie lässt sich nun im Vergleich zwischen der optimierten Struktur und dem Übergangszustand zu 17,7 kcal/mol berechnen (Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Schematische Darstellung der Reaktionskoordinate der Rotation um die N3-Pt Bindung

Dieser Energiebetrag kann in wässrigem Medium noch weiter variieren. Insbesondere die Aufhebung der die zwei Cytosin-Moleküle verbrückenden Wasserstoffbrücken könnte zu einer Erhöhung der Energie beitragen.



**Abbildung 10:** Bezeichnung der Atome und Molekülteile in  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{N3-Cytosin})_2]^{2+}$

**Tabelle 2:** Strukturelle Eigenschaften des *ht*-Rotamers und des Übergangszustands

Bindungslängen [Å]	ÜZ	ht-Rotamer
N1a-Pt	2,105	2,087
N2a-Pt	2,063	2,087
N3(1)-Pt	2,195	2,095
N3(2)-Pt	2,055	2,095
Winkel [°]		
N1a-Pt-N3(1)	97,7	88,1
Pt-N3(1)-C4(1)	123,9	124,1
N2a-Pt-N3(2)	84,7	
Pt-N3(2)-C4(2)	125,6	
N1a-Pt-N3(2)	84,0	91,7
N2a-Pt-N3(1)	93,6	
Torsionswinkel [°]		
N1a-Pt-N3(1)-C4(1)	-2,9	-121,3
N2a-Pt-N3(2)-C4(2)	90,3	121,3
N1a-Pt-N3(2)-C4(2)	-89,1	-58,7
N2a-Pt-N3(1)-C4(1)	177,2	58,7

Die Struktur des Übergangszustands (siehe Abbildung 5) weist einige Besonderheiten auf, die sich in Tabelle 2 gegenüber dem energetisch günstigsten head-tail Rotamer zeigen. So ist ein Cytosinring in die Platinebene gedreht, was an dem Torsionswinkel N1a-Pt-N3(1)-C4(1) ( $-2,9^\circ$ ) zu erkennen ist. Dies führt zu einer Aufweitung der Pt-N3 Bindung zu diesem Cytosin; ein Ammin-Ligand besitzt ebenfalls eine verlängerte Bindung. Dies ist mit der räumlichen Nähe zu der Aminogruppe N4(1) zu erklären. Diese Nähe beeinflusst die Aminogruppe ebenfalls, ihre Winkelsumme, normalerweise in der Nähe von  $360^\circ$ , beträgt nur  $339^\circ$ . Der Ammin-Ligand, der zum Carbonyl-Sauerstoff des Cytosins liegt, weist eine normale Bindungslänge zum Platin und eine Wasserstoffbrücke zu diesem Sauerstoff auf. Auch auffällig ist die unterschiedliche Aufstellung der beiden Ammin-Liganden. Bei dem zum Carbonyl-Sauerstoff O2(1) stehenden  $\text{NH}_3$ -Ligand N2a weist ein Wasserstoffatom zum Cytosin hin und bildet eine Wasserstoffbrücke aus. Die Wasserstoffatome des gegenüberliegenden Liganden N1a ordnen sich so an, dass die Energie minimiert wird, was dann der Fall ist, wenn sie möglichst weit von der Aminogruppe N4(1) entfernt liegen. Außerdem ist die Verzerrung der Platinebene anhand der Winkel zwischen den Liganden zu erkennen. Hier ist der der Aminogruppe nächst gelegene Ammin-Ligand wiederum hervorstechend: Er bildet mit dem N3 des ebenen Cytosins einen Winkel von  $97^\circ$ , was ebenfalls auf die abstoßende Wechselwirkung zwischen der Aminogruppe N4(1) und dem

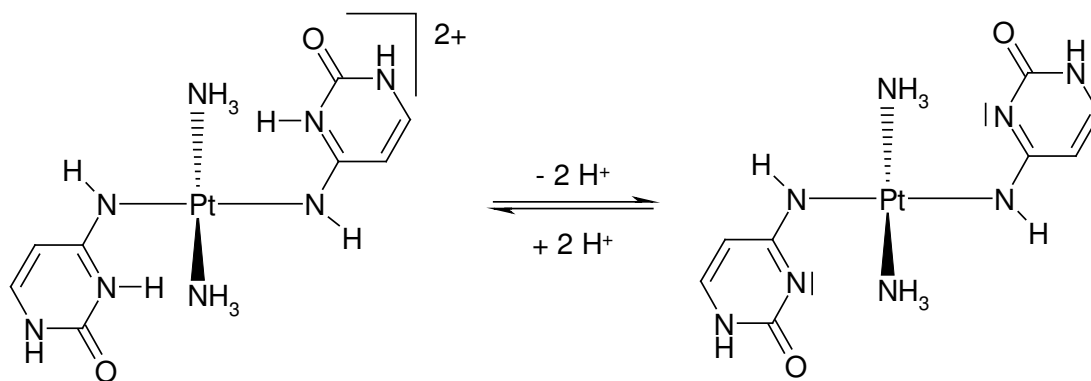
Ammin-Ligand N1a zurückzuführen ist. Die Summe der Winkel zum senkrecht stehenden Cytosin beträgt nur  $168,7^\circ$ . Im Kontrast dazu ist jedoch nur eine geringe Abweichung der Platinebene von der Planarität festzustellen. Weiterhin ist ein Abknicken des Cytosins zu beobachten, das in der Platinebene liegt. Dieses Ausweichen ist wiederum ein Versuch des Systems durch die Vergrößerung des Abstands zwischen der Aminogruppe N4(1) und dem  $\text{NH}_3$ -Liganden N1a die Energie zu minimieren.

Die verlängerte Platin Stickstoff Bindung ist auch Gegenstand einer CSD-Recherche gewesen. Dabei sind alle Kristallstrukturen in denen Pt-N Abstände vorkommen, die größer als  $2,15 \text{ \AA}$  und kleiner als  $2,35 \text{ \AA}$  sind, gesucht worden. Es existieren nur 4 Verbindungen mit insgesamt sieben Bindungen, die diese Merkmale aufweisen.<sup>47,51</sup> Nur eine besitzt eine Pt-N Bindung, die länger als  $2,2 \text{ \AA}$  ist, dies ist die Verbindung aus der die hier vorgestellten Modelle hervorgegangen sind.<sup>47</sup>

### 3.2 Ein seltenes Cytosin-Tautomer: über N4 an $\text{Pt}^{\text{II}}$ gebunden

Neben der kinetisch begünstigten N3-Koordination von Platin an Cytosin oder 1-MeC lässt sich auch eine Koordination über die exozyklische N4-Position herbeiführen.<sup>52</sup> Hierzu muss formal ein Proton von N4 nach N3 wandern, was einer Tautomerisierung der Nukleobase entspricht. Das elektrophile Platin(II)-Addukt stabilisiert demnach dieses seltene Tautomer. Diese Situation ist z.B. in  $\text{trans}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{N4-1-MeC})_2]^{2+}$  realisiert.

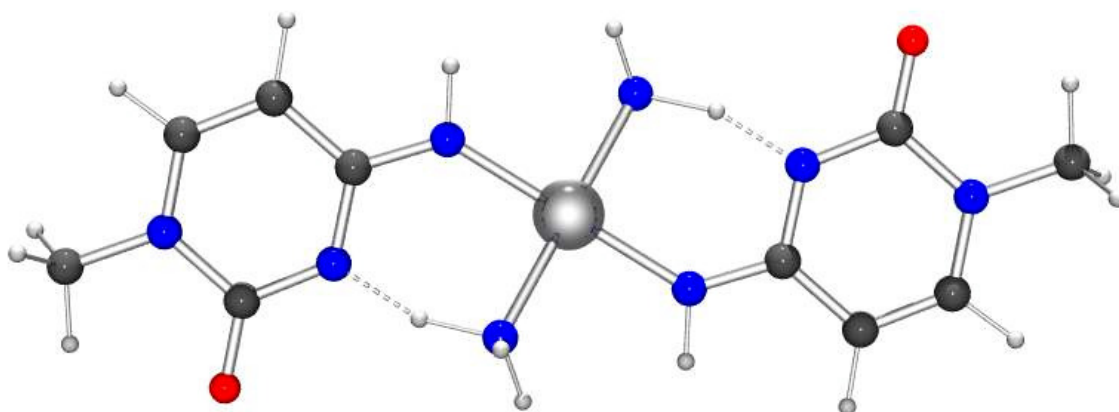
Die Deprotonierung der N3-Position dieses Komplexes (siehe Abbildung 11) führt nun zu einem schwer löslichen Produkt. So war es nicht möglich, Kristalle der deprotonierten Spezies zu erhalten.<sup>52</sup> Aufgrund von  $^1\text{H}$ -NMR Spektren der Verbindung wurde angenommen, dass die Deprotonierung der N3-Position zu einer starken intramolekularen Wasserstoffbrücke zu den Ammin-Liganden führt.<sup>53</sup> Um die Überlegungen zu diesem Komplex zu unterstützen, wurden daher Versuche unternommen,  $\text{trans-Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{N4-1-MeC}^-)_2$  mittels theoretischer Methoden zu untersuchen.<sup>54</sup> Um die intramolekularen Wasserstoffbrücken zu realisieren, muss der Cytosin-Ligand einen sehr kleinen Winkel mit der  $\text{PtN}_4$ -Ebene bilden. Dies konnte mittels der Berechnungen gezeigt werden. Zur weiteren Verifikation dieser strukturellen Ergebnisse wurden Untersuchungen am verwandten System  $\text{trans-Pt}(\text{NH}_2\text{CH}_3)_2(\text{N4-1-MeC}^-)_2$  durchgeführt, von dem röntgenfähige Einkristalle (siehe Abbildung 18 und Abbildung 19) erhalten werden konnten. Der Komplex  $\text{trans-Pt}(\text{NH}_2\text{CH}_3)_2(\text{N4-1-MeC}^-)_2$  kristallisiert sowohl aus Wasser als auch aus Methanol, wobei durch die unterschiedlichen Lösungsmittelmoleküle die Geometrie der Verbindung signifikant verändert wird.



**Abbildung 11:** Protonierungsgleichgewicht des Komplexes  $trans\text{-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{N4}\text{-Cytosin})_2]^{2+}$

### 3.2.1 Berechnungen von verschiedenen Rotameren der Verbindung $trans\text{-Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{N4-1-MeC}^-)_2$

Mit den Berechnungen am System  $trans\text{-Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{N4-1-MeC}^-)_2$  sollte zum einen versucht werden, die molekularen Eigenschaften der deprotonierten Verbindung als auch die verschiedenen Rotamere zu untersuchen. Die in Abbildung 12 gezeigte optimierte Struktur gibt das energetisch günstigste aller Rotamere dieser Verbindung wieder. Es existiert eine starke Wasserstoffbrücke von den Ammin-Liganden zu den deprotonierten N3-Positionen. In Tabelle 3 sind die einzelnen Energien der Rotamere und die mit unterschiedlichen Parametern gestarteten Berechnungen aufgeführt.



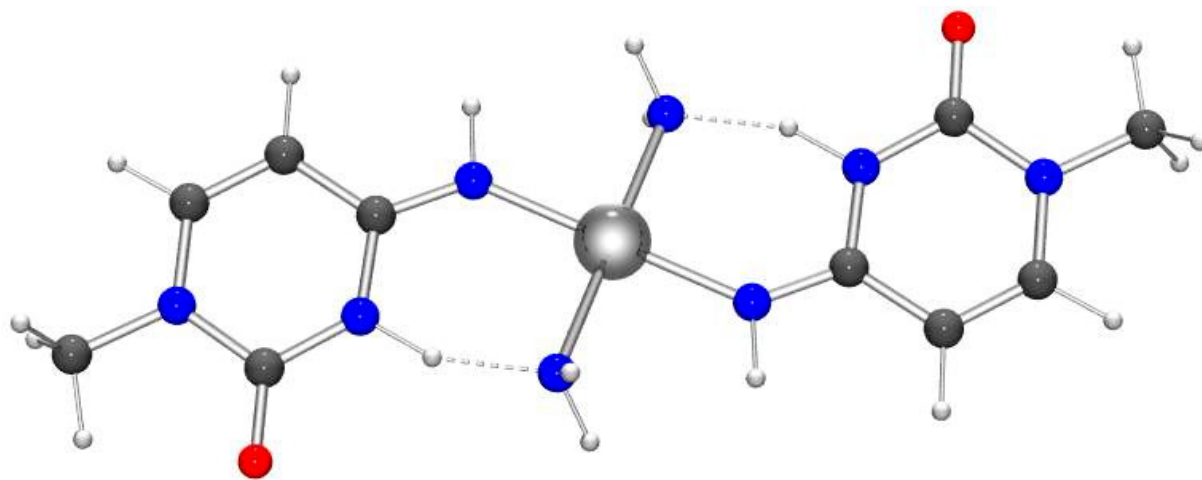
**Abbildung 12:** Die optimierte Struktur der Verbindung  $trans\text{-Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{N4-1MeC}^-)_2$  (Berechnung (a))

Die genaue Auswahl der einzelnen Parameter, insbesondere für die einzelnen SCF-Zyklen war notwendig, da sich die Geometrie im globalen Energieminimum gravierend von den

Geometrien in den lokalen Minima unterscheidet. Dies kann dazu führen, dass die Berechnung in einem lokalen Minimum konvergiert.

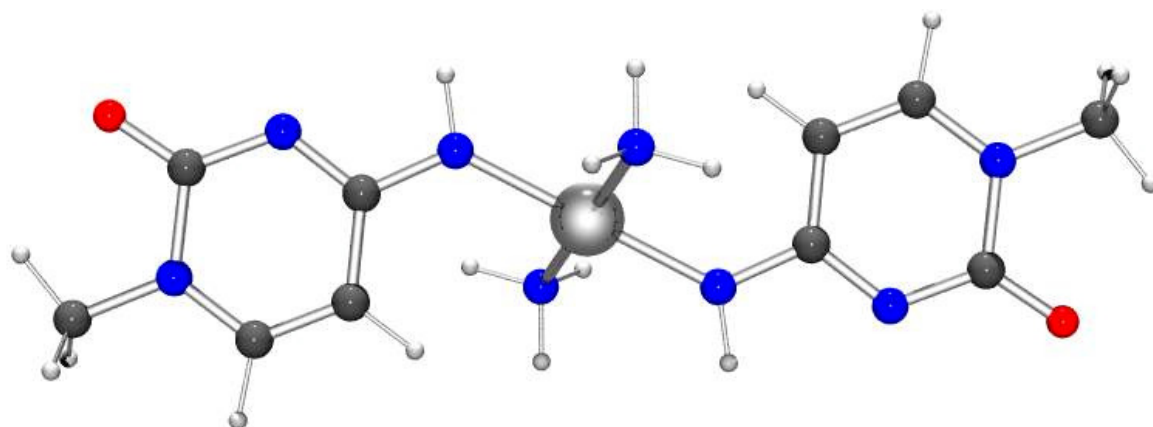
In Abbildung 12 ist die Geometrie im globalen Energieminimum von *trans*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(N4-1MeC<sup>-</sup>)<sub>2</sub> dargestellt.

Die Problematik der Berechnung zeigt sich in einer weiteren möglichen Struktur, die nur 0,6 kcal/mol ungünstiger ist als die Struktur im globalen Energieminimum (Abbildung 13). Hierbei sind die Protonen von den Ammin-Liganden zu den N3-Positionen verschoben. Die geringe Energiebarriere deutet auf einen schnellen Austausch zwischen diesen beiden Strukturen hin. Jedoch ist es dem Programm technisch nicht ohne weiteres möglich, zwischen diesen Strukturen zu wechseln, da z.B. die Parameter für Änderungen in den Winkeln bei einer maximalen inkrementellen Verschiebung von 10° liegt. Der Diederwinkel zwischen den Cytosin-Liganden und der PtN4-Ebene beträgt jedoch für Berechnung (a), die zur Struktur (a) führt, 22,3° (Abbildung 12) und für Berechnung (b) 0°. Dies führt dazu, dass die Geometrie, einmal im lokalen Minimum, welches in Abbildung 13 gezeigt wird, nicht mehr ohne weiteres durch eine Geometrieoptimierung heraus bewegt werden kann.



**Abbildung 13:** Protonenaustausch zwischen N3 und den Aminen (Berechnung (b))

Ein weiteres postuliertes Rotamer, in dem der C5-Kohlenstoff *syn* zum Platin liegt (C5-Rotamer (c)), wird in Abbildung 14 gezeigt. Es zeichnet sich durch die Rotation um die N4-C4 Bindung aus, wobei es immer noch in einer *ht*-Anordnung vorliegt. Dieses Rotamer kann keine Wasserstoffbrücken von den Ammin-Liganden zum N3-Stickstoff ausbilden. Die Energie des Rotamers liegt um ca. 18 kcal/mol höher als die der Rotamere mit Wasserstoffbrücken. Dies ist also ungefähr der Energiegehalt dieser Brücken.



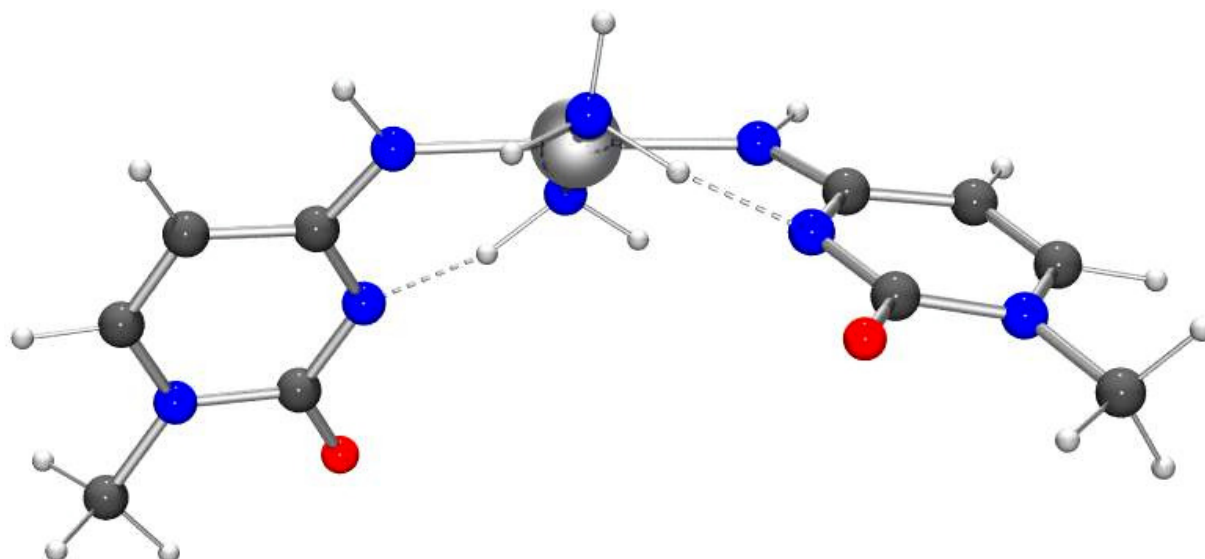
**Abbildung 14:** Berechnung des *ht-syn-C5*-Rotamers der Verbindung  $\text{trans-Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{N4-1MeC}^-)_2$  (Berechnung (c))

Die energetische Verteilung der einzelnen Rotamere/Isomere aus Tabelle 3 wird experimentell in Lösung nicht beobachtet. Es existieren vier unterscheidbare Rotamere, jeweils die C5-Position *syn* und *anti* zum Platinzentrum bei head-tail oder head-head Anordnung. Wie  $^1\text{H}$ -NMR Messungen in  $\text{D}_2\text{O}$  zeigen, treten diese in einem Verhältnis von 1:1:1:1 auf.<sup>52</sup>

**Tabelle 3:** Relative Energien der Berechnungen (a) bis (e) des Komplexes  $\text{trans-Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{N4-1MeC}^-)_2$ , bezogen auf (a).

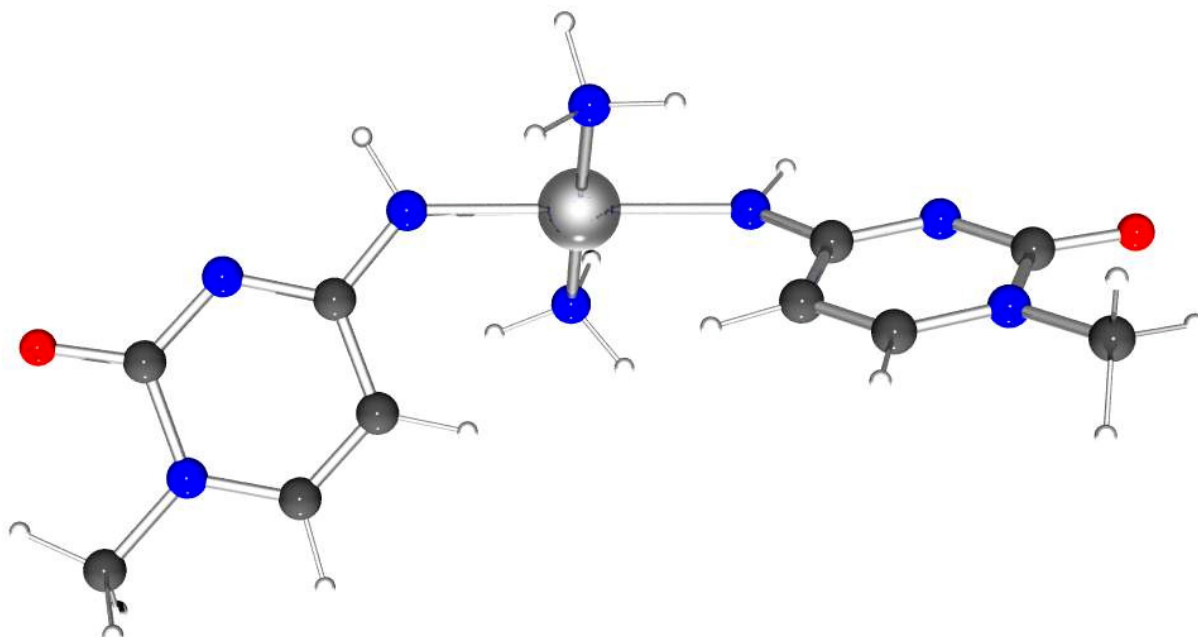
Berechnung	$\Delta E$ [kcal/mol]	Rotamer
H-N-ammin (a)	0	anti, head tail
H-N3 (b)	0,6	
HH-Rotamer (d)	14,4	anti, head head
C5-Rotamer (c)	18,4	syn, head tail
C5-Rotamer (e)	67,9	syn, head head

Der Ausschluss des Lösungsmittels zeigt gegenüber dem Experiment die gravierenden energetischen Unterschiede zwischen den einzelnen Rotameren auf. Diese Diskrepanzen sind auf die unterschiedlich ausgeprägte Fähigkeit der einzelnen Rotamere, interne Wasserstoffbrücken zu bilden, zurückzuführen. Dies wird sich ebenfalls in den Strukturen der aus verschiedenen Lösungsmitteln gewonnenen Kristalle zeigen.



**Abbildung 15:** head-head C5-*anti* Rotamer der Verbindung  $\text{trans-Pt}(\text{NH}_2\text{CH}_3)_2(\text{N4-1-MeC}^-)_2$  (Berechnung (d))

In Abbildung 15 wird das head-head C5-*anti* Rotamer des Komplexes gezeigt. Dieses Rotamer kann ebenfalls Wasserstoffbrücken ausbilden, dessen Energie jedoch um ca. 14 kcal/mol höher liegt als die energetisch günstigsten Rotamere (a) und (b). Die Wasserstoffbrücken sind nicht so stark ausgeprägt, die Bindungslängen und Winkel der in die Wasserstoffbrücken involvierten Atome sind signifikant länger und größer als in den head-tail Rotameren (siehe Tabelle 7).



**Abbildung 16:** head-head C5-*syn* Rotamer der Verbindung  $\text{trans-Pt}(\text{NH}_2\text{CH}_3)_2(\text{N4-1-MeC}^-)_2$  (Berechnung (e))

Das energetisch ungünstigste Rotamer (e) wird in Abbildung 16 gezeigt. Es liegt in einer head-head C5-*syn* Anordnung vor. Die Energie liegt nahezu 70 kcal/mol über den energetisch günstigsten Rotameren (a) und (b). Dieses Rotamer kann genau wie (c) keine intramolekularen Wasserstoffbrücken ausbilden. Weiterhin scheint die head-head Anordnung für eine abstoßende Wechselwirkung verantwortlich zu sein, da die Energie auch stark gegenüber dem anderen C5-Rotamer (c) ansteigt. Dies führt zu der Annahme, dass diese Abstoßung in dem zweiten head-head Rotamer (d) durch die Wasserstoffbrücken kompensiert wird.

Um die Wasserstoffbrücken in der optimierten Geometrie (a) genauer zu untersuchen, wird die Überlappung der Orbitale der einzelnen Wasserstoffatome mit den Orbitalen des zentralen Ammin-Stickstoffs im Ammin-Liganden mit der Überlappung der entsprechenden Partner im *trans*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verglichen und auf diesen Wert normiert. Ebenfalls berechenbar ist die Überlappung der Orbitale des N3-Stickstoffs mit den Orbitalen des Wasserstoffatoms, das mit N3 eine Wasserstoffbrücke ausbildet. Dieser Wert wird ebenfalls auf das Ergebnis des *trans*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bezogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 wiedergegeben. Aus dem Vergleich zum *trans*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ist zu erkennen, dass das H1, welches in die Wasserstoffbrücke involviert ist, eine bedeutend geringere Überlappung ( $p = 0,1769$ ) zum zentralen Ammin-Stickstoff aufweist als die anderen Wasserstoffatome ( $p = 0,3725/0,3973$ ). Dies führt zu einer deutlich schwächeren Bindung zwischen H1 und dem Ammin-Stickstoff. Ebenfalls zu erkennen ist die starke Bindung zum N3-Stickstoff des Cytosins ( $p(\text{H1-N3}) = 0,1986$ ).

**Tabelle 4:** Überlapp der Wasserstoffe in Geometrie (a) im Vergleich zu *trans*-Pt<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Wasserstoff	Population p	% (gegen tr-Pt <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
H-Nammin (tr-Pt)	0,353	100
H1-Nammin	0,177	50,1
H2-Nammin	0,373	105,4
H3-Nammin	0,397	112,4
H1-N3	0,199	56,3

Zur Betrachtung der Bindungsverhältnisse können auch die Bindungslängen aus der Berechnung und den Röntgenstrukturanalysen herangezogen werden. Hier zeigt sich in Tabelle 5, dass die schwache Bindung des H1-Wasserstoffs zum Ammin-Stickstoff zu einer Verlängerung des Bindungsabstands führt. Der Vergleich mit den Daten aus den Röntgenstrukturen lässt den Schluss zu, dass diese Verlängerung nicht nur in der Statik der Berechnung liegt, sondern auch in der Kristallstruktur (g) (siehe Abbildung 19, Seite 35)

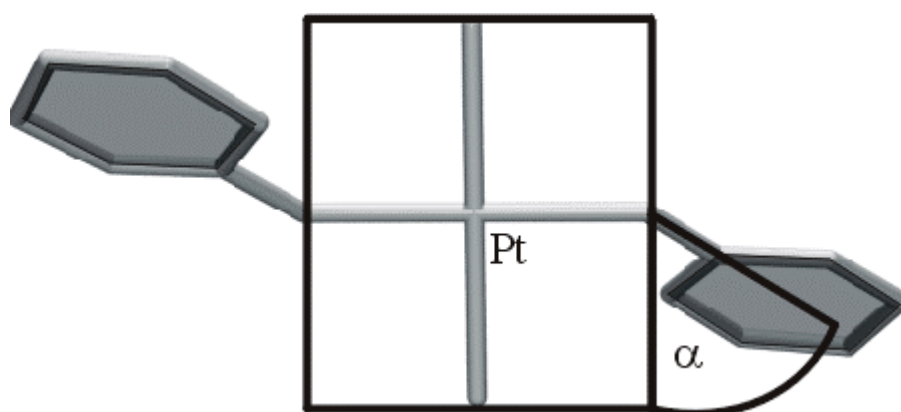
erkennbar ist. Die Wasserstoffbrücke führt also zu einer Verlängerung der H1-Wasserstoff Ammin-Stickstoffbindung um ca. 0,15 Å in (a). Die Bindungslängen der Wasserstoffatome zu den Amin-Stickstoffen in den Röntgenstrukturanalysen zeigen ebenfalls einen Unterschied zwischen den einzelnen Wasserstoffen. In (f) und (g) sind die Unterschiede unterhalb der  $3\sigma$  Grenze, was aufgrund der zu geringen Signifikanz keine eindeutige Interpretation ermöglicht.

**Tabelle 5:** Vergleich der Wasserstoffe des Ammin-Liganden

	(a)	(f)	(g)
H1-N3	1,422	2,68(5)	1,97(7)
H1-Na	1,172	0,87(4)	0,98(6)
H2-Na	1,023	0,73(6)	0,86(6)
H3-Na	1,021	-	-

### 3.2.2 Die Röntgenstrukturanalysen der Verbindung $\text{trans-Pt}(\text{NH}_2\text{CH}_3)_2(\text{N4-1-MeC})_2$

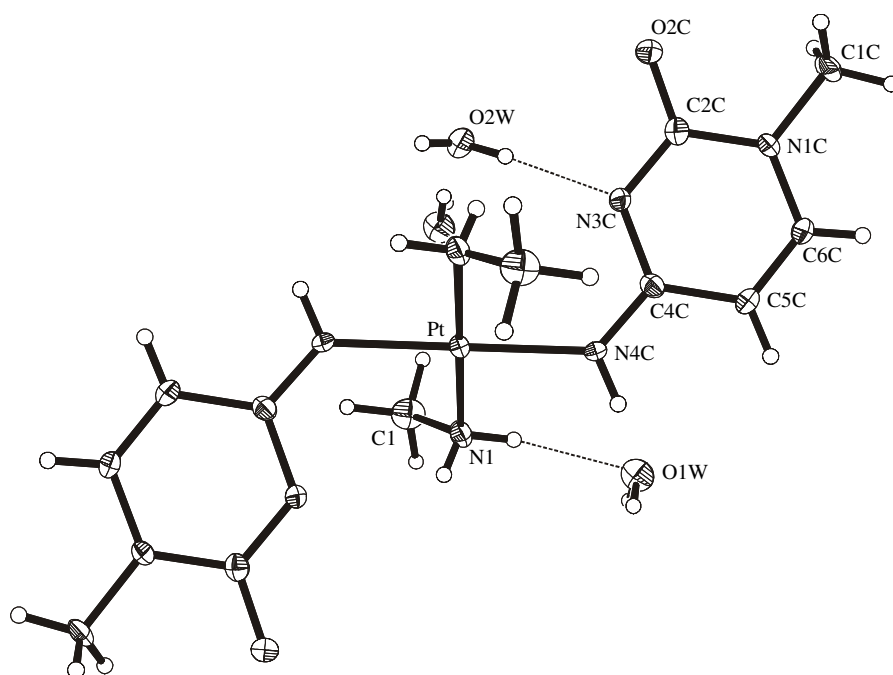
Die Kristallisation des Komplexes aus wässriger Lösung führt zu farblosen Kristallen, die nach Entfernen der Mutterlauge unter Abgabe von Kristallwasser zu einem blassgelben, pulvrigen Feststoff verwitern. Die Festkörperstruktur des Komplexes ist in Abbildung 18 gezeigt. Der Winkel  $\alpha$  zwischen der Cytosin- und der Platinkoordinationsebene beträgt  $55^\circ$ . Diese Struktur und die energetisch günstigsten Berechnung, die einen Winkel  $\alpha$  von  $22^\circ$  aufweist (siehe Abbildung 17), stellen also zwei vollkommen unterschiedliche Typen dieser Verbindungsklasse dar.



**Abbildung 17:** Schematische Darstellung des Winkels zwischen Pt-Ebene und Cytosin.

In diesem Kristall spielt die intramolekulare H-Brücke, die in den Berechnungen postuliert wird, keine Rolle. Stattdessen werden sowohl die N3-Position als auch der Amin-Ligand in ein Netz von Wasserstoffbrücken mit Kristallwasser eingebunden. Einige ausgewählte Strukturdaten sind in Tabelle 7 aufgeführt. Auffällig ist die kurze C4-N4 Bindung, die auf eine signifikante Zunahme des Doppelbindungscharakters schließen lässt. Dagegen ist die C2-

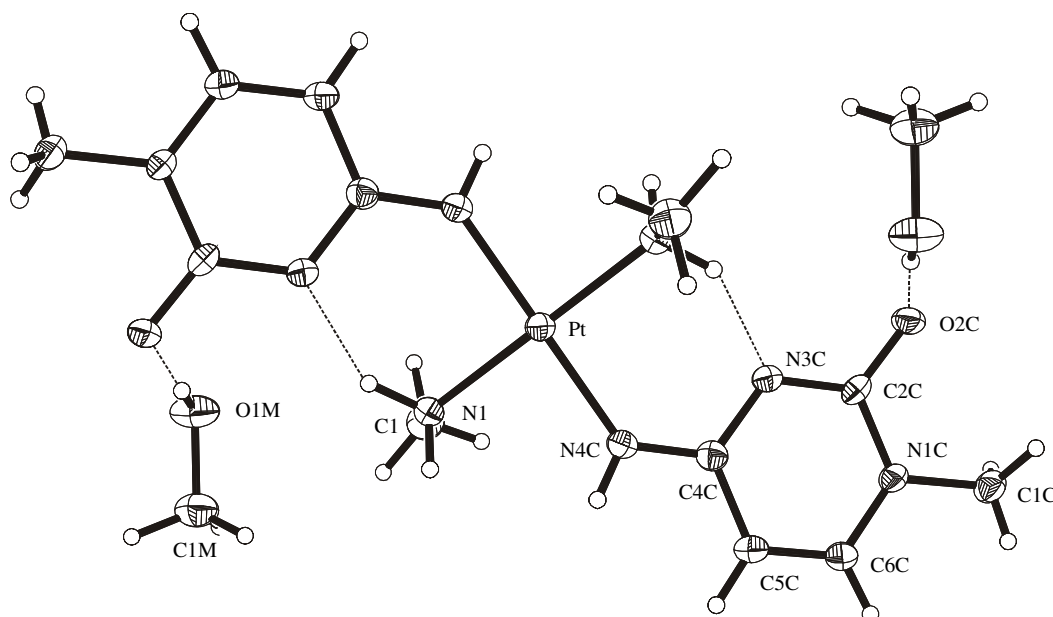
O2 Bindung verlängert. Dies kann mit einer Delokalisierung der negativen Ladung erklärt werden, jedoch ist diese Verlängerung bei den Berechnungen nicht zu erkennen und kann auch mit Wasserstoffbrücken zu benachbarten Komplexen und zu Kristallwasser, die bei den Berechnungen nicht berücksichtigt werden, zusammenhängen. Wie schon angedeutet, ist das Vorhandensein von Wasser für die Ausbildung von H-Brücken zwischen der N3-Position und den Ammin-Liganden wenig förderlich.



**Abbildung 18:** Kristallstruktur von *trans*-[Pt(NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(N4-1-MeC)<sub>2</sub>] · 4H<sub>2</sub>O (Struktur (f))

Um den Einfluss des Kristallwassers zu eliminieren, wird daher die Deprotonierung und Kristallisation des Komplexes in wasserfreiem Methanol ausgeführt. Da als Base Natriumbutanolat verwendet wird, ist auch während der Deprotonierung eine Bildung von Wasser ausgeschlossen.

Die so erhaltenen farblosen Kristalle verwittern unter Lösungsmittelabgabe und werden dabei blassgelblich trübe. Die Röntgenstruktur, dargestellt in Abbildung 19, weist die von der Berechnung postulierte H-Brücke zwischen der N3-Position und dem Ammin-Liganden auf. Das mit der Verbindung kristallisierte Methanol bildet im Gegensatz zum Kristallwasser keine Wasserstoffbrücken mit diesen Atomen. Stattdessen bildet es eine H-Brücke zum Carbonyl-Sauerstoff O2 aus. Die wichtigsten Kristalldaten der beiden Verbindungen sind in Tabelle 6 zusammengefasst (vollständige Tabelle siehe Anhang Seite 82).



**Abbildung 19:** Kristallstruktur von  $trans\text{-}[\text{Pt}(\text{NH}_2\text{CH}_3)_2(\text{N}4\text{-1-MeC}^-)_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$  (Struktur (g))

Die sich unter Lösungsmittelabgabe bildenden gelblichen Festkörper der beiden Kristallisationsversuche können nicht mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht werden, da sie anschließend nur noch mikrokristallin sind, jedoch zeigen die Elementaranalysen, IR- und Ramanspektroskopie, dass die Produkte identisch sind.<sup>52</sup>

**Tabelle 6:** Kristalldaten der Verbindungen

	(f)	(g)
Kristallsystem	Triklin	Triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
a [Å]	7.104(1)	7.0450(10)
b [Å]	7.549(2)	7.4210(10)
c [Å]	9.209(2)	9.966(2)
$\alpha$ [°]	87.74(3)	109.25(3)
$\beta$ [°]	88.04(3)	99.22(3)
$\gamma$ [°]	85.92(3)	95.02(3)
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	492.0(2)	480.01(13)
Z	2	2

### 3.2.3 Vergleich der Röntgenstrukturen (f) und (g) mit den Berechnungen (a), (b), (c), (d) und (e)

Vergleiche zwischen Röntgenstrukturanalysen und Berechnungen sind im Allgemeinen nicht angebracht. Die Kristallumgebung auf der einen und das vollständige Vakuum auf der

anderen Seite lassen nur einen sehr limitierten Vergleich der untersuchten Spezies zu.<sup>74</sup> Wenn jedoch Phänomene untersucht werden, die sich innerhalb eines Moleküls abspielen, welche auch im Kristall konserviert sind, dann ist der Vergleich durchaus zulässig. In diesem besonderen Fall ist die Berechnung sogar das einzige Mittel, um den Komplex *trans*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(N3-Cytosin<sup>-</sup>)<sub>2</sub> zu beschreiben, da bisher alle Kristallisationsversuche für diesen Komplex gescheitert sind. Zur Überprüfung der Ergebnisse der Berechnung wurde ein analoges System mit Methylamin anstelle von NH<sub>3</sub> als Amin-Ligand röntgenstrukturanalytisch untersucht (siehe Tabelle 7, oder Seite 34). Es zeigt sich eine extreme Abhängigkeit der Konfiguration des Komplexes von seiner Umgebung.

**Tabelle 7:** Vergleich ausgewählter Bindungslängen [Å] und Winkel [°]

Geometrie	(a)	(b)	(d)	(c)	(f)	(g)
N3-C4	1,354	1,369	1,352	1,331	1,375(4)	1,365(5)
C4-N4	1,347	1,324	1,345	1,366	1,305(4)	1,324(5)
C2-O2	1,234	1,229	1,233	1,230	1,268(4)	1,262(4)
N3-C2	1,366	1,375	1,365	1,365	1,341(4)	1,342(5)
N3-H	1,422	1,084	1,555		2,68(5)	1,97(7)
H-N1a	1,172	1,617	1,112		0,874(4)	0,98(6)
N3-N1a	2,556	2,653	2,615		3,168(5)	2,863(5)
N3-H-N1a	160,0	157,9	157,2		126(4)	150(5)
N3-C4-N4	118,1	118,2	118,2	117,1	118,8(3)	119,5(3)
N3-C4-C5	119,8	117,1	120,2	122,8	119,1(3)	119,7(4)
C2-N3-C4	123,6	126,3	122,9	121,2	120,1(3)	120,3(3)
C4-N4-Pt	131,6	135,1	128,7	128,2	129,4(2)	133,4(3)

Die Struktur (a) aus der Berechnung (a) stellt mit großer Wahrscheinlichkeit die Konfiguration des Moleküls dar, welche sich nach Abgabe des Kristalllösungsmittels (Wasser/Methanol) ergibt. Einige Besonderheiten der einzelnen Strukturen sind gekennzeichnet. Das head-tail Rotamer, in dem die C5-Position syn zum Platinzentrum steht (c), zeigt eine signifikante Verkürzung der N3-C4 Bindung, sie ist ähnlich kurz, wie in freiem Cytosin ( 1,337(5) ).<sup>55</sup> Ebenfalls auffällig ist die Verkürzung der C4-N4 Bindung und die Verlängerung der C2-O2 Bindung im Komplex (f). Die berechnete Stickstoff-Wasserstoffbindung (N3-H / N1a-H) ist deutlich länger als die Bindung, die sich aus den Röntgenstrukturanalysen ergeben. Dies ist nicht verwunderlich, da die aus röntgenografischen Daten gewonnen Bindungslängen zwischen Wasserstoffatomen und schwereren Atomen (z.B. Stickstoff) im Allgemeinen zu kurz sind, weil die Elektronendichte zu dem schwereren Atom verschoben wird.

### 3.2.4 Zusammenfassung und Diskussion

Das System  $\text{trans-Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{N4-Cytosin}^-)_2$  ist ein Beispiel für einen pH-abhängigen Schalter. Weitere pH-abhängige Änderungen der Konformation von Verbindungen sind dokumentiert worden.<sup>56</sup> Diese Änderungen sollten auch relevant für viele andere Systeme sein, jedoch ist es häufig nicht möglich, verschiedene Strukturen für unterschiedliche pH-Werte zu erhalten, was eine direkte Verifizierung unmöglich macht. Die hier gezeigten Berechnungen sind jedoch eine Möglichkeit, diesem Problem zu entkommen, da diese Methode, wie gezeigt wurde, sehr genau die einzelnen Spezies unterscheiden kann. Dies kann zum Beispiel dazu benutzt werden, um protonierte und deprotonierte Spezies einer Verbindung zu untersuchen und ihre Konformationsänderung mit den vorhandenen empirischen Daten zu korrelieren. Auch sind Änderungen in Bindungsstärken durch Berechnungen erfassbar. So kann zum Beispiel die Auswirkung der Wasserstoffbrücke auf die Bindungslänge und –stärke der Wasserstoff-Amin-Stickstoff Bindung in der Struktur (a) genau bestimmt (siehe Tabelle 4, Seite 32) werden.

Sowohl die Struktur (g), die sich nach Deprotonierung in Methanol ergibt, als auch die berechnete Struktur (a) zeigen einen ähnlichen Torsionswinkel (26 bzw. 22°) zwischen der Platinkoordinationsebene und der Cytosin-Ebene. Dies untermauert das Ergebnis der Berechnung. Es zeigt, dass intramolekulare Strukturmerkmale, die in einer nur geringfügig störenden Umgebung beobachtet werden, sehr gut von Berechnungen wiedergegeben werden können. Die unterschiedlichen Torsionswinkel der zwei Kristalle (f) und (g) zeigen jedoch die Abhängigkeit von eben dieser Umgebung in vorliegendem Fall. Es ist also nur eine Frage der Wahl der Umgebung, damit sich die Ergebnisse von empirischer Struktur und die der berechneten annähern. Das führt zu der Aussage, dass die berechnete Struktur die Verhältnisse in der Gasphase ohne äußere Einflüsse (z.B. Kristallwasser) wiedergibt. Somit zeigen diese Untersuchungen, dass die von der Berechnung vorgeschlagene Struktur (a) die realen Verhältnisse sehr gut darstellt. Die Schwierigkeiten bei der Optimierung der Geometrie, die in mehrere lokale Energieminima konvergiert, zeigen, dass man sich bei der Interpretation der Ergebnisse aufgrund weiterer Ergebnisse erkennen muss, ob sich das Molekül in einem lokalen oder globalen Energieminimum befindet. Ein fälschlicherweise für ein globales Minimum gehaltenes lokales Minimum führt zu Fehlinterpretationen der Ergebnisse. So führt zum Beispiel ein Vergleich der Struktur (b) mit der Kristallstruktur (g) dazu, dass die Ähnlichkeit in den Torsionswinkeln, die beim wahren globalen Minimum existiert, bei diesem Vergleich nicht ersichtlich wird.

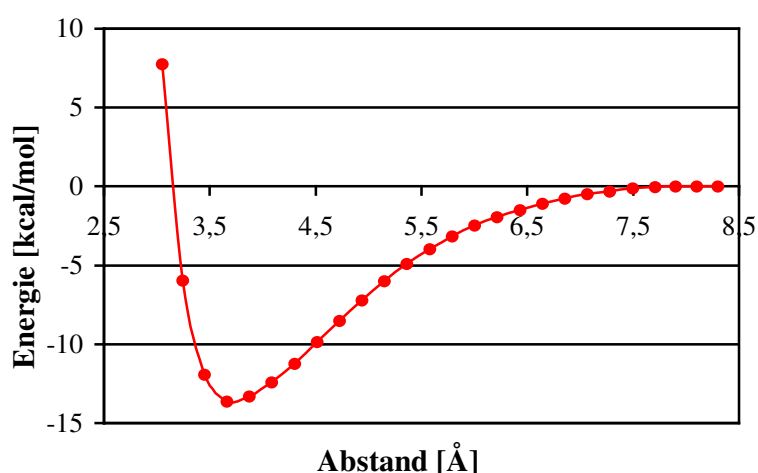
### 3.3 Stacking von Cytosin-Molekülen

#### 3.3.1 Einleitung

Die strukturellen Eigenschaften der DNA werden durch zwei Faktoren bestimmt. Auf der einen Seite durch die komplementäre Basenpaarung und auf der anderen Seite durch die Stapelung der Basen übereinander, auch  $\pi$ -Stacking genannt.<sup>57</sup> Wasserstoffbrücken werden im Allgemeinen durch die elektrostatischen Kräfte dominiert, wohingegen der Energiegewinn der gestapelten Basen durch anziehende Dispersion, hervorgerufen durch die Elektronenkorrelation, gewonnen wird.<sup>58</sup> Die energetische Größe dieser Stacking-Wechselwirkung und der ideale Abstand zwischen zwei isolierten Cytosin-Molekülen sind Gegenstand dieser Untersuchung. Es werden hier somit keine synergetischen Effekte untersucht, die bei mehr als zwei Basen durchaus eine Rolle spielen sollten.

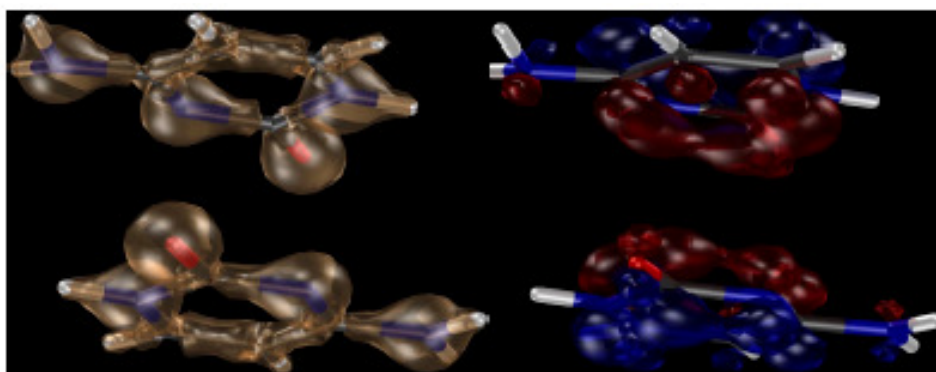
#### 3.3.2 Bestimmung des idealen Abstands zwischen zwei Cytosin-Molekülen

Um den energetisch idealen Abstand zwischen zwei Cytosin-Molekülen zu bestimmen, wird die Methode des linearen Transits benutzt. Einige Koordinaten des zu untersuchenden Moleküls werden systematisch variiert, wobei in jedem Variationspunkt die Energie mittels einer Geometrieoptimierung minimiert wird. Die sich so ergebende Kurve ist für die Annäherung zweier Cytosin-Moleküle in Abbildung 20 wiedergegeben. Der energetisch beste Abstand wird bei -13,6 kcal/mol und 3,63 Å bestimmt.



**Abbildung 20:** Energie gegen den Abstand zwischen zwei Cytosin-Molekülen

Die Populationsmatrix in diesem energetischen Minimum weist nur eine schwach ausgeprägte Wechselwirkung zwischen den beiden Molekülen auf, das HOMO der Basen verteilt sich jedoch über beide Cytosin-Ringe. Auch die Elektronendichte zeigt eine komplementäre Struktur (d.h. wenig Elektronendichte auf einem Cytosin ist kombiniert mit viel Elektronendichte auf dem anderen), die auf eine anziehende Wechselwirkung hindeutet (siehe Abbildung 21). Die beiden Cytosine sind parallel zueinander und um  $180^\circ$  gegeneinander gedreht, was in der Gasphase die energetisch günstigste Konformation darstellt.<sup>59</sup>



**Abbildung 21:** Die Elektronendichte und das HOMO der Basenstapelung

### 3.3.3 Zusammenfassung

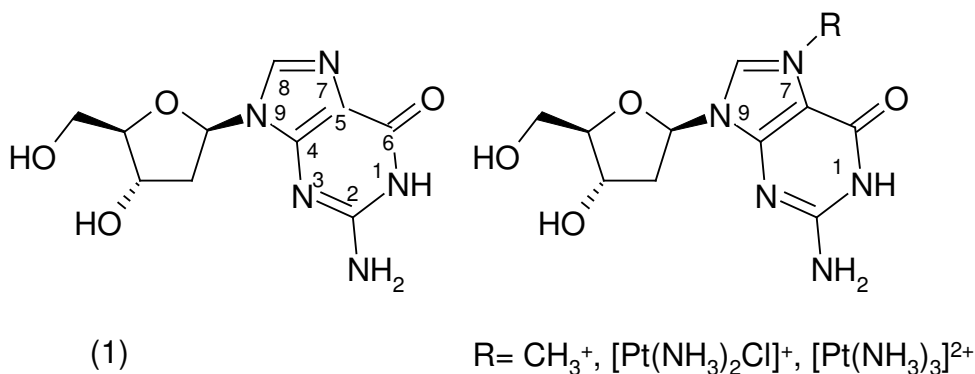
Die Basenstapelung von zwei Cytosin-Molekülen ist energetisch günstiger, als zwei isolierte Moleküle. Der energetisch ideale Abstand wird mit ca.  $3,6 \text{ \AA}$  bestimmt, was dem Abstand zweier Basen in der DNA nahe kommt ( $3,4 \text{ \AA}$ ). Dieser Wert wird auch allgemein für den planparallelen Abstand zwischen zwei konjugierten  $\pi$ -Systemen, wie zum Beispiel der Abstand zweier Graphitlagen, bestimmt. Somit scheint dies ein Grund für die DNA zu sein, sich in einem solchen Abstand zwischen zwei Basen anzuordnen. Bei einer stärkeren Annäherung wird die Energie sehr schnell stark abstoßend.

Um jedoch über weitergehende synergetische Effekte Aussagen zu machen ist dieses System zu klein. Ein nächster Schritt wäre die Berechnung von drei oder mehr Basen übereinander, jedoch nicht durch ein Zucker-Phosphat Rückgrat verbunden, da ansonsten die Abhängigkeit des Abstands von der Stapelung nur ungenügend erkennbar ist. Wenn bei diesen Berechnungen der Abstand noch in dem Rahmen von  $3,4$  bis  $3,6 \text{ \AA}$  bleibt, dann ist davon auszugehen, dass dieser energetisch minimale Abstand eines der strukturgebenden Merkmale der DNA ist.

## 4 Die Guanin-spezifische Maxam-Gilbert Reaktion

### 4.1 Einleitung

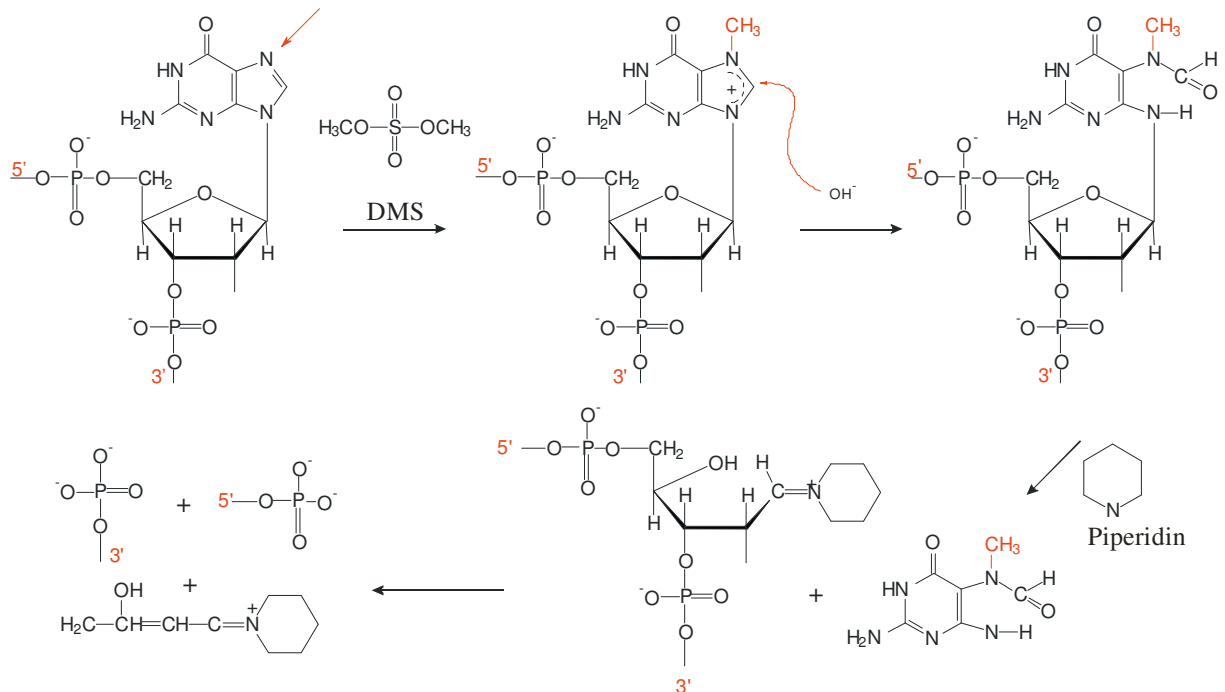
Die Maxam-Gilbert (MG) Reaktionen sind in den siebziger Jahren zur Sequenzierung und Identifizierung von DNA Oligonukleotiden bis zu ca. 100 Basen entwickelt worden.<sup>60</sup> Die Reaktionen sind so ausgelegt, dass diese basenspezifisch sind, d.h. eine der Basen bevorzugt wird. Durch den Migrations-Vergleich der radioaktiv markierten Restriktionsfragmente kann man die Sequenz ermitteln. Heutzutage sind die MG-Reaktionen zum Teil von effektiveren und schonenderen Methoden abgelöst, wie zum Beispiel der Kettenabbruchmethode von Sanger.<sup>61</sup>



**Abbildung 22:** Schematische Darstellung von 2'-Deoxyguanosin (1) und seinen Derivaten

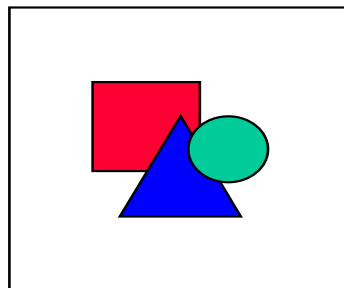
In einer abgewandelten Form kann die Maxam-Gilbert Sequenzierung auch zur Bestimmung des Ortes der Platinierung eines DNA-Oligonukleotids benutzt werden. Die Guanin-spezifische Maxam-Gilbert Reaktion wird mit einer Methylierung der N7-Position des Guanins durch Dimethylsulfat eingeleitet. Anschließend ist die C8-Position durch eine Nukleophil angreifbar und wird von  $\text{OH}^-$  hydroxyliert. Durch Hydrolyse spaltet die N9-C8 Bindung auf, ein darauf folgender Angriff von Piperidin auf das C1' führt zur Abspaltung der Base und nachfolgend zum Strangbruch (Abbildung 23). Die platierte Spezies hingegen zeigt diesen Strangbruch nicht. Anhand des chromatografischen Vergleichs mit der nicht platierten Spezies ist die Stelle der Platinierung anschließend zu erkennen. Ein platiertes Guanin verhält sich passiv in der bevorzugt an Guanin stattfindenden Maxam-Gilbert Reaktion. Die Position N7, die bei der MR-Reaktion in nicht-platiniertem Guanin methyliert wird, steht nicht zur Verfügung und das Reaktionsschema (Abbildung 23) gilt für die platierte Spezies nicht, ungeachtet der Tatsache, dass die Platinierung auch eine Positivierung der Base zur Folge hat. Ein Vergleich der methylierten und platierten Spezies

mittels theoretischer Methoden kann somit die Unterschiede zwischen den beiden Systemen aufdecken und ein tieferes Verständnis für diesen Reaktionsmechanismus ermöglichen. Auch sollten die Ergebnisse zu Erkenntnissen im Hinblick auf die allgemeinen Unterschiede zwischen Metallierung und Protonierung/Methylierung führen.



**Abbildung 23** Die Guanin-spezifische Maxam-Gilbert Sequenzierungsreaktion.

Im Weiteren soll geklärt werden, weshalb dieser Reaktionsmechanismus für die platinerte Spezies nicht realisiert wird. Dazu werden methylierte und eine platinerte Spezies im einleitenden Reaktionsschritt, der Addition des Nukleophils, untersucht (Abbildung 24). Weiterhin wird die mögliche Deprotonierung der N1-Position unter den vorgegebenen Bedingungen ebenfalls berücksichtigt.



**Abbildung 24:** 7-Methyl-8-Hydroxoguanosin in einer Seitenansicht (4) (siehe Tabelle 8 Seite 45)

Um auch die Ladung des Platinkomplexes als Variable zu behandeln, sind ebenfalls Berechnungen an einem zweifach positiven  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(\text{N7-Guanosin})]^{2+}$  durchgeführt worden. Darüber hinaus ist auch bei dieser Verbindung die Möglichkeit der Deprotonierung an N1 nicht ausgeschlossen worden. Für das  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(\text{N7-Guanosin})]^{2+}$ -System wurden keine energetischen Vergleiche mit den anderen, einfach positiv geladenen Systemen 7-Methylguaninium und  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{N7-Guanosin})]^+$  durchgeführt, da der Vergleich aufgrund des Coulombanteils der Energie zwischen unterschiedlich geladenen Verbindungen nicht sinnvoll ausgewertet werden kann.

## 4.2 Durchführung

Die Berechnungen an diesen Systemen sind mit Gaussian98 und ADF ausgeführt worden. Die single-point\* DFT-Berechnungen mit G98 wurden mit einer 3-21G\* Basis für die Atome H, C, N und Cl sowie dem relativistischen Stuttgart-Basissatz für Pt ausgeführt.<sup>62</sup> Als Funktional wurden die Gradientenkorrekturen für die Korrelation von Perdew und Wang mit den Austauschkorrekturen von Becke benutzt.<sup>42</sup>

Die Ergebnisse aus den Berechnungen mit G98 wurden zur Bestimmung der Merz-Kollman-Ladungen benutzt (siehe auch Seite 16). Dabei wurden die Geometrien, die in ADF ohne Einschränkungen in Winkeln oder Bindungslängen optimiert wurden, eingesetzt. Bei diesen Optimierungen ist die Lokale Dichte Approximation von Vosko, Wilk und Nuasir zusammen mit den Gradientenkorrekturen von Perdew und Wang eingesetzt worden. Die relativistischen Effekte wurden bei allen Rechnungen mit Hilfe des ZORA-Ansatzes (Zeroth Order Regular Approximation, siehe auch Seite 13), der in ADF implementiert ist, berücksichtigt. Außerdem wurden die oben (Seite 17) erwähnten allgemeinen Einstellungen für die Berechnungen mit ADF eingesetzt.

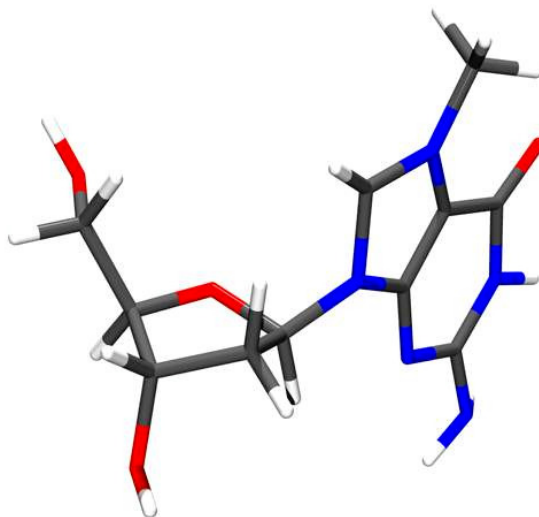
## 4.3 Die methylierte Spezies 7-Methyl-2'-Deoxyguanosinium

Neben den fünf Nukleobasen Cytosin, Guanin, Adenin, Thymin und Uracil kommen in der Natur auch Derivate dieser Nukleobasen vor. So kann zum Beispiel tRNA aus bis zu 25% modifizierten Nukleobasen aufgebaut sein.<sup>63</sup> Diese sogenannten seltenen Nukleobasen sind häufig an den exozyklischen Aminogruppen von Adenin oder Cytosin, an der C5 Position von Pyrimidinen oder an der N7 Position von Purinen modifiziert. Eine dieser seltenen Nukleoside

---

\* Berechnung eines Punktes der Energiehyperfläche eines Systems; es wird keine Geometrieoptimierung durchgeführt, nur die SCF-Zyklen konvergieren.

ist 7-Methyl-2'-deoxyguanosinium (im Weiteren als 7-Methylguanosinium bezeichnet) (Abbildung 25), es kommt sowohl in mRNA als auch in DNA, wo es eine Rolle im Replikationsprozess spielt, vor.



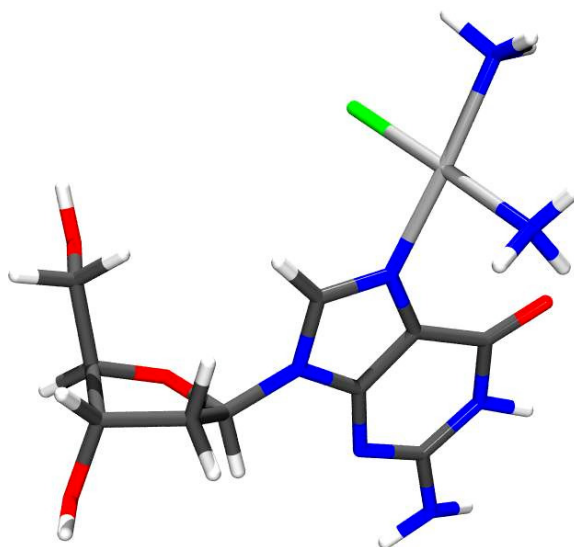
**Abbildung 25:** 7-Methylguanosinium (2)

Da die Maxam-Gilbert Reaktion in schwach basischer Lösung abläuft, ist die Säurekonstante des N1-Protons des Guanosins ebenfalls von Interesse. Der  $pK_s$ -Wert des 7,9-Dimethylguanins, einer Modellverbindung für das 7-Methylguanosinium, wurde zu  $pK_s(\text{HN1}) = 7,27 \pm 0,01$  bestimmt.<sup>64</sup> Da die  $pK_s$ -Werte von Modellnukleobasen und den natürlich vorkommenden Nukleosiden und Nukleotiden im Allgemeinen nicht stark voneinander abweichen, ist von einem ähnlichen  $pK_s$ -Wert für die N1-Position von 7-Methylguanosinium auszugehen, was zu dem Schluss führt, dass unter den Bedingungen der Maxam-Gilbert Reaktion die N1-Position vorwiegend deprotoniert vorliegt. Es müssen somit sowohl die protonierten als auch die deprotonierten Formen der Moleküle untersucht werden, da beide Formen als mögliche Reaktionspartner in Frage kommen.

#### 4.4 Die platiniierte Spezies $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{N7-Guanosin})]^+$

Die N7-Position des Guanins ist der häufigste Angriffspunkt von *Cisplatin* in der DNA. Die berechnete Struktur stellt also ein mögliches Zwischenprodukt auf dem Weg zu einem 1,2 Intrastrand-Crosslink dar. In vivo unterliegt *Cisplatin* jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Hydrolysereaktion in der die Chloro-Liganden gegen Wassermoleküle ausgetauscht werden. In dieser Berechnung kam die Nutzung von  $\text{H}_2\text{O}$  oder gar  $\text{OH}^-$  jedoch nicht in Frage, da das erste nicht die gewünschte Ladung von +1 in dem System zur Folge hätte, was die Vergleichbarkeit zu 7-Methylguanosinium stört. Letzteres wäre mit mehr Freiheitsgraden

(zwei Atome gegenüber einem) behaftet und könnte H-Brücken, beispielsweise zum O6-Sauerstoff, ausbilden. Diese H-Brücken bilden sich in wässrigen Milieu aufgrund der Wechselwirkungen mit Wassermolekülen nicht; somit würden sie das Ergebnis durch weiteren Ladungsübertrag verfälschen und insgesamt nur zur Komplizierung des betrachteten Vergleichs führen.



**Abbildung 26:** *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl(N7-Guanosin)]<sup>+</sup> (3)

#### 4.5 Die Strukturmerkmale der Verbindungen *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl(N7-Guanosin)]<sup>+</sup>, [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(N7-Guanosin)]<sup>2+</sup> und 7-Methylguanosinium sowie ihrer hydroxylierten Derivate

In Tabelle 8 werden das methylierte (2) und die platiniierten Guanosine (3) und (6) mit der Ausgangsverbindung Guanosin (1) und den Hydroxid-Derivaten (4) und (5) in ihren Torsionswinkeln, Bindungslängen und Winkeln verglichen. Auffällig ist das Abknicken des Imidazol-Teils des Guanins bei Addition des OH<sup>-</sup>, welches an den Torsionswinkeln C5-N7-C8-N9 und N7-C8-N9-C4 abzulesen ist. Die Methylierung, respektive Platinierung führt nur zu einer geringen Veränderung dieser Winkel. Unter OH<sup>-</sup> Addition jedoch wird der Imidazol-Teil der methylierten Spezies bedeutend stärker aus der Ebene des restlichen Sechsrings abgebogen als in der platiniierten Verbindung.

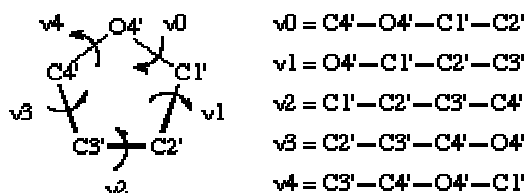
**Tabelle 8:** Ausgewählte Torsionswinkel, Winkel und Bindungslängen der Verbindungen, einige der **höchsten** und **niedrigsten** Werte sind hervorgehoben.

Torsionswinkel [°]	Guo (1)	Me-Guo (2)	Me-Guo-OH (4)	Pt-Guo (3)	PtGuo-OH (5)	Pta3-Guo (6)
N7-C8-N9-C1'	-166,9	-162,6	-159,0	-179,8	-151,8	-179,9
C5-N7-C8-N9	<b>1,1</b>	1,1	<b>11,0</b>	1,93	4,7	0,04
N7-C8-N9-C4	<b>-1,4</b>	-0,4	<b>-9,6</b>	-2,9	-4,4	0,1
Pt(C7)-N7-C8-N9	-	<b>-176,8</b>	<b>158,3</b>	174,2	-170,0	179,9
Winkel [°]						
C5-N7-C8	104,5	107,8	108,5	106,1	108,6	103,9
N7-C8-N9	113,6	110,1	103,5	111,5	103,7	114,0
C8-N9-C1'	128,2	127,1	121,6	127,5	120,8	129,2
C8-N9-C4	105,5	107,7	108,7	107,2	109,1	104,7
Bindungsl. [Å]						
N7-C8	<b>1,310</b>	1,337	<b>1,452</b>	1,328	<b>1,450</b>	<b>1,310</b>
C8-N9	1,392	<b>1,355</b>	<b>1,471</b>	1,364	<b>1,488</b>	1,380
N9-C1'	1,445	1,477	1,441	1,477	<b>1,427</b>	<b>1,490</b>
C5-N7	1,382	1,385	<b>1,398</b>	1,385	1,382	1,390
N9-C4	1,381	<b>1,392</b>	<b>1,392</b>	1,382	1,375	<b>1,373</b>
O8-C8	-	-	1,425	-	1,418	

Die Torsionswinkel C5-N7-C8-N9 und N7-C8-N9-C4, die den Grad der Abweichung aus der Planarität zwischen dem Sechs- und Fünfring des Guanins anzeigen, verdoppeln sich von der platinieren Spezies (5) zur methylierten Spezies (4). Vergleicht man die Bindungslängen N7-C8 und C8-N9 mit den Ausgangsverbindungen (2) und (3), so verlängern sich diese Bindungen in beiden Fällen um ca. 0,09 bis 0,14 Å.

Der Vergleich der Verbindungen (2) und (3) führt zu dem Ergebnis, dass allein von der Betrachtung der Bindungslängen und Winkel eine Unterscheidung zwischen Methylierung und Platinierung nicht eindeutig möglich ist. Nur der Vergleich der Torsionswinkel C5-N7-C8-N9 und N7-C8-N9-C4 der durch nukleophile Addition derivatisierten Substanzen liefert entscheidende Unterschiede.

Ein weiteres Strukturmerkmal dieser Verbindungen ist die Konformation der Desoxyribosen. Diese ist durch die fünf Torsionswinkel bestimmt, wie in Abbildung 27 zu erkennen ist. Wie die Berechnungen zeigen, bewegen sich die in S-Konformationen vorliegenden Zucker zwischen  ${}^2E$  und  ${}^2T_3$ .<sup>65,66</sup>

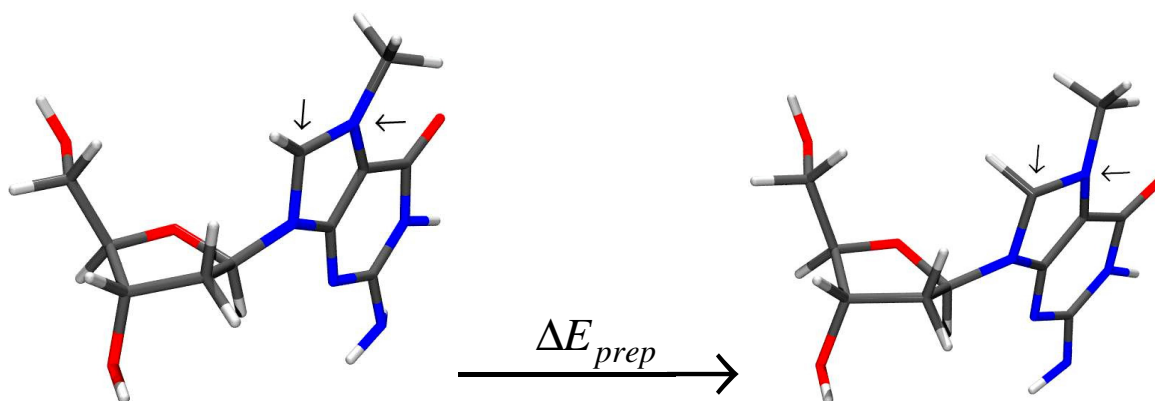


**Abbildung 27:** Torsionswinkel des Zuckers eines Nukleotids

#### 4.6 Energetischer Vergleich der Reaktion der Verbindungen $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{N7-Guanosin})]^+$ und 7-Methylguanosinium zu ihren hydroxylierten Derivaten

Der energetische Vergleich der Bindung des  $\text{OH}^-$  zwischen 7-Methylguanosinium und  $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{N7-Guanosin})]^+$  wurde mittels der Methode des erweiterten Übergangszustands (Extended Transition State, ETS) analysiert.<sup>67</sup> Dabei wird die Bindungsenergie aus zwei Komponenten gebildet (Gleichung ( 26 )), der Präparationsenergie und der Interaktionsenergie. Erstere beschreibt die Energiemenge, die notwendig ist um das Molekül von seiner Gleichgewichtsstruktur in die Geometrie der Verbindung (z.B. die Geometrie des 7-Methylguanosiniums in der Verbindung 7-Methyl-8-Hydroxoguanosin) zu deformieren (Abbildung 28).

$$\Delta E = \Delta E_{\text{prep}} + \Delta E_{\text{int}} \quad (26)$$



**Abbildung 28:** Präparationsenergie am Beispiel 7-Methylguanosinium.

Die Interaktionsenergie  $E_{\text{int}}$  ist die Energieänderung, die eintritt, wenn die Reaktionspartner, hier  $\text{OH}^-$  und 7-Methylguanosinium bzw.  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{N7-Guanosin})]^+$ , zusammengefügt werden. Sie wird weiter in drei physikalisch sinnvolle Terme aufgespalten (Gleichung ( 27 )).

$$\Delta E_{\text{int}} = \Delta V_{\text{elstat}} + \Delta E_{\text{Pauli}} + \Delta E_{\text{oi}} \quad (27)$$

Der Term  $\Delta V_{\text{elstat}}$  beschreibt die klassische elektrostatische Interaktion zwischen den ungestörten Ladungsverteilungen der Reaktionspartner. Die Pauliabstoßung  $\Delta E_{\text{Pauli}}$  beschreibt die sterische Abstoßung der Fragmente, da sie die destabilisierende Wechselwirkung zwischen den besetzten Orbitalen wiedergibt. Der letzte Term  $\Delta E_{\text{oi}}$  steht für den Ladungstransfer zwischen besetzten und unbesetzten Orbitalen zwischen den Fragmenten (z.B. HOMO-LUMO Transfer) und die Polarisierung, die bei veränderter Ausrichtung der Orbitale auf einem Fragment auftritt.

In Tabelle 9 sind die einzelnen Energiebeiträge für die Additionsreaktionen von  $\text{OH}^-$  aufgeführt. Betrachtet man die Gesamtenergie, so ist kein großer Energievorteil der Reaktion von  $\text{OH}^-$  mit der methylierten Spezies gegenüber der platinieren zu beobachten (ca. 14 kcal/mol). Wenn jedoch die einzelnen Energietermine untersucht werden, so ist zu erkennen, dass die methylierte Verbindung eine bedeutend größere Energieverschiebung innerhalb des Systems bei der Addition von  $\text{OH}^-$  erfährt. Insbesondere ist die Energie der Orbitalinteraktionen  $\Delta E_{\text{oi}}$  herauszustellen, die knapp doppelt so groß im methylierten System ist. Dies ist ein weiteres Indiz für die den erschwerten nukleophilen Angriff des  $\text{OH}^-$  auf die C8-Position der platinieren Spezies.

**Tabelle 9:** Aufspaltung der Energien der Verbindungen (2) und (3) bei Addition von  $\text{OH}^-$ .

Energie	7-Me-Guo (4)	Pta <sub>2</sub> Cl-Guo (5)
$\Delta E_{\text{Pauli}}$	1182,09	636,07
$\Delta V_{\text{elstat}}$	-338,82	-176,11
$\Delta E_{\text{oi}}$	-1172,51	-630,91
$\Delta E_{\text{int}}$	-329,24	-170,95
$\Delta E_{\text{prep}}$	180,94	36,31
$\Delta E$	-148,30	-134,64

#### 4.7 Der Vergleich der Ladungen der untersuchten Spezies 7-Methylguanosinium, *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{N7-Guanosin})]^+$ und $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(\text{N7-Guanosin})]^{2+}$

Aufgrund der positiven Ladung der Systeme 7-Methylguanosinium und  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{N7-Guanosin})]^+$  ist davon auszugehen, dass der Guanin-Ring positiviert wird. Um diese Annahme zu quantifizieren sind Ladungsberechnungen geeignet. Auf die prinzipiellen Probleme der Ladungen in der Quantenchemie ist schon eingegangen worden (siehe Seite 16), als Anhaltspunkt sind die Merz-Kollman Ladungen gut geeignet.

**Tabelle 10:** Merz-Kollman-Ladungen der untersuchten Spezies, die **positivsten** und **negativsten** Ladungen sind jeweils farbig hervorgehoben.

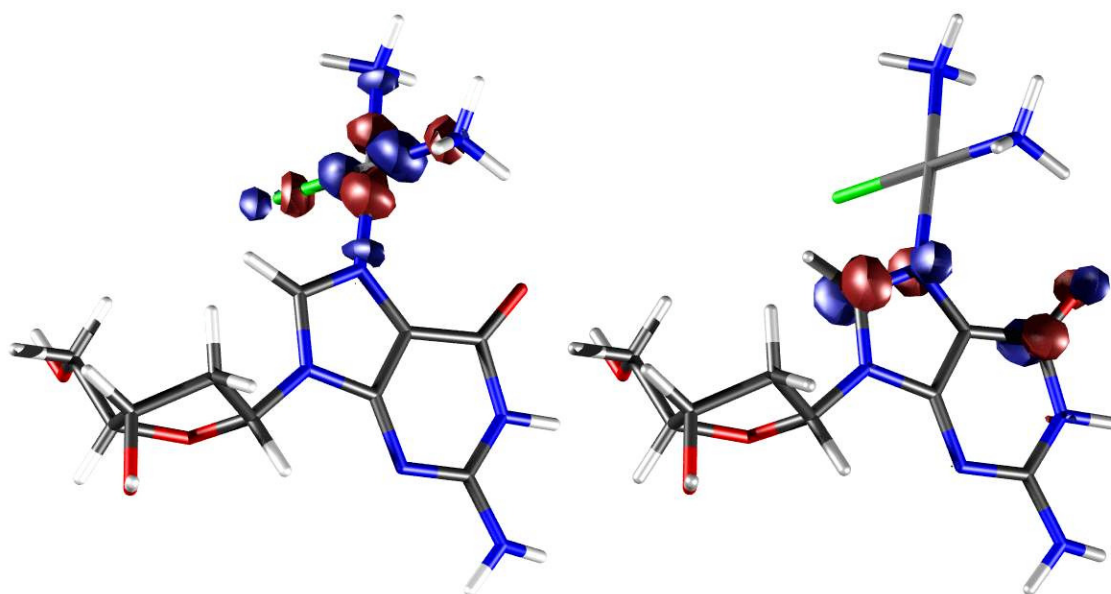
Untereinheiten	Guo (1)	7-Me Guo (2)	7-Me Guo OH (4)	Pta <sub>2</sub> Cl-Guo (3)	Pta <sub>2</sub> Cl-Guo OH (5)	Pta <sub>3</sub> -Guo (6)
Pt	-	-	-	0,3658	0,1255	1,3456
Guanin	-0,2419	<b>0,4859</b>	<b>-0,1379</b>	0,2931	-0,1043	0,2897
Zucker	0,2419	0,3464	0,2047	0,3411	<b>0,1568</b>	<b>0,3647</b>
CH <sub>3</sub>	-	0,1677	0,1115	-	-	-
OH	-	-	-0,1783	-	-0,1781	-
Σ	0	1	0	1	0	2
Atome						
N7	-0,4871	<b>0.2850</b>	-0,1762	0.1215	<b>-0.1849</b>	0,2284
C8	0,1839	<b>-0.1259</b>	<b>0.3311</b>	-0.0212	0.2645	0,0400
N9	-0,3082	<b>-0.1888</b>	<b>-0.4467</b>	-0.2487	-0.3036	-0,2103
O8		-	-0.5781	-	-0.6713	-
Pt		-	-	-0.2801	-0.2815	0,1094
C7		-0.3934	-0.2418	-	-	-
C1'	<b>0,4883</b>	0,4080	0,4726	0.4383	<b>0.3312</b>	0,4002

In Tabelle 10 sind die Merz-Kollman-Ladungen der Spezies 7-Methyl-8-Hydroxoguanosin (4), *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl(N7-8-Hydroxoguanosinium)] (5), *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl(N7-Guanosin)]<sup>+</sup> (3), [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(N7-Guanosin)]<sup>2+</sup> (6) und 7-Methylguanosinium (2) sowie des unsubstituierten Guanosins (1) aufgeführt. Betrachtet man die nicht-hydroxylierten Ausgangssubstanzen (2) und (3), so ist zu erkennen, dass die positive Ladung zwischen der platinieren und methylierten Spezies grundsätzlich unterschiedlich verteilt wird. Die positive Ladung des platinieren Systems verteilt sich nahezu gleichmäßig auf die drei Untereinheiten ([Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl] / Guanin / Zucker), wohingegen die CH<sub>3</sub><sup>+</sup>-Einheit ihre positive Ladung zu einem großen Anteil auf das aromatische System des Guanins überträgt (ca. 0,48 Elektronen). Die Substitution einer Methyl-Gruppe durch eine Platinuntereinheit spielt für den Zucker des Guanosins keine Rolle, er wird um ca. 0,1 Elektronen gegenüber dem freien Guanosin (1) positiviert. Insbesondere der N7-Stickstoff, der Ort der Bindung zur Methyl-Gruppe bzw. zum Platin, wird bei der Platinierung bedeutend weniger positiviert als bei der Methylierung (0,55 gegenüber 0,8 Elektronen). Interessant ist auch die Negativierung des C8-Kohlenstoffs in (2), die gegen den Angriff eines Nukleophils an diesem Punkt zu sprechen scheint. Mit dieser negativen Partialladung auf dem C8 lässt sich die Beobachtung, dass die Modellverbindung 7,9-Dimethylguanin oberhalb von pH 7 einen H-D Austausch zeigt, erklären, denn die negative Ladung führt zu einer Polarisierung der C-H-Bindung, was eine C-H Azidität an C8

zur Folge hat.<sup>64</sup> Dass das negativierte C8 letztlich keine Hinderung für den Angriff eines Nukleophils ist, zeigt der nächste Abschnitt.

#### 4.8 Die LUMOs der untersuchten Spezies 7-Methylguanosinium, $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{N7-Guanosin})]^+$ und $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(\text{N7-Guanosin})]^{2+}$

Auf der Grundlage der Orbitaltheorie betrachtet, muss für eine nukleophile Addition ein passendes LUMO am Partner des Nukleophils, am Elektrophil, zur Verfügung stehen.<sup>68</sup> So sind in Abbildung 29 bis Abbildung 31 die LUMOs der untersuchten Verbindungen gezeigt. Bei der platiniierten Spezies (3) beinhaltet das LUMO, das energetisch niedrigste unbesetzte Molekülorbital, keinen  $p_z$ -Anteil am Angriffspunkt des Nukleophils, dem C8-Kohlenstoff.



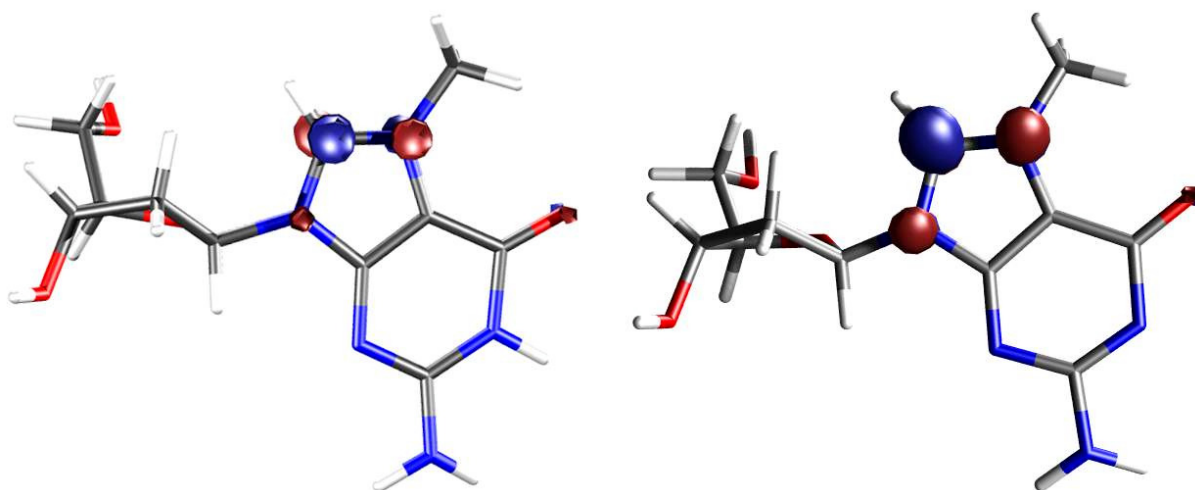
**Abbildung 29:** LUMO, LUMO+1 des  $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{N7-Guanosin})]^+$  (3)

Auch das LUMO der an N1 deprotonierten Verbindung (Abbildung 30) der Spezies (3) weist keine Anteile an diesem Orbital auf. Das LUMO des deprotonierten Platinkomplexes weist nur eine geringe Ähnlichkeit mit dem LUMO seiner Ausgangsverbindung (3) auf, außerdem wird der Anteil des  $p_z$ -AO's noch weiter zurückgedrängt, was sich an der Zusammensetzung des LUMO's gut verfolgen lässt. Die prozentuale Zusammensetzung der dieser Orbitale ist in Tabelle 11 zusammengefasst.



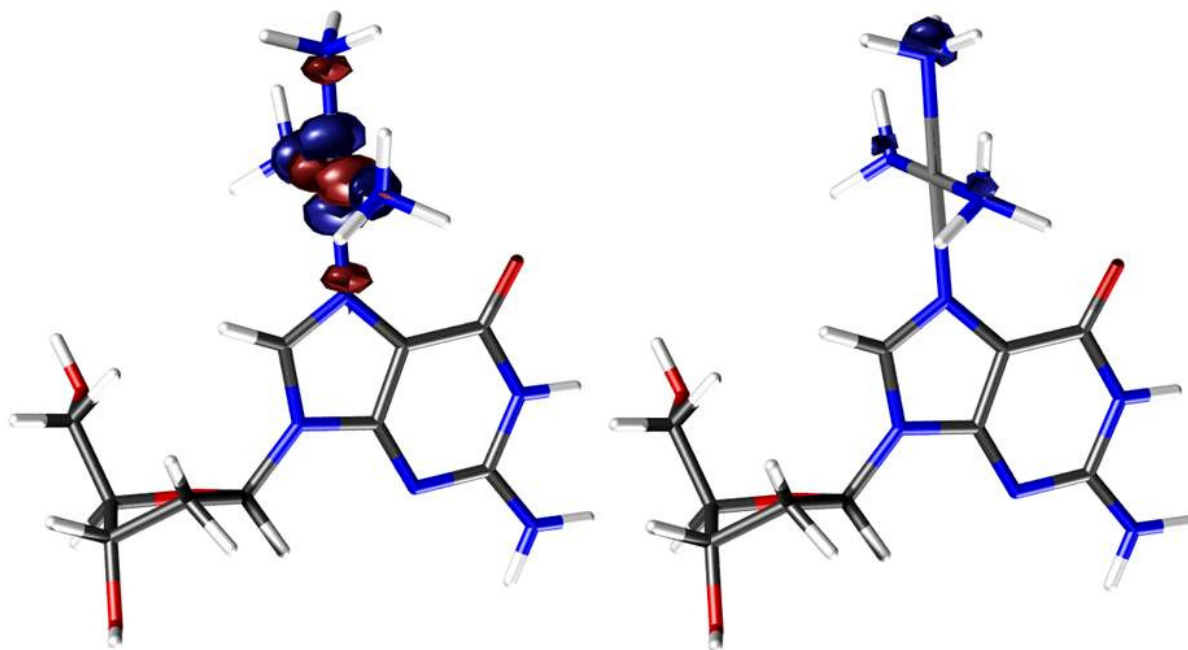
**Abbildung 30:** Das LUMO der deprotonierten Form von *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl(*N*7-Guanosin)]

Die LUMOs der Verbindung 7-Methylguanositium und ihrer an N1 deprotonierten, neutralen zwitterionischen Form, in Abbildung 31 dargestellt, zeigen hingegen einen großen Anteil des  $p_z$  Orbitals auf dem C8-Kohlenstoff. Es ist ersichtlich, dass die Deprotonierung nicht zu einer entscheidenden Änderung des niedrigsten unbesetzten Orbitals führt. Somit steht das für den Angriff eines Nukleophils erforderliche  $p_z$ -Orbital am C8-Kohlenstoff auch nach der Deprotonierung noch zur Verfügung. Es sollte somit für die Maxam-Gilbert Reaktion nur eine untergeordnete Rolle spielen, ob das Nukleosid deprotoniert ist oder nicht.



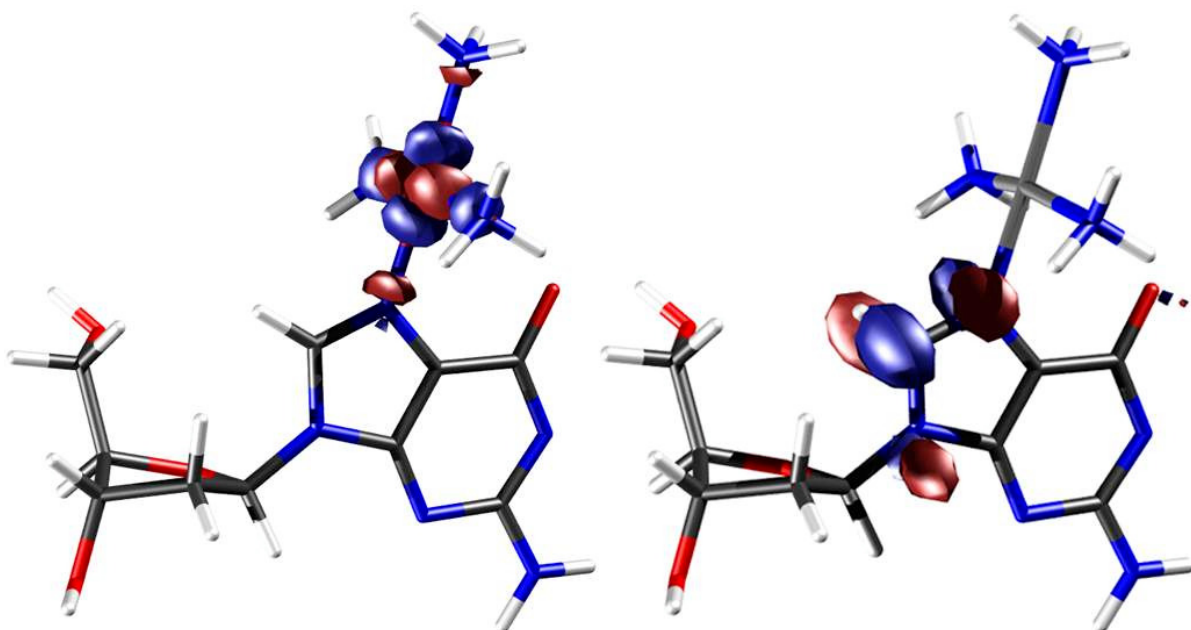
**Abbildung 31:** Die tiefsten unbesetzten Orbitale der untersuchten methylierten Spezies (2) und (4)

Um auch auf die häufig verwendeten Platinreagentien  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  und  $[\text{Pt}(\text{dien})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  einzugehen, sind auch die LUMOs der Verbindung  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(\text{N7-Guanosin})]^{2+}$  und ihres an N1 deprotonierten Derivats untersucht worden. Dabei zeigt sich, wie auch im Fall von  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}]^+$ , dass die Zusammensetzung des LUMOs keinen Angriff auf das C8 des Guanosins zulässt (Abbildung 32, Abbildung 33).



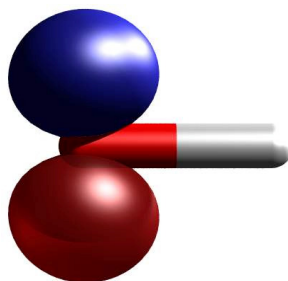
**Abbildung 32:** LUMO und LUMO+1 der Verbindung  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(\text{N7-Guanosin})]^{2+}$  (6)

Es ist ersichtlich, dass die LUMOs dieser beiden Verbindungen keine Anteile des  $p_z$ -Atomorbitals auf dem C8-Kohlenstoff beinhalten; erst das energetisch höhere LUMO+2 besitzt im Fall der deprotonierten Spezies einen Anteil dieses Atomorbitals.



**Abbildung 33:** LUMO und LUMO+2 der an N1 deprotonierten Verbindung  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(\text{N7-Guanosin})]^+$

Aus Tabelle 11 ist ersichtlich, dass die LUMOs der Platinverbindungen vom  $d_{x^2-y^2}$ -Orbital dominiert werden.



**Abbildung 34:** HOMO des Nukleophils  $\text{OH}^-$ ; MO aus dem  $p_x$ -Orbitals des Sauerstoffs

Das HOMO des  $\text{OH}^-$  (Abbildung 34) ist zu 88% aus dem  $p_x$ -Orbital des Sauerstoffs aufgebaut. Es ist in der Lage mit einem  $p_z$ -Orbital des Elektrophils, in diesem Fall das LUMO der an N7 methylierten Guanosine, zu überlappen und eine Bindung zu bilden. Ohne die passende Orbitalsymmetrie kommt an dieser Stelle ansonsten keine Reaktion zustande, wie die Betrachtung der experimentellen Ergebnisse und der theoretisch berechneten Orbitale zeigen.

**Tabelle 11:** Prozentuale Zusammensetzung der unbesetzten Orbital der untersuchten Verbindungen

Verbindung	Orbital	Zusammensetzung	AO	Atom
Guanosin (1)	LUMO	17,34	P <sub>z</sub>	C4
		27,36	P <sub>z</sub>	C2
		9,9	P <sub>z</sub>	C5
Pta <sub>2</sub> Cl-Guo (3)	LUMO	39,11	D <sub>x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup></sub>	Pt
		14,91	P <sub>x</sub>	Cl
	LUMO+1	17,70	P <sub>x</sub>	C8
		11,90	P <sub>z</sub>	C8
		10,33	P <sub>x</sub>	C6
		10,36	P <sub>x</sub>	N7
Deprot. an N1	LUMO	42,90	D <sub>x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup></sub>	Pt
		12,12	P <sub>x</sub>	Cl
Pta <sub>3</sub> -Guo (6)	LUMO	33,04	D <sub>x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup></sub>	Pt
		9,17	D <sub>xz</sub>	Pt
7-Me-Guo (2)	LUMO	41,26	P <sub>z</sub>	C8
		18,03	P <sub>z</sub>	N7
		9,38	P <sub>z</sub>	C6
Deprot. an N1	LUMO	40,58	P <sub>z</sub>	C8
		17,84	P <sub>z</sub>	N7
		10,41	P <sub>z</sub>	N9

Es ist also sowohl aus den Abbildungen als auch der Tabelle 11 ersichtlich, dass die Zusammensetzung der Orbitale die entscheidende Rolle bei der Betrachtung der MG-Reaktion spielt. Die negative Partialladung, die sich auf dem C8 des 7-Methylguanosiniums aufbaut, spielt für die Reaktion hingegen keine entscheidende Rolle. Die nicht passende Orbitalgeometrien der platinieren Guanosine (3) und (6), sowie ihrer deprotonierten Derivate, erklärt die Inertheit gegenüber dem nukleophilen Angriff.

#### 4.9 Diskussion

Es ist ersichtlich, dass im Bilde der Molekülorbitale die Reaktion von [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl(N7-Guanosin)]<sup>+</sup> und [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(N7-Guanosin)]<sup>2+</sup> mit OH<sup>-</sup> nicht möglich ist. Die Ladung zeigt eine bedeutend höhere (ca. 0,2 Elektronen) Partialladung auf dem Guanin-Teil der methylierten Spezies gegenüber der platinieren, was die höhere elektrostatische Wechselwirkungsenergie mit dem Nukleophil erklärt. Die geometrischen Eigenschaften der Moleküle sind nicht so unterschiedlich, als dass sich daraus ein Grund für die geringere Reaktivität des platinieren Guanosins in der Maxam-Gilbert Reaktion ableiten ließe. Die energetischen Unterschiede

zwischen den beiden Additionsreaktionen von  $\text{OH}^-$  an 7-Methylguanosinium respektive  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{N7-Guanosin})]^{2+}$  zeigen jedoch wiederum die gleichen Tendenzen. Sie lassen erkennen, dass die Reaktion von  $\text{OH}^-$  mit dem methylierten Guanosin energetisch günstiger ist als mit der platinieren Spezies. Die Aufspaltung der Energie in die einzelnen physikalisch sinnvollen Untereinheiten liefert das Ergebnis, dass sowohl die Interaktion der Orbitale als auch die elektrostatische Wechselwirkung zwischen  $\text{OH}^-$  und 7-Methylguanosinium bedeutend ausgeprägter ist als zum platinieren Guanosin.

Daher ist zu sagen, dass neben der Orbitalsymmetrie des platinieren Guanosins, die nicht auf einen Angriff eines Nukleophils ausgelegt ist, die Ladungsverteilung einen Angriff eines negativ geladenen Teilchens ungünstig erscheinen lässt. Dieser Punkt gilt jedoch auch für die methylierte Spezies. Weiterhin zeigt der Vergleich der energetischen Umstände der Reaktion, dass die Interaktion zwischen dem platinieren Guanosin und dem  $\text{OH}^-$  nicht sehr ausgeprägt ist, diese Wechselwirkung ist zwischen dem Nukleophil und 7-Methylguanosinium bedeutend stärker. Es sind somit Gründe gegen die Reaktion von  $\text{OH}^-$  mit den platinieren Guanosins (3) und (6) sowohl in der Betrachtung des Edukts als auch des Produkts zu finden.

Der Unterschied der Platinierung zu einer Methylierung stellt sich also als eine Differenz in der Zusammensetzung der energetisch höchsten besetzten und niedrigsten unbesetzten Orbitalen dar. Diese Veränderung wird durch eine unterschiedliche Orbitalzusammensetzung der Molekülorbitale, die für die Bindung zum Nukleophil zwingend notwendig sind, hervorgerufen.

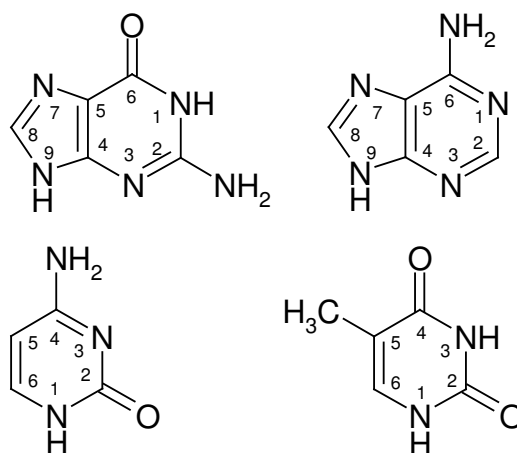
## 5 Basenpaarungen

### 5.1 Einleitung

Metall-Ionen haben die Fähigkeit, sowohl stabilisierend als auch destabilisierend auf Basenpaarungen zu wirken.<sup>69</sup> Dies kann mit Art und Ort der Bindung in Korrelation gebracht werden. Die irreversible Metall-Bindung an eine der Wasserstoffbrückenbindungsstellen oder andere sterische Effekte wirken destabilisierend,<sup>70</sup> wohingegen die Bindung an die Phosphatgruppen den gegenteiligen Effekt hat.<sup>71</sup> Die theoretische Chemie kann auf dem Feld dieser biologischen Wasserstoffbrücken wertvolle Beiträge liefern: So sind Untersuchungen zur Veränderung der Stärke der Wasserstoffbrücken unter Komplexierung mit Metall-Ionen vorgenommen worden.<sup>49,72</sup> Dass auch die Dichte Funktional Theorie mit nicht-lokalen Korrekturen für die Berechnung der Wasserstoffbrücken geeignet ist, ist erst vor relativ kurzer Zeit von Sim und anderen für Wasser-Dimere und das System Formamid-Wasser gefunden worden.<sup>73</sup>

Auch die Natur von Wasserstoffbrücken in Nukleobasen wurde in der theoretischen Chemie diskutiert.<sup>74</sup> Bickelhaupt und andere können zeigen, dass die H-Brücken nicht nur elektrostatischer Natur sind, sondern auch einen Ladungstransfer-Anteil besitzen. Dieser ergibt sich durch eine Donor-Acceptor Wechselwirkung zwischen den freien Elektronenpaaren des Sauerstoffs oder Stickstoffs und den  $\sigma^*$ -Orbitalen der N-H Bindung. Dies widerspricht dem klassischen Bild, welches eine Unterstützung der elektrostatischen Natur der H-Brücken durch das  $\pi$ -Elektronensystem postuliert.

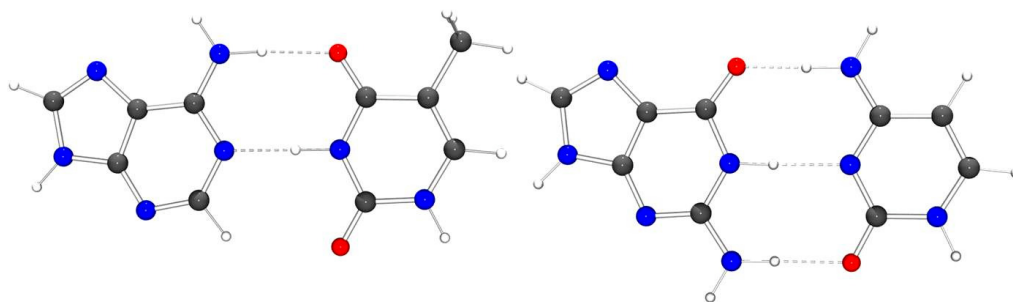
Um nun die Ergebnisse von R. Sigel bezüglich der Stärke von Guanin-Cytosin Wasserstoffbrücken unter Platinierung der N7-Position des Guanins – Sigel findet eine Verstärkung der Wechselwirkung – mit einen theoretischen Hintergrund zu unterlegen, werden hier sowohl die an N7 methylierten wie auch platinieren Spezies untersucht.<sup>64</sup> Auch das Homo-Basenpaar des 7,9-Dimethylguanins wird untersucht.<sup>75</sup>



**Abbildung 35:** Die Nukleobasen Guanin, Cytosin, Thymin und Adenin

## 5.2 Die Basenpaare Adenin-Thymin und Guanin-Cytosin

Zunächst sollten als Ausgangsposition die Watson-Crick Basenpaare Adenin-Thymin und Guanin-Cytosin betrachtet werden, wobei die theoretischen Berechnungsverfahren erst bei einer vollständigeren Beschreibung der Umgebung und bei aufwendiger Einbeziehung der Solvation die Bindungslängen adäquat wiedergeben kann. Aufgrund der relativ flachen Energiefläche der Wasserstoffbrücken wird die Energie bereits bei einfacheren Modellen richtig beschrieben.<sup>74</sup>



**Abbildung 36:** Die Basenpaare Adenin-Thymin (f; links) und Guanin-Cytosin (a; rechts)

Daher sind Berechnungen der freien Nukleobasen durchaus geeignet, die Trends wiederzugeben. Die Energie einer Wasserstoffbrücke liegt in einem Bereich von ca. 7 bis 9 kcal/mol. Außerdem scheinen keine Interaktionen zwischen den H-Brücken stattzufinden. Sie verhalten sich rein additiv, was R. Sigel auch experimentell zeigen konnte.<sup>64,74</sup>

**Tabelle 12:** Berechnete Energien und Bindungslängen der Watson-Crick Basenpaare Guanin-Cytosin und Adenin-Thymin

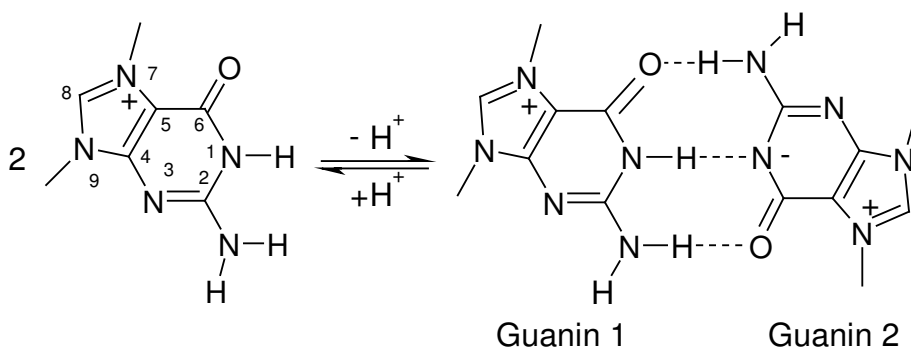
Basenpaar	Energie[kcal/mol]	Bindungslängen[Å]
G-C (a)	-27,9	O6G H41C 1,667
		H1G N3C 1,823
		H21G O2C 1,819
A-T (f)	-14,4	H3T N1A 1,735
		O4T H61A 1,840

Aus Tabelle 12 ist weiterhin ersichtlich, dass die Wasserstoffbrücken zwischen Guanin und Cytosin sowohl insgesamt als auch pro Bindungspartner stärker sind als die H-Brücken zwischen Adenin und Thymin. Im nachfolgenden wird hier nur die Modifizierung des Guanins im Guanin-Cytosin Basenpaar eine Rolle spielen, da die Relevanz für die Chemie der Platinaddukte an DNA für das andere Basenpaar geringer einzustufen ist.

### 5.3 Das Homo-Basenpaar 7,9 DiMeGH<sup>+</sup> $\rightleftharpoons$ 7,9 DiMeG

#### 5.3.1 Einleitung

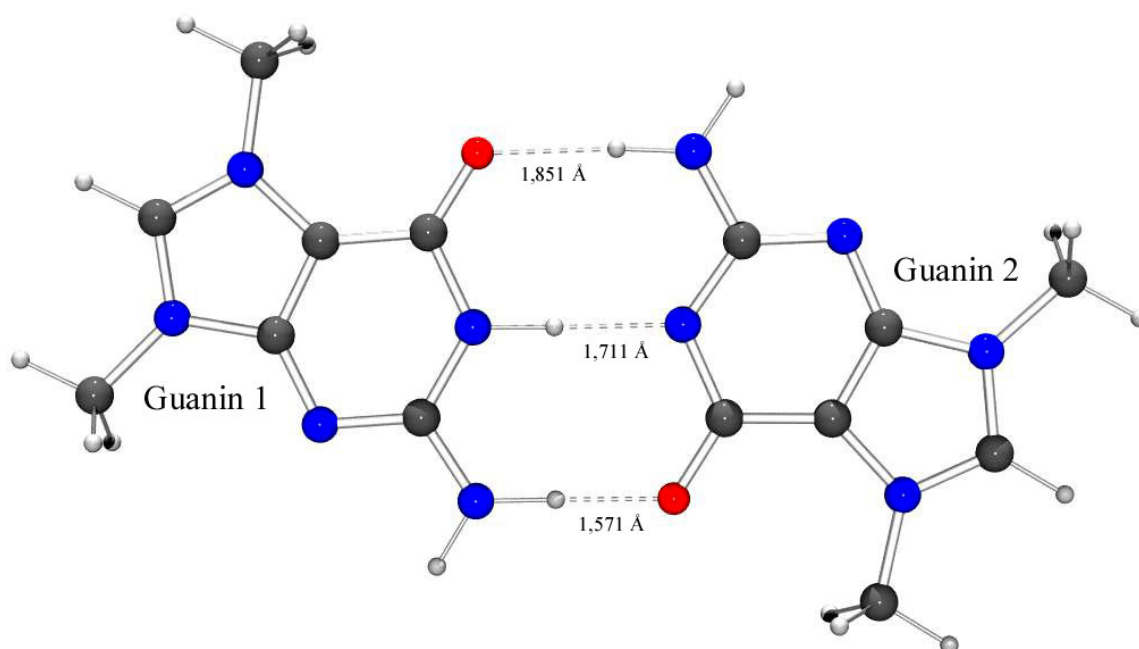
Wie von Lippert und Metzger gezeigt, wird bei der Deprotonierung des 7,9 Dimethylguaniniums bei pH = pK<sub>s</sub> ein Homo-Basenpaar gebildet (siehe Abbildung 37).<sup>75</sup> Hierbei konnte jedoch keine Aussage zur relativen Stärke dieses Basenpaars gegenüber einem normalen Watson-Crick G-C Basenpaar gemacht werden.



**Abbildung 37:** Das Homo-Basenpaar 7,9-DiMeGH<sup>+</sup>  $\rightleftharpoons$  7,9-DiMeG

### 5.3.2 Die Geometrie des Homo-Basenpaars $7,9\text{-DiMeGH}^+ \rightleftharpoons 7,9\text{-DiMeG}$

Die in Abbildung 38 zu erkennende optimierte Struktur des Homo-Basenpaars zeigt zwei unterschiedliche Basen. Es stellt sich keine symmetrische Struktur mit einer Verteilung des Wasserstoffs auf beide Basen ein. Der Austausch des H1-Protons zwischen den beiden Guanin-Basen bei Raumtemperatur ist dennoch nicht ausgeschlossen, wobei eine Energiebarriere für diesen Austausch vorhanden ist. Die asymmetrische Struktur zeigt sich in drei unterschiedlich langen Wasserstoffbrücken. So ist die Deprotonierung des N1 im Guanin 2 an der kurzen Wasserstoffbrücke vom H2 des Guanin 1 zum O6 zu erkennen. Die negative Partialladung des N1 verkürzt die N1-C6 Bindung, womit sich die C6-O6 Bindung verlängert, was dazu führt, dass die Wasserstoffbrücke  $\text{O6} \cdots \text{H21-N2}$  verkürzt wird. Diese H-Brücke ist um ca. 0,3 Å kürzer als die analoge Wasserstoffbrücke vom Guanin 2 zum O6 des Guanin 1.



**Abbildung 38:** Optimierte Struktur des Homo-Basenpaars  $7,9\text{ DiMeGH} \rightleftharpoons 7,9\text{ DiMeG}^-$  (e)

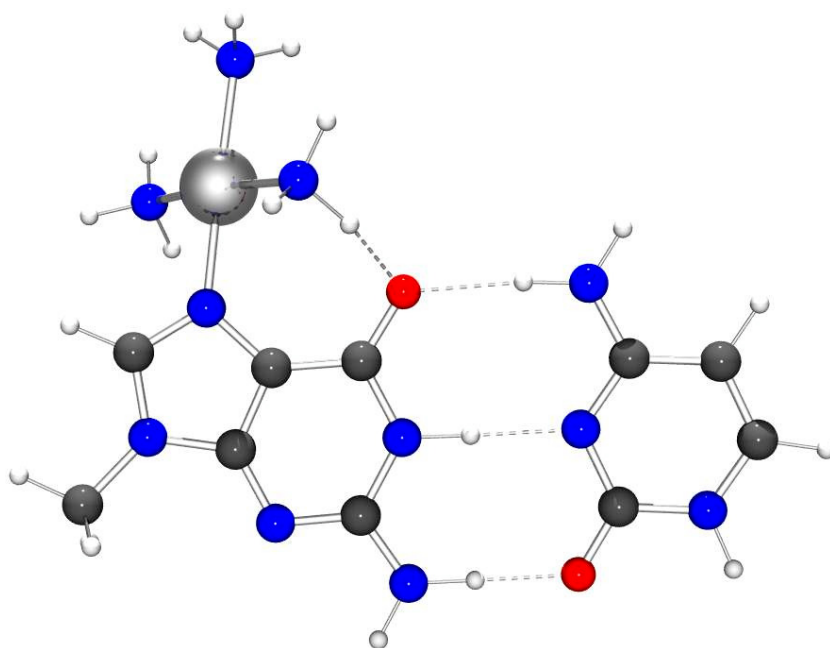
### 5.3.3 Die Energie des Homo-Basenpaars $7,9\text{ DiMeGH}^+ \rightleftharpoons 7,9\text{ DiMeG}$

Um die Energie des Homo-Basenpaars mit den verschiedenen Guanin-Cytosin Watson-Crick Basenpaaren zu vergleichen, wurde die Energie in Analogie zu den oben aufgeführten Basenpaaren bestimmt (siehe Tabelle 12). Die Energie dieses Homo-Basenpaars wird zu -103,73 kcal/mol berechnet. Im Vergleich zu dem Watson-Crick Basenpaar Guanin-Cytosin (Tabelle 12) haben die Wasserstoffbrücken dieses Basenpaars somit einen ca. 3,7-fachen Energiegehalt. Da die Energie der Basenpaare A-T und G-C sehr gut bestimmt werden kann, sollte die Energie des Homo-Basenpaars ebenfalls in der richtigen Größenordnung liegen.<sup>74</sup>

## 5.4 Einfluss der Platinierung des Guanins auf die Basenpaarung mit Cytosin

### 5.4.1 Einleitung

Die Platinierung eines Guanins an N7 behindert die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen des Guanins nicht. Die experimentelle Bestimmung der Stabilitätskonstante für das Watson-Crick Guanin/Cytosin Basenpaar mit platinieren Guaninen zeigt eine Zunahme der Stabilitätskonstante des Basenpaars um etwa den Faktor zwei gegenüber den Modellnukleobasen 9-MeG und 1-MeC.<sup>64</sup> Es wurden jedoch keine direkten energetischen Vergleiche durchgeführt.



**Abbildung 39:** Die Verbindung  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(\text{N7-9-Methylguanin})]\equiv\text{Cytosin}]^{2+}$  (d)

### 5.4.2 Der energetische Vergleich der metallmodifizierten Basenpaare

In Tabelle 13 werden die energetischen Untersuchungen zum Verhalten der Basenpaarungen der platinieren Nukleobasen und der dimethylierten, seltenen Modellnukleobase 9,7-DiMeG zu Cytosin neben dem oben angeführten Watson-Crick Basenpaar und dem Homo-Basenpaar gezeigt. Die Stärke der Basenpaarung sollte durch die Methylierung der N1-Position des Cytosins in (b) nicht beeinflusst werden.

**Tabelle 13:** Absolute und relative Energien [kcal/mol] der verschiedenen Guanin-Cytosin Basenpaarungen und dem 7,9-DiMeG Homo-Basenpaar

Basenpaar		Energie	$\Delta E$	Ladung
Guanin $\equiv$ Cytosin	(a)	-27,9	0	0
7,9-DiMeG $^+ \equiv$ 1-MeC	(b)	-38,8	-10,9	+1
<i>Trans</i> -Pt <sub>2</sub> Cl(N7-Guanin) $\equiv$ Cytosin	(c)	-25,9	2,0	+1
Pta <sub>3</sub> (N7-9-Methylguanin) $\equiv$ Cytosin	(d)	-41,3	-13,4	+2
7,9-DiMeGH $^+ \equiv$ 7,9-DiMeG	(e)	-103,7	-75,8	+1

Die stärkste Basenpaarung bildet eindeutig das Homo-Basenpaar (e), welches mehr als doppelt so stark wie das zweitstärkste Basenpaar zwischen Pta<sub>3</sub>(N7-Guanin) und Cytosin (d), ist. Der Trend zur Verstärkung der Wasserstoffbrücken scheint sowohl von der Ladung des Systems als auch von der Ladungsverteilung abzuhängen. Die einfach positiv geladenen Basenpaare (b) und (c) zeigen diesen Trend sehr deutlich. Wie aus dem vorhergehenden Kapitel über die Maxam-Gilbert Reaktion an Guanosin hervorgeht, verschiebt eine Platinierung im Gegensatz zur Methylierung die Elektronendichte in einem bedeutend geringeren Maße vom Guanin weg. Dies äußert sich in der nahezu identischen Energie der Basenpaarungen (a) und (c). Das Basenpaar (b) des an N7 methylierten Guanins ist dagegen um ca. 10 kcal/mol stabiler als (a), was auf eine verstärkte Polarisierung der Wasserstoffbrücken zurückzuführen ist. Die weitere Erhöhung der Ladung bei Einführung eines [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup>-Restes führt bei dem platinieren Basenpaar (d) zu einer Basenpaar (b) analogen Erniedrigung der Energie. Das Homo-Basenpaar (e) dagegen ist nur einfach positiv geladen. Hierbei führt jedoch die starke Polarisierung der einzelnen Bindungen durch die lokale Negativierung des N1 (Guanin 2) zur entscheidenden Verstärkung der Wasserstoffbrücken. Diese Betrachtung zieht, wie schon an anderer Stelle gesagt, keine Effekte in Betracht, die durch Lösungsmittel oder Gegenionen entstehen können. Eindeutig ist jedoch zu erkennen, dass eine Platinierung keine Störung des elektronischen Gleichgewichtes zwischen den Basen erzeugt und somit nicht direkt zu einer Verstärkung der Wasserstoffbrücken führt.

#### 5.4.3 Die Überlappmatrixelemente der einzelnen, in die Basenpaarung involvierten Wasserstoffbrücken

Auch die Summen der Überlappmatrixelemente der einzelnen Spezies sind zu beachten. Diese sind aus den Anteilen der AOs an den MOs und den Überlappanteilen zwischen den AOs zusammengesetzt, wobei jeweils die AOs zu betrachten sind, deren zugehörige Atome

die Wasserstoffbrücke ausbilden. In Tabelle 14 (letzte Zeile) ist eindeutig zu erkennen, dass die Verbindungen  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(\text{N7-9-Methylguanin})] \equiv \text{Cytosin}$  (d) und  $7,9\text{-DiMeGH}^+ \equiv 7,9\text{-DiMeG}$  (e) die ausgeprägtesten Überlappungen zwischen Guanin und Cytosin respektive 7,9-DiMeG zeigen.

**Tabelle 14:** Summe der Überlappmatrixelemente der einzelnen Guanin-Cytosin Basenpaare (a) bis (d) und des Homo-Basenpaars (e)

	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
O6-N4/N2	0,0919	0,0443	0,0610	0,0331	0,0466
N1-N3/N1	0,0389	0,0700	0,0647	0,0904	0,0946
N2-O2/O6	0,0561	0,0805	0,0846	0,1050	0,1168
Summe	0,1869	0,1948	0,2103	0,2285	0,2580

Dies belegt den Trend aus der energetischen Betrachtung, die ebenfalls (d) und (e) als stärkste Basenpaare anbietet. Weiterhin ist zu erkennen, dass die stärkste Wasserstoffbrücke in (a) die Brücke zwischen Guanin-O6 und Cytosin H4 ist. Diese H-Brücke ist jedoch bei den anderen Watson-Crick Basenpaaren (b) - (d) die schwächste. Im Gegenzug wird bei diesen Basenpaaren die H-Brücke zwischen Guanin-H2 und Cytosin-O2 die am stärksten ausgeprägte. Diese Beobachtung lässt sich mit Betrachtung des Homo-Basenpaars (e) auf die Ladung des Guanins zurückführen. Das an N1 nicht deprotonierte Guanin (Guanin 1) trägt die positive Ladung (Abbildung 38). Daher erniedrigt sich die Größenordnung der Bindung zwischen O6 (Guanin 1) und H2 (Guanin 2). Die an N1 deprotonierte Base (Guanin 2) zeigt eine verstärkte Bindung zwischen O6 (Guanin 2) und H2 (Guanin 1).

Aus den Matrixelementen (Tabelle 14) des Basenpaars (c) lässt sich die oben angeführte zu (b) unterschiedliche Verteilung der positiven Ladung eindeutig erkennen. Die auf die positive Ladung kritisch reagierende H-Brücke Guanin-O6 $\cdots$ Cytosin-H4 ist in (c) bedeutend stärker (0,0610) als in (b) (0,0443). Das System (c) bildet dabei alle drei Wasserstoffbrücken nahezu gleich aus.

#### 5.4.4 Der Vergleich der Geometrie der Basenpaare (a) bis (e)

Die Längen der Wasserstoffbrücken sind in Tabelle 15 wiedergegeben. Der Trend, der sich sowohl unter Betrachtung der Energie als auch der Überlappmatrixelemente ergibt und die Veränderung der Gewichtung zwischen den einzelnen Wasserstoffbrücken der Basenpaare von (a) nach (e), ist auch in den Bindungslängen wiederzufinden.

**Tabelle 15:** Längen [Å] der Wasserstoffbrücken in den Basenpaaren (a) bis (e)

	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
O6...H41/H21	1,667	1,864	1,833	1,888	1,851
H1...N3/N1	1,823	1,801	1,779	1,737	1,711
H21...O2/O6	1,819	1,700	1,707	1,630	1,571

Während die Wasserstoffbrücke O6-H41 (Zeile 1) bei den Basenpaaren (b) - (d) länger ist als die von (a), wird die gegenüberliegende H-Brücke (Zeile 3) H21-O2 verkürzt. Der Vergleich zwischen (b), (d) und (e) zeigt einen Grund für die Stärke des Homo-Basenpaars. Dies zeigt sich in der Verstärkung der H-Brücke H21-O2/O6 von (b) über (d) nach (e) auf der einen und die weitergehende Erhaltung der Wasserstoffbrücke O6-H41/H21 bei (e) gegenüber (d) und (b). Die Wasserstoffbrücken in (e) sind insgesamt kürzer als die aller anderen Systeme.

### 5.5 Zusammenfassung

Die Methylierung (b) und Platinierung mit  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3]^{2+}$  (d) von Guanin führt zu einer Polarisierung der Wasserstoffbrücken im Guanin-Cytosin Basenpaar und damit zu einer Verstärkung der Bindung zwischen den Basen. Es zeigen sich jedoch entscheidende Unterschiede in der Verwirklichung dieser Verstärkung. Wie aus dem vorhergehenden Kapitel über die Maxam-Gilbert-Reaktion an Guaninen hervorgeht, ist die Differenz in einer unterschiedlichen Verteilung der HOMOs und LUMOs in den untersuchten Spezies zu finden, wobei sowohl dem platinieren Guanin in (c) als auch in (d) analoge Systeme dieses gravierende Unterscheidungsmerkmal gegenüber der methylierten Spezies zeigen. Daher ist die Feststellung, dass (b) und (d) energetisch ähnlich sind, nicht auf die Ähnlichkeit in der Orbitalzusammensetzung zurückzuführen. Die Übertragung der Ladung der Liganden auf das Guanin scheint vielmehr unterschiedliche Größenordnungen zu besitzen. Dies ist ersichtlich an der Tatsache, dass das untersuchte Basenpaar (d) zweifach positiv und (b) nur einfach positiv geladen ist. Das Homo-Basenpaar des 7,9-Dimethylguanins (e), welches das stärkste hier untersuchte Basenpaar ist, ist ebenfalls nur einfach positiv geladen, dennoch ist es energetisch um ca. 2,5 Größenordnungen stärker als das Basenpaar (b).

## 6 Protonierung und Deprotonierung von platinieren Nukleobasen

### 6.1 *Energetischer Vergleich der unterschiedlichen Protonierungsstellen an freiem bzw. platiniertem Adenin*

#### 6.1.1 Einleitung

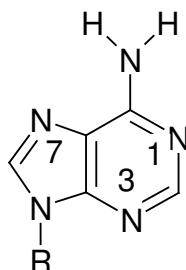
Nukleotide treten unter bestimmten Umständen in protonierter Form auf. So werden durch die Protonierung einzelner Basen bestimmte AC und GA Fehlpaarungen stabilisiert. Bei niedrigen pH-Werten besitzt protoniertes polyA eine helikale, doppelsträngige Struktur. Essentiell für die Stabilisierung von sogenannter i-DNA ist z.B. die Bildung von *N*3-protoniertem Cytosin, welches auch zur Bildung einer Pyrimidin-Purin-Pyrimidin Triplex-Struktur wie in CH<sup>+</sup>GC notwendig ist.<sup>76,77</sup>

Ein Metall, welches an eine Nukleobase bindet, beeinflusst das Protonierungsgleichgewicht dieser Nukleobase. Ausgehend von den Beobachtungen wurde angenommen, dass die Metallbindung die elektronische Struktur der Nukleobase verändert. Die Experimente erlauben zwar die Bestimmung der Änderungen der pK<sub>s</sub>-Werte dieser Spezies, können aber die elektronischen Effekte der Metallbindung nicht quantifizieren. Auch ist es nicht möglich, die elektronischen von den elektrostatischen Effekten zu trennen. Weiterhin kann der Einfluss der Umgebung, die Solvation der Spezies, nicht separiert werden. Diese drei Effekte sind alle simultan für Tautomerie- und Protonierungsgleichgewichte der metallierten Nukleobase verantwortlich. So ist auch die Beobachtung verständlich, dass eine ungeladene Nukleobase, die metalliert wird, durchaus noch protoniert werden kann, obwohl sich die Ladung des Systems dadurch noch weiter erhöht. Der in der Gasphase dominierende elektrostatische Effekt des positiv geladenen Metalls wird in der kondensierten Phase durch Gegenionen und polare Lösungsmittel abgeschwächt. Jedoch wird sich der Effekt der Solvation in größeren Aggregaten, wie es z.B. die DNA darstellt, verändern. Somit sollte eine genaue Bestimmung der Einflüsse eines Metalls auf seinen Bindungspartner unter Ausschluss der Umgebung das Verständnis für diese erhöhen, da die einzelnen Effekte isoliert voneinander betrachtet werden können.

In diesem Kapitel wird der Effekt der Metallierung auf die Protonierungsenergie von Adenin untersucht. Dabei wurden alle möglichen Kombinationen der endozyklischen Stickstoffe, die protoniert oder metalliert werden können, *N*1, *N*3 und *N*7, studiert. Außerdem wurde das Ladung des Pt(II) Adduktes von +2 nach -1 variiert.

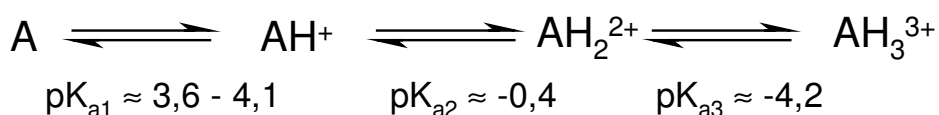
## 6.1.2 Das Säure-Base Gleichgewicht von Adenin.

Adenin, A, (Abbildung 40; R = H) und sein *N*9-substituiertes Derivat, 9-R-Adenin (R = Alkylgruppe oder Zucker) kann an den endozyklischen Positionen *N*1, *N*3 und *N*7 protoniert werden.



**Abbildung 40:** Die Nukleobase Adenin (R=H) und seine Derivate (R=CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,...).

Die Protonierung der exozyklischen Aminogruppe *N*6 ist wenig wahrscheinlich, da das freie Elektronenpaar des Stickstoffs über den gesamten Ring delokalisiert ist. Die pK<sub>s</sub>-Werte für die tri- di- und monoprotonierte Form des Adenins sind zu ca. -4,2 , -0,4 und 4,1 respektive bestimmt worden.<sup>78</sup> Es wird davon ausgegangen, dass sich das erste Proton an die *N*1-, das zweite an die *N*7- und das dritte anschließend an die *N*3-Position des Adenins anlagert (Abbildung 40/Abbildung 41).



**Abbildung 41:** Protonierungsgleichgewichte der Nukleobase Adenin.

Um eine Referenz zur Bewertung der Ergebnisse zu erhalten, wurden zu Anfang die Energien für neutrales und einfach protoniertes Adenin berechnet. Tabelle 16 zeigt hierbei die Protonierungsenergien von neutralem, unprotoniertem Adenin. Hier ist zu sehen, dass die Werte im Bereich zwischen 230 und 220 kcal/mol liegen. Außerdem wird ersichtlich, dass die Protonierung an *N*1 leicht gegenüber *N*3 und stark gegenüber *N*7 bevorzugt ist.

**Tabelle 16:** Protonierungsenergie für isoliertes, neutrales Adenin (kcal/mol).

Prot. an	Absolute Prot.-energie	Relative Prot.-energie
N7	-222.7	+8.0
N3	-229.4	+1.3
N1	-230.7	0

Tabelle 17 listet die Protonierungsenergien für monoprotoniertes Adenin auf. Die absoluten Werte sind, im Vergleich zu den Werten für unprotoniertes Adenin kleiner, was aber aufgrund der elektrostatischen Abstoßung, die überwunden werden muss, um ein zweites Proton an die positiv geladene Nukleobase zu addieren, zu erwarten war. Das Hauptaugenmerk muss also auf die Differenzen zwischen den einzelnen Kombinationen gelegt werden. Dabei müssen sowohl die Werte für die zweite Protonierung als auch die für die Summe aus erster und zweiter Protonierung berücksichtigt werden. Es ergibt sich das Bild, dass die Protonierung an *N1* und anschließende Protonierung an *N7* die energetisch beste Kombination ist. Die ungünstigste Kombination stellt die simultane Protonierung von *N1* und *N3* dar, was auf die größere räumliche Nähe zurückzuführen ist. Der abstoßende Effekt von zwei positiven Ladungen wird nur bei der Kombination *N1,N7* nicht sichtbar, sie addieren sich ohne zusätzlichen Anteil. Bei der Kombination von *N3,N7* summiert sich die Abstoßung auf ca. 2,1 kcal/mol und bei *N1,N3* auf ca. 8,7 kcal/mol. Somit kann die Reihenfolge der zweiten Protonierungen wie folgt aufgestellt werden  $N1,N7 > N3,N7 > N1,N3$ . Die Ergebnisse aus Tabelle 17 ermöglichen nun auch einen Vergleich mit der Protonierung eines metallierten Adenins mit der Ladung von +1.

**Tabelle 17:** Zweite Protonierungsenergie(PE) für einfach protoniertes Adenin [kcal/mol], die Summe für erste und zweite Protonierung sowie die relativen Werte dieser zweifachen Protonierung sind ebenfalls angegeben.

Adenin	prot. an	Abs. PE	Rel. PE	Summe	$\Delta$
Ade(H7) <sup>+</sup>	N1	-135.3	-	-358,0	-
	N3	-133.2	+2.1	-355,9	+2,1
Ade(H3) <sup>+</sup>	N1	-119.8	+15.5	-349,2	+8,7
	N7	-126.5	+8.8	-355,9	+2,1
Ade(H1) <sup>+</sup>	N3	-118.5	+16.8	-349,2	+8,7
	N7	-127.3	+8.0	-358,0	-

Die dritte Protonierungsenergie wurde nicht bestimmt, da sich hierbei nur der Unterschied in den relativen Protonierungsenergien aus Spalte 3 bemerkbar macht. Alle dritten Protonierungen führen zu demselben Ergebnis, welches auch dieselbe Gesamtenergie haben muss.

### 6.1.3 Vergleich von Studien zur Protonierung von Adenin in Lösung und im Festkörper

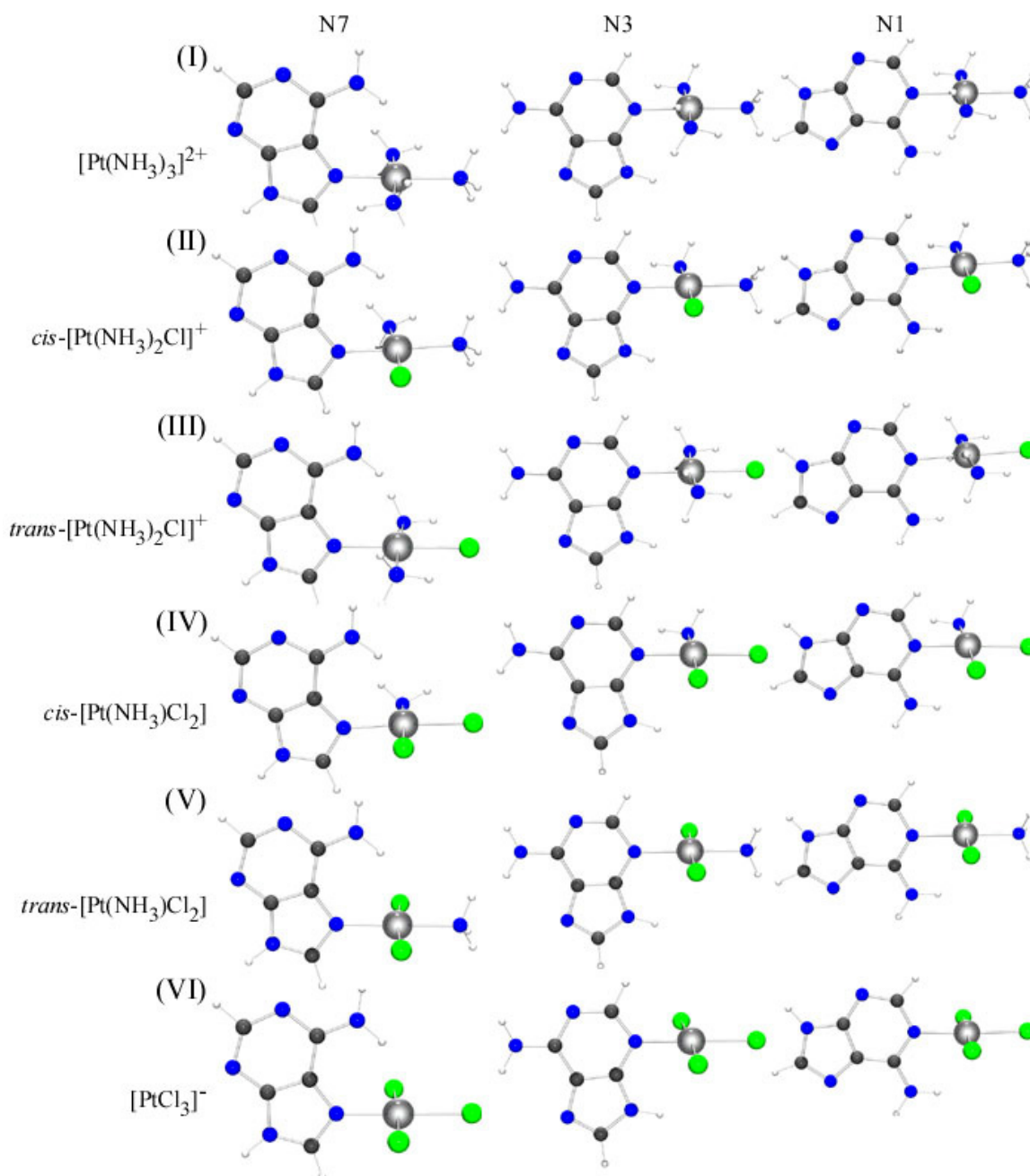
In den Studien zur Protonierung von Adenin wird aufgrund der starken Tieffeldverschiebung der H2 Resonanz im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum im ersten Protonierungsschritt

ebenfalls auf eine Protonierung an *N1* geschlossen.<sup>79</sup> Ein Tautomeriegleichgewicht zwischen der *N(1)H* und der *N(3)H* Form kann aber nicht ausgeschlossen werden, womit die Berechnungen mit den experimentellen Beobachtungen übereinstimmen. In nicht-wässrigen Lösungen wurde von der Bildung von zweifach protoniertem Adenin und in superaziden Medien ( $\text{FSO}_3\text{H}/\text{SbF}_5/\text{SO}_2$ ) sogar die Existenz von dreifach protoniertem Adenin berichtet.<sup>80</sup>

Auch Röntgenstrukturuntersuchungen von Salzen des Typs  $\text{AH}^+\text{X}^-$  belegen den *N1*-Stickstoff als dominierende Protonierungsstelle. Die beobachteten Bindungsmuster sprechen eindeutig für den *N1*-Stickstoff als Stelle der ersten Protonierung.<sup>81</sup> Die Untersuchungen an  $\text{AH}_2^+$ -Salzen zeigen eine zweifache Protonierung an *N1* und *N7*.<sup>82</sup> Die zweifache Protonierung an *N1* und *N7* wird auch durch die Berechnungen gestützt (Tabelle 17).

#### 6.1.4 Protonierungsenergien von Adenin metalliert von $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3]^{2+}$ -, *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}]^+$ -, *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_2]$ -, und $[\text{PtCl}_3]^-$ -Einheiten.

In Tabelle 18 werden die Protonierungsenergien des metallmodifizierten Adenins aufgeführt, die Abbildung 42 zeigen die studierten Verbindungen. Die relativen Werte der Tabelle 18 ergeben sich für jede Zeile aus der Subtraktion der Protonierungsenergien in Spalte 5 von den anderen Energien. Im Allgemeinen ist die in Spalte 5 angeführte Protonierung energetisch am günstigsten. Die Berechnungen wurden mit dem  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3]^{2+}$ -Komplex (I) gestartet und die Ammingruppen sukzessive durch Chloro-Liganden ersetzt, wobei die Ladung des Komplexes bis auf  $-1$  herabgesetzt wurde. Außerdem wurden die entsprechenden *trans*-Isomere von  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}]^+$  und  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_2]$  berechnet, um festzustellen, ob ein Effekt, der aus der *trans*-Stellung resultiert, auf die Protonierungsenergien zu beobachten war.



**Abbildung 42:** Die 18 Ausgangsstrukturen zur Adenin-Untersuchung, wobei sechs verschiedene Platinreste an drei verschiedenen Bindungsstellen positioniert werden.

Die siebte und neunte Zeile (System (IV) und (V)) der Tabelle 18, die die Protonierung des neutralen Komplexes  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_2](\text{Adenin})$  beschreiben, sind direkt mit Tabelle 16 vergleichbar. Die Bindung einer  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_2]$ -Einheit scheint die Fähigkeit des Adenins zur Aufnahme eines Protons um ca. 5 kcal/mol zu reduzieren. Dies zeigt, dass der Adenin-Ring durch die Platin-Einheit positiviert wird: Auch ergeben sich interessante Änderungen in den relativen Protonierungsenergien der einzelnen Spezies. Wenn die *cis*-Platin-Einheit (System(IV)) an den N7-Stickstoff gebunden ist, ist die Protonierung von N1 geringfügig

wahrscheinlicher als die von *N3*. Metallierung an *N3* reduziert die Protonierungsenergien, wobei *N7* geringfügig wahrscheinlicher wird als *N1*. Wenn die Platin-Einheit an *N1* gebunden ist, wird der Energiegewinn weiter reduziert, wobei jedoch *N3* gegenüber *N7* favorisiert wird. Betrachtet man die Protonierungsenergien der *trans*-Strukturen (V), so ist zu erkennen, dass der Energiegewinn durchschnittlich größer ist, als bei den *cis*-Strukturen. Die Platinierung von *N3* dreht das Bild gegenüber den *cis*-Verbindungen um, die Protonierung von *N1* wird wahrscheinlicher als die von *N7*.

**Tabelle 18:** Protonierungsenergien [kcal/mol] von Adenin metalliert mit  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3]^{2+}$ , *trans/cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}]^+$ , *trans/cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_2]$  und  $\text{PtCl}_3^-$  (Die Nummern in Klammern sind die relativen Werte zur *N7* platinieren und an *N1* protonierten Verbindung bezogen auf eine Zeile).

Pt-Pos.	<i>N1</i>		<i>N3</i>		<i>N7</i>	
Proton-Pos.	<i>N3</i>	<i>N7</i>	<i>N1</i>	<i>N7</i>	<i>N1</i>	<i>N3</i>
$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3]^{2+}$ (I)	-80,9	-91,7	-83,7	-89,3	-98,4	-96,0
	(+17,5)	(+6,6)	(+14,7)	(+9,1)	-	(+2,3)
<i>Cis</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}]^+$ (II)	-151,9	-155,6	-153,9	-154,1	-162,1	-162,4
	(+10,1)	(+6,5)	(+8,2)	(+8,0)	-	(-0,3)
<i>Trans</i> - (III)	-145,4	-150,9	-148,5	-147,0	-157,3	-155,9
	(+11,9)	(+6,4)	(+8,9)	(+10,3)	-	(+1,4)
<i>Cis</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_2]$ (IV)	-215,0	-213,4	-217,0	-217,6	-223,3	-219,7
	(+8,3)	(+9,9)	(+6,3)	(+5,7)	-	(+3,6)
<i>Trans</i> - (V)	-220,0	-216,0	-223,1	-215,9	-227,8	-224,0
	(+7,9)	(+11,8)	(+4,7)	(+11,9)	-	(+3,7)
$[\text{PtCl}_3]^-$ (VI)	-284,7	-277,5	-285,1	-287,6	-291,7	-284,6
	(+7,0)	(+14,2)	(+6,6)	(+4,2)	-	(+7,1)

Wenn man die Protonierungsenergien der  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3]^{2+}$ -Einheit (I) (Tabelle 18 Zeile1) betrachtet, wird ersichtlich, dass in der Gasphase, verglichen mit den neutralen Spezies (IV) und (V), die Energiegewinne stark reduziert werden (um ca. 130 kcal/mol), was auf die elektrostatischen Effekte zurückzuführen ist. Da aber die Protonierung dieser Spezies in Lösung beobachtet werden kann, ist davon auszugehen, dass diese Effekte durch das Lösungsmittel ausgeglichen werden. Daher sollte hier ein größeres Augenmerk auf den relativen Werten liegen (siehe Tabelle 18, Werte in Klammern). Der größte Unterschied zu den oben diskutierten neutralen Spezies (IV) und (V) ist die klare energetische Verschlechterung der *N1* bzw. *N3* Positionen, wenn die Platin-Einheit an *N3* respektive *N1* gebunden ist. Hier scheint die Nähe der großen positiven Ladung die entscheidende Rolle zu

spielen. Das entgegengesetzte Bild zeigt sich im Falle der  $[\text{PtCl}_3]^-$ -Einheit (VI). Hierbei ist nach Platinierung der *N7*-Position wieder die *N1*-Position bevorzugt, jedoch werden aufgrund der Änderung in der Ladung des Systems von (I) nach (VI) die Möglichkeiten zur Protonierung von *N3* nach der Metallierung von *N1* und umgekehrt bei der Betrachtung der relativen Energien entscheidend verbessert.

Die absoluten Protonierungsenergien der einfach positiv geladenen Spezies mit einer  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}]^+$ -Einheit als Adeninaddukt (Verbindungstypen (II) und (III)) können mit den Daten aus Tabelle 17 (doppelte Protonierung eines Adenins) verglichen werden. Hieraus wird ersichtlich, dass die Protonierung von metalliertem Adenin um einen Energiegewinn von ca. 20-40 kcal/mol deutlich gegenüber einer doppelten Protonierung bevorzugt ist. Dies zeigt eindeutig, dass der Effekt eines Platins kleiner ist, als die Einführung eines Protons. Eine Metalladdukt, welches dem System eine Ladung von +1 gibt, ist somit bedeutend weniger destabilisierend für eine nachfolgende Protonierung, als die Protonierung eines Adeninium-Kations. Studien in Lösung zeigen in Übereinstimmung damit, dass die einfach positiv geladenen Komplexe in Lösung ohne weiters protoniert werden können.

Ein Vergleich der Verbindungstypen (II) und (III) untereinander zeigt eine Bevorzugung der Protonierung bei Platinierung an *N7*, wobei die Protonierung an *N3* im *cis*-Fall und die Protonierung an *N1* im *trans*-Fall am energetisch günstigsten ist. Somit ist der *cis*-Fall das einzige Beispiel dafür, dass die Protonierung an *N3*, bei Platinierung an *N7*, gegenüber der Protonierung an *N1* begünstigt wird.

Die *cis*-Strukturen sind energetisch günstiger als die *trans*-Strukturen, was die Vermutung nahe legt, dass die Nähe des negativierten Chloro-Liganden einen stabilisierenden Einfluss auf die Protonierung ausübt. Dies würde das Verhalten der Klassen (IV) und (V) erklären, wo die *trans*-Verbindungen (V) energetisch günstiger waren. In den Fällen (V) sind zwei Chloro-Liganden, *trans*-ständig zueinander, in der Nähe der Nukleobase (siehe auch Abbildung 42).

#### 6.1.5 Vergleich von Studien zur Protonierung von platinierterm Adenin in Lösung und im Festkörper

Es existieren bisher nur wenige Strukturen von platinierterm Adeniniumverbindungen. So ist in  $\text{PtCl}_3(\text{N7-9-MeAH}^+)$  das Platin über die *N7*-Position gebunden und das Proton an der *N1*-Position lokalisiert.<sup>83</sup> Untersuchungen in Lösung mittels potentiometrischer Titration, UV-Spektroskopie oder  $^1\text{H-NMR}$  Spektroskopie zeigen zwar, dass nach der Platinierung eines Adenins die Basizität abnimmt, sie führen jedoch nicht zu einer eindeutigen Ermittlung der

Protonierungsstelle. Im Allgemeinen wird angenommen, dass das Proton an die *N1*-Position bindet, jedoch ist ein Tautomeriegleichgewicht zwischen *N1* und *N3* nicht auszuschließen. Mittels UV-Spektroskopie könnten im Prinzip die einzelnen Spezies unterschieden werden, wenn nicht eines der Tautomere in einem großen Überschuss vorhanden ist. Die Berechnungen der verschiedenen platinieren Adenin-Spezies zeigen in der absoluten Energie eine Abhängigkeit von der Ladung, in Lösung spielt die Ladung der Platin-Einheit jedoch keine große Rolle, da die Umgebung die weitreichenden elektrostatischen Effekte kompensiert. Die Abnahme des  $pK_s$ -Wertes von Adenin nach Platinierung ist somit wenig empfindlich auf die Größe der Ladung auf dem Platin-Liganden.

### 6.1.6 Zusammenfassung, Schlussfolgerung und Ausblick

Protonierungen metallierter Nukleobasen haben einen Einfluss auf Struktur und Funktion dieser Nukleobasen. Dies ist ein Grund, weswegen eine große Anzahl von Untersuchungen an Nukleobasen und weiteren Modellverbindungen, wie Nukleosiden in Lösung und im Festkörper durchgeführt wurden.<sup>79-82</sup> Hier wurden diese Daten mit einer systematischen Untersuchung aller Möglichkeiten der Protonierung von Adenin und seinen platinieren Derivaten verglichen. Die elektrostatischen Effekte, die in den Gasphasen Berechnungen dominieren, werden in den lösungsmittelabhängigen Untersuchungen nahezu vollständig kompensiert. Ungeachtet dieser Tatsache korrelieren die Trends in der Gasphase sehr gut mit den Trends in Lösung. Dies betrifft bevorzugte Positionen der Protonierung in einem vorgegebenen Komplex, und auch den Unterschied zwischen Platinierung und Protonierung von Adenin im Hinblick auf eine weitere Protonierung der Nukleobase. Daher sind die Berechnungen ein nützlicher Zusatz zu den vorhandenen experimentellen Daten, die Vorhersagen über dominierende Produkte erlauben, wo eben diese experimentellen Daten nicht oder nicht ausreichend vorhanden sind. Auch können die Erkenntnisse über die Trends in der Gasphase helfen, qualitative Zuordnungen über Stärke und Richtung der kernmagnetischen Protonenverschiebung in Nukleobasen zu gewinnen. Ein weiterer Punkt ist die Zulässigkeit des Vergleichs von Modellexperimenten mit den Zuständen in biologischen Systemen, in denen die metallierten Nukleobasen wahrscheinlich bedeutend geringer dem Lösungsmittel ausgesetzt sind, als im Falle von Modellexperimenten. Dies zeigt auf, dass eine alternative Beschreibung mittels theoretischer Berechnungen, die Effekte des Lösungsmittels vollständig eliminieren, durchaus sinnvoll im Hinblick auf die realen Verhältnisse in biologischen Systemen sein kann und zu Aussagen führt, die empirisch gewonnene Daten untermauert.

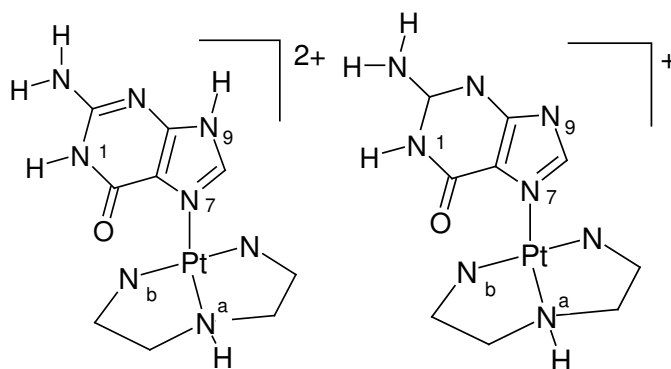
Um die Vergleiche in ein rechtes Licht zu rücken, sollte man diese Berechnungen nicht als „abstrakte“ Daten, sondern eher als „experimentelle“ Daten in der Gasphase, die mit denen aus der kondensierten Phase verglichen werden, betrachten.

Ein systematischer Vergleich der Protonenaffinitäten von Nukleobasen, metalliert oder nicht, mit  $pK_s$ -Werten gewährt somit einen Einblick in die Effekte der Solvation in polaren und den Einfluss der Gegenionen in apolaren Lösungsmitteln.

## 6.2 Energetischer Vergleich der unterschiedlichen Deprotonierungsstellen an platinisiertem Guanin

### 6.2.1 Einleitung

Die Reaktionen und das Koordinationsverhalten von freien Nukleobasen sind nicht in dem Maße Gegenstand der heutigen Forschung, wie dies bei substituierten Nukleobasen der Fall ist. So erfolgt die Koordination von Pt(II) an N9-substituiertem Guanin nahezu ausschließlich über N7.<sup>84</sup> Erkenntnisse über die Koordination an freiem Guanin liegen inzwischen auch vor.<sup>85</sup> Hierbei werden jedoch weitere Fragen aufgeworfen. Eine dieser Fragen beschäftigt sich mit Deprotonierungsgleichgewichten des unsubstituierten, platinisierten Guanins (siehe Abbildung 43). Hierbei erfolgt die Platinierung mit (dien)Pt(II), um die Reaktionsstellen am Platinzentrum zu reduzieren. Die Reaktionen mit  $[\text{PtCl}_4]^{2-}$  ergaben spektroskopisch nicht eindeutig identifizierbare Produkte.<sup>86</sup> Die Untersuchung der möglichen Deprotonierungsstellen des an N7 platinisierten Guanins ist hierbei im Zusammenhang mit den Schwierigkeiten diese Komplexe mit anderen Methoden (z.B.  $^1\text{H}$ -NMR) zu untersuchen zu sehen.<sup>85</sup> Es ist mit den theoretischen Methoden möglich, die einzelnen Strukturen miteinander zu vergleichen und Vorhersagen bezüglich der dominierenden Spezies zu treffen. Um die eingeschränkten Möglichkeiten der Experimente aufzuzeigen, werden hier auch Ergebnisse der Auswertung der Voronoi-Deformationsdichten gezeigt. Diese Art der Berechnung der Ladungen eines Atoms lehnt sich an die Wigner-Seitz-Zellen in Kristallen an.<sup>87</sup>



**Abbildung 43:** Die Verbindung  $[(\text{dien})\text{Pt}(\text{N7-Guanin})]^{2+}$  und des deprotonierten Imidazol-Tautomers

### 6.2.2 Die energetische Untersuchung der Deprotonierung von $[\text{Pt}(\text{dien})(\text{N7-Guanin})]^{2+}$

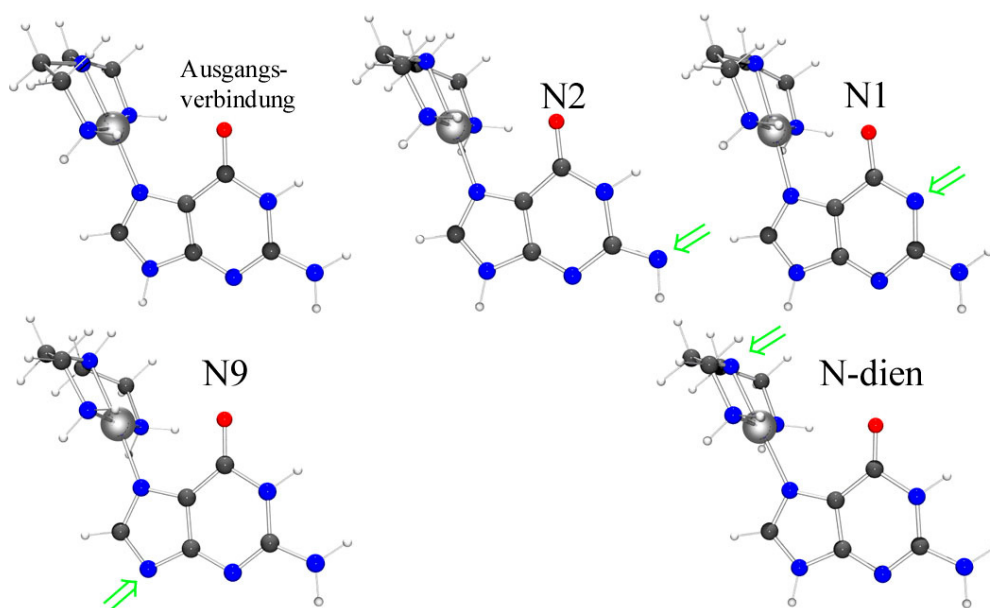
Energien für die Deprotonierung von  $[\text{Pt}(\text{dien})(\text{N7-Guanin})]^{2+}$  sind in Tabelle 19 zusammengestellt. Die Energien sind alle positiv, da die Separierung von zwei entgegengesetzten Ladungen im Vakuum immer einen Energieaufwand nötig macht. Die Deprotonierung des dien-Stickstoffs in *trans*-Stellung zum Guanin-Liganden erfordert den geringsten Energieaufwand, wohingegen die der exozyklischen Aminogruppe N2 des Guanins den größten erfordert. Der Unterschied beträgt mehr als 25 kcal/mol. Auch in der wässrigen Phase, in der die Deprotonierung abläuft, sollte diese Differenz nicht vollständig nivelliert werden können. Bei einer Erhöhung des pH-Wertes ist also zu erwarten, dass zuerst der dien-Ligand deprotoniert wird. Zumindest sollte, anders als in substituiertem Guanin, die N9-Position vor der N1-Position deprotoniert werden. Die Differenz zwischen diesen beiden Deprotonierungsprozessen beträgt ca. 9 kcal/mol.

**Tabelle 19:** Gasphasenenergie [kcal/mol] der Deprotonierung von  $[\text{Pt}(\text{dien})(\text{N7-Guanin})]^{2+}$

Betrachtete Position	Energie	$\Delta E$
N dien	193,9	0
N9	199,4	5,5
N1	208,1	14,2
N2	219,2	25,3

### 6.2.3 Die Geometrien der Verbindung $[\text{Pt}(\text{dien})(\text{N7-Guanin})]^{2+}$ und der unterschiedlich deprotonierten Verbindungen

In Abbildung 44 sind die vier Geometrien der deprotonierten Spezies und die Ausgangsverbindung wiedergegeben.



**Abbildung 44:** Die Geometrien der verschiedenen deprotonierten Spezies von  $[\text{Pt}(\text{dien})(\text{N7-Guanin})]^{2+}$ .

In Tabelle 20 sind einige Bindungslängen und Winkel der an unterschiedlichen Stellen deprotonierten Verbindung mit der Ausgangsverbindung zusammengefasst. Hieraus ist ersichtlich, dass die Verbindungen jeweils nur durch geringfügige Änderungen in den Winkeln und Bindungen sich den Bedingungen nach der Deprotonierung anpassen. So werden im Falle der Deprotonierung an N1 die Bindungen zu den Nachbaratomen C2 und C6 verkürzt und der Winkel C2-N1-C6 verkleinert. Beim Verlust des Protons an N2 zeigt sich ein etwas anderes Verhalten: Die C2-N1 Bindung wird verlängert, die N1-C6 Bindung verkürzt, und der Winkel C2-N1-C6 aufgeweitet. Die C2-N2 Bindung zeigt eine Länge, die mit einer Doppelbindung gleichzusetzen ist. Dies ist mit der Tatsache zu erklären, dass die Deprotonierung an N2 zum Anion des Imino-Tautomers des Guanins führt (siehe Abbildung 43).<sup>88</sup> Der Protonenverlust an N9 hat eine Verkürzung der Bindung N9-C8 unter Verlängerung der Bindung C8-N7 zur Folge. Die Winkel im Imidazol-Ring verändern sich ebenfalls, weiterhin ist ein Effekt auf das *trans*-ständige Stickstoffatom des dien-Liganden zu beobachten, dessen Bindung zum Platin wird signifikant verlängert. Die Deprotonierung an Diethylentriamin führt zu keinerlei signifikanten Änderungen innerhalb des Guanins. Neben der starken Änderung in der Koordinationssphäre des Platins wird nur die N1-C6 Bindung verlängert.

**Tabelle 20:** Ausgewählte Bindungslängen [Å] und Winkel [°] der Verbindung [Pt(dien)(N7-Guanin)]<sup>2+</sup> und ihrer Deprotonierungsprodukte; die farbig markierten Werte sind jeweils die **größten** respektive **kleinsten** Werte in einer Zeile.

Bindungen [Å]	Ausgangsverb.	N1	N2	N9	N-dien
Pt-N7	1,991	1,973	1,969	<b>1,963</b>	<b>2,057</b>
Pt-N(a)	2,025	2,037	2,039	<b>2,055</b>	<b>1,979</b>
Pt-N(b)	<b>2,049</b>	2,038	2,038	2,037	<b>2,055</b>
C8-H8	1,081	1,078	1,078	1,083	1,081
N7-C8	1,334	1,336	1,335	<b>1,368</b>	1,327
C8-N9	1,358	1,366	1,366	<b>1,333</b>	1,366
C2-N1	1,391	<b>1,358</b>	<b>1,449</b>	1,391	1,379
N1-C6	1,409	<b>1,356</b>	1,369	1,404	<b>1,426</b>
N2-C2	1,341	1,358	<b>1,284</b>	1,364	1,352
Winkel [°]					
N9-C8-N7	110,8	109,6	109,8	114,8	111,5
N7-Pt-N(b)	95,1	94,6	94,4	94,5	96,2
C2-N1-C6	125,4	<b>119,5</b>	127,7	125,0	126,2
C4-N9-C8	108,4	108,7	109,3	104,2	108,0

In der Koordinationssphäre des Platins kann man weiterhin einige allgemeine Trends erkennen. So verkürzt sich jeweils die Bindung des Platins zum Stickstoff, der zum deprotonierten Molekülteil gehört (z.B. Pt-N7-Guanin in Spalte 4, Zeile 1). Umgekehrt verlängert sich die Platin-Stickstoff Bindung des Molekülteils, der nicht deprotoniert wird (z.B. Pt-N7-Guanin in Spalte 5, Zeile 1). Dramatisch ist die Änderung im Fall des dien-Liganden, wo eine vollständige Umkehrung der Verhältnisse gegenüber der neutralen Ausgangsverbindung zu beobachten ist. Bei den Verbindungen ist beim Verlust des Protons auf der Seite des Guanins in Summe eine Verkürzung der Bindungen um das Platin zu erkennen, wohingegen die Deprotonierung des dien-Liganden zu einer Verlängerung führt. Die Verkürzung der einzelnen Bindung im dien-Fall ist auf die bedeutend höhere Elektronendichte am dien-Stickstoff und in der letztgenannten Bindung zurückzuführen. In einer genaueren Analyse der Atom-Atom Populationsmatrix zeigt sich eine Verdoppelung der Überlappung zwischen diesem Atom und Platin von 0,065 auf 0,127, wohingegen bei allen anderen Verbindungen diese Matrix nur geringfügige Änderungen aufweist.

### 6.2.4 Die Voronoi-Ladungen

Die Berechnungen zeigen eindeutig, dass die Deprotonierung im Fall des an N7 platinieren Guanins an der exozyklischen Aminogruppe am ungünstigsten ist. Die experimentelle Bestimmung der  $pK_s$ -Werte zeigt eine ungewöhnlich starke Verschiebung des Wertes für die Deprotonierung an N1 gegenüber freiem Guanin.<sup>85</sup> Weiterhin werden experimentell von den vier hier aufgeführten Möglichkeiten der Deprotonierung nur zwei gefunden (N1,  $pK_s = 6,51$  und N9,  $pK_s = 10,53$ ). Die Möglichkeit der Deprotonierung am dien-Liganden wird dabei ausgeschlossen. Im Gegensatz dazu scheint innerhalb der Berechnungen einzig die exozyklische Aminogruppe als Ort der Deprotonierung ausgeschlossen zu sein. Problematisch ist in diesem Zusammenhang die Detektion der Deprotonierung am dien-Liganden.<sup>89</sup> Somit kann die experimentell angewandte Methode (Detektion der Deprotonierung mittels 1H-NMR-spektroskopischer Untersuchung des Guanin-H8) nur die zwei Deprotonierungsschritte überhaupt ermitteln. Dies wird durch eine Analyse der Ladungsdifferenzen zwischen der Ausgangsverbindung und den deprotonierten Spezies deutlich. Es zeigt sich, dass das normalerweise zur NMR-spektroskopischen Detektion bei Protonierungen/Deprotonierungen von Purinen eingesetzte H8 bedeutend geringer auf die Abspaltung eines Protons am Dien-Liganden reagiert als an allen anderen Positionen.

**Tabelle 21:** Summen/Differenzen der Voronoi-Dichten der untersuchten Verbindungen, dazu die Mulliken-Ladungen auf dem H8 des Guanins

Molekülteil	Ausgangsverb.	N-dien	N9	N1	N2
Pt	0,08	0,063	0,067	0,064	0,066
Guanin	0,514	0,325	-0,317	-0,327	-0,353
Dien	1,405	0,612	1,251	1,26	1,286
H8 (Voronoi)	0,111	0,092	0,058	0,073	0,071
$\Delta H8(\text{Vor.})$	-	0,019	0,053	0,038	0,040
H8(Mulliken)	-0,1185	-0,1183	-0,1822	-0,1428	-0,1488
$\Delta H8(\text{Mul.})$	-	-0,002	0,0637	0,0243	0,0303

Dies ist aus Tabelle 21 ersichtlich, in der die Summen über die einzelnen Molekülteile der Voronoi Deformationsdichten und die Differenz zwischen den Deformationsdichten des H8 der protonierten Ausgangsverbindung und den deprotonierten Verbindungen gezeigt werden. Wie zu erkennen ist, verbleibt die durch die Abspaltung eines Protons zurückgewonnene Ladung hauptsächlich auf dem jeweiligen Partner, hier entweder dem Guanin oder dem dien-Liganden. Dies bestätigt den Trend aus den Berechnungen der metall-modifizierten

Basenpaare, bei denen die positive Ladung des Platins keinen allzu großen Einfluss auf die Stärke der Wasserstoffbrückenbindung hatte. Es wird also ersichtlich, dass die Übertragung von Ladung, negativ oder positiv, über ein Platin hinweg zu einem Liganden wenig ausgeprägt ist.

Desweiteren ist die Veränderung der Ladung auf dem H8 des Guanins im Fall des Protonenverlustes am dien-Liganden maximal halb so groß wie in den anderen Fällen. Eine Betrachtung der Mulliken-Ladungen für diese fünf H8-Protonen zeigt ein sehr ähnliches Bild. Die Änderungen der Ladung auf dem H8 kann also bei der Deprotonierung des dien-Liganden vernachlässigt werden. Dies unterstreicht ebenfalls die in der theoretischen Einleitung (Seite 16) zu den unterschiedlichen Vorgehensweisen bei der Beschreibung von Ladungen gemachten Aussagen. Die Mulliken-Ladungen der H8-Atome sind unphysikalisch negativ, die relativen Werte sind jedoch im Einklang mit den physikalisch sinnvollerem Voronoi-Ladungen.<sup>35,37</sup>

### 6.2.5 Zusammenfassung

Es muß angezweifelt werden, daß die Deprotonierung des dien-Liganden über die Detektion einer Veränderung der NMR-Verschiebung des H8 im Guanin-Liganden verfolgt werden kann. Sowohl die geometrischen Daten als auch die Daten aus den Ladungsvergleichen scheinen darauf hinzuweisen, daß das Platin eine abschwächende Wirkung auf die Vermittlung der in diesem Fall entstehenden Ladung besitzt. Der beobachtete Effekt der Deprotonierung auf den jeweilig anderen Liganden bezieht sich einzig auf eine Verlängerung der Platin-Stickstoffbindung. Diese Verlängerung scheint aber keinen allzu großen Einfluß auf die Umgebung des bindenden Stickstoffs zu besitzen. So führt die Verlängerung der Pt-N7 Bindung im Fall des Protonenverlustes am Dien-Liganden um 0,066Å zu keiner gravierenden geometrischen Änderung im Guanin.

## 7 Zusammenfassung

In den vorhergehenden Kapiteln konnte gezeigt werden, daß die theoretische Chemie im allgemeinen und die Dichte Funktional Theorie im besonderen zur Beschreibung metallhaltiger bioanorganischer Systeme gut geeignet ist.

Die Vergleiche der theoretischen Daten mit den experimentellen Werten zeigen, wo dies prinzipienbedingt überhaupt möglich ist, eine gute Übereinstimmung. Somit kann der Schluß gezogen werden, daß die nicht auf experimentellem Weg zu erhaltenen Daten aus den Berechnungen ebenfalls eine gute Beschreibung der realen Verhältnisse in Molekülen ergeben. Dies bezieht sich insbesondere auf systematische Untersuchungen solcher Systeme, in denen eine Vielzahl von Tautomeren, sowie Bindungsisomeren prinzipiell möglich, jedoch präparativ vielfach nicht zugänglich sind.

### 7.1 Komplexe des *Trans-Platins* mit Cytosin und Cytosin-Stackingverhaltens

Die Beschreibung des Bis(*N3*-Cytosin) Komplexes des *Trans*-Platins wurde ausgehend von den Untersuchungen meiner Diplomarbeit vervollständigt.<sup>10</sup> Es wurde außerdem eine akkurate Beschreibung der energetischen Bedingungen dieser Verbindung *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(*N3*-C)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> vorgenommen, die eine hohe abstoßende Drei-Körper-Wechselwirkung zeigt. Weiterhin konnte eindeutig der Übergangszustand zwischen den head-tail und head-head Rotameren identifiziert werden. Dieser Übergangszustand zeichnet sich durch eine verlängerte Bindung zum in die Platinebene gedrehten Cytosin aus. Erst diese Aufweitung ermöglicht es dem Liganden, sich um seine Achse zu drehen und das zweite Energieminimum zu erreichen. Die Energiebarriere für diese Rotation beträgt 17,7 kcal/mol.

Eine weitere 1:2 Verbindung des *trans*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(*N4*-1-Methylcytosin)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, enthält über N4 gebundene 1-Methylcytosin-Liganden. Auch diese Verbindung weist Besonderheiten auf. So bildet sie in Lösung mindestens vier verschiedene Rotamere aus. Unter Abgabe des Protons an N3 bildet sich weiterhin ein Feststoff, der nicht einkristallin darstellbar war, was eine Strukturaufklärung verhinderte. Die Berechnungen zeigen, daß unter Deprotonierung der Cytosin-Ligand sich bis auf ca. 26° in die Platinebene dreht, wobei die N3-Position des Cytosins mit einem der Wasserstoffe des Ammin-Liganden eine starke Wasserstoffbrücke bildet. Dieser Aufbau wird durch die Strukturaufklärung der eng verwandten Verbindung *trans*-[Pt(NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(*N4*-1-MeC<sup>-</sup>)<sub>2</sub>] bestätigt. Die Röntgenstruktur zeigt die berechnete Wasserstoffbrücke mit einem geringfügig kleineren Winkel

zwischen der quadratisch planaren Ebene des Platins und dem 1-MeC von ca.  $22^\circ$ . Es ist somit davon auszugehen, daß beide Verbindungen nahezu identisch aufgebaut sind.

Exemplarisch für alle Nukleobasen wird die Basenstapelung an zwei isolierten Cytosin-Molekülen untersucht. Dabei kann gezeigt werden, daß der Energiegewinn bei ca. 13 kcal/mol berechnet wird und der ideale Abstand zwischen zwei Nukleobasen ca. 3,6 Å beträgt, was dem Abstand zwischen zwei benachbarten Nukleobasen in der DNA nahe kommt.

### 7.2 Die Maxam-Gilbert Reaktion und Basenpaarungen

Im Rahmen dieses Kapitels sollte geklärt werden, warum das an N7 platinierter Guanin im Gegensatz zur an dieser Stelle methylierten Spezies die typische Maxam-Gilbert Reaktion nicht eingeht. Dazu sind mehrere Verbindungen des Guanosins miteinander verglichen worden. Die Unterschiede in Bindungslängen und Winkel am Reaktionszentrum zwischen platinierter und methylierter Spezies sind nicht gravierend und können nicht entscheidend zur Erklärung der experimentellen Ergebnisse dienen. Die Ladungsverteilung der untersuchten Spezies zeigt dagegen eine stärkere Positivierung des Guanins im methylierten Fall. Dies spricht dafür, daß der Angriff eines Nukleophils auf den C8-Kohlenstoff des Guanins erfolgen kann.

Erst bei genauer Analyse der Orbitale ist ein gravierender Unterschied zwischen den platinierter und methylierter Verbindungen zu beobachten. Die Differenz schlägt sich in einer vollkommen veränderten Zusammensetzung des LUMOs im Fall der platinierter Substanzen wieder. Das niedrigste unbesetzte Orbital, welches dem Nukleophil im Fall des methylierten Guanosins als Angriffspunkt auf die C8-Position dient, ist im Fall des platinierter für den Angriff des  $\text{OH}^-$  nicht geeignet. Es besteht somit kaum eine Möglichkeit für das Nukleophil an der C8-Position anzugreifen, da die Orbitalgeometrie den Angriff an der C8-Position des platinierter Guanins verhindert.

Der Einfluss der Platinierung ist nicht nur im Hinblick auf die Reaktivität, sondern auch für das Basenpaarungsverhalten von Interesse. Dabei kann eine energetische Verstärkung des Watson-Crick Guanin-Cytosin Basenpaars durch eine Platinierung nur dann festgestellt werden, wenn eine zweifach positive Ladung der Platineinheit vorliegt, wie etwas bei  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3]^{2+}$ . Dann wird die Energiegewinn bei Bildung des Basenpaars um ca. 13 kcal/mol erhöht. Eine Methylierung an der N7-Position des Guanins führt zu einer Erhöhung der Energie um ca. 10 kcal/mol. Da die Polarisierung der Nukleobasen eine entscheidende Rolle bei der Stabilität von Basenpaarungen spielt, ist diese Beobachtung ein weiteres Indiz für die

schon an anderen Stellen beobachtete Tendenz des Platin-Zentrums die Ladung nicht in dem Maße auf die Liganden zu übertragen, wie dies zum Beispiel eine  $\text{CH}_3$ -Gruppe vermag.

Das energetisch stabilste Basenpaar resultiert aus der Basenpaarung zweier an N7 methylierten Guanin-Moleküle, wobei eines an N1 deprotoniert werden muß. Das dabei entstehende Homo-Basenpaar ist außerordentlich stabil. Seine Energie ist mit ca. 103 kcal/mol 3,7 mal so groß wie die eines normales G-C Basenpaars.

Über die restlichen Basenpaare ist ein Trend zur Verschiebung der stärksten Wasserstoffbrücken zu beobachten: In der Ausgangsverbindung, dem freien Watson-Crick Guanin-Cytosin Basenpaar, ist die Wasserstoffbrücke zwischen O6 des Guanins und H4 des Cytosins die stärkste. Sobald eine Störung in Form einer positiven Ladung durch Methylierung oder Platinierung eingebracht wird, verschiebt sich das Gefüge der H-Brücken und die O6-H4 Brücke wird zur schwächsten. Im Gegenzug wird die Brücke zwischen H2 des Guanins und O2 des Cytosins die stärkste Wasserstoffbrücke.

### **7.3 Protonierung und Deprotonierungen von metallierten Purin-Basen**

Die systematische Untersuchung der Protonierung von Adenin und seinen platinieren Derivaten ermöglicht Einblicke in die relative Stabilität der einzelnen Verbindungen und kann als Hilfsmittel zur Zuordnung von Protonierungsstellen genutzt werden. Die Reihenfolge der Protonierung von freiem Adenin wird, analog zu experimentellen Ergebnissen in Lösung, mit N1 (erste Protonierung), N7 (zweite Protonierung) bestimmt. Alle anderen Kombinationen sind energetisch ungünstiger. Die Einordnung der platinieren Verbindungen gestaltet sich komplizierter, jedoch ist in den meisten Fällen die Platinierung an N7 und Protonierung an N1 das energetisch günstigste Produkt. Die weiteren Möglichkeiten sind je nach Ladung und Isomer unterschiedlich. Als Beispiel sei die Kombination N1,N3 genannt, die normalerweise die energetisch ungünstigste der Möglichkeiten bildet, wobei jedoch eine Protonierung an N1 in einem Adenin Komplex mit  $[\text{PtCl}_3]^-$  an N3 durch die negative Ladung energetisch günstiger wird. Die positive Ladung des Protons wird durch die Nähe zu dieser negativen Ladung stabilisiert.

Die Deprotonierung des Komplexes  $[\text{Pt}(\text{dien})(\text{N7-Guanin})]^{2+}$  ist ein Beispiel für die Limitationen, die den experimentellen Methoden gesetzt sind. Mit dieser Verbindung werden NMR-spektroskopischen Messungen zur Verschiebung des H8-Guanin Protons in Abhängigkeit des pH-Werts durchgeführt. Dabei können nur zwei Deprotonierungen beobachtet werden. Daher wird die Deprotonierung des dien-Liganden vom experimentellen

Gesichtspunkt ausgeschlossen.<sup>85</sup> Die theoretischen Berechnungen zeigen jedoch den größten Energiegewinn durch die Deprotonierung dieses dien-Liganden. Weiterhin kann die Berechnung zeigen, daß die zur Detektion der Deprotonierung eingesetzte Methode nicht für die Detektion der Deprotonierung des dien-Liganden eingesetzt werden kann. Die elektronische Veränderung des H8 des Guanins ist bei Deprotonierung des dien-Liganden nur minimal, was zu einer nur minimalen Änderung der Verschiebung im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren führen sollte. Alle anderen untersuchten Deprotonierungsreaktionen führen zu einer ausgeprägten Änderung in den elektronischen Verhältnissen am H8. Daher ist eine NMR-spektroskopische Untersuchung der Stickstoffe im dien-Liganden zur Klärung dieses Sachverhalts notwendig.

### **7.4 Allgemeine Trends in den Berechnungen an Nukleobasen**

Die einzelnen Berechnungen zeigen einige Gemeinsamkeiten der untersuchten Systeme auf. So ist die elektronische Vermittlung einer Ladung über das Platin hinweg immer schwächer als eine durch eine Methyl-Gruppe erzeugte positive Ladung. Diese nivellierende Wirkung des Platins ist sowohl im Fall einer positiven Ladung (in der Verbindung  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{N7-Guanosin})]^+$  (Kapitel 4.6)), bei einer Negativierung (durch Deprotonierung des dien-Liganden (Kapitel 6.2)) als auch bei der Veränderung der Stärke der Basenpaarungen von Guanin und Cytosin (bei verschiedenen Substitutionen am N7-Stickstoff des Guanins (Kapitel 5)) zu beobachten. In allen drei Fällen verhält sich die resultierende Verbindung ähnlich wie die jeweilige Ausgangsverbindung. Der Effekt der Ladung wird also nur abgeschwächt an das Guanin übertragen. Anders als bei einer direkten Vermittlung der Ladung - bei einer Protonierung oder Methylierung - ändern sich die Eigenschaften einer Verbindung, die auf einer veränderten Ladungsverteilung beruhen, nach der Platinierung nur geringfügig.

## 8 Anhang

### 8.1 Tabellen der Röntgenstrukturanalysen

**Tabelle 22:** *trans*-[(CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Pt(*N*4-1MeC<sup>-</sup>)<sub>2</sub>] $\cdot$ 2 CH<sub>3</sub>OH

Strukturformel	<i>Trans</i> -[(ma) <sub>2</sub> Pt( <i>N</i> 4-1MeC <sup>-</sup> ) <sub>2</sub> ] $\cdot$ 2 CH <sub>3</sub> OH	
Emp. Formel	C <sub>14</sub> H <sub>30</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub> Pt	
Asymetrische Einheit	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Pt <sub>0,50</sub>	
Molares Gewicht	569,56 g/mol	
Kristallsystem	Triklin	
Raumgruppe	P $\bar{1}$	
Zelldimensionen	a = 7,0450(10) Å	$\alpha = 109.25(3)^\circ$
	b = 7,4210(10) Å	$\beta = 99.22(3)^\circ$
	c = 9,966(2) Å	$\gamma = 95.02(3)^\circ$
Volumen	480,01(13) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Ber. Dichte	1,970 g/cm <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	7,347 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	280	
Kristallgröße	0,41 x 0,18 x 0,11 mm <sup>3</sup>	
Diffraktometer	Nonius KappaCCD	
2 $\theta$	4.42° ≤ 2 $\theta$ ≤ 53.18°	
Temp.	153(2) K	
Reflexionen	1961	
R1;wR2	0,0256 ; 0,0499	

**Tabelle 23:** *trans*-[(CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Pt(*N*4-1MeC<sup>-</sup>)<sub>2</sub>]\*4 H<sub>2</sub>O

Strukturformel	<i>Trans</i> -[(ma) <sub>2</sub> Pt( <i>N</i> 4-1MeC <sup>-</sup> ) <sub>2</sub> ]*4 H <sub>2</sub> O	
Emp. Formel	C <sub>12</sub> H <sub>30</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> Pt	
Asymetrische Einheit	C <sub>6</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> Pt <sub>0,5</sub>	
Molares Gewicht	577,54 g/mol	
Kristallsystem	Triklin	
Raumgruppe	P $\bar{1}$	
Zelldimensionen	a = 7,104(1) Å	$\alpha = 87,74(3)^\circ$
	b = 7,549(2) Å	$\beta = 88,04(3)^\circ$
	c = 9,209(2) Å	$\gamma = 85,92(3)^\circ$
Volumen	492,0(2) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Ber. Dichte	1,949 g·cm <sup>-3</sup>	
Absorptionskoeffizient	7,177 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	284	
Kristallgröße	1,67 x 0,83 x 0,78 mm <sup>3</sup>	
Diffraktometer	Nonius KappaCCD	
2 $\theta$	4.42° ≤ 2 $\theta$ ≤ 52.5°	
Temp.	136(2) K	
Unabh. Reflexionen	1977	
R1;wR2	0,0199 ; 0,0465	

## 8.2 Hilfsprogramme

Die Darstellungen der Elektronendichten und Molekülorbitale wurden mit dem Programm Molden (<http://www.caos.kun.nl/~schaft/molden/molden.html>) und einem Zusatzprogramm zur Umwandlung von ADF-Tape21-Files (<http://www-chem.unifr.ch/ac/phd/fmariotti/ADFrom.html>) erzeugt.<sup>90</sup> Allgemeine Moleküldarstellungen sind mittels des Programms Ortep (<http://www.chem.gla.ac.uk/~louis/software/ortep3>) in die vorliegende Form gebracht worden.<sup>91</sup> Die Bilder der Röntgenstrukturanalysen sind mittels des Programmpaketes ShelXTL Plus erzeugt worden.

Die von Molden und Ortep erzeugten Dateien sind mittels des Raytracing-Programms POVRay (<http://www.povray.org>) in hochauflösende Bilder umgerechnet worden.

## 8.3 Beschreibung eines ADF Input-Files

Um einen Überblick über alle Funktionen und Möglichkeiten des Programms zu erhalten, sollte der geneigte Leser auch die Homepage des Softwarehauses SCM, der Herstellerfirma der kommerziellen Version von ADF, <http://www.scm.com> aufsuchen. Dort ist die gesamte Dokumentation des Programms abrufbar. In diesem Kapitel werde ich nur eine Beschreibung der für die hier durchgeführten Berechnungen notwendigen Inhalte der Eingabedatei für ADF liefern. Ich werde dies am Beispiel des Inputfiles für eine der Berechnungen, die im Rahmen der Untersuchungen zur Protonierung von platinierter Adenin gemacht worden sind, zeigen.

Die ersten zwei Kommandos sind selbsterklärend und nicht zwingend, jedoch hilfreich, da sie eine Auffindung einzelner Rechnungen aus einer größeren Menge leicht ermöglichen.

**TITLE** Pta3-N7Adenin H N1

**COMMENT**

Adenin, optimieren für das neue Projekt mit den Adenin  
Bindungsstellen hier: Pta3-N7 Adenin Proton an N1

**END**

Die nächste Sektion beschreibt die in dieser Rechnung eingesetzten Atome oder Fragmente. ADF verfolgt konsequent einen Fragment-Ansatz, das heißt, daß Moleküle aus einer vorherigen Rechnung als Fragmente in einer aktuellen Rechnung eingesetzt werden können. Die Vorteile dieser Methode sind eine einfachere Aufspaltung der Bindungsenergie von Molekülen und die Mischung der einzelnen Molekülorbitale kann leichter analysiert werden. Hier wird auch die Güte der atomaren Fragmente festgelegt, in diesem Fall wird die Basis IV verwendet, welche eine triple- $\zeta$ -Basis mit einer Polarisierungsfunktion ist.

**FRAGMENTS**

```
Pt /usr/local/adf1999/atomicdata/Relativ/IV/Pt.4f.IV.t21
N  /usr/local/adf1999/atomicdata/Relativ/IV/N.1s.IV.t21
C  /usr/local/adf1999/atomicdata/Relativ/IV/C.1s.IV.t21
H  /usr/local/adf1999/atomicdata/Relativ/IV/H.IV.t21
```

**END**

Die Definition der verwendeten Einheiten in den Atomlagen, weiter unten im Input.

**UNITS**

```
LENGTH angstrom
ANGLE degree
```

**END**

An dieser Stelle werden die Symmetrieeigenschaften des Moleküls beschrieben, hier wird angegeben, daß das Molekül ohne Symmetrien berechnet werden soll. Wenn die Angabe zur Symmetrie des Moleküls fehlt, versucht das Programm selbständig die Symmetrie zu ermitteln; daher kann der Wert normalerweise ausgelassen werden. Nur in Fällen, in denen eindeutig eine falsche Symmetrie vom Programm vorgeschlagen wird, oder man einen Symmetriebruch in der Geometrieoptimierung erwartet, sollte also eine Angabe der Symmetrie erfolgen.

**SYMMETRY** NOSYM

Hier wird das der Berechnung zugrundeliegende Funktional ausgewählt. Zur allgemeinen Beschreibung von Funktionalen ist auf das einleitende theoretische Kapitel verwiesen. Die Möglichkeiten der Wahl des Funktionalen sind mannigfaltig und innerhalb der Gemeinde der theoretischen Chemiker werden die vermeidlichen Vorzüge und Nachteile der einzelnen Kombinationen kontrovers diskutiert. Die allgemeine Abhängigkeit des Ergebnisses von der Wahl des Funktionalen ist aber nicht allzu groß. Dennoch sollte man versuchen, nur Ergebnisse mit gleichen Funktionalen zu vergleichen, insbesondere innerhalb einer Reihe von Berechnungen darf das Funktional nicht gewechselt werden. Die hier gezeigte Wahl, die lokale Dicht Approximation nach Vosko, Wilk und Nusair, sowie das Austausch- und das Korrelationspotential nach Perdew und Wang, sind im Rahmen dieser Arbeit durchgehend verwendet worden.

**XC**

```
LDA VWN
GGA PW91
```

**END**

Die nun folgenden Einstellungen betreffen die relativistische Behandlung der Berechnung. In der ersten Anweisung wird festgelegt, ob die Behandlung der Relativität durch skalare

Annäherungsverfahren oder des so genannten spin-orbit-coupling erfolgen soll. Der Vorteil des spin-orbit coupling ist die akkurate Behandlung der relativistischen Effekte. Leider sind keine Geometrieoptimierungen mit dieser Methode möglich, daher ist im Rahmen dieser Arbeit entweder die normale skalare Approximation oder, wenn verfügbar die ZORA-Approximation verwendet worden. Der zweite Befehl bezieht sich auf die relativistischen Potentiale der Atome, die mittels eines Hilfsprogramms einmalig berechnet werden müssen. Innerhalb der normalen Berechnungen reicht es dann aus, die von dem Hilfsprogramm erzeugte Datei anzugeben und das richtige Potential innerhalb dieser Datei für das jeweilige Atom anzugeben. Dabei spielt nur die Größe der festgehaltenen Kernregion eine Rolle, was zum Beispiel bei Platin zwischen  $5_p^6$  und  $4_f^{14}$  variieren kann.

```
RELATIVISTIC scalar ZORA
COREPOTENTIALS /usr/local/adf1999/atomicdata/final.Tape12 &
    C      3
    N      5
    H      4
    Pt     2
END
```

Diese Anweisung bezieht sich auf die elektronische Konfiguration des Moleküls. In einer restriktierten Kalkulation kann es keine Polarisation des Spins geben.

#### **RESTRICTED**

Dieser technische Parameter gibt die Genauigkeit der numerischen Integration innerhalb eines SCF-Zyklus an. Durch die Angabe von zwei Parametern wird gewährleistet, daß das Programm selbständig die Genauigkeit herabsetzen kann, wenn die Geometrie noch nicht vollständig optimiert ist. Erst wenn sie ausreichend nah am wahrscheinlichen Energieminimum ankommt, wird die Genauigkeit der Integration erhöht. Dies ist insofern sinnvoll, als daß dieser Parameter direkten Einfluss auf die Geschwindigkeit der Berechnung hat.

```
INTEGRATION 6.0 4.5
```

Im weiteren sind einige technische Parameter zur Durchführung der SCF-Zyklen im Eingabefile vorzufinden. Der erste Parameter gibt die maximale Anzahl der SCF-Zyklen innerhalb eines Geometrieoptimierungsschrittes vor, der zweite Parameter ist das Konvergenzkriterium, welches aus dem Kommutator der Fock- und der Dichte-Matrix bestimmt wird. Wenn es erreicht wird, ist der SCF-Zyklus konvergiert. Ein weiterer Wert bezieht sich auf Vermischung des neuen Potentials, welches aus den besetzten Orbitalen

berechnet wird, und seinem Vorläufer aus dem vorherigen Zyklus, um das Potential für den nächsten Zyklus zu bestimmen. Dieser Wert wird nur solange gebraucht, bis die DIIS-Methode nach ca. 10 SCF-Zyklen einsetzt. Mittels der DIIS-Methode ( Direct Interaction of Iterativ Subspace) wird eine größere Anzahl von vorherigen Zyklen zur Berechnung des neuen Potentials verwendet. Dies hat den Vorteil, daß z.B. oszillierende Zustände vermieden werden.

**SCF**

```
ITERATIONS 500  
CONVERGE 1e-4  
MIXING 0.1  
DIIS OK=0.00000005
```

**END**

In diesem Abschnitt sind die Atomlagen in kartesischen Koordinaten angegeben.

**ATOMS**

C	1.648125	-.027570	-1.750431
C	1.648125	-.027570	-.333411
C	2.906475	-.027570	.294721
N	4.087738	-.041615	-.302777
C	3.961083	-.054571	-1.638373
N	2.830097	-.046464	-2.363617
N	2.640955	-.013314	1.658692
C	1.309452	-.006235	1.838065
N	.665701	-.015512	.658411
Pt	-1.263464	.011908	.360679
N	-1.227796	-2.033966	.449468
N	.520564	.007201	-2.511146
N	-1.121752	2.060355	.301328
N	-3.312982	.055772	.007164
H	4.887193	-.074124	-2.210207
H	.834715	.006559	2.812432
H	-.397752	-.014099	-2.092327
H	.613863	-.010821	-3.522770
H	3.346256	-.016727	2.399115
H	-3.784213	-.849517	-.111790
H	-3.844338	.492501	.768270
H	-3.607621	.568916	-.833702
H	-1.949880	2.590478	.006534

H	-.871377	2.457161	1.214441
H	-.371901	2.368752	-.330627
H	-.280336	-2.383602	.643686
H	-1.815951	-2.442597	1.183503
H	-1.503436	-2.509330	-.418201
H	2.877707	-.058459	-3.387440

END

Dieser Schlüssel ist für die Art der durchzuführenden Berechnung verantwortlich. Hier wird angegeben, ob diese Kalkulation eine Geometrieoptimierung, eine Frequenzberechnung oder z.B. eine Suche nach einem Übergangszustand darstellt.

GEOMETRY

```
ITERATIONS 150
optim all
```

END

Die Ladung des berechneten Moleküls wird in diesem Schlüssel angegeben, auch kann hier in einer unrestrictierten Kalkulation die Polarisierung der Spins angezeigt werden.

Charge 2 0

Mit diesem Befehl erkennt das Programm, daß keine weiterführenden Befehle folgen und beginnt mit der Ausführung der Anweisungen.

Endinput

Außerdem ist zu Beachten, dass kein Tabulator im Input-File vorhanden sein darf, da der initiale Interpreter des Input-Files Tabulatoren als Endpunkte ansieht und das Lesen des Inputs abbricht. Dies führt entweder dazu, dass das Programm nicht gestartet wird, oder nur mit unvollständigen Daten arbeitet.

## 8.4 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Cisplatin	<b>4</b>
<b>Abbildung 2:</b> Die Struktur eines neueren Anti-Krebsmittels BBR3464	<b>4</b>
<b>Abbildung 3:</b> Beschreibung der zwei Isomere <i>ht</i> und <i>hh</i> - $trans$ -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (N3-Cytosin) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>	<b>20</b>
<b>Abbildung 4:</b> Berechneter Übergangszustand der Rotation eines Cytosins in $trans$ -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (N3-Cytosin)]	<b>20</b>
<b>Abbildung 5:</b> Die optimierte Struktur des Komplexes $trans$ -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (N3-Cytosin) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>	<b>22</b>
<b>Abbildung 6:</b> Die Aufteilung des Komplexes [Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (N3-Cytosin) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup> in drei Untereinheiten.	<b>23</b>
<b>Abbildung 7:</b> Isomerisierung des Komplexes $trans$ -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (N3-Cytosin) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>	<b>24</b>
<b>Abbildung 8:</b> Schematische Darstellung der Reaktionskoordinate der Rotation um die N3-Pt Bindung	<b>25</b>
<b>Abbildung 9:</b> Protonierungsgleichgewicht des Komplexes $trans$ -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (N4-Cytosin) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>	<b>28</b>
<b>Abbildung 10:</b> Die optimierte Struktur der Verbindung $trans$ -Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (N4-1MeC <sup>-</sup> ) <sub>2</sub> (a)	<b>28</b>
<b>Abbildung 11:</b> Protonenaustausch zwischen N3 und den Aminen (b)	<b>29</b>

<b>Abbildung 12:</b> Berechnung des <i>ht-syn</i> -C5-Rotamers der Verbindung <i>trans</i> -Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (N4-1-MeC <sup>-</sup> ) <sub>2</sub> (c)	<b>30</b>
<b>Abbildung 13:</b> head-head C5- <i>anti</i> Rotamer der Verbindung <i>trans</i> -Pt(NH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (N4-1-MeC <sup>-</sup> ) <sub>2</sub> (d)	<b>31</b>
<b>Abbildung 14:</b> head-head C5- <i>syn</i> Rotamer der Verbindung <i>trans</i> -Pt(NH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (N4-1-MeC <sup>-</sup> ) <sub>2</sub> (e)	<b>31</b>
<b>Abbildung 15:</b> Schematische Darstellung des Winkels zwischen Pt-Ebene und Cytosin.	<b>33</b>
<b>Abbildung 16:</b> Kristallstruktur von <i>trans</i> -[Pt(NH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (N4-1-MeC <sup>-</sup> ) <sub>2</sub> ]·4H <sub>2</sub> O (f)	<b>34</b>
<b>Abbildung 17:</b> Kristallstruktur von <i>trans</i> -[Pt(NH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (N4-1-MeC <sup>-</sup> ) <sub>2</sub> ]·2CH <sub>3</sub> OH (g)	<b>35</b>
<b>Abbildung 18:</b> Energie gegen den Abstand zwischen zwei Cytosin-Molekülen	<b>38</b>
<b>Abbildung 19:</b> Die Elektronendichte und das HOMO der Basenstapelung	<b>39</b>
<b>Abbildung 20:</b> Schematische Darstellung von Guanosin (1) und seinen Derivaten	<b>40</b>
<b>Abbildung 21:</b> Die Guanin-spezifische Maxam-Gilbert Sequenzierungsreaktion.	<b>41</b>
<b>Abbildung 22:</b> 7-Methyl-8-Hydroxoguanosin in einer Seitenansicht (4)	<b>41</b>
<b>Abbildung 23:</b> 7-Methylguanositium (2)	<b>43</b>
<b>Abbildung 24:</b> <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl(N7-Guanosin)] <sup>+</sup> (3)	<b>44</b>
<b>Abbildung 25:</b> Torsionswinkel des Zuckers eines Nukleotids	<b>46</b>
<b>Abbildung 26:</b> Präparationsenergie am Beispiel 7-Methylguanositium.	<b>46</b>
<b>Abbildung 27:</b> LUMO, LUMO+1 des <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl(N7-Guanosin)] <sup>+</sup> (3)	<b>49</b>
<b>Abbildung 28:</b> Das LUMO der deprotonierten Form von <i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl(N7-Guanosin)]	<b>50</b>
<b>Abbildung 29:</b> Die tiefsten unbesetzten Orbitale der untersuchten methylierten Spezies (2) und (4)	<b>50</b>
<b>Abbildung 30:</b> LUMO und LUMO+1 der Verbindung [Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (N7-Guanosin)] <sup>2+</sup> (6)	<b>51</b>
<b>Abbildung 31:</b> LUMO und LUMO+2 der an N1 deprotonierten Verbindung [Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (N7-Guanosin)] <sup>+</sup>	<b>52</b>
<b>Abbildung 32:</b> HOMO des Nukleophils OH <sup>-</sup> , MO aus dem p <sub>x</sub> -Orbitals des Sauerstoffs	<b>52</b>
<b>Abbildung 33:</b> Die Nukleobasen Guanin, Cytosin, Thymin und Adenin	<b>56</b>
<b>Abbildung 34:</b> Die Basenpaare Guanin-Cytosin (a; rechts) und Adenin-Thymin (f; links)	<b>56</b>
<b>Abbildung 35:</b> Das Homo-Basenpaar 7,9 DiMeGH <sup>+</sup> ≡7,9 DiMeG	<b>57</b>
<b>Abbildung 36:</b> Optimierte Struktur des Homo-Basenpaares 7,9 DiMeGH≡7,9 DiMeG <sup>-</sup> (e)	<b>58</b>
<b>Abbildung 37:</b> Die Verbindung [Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (N7-Guanin)]≡Cytosin] <sup>2+</sup> (d)	<b>59</b>
<b>Abbildung 38:</b> Die Nukleobase Adenin (R=H) und seine Derivate (R=CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,...).	<b>64</b>
<b>Abbildung 39:</b> Das Protonierungsgleichgewicht der Nukleobase Adenin.	<b>64</b>
<b>Abbildung 40:</b> Die 18 Ausgangsstrukturen zur Adenin-Untersuchung, wobei sechs verschiedene Platinreste an drei verschiedenen Bindungsstellen positioniert werden.	<b>67</b>
<b>Abbildung 41:</b> Die Verbindung [(dien)Pt(N7-Guanin)] <sup>2+</sup> und des deprotonierten Imino-Tautomers	<b>72</b>
<b>Abbildung 42:</b> Die Geometrien der verschiedenen deprotonierten Spezies.	<b>74</b>

## 8.5 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Interaktionsenergie des Komplexes <i>trans</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (N3-Cytosin)] <sup>2+</sup>	<b>24</b>
<b>Tabelle 2:</b> Strukturelle Eigenschaften des <i>ht</i> -Rotamers und des Übergangszustands	<b>26</b>
<b>Tabelle 3:</b> Relative Energien der Berechnungen des Komplexes <i>trans</i> -Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (N4-1-MeC <sup>-</sup> ) <sub>2</sub> , bezogen auf (a).	<b>30</b>
<b>Tabelle 4:</b> Überlapp der Wasserstoffe in Geometrie (a) im Vergleich zu tr-Pt <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>32</b>
<b>Tabelle 5:</b> Vergleich der Wasserstoffe des Ammin-Liganden	<b>33</b>
<b>Tabelle 6:</b> Kristalldaten der Verbindungen	<b>35</b>

<b>Tabelle 7:</b> Vergleich ausgewählter Bindungslängen [Å] und Winkel [°]	<b>36</b>
<b>Tabelle 8:</b> Ausgewählte Torsionswinkel, Winkel und Bindungslängen der Verbindungen, einige der <b>höchsten</b> und <b>niedrigsten</b> Werte sind hervorgehoben.	<b>45</b>
<b>Tabelle 9:</b> Aufspaltung der Energien der Verbindungen (2) und (3) bei Addition von OH <sup>-</sup> .	<b>47</b>
<b>Tabelle 10:</b> Merz-Kollman-Ladungen der untersuchten Spezies, die <b>positivsten</b> und <b>negativsten</b> Ladungen sind jeweils farblich gekennzeichnet.	<b>48</b>
<b>Tabelle 11:</b> Prozentuale Zusammensetzung der unbesetzten Orbital der untersuchten Verbindungen	<b>53</b>
<b>Tabelle 12:</b> Berechnete Energien und Bindungslängen der Watson-Crick Basenpaare Guanin-Cytosin und Adenin-Thymin	<b>57</b>
<b>Tabelle 13:</b> absolute und relative Energien der verschiedenen Guanin-Cytosin Basenpaarungen und dem 7,9-DiMeG Homo-Basenpaar	<b>60</b>
<b>Tabelle 14:</b> Summe der Überlappmatrixelemente der einzelnen Guanin-Cytosin Basenpaare (a) bis (d) und des Homo-Basenpaars (e)	<b>61</b>
<b>Tabelle 15:</b> Längen [Å] der Wasserstoffbrücken in den Basenpaaren (a) bis (e)	<b>62</b>
<b>Tabelle 16:</b> Protonierungsenergie für isoliertes, neutrales Adenin (kcal/mol).	<b>64</b>
<b>Tabelle 17:</b> Zweite Protonierungsenergie (PE) für einfach protoniertes Adenin (kcal/mol), die Summe für erste und zweite Protonierung sowie die relativen Werte dieser zweifachen Protonierung sind ebenfalls angegeben.	<b>65</b>
<b>Tabelle 18:</b> Protonierungsenergien (kcal/mol) von Adenin metalliert mit [Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ] <sup>2+</sup> , <i>trans/cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl] <sup>+</sup> , <i>trans/cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> )Cl <sub>2</sub> ] und PtCl <sub>3</sub> <sup>-</sup> (Die Nummern in Klammern sind die relativen Werte zur N7 platinieren und an N1 protonierten Verbindung bezogen auf eine Zeile).	<b>68</b>
<b>Tabelle 19:</b> Gasphasenenergie der Deprotonierung von [Pt(dien)(N7-Guanin)] <sup>2+</sup>	<b>73</b>
<b>Tabelle 20:</b> Ausgewählte Bindungslängen [Å] und Winkel [°] der Verbindung [Pt(dien)(N7-Guanin)] <sup>2+</sup> und ihrer Deprotonierungsprodukte; die farblich markierten Werte sind jeweils die <b>größten</b> respektive <b>kleinsten</b> Werte in einer Zeile.	<b>75</b>
<b>Tabelle 21:</b> Summen/Differenzen der Voronoi-Dichten der untersuchten Verbindungen, dazu die Mulliken-Ladungen auf dem H8 des Guanins	<b>76</b>
<b>Tabelle 22:</b> <i>trans</i> -[(CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Pt(N4-1MeC <sup>-</sup> ) <sub>2</sub> ].2 CH <sub>3</sub> OH	<b>82</b>
<b>Tabelle 23:</b> <i>trans</i> -[(CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Pt(N4-1MeC <sup>-</sup> ) <sub>2</sub> ]*4 H <sub>2</sub> O	<b>82</b>

- <sup>1</sup> B. Rosenberg, L. VanCamp, J.E. Trosko, V.H. Mansour, *Nature*, **222** (1969), 385.
- <sup>2</sup> D.B. Zamble, S.J. Lippard, in *Cisplatin. Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*; B. Lippert, Ed.; HVCA: Zürich, and Wiley-VCH: Weinheim, 1999, pp. 73-111, und Referenzen.
- <sup>3</sup> N. Farrell et al., in *Cisplatin. Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*; B. Lippert, Ed.; HVCA: Zürich, and Wiley-VCH: Weinheim, 1999, pp. 476-496.
- <sup>4</sup> *Cisplatin. Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*; B. Lippert, Ed.; HVCA: Zürich, and Wiley-VCH: Weinheim, 1999.
- <sup>5</sup> F.M. Bickelhaupt, *J. Comp. Chem.* **20** (1999), 114.
- <sup>6</sup> M. Peräkylä, *J. Am. Chem. Soc.*, **120** (1998), 12895.
- <sup>7</sup> J. Kozelka, in *Cisplatin. Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*; B. Lippert, Ed.; HVCA: Zürich, and Wiley-VCH: Weinheim, 1999, pp. 537-556, und Referenzen.
- <sup>8</sup> G. Schreckenbach, P.J. Hay, R.L. Martin, *Inorg. Chem.*, **37** (1998), 4442.
- <sup>9</sup> P. Pyykkö, *Chem. Rev.*, **88** (1988), 563.
- <sup>10</sup> F. Glahé, *Diplomarbeit*, Universität Dortmund, September 1997.
- <sup>11</sup> P.A.M. Dirac, *Proc. R. Soc. London, Ser.A*, **117** (1928) 610; P.A.M. Dirac, *Proc. R. Soc. London, Ser.A*, **118** (1928), 351.
- <sup>12</sup> E. Fick, *Einführung in die Grundlagen der Quantentheorie*, **6.Aufl.** (1988), Aula Verlag, Kap1 §4,5.
- <sup>13</sup> M. Born, J.R. Oppenheimer, *Ann. Phys.* **84** (1927), 457.
- <sup>14</sup> C.C.J. Roothan, *Rev.Mod.Phys.*, **23** (1951), 69.
- <sup>15</sup> David. R. Yarkony, *Advanced Series in Physical Chemistry Vol. 2: Modern ElectronicStructure Theory*, Part I, Chapter 11 (Ed.: David R. Yarkony)
- <sup>16</sup> J.C. Slater, *Adv. Quant. Chem.*, **6** (1972), 1.
- <sup>17</sup> J.C. Slater, *Phys. Rev.*, **88** (1951), 385.
- <sup>18</sup> E.J. Baerends, D.E. Ellis, P. Ros, *Chem. Phys.*, **2** (1973), 41.
- <sup>19</sup> G. Das, A.C. Wahl, *J. Chem. Phys.*, **64** (1976), 4672.
- <sup>20</sup> P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys.Rev.*, **136** (1964), 864.
- <sup>21</sup> W. Kohn, L.J. Sham *Phys. Rev. A*, **140** (1965), 1133.
- <sup>22</sup> S. F. Boys *Proc. Roy. Soc.*, **A200** (1950), 542.
- <sup>23</sup> J. C. Slater *Phys. Rev.*, **36** (1930), 57
- <sup>24</sup> E. van Lenthe, J.G. Snijders, E.J. Baerends, *J. Chem. Phys.*, **105** (1996), 6505.

- <sup>25</sup> P.W. Atkins., *Molecular Quantum Mechanics* Oxford University Press: Oxford 1994, Kapitel 2.5.
- <sup>26</sup> P. Knappe, N. Rösch, *J. Chem. Phys.* **92** (1990), 1153.
- <sup>27</sup> O.D. Haberlen, N. Rösch, *Chem. Phys. Lett.* **199** (1992), 491.
- <sup>28</sup> (a) O.D. Haberlen, S.C. Chung, M. Stener, N. Rösch, *J. Chem. Phys.*, **106** (1997), 5189; (b) S. Kruger, S. Vent, N. Rosch, *Ber. Bunsenges. Physik Chem.*, **101** (1997), 1640.
- <sup>29</sup> C. van Wüllen, *J. Chem. Phys.*, **103** (1995), 3589.
- <sup>30</sup> C. Chang, M. Péliissier, P. Durand, *Phys. Scr.* **34** (1986), 394.
- <sup>31</sup> P.H.T. Philipsen, E. van Lenthe, J.G. Snijders, E.J. Baerends, *Phys. Rev. B* **56** (1997), 13556.
- <sup>32</sup> E. van Lenthe, E. J. Baerends, J. G. Snijders, *J. Chem. Phys.*, **99** (1993), 4597.
- <sup>33</sup> W.H.E. Schwarz, E.M. van Wezenbeek, E.J. Baerends, J.G. Snijders, *J. Phys. B*, **22** (1989), 1515.
- <sup>34</sup> K. Jug, Z.B. Maksic, in *Theoretical Model of Chemical Bonding*, Ed. Z.B. Maksic, Teil 3, Springer:h Berlin 1991, 233.
- <sup>35</sup> R.S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* , **36** (1962), 3428.
- <sup>36</sup> F.L. Hirshfeld, *Theor. Chim. Acta*, **44** (1977), 129.
- <sup>37</sup> G. Voronoi, *Z. Reine Angew. Mathe.*, **134** (1908), 199.
- <sup>38</sup> K.B. Wiberg, P.R. Rablen, *J. Comp. Chem.* , **14** (1993), 1504.
- <sup>39</sup> (a) J.G. Snijders, E.J. Baerends, P. Ros, *Mol. Phys.*, **38** (1979), 1909. (b) T. Ziegler, V. Tschinke, E.J. Baerends, J.G. Snijders, W. Ravenek *J. Phys. Chem.* **93** (1989), 3050. (c) E. van Lenthe, E.J. Baerends, J.G. Snijders *J. Chem. Phys.*, **99** (1993), 4597.
- <sup>40</sup> P. Pulay, *Chem. Phys. Lett.* , **73** (1980), 393.
- <sup>41</sup> S.H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.*, **58** (1980), 1200.
- <sup>42</sup> J.P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B*, **46** (1992), 6671.
- <sup>43</sup> S.O. Ano; S. Kuklenyik; L.G. Marzilli, in *Cisplatin. Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*; B. Lippert, Ed.; HVCA: Zürich, and Wiley-VCH: Weinheim, 1999, pp. 247 - 291, und Referenzen.
- <sup>44</sup> (a) R. Cramer, P. Dahlstrom, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979), 3679. (b) A.T.M. Marcelis, J.L. van der Veer, J. Reedijk, J.C.M. Zwetsloot *Inorg. Chim. Acta* **78** (1983), 195. (c) M.D. Reily, L.G. Marzilli *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986), 6785. (d) D. Li, R.N. Bose *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **Xxx** (1994), 3717. (e) L.G. Marzilli, S.O. Ano, F.P. Intini, G. Natile *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999), 9133. (f) S.T. Sullivan, A. Ciccarese, F.P. Fanizzi, L.G. Marzilli *Inorg. Chem.* **39** (2000) 836 und Referenzen.
- <sup>45</sup> (a) J. Kozelka, M-H. Fouchet, J-C. Chottard *Eur. J. Biochem.* **205** (1992), 895. (b) M.A. Elizondo-Riojas, V. Bas, J. Kozelka *J. Biol. Inorg. Chem.* **5** (2000), 45.

- <sup>46</sup> (a) G. Schröder, J. Kozelka, M. Sabat, M-H. Fouchet, R. Beyerle-Pfnür, B. Lippert *Inorg. Chem.* **35** (1996), 1647. (b) G. Schröder, M. Sabat, I. Baxter, J. Kozelka, B. Lippert *Inorg. Chem.* **36** (1997), 490.
- <sup>47</sup> D. Holthenrich, I. Sóvágó, G. Fusch, A. Erxleben, E.C. Fusch, I. Rombeck, B. Lippert *Z. Naturforsch.* **50b** (1995) 1767 und **51b** (1996), 1368.
- <sup>48</sup> S.F. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.*, **19** (1970), 553.
- <sup>49</sup> J.V. Burda, J. Šponer, J. Leszczynski, P. Hobza *J. Phys. Chem. B*, **101** (1997), 9670.
- <sup>50</sup> C.van Wüllen, *J. Comp. Chem.*, **20** (1999), 51.
- <sup>51</sup> (a) M. Cannas, M.B. Lucchesini, G. Marongiu, *Acta Cryst. Sect. C*, **39** (1983), 1514; (b) Y. Matsuura, K. Okude, H. Ichida, T.K. Miyamoto, Y.Sasaki *Acta Cryst. Sect. C*, **48** (1992), 357; (c) M. Fukita, F. Ibukuro, K. Yamaguchi, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.*, **117** (1995), 4175.
- <sup>52</sup> J. Müller, *Doktorarbeit*, Universität Dortmund, 1999.
- <sup>53</sup> J. Müller, E. Zangrando, N. Pahlke, E. Freisinger, L. Randaccio, B. Lippert *Chem. Eur. J.* **4** (1998), 397.
- <sup>54</sup> J. Müller, F. Glahé, E. Freisinger, B. Lippert *Inorg. Chem.* **38** (1999), 3160.
- <sup>55</sup> R.J. McClure, B.M Craven *Acta Crystallogr., Sect. B* **29** (1973) 1234
- <sup>56</sup> V.M. Rodriguez-Bailey, M.J. Clarke *Inorg. Chem.*, **36** (1997), 1611.
- <sup>57</sup> (a) W. Sängler, *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer, New York 1984; (b) C.A. Hunter, *J. Mol. Biol.*, **230** (1993), 1025.
- <sup>58</sup> J. Šponer, J. Leszczynski, P. Hobza, *J. Phys. Chem.*, **100**(1996), 5590.
- <sup>59</sup> V. Subramanian, D. Sivanesan, T. Ramasami, *Chem. Phys. Lett.*, **290** (1998), 189.
- <sup>60</sup> A.M. Maxam, W. Gilbert *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **74**, 2 (1977), 560.
- <sup>61</sup> F. Sanger, *Annu. Rev. Biochem.*, **57** (1988), 1.
- <sup>62</sup> D. Andrae, U. Haeussermann, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuss, *Theor. Chim. Acta*, **77** (1990), 123.
- <sup>63</sup> D. Voet, J.G. Voet *Biochemistry*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1995.
- <sup>64</sup> (a) R.K.O Sigel, *Doktorarbeit*, Universität Dortmund, 1999. (b) R.K.O. Sigel, E. Freisinger, B. Lippert, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **5** (2000), 287.
- <sup>65</sup> L.D. Hall, *Chem. Ind. (Lond.)* (1963), 950.
- <sup>66</sup> 23. IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN) Conformational nomenclature for five and six-membered ring forms of monosaccharides and their derivatives, Recommendations 1980, *Arch. Biochem. Biophys.* **207** (1981), 469; *Eur. J. Biochem.* **111** (1980), 295; *Pure Appl. Chem.* **53** (1981), 1901.
- <sup>67</sup> T. Ziegler, A. Rauck *Theor. Chim. Acta*, **46** (1977), 1.
- <sup>68</sup> M. Shokhen, D. Arad, *J. Mol. Model.*, **2** (1996), 399.

- <sup>69</sup> L.G. Marzilli, T.J. Kisenmacher, G.L. Eichhorn *Nucleic Acid-Metal Ion Interactions*, T.G. Spiro (ed.), John Wiley Sons: New York 1980, 181-250.
- <sup>70</sup> G.L. Eichhorn, Y.A. Shin *J. Am. Chem. Soc.*, **90** (1968), 7323.
- <sup>71</sup> G. Felsenfeld, H.T. Miles *Ann. Rev. Biochem.*, **36** (1967), 407.
- <sup>72</sup> (a) J. Šponer, M. Sabat, J.V. Burda, A.M. Doody, J. Leszczynski, P. Hobza *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **16** (1998), 139; (b) J. Šponer, J.V. Burda, P. Mejzlik, J. Leszczynski, P. Hobza *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **11** (1994) 1035.
- <sup>73</sup> F. Sim, A. St-Amant, I. Papai, D.R. Salahub, *J. Am. Chem. Soc.*, **114** (1992), 4391.
- <sup>74</sup> C. Fonseca Guerra, F.M. Bickelhaupt, J.G. Snijders, E.J. Baerends, *Chem. Eur. J.*, **5** (1999), 3581.
- <sup>75</sup> S. Metzger, B. Lippert, *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.*, **35** (1996), 1228.
- <sup>76</sup> S. Neidle (Ed.), *Oxford Handbook of Nucleic Acid Structure*; Oxford Science Publ.: Oxford, 1999.
- <sup>77</sup> S. Limmer, *Nucl. Acid Res. Mol. Biol.*, **57**, 1 (1997).
- <sup>78</sup> R. L. Benoit, M. Fréchet, *Can. J. Chem.*, **62** (1984), 995.
- <sup>79</sup> R. Beyerle-Pfnür, *Doktorarbeit*, TU München, 1985.
- <sup>80</sup> R. Wagner, W. von Philipsborn, *Helv. Chim. Acta*, **54** (1971), 1543.
- <sup>81</sup> (a) T. J. Kistenmacher, T. Shigematsu, *Acta Cryst.*, **B30** (1974), 166; (b) T. Hata, S. Sato, M. Kaneko, B. Shimizu, C. Tamura, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **47** (1974), 2758; (c) K. Shikata, T. Ueki, T. Mitsui, *Acta Cryst.*, **B29** (1973), 31.
- <sup>82</sup> (a) R.F. Bryan, K.I. Tomita, *Acta Cryst.*, **15** (1962), 1179; (b) V. Langer, K. Huml, *Acta Cryst.*, **B34** (1978), 1157.
- <sup>83</sup> A. Terzis, *Inorg. Chem.*, **15** (1976), 793.
- <sup>84</sup> B. Lippert, *Prog. Inorg. Chem.* **37** (1989), 1.
- <sup>85</sup> (a) R. Nowak, *Diplomarbeit*, Universität Dortmund, August 1998, (b) R. Nowak, *Doktorarbeit*, Universität Dortmund, 2002.
- <sup>86</sup> K.P. Beaumont, C.A. McAuliffe, M.E. Friedman, *Inorg. Chim. Acta*, **25** (1977), 241.
- <sup>87</sup> F.M. Bickelhaupt, N.J.R. van Eikma Hommes, C. Fonseca Guerra, E.J. Baerends, *Organometal.*, **15** (1996), 2923.
- <sup>88</sup> R. Shapiro, *Progr. Nucl. Acid Res. Mol. Biol.*, **8** (1968), 73.
- <sup>89</sup> F. Schwarz, *Doktorarbeit*, Universität Dortmund, 1990.
- <sup>90</sup> G. Schaftenaar, J.H. Noordik, *J. Comput.-Aided Mol. Design*, **14** (2000), 123.
- <sup>91</sup> L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, **30** (1997), 565.