

Fachbereich Chemie der Universität Dortmund

**Selbstassoziation platinmodifizierter
Basenpaare und Tripel über Wasserstoffbrücken -
Synthese und Charakterisierung neuer
Transplatin-Komplexe mit 9-Methylhypoxanthin**

Irene Barbara Szymanski
geb. Rother

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

Referent
Korreferent

Prof. Dr. B. Lippert
Prof. Dr. W. S. Sheldrick

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von November 1996 bis Februar 2000 am Lehrstuhl für Anorganische Chemie III des Fachbereiches Chemie der Universität Dortmund.

Mein besonderer Dank gilt meinem Lehrer

Herrn Prof. Dr. Bernhard Lippert

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

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

Bedanken möchte ich mich ferner bei:

allen Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises für die freundliche Atmosphäre, die ständige wissenschaftliche Diskussionsbereitschaft sowie die humorvolle Zusammenarbeit während meiner Promotionszeit,

Dr. Jens Müller, Dr. Markus Drumm, Dr. Matthias Janik sowie Dr. Hey-Seo Park für Messung der zahlreichen 2D-NMR-Spektren,

Dr. Eva Freisinger, Dipl. Chem. Michael Willermann und Dr. Andrea Erxleben für Durchführung und Auswertung der Röntgenstrukturanalysen,

Markus Hüffner für die Durchführung der Elementaranalysen,

Charlotte Zweig und Britta Knie für die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen,

Dr. Matthias Janik und Dipl. Chem. Alexandra Schneider für die Aufnahme zahlreicher ESI-Massenspektren,

Wilga Buß für die Aufnahme der Ramanspektren,

Birgit Thormann, Michaela Markert und Klaudia Passon für ihre Hilfsbereitschaft und die freundliche Arbeitsatmosphäre,

meinen Fortgeschrittenpraktikantinnen Lilianne Wilczek und Christine Beuck für ihre Mithilfe,

meinen Laborkollegen Dr. Roland Sigel, Dr. Mark Lüth und Dr. Andrea Erxleben für die nette Atmosphäre und gute Zusammenarbeit,

meinen Bürokollegen: Dr. Matthias Janik, Dr. Alexander Hegmanns, M. Sc. Susan Thompson, Dr. Marc Lüth, Dipl. Chem. Ralf Nowak und Dipl. Chem. Michael Willermann für die gute Stimmung und lustige Zeit, die ich mit ihnen verbringen konnte,

Dr. Gabriele Trötscher-Kaus und Dr. Andrea Erxleben für das sorgfältige Korrekturlesen und die konstruktive Kritik im Zusammenhang mit der Fertigstellung dieser Arbeit,

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

Einen herzlichen Dank richte ich weiterhin an alle, die mir während der heißen Phase der scheinbar unüberwindbaren Computerprobleme stets zur Seite standen: Gabi Trötscher, Jola Hermann, Christoph Bonk, Heike Temminghoff, Michael Willermann, Pablo Sanz und Kathrin Schmidt. Und noch einmal ein Dankeschön an Gabi Trötscher für die unzähligen Gespräche in den letzten zwei Jahren, die meistens sehr wenig und dann irgendwie doch so viel gemeinsames mit Chemie hatten.

Besonders herzlich bedanke ich mich bei meinem Mann Jacek, meinen Eltern sowie meiner Familie und meinen Freunden, die mich in den letzten Jahren stets unterstützt haben und so oft ihre Geduld bewiesen haben.

Chemistry can be likened to *language*.

The atoms are the *letters*.

The molecules are the *words*.

Assemblies of molecules make up the *sentences*.

The sets of assembled molecules or supramolecules are the *paragraphs*.

The ways in which the supramolecular arrays contain and express information are the *chapters*.

The manner in which this information is conveyed at both a molecular level is the *book*.

Ultimately, chemistry has to tell a *story*.

The life sciences are composed of really wonderful chemical *stories*.

They have been written by nature using *ancient languages*.

Chemists are just starting to write their own *stories*.

They know to produce the *words*.

Now, they are learning how to write the *sentences*.

The *grammar* they will use will be dictated by the nature of the non-covalent bond.

The *modern languages* are about to evolve.

Materials science and the life sciences will be the beneficiaries.

As a discipline, chemistry will be enriched.

J. P. Mathias, J. F. Stoddart

Inhaltverzeichnis

A	Einleitung und Zielsetzung	1
B	Verwendete Liganden	5
1	9-Methyladenin	6
2	9-Alkylhypoxanthin	8
3	9-Methylguanin	11
4	1-Methylcytosin	13
C	Hauptteil	15
C.1	Selbsterkennung mononuklearer Platin(II)-Komplexe zu metallmodifizieren Nukleobasenquartetts	
	Einführung	15

Kapitel 1

Metallmodifiziertes Basenpaar

trans-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-*N7*)(9-MeHyp-*N7*)]²⁺ des Typs ADAD

1	Einführung	19
2	Darstellung und Charakterisierung von <i>trans</i> -[(NH ₃) ₂ Pt(9-MeA- <i>N7</i>)(9-RHyp- <i>N7</i>)](ClO ₄) ₂ · <i>n</i> H ₂ O (R = CH ₃ <i>n</i> = 0 2a ; R = CH ₃ CH ₂ <i>n</i> = 1 2b)	20
2.1	Röntgenstrukturanalyse von <i>trans</i> -[(NH ₃) ₂ Pt(9-MeA- <i>N7</i>)(9-MeHyp- <i>N7</i>)](ClO ₄) ₂ (2a)	20
2.2	Spektroskopische Charakterisierung von 2a-b	23
2.3	Säure-Base-Eigenschaften von <i>trans</i> -[(NH ₃) ₂ Pt(9-MeA- <i>N7</i>)(9-MeHyp- <i>N7</i>)](ClO ₄) ₂ (2a)	25
3	Synthese und Charakterisierung von <i>trans</i> -[(NH ₃) ₂ Pt(9-MeA- <i>N7</i>)(9-MeHyp- <i>N7</i>)](NO ₃) ₂ ·H ₂ O (4)	26
3.1	Charakterisierung von <i>trans</i> -[(NH ₃) ₂ Pt(9-MeHyp- <i>N7</i>)Cl]Cl (3)	27

3.2	Röntgenstrukturanalyse von <i>trans</i> -[(NH ₃) ₂ Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)](NO ₃) ₂ ·H ₂ O (4)	28
3.3	Spektroskopische Untersuchung von 4	31
4	Vergleich der Festkörperstrukturen von 2a und 4	31
5	Zusammenfassung und Diskussion	32

Kapitel 2

Das metallmodifizierte Hoogsteen Basenpaar

***trans*-[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp-N7)]²⁺ (**5**) des Typs DDAD**

1	Einführung	34
2	Darstellung und Charakterisierung von <i>trans</i> -[(CH ₃ NH ₂) ₂ Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp-N7)]X ₂ ·n H ₂ O (X = NO ₃ ⁻ n = 0.5 (5a); X = ClO ₄ ⁻ n = 0 (5b); X = CF ₃ SO ₃ ⁻ n = 1 (5c))	35
3	Röntgenstrukturanalyse von 5a und 5b . Vergleich der Ergebnisse	36
4	Spektroskopische Charakterisierung von <i>trans</i> -[(CH ₃ NH ₂) ₂ Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp-N7)] ²⁺ (5)	42
4.1	Lösungsverhalten von <i>trans</i> -[(CH ₃ NH ₂) ₂ Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp-N7)] ²⁺ (5)	42
4.2	Schwingungsspektroskopie	43
5	Deprotonierung von <i>trans</i> -[(CH ₃ NH ₂) ₂ Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp-N7)] ²⁺ (5). Metallmodifiziertes Basenquartett 6 des Typs DDAA mit einer seltenen C-H···N Wasserstoffbrücke	45
5.1	Darstellung und spektroskopische Charakterisierung von <i>trans</i> -[(CH ₃ NH ₂) ₂ Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp ⁻ -N7)] ⁺ (6)	46
5.2	Konzentrationsabhängige ¹ H-NMR spektroskopische Untersuchung der Selbstassoziation von <i>trans</i> -[(CH ₃ NH ₂) ₂ Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp ⁻ -N7)] ⁺ (6) in DMSO- <i>d</i> ₆	47
5.3	¹ H, ¹ H-ROESY Spektrum von 6c in DMF- <i>d</i> ₇	49
5.4	ESI-Massenspektrometrie von 6	50
5.5	Bestimmung der Assoziationskonstante von 6	51
6	Zusammenfassung und Diskussion	54

Kapitel 3

Umsetzung von $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeA-}N7)(9\text{-MeHyp-}N7)]^{2+}$ mit Ag^+ .

Eine polymere Helix **7** und ein metallmodifiziertes Nukleobasenquartett **8**

1	Einführung	56
2	Die polymere 2_1 Helix $trans\text{-}[\{(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeA-}N7)(9\text{-MeHyp-}N7)\}\text{Ag}(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)(\text{NO}_3)$ (7)	58
3	Das metallmodifizierte Nukleobasenquartett $trans\text{-}[\{(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeA-}N1,N7)(\text{MeHyp}^-N1,N3,N7)\text{Ag}(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})\}_2\text{Ag}](\text{NO}_3)_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (8)	63
4	Diskussion	70

C.2 Charakterisierung mononuklearer Bis-Purin-Komplexe mit Transplatin der Reihenfolge AD

1	Einführung	73
2	Darstellung und Charakterisierung von $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeHyp-}N7)_2](\text{ClO}_4)_2$ (9)	75
2.1	Röntgenstrukturanalyse von 9	75
2.2	Spektroskopische Untersuchungen von 9	78
3	Darstellung und Charakterisierung von $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtHyp-}N7)(9\text{-MeGH-}N7)](\text{ClO}_4)_2$ (10)	78
3.1	Spektroskopische Untersuchung von 10	79
4	Untersuchung der Selbstassoziation von 9 bzw. 10 und der Basenpaarung mit 1-MeC	80
5	Diskussion und Zusammenfassung	81

C. 3 Dinukleare 6-Oxopurin-Komplexe mit Transplatin

Einführung 83

Kapitel 1

Platinierte Purinbasentripel des Typs (GH)Pt(A)Pt(GH):

trans,trans-[a₂(9-MeGH-N7)Pt(μ-9-MeA-N7,N1)Pt₂(9-MeGH-N7)](ClO₄)₄·n H₂O

(a=NH₃, n=2 (12); a=CH₃NH₂, n=1 (13))

- | | | |
|-----|---|----|
| 1 | Charakterisierung von <i>trans,trans</i> -[(NH ₃) ₂ (9-MeGH-N7)Pt(μ-9-MeA-N7,N1)Pt(NH ₃) ₂ (9-MeGH-N7)](ClO ₄) ₄ ·2 H ₂ O (<u>12</u>) | 85 |
| 1.1 | Selbstassoziation über H-Brücken zu einem Nukleobasensextett.
Röntgenstrukturanalyse von <u>12</u> | 85 |
| 1.2 | Lösungsverhalten von <u>12</u> | 88 |
| 1.3 | IR-Spektroskopie | 90 |
| 2 | Das platinierte Basentripel <i>trans,trans</i> -[(CH ₃ NH ₂) ₂ (9-MeGH-N7)Pt(μ-9-MeA-N7,N1)Pt(CH ₃ NH ₂) ₂ (9-MeGH-N7)](ClO ₄) ₄ ·H ₂ O (<u>13</u>) | 90 |
| 2.1 | Röntgenstrukturanalyse von <u>13</u> | 90 |
| 2.2 | Lösungsverhalten von <u>13</u> | 94 |
| 2.3 | ¹ H-NMR-Tieftemperaturuntersuchung von <u>13</u> in DMF- <i>d</i> ₇ | 95 |
| 2.4 | IR-Spektroskopie | 98 |
| 3 | Säure-Base-Eigenschaften von <u>12-13</u> | 99 |

Kapitel 2

Platinierte Purinbasentripel des Typs (Hyp)Pt(A)Pt(Hyp):

trans,trans-[a₂(9-MeHyp-N7)Pt(μ-9-MeA-N7,N1)Pt₂(9-MeHyp-N7)]X_{3.4}Y_{0.6}·nH₂O

(a=NH₃, X=Y=ClO₄⁻, n=3 (14a); a=NH₃, X=ClO₄⁻, Y=Cl⁻, n=2.5 (14b); a=CH₃NH₂, X=Y=ClO₄⁻, n=2 (15))

- | | | |
|-----|---|-----|
| 1 | Selbstassoziation über Wasserstoffbrücken zu einem Nukleobasensextett.
Röntgenstrukturanalyse von <u>14b</u> | 100 |
| 2 | Lösungsverhalten von <u>14-15</u> | 104 |
| 2.1 | Charakterisierung von <u>14a</u> | 104 |
| 2.2 | Charakterisierung von <u>15</u> | 105 |

3	Säure-Base-Eigenschaften von 14-15	107
4	IR-Spektroskopie	107
5	Zusammenfassung und Diskussion der Verbindungen 11-15	107
C.4	Untersuchung der molekularen Erkennung mono- und diplatiniertes Nukleobasenpaare und Tripletts	
	Einführung	110
	<u>Kapitel 1</u>	
	Untersuchungen zum Nachweis der molekularen Erkennung von <i>trans</i>-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](NO₃)₂ (16)	
1	Charakterisierung des potenziellen Rezeptors 16	112
2	Reaktion von 16 mit Na ₂ UMP zu <i>trans</i> -[(NH ₃) ₂ Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](UMP)·4 H ₂ O (17)	115
3	Reaktion von 16 mit Na ₂ dTMP zu <i>trans</i> -[(NH ₃) ₂ Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](dTMP)·4 H ₂ O (18)	120
4	Reaktion von 16 mit Orotsäure zu <i>trans</i> -[(NH ₃) ₂ Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](C ₅ H ₃ N ₂ O ₄) ₂ ·4 H ₂ O (19)	121
	<u>Kapitel 2</u>	
	Untersuchung von Rezeptoreigenschaften diplatiniertes Purinbasentripel	
1	Einführung	125
2	Untersuchung der Basenpaarung zwischen 12 und 1-MeC Nachweis von <i>trans,trans</i> -{[(NH ₃) ₂ (9-MeGH-N7)Pt(μ-9-MeA-N7,N1)Pt(NH ₃) ₂ (9-MeGH-N7)]≡(1-MeC) ₂ } ⁴⁺ (20)	126
3	Diskussion	128
D	Zusammenfassung	130

E	Experimenteller Teil	135
1	Meßgeräte und spektroskopische Aufnahmebedingungen	135
2	Allgemeine Arbeitstechniken und Chemikalien	136
3	Präparative Vorschriften	137
F	Literaturverzeichnis	145
G	Verzeichnis der beschriebenen Verbindungen	154

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Liganden und Chemikalien

9-MeA	9-Methyladenin
9-MeHyp	9-Methylhypoxanthin
9-EtHyp	9-Ethylhypoxanthin
9-MeGH	9-Methylguanin
1-MeC	1-Methylcytosin
1-MeTH	1-Methylthymin
1-MeUH	1-Methyluracil
A (G, Hyp, C) allgemein für Adenin- (Guanin-, Hypoxanthin-, Cytosin-) Derivate	
DNA	Desoxyribonukleinsäure
RNA	Ribonukleinsäure
<i>trans</i> -DDP	<i>trans</i> -Diammindichloroplatin
2-Ampym	2-Aminopyrimidin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	N,N-Dimethylformamid

Spektroskopie

NOE	nuclear Overhauser enhancement
NOESY	nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
ROESY	rotating frame Overhauser enhancement spectroscopy
<i>J</i>	skalare Kopplungskonstante
IR	Infrarot Spektroskopie
ESI-MS	electro spray ionisation mass spektrometry
δ	chemische Verschiebung
λ	Wellenlänge
ν	Valenzschwingung
δ	Deformationsschwingung
δ_{ring}	Ringdeformationsschwingung

Allgemeines

c	Konzentration
d	Tag(e), Dublett
h	Stunde(n)
min.	Minute(n)
s	Singulett
t	Triplett
Hz	Hertz
M	Metall
RT	Raumtemperatur
X	Anion
μ	verbrückter Ligand

A Einleitung und Zielsetzung

In den letzten Jahren sind die klassischen Grenzen zwischen den wissenschaftlichen Disziplinen zunehmend durchlässiger geworden. Dies bestätigt z.B. die Betrachtung der Forschungsarbeiten auf dem Gebiet *life-sciences* oder der Materialwissenschaften, bei denen die enge Verzahnung von Chemie, Biologie und Physik besonders deutlich wird.

Unter diesem Aspekt entwickelte sich die Supramolekulare Chemie zu einer eigenständigen, faszinierenden Forschungsdisziplin [1-5], die ihren Ursprung in der organischen Synthese hat, sich Regeln der Komplexchemie und Untersuchungsmethoden der physikalischen Chemie bedient und schließlich die Motivation zur Aufklärung und Nachahmung der biologischen Prozesse aus der Biochemie holt [6]. Sie basiert einerseits auf der Entwicklung der Chemie der Kronenether [7], Cryptanden [8] sowie Spheranden [9] und andererseits auf der Bestrebung, das Phänomen der Selbstorganisation von Molekülen zu verstehen [2].

Gleichzeitig stellen weitere mit der Supramolekularen Chemie eng zusammenhängende wissenschaftliche Bereiche wie molekulare Erkennung [10,11], *self-assembly* [12,13], *crystal engineering* [14-17] und nicht zuletzt Nanotechnologie, die als Basis- und Schlüsseltechnologie des 21. Jahrhunderts angesehen wird, zweifellos Gegenstand des speziellen Interesse der heutigen Chemie dar [1,2,12,18].

Die der Supramolekularen Chemie zugrundeliegende Definition "der Chemie jenseits des Moleküls" stammt vom Nobelpreisträger J.M. Lehn [6] und läßt sich als Untersuchung neuer molekularer Systeme, die reversibel durch intermolekulare Kräfte zusammengehalten werden, beschreiben. So wie in einem Molekül Atome durch kovalente Bindungen verknüpft

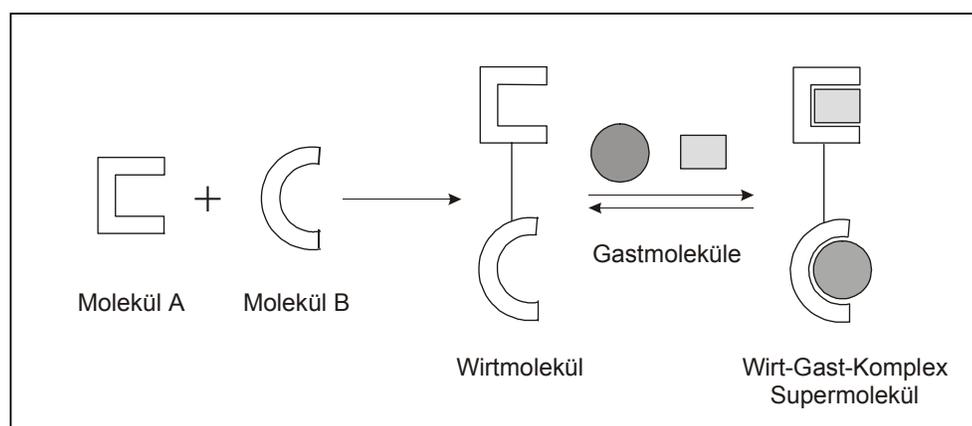


Abb. 1: Schematische Darstellung der grundlegenden Prinzipien der Supramolekularen Chemie. Über die kovalente Verknüpfung von Molekülen A und B wird ein Wirtmolekül (Rezeptor) gebildet, das über schwache intermolekulare Kräfte wie z. B. Wasserstoffbrücken wohldefinierte Gastmoleküle (Substrat) selektiv erkennen und einschließen kann. Der so entstandene Wirt-Gast-Komplex wird auch Supermolekül genannt.

werden, können diese molekularen Bausteine unter Einsatz von meist schwachen intermolekularen Wechselwirkungen, zu denen elektrostatische Wechselwirkungen (Ion-Ion, Ion-Dipol, Dipol-Dipol), Wasserstoffbrückenbindungen, π - π Stapelwechselwirkungen, van-der-Waals Kräfte sowie hydrophobe bzw. solvophobe Lösungsmittelleffekte gehören, zu

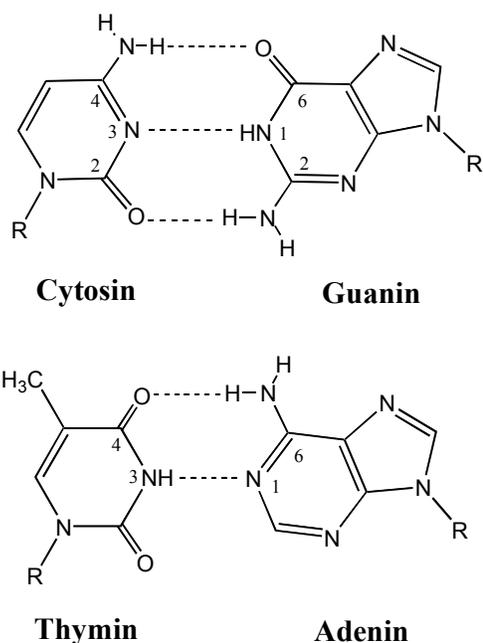


Abb. 2: Das wichtigste Beispiel für Komplementarität: Basenpaarung über H-Brücken in der DNA-Doppelhelix. Nucleobasen Guanin und Cytosin sowie Adenin und Thymin bilden jeweils das Watson-Crick Basenpaar. R markiert die Bindungsstellen an den Phosphat-Zucker-Rest.

einem Supermolekül verbunden werden (Abb. 1). Obwohl die Stärke jener Wechselwirkungen deutlich unter der der kovalenten Bindung liegt, ist die Kombination vieler dieser schwachen Bindungen für eine starke und selektive Erkennung verantwortlich [3]. Dabei beruht die fundamentale Lehre der Supramolekularen Chemie und daraus folgend der molekularen Erkennung sowie der Selbstorganisation auf der Tatsache, daß Moleküle bedingt durch ihre Geometrie (Größe, Form) Information besitzen [1,3,19]. Ihre Speicherung und das Auslesen ist für viele in der Natur ablaufende Prozesse verantwortlich und knüpft an das Schlüssel-Schloß-Prinzip von E. Fischer (1894) an [20]. Dieses beschreibt sehr gut den entscheidenden Faktor für die Erkennung zwischen Wirt und Gast – die Komplementarität. Es kommt nur dann zur Bildung eines bestimmten Rezeptor-Substrat-Komplexes, wenn die Bindungsseiten des Wirtes (Schloß) strukturell und elektronisch zum Gast (Schlüssel) komplementär sind, so daß an mehreren Stellen Kontakte ermöglicht werden. Die wichtigsten Beispiele für Komplementarität liefert wieder die Natur. Dazu gehören im besonderen die Basenpaarung zwischen Guanin und Cytosin bzw. Adenin und Thymin in der DNA-Doppelhelix unter Ausbildung von Wasserstoffbrücken (Abb. 2), gefolgt von der Fähigkeit von Enzymen, bestimmte Moleküle hoch selektiv und effizient zu binden oder der Kontrolle von Metalloproteinen, z. B. Hämoglobin, über die Koordinationssphäre des Metalls.

Grundlage der Forschungen im Bereich der Wirt-Gast-Chemie bildet das Design maßgeschneiderter Wirtmoleküle (konkave, meist makrozyklische Moleküle), die ähnlich wie biologische Rezeptoren oder Enzyme in ihrem Hohlraum selektiv kleinere komplementäre Gastmoleküle aufnehmen können. Eine Reihe neuer ein- bis dreidimensionaler Verbindungsklassen mit einer Vielzahl von Formen und Funktionen ist so entstanden [1-3,13,21,22]. Einen wesentlichen Teil dabei bilden Rezeptormoleküle, die bestimmte Substrate wie beispielsweise Anionen über Wasserstoffbrücken binden [23-26].

einem Supermolekül verbunden werden (Abb. 1). Obwohl die Stärke jener Wechselwirkungen deutlich unter der der kovalenten Bindung liegt, ist die Kombination vieler dieser schwachen Bindungen für eine starke und selektive Erkennung verantwortlich [3]. Dabei beruht die fundamentale Lehre der Supramolekularen Chemie und daraus folgend der molekularen Erkennung sowie der Selbstorganisation auf der Tatsache, daß Moleküle bedingt durch ihre Geometrie (Größe, Form) Information besitzen [1,3,19]. Ihre Speicherung und das Auslesen ist für viele in der Natur ablaufende Prozesse verantwortlich und knüpft an das Schlüssel-Schloß-Prinzip von E. Fischer (1894) an [20]. Dieses beschreibt sehr gut den entscheidenden Faktor für die Erkennung zwischen Wirt und Gast – die Komplementarität. Es kommt nur dann zur Bildung eines bestimmten Rezeptor-Substrat-Komplexes, wenn die Bindungsseiten des Wirtes (Schloß) strukturell und elektronisch

Aufgrund der vielseitigen und ergiebigen Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Supramolekularen Chemie ist es nicht möglich die Aufmerksamkeit auf alle zu lenken. Zwei besonders interessante Beispiele sollen dennoch erwähnt werden. Im Hinblick auf die zukunftssträngige Nanotechnologie wird der Einsatz von DNA als Konstruktionsmaterial diskutiert [18]. Wegen ihrer hochspezifischen und nach einfachen Regeln programmierbaren Erkennungseigenschaften sowie der hohen physikalisch-chemischen Stabilität sind Makromoleküle wie Nukleinsäuren [27] oder Proteine [28] gerade dazu prädestiniert, sich durch Selbstorganisation zu nanodimensionierten Materialien zusammenzufügen. Ein anderes, faszinierendes Beispiel stellen die sich selbstreplizierende Systeme von J. Rebek dar [29]. Verbindungen, die den Nukleotiden ähnlich sind, können sich ebenso wie Nukleobasen in der DNA über Wasserstoffbrücken aneinanderlagern und Kopien ihrer selbst erzeugen. So werden grundlegende Prozesse des Lebens durch im Labor künstlich geschaffene organische Moleküle nachgeahmt.

Die Zugänglichkeit der zum Teil hochkomplizierten Supramoleküle wird durch die ständig wachsende Kenntnis präparativer Methoden und die Entwicklung neuer Syntheseprinzipien gewährleistet [30,31]. Der Templateffekt hatte beispielsweise dazu beigetragen, daß durch Vorgabe einer Schablone (z.B. eines Metallions), an der sich die Reaktionspartner anordnen, nur ganz bestimmte, gewünschte Produkte mit meist hoher Ausbeute hergestellt werden [32-34]. Gleichzeitig ist der Einsatz von Metallzentren mit einer festgelegten Koordinationszahl und Bindungswinkeln, durch die sie Einfluß auf die Gesamtform des Systems nehmen können, als Bausteine und funktionelle Einheiten zum Design supramolekularer Koordinationskomplexe von besonderem Interesse [31].

Platin, ein Element mit langer Tradition in der Komplexchemie und bekannt heute unter anderem wegen der sehr effektiven Anwendung von *cis*-(NH₃)₂PtCl₂ (Cisplatin, *cis*-DDP) und seiner Analoga in der Krebsbekämpfung [35], wird erfolgreich beim Aufbau von zyklischen supramolekularen Strukturen eingesetzt [36-40]. Die Aufgabe des Metalls ist es, den rechten Winkel der Ecken bereitzustellen (z.B. *en*Pt²⁺ oder *cis*-a₂Pt²⁺), während die Liganden als Seiten dienen. Andererseits kann eine Metalleinheit mit geeigneter Koordinationsgeometrie wie *trans*-a₂Pt²⁺ als Kante eingesetzt werden, gleichzeitig wird der rechte Winkel durch den Liganden vorgegeben. Das Spektrum bereits charakterisierter Komplexe reicht von molekularen Dreiecken, Quadraten bzw. Rechtecken bis zu mehrkernigen Polyedern.

Verwendet man bei einer solchen Umsetzung heterozyklische Liganden wie Nukleobasen, so werden diese durch das Metall in einer stabilen Orientierung fixiert und bieten sich als vielseitige Bausteine zur Darstellung größerer Aggregate gemäß der molekularen Architektur wie molekularen Rechtecken [41], Sechsecken [42], Schachteln [42-44] an. Neben Pyrimidin-nukleobasen oder 2-Aminopyrimidin sind Purinnukleobasen dank ihrer vielen funktionellen Seiten (eine Vielfalt an Wasserstoff-Donor (D)- bzw. Akzeptor (A)-Stellen) ein interessantes Instrument für deren Nutzung in der molekularen Erkennung [45], als künstliche Rezeptoren [46,47] oder in der Anion Wirt-Gast-Chemie [44] über Wasserstoffbrücken.

Die Motivation zur Untersuchung von H-Brücken im Zusammenhang mit der Koordinationschemie stammt aus dem Bestreben, anhand von Modellverbindungen die Rolle des Metallions im Hinblick auf Basenpaarung bzw. Stabilisierung größerer nukleobasenhaltiger Einheiten besser zu verstehen [48]. Ferner ist die biologische Relevanz dieser Komplexe von großer Bedeutung. Dabei betrachtet man den möglichen Einfluß von Metallionen auf die Bildung von Nukleobasen-Fehlpaaren oder den potentiellen Einsatz metallierter Oligonukleotide in Antisense- und Antigenstrategie [49].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Synthese und spektroskopische Untersuchung platinmodifizierter Basenpaare bzw. Basentripel und die Untersuchung ihrer Selbsterkennungs-eigenschaften unter Ausbildung von Wasserstoffbrücken sowie deren Einsatz als potentielle Rezeptormoleküle, die komplementäre Substrat- oder Anionenmoleküle über Wasserstoff-brücken reversibel binden können.

Es sollen mononukleare Homo- bzw. Heteropurin sowie gemischte Purin-Pyrimidin Basenpaare mit der *trans*- a_2Pt^{2+} -Einheit ($a=NH_3$ oder CH_3NH_2) synthetisiert und charakterisiert werden. Durch Auswahl der Nukleobase soll die H-Donor-/Akzeptorreihenfolge bestimmt werden, so daß die Bildung metallmodifizierter Basenquartetts, gebunden über Wasserstoffbrücken, möglich ist. Weiterhin soll folgend der Prinzipien der Supramolekularen Chemie die Reaktion dieser Modellverbindungen mit Silber untersucht werden.

Ausgehend von dem diplatinierten Adeninbaustein *trans,trans*- $[(a_2PtCl)_2(\mu-9-MeA-N7,N1)]^{2+}$ ($a=NH_3$ oder CH_3NH_2) sollen Basentripel mit 6-Oxopurinnukleobasen (9-Methylguanin und 9-Methylhypoxanthin) synthetisiert und charakterisiert werden. Untersucht werden soll dabei die Neigung der neutralen 6-Oxopurinnukleobasen in den Komplexen mit Transplatin Selbstassoziation über Wasserstoffbrücken einzugehen und große Aggregate wie Basensextetts oder Meander auszubilden.

Im letzten Teil dieser Arbeit sollen Versuche zum Nachweis der molekularen Erkennung über Wasserstoffbrücken zwischen den dargestellten mono- bzw. dinuklearen Modellverbindungen und den komplementären Molekülen unternommen werden.

B Verwendete Liganden

Die Purinmodellnucleobasen 9-Methyladenin (9-MeA), 9-Alkylhypoxanthin (9-MeHyp oder 9-EtHyp) und 9-Methylguanin (9-MeGH) sowie die Pyrimidinbase 1-Methylcytosin (1-MeC) sind die wichtigsten in dieser Arbeit verwendeten Liganden. In einer Reaktion mit *trans*- a_2Pt^{2+} ($a=NH_3$ oder CH_3NH_2) dienen sie als Bausteine zur Darstellung potentieller sog. Rezeptor-Moleküle, die über Wasserstoffbrücken bestimmte Substrate erkennen sollen. Der letztgenannte Ligand 1-MeC übt dabei eine doppelte Funktion aus, und wird zusätzlich als freie Base bei der Untersuchung der Watson-Crick Basenpaarung eingesetzt. Weitere Moleküle, die als mögliche Substrate bei der Untersuchung der molekularen Erkennung verwendet wurden, werden im Abschnitt C.4 beschrieben.

Von der Nucleinsäure zur Modellnucleobase

Nucleinsäuren sind lange kettenförmige Moleküle, die aus Mononucleotiden gebildet werden. Diese sind einfach aufgebaut und enthalten vier Basen (Purin- oder Pyrimidin-Grundgerüst), einen Zuckerrest (D-Ribose in RNA bzw. 2-Desoxy-D-Ribose in DNA) und einen Phosphatrest. Die Purine Adenin und Guanin sowie die Pyrimidine Cytosin und Thymin kommen als Bausteine in der Desoxyribonucleinsäure vor, in der RNA wird Uracil statt Thymin eingebaut. Durch die Abfolge der Basen in den Polynucleotidketten ist die genetische Information festgelegt [50].

Reagiert ein Metallion mit einem Nucleotid, so kann die Koordination sowohl an der Nucleobase als auch am Phosphat- bzw. Zuckerrest stattfinden [51]. In den sogenannten Modellnucleobasen wird der Zucker-Phosphat-Rest durch eine einfache Alkylgruppe ersetzt (N9-Position bei Purinen und N1-Position bei den Pyrimidinen). Damit wird die mögliche Metallkoordination auf die Base eingeschränkt und gleichzeitig die chemische Charakterisierung vereinfacht. Nucleobasen verfügen über mehrere potentielle Koordinationsstellen. Basizität des Donoratoms, pH-Wert der Reaktionslösung, Charakter des Metalls sowie sterische Faktoren spielen eine entscheidende Rolle beim Angriff eines Elektrophils.

1 9-Methyladenin

9-Methyladenin (Abb. 3) ist eine Modellnucleobase des in der natürlichen DNA vorkommenden Nucleosids Adenosin, das nach der Veresterung einer Hydroxylgruppe der Pentose (am C3'-Atom oder häufiger am C5'-Atom) mit Phosphat zu einem Nucleotid, z. B. Adenosin-3'-monophosphat (3'-AMP) reagieren kann. Durch Reaktion mit weiteren

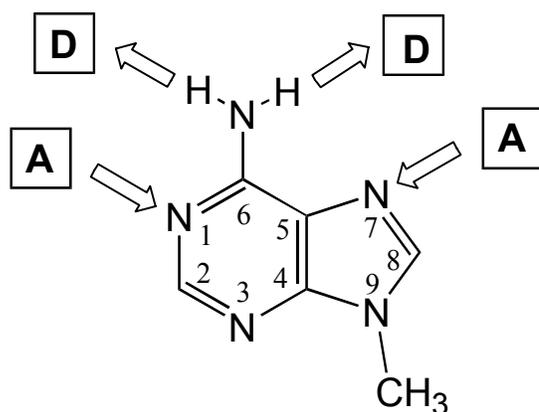


Abb. 3: Das bevorzugte Amino-Tautomer der Modellnucleobase 9-Methyladenin. Die möglichen H-Donor-/Akzeptorstellen werden mit Pfeilen dargestellt.

Phosphatgruppen entstehen aus den Mononucleotiden über die energiereiche Phosphoranhydridbindung Nucleosiddi- und Nucleosidtriphosphate, wobei das Adenosin-5'-triphosphat (ATP) eine besondere Bedeutung im Stoffwechsel hat [52]. 9-MeA liegt in der wässrigen Lösung bevorzugt in der Amino-Form vor. Im sauren Milieu findet eine stufenweise Protonierung der endocyclischen Stickstoffatome statt. Zuerst wird die N1-Position protoniert, der pK_s -Wert beträgt 4.5. Im zweiten Schritt erfolgt die Protonierung der N7-Position mit einem pK_s -Wert von 0.5 [53]. Im alkalischen Milieu bei $pH > 16$ wird die exocyclische Aminogruppe deprotoniert ($pK_s = 16.7$ [54]).

Im Hinblick auf die Wasserstoffbrückenbildung ist die Betrachtung der H-Donor-/Akzeptorstellen besonders interessant. Als Bestandteil des Watson-Crick A=T Basenpaares bildet Adenin zwei H-Brücken unter Beteiligung der Aminogruppe und des N1-Stickstoffs aus. Zusätzlich können - über die große Furche zugänglich - zwei Wasserstoffbrücken nach dem Hoogsteen-Schema unter Einbeziehung der N7-Position entstehen (Abb. 4 a). Werden allerdings beide endozyklische Stickstoffatome z. B. durch ein(e) Metall(einheit) blockiert, steht lediglich die exozyklische Aminogruppe mit ihren beiden Protonen zur Verfügung (Abb. 4 b). In Anwesenheit eines geeigneten H-Akzeptors, wie z. B. eines Carbonylsauerstoffs, wird dann oft eine strukturstabilisierende intramolekulare H-Brücke ausgebildet [55-57].

Phosphatgruppen entstehen aus den Mononucleotiden über die energiereiche Phosphoranhydridbindung Nucleosiddi- und Nucleosidtriphosphate, wobei das Adenosin-5'-triphosphat (ATP) eine besondere Bedeutung im Stoffwechsel hat [52]. 9-MeA liegt in der wässrigen Lösung bevorzugt in der Amino-Form vor. Im sauren Milieu findet eine stufenweise Protonierung der endocyclischen Stickstoffatome statt. Zuerst wird die N1-Position protoniert, der pK_s -Wert beträgt 4.5. Im zweiten Schritt erfolgt die Protonierung der N7-Position mit einem pK_s -Wert von 0.5 [53]. Im alkalischen Milieu bei $pH > 16$ wird die exocyclische Aminogruppe deprotoniert ($pK_s = 16.7$ [54]).

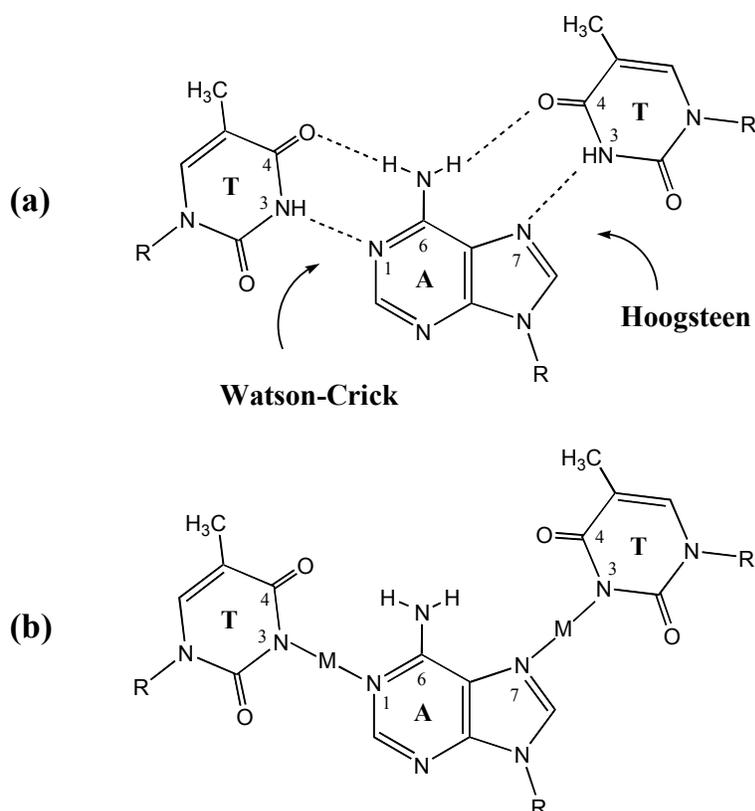


Abb. 4: Watson-Crick bzw. Hoogsteen-Basenpaarung zwischen Adenin und Thymin mit jeweils zwei Wasserstoffbrücken (a). Koordiniert ein Metall bzw. eine Metalleinheit an einem oder an beiden endozyklischen Stickstoffatomen, so kann lediglich die exozyklische Aminogruppe als H-Donor dienen (b). Steht ein geeigneter H-Akzeptor zur Verfügung wird in einem Basenpaar oder Basentripel eine intramolekulare Wasserstoffbrücke ausgebildet [55-57].

Spektroskopische Charakterisierung: Mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie können sowohl der freie Ligand als auch Metall-Adeninkomplexe untersucht werden. Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von freiem 9-MeA in D_2O zeigt jeweils ein Singulett für die beiden aromatischen Protonen sowie für die aliphatische Methylgruppe. Die Aufnahme eines Spektrums in einem aprotischen Lösungsmittel wie $\text{DMSO-}d_6$ oder $\text{DMF-}d_7$ ermöglicht die Detektion von stickstoffgebundenen Protonen, deren Resonanzen aufgrund des Isotopenaustausches in D_2O nicht auftreten. Dies ist wichtig für den Nachweis der H-Brücken. Tabelle 1 gibt eine Übersicht der chemischen Verschiebung von 9-MeA in D_2O bzw. $\text{DMSO-}d_6$.

Tabelle 1: Chemische Verschiebung der Protonen (δ in ppm) des freien 9-MeA im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, aufgenommen in D_2O (pD = 7.2) bzw. $\text{DMSO-}d_6$.

Lösungsmittel	H(2)	NH ₂	H(8)	CH ₃
D_2O (pD=7.2)	8.05 (s)	----	7.94 (s)	3.71 (s)
$\text{DMSO-}d_6$	8.29 (s)	7.85 (s)	7.76 (s)	3.88 (s)

Wenn auch heutzutage die spektroskopische Charakterisierung neuer Verbindungen überwiegend mittels NMR-Spektroskopie erfolgt, liefert die Schwingungsspektroskopie (IR, Raman) über den Nachweis spezifischer Schwingungen funktioneller Gruppen (Aminogruppe, Carbonylgruppe, Doppelbindung, Ring, Anionbande) zusätzliche wertvolle Informationen bezüglich des Koordinationsortes eines Metallions oder der Substanzreinheit. Obwohl beim 9-MeA Kopplungen und Überlagerungen der Absorptionsbanden Schwierigkeiten bei der Interpretation der Spektren bereiten, hilft die Betrachtung der NH_2 -Deformationsschwingung [58,59] und vor allem des *finger print* Bereiches (unter 1500 cm^{-1}), insbesondere der *out of plane* Ringdeformationsschwingung ($600\text{-}800\text{ cm}^{-1}$) [60], bei der Aussage bzgl. einer Metallkoordination an die Nukleobase. Im IR-Spektrum von 9-MeA werden Banden bei 719 und 796 cm^{-1} beobachtet. Eine Platinkoordination an der N7-Position verursacht eine geringfügige Verschiebung zu niedriger Energie (Banden bei 723 und 780 cm^{-1}) [61], eine entsprechende N1-koordinierte Verbindung zeigt Banden bei 735 und 765 cm^{-1} .

2 9-Alkylhypoxanthin

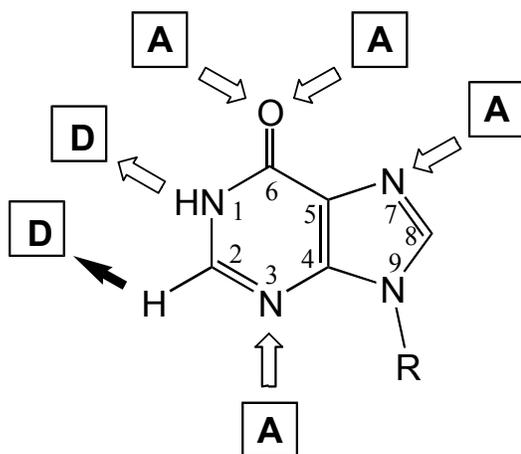


Abb. 5: Keto-Form der Modellnukleobase 9-Alkylhypoxanthin ($\text{R}=\text{CH}_3$, 9-MeHyp; $\text{R}=\text{CH}_3\text{CH}_2$, 9-EtHyp). Mit Pfeilen werden die möglichen H-Donor-/Akzeptorstellen dargestellt.

9-Alkylhypoxanthin ($\text{R}=\text{CH}_3$, 9-MeHyp; $\text{R}=\text{CH}_3\text{CH}_2$, 9-EtHyp; Abb. 5) ist eine Modellnukleobase für das Nucleosid Inosin, das in natürlicher B-DNA nicht vorkommt. Das entsprechende Nucleotid IMP spielt eine wichtige Rolle sowohl im Nucleotid-metabolismus als Vorläufer der Purinnucleotide AMP und GMP als auch im für den Muskelstoffwechsel bedeutsamen Purinnucleotidzyklus, in dem es durch enzymatische Desaminierung aus AMP entsteht [30]. Die Desaminierung von Adeninderivaten kann auch durch fremde Oxidationsmittel wie salpetrige Säure und

HNO_2 -freisetzende Verbindungen, insbesondere Nitrosamine, ablaufen und zu sog. Punktmutationen führen [62]. Im Labor werden die Liganden 9-MeHyp/9-EtHyp ebenfalls

durch Desaminierung von alkyliertem Adenin mittels wäßriger NaNO_2 -Lösung dargestellt [63].

Hypoxanthin, ein Analogon des Guanins, liegt in Lösung in der Keto-Form vor. Mit sinkendem pH der Lösung findet die Protonierung der N7-Position statt, im alkalischen Bereich verschiebt sich das Gleichgewicht in Richtung der an N1 deprotonierten Nucleobase. Die pK_s -Werte in D_2O wurden mittels pD-abhängiger ^1H -NMR-Spektroskopie (D_2O , NaOD , DNO_3) bestimmt (Abb. 6). Die entsprechenden pK_s -Werte in H_2O wurden berechnet gemäß $pK_s(\text{H}_2\text{O}) = pK_s(\text{D}_2\text{O})/1.015 - 0.45$ [64] (dies gilt für alle in dieser Arbeit vorgestellten pK_s -Werte in H_2O).

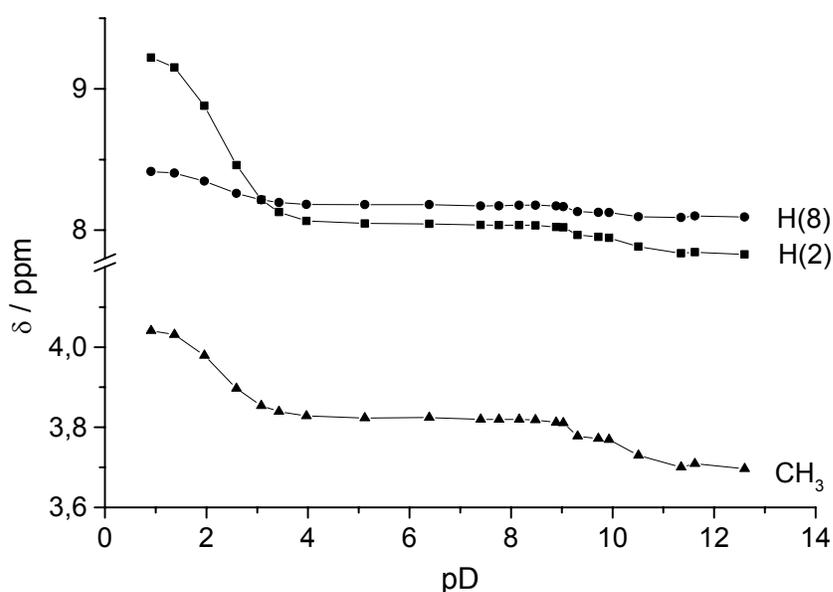


Abb. 6: pD-Abhängigkeit der chemischen Protonen-Verschiebung von 9-MeHyp.

N7	$pK_s(\text{D}_2\text{O}) = 2.29 \pm 0.03$	$pK_s(\text{H}_2\text{O}) = 1.81 \pm 0.03$
N1	$pK_s(\text{D}_2\text{O}) = 9.77 \pm 0.07$	$pK_s(\text{H}_2\text{O}) = 9.18 \pm 0.07$

Das Hypoxanthin kommt als Nucleosid Inosin in der Anticodonsequenz von tRNA vor. Das Anticodon dient der tRNA zur Erkennung von bis zu drei verschiedenen Codons. Die Basenpaarung erfolgt an zwei Positionen gemäß Watson-Crick, an der dritten Position wird eine sog. Wobble-Paarung ausgebildet, wobei Inosin an Cytosin, Adenin oder Uracil bindet [65] (s. auch Abschnitt C.2, Abb. 43).

Spektroskopische Charakterisierung: Das ^1H -NMR-Spektrum von 9-MeHyp in D_2O zeigt drei Singulets: das H(2)- und das H(8)-Proton im aromatischen Bereich und die aliphatische CH_3 -Gruppe. Beim 9-EtHyp beobachtet man im aliphatischen Bereich ein Quartett ($^3J=8$ Hz) und ein Triplett ($^3J=8$ Hz) für die Protonen der Ethylgruppe. In $\text{DMSO}-d_6$ wird zusätzlich das Signal des Iminoprotons detektiert. Tabelle 2 gibt eine Übersicht der chemischen Verschiebungen von 9-MeHyp/9-EtHyp in D_2O und $\text{DMSO}-d_6$.

Tabelle 2: Chemische Verschiebungen der Protonen (δ in ppm) des freien 9-MeHyp / 9-EtHyp im ^1H -NMR-Spektrum, aufgenommen in D_2O (pD = 7.8; 7.6) bzw. $\text{DMSO}-d_6$.

Nukleobase	Lösungsmittel	N(1)-H	H(2)	H(8)	CH_3	CH_2
9-MeHyp	D_2O (pD=7.8)	----	8.17 (s)	8.04 (s)	3.82 (s)	----
	$\text{DMSO}-d_6$	12.27 (s)	8.03 (s)	8.03 (s)	3.72 (s)	----
9-EtHyp	D_2O (pD=7.6)	----	8.17 (s)	8.12 (s)	1.47 (t)	4.26 (q)
	$\text{DMSO}-d_6$	12.25 (s)	8.10 (s)	8.03 (s)	1.39 (t)	4.16 (q)

Eine Auswahl relevanter IR-Banden von 9-MeHyp wird in Tabelle 3 aufgeführt. Findet eine Metallkoordination statt, so wird Elektronendichte aus dem Ring abgezogen, was zur Verschiebung der entsprechenden Banden zu höheren Wellenzahlen führt. Bei einer Platinkoordination an der N7-Position werden die Schwingungen 736 und 709 cm^{-1} bei 757 bzw. 715 cm^{-1} verschoben [66].

Tabelle 3: Charakteristische IR-Schwingungen des freien 9-MeHyp [66].

Wellenzahl [cm^{-1}]			
3056	ν (C-H)	1417	ν ring
1685	ν (C=O)	1358	ν ring
1593	ν (C=C)	790	δ ring
1552	ν (C=N)	736	δ ring
1480	ν (C=N)	709	δ ring
		357	δ (CN)

3 9-Methylguanin

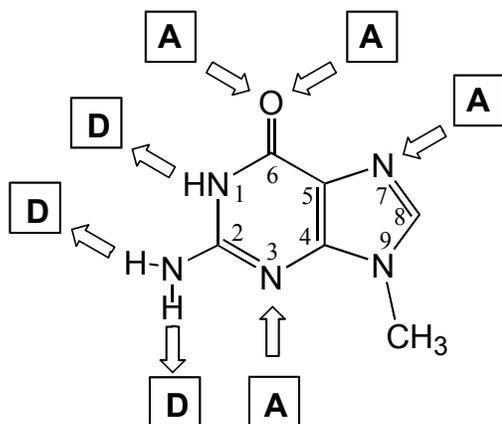


Abb. 7: Die Keto-Amino-Form der Modellnukleobase 9-Methylguanin. Mögliche H-Donor-/Akzeptorstellen werden mit Pfeilen dargestellt.

9-Methylguanin (Abb. 7) ist die entsprechende Modellverbindung für das natürlich vorkommende Nucleosid Guanosin und für das sowohl in der DNA als auch in der RNA eingebaute Nucleotid (d)GMP. In der Lösung liegt die Nucleobase in der Keto-Amino-Form vor und bildet so mit Cytosin das in den Nucleinsäuren vorkommende Watson-Crick Basenpaar [67]. Mit steigendem pH erfolgt die Deprotonierung der N1-Position ($pK_s=9.56$). Im sauren Milieu findet die stufenweise Protonierung der endozyklischen Stickstoffatome zunächst an N7 mit $pK_s=3.11$, dann an N3, $pK_s \leq 0$ statt [68,69].

Mit seinen sieben potentiellen H-Donor-/Akzeptorstellen kann Guanin zahlreiche Basenpaarungen mit anderen Nucleobasen (Hetero-Basenpaar) oder mit sich selbst (Homo-Basenpaar) eingehen. Neben dem schon erwähnten G≡C Watson-Crick Basenpaar können unter Einbeziehung der N7-Position zwei H-Brücken mit dem zweiten Guanin oder mit dem an der N3-Position protonierten Cytosin ausgebildet werden. Diese nach Hoogsteen benannte Basenpaarung kombiniert mit dem Watson-Crick Schema ermöglicht die Bildung dreisträngiger Nucleinsäurestrukturen (Abb. 8). Noch größere Aggregate, z. B. Quartettstrukturen, wurden in den sog. Telomeren (DNA-Sequenzen am Ende der Chromosomen) entdeckt [70]. Sie bestehen aus vier Guaninbasen, die die Ecken eines Quadrates bilden und über jeweils zwei H-Brücken mit den benachbarten Basen verbunden sind (Abb. 9).

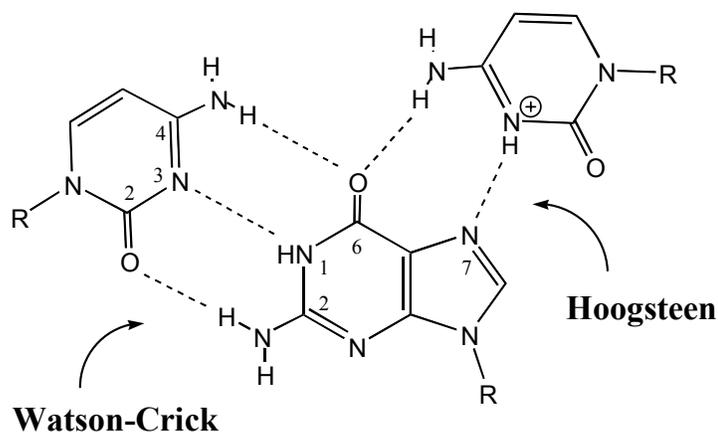


Abb. 8: Mögliche Basenpaarungen zwischen Guanin und Cytosin. In dem Watson-Crick Basenpaar werden drei H-Brücken ausgebildet.

Das Hoogsteen-Basenpaar unter Einbeziehung der N7-Position kann nur entstehen, wenn ein an N3 protoniertes Cytosin vorliegt. Es kommt zur Bildung eines Basentriplets.

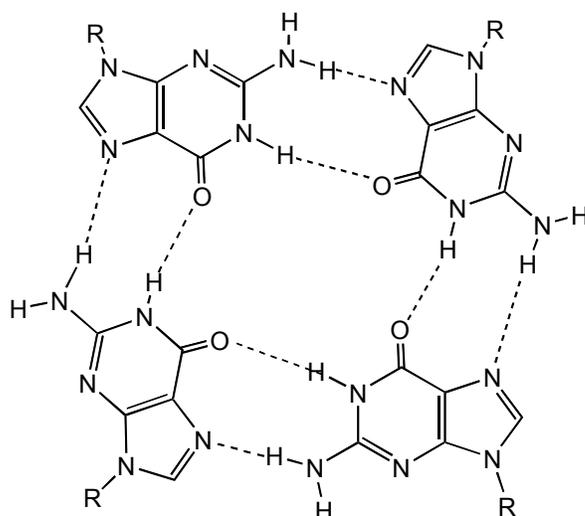


Abb. 9: Mögliche Assoziation vier Guaninbasen zu einem Basenquartett, das in Telomeren vorgefunden wird.

Spektroskopische Charakterisierung: Die $^1\text{H-NMR}$ spektroskopische Untersuchung von 9-MeGH liefert ein Spektrum mit einfachem Signalset. In D_2O wird jeweils ein Singulett für das H(8)-Proton und ein für die Methylgruppe beobachtet. In $\text{DMSO-}d_6$ erscheinen zusätzlich die Singulettssignale für das Iminoproton und die Aminogruppe (Tabelle 4).

Tabelle 4: Chemische Verschiebung der Protonen (δ in ppm) des freien 9-MeGH im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, aufgenommen in D_2O (pD=7.0) bzw. $\text{DMSO-}d_6$.

Lösungsmittel	N(1)H	H(8)	NH ₂	CH ₃
D_2O (pD=7.0)	----	7.75 (s)	----	3.64 (s)
$\text{DMSO-}d_6$	10.57 (s)	7.66 (s)	6.48 (s)	3.53 (s)

Die Schwingungsspektroskopie kann anhand der Doppelbindungsvalenzschwingungen Aussagen über eine Metallkoordination liefern. Wird beispielsweise ein Metall an die N7-Position koordiniert, so wird die Elektronendichte im Ring erniedrigt, was zu einer starken Lokalisierung der Doppelbindung führt. Folglich werden die betroffenen Banden zu höheren Frequenzen verschoben [71].

4 1-Methylcytosin

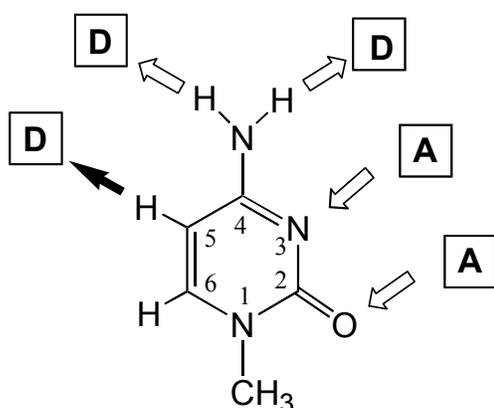


Abb. 10: Keto-Amino-Form der Modellnukleobase 1-Methylcytosin. Mit den Pfeilen werden die möglichen H-Donor-/Akzeptorstellen (mit dem schwarzem Pfeil seltener C-H Wasserstoffdonor) markiert.

1-Methylcytosin (Abb. 10) ist die Modellnukleobase des natürlich vorkommenden Nucleosids Cytidin und des in den (Desoxy)-Ribonucleinsäuren eingebauten Nucleotids Cytidinmonophosphat ((d)CMP). Das in der Lösung bevorzugte Keto-Amino-Tautomer (die seltene Keto-Imino- und Hydroxy-Iminoform können vernachlässigt werden [72]) ermöglicht die Ausbildung des Watson-Crick Basenpaares mit dem komplementären Guanin. Folgende Säure-Base Gleichgewichte des 1-MeC können betrachtet werden: Protonierung der N3-Position, $pK_s=4.9$ [73]

und Deprotonierung der exocyclischen Aminogruppe, $pK_s=16.7$ [54].

Cytosin verfügt, ähnlich wie Guanin, mit dem es das bereits erwähnte Watson-Crick Basenpaar bildet, über mehrere potentielle H-Donor-/Akzeptorstellen. Wird beispielsweise die N3-Position protoniert, so kann mit einem zweiten Cytosin ein $\text{CH}^+\equiv\text{C}$ Homobasenpaar entstehen. Neuere Untersuchungen belegen, daß Cytosin auch eine Basenpaarung unter Ausbildung seltener C-H \cdots N Brücken eingehen kann [46,74,75] (s. C.1, S. 45).

Spektroskopische Charakterisierung: Im ^1H -NMR Spektrum, aufgenommen in D_2O , werden jeweils ein Duplett für das H6 ($^3J=8$ Hz) bzw. H5 ($^3J=8$ Hz) Proton und ein Singulett für die Methylgruppe beobachtet. Die chemische Verschiebung der Aminogruppe kann in einem aprotischen Lösungsmittel wie z. B. DMSO- d_6 bestimmt werden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Chemische Verschiebung der Protonen (δ in ppm) des freien 1-MeC im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, aufgenommen in D_2O (pD=7.0) bzw. $\text{DMSO-}d_6$.

Lösungsmittel	H(6)	NH ₂	H(5)	CH ₃
D_2O (pD=7.0)	7.55 (d)	----	5.95 (d)	3.35 (s)
$\text{DMSO-}d_6$	7.55 (d)	6.93 (s)	5.69 (d)	3.19 (s)

Die Schwingungsspektroskopie ermöglicht eine qualitative Aussage über das Koordinationsmuster des Liganden. Dabei ist die Betrachtung der charakteristischen Banden, z. B. der Ringdeformations- und Ringvalenzschwingungen (Verschiebung zu höheren Wellenzahlen im Vergleich zum freien 1-MeC in Folge einer Koordination [60,76]) oder der Lage und Form der Carbonylbande (Differenzierung zwischen einer einfachen $N3$ - und $N3,N4$ chelatisierenden Koordination möglich [73]) von großer Bedeutung.

C Hauptteil

C.1 Selbsterkennung mononuklearer Platin(II)-Komplexe zu metallmodifizieren Nukleobasenquartetts

Einführung

Wird in einem über Wasserstoffbrücken gebundenen Basenpaar z. B. nach dem Watson-Crick oder Hoogsteen-Schema, ein schwach acids Proton durch ein geeignetes Metallion wie Ag^+ , Hg^{2+} oder eine Metalleinheit $\text{trans-a}_2\text{Pt}^{2+}$ ersetzt, so spricht man von einem metallmodifizierten Basenpaar (Abb. 11) [56,57,77-81].

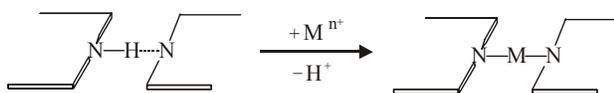


Abb. 11: Metallmodifiziertes Basenpaar entsteht, wenn ein Proton z.B. durch ein Metallion ersetzt wird.

Derartige Komplexe sind vielfach kinetisch inert und erfüllen sehr gut ihre Funktion als Bausteine zur Synthese größerer Aggregate [82,83]. Dabei sind die Purinnukleobasen besonders dafür geeignet, weil in einem zweifach *N1*, *N7* platinieren

Purinkomplex die *Pt-N1/N7-Pt* Vektoren einen annähernd rechten Winkel aufspannen (Abb. 12) [56,57,84]. Ein Purin-Pyrimidin- oder Purin-Purin-Basenpaar, verknüpft mit einer $\text{trans-a}_2\text{Pt}^{2+}$ -Einheit, kann somit als Ausgangskomplex für unterschiedliche Assoziate wie z. B. Quadrate, Rechtecke oder Meander dienen (Abb. 13).

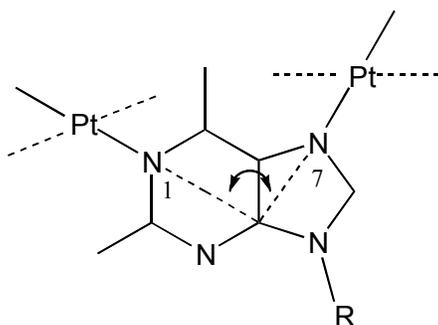


Abb. 12: In einem zweifach platinieren Adeninkomplex spannen die *Pt-N1/N7-Pt* Vektoren annähernd einen rechten Winkel auf.

Die Reihenfolge der H -Donor-/Akzeptorstellen bestimmt, ob ein Basenpaar selbstkomplementär ist und zur Bildung eines Basenquartetts über H-Brücken fähig ist (Abb. 13a). In Folge der Selbsterkennung über

Wasserstoffbrücken können im Festkörper auch offene Dimere entstehen (Abb. 13c). Die Umsetzung eines platinieren Basenpaares mit einer weiteren Metalleinheit (Ag^+ , Hg^{2+} , $\text{trans-a}_2\text{Pt}^{2+}$) führt zur Darstellung eines metallmodifizierten Rechtecks mit vier Metallen (Abb. 13b) (s. **C.1, Kapitel 3**).

Im allgemeinen werden zwischen Nukleobasen Wasserstoffbrücken des Typs $N-H\cdots O=C$ ausgebildet (21% der für Pyrimidine bzw. Purine gefundenen H-Brücken im Festkörper), gefolgt von $N-H\cdots N$ (13%) [85]. Kommen Nukleobasen in Form seltener Tautomere vor, so können Basenpaare mit einer $O-H\cdots N$ Wasserstoffbrücke entstehen [86]. Alle diese Bindungen lassen sich mit dem allgemeinen Schema $D-H\cdots A$ beschreiben. Folglich wird eine chemische Bindung dann eine Wasserstoffbrücke genannt, wenn sich ein elektronegativer H-Donor (D) einem Akzeptor (A), der über ein freies Elektronenpaar verfügt, nähert, so daß der Abstand zwischen Proton und Akzeptor um mindestens 0.2 \AA kleiner als die Summe der van der Waals Radien ist [87]. Dabei wird zwischen starken, normalen oder schwachen und nicht klassischen Wasserstoffbrücken unterschieden. Die Stärke dieser Bindung beträgt zwischen 41 kJ/mol ($F-H\cdots F^-$) und $< 10 \text{ kJ/mol}$ ($C-H\cdots O$) [88], und liegt somit deutlich unter der der kovalenten Bindung. Die Tatsache, daß Wasserstoffbrücken in biologischen Systemen eine entscheidende Rolle spielen, hängt mit deren eindeutigen Richtungspräferenz zusammen [85].

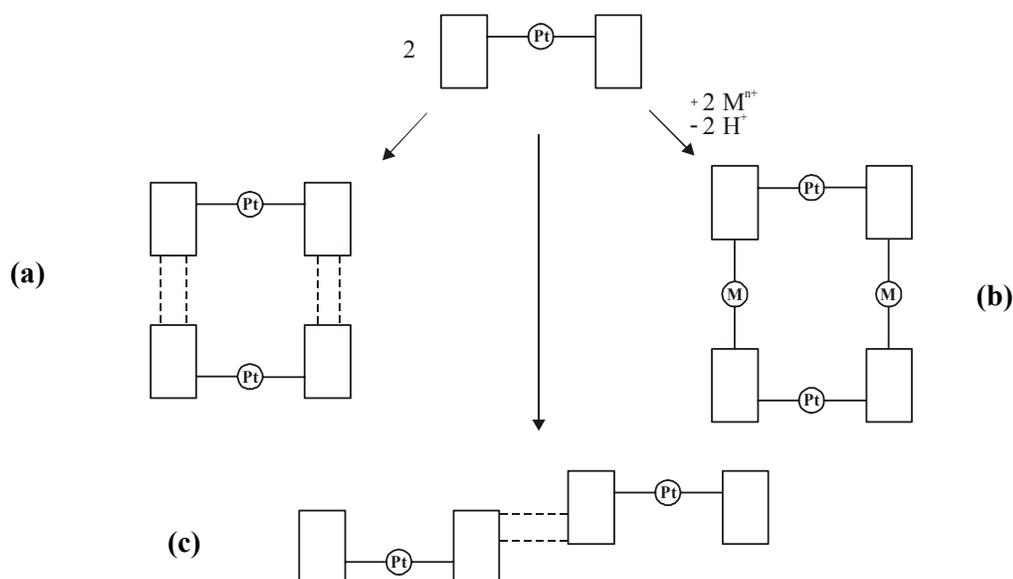


Abb. 13: Mögliche Produkte einer Assoziation von zwei mit der *trans*- a_2Pt^{2+} -Einheit gebundenen Basenpaaren: über H-Brücken (a, c) oder verknüpft durch zwei Metallionen(einheiten) (b).

Problematisch scheint in dieser Theorie die Betrachtung der $C-H\cdots A$ Systeme ($A=O, N, S, F, Cl, \pi$), in denen der als mäßig elektronegativer Kohlenstoff die Rolle des Wasserstoffdonors übernimmt. Es wird diskutiert, ob jeder kurze Abstand in der Tat eine H-Brücke ist. Diese Frage kann nicht eindeutig beantwortet werden. Entscheidend sind die Länge der

Bindung zwischen dem Donor und Akzeptor (2.5 bis 3.5 Å) sowie der Winkel am Proton, der zwischen 140° und 180° liegen sollte.

Bei der Beschreibung der in dieser Arbeit verwendeten Nukleobasen wurden die A/D-Stellen hervorgehoben. Besonders interessant sind Liganden mit vielen potentiellen A/D-Stellen, wie das vielseitige 9-Methylguanin (drei Donor- und vier Akzeptorfunktionen) oder das Cytosin, weil sie bei der Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen deprotoniert bzw. protoniert werden können und so die Abfolge der A/D-Stellen beeinflusst werden kann.

Die Stabilität der in Folge einer Selbstorganisation über H-Brücken entstandenen Strukturen hängt davon ab, wie gut sich die einzelnen Komponenten gegenseitig erkennen. Dieses wird wiederum von vielen Faktoren wie Spezifität, Stärke und Zahl der primären H-Brücken sowie der Reihenfolge der Donor-/Akzeptorfunktionen beeinflusst [89-91]. Die Stärke der primären Wasserstoffbrücken wird durch die Azidität des Donors und die Basizität des Akzeptors bestimmt. So läßt sich die Stabilität der Nukleobasenpaare anhand der Messungen von pK_s -Werten einordnen. Ursache für den enormen Einfluß der D/A-Abfolge auf die Stabilität der H-Brücken sind die sekundären elektrostatischen Wechselwirkungen, die einen stabilisierenden (attraktiven) oder repulsiven Charakter haben können. Sie berücksichtigen die partiell positive Ladung am Proton und die partiell negative Ladung an nichtprotonierten Stickstoff- bzw. Carbonylsauerstoffatomen. Die Bedeutung dieser Kräfte wird an dem meist untersuchten Modell mit drei Wasserstoffdonor- bzw. Akzeptorgruppen deutlich (Abb. 14).

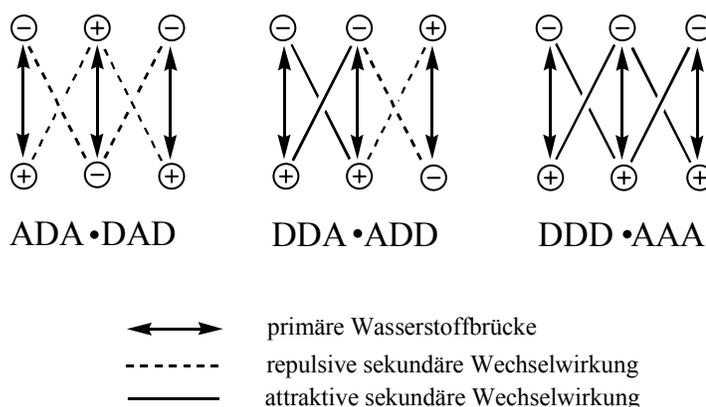


Abb. 14: Aus einem System mit drei Donor-/Akzeptorstellen können drei unterschiedliche Assoziante entstehen. In der Kombination ADA•DAD bilden sich 4 repulsive, bei DDD•AAA dagegen 4 attraktive sekundäre Wechselwirkungen. Die Reihenfolge DDA•AAD hat netto null repulsive und attraktive Kräfte.

Jorgensen beobachtete einen deutlichen Unterschied in der Assoziationskonstante (K_{ass}) für Modellsysteme ADA•DAD (ca. 10^2 M^{-1}) und DDD•AAA (ca. 10^5 M^{-1}) [92]. In diesen beiden Systemen werden vier repulsive sekundäre Wechselwirkungen (ADA•DAD) gegen vier attraktive Kräfte (DDD•AAA) gestellt. Das Ergebnis ist die sehr hohe Komplexstabilität und Spezifität des DDD•AAA-Systems.

Im Rahmen dieser Arbeit werden Systeme mit zwei, drei und vier A/D-Stellen besprochen. Mit der steigenden Zahl dieser Funktionen erhöht sich auch die Zahl der Kombinationsmöglichkeiten. Sind es bei drei A/D-Stellen noch drei mögliche Komplexe, können sich bei vier Gruppen schon sechs selbstkomplementäre Module bilden. Mit den mononuklearen Komplexen *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeA-}N7)(9\text{-MeHyp-}N7)]^{2+}$ (**2**, **4**) bzw. *trans*- $[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-}N3)(9\text{-MeHyp}^-N7)]^+$ (**6**) werden in den folgenden Kapiteln Modelle der Abfolge ADAD und DDAA studiert.

Kapitel 1

Metallmodifiziertes Basenpaar

trans-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)]²⁺ des Typs ADAD

1 Einführung

In der Literatur werden Beispiele für eine Assoziation zwischen neutralem und anionischem Guanin (GH≡G⁻) [93] bzw. zwischen Cytosin und einem deprotonierten Guanin beschrieben (C≡G⁻) [74]. Es stellt sich die Frage, ob derartige Wechselwirkungen zwischen neutralen Guaninbasen möglich sind. Die früheren Untersuchungen der gemischten Adenin-Guanin-Komplexe liefern weder im Festkörper noch in der Lösung Beweise für eine

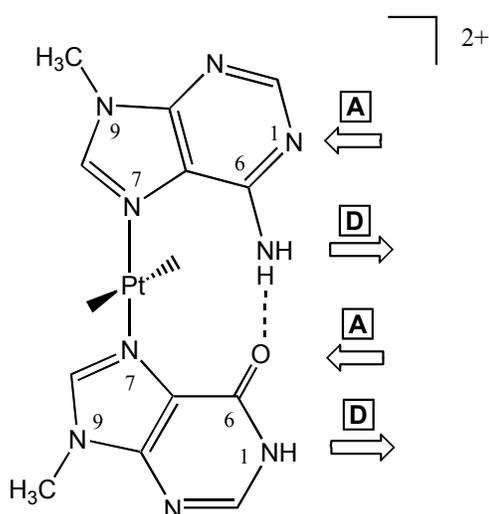


Abb. 15: Der Komplex *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)]²⁺ zeigt eine ADAD-Abfolge und ist selbstkomplementär.

Assoziation [57,75]. Das führte zum Ersatz des Guanin durch Hypoxanthin, das sich von Guanin lediglich durch das Fehlen der N(2)H₂-Gruppe unterscheidet. Der Komplex *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)]²⁺ zeigt eine ADAD-Abfolge und ist selbstkomplementär (Abb. 15).

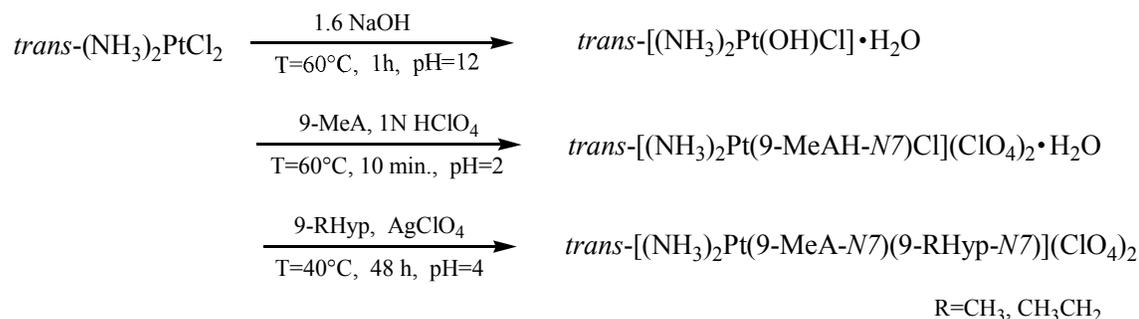
Die Darstellung der Bispurinkomplexe mit der *trans*-a₂Pt²⁺-Einheit (a=NH₃ oder CH₃NH₂) erfolgt über den 1:1-Komplex als Vorstufe. Sollte beispielsweise ein gemischter Adenin-Hypoxanthin-Komplex hergestellt werden, so können zwei unterschiedliche Synthesewege eingeschlagen werden: Route I über *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeAH-N7)Cl](ClO₄)₂ [94] und

Route II über *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeHyp-N7)Cl]Cl. Die erste Synthese ist neu und unterscheidet sich von der zweiten durch einen zusätzlichen Reaktionsschritt: der Darstellung von *trans*-[(NH₃)₂Pt(OH)Cl]·H₂O [95], der Ausgangsverbindung für den Mono-Nukleobase-Komplex. Beide Synthesewege führen zur vergleichbaren Ausbeuten. Die Route I hat jedoch den Vorteil, daß der 1:1-Komplex selektiv dargestellt wird, und gleichzeitig das Problem der Aufarbeitung des 2:1-Komplexes, der bei Route II gebildet wird (*trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeHyp-N7)₂]²⁺), umgegangen wird.

Auswertung der Röntgenstrukturanalyse von *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)](ClO₄)₂ (**2a**) und *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)](NO₃)₂·H₂O (**4**) liefert unterschiedliche Ergebnisse, weshalb diese Verbindungen unabhängig voneinander beschrieben und anschließend verglichen werden.

2 Darstellung und Charakterisierung von *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-RHyp-N7)](ClO₄)₂·*n*H₂O (R=CH₃ *n* = 0 (**2a**); R=CH₃CH₂ *n* = 1 (**2b**))

2a-b werden in einer dreistufigen Synthese dargestellt. Ausgehend von Transplatin wird zuerst das Hydrolyseprodukt *trans*-[(NH₃)₂Pt(OH)Cl]·H₂O isoliert. In einer Umsetzung mit 9-MeA im sauren Milieu erfolgt Platinierung der N7-Position, wobei ausschließlich der 1:1-Komplex *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeAH-N7)Cl](ClO₄)₂·H₂O **1** gebildet wird. Die weitere Reaktion mit 9-RHyp (R=CH₃ oder CH₃CH₂) bei pH=4 liefert den 2:1 Komplex *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-RHyp-N7)](ClO₄)₂, in dem die Platinkoordination ebenfalls an der N7-Position der zweiten Nukleobase stattfindet (Schema 1). Nach Umkristallisieren des Produktes aus Wasser werden röntgenfähige Kristalle von *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)](ClO₄)₂ (**2a**) isoliert.



Schema 1: Dreistufige Synthese von **2a-b**.

2.1 Röntgenstrukturanalyse von *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)](ClO₄)₂ (**2a**)

Abb. 16 zeigt das im Festkörper gefundene Paar der Kationen des *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)](ClO₄)₂ **2a**. Die beiden Purinbasen in **2a** sind jeweils über die N7-Position am Platin koordiniert. Auf Grund der Unterschiede bei den inneren Winkeln des

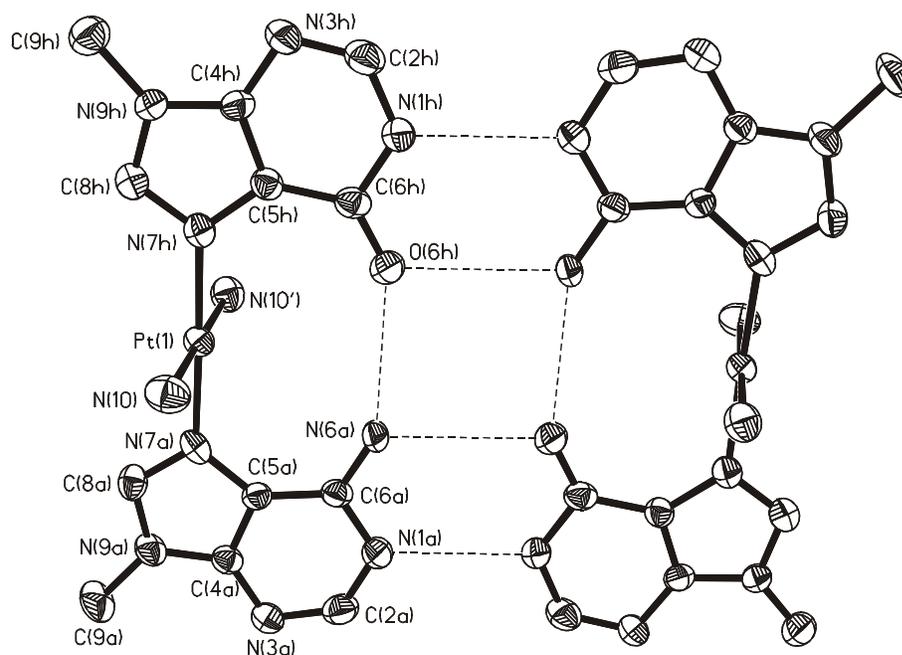


Abb. 16: Metallmodifiziertes Basenquartett von **2a** im Festkörper. Die Schwingungsellipsoide geben eine 50%ige Aufenthaltswahrscheinlichkeit wieder.

Pyrimidinringes um die N1-Position ist die Zuordnung der beiden Nucleobasen möglich. Da sich im Falle von 9-MeA an dieser Stelle ein freies Elektronenpaar befindet, ist der Winkel C(2)-N(1)-C(6) ($119.5(4)^\circ$) wie erwartet [96] kleiner als im 9-MeHyp ($124.5(4)^\circ$), das an dieser Position über ein Proton verfügt. Die vier Nucleobasen nehmen eine *head-head* Anordnung an, und bilden so ein Basenquartett, das über sechs H-Brücken zusammengehalten wird (Abb. 16). Es werden zwei intramolekulare H-Brücken zwischen dem Carbonylsauerstoff des Hypoxanthins und der Aminogruppe des Adenins ($O(6)\cdots N(6)$ $3.016(6)$ Å) beobachtet und vier weitere intermolekulare, die unter Beteiligung des Carbonylsauerstoffes bzw. des Iminoprotons des 9-MeHyp sowie der Aminogruppe von 9-MeA ($O(6)\cdots N(6)$ $3.091(5)$, $N(1)H\cdots N(1)$ $2.813(7)$ Å) ausgebildet werden. Die Basen sind koplanar mit einer Abweichung von $1.5(2)^\circ$ und stehen nahezu senkrecht auf der PtN_4 -Koordinations Ebene (Diederwinkel $85.3(1)^\circ$). Die Bindungsabstände bzw. -winkel weisen keine Besonderheiten auf. Die äußere Dimension des Quartetts ist $10.376(8)$ Å (Methylgruppen C(9)A/C(9)Hyp) \times $12.644(8)$ Å (Methylgruppen C(9)Hyp/C(9)A ($-x+1, -y, -z+1$)). In Tabelle 6 werden Kristalldaten sowie ausgewählte Bindungsabstände und -winkel aufgeführt.

Tabelle 6: Kristalldaten, ausgewählte Bindungslängen [Å] bzw. -winkel [°] sowie intermolekulare Abstände [Å] von **2a**

Summenformel	$C_{12}H_{19}O_9N_{11}Cl_2Pt$
Farbe und Aussehen	farblose Plättchen
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1/n$
Dimension der Elementarzelle	$a=12.944(2)$ Å $b=11.863(2)$ Å $\beta=102.71(3)^\circ$ $c=15.256(2)$ Å
Volumen	$2285.2(8)$ Å ³
Z	4
Molmasse	727.37 g mol ⁻¹
Dichte (ber.)	2.114 g cm ⁻³
Absorptionskoeffizient	6.444 mm ⁻¹
F(000)	1408
R-Werte (beob. Daten)	$R_1=0.0280$ $wR_2=0.0620$

Ausgewählte Bindungslängen [Å] –winkel [°] sowie interatomare Abstände [Å] in **2a**

Pt(1)-N(7h)	1.996(4)	N(7h)-Pt(1)-N(7a)	178.5(2)
Pt(1)-N(7a)	2.004(4)	N(7h)-Pt(1)-N(10)	90.8(2)
Pt(1)-N(10)	2.033(4)	N(7a)-Pt(1)-N(10)	89.1(2)
Pt(1)-N(10')	2.033(4)	C(2a)-N(1a)-C(6a)	119.5(4)
		C(2h)-N(1h)-C(6h)	124.5(4)
O(6h)···N(6a)	3.016(6)		
N(1h)···N(1a)	2.813(7)		
O(6h)···N(6a)	3.091(5)		

2.2 Spektroskopische Charakterisierung von **2a-b**

¹H-NMR Spektroskopie: Die Lösungsstruktur von **2a** und **2b** wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie untersucht. Die ¹H-NMR-Spektren in D₂O bzw. DMSO-*d*₆ weisen ein einfaches Signalset auf, das das Vorliegen stabiler Rotamerer ausschließt. Das Spektrum von **2a** in D₂O bei pD=4.7 (Abb. 17) zeigt drei Signalsets von jeweils zwei Singulets: bei $\delta = 8.77$ bzw. 8.74 ppm (H(8) Protonen der Nucleobasen), $\delta = 8.40$ bzw. 8.37 ppm (H(2) Protonen)

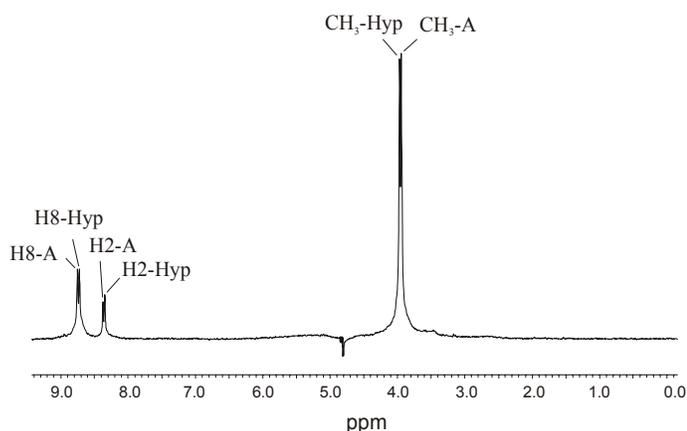


Abb. 17: ¹H-NMR-Spektrum von **2a** in D₂O pD=4.7.

sowie $\delta = 3.99$ bzw. 3.96 ppm (CH₃-Gruppen). Die vollständige Zuordnung der Signale ermöglicht die pD-abhängige Messung der ¹H-NMR Resonanzen und die 2D ¹H-NMR-Spektroskopie. Mit Hilfe eines ¹H-¹H-ROESY Spektrums, in dem die im Raum benachbarten Protonen über intensive *cross-peaks* (hier

zwischen CH₃-Gruppen und H(8) Protonen) nachgewiesen werden können, gelingt das Unterscheiden zwischen den H(8) und H(2) Protonen. Die pD-Abhängigkeit erlaubt dagegen die Zuordnung der jeweiligen Nucleobase. Tabelle 7 enthält vollständige Auflistung der chemischen Verschiebung der Protonen von **2a** und **2b** in D₂O.

Tabelle 7: Chemische Verschiebung der Protonen (δ in ppm) von **2a** bzw. **2b** in D₂O.

Komplex	H(8)-A	H(8)-Hyp	H(2)-A	H(2)-Hyp	CH ₃ -Hyp	CH ₃ -A	CH ₂ -Hyp
2a pD=4.7	8.77 (s)	8.74 (s)	8.40 (s)	8.37 (s)	3.99 (s)	3.96 (s)	----
2b pD=3.5	8.82 (s)	8.79 (s)	8.40 (s)	8.36 (s)	1.56 (t)	3.97 (s)	4.42 (q)

Das Spektrum von **2a** in DMSO-*d*₆ zeigt neben den Signalen der Methylgruppen ($\delta = 3.92$ ppm 9-MeHyp; $\delta = 3.89$ ppm 9-MeA) bzw. der aromatischen Protonen ($\delta = 8.77$ ppm H(8) 9-MeA, 9-MeHyp; $\delta = 8.40$ ppm H(2) 9-MeA; $\delta = 8.38$ ppm H(2) 9-MeHyp), jeweils ein Singulett bei $\delta = 4.30$ ppm (NH₃-Pt), $\delta = 8.58$ ppm (NH₂-A) und $\delta = 13.22$ ppm (N(1)H-Hyp). Im Vergleich zu den Edukten wird eine deutliche Tieffeldverschiebung der N(1)H-Hyp bzw.

Aminogruppe von 9-MeA beobachtet. Für das N(1)H-Hyp Proton ist aufgrund des elektronenziehenden Effekts des Metall-Elektrophils ein Tieffeldshift von $\Delta\delta = 0.95$ ppm zu verzeichnen (freies 9-MeHyp: δ N(1)H=12.27 ppm). Die chemische Verschiebung der NH₂-A-Gruppe in DMSO-*d*₆ oder DMF-*d*₇ ist besonders wichtig, da sie Hinweise auf die Anordnung der beiden Nucleobasen in der Lösung liefern kann. Die Einfachheit der ¹H-NMR-Spektren von **2a** und **2b** deutet auf das Vorhandensein nur eines Rotamers hin. Es wird erwartet, daß entweder die schon im Festkörper (**2a**) gefundene *head-head* Anordnung vorliegt, die durch eine intramolekulare H-Brücke zwischen den exozyklischen Gruppen stabilisiert wird oder eine freie Rotation der Liganden um die N7(A)-Pt-N7(Hyp)-Bindung erfolgt. Im Vergleich zu dem Ausgangskomplex wird eine Tieffeldverschiebung des NH₂-A Signals um $\Delta\delta = 0.42$ ppm festgestellt. Betrachtet man ferner δ (NH₂-A) in einen ähnlichen Komplex [(NH₃)₃Pt(9-MeA-N7)](ClO₄)₂ [56], in dem keine intramolekulare H-Brücke möglich ist, so ist ebenfalls ein Tieffeldshift von $\Delta\delta = 0.54$ ppm zu verzeichnen. Diese Tatsachen lassen annehmen, daß **2a** bzw. **2b** in der Lösung in der günstigen *head-head* Anordnung vorliegt. Tabelle 8 listet relevante Adenin- bzw. Adenin-Hypoxanthin(Guanin)-Komplexe auf, und gibt die chemische Verschiebung der NH₂-Gruppe in DMSO-*d*₆ wieder. Für den vergleichbaren Adenin-Guanin-Komplex wird, wie erwartet, die gleiche chemische Verschiebung beobachtet.

Tabelle 8: Chemische Verschiebung der Aminogruppe der freien Nucleobase 9-MeA sowie von verschiedenen Adenin- bzw. Adenin-Hypoxanthin(Guanin)-Komplexen in DMSO-*d*₆.

Verbindung	δ NH ₂ [ppm]
9-MeA	7.85
<i>trans</i> -[(NH ₃) ₂ Pt(9-MeAH-N7)Cl](ClO ₄) ₂ ·H ₂ O 1	8.16
[(NH ₃) ₃ Pt(9-MeA-N7)](ClO ₄) ₂ [56]	8.04
<i>trans</i> -[(NH ₃) ₂ Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)](ClO ₄) ₂ 2a	8.58
<i>trans</i> -[(NH ₃) ₂ Pt(9-MeA-N7)(9-EtHyp-N7)](ClO ₄) ₂ 2b	8.60
<i>trans</i> -[(NH ₃) ₂ Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](NO ₃) ₂ [57]	8.55

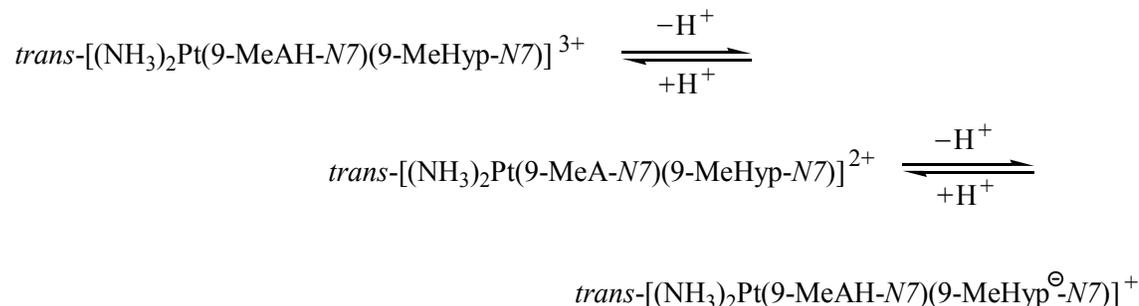
Die konzentrationsabhängigen ¹H-NMR-Messungen in DMSO-*d*₆ liefern keinen Beweis auf Selbstassoziation in der Lösung.

Das ^{195}Pt -NMR Spektrum in $\text{DMSO-}d_6$ zeigt ein einziges Signal bei $\delta = -2458$ ppm eine typische Verschiebung für eine PtN_4 -Koordinationsphäre, wie sie in diesem Komplex vorliegt.

Schwingungsspektroskopie: Das IR-Spektrum zeigt neben der charakteristischen ClO_4^- Bande bei 1091 cm^{-1} das typische Aufspaltungsmuster für die *N7*-koordinierte Purin-nukleobase zwischen 1685 und 1614 cm^{-1} (Valenz- und Deformationsschwingungen). Im Bereich der Ringdeformationsschwingungen werden Banden bei 715 bzw. 788 cm^{-1} dem 9-MeA zugeordnet und die bei 768 cm^{-1} dem Hypoxanthin.

1.3 Säure-Base-Eigenschaften von *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeA-}N7)(9\text{-MeHyp-}N7)](\text{ClO}_4)_2$ (**2a**)

Die pK_s -Werte von *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeA-}N7)(9\text{-MeHyp-}N7)](\text{ClO}_4)_2$ **2a** werden mittels pD -abhängiger ^1H -NMR-Spektroskopie ermittelt. In Schema 2 werden die möglichen Protonierungs-/Deprotonierungsgleichgewichte dargestellt.



Schema 2: Mögliche Protonierungs-/Deprotonierungsprodukte von **2a**. Im ersten Schritt wird die *N1*-Position des Adenins protoniert, im alkalischen Bereich findet die Deprotonierung der *N1*-Position des Hypoxanthin statt.

Der Verlauf der pD -Abhängigkeit steht im Einklang mit einer Platinkoordination an den *N7*-Positionen von 9-MeA und 9-MeHyp. Der 9-MeA-Ligand wird im aciden Bereich ($\text{pD} < 3.5$) an *N1* protoniert, erkennbar an der Tieffeldverschiebung der entsprechenden Signale ($\text{H}(8) \Delta\delta \cong 0.3\text{ ppm}$; $\text{H}(2) \Delta\delta \cong 0.2\text{ ppm}$; $\text{CH}_3 \Delta\delta \cong 0.1\text{ ppm}$). Im schwach alkalischen Milieu zeigen die 9-MeHyp-Resonanzen eine Hochfeldverschiebung bei $\text{pD} > 7.5$, hervorgerufen durch Deprotonierung der *N1*-Position ($\text{H}(8) \Delta\delta \cong -0.3\text{ ppm}$; $\text{H}(2) \Delta\delta \cong -0.15\text{ ppm}$; $\text{CH}_3 \Delta\delta \cong$

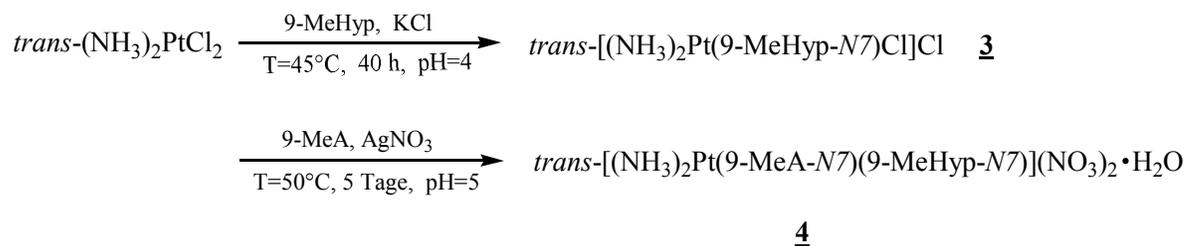
-0.07 ppm). Bei hohen pD-Werten fällt ein schwerlöslicher Niederschlag aus, der die Bestimmung des Deprotonierungsschrittes der NH₂-Gruppe von 9-MeA nicht zulässt. Die beiden pK_s-Werte lassen sich mit Hilfe eines *Newton-Gauss non-linear least square Kurvenanpassungsverfahrens* wie folgt berechnen:

N(1)-A	pK _s (D ₂ O)=2.15 ± 0.04	pK _s (H ₂ O)=1.67 ± 0.04
N(1)H-Hyp	pK _s (D ₂ O)=8.76 ± 0.02	pK _s (H ₂ O)=8.18 ± 0.02

Wie erwartet, nimmt die Acidität der beiden Nucleobasen nach der Platinierung zu. Im Vergleich zu den pK_s-Werten der freien Nucleobasen sind die ermittelten Werte kleiner: um ca. 2.3 für 9-MeA (pK_s (N1) in D₂O 4.50/H₂O 4.10) [97] bzw. um 1 für 9-MeHyp (pK_s(N1) in D₂O 9.77/H₂O 9.18). Sie stehen im Einklang mit den Literaturdaten für vergleichbare Pt-Komplexe, wenn auch im Falle von Hypoxanthin der Wert niedriger ist [68,98].

3 Synthese und Charakterisierung von *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-*N*7)(9-MeHyp-*N*7)](NO₃)₂·H₂O (**4**)

trans-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-*N*7)(9-MeHyp-*N*7)](NO₃)₂·H₂O **4** wird in zwei Stufen hergestellt (Schema 3). Im ersten Schritt entsteht in einer Umsetzung von *trans*-DDP mit 9-MeHyp der 1:1-Komplex *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeHyp-*N*7)Cl]Cl (**3**). Weitere Reaktion mit 9-MeA unter Abspaltung des Chloroliganden führt unter Anionenaustausch zum gewünschten *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-*N*7)(9-MeHyp-*N*7)](NO₃)₂·H₂O (**4**).



Schema 3: Darstellung des platinmodifizierten Basenpaares **4**.

3.1 Charakterisierung von *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeHyp-N7)Cl]Cl (**3**)

trans-[(NH₃)₂Pt(9-MeHyp-N7)Cl]Cl (**3**) wird analog zur Verbindung *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeGH-N7)Cl]Cl [99] dargestellt. Trotz mehrerer Versuche ist es nicht gelungen, röntgenfähige Kristalle zu erhalten. Die Charakterisierung erfolgt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie, ergänzt durch die Schwingungsspektroskopie. Das ¹H-NMR Spektrum in D₂O bei pD=4.8 zeigt jeweils ein Singulett für die aromatischen Protonen H(8) ($\delta = 8.65$ ppm), H(2) ($\delta = 8.31$ ppm) bzw. die Methylgruppe ($\delta = 3.93$ ppm). Das H(8) Signal ist im Vergleich zum freien 9-MeHyp um $\Delta\delta = 0.6$ ppm zum Tieffeld verschoben, was die Platinkoordination am N7-Stickstoff beweist. Der elektronenziehende Effekt des Elektrophils wirkt sich auch auf die chemische Verschiebung des Iminoprotons ($\delta = 13.06$ ppm), die aus dem in DMSO-*d*₆ aufgenommenen Spektrum (Abb. 18) entnommen wird ($\Delta\delta = 0.79$ ppm im Vergleich zu 9-MeHyp). Die chemische Verschiebung der Amminliganden am Platin und der Methylgruppe ist $\delta = 3.99$ bzw. $\delta = 3.84$ ppm.

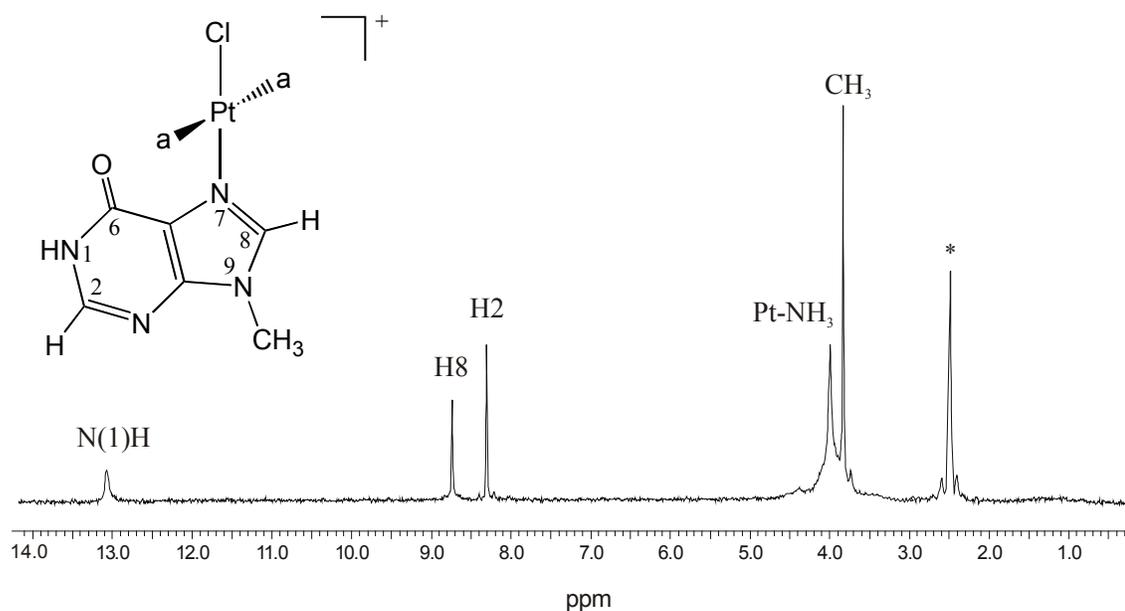


Abb. 18: ¹H-NMR-Spektrum von **3** aufgenommen in DMSO-*d*₆ (* DMSO).

Mit Hilfe der **Schwingungsspektroskopie** kann der Nachweis der einfachen Substitution des Chloroliganden am *trans*-DDP durch die Nucleobase erbracht werden. So wird im IR-Spektrum von **3** die charakteristische Pt-Cl Valenzschwingung bei 340 cm⁻¹ beobachtet. Es treten zusätzlich das für die N7-Platinkoordination typische Aufspaltungsmuster zwischen

1720 und 1617 cm^{-1} sowie Deformationsschwingungen bei 782 cm^{-1} , 756 cm^{-1} und 713 cm^{-1} auf.

3.2 Röntgenstrukturanalyse von *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeA-N7})(9\text{-MeHyp-N7})](\text{NO}_3)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**4**)

Die beiden Purinnukleobasen in **4** sind über die jeweilige N7-Position am Platin koordiniert (Abb. 19). Die unterschiedlichen Winkel C(2)-N(1)-C(6) ermöglichen die Zuordnung der Basen: 118.4(5)° beim 9-MeA bzw. 125.8(6)° beim 9-MeHyp. Die günstige

head-head Anordnung, die die Nucleobasen annehmen, wird durch die intramolekulare H-Brücke zwischen dem Carbonylsauerstoff des 9-MeHyp und der Aminogruppe des 9-MeA stabilisiert (O(6h)⋯N(6a) 3.092(8) Å). Mit einem Winkel von 9.7(1)° weichen die Basen von der idealen Koplanarität ab. Die Platinkoordinations-ebene ist gegen die Ebenen durch die Nucleobasen um 67.1(1)° (zu 9-MeHyp) und 76.5(1)° (zu 9-MeA) deutlich geneigt.

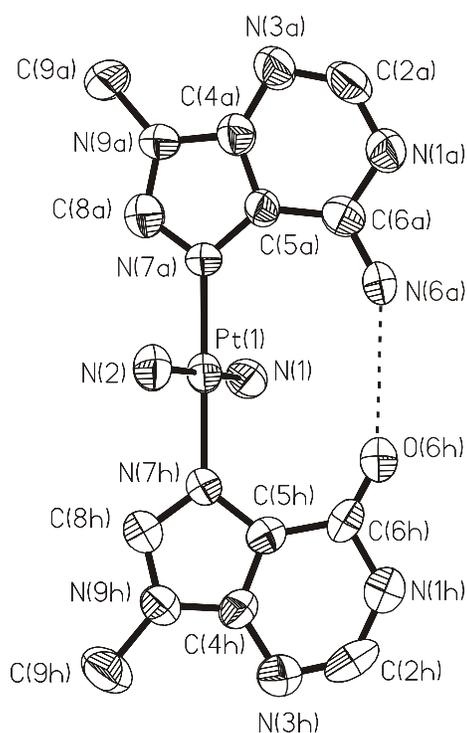


Abb. 19: Kation von **4** mit Numerierungsschema. Die Schwingungsellipsoide geben eine 50%ige Aufenthaltswahrscheinlichkeit wieder.

Die Bindungslängen und -winkel der Heterozyklen weisen keine ungewöhnlichen Werte auf. Im Festkörper bilden je zwei Komplekkationen von **4** um ein Inversionszentrum ein Dimer, das über insgesamt sechs H-Brücken zusammengehalten wird (Abb. 20). Es sind zwei H-Brücken, die ein Nitratsauerstoff (O(5)) einerseits mit dem Proton am Iminostickstoff des Hypoxanthins (N(1h)⋯O(5) 2.902(8) Å) und andererseits mit einem Amminliganden am Platin (N(2)⋯O(5) 2.946(10) Å) verbinden. Weiterhin werden zwei Wasserstoffbrücken zwischen jeweils der Ammingruppe des einen und dem Carbonylsauerstoff des anderen Kations ausgebildet (N(2)⋯O(6h) 2.963 Å). Die Basen wechselwirken miteinander über die Ausbildung von π -stacks. Der 9-MeA / 9-MeHyp-Abstand beträgt 3.3 Å und ist somit vergleichbar mit Distanzen der Stapelungen in natürlicher

B-DNA. Es finden weitere Wechselwirkungen zwischen Nitration, dem Wassermolekül und Amminliganden statt. Eine Auswahl der Kristalldaten sowie der Bindungswinkel bzw.-abstände wird in Tabelle 9 präsentiert.

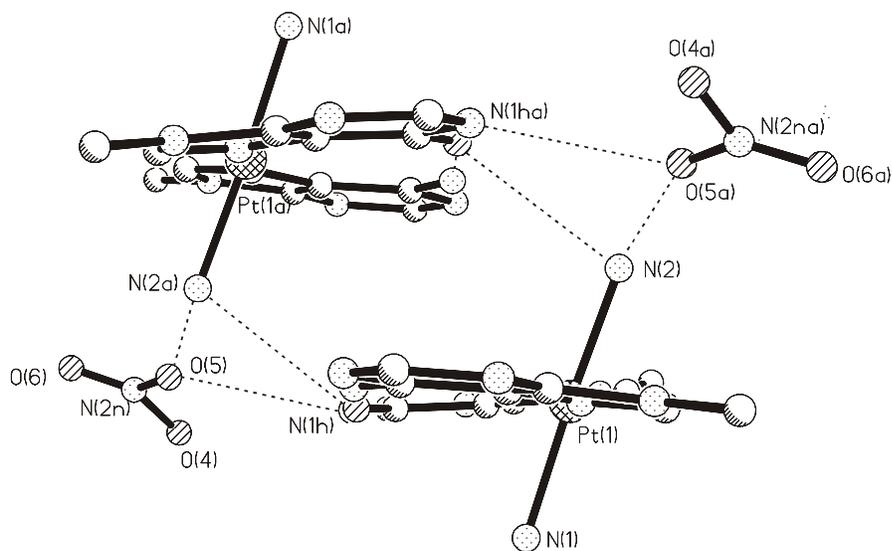


Abb. 20: Seitenansicht eines Dimers von **4** mit H-Brücken zwischen Nitrationen und den Kationen.

Tabelle 9: Kristalldaten, ausgewählte Bindungslängen [Å] bzw. –winkel [°] sowie intermolekulare Abstände [Å] von **4**.

Summenformel	C ₁₂ H ₂₁ O ₈ N ₁₃ Pt
Farbe und Aussehen	farblose rautenförmige Plättchen
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /n
Dimension der Elementarzelle	a=13.961(3) Å b=11.769(2) Å β=111.29(3)° c=14.220(3) Å
Volumen	2177.0(8) Å ³
Z	4
Molmasse	670.45 g mol ⁻¹
Dichte (ber.)	2.046 g cm ⁻¹
Absorptionskoeffizient	6.516 mm ⁻¹
F(000)	5159
R-Werte (beob. Daten)	R ₁ =0.0348 wR ₂ =0.0537

Ausgewählte Bindungsabstände [Å] –winkel [°] sowie intermolekulare Abstände [Å] in **4**

Pt(1)-N(7h)	1.997(4)	N(7h)-Pt(1)-N(7a)	179.0(2)
Pt(1)-N(7a)	2.002(4)	N(7h)-Pt(1)-N(1)	89.8(2)
Pt(1)-N(1)	2.049(4)	N(7a)-Pt(1)-N(1)	92.0(2)
Pt(1)-N(2)	2.030(4)	C(2a)-N(1a)-C(6a)	118.4(5)
		C(2h)-N(1h)-C(6h)	125.8(6)
O(6h)···N(6a)	3.092(8)		
N(1h)···O(5)	2.902(8)		
N(2)···O(5)	2.946(10)		
N(2)···O(6h)	2.963(6)		
N(1)···O(1w)	2.911(8)		
C(8h)···O(3)	2.957(7)		

3.3 Spektroskopische Untersuchung von **4**

Die Auswertung der ^1H NMR Spektren von **4** in D_2O und $\text{DMSO-}d_6$ bzw. des ^{195}Pt -NMR-Spektrums liefert keine Unterschiede zu der bereits beschriebenen Verbindung **2a**. Die chemische Verschiebung der NH_2 -A Gruppe bei $\delta = 8.60$ ppm in $\text{DMSO-}d_6$ deutet auch hier darauf hin, daß die beiden Nucleobasen in Lösung die *head-head* Anordnung einnehmen (s. auch **2.2**, S. 23).

Das IR-Spektrum von **4** zeigt eine charakteristische Bande bei 1384 cm^{-1} , die dem Nitration zugeordnet wird. Die *N7*-Platinkoordination wird an der Aufspaltung der Schwingungen zwischen 1680 und 1598 cm^{-1} (Valenz- und Deformationsschwingungen) sowie im Bereich der Ringdeformationsschwingungen bei 787 cm^{-1} , 764 cm^{-1} und 714 cm^{-1} sichtbar.

4 Vergleich der Festkörperstrukturen von **2a** und **4**

Die Auswertung der Röntgenstrukturanalysen zeigt, daß **2a** und **4** im Festkörper unterschiedliche Anordnungen einnehmen. Während **2a** ein Beispiel für ein metallmodifiziertes Basenquartett mit sechs H-Brücken darstellt, wird im Fall von **4** die Bildung eines durch Wechselwirkung mit dem Anion stabilisierten Dimers beobachtet. Nach genauer Betrachtung der Kristallpackung ist die Ursache für die unterschiedliche Festkörperstruktur vor allem beim Anion zu suchen. In **2a** ist das größere Perchlorat oberhalb des Quadrats plaziert und kann somit nur H-Brücken zum benachbarten Amminliganden ausbilden. Anders verhält sich das kleinere Nitration in **4**, das näher an die Nucleobasen kommen kann und gleichzeitig das Iminoproton von Hypoxanthin für die Selbstassoziation blockiert. In beiden Komplexen nehmen die Nucleobasen die *head-head* Anordnung ein, die durch eine intramolekulare H-Brücke zwischen Carbonylsauerstoff und Aminogruppe stabilisiert wird. Sowohl im Basenquartett **2a** als auch im Dimer **4** sind die Komplexkationen um ein Inversionszentrum angeordnet. Der Winkel am Platinzentrum (*N7*-Pt-*N7*) ist für beide Komplexe kleiner als 180° und beträgt $178.5(2)^\circ$ (**2a**) bzw. $179.0(2)^\circ$ (**4**). Auffällig in **4** ist die relativ große Abweichung der beiden Nucleobasen von der Koplanarität ($9.7(1)^\circ$) im Vergleich zu **2a** ($1.5(2)^\circ$), was die Verlängerung der intramolekularen H-Brücke $\text{O}(6\text{h})\cdots\text{N}(6\text{a})$ im Fall von **4** ($3.092(8)\text{ \AA}$) zur Folge hat (**2a** $3.016(6)\text{ \AA}$). Das fast ideal koplanare Quadrat **2a** bildet Schichten, die durch H-Brücken zu den dazwischen eingelagerten

Perchlorationen stabilisiert werden, wobei der N(ammin)-Pt-N(ammin)-Vektor mit einem Winkel von $85.3(1)^\circ$ nahezu senkrecht zur Nukleobasenebene steht. Die Betrachtung der Kristallpackung zeigt, daß keine Stapelwechselwirkungen zwischen den Purinnukleobasen vorliegen. In **4** dagegen werden innerhalb der Dimere π -stacks zwischen den Ringsystemen von 9-MeA und 9-MeHyp der jeweiligen Kationen mit einem Abstand von ca. 3.3 Å beobachtet. Die starke Neigung der Platinkoordinationsebene gegen die Ebenen durch die Nukleobasen bewirkt eine deutliche Verkleinerung der Diederwinkel: $67.1(1)^\circ$ zum 9-MeHyp bzw. $76.5(1)^\circ$ zum 9-MeA und somit eine kurze H-Brücke zum Carbonylsauerstoff des benachbarten Kations ($N(2)\cdots O(6h)$ 2.963(6) Å).

5 Zusammenfassung und Diskussion

Das Ersetzen der Modellnukleobase 9-Methylguanin durch 9-Methylhypoxanthin führt zu den röntgenographisch charakterisierten Komplexen **2a** und **4**. Das für den Adenin-Guanin-Komplex vorgeschlagene [56], aber bisher noch nicht gefundene Basenquartett, konnte für *trans*- $[(NH_3)_2Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)](ClO_4)_2$ (**2a**) im Festkörper nachgewiesen werden. *trans*- $[(NH_3)_2Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)](NO_3)_2\cdot H_2O$ (**4**) weist sehr viele Ähnlichkeiten zu *trans*- $[(NH_3)_2Pt(9-MeA-N7)(9-RGH-N7)](NO_3)_2$ (R=CH₃ oder CH₃CH₂) auf [57,75]. Das wichtigste Merkmal im Festkörper ist die gemeinsame Tendenz zur Bildung von Dimeren, die über H-Brücken zwischen dem Amminliganden eines Kations und dem Carbonylsauerstoff des anderen gebunden sind. Dabei ist die Länge dieser H-Brücken für alle drei Komplexe annähernd gleich. Die *head-head* Anordnung der Nukleobasen bleibt immer erhalten. Bei den fast identischen *N7(a)*-Pt-*N7(h(g))* Bindungswinkeln von ca. 179° wird bei **4** die längste intramolekulare H-Brücke ($O(6h(g))\cdots N(6a)$) gefunden, die durch die Verdrillung der Nukleobasen zustande kommt (Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich der Länge intramolekularer H-Brücken zwischen Carbonylsauerstoff der 6-Oxopurinnukleobasen (9-MeHyp (h), 9-RGH (g)) und der Aminogruppe von 9-MeA (a) sowie der Verdrillungswinkel [$^\circ$] zwischen den Nukleobasen am Platinzentrum.

Komplex	$O(6h(g))\cdots N(6a)$	$h(g)/a$
<i>trans</i> - $[(NH_3)_2Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)](NO_3)_2\cdot H_2O$ (4)	3.092(8) Å	9.7(1)
<i>trans</i> - $[(NH_3)_2Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](NO_3)_2\cdot H_2O$ [57]	2.911(5) Å	1.4(2)
<i>trans</i> - $[(NH_3)_2Pt(9-MeA-N7)(9-EtGH-N7)](NO_3)_2\cdot 1.5H_2O$ [75]	3.042(6) Å	0.4(2)

Der Vergleich der Daten der Röntgenstrukturanalyse aller drei in der Tabelle 10 aufgeführten Verbindungen mit **2a** deutet darauf hin, daß die Wahl des Gegenanions die Bildung eines Basenquartetts sehr stark beeinflußt. Trotz des im Hinblick auf die repulsiven sekundären elektrostatischen Wechselwirkungen ungünstigen ADAD H-Brücken A-/D-Stellen Musters erkennt sich das System selbst und kristallisiert in Form eines Netzwerkes aus metallmodifizierten Quartetts, die über H-Brücken zusammengehalten werden. Zur Zeit liegt die Festkörperstruktur eines Adenin-Guanin-Komplexes mit anderem Gegenion als Nitrat nicht vor. Im Rahmen dieser Arbeit wurde *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](ClO₄)₂ synthetisiert, um zu überprüfen, ob die Selbstassoziation ausschließlich vom Gegenion (hier Perchlorat) gesteuert wird. Leider konnten bis jetzt keine für die Röntgenstrukturanalyse geeigneten Kristalle isoliert werden.

Kapitel 2

Das metallmodifizierte Hoogsteen Basenpaar

trans-[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp-N7)]²⁺ (**5**) des Typs DDAD

1 Einführung

trans-[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp-N7)]²⁺ (**5**) stellt ein Beispiel für ein platinierteres C⁺Hyp Hoogsteen Basenpaar dar, in dem ein Proton durch die *trans*-(CH₃NH₃)₂Pt²⁺-Einheit ersetzt wurde (Abb. 21). Dieses Koordinationsmuster entspricht der häufigsten Verknüpfung von zwei Nucleobasen benachbarter DNA-Stränge, dem sogenannten *interstrand cross-link*

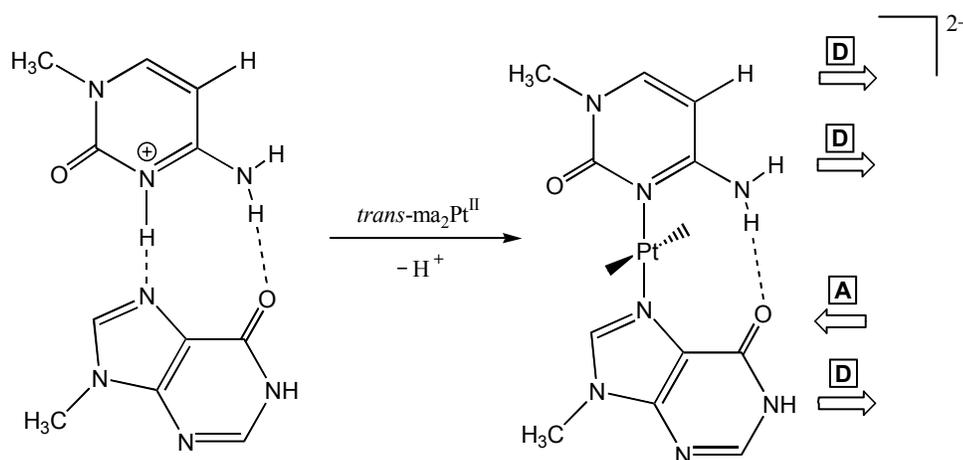


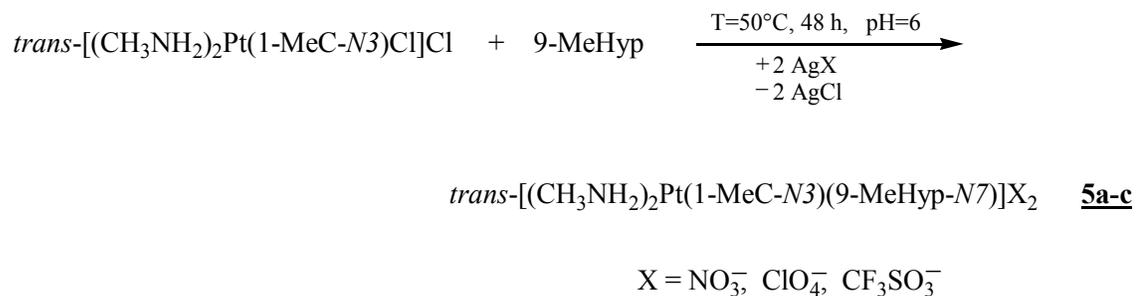
Abb. 21: Durch Ersetzen eines Protons in einem C⁺Hyp Basenpaar mit einer Platineinheit entsteht ein metallmodifiziertes Analogon des Cytosin-Guanin-Hoogsteen Basenpaares.

zwischen Guanin und Cytosin, der bei einer Reaktion von Transplatin mit der DNA-Duplex beobachtet wird [100]. Dabei entsteht im ersten Schritt (sowohl in der Umsetzung von Trans- als auch Cisplatin) ein monofunktionelles Addukt *trans*- oder *cis*-[(NH₃)₂Pt(dG-N7)Cl]⁺. Über die möglichen Produkte der weiteren Reaktion mit der komplementären Base Cytosin wird unterschiedlich berichtet [100]. Fakt ist, daß mehrere Verknüpfungen (*interstrand* oder *intrastrand*) in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren gebildet werden können. Dazu zählen die direkte Umgebung des gebundenen Monoadduktes (Anwesenheit anderer Addukte, Art und Zahl der benachbarten Nucleobasen), die Länge und Struktur der DNA sowie die experimentellen Bedingungen (Salzkonzentration, Temperatur).

Modellkomplexe des *interstrand cross-links* des Transplatins mit DNA, wie z. B. *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-}N3)(9\text{-EtGH-}N7)]^{2+}$ wurden bereits charakterisiert [101a,b]. Der Ersatz von Guanin durch die Nukleobase 9-Methylhypoxanthin (9-MeHyp) und die Modifikation der Aminliganden am Platin führt zu den drei neuen Komplexen *trans*- $[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-}N3)(9\text{-MeHyp-}N7)]X_2$ (**5a-c**), die die Reihe der bis jetzt synthetisierten Modellverbindungen erweitern [101c].

2 Darstellung und Charakterisierung von *trans*- $[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-}N3)(9\text{-MeHyp-}N7)]X_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($X=\text{NO}_3^-$ $n = 0.5$ (**5a**); $X=\text{ClO}_4^-$ $n = 0$ (**5b**); $X=\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ $n = 1$ (**5c**))

Die Komplexe **5a-c** entstehen in einer Umsetzung von *trans*- $[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-}N3)\text{Cl}]\text{Cl}$ mit der Modellnukleobase 9-MeHyp bei pH=6 (Schema 4).



Schema 4: Darstellung des metallmodifizierten Hoogsteen Basenpaares **5a-c**.

Dabei findet unter Verwendung der entsprechenden Silbersalze die Abspaltung des Chloroliganden und der Anionenaustausch statt. Im Hinblick auf den möglichen Einfluß des Anions auf die Kristallpackung im Festkörper sowie die Optimierung der Komplexlöslichkeit wurden verschiedene Gegenanionen gewählt. Es ist gelungen, im Rahmen dieser Arbeit die Verbindungen **5a** und **5b** röntgenkristallographisch zu charakterisieren.

3 Röntgenstrukturanalyse von **5a** und **5b**. Vergleich der Ergebnisse

Die Komplexe *trans*-[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeC-*N*3)(9-MeHyp-*N*7)](NO₃)₂·0.5 H₂O (**5a**) und *trans*-[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeC-*N*3)(9-MeHyp-*N*7)](ClO₄)₂ (**5b**) kristallisieren in zwei unterschiedlichen Raumgruppen: Pccn (orthorhombisch) **5a** und P2₁/n (monoklin) **5b**. Die quadratisch-planare Koordinationssphäre des Platins ist leicht verzerrt und wird durch den N7-Stickstoff und den N3-Stickstoff der Nucleobasen sowie durch die Methylamin-N-atome gebildet. Dabei liegen die Nucleobasen in einer *head-head* Konformation bezüglich der beiden Methylgruppen (N(1)-C bzw. N(9)-Hyp) vor (Abb. 22)

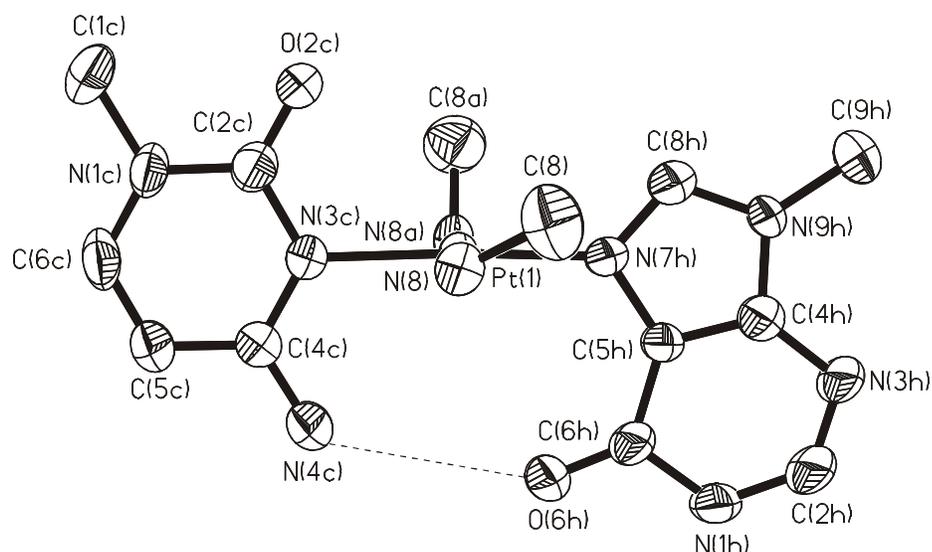


Abb. 22: Das Kation von **5a** mit Atomnummerierungsschema und der intramolekularen N(4c)···O(6h) Wasserstoffbrücke. Die Schwingungsellipsoide geben die 50%ige Aufenthaltswahrscheinlichkeit wieder.

Die Pt-N-Bindungslängen sind in beiden Komplexen normal, wenn auch im Falle von **5b** alle etwas länger im Vergleich zu **5a** (Tabelle 12). Infolge des größeren Raumbedarfs eines Metalls verursacht die Platinkoordination eine Verlängerung des Basenabstands um ca. 1.1 Å im Vergleich zum freien Hoogsteen Basenpaar (betrachtet wird hierbei der Abstand zwischen den Pt-koordinierten Ringstickstoffen N(3c) und N(7h)). Trotzdem behalten die beiden Nucleobasen ihre koplanare Anordnung bei, die durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke N(4c)···O(6h) stabilisiert wird. Die Auswertung der Röntgenstrukturanalyse zeigt, daß in **5a** diese H-Brücke wesentlich länger ist als in **5b**

(3.291(5) Å **5a**; 3.008(5) Å **5b**). Die Ursache dafür ist bei den unterschiedlichen Bindungswinkeln bzw. dem Verdrillungswinkel zwischen den Heterozyklenebenen zu suchen. Der Bindungswinkel N(7h)-Pt(1)-N(3c) wurde für **5a** zu 177.0(2)° bestimmt, beträgt in **5b** dagegen nur 172.6(1)°. Somit weicht er im ersten Komplex nur 3° von der erwarteten Linearität ab, während es in **5b** etwa 8° sind. Noch größere Differenzen werden bei dem Verdrillungswinkel zwischen den Basen beobachtet. Die Nukleobasen in **5a** bilden einen Winkel von 6.1(2)° miteinander, in **5b** beträgt er sogar 17.72(8)°. In einer aktuellen Arbeit [102] wurde sehr detailliert der Einfluß verschiedener geometrischer Parameter auf die Länge der intramolekularen Wasserstoffbrücke in Bis-Purin-Pyrimidin-Komplexen mit *trans*-a₂Pt²⁺ untersucht. Dabei wurden unter anderem die Abweichung des Winkels am Platin von 180°, der Verdrillungswinkel zwischen den Nukleobasen, sowie die Verkleinerung der Außenwinkel an den am Platin koordinierten Ringstickstoffen berücksichtigt. Es wurde eine Reihe von Komplexen dieses Typs miteinander verglichen und keine eindeutige Tendenz

Tabelle 11: Zusammenstellung der Längen der N(4c)···O(6h) H-Brücke, der Bindungswinkel und der Verdrillungswinkel in **5a** bzw. **5b**.

Komplex	5a	5b
N(4c)···O(6h)	3.291(5) Å	3.008(5) Å
N(7h)-Pt(1)-N(3c)	177.0(2)°	172.6(1)°
C / Hyp	6.1(2)°	17.72(8)°

festgestellt, sondern der einzelne Einfluß verschiedener geometrischer Faktoren aufgezeigt. Im allgemeinen führt eine Abweichung von der Linearität des Bindungswinkels zu einem kürzerem Abstand zwischen H-Donor- und Akzeptorpositionen, was im Einklang mit den Daten für **5a** und **5b** steht. Der größere Verdrillungswinkel zwischen den Basen müsste dagegen eine längere Wasserstoffbrücke verursachen. Das Gegenteil ist aber für die beiden diskutierten Komplexe zu beobachten. Daher wird dieser Faktor vernachlässigt, und der Grund für die unterschiedlich lange N(4c)···O(6h) H-Brücke einzig in der großen Abweichung von der Linearität des Bindungswinkels im Fall von **5b** gesucht.

Weiterhin wird für beide Komplexe das schon oft beobachtete Phänomen der Dimerbildung zweier Kationen unter Ausbildung von H-Brücken zwischen den Am(m)inliganden am Platin und den Carbonylsauerstoffatomen der Nukleobasen (s. **Kapitel 1**, Verbindung **4** und [102]) festgestellt. Dabei kommt es allerdings zur Ausbildung unterschiedlicher Dimere. Während bei **5a** der Hypoxanthinsauerstoff (O(6h)) in die H-Brücke involviert ist, beteiligt sich in **5b** dagegen der Cytosinsauerstoff (O(2c)) an dieser H-Brücke (die Länge ist für beide annähernd gleich) (Abb. 23).

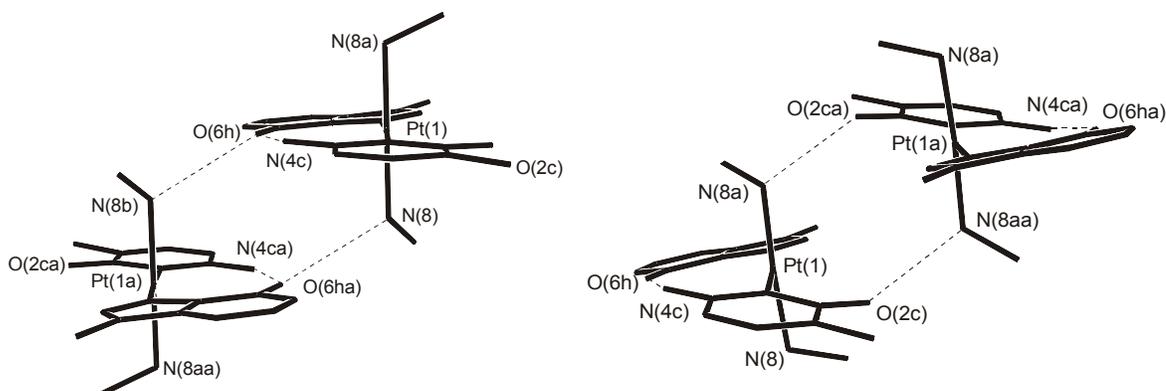


Abb. 23: Sowohl in **5a** als auch in **5b** dimerisieren zwei Kationeinheiten unter Ausbildung von je zwei intermolekularen H-Brücken zwischen Am(m)inliganden und dem Carbonylsauerstoffatom. Während in **5a** ein O(6) von Hypoxanthin in die H-Brücke involviert ist (links), ist es im Falle von **5b** ein O(2) von Cytosin (rechts).

In beiden hier beschriebenen Verbindungen sind die Kationen in zahlreiche H-Brücken mit dem Anion involviert. Es werden jeweils H-Brücken zwischen den Donor-/Akzeptorstellen der beiden Nucleobasen (Iminoproton des Hypoxanthins N(1h), Aminogruppe des Cytosins N(4c), Carbonylsauerstoffe O(6h) und O(4c)) und des Anions gebildet. Erwähnenswert sind die schwachen Wasserstoffbrücken zwischen den aromatischen Cytosinprotonen (H(5c) bzw. H(6c)) und den Nitratsauerstoffatomen (s. Tabelle 12). Außerdem wird im Komplex **5a** ein Wassermolekül gebunden, welches Wasserstoffbrücken mit Cytosinsauerstoffatomen (O(2c)) eingeht und zwischen zwei Komplexkationen plaziert ist.

In **5a** beträgt der Abstand zwischen den Nucleobasenebenen 3.2 Å, es kann jedoch nicht von Basenstapelung gesprochen werden, weil die Basen nicht überlappen. Die Verbindung **5b** dagegen zeigt eine deutliche Überlappung der Heterozyklen, mit einem Abstand von 3.11 Å.

Die Struktur von **5a** weist eine weitere Besonderheit auf. Obwohl die N3-Position von Hypoxanthin als schwacher H-Brücken Akzeptor gilt [85], kommt es im Festkörper zur Dimerisierung unter Ausbildung von zwei bei Nucleobasen selten vorkommenden C-H...N Wasserstoffbrücken (Abb. 24) (s. auch **5**, S. 45). Der Abstand zwischen dem Donor C(2h) und dem Akzeptor N(3h) beträgt 3.179(7) Å (H(2h)...N(3h) 2.393(7) Å), der Winkel am Proton C(2h)-H(2h)...N(3h) 142.2(6)°. Das zweite Kation wird aus dem ersten durch eine zweizählige Drehachse erzeugt, die parallel zur z-Achse verläuft. Die beiden Hypoxanthinliganden weichen stark von der Planarität ab, so daß ein Diederwinkel von 33.80(7)° gefunden wird (Abb. 25).

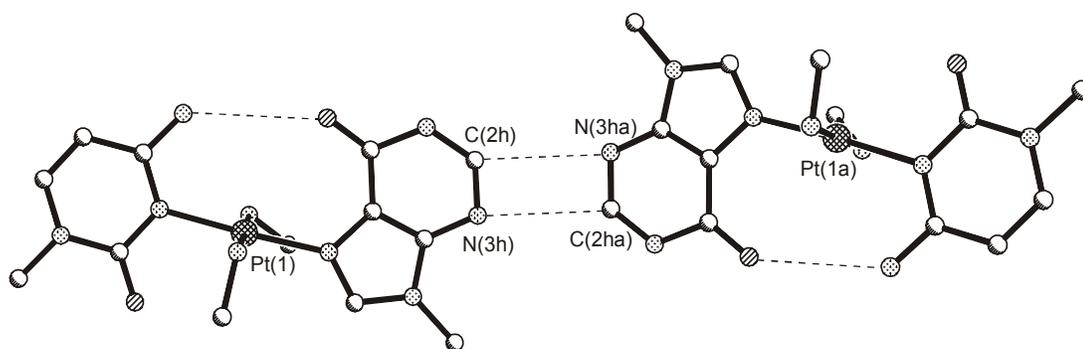


Abb. 24: Eine ungewöhnliche Basenpaarung in **5a** als Folge der Dimerisierung über zwei intermolekulare H-Brücken zwischen N(3)-Hyp und C(2)-Hyp (3.179(3) Å).

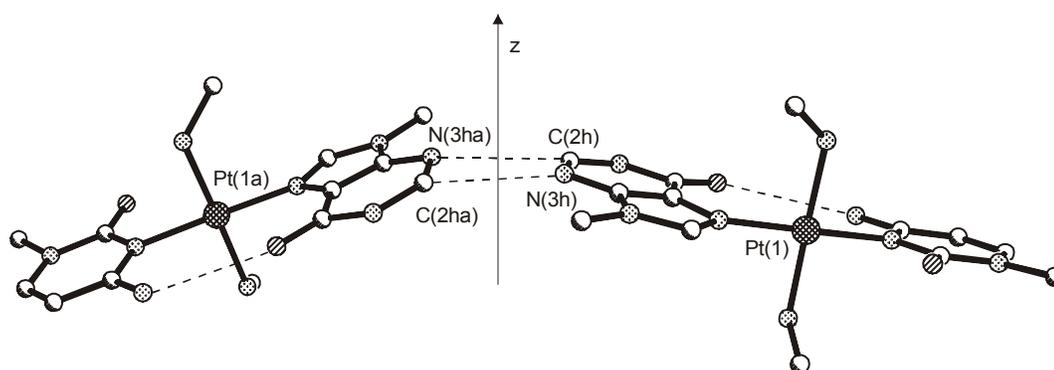


Abb. 25: Seitenansicht des Dimers in **5a** entlang der z-Achse. Das Dimer weicht von der Planarität ab, so daß ein großer Diederwinkel von $33.80(7)^\circ$ zwischen den beiden 9-MeHyp Basen erkennbar ist.

Die Tendenz zur Dimerisierung im Festkörper unter Ausbildung von Wasserstoffbrücken wurde für eine Reihe N7-platinierter Guaninkomplexe beobachtet [93,103]. Allerdings werden in diesen Komplexen die N3-Position bzw. die Aminogruppe von Guanin in die H-Brücken involviert, so daß eine in Nucleobasen weit verbreitete Art der Wechselwirkung, N-H \cdots N, auftritt. Die viel seltener beobachteten C-H \cdots N Wasserstoffbrücken, die in **5a** zur oben dargestellten Basenpaarung im Festkörper beitragen, liefern einen zusätzlichen Beweis für eine ausgeprägte Neigung von Purinbasen zur intermolekularen Dimerisierung unter Beteiligung der N3-Position.

Tabelle 12: Vergleich der Kristalldaten und ausgewählten Bindungslängen, interatomaren Abstände [Å] bzw. -winkel [°] von **5a** und **5b**.

Komplex	5a	5b
Summenformel	C ₁₃ H ₂₄ O _{8,5} N ₁₁ Pt	C ₁₃ H ₂₃ O ₁₀ N ₉ Cl ₂ Pt
Farbe und Aussehen	farblose Stäbchen	farblose Würfel
Kristallsystem	orthorhombisch	monoklin
Raumgruppe	Pccn	P2 ₁ /n
Dimension der Elementarzelle	a=17.159(3) Å b=18.304(4) Å c=14.253(3) Å	a=11.867(2) Å b=15.242(3) Å β=107.93(3)° c=13.821(3) Å
Volumen	4476.6(16)Å ³	2378.5(8) Å ³
Z	8	4
Molmasse	665.52 g mol ⁻¹	731.39 g mol ⁻¹
Dichte (ber.)	1.975 g mol ⁻¹	2.042 g cm ⁻¹
Absorptionskoeffizient	6.336 mm ⁻¹	6.192 mm ⁻¹
F(000)	2600	1424
R-Werte (beob.Daten)	R ₁ =0.0224 wR ₂ =0.0326	R ₁ =0.0255 wR ₂ =0.0495

Ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°] sowie intra- und intermolekulare Abstände [Å] von **5a** und **5b**.

	5a	5b
Pt(1)-N(7h)	1.996(4)	2.008(3)
Pt(1)-N(3c)	2.023(4)	2.023(3)
Pt(1)-N(8a)	2.034(3)	2.054(3)
Pt(1)-N(8)	2.037(3)	2.055(3)
N(7h)-Pt(1)-N(3c)	177.0(2)	172.6(1)
N(8a)-Pt(1)-N(8)	178.6(1)	176.4(1)
Ebene C/Ebene Hyp	6.1(1)	17.72(8)
Ebene Pt/ Ebene C	88.0(1)	78.38(10)
Ebene Pt/Ebene Hyp	86.4(1)	86.27(8)
N(4c)···O(6h)	3.291(5)	3.008(5)
N(8a)···O(21)/O(22)	2.895(5)	3.038(4)
N(8)···O(11)/O(14)	2.930(59)	3.133(5) / 3.257(5)
N(1h)···O(13)	2.868(5)	-----
N(1h)···O(21)	-----	3.074(5)
N(1h)···O(24)	-----	3.232(5)
N(8)···O(6h)	2.954(5)	-----
N(8a)···O(2c)	-----	2.905(3)
C(2h)···N(3h)	3.179(7)	-----
O(1w)···O(2c)	2.954(5)	-----
C(2h)···O(21)	-----	3.136(6)
N(4c)···O(23)/O(13)	2.989(6)	2.933(4)
C(5c)···O(22)/O(13)	3.285(8)	3.439(5) ^a
C(6c)···O(21)/O(14)	3.301(7) ^a	3.187(5)

^a Hier handelt es um keine oder nur sehr schwache Wasserstoffbrücken. Es soll lediglich die Existenz dieser Wechselwirkungen in beiden Komplexen verdeutlicht werden.

4 Spektroskopische Charakterisierung von

trans- $[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-N3})(9\text{-MeHyp-N7})]^{2+}$ (**5**)

4.1 Lösungsverhalten von *trans*- $[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-N3})(9\text{-MeHyp-N7})]^{2+}$ (**5**)

Das ^1H -NMR Spektrum in D_2O (pD=7.0) von **5b** zeigt ein einfaches Signalset, welches das Vorliegen von Rotameren ausschließt (Abb. 26). Im Tieffeld werden zwei Singulets

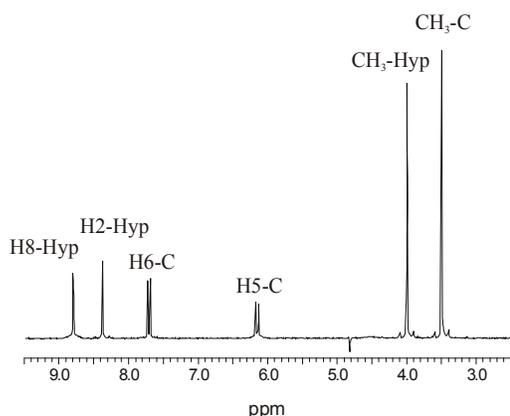


Abb. 26: Ausschnitt aus einem ^1H -NMR-Spektrum von *trans*- $[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-N3})(9\text{-MeHyp-N7})](\text{ClO}_4)_2$ (**5b**) in D_2O bei pD=7.0.

beobachtet, die dem Hypoxanthin zugeordnet werden. Infolge einer Platinkoordination erfährt das H(8) Proton ($\delta = 8.79$ ppm) einen Tieffeldshift von $\Delta\delta = 0.75$ ppm im Vergleich zur freien Base 9-MeHyp. Der elektronenziehende Effekt des Metalls wirkt sich kaum auf die Verschiebung des H(2) Protons ($\delta = 8.37$ ppm) von 9-MeHyp aus, genauso wenig auf dessen Methylgruppe ($\delta = 3.99$ ppm). Die chemische Verschiebung der zwei Dubletts des Cytosins (H(6) $\delta = 7.70$ ppm, $^3J = 7.3$ Hz; H(5) $\delta = 6.14$ ppm $^3J = 7.3$ Hz) bzw. der

Methylgruppe ($\delta = 3.48$ ppm) verzeichnet keine nennenswerte Änderung bezogen auf den Ausgangskomplex *trans*- $[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-N3})\text{Cl}]\text{Cl}$.

Die Platinkoordination an der N7-Position einer Purinnukleobase bewirkt eine Erniedrigung des pK_s -Wertes der N1-Position um etwa 1.5 log Einheiten [104,105]. Der pK_s -Wert für die Deprotonierung von N(1)H-Hyp für **5b** wurde mittels einer pD-abhängigen ^1H -NMR spektroskopischen Untersuchung bestimmt und beträgt 8.13 ± 0.03 ($\text{pK}_s(\text{D}_2\text{O})$) bzw. 7.56 ± 0.03 ($\text{pK}_s(\text{H}_2\text{O})$). Dies bedeutet eine Aziditätszunahme um 1.64 log Einheiten gegenüber der freien Nukleobase 9-MeHyp. Im Vergleich zum Komplex **2a** ist der pK_s -Wert ebenfalls niedriger (0.63 log Einheiten), was aber auf den unterschiedlichen Charakter der Am(m)inliganden am Platin zurückzuführen ist.

Die Aufnahme eines ^1H -NMR-Spektrums in einem aprotischen Lösungsmittel ermöglicht zusätzlich die Detektion des Iminoprotons von Hypoxanthin und vor allem der Aminogruppe von Cytosin. Die chemische Verschiebung der Protonenresonanzen der $\text{NH}_2\text{-C}$ Gruppe kann

Hinweise auf die Anordnung der beiden Nucleobasen in der Lösung geben. So liefert ein ^1H -NMR-Spektrum, aufgenommen in $\text{DMSO-}d_6$ ($c=10$ mmol/l), folgendes Ergebnis: neben den Signalen der nicht austauschbaren aromatischen Protonen bzw. der Alkylgruppen wird ein Singulett vom Iminoproton N(1)H-Hyp $\delta = 13.21$ ppm (ein Tieffeldshift von $\Delta\delta = 0.94$ ppm bezogen auf die freie Nucleobase 9-MeHyp), ein aufgespaltenes Signal von $\text{NH}_2\text{-C}$ ($\delta = 9.35$; 8.99 ppm) sowie jeweils ein Multiplett von $\text{RNH}_2\text{-Pt}$ ($\delta = 4.93$ bzw. 4.77 ppm) registriert.

Der starke Tieffeldshift der $\text{NH}_2\text{-C}$ Gruppe im Vergleich zur freien Base 1-MeC ($\delta = 6.93$ ppm, s, $\text{DMSO-}d_6$, gleiche Konzentration) sowie die Aufspaltung des Signals (infolge der gehinderten Rotation der Aminogruppe um die C(4c)-N(4c)-Bindung, die durch Erhöhung des Doppelbindungscharakters nach der Platinierung hervorgerufen wird) sprechen für eine Wechselwirkung mit dem Carbonylsauerstoff O(6)-Hyp. Dieses legt nahe, daß *trans*- $[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-N3})(9\text{-MeHyp-N7})]^{2+}$ auch in der Lösung die schon im Festkörper gefundene *head-head* Anordnung bezüglich der Methylgruppen (die jeweils auf der gleichen Seite der Platinebene liegen) unter Ausbildung der intramolekularen H-Brücke zwischen N(4c) und O(6h) einnimmt. Die chemische Verschiebung von $\text{NH}_2\text{-C}$ ist für alle drei Komplexe (**5a-c**) gleich.

Das aufgespaltene Signal der Aminliganden am Platin deutet ebenfalls auf inter- bzw. intramolekulare Wechselwirkungen hin. Denkbar ist eine ähnlich wie im Festkörper festgestellte Dimerisierung, verstärkt durch Wasserstoffbrücken zum anderen Kation, einem Anionmolekül oder dem Lösungsmittel.

^{195}Pt NMR-Spektroskopie: Von allen Verbindungen wurde ein ^{195}Pt -NMR-Spektrum in $\text{DMSO-}d_6$ aufgenommen. Es wird ein Singulett detektiert, dessen chemische Verschiebung -2594 ppm **5a**, -2598 ppm **5b** bzw. -2591 ppm **5c** beträgt. Dies entspricht einer N_4 -Koordination am Platinzentrum, wie sie in diesen Komplexen vorliegt.

4.2 Schwingungsspektroskopie

Aus dem IR-Spektrum können Rückschlüsse über die Koordinationsstelle des Metalls an der Nucleobase, das Gegenion sowie die Reinheit der Substanz gezogen werden. Im Ringdeformationsschwingungsbereich werden für alle Komplexe Banden bei 713, 772 und 789 cm^{-1} beobachtet und können dem N7-koordinierten Hypoxanthin zugeordnet werden. Die typischen Anionbanden werden bei 1384 cm^{-1} (NO_3^- **5a**); 1089 cm^{-1} (ClO_4^- **5b**) und

1243/1286 cm^{-1} (CF_3SO_3^- **5c**) beobachtet. Weitere intensive Valenzschwingungen um 1650-1690 cm^{-1} werden durch die Carbonylgruppen hervorgerufen.

5 Deprotonierung von $trans\text{-}[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-N3})(9\text{-MeHyp-N7})]^{2+}$ (**5**). Metallmodifiziertes Basenquartett des Typs DDAA mit einer seltenen C-H...N Wasserstoffbrücke

Die Betrachtung der Wasserstoff Donor-/Akzeptorstellen von $trans\text{-}[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-N3})(9\text{-MeHyp-N7})]^{2+}$ zeigt eine DDAD Reihenfolge, die die Bildung eines selbstkomplementären Assoziates über H-Brücken ausschließt. Eine Deprotonierung der N1-Position von Hypoxanthin führt zu einem veränderten DDAA Muster (Abb. 27). Bei einem für **5b** bestimmten $\text{p}K_s(\text{N1-Hyp})=8.13$ erfordert dieser Schritt eine Erhöhung des pH-Wertes auf 10.7, wobei dann der Komplex in einer vollständig deprotonierten Form als $trans\text{-}[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-N3})(9\text{-MeHyp}^-\text{-N7})]^+$ (**6**) vorliegen soll.

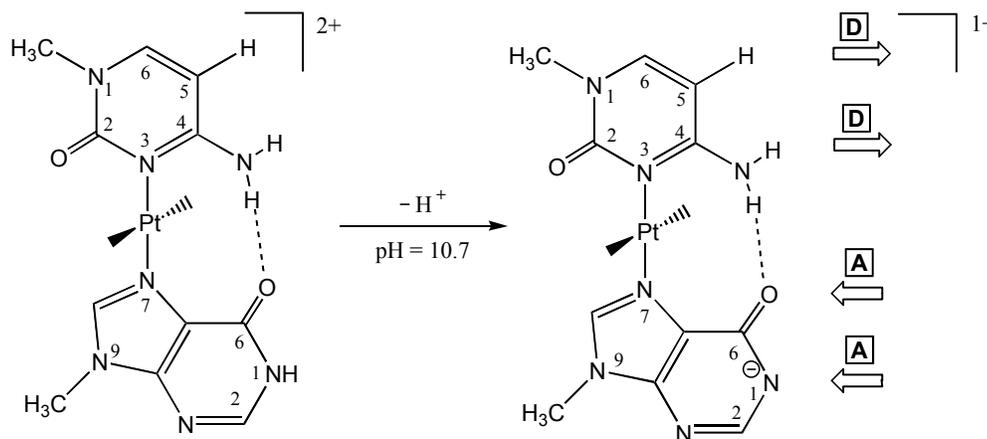


Abb. 27: Die Deprotonierung von $trans\text{-}[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-N3})(9\text{-MeHyp-N7})]^{2+}$ (**5**) bei $\text{pH}=10.7$ führt zu einem neuen selbstkomplementären Komplex $trans\text{-}[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-N3})(9\text{-MeHyp}^-\text{-N7})]^+$ (**6**) mit einer günstigen DDAA Wasserstoff-Donor-/Akzeptorstellen Reihenfolge.

Aus bereits veröffentlichten Arbeiten [74] geht hervor, daß ein ähnlicher Komplex $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-N3})(9\text{-EtG-N7})]^+$ eine Selbstassoziation sowohl in der Lösung als auch im Festkörper eingeht.

Ein mögliches Basenquartett aus **6**, gebunden über vier H-Brücken, das aus zwei deprotonierten Einheiten von **5** entstehen kann, wird in Abb. 28 gezeigt. Eine in den biologisch relevanten Prozessen seltene C-H...N Wasserstoffbrücke trägt zur Bildung dieses Assoziates bei [101c].

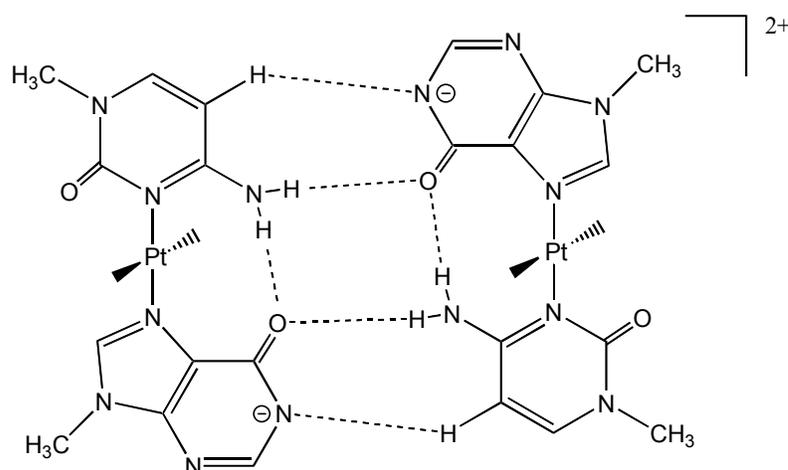


Abb. 28: Strukturvorschlag eines über vier H-Brücken gebundenen metallmodifizierten Basenquartetts aus **6**, das nach Deprotonierung der N1-Hyp-Position in **5** eine Selbstassoziation unter Ausbildung einer seltenen C-H \cdots N Wasserstoffbrücke eingehen kann.

5.1 Darstellung und spektroskopische Charakterisierung von $trans\text{-}[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-}N3)(9\text{-MeHyp}^-N7)]^+ \mathbf{6}$

Nach dem langsamen Eindunsten einer wässrigen Lösung von **5a-c**, die zuvor auf einen pH-Wert von 10.7 gebracht wurde, isoliert man jeweils einen weißen Feststoff, der als $trans\text{-}[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-}N3)(9\text{-MeHyp}^-N7)]\text{X} \cdot n \text{H}_2\text{O}$ ($\text{X} = \text{NO}_3^-$ $n = 1.5$ (**6a**); $\text{X} = \text{ClO}_4^-$ $n = 0$ (**6b**); $\text{X} = \text{CF}_3\text{SO}_3^-$ $n = 0$ (**6c**)) charakterisiert wird. Ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **6**, aufgenommen in $\text{DMSO-}d_6$ ($c=28 \text{ mmol/l}$) zeigt ein verändertes Signalset gegenüber **5**. In Folge der Deprotonierung weisen die Hypoxanthin Resonanzen aufgrund der erhöhten Elektronendichte im Heterozyklus einen starken Hochfeldshift auf, der sich vor allem bei der chemischen Verschiebung der H(8) bzw. H(2) Protonen ($\Delta\delta = -0.38$ bzw. -0.27 ppm) sowie der Methylgruppe ($\Delta\delta = -0.11 \text{ ppm}$) bemerkbar macht. Auffallend ist die deutliche Tieffeldverschiebung der Aminogruppe bzw. der H(5)-Resonanzen von Cytosin. Ähnlich wie bei **5** erscheint das $\text{NH}_2\text{-C}$ Signal aufgespalten bei $\delta = 10.42$ bzw. 9.38 ppm , was einen Shift von $\Delta\delta = 1.06$ bzw. 0.31 ppm im Vergleich zum protonierten Komplex ergibt. Im Falle von H(5)-C ist eine Änderung von $\Delta\delta = 0.44 \text{ ppm}$ zu verzeichnen.

Die Zuordnung der beiden $\text{NH}_2\text{-C}$ Signale gelingt mittels eines ^1H , $^1\text{H-ROESY}$ -Spektrums in $\text{DMSO-}d_6$, in dem ein deutlicher *cross-peak* zwischen dem H(5)-Proton und der Resonanz

bei $\delta = 9.38$ ppm beobachtet wird. Da diese Wechselwirkung nur durch räumliche Nähe hervorgerufen werden kann, handelt es sich bei dieser Cytosin-Resonanz um ein Proton, das in die *intermolekulare* Wasserstoffbrücke involviert ist ($\text{NH}_2^*\text{-C}$) (Abb. 29). Folglich ist die Resonanz bei $\delta = 10.42$ ppm dem an der *intramolekularen* Wasserstoffbrücke beteiligten Proton zuzuordnen ($\text{NH}_2\text{-C}$). Dies stimmt mit dem starken Tieffeldshift dieses Signals nach der Deprotonierung überein. Die negative Ladung im Ring verursacht eine Verstärkung der H-Akzeptor-Eigenschaften des Carbonylsauerstoffes von Hypoxanthin im Vergleich zu 5. Dadurch gewinnt die intramolekulare $\text{O}(6\text{h})\cdots\text{N}(4\text{c})$ Wasserstoffbrücke an Stärke, die in einer weit tieffeldverschobenen Resonanz deutlich wird.

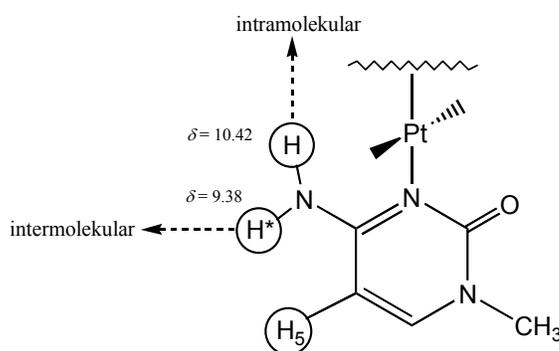


Abb. 29: Die Zuordnung der beiden $\text{NH}_2\text{-C}$ Resonanzen erfolgt mittels 2D-NMR-Spektroskopie. Die im Raum benachbarten Protonen $\text{H}(5)$ und $\text{NH}_2^*\text{-C}$ wechselwirken miteinander, so daß ein *cross-peak* entsteht.

5.2 Konzentrationsabhängige ^1H -NMR spektroskopische Untersuchung der Selbstassoziation von $\text{trans}-[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-N3})(9\text{-MeHyp}^- \text{-N7})]^+$ (6) in $\text{DMSO-}d_6$

Die Analyse eines ^1H -NMR-Spektrums von 6 in $\text{DMSO-}d_6$ erlaubt die Annahme, daß der Komplex in der Lösung dimerisiert. Dafür sprechen die tieffeldverschobenen Signale der Aminogruppe von Cytosin und vor allem die chemische Verschiebung der $\text{H}(5)\text{-C}$ Resonanz. Aus dem Verlauf einer konzentrationsabhängigen ^1H -NMR Meßreihe können Rückschlüsse über die Struktur gezogen werden (z.B. Hinweise auf vorliegende Wasserstoffbrücken). Im Rahmen dieser Arbeit wurden Verdünnungsexperimente in $\text{DMSO-}d_6$ durchgeführt. Eine Zusammenstellung der konzentrationsabhängigen ^1H -NMR-Spektren von 6a gibt die Abb. 30 wieder.

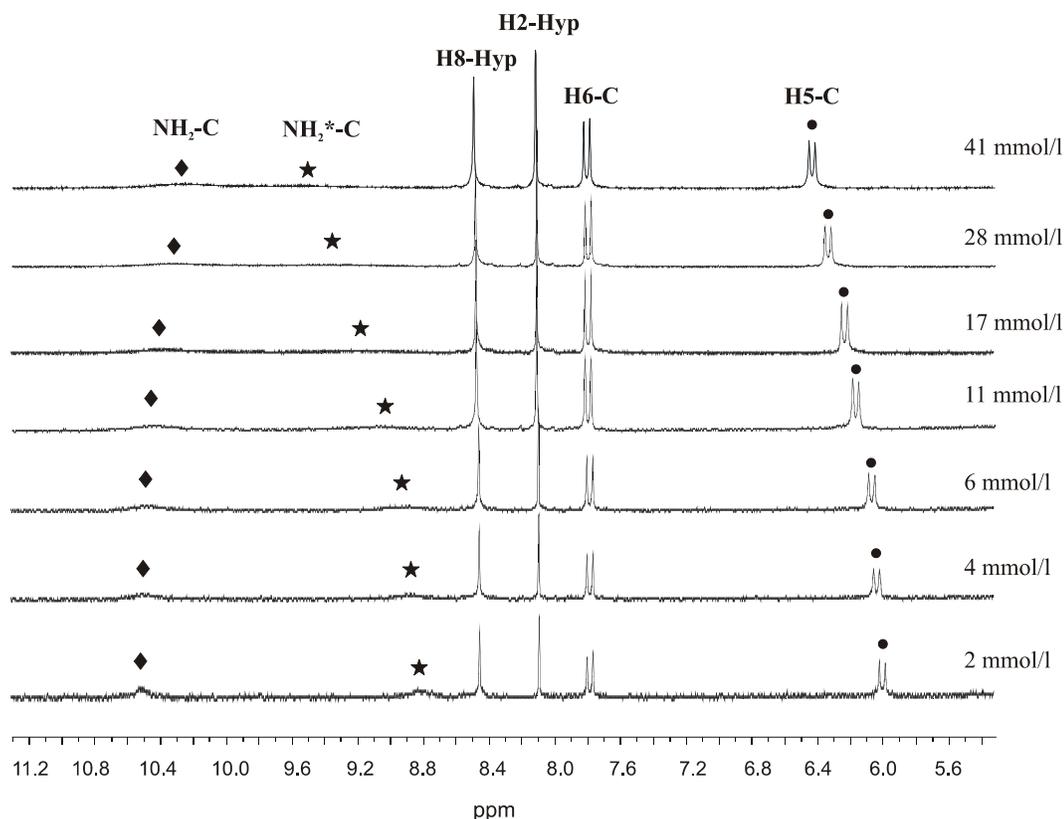


Abb. 30: Ausschnitt aus der Konzentrationsabhängigkeit der ¹H-NMR-Spektren von **6a** in DMSO-*d*₆ im Bereich zwischen 41 bis 2 mmol/l.

Die Untersuchung bestätigt die Konzentrationsabhängigkeit der H(5)-C Resonanz, die im Bereich von 41 mmol/l bis 2 mmol/l zum Hochfeld um $\Delta\delta = -0.44$ ppm verschoben wird. Der gleiche Effekt wird auch für die NH₂*-C Resonanz beobachtet ($\Delta\delta = -0.66$ ppm). In diesem Fall werden erst mit steigender Verdünnung deutliche Signale registriert. Auf Grund der starken Verbreiterung bzw. Überlappungen der beiden NH₂-C Signale bei höheren Konzentrationen ist die Bestimmung der exakten Werte nicht möglich. Das zweite NH₂-C Signal erfährt eine Tieffeldverschiebung ($\Delta\delta = 0.24$ ppm). Die chemische Verschiebung aller übrigen Resonanzen wird während des Experimentes nicht beeinflusst.

Die konzentrationsabhängige Verschiebung der Signale zum Hochfeld während eines Verdünnungsexperimentes in einem aprotischen Lösungsmittel ist ein Indiz für das Vorliegen intermolekularer Wasserstoffbrücken. Der Tieffeldshift des NH₂-C Signals kann mit der zunehmenden Stärke der intramolekularen H-Brücke während der immer kleiner werdenden Konzentration erklärt werden.

Die Konzentrationsabhängigkeit der H(5)- bzw. NH₂-C Signale wird bei allen für **6a-c** durchgeführten Experimenten beobachtet, und beweist das Vorliegen des in Abb. 28

vorgeschlagenen Basenquartetts mit sechs Wasserstoffbrücken aus zwei Kationen von **6** in DMSO- d_6 .

5.3 ^1H , ^1H -ROESY-Spektrum von **6c** in DMF- d_7

Mittels der zweidimensionalen ^1H -NMR-Spektroskopie gelingt es, Hinweise auf die räumliche Anordnung der Komplexe zu erhalten. So erlauben die NOESY- oder ROESY-Spektren *cross-peaks* zwischen den im Raum benachbarten Protonen zu detektieren, die nicht über eine Bindung geknüpft werden müssen. Bei dieser Methode übt vor allem der Abstand und die Ausrichtung der Protonen sowie die Mischzeit (Zeit, in der Protonen miteinander wechselwirken können) einen Einfluß auf die Stärke der Kopplungen aus. Die Intensität der *cross-peaks* ermöglicht eine Bestimmung des Abstandes zwischen den Protonen. Für

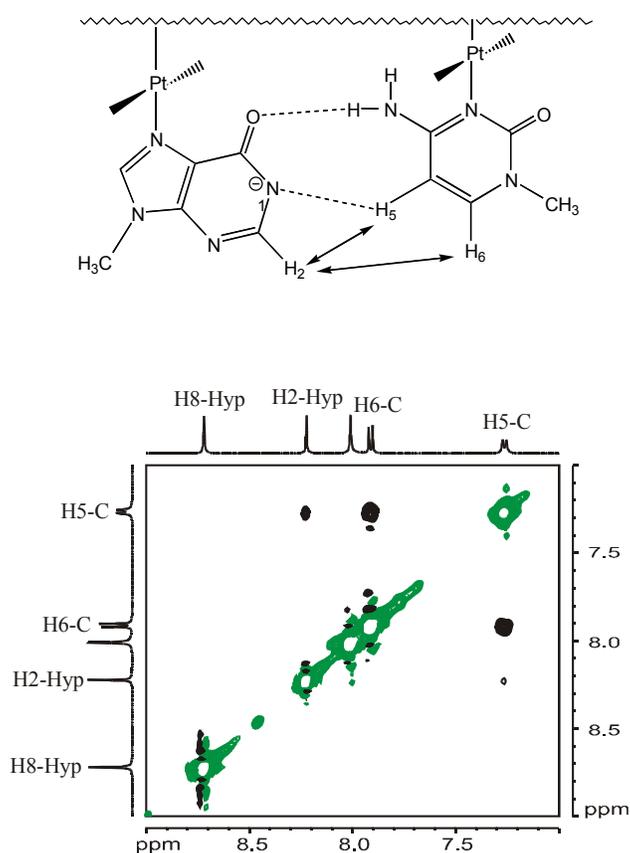


Abb. 31: Ausschnitt aus einem ^1H , ^1H -ROESY-Spektrum von **6c** ($c=35$ mmol/l) in DMF- d_7 (unten). Ein *cross-peak* zwischen dem H(5) Proton von Cytosin und dem H(2) Proton von Hypoxanthin kann nur dann entstehen, wenn die beiden Protonen sich in direkter Nachbarschaft befinden und miteinander wechselwirken (oben).

Brücke involvierten Proton von $\text{NH}_2\text{-C}$ (nicht abgebildet). Die eindimensionale NMR-

Messungen der Moleküle mit einer molekularen Masse zwischen 1000 und 2000 Da werden ^1H , ^1H -ROESY Experimente durchgeführt, in denen zwischen den *cross-peaks* mit positiver Phase (hervorgerufen durch Kopplungen durch den Raum) und negativer Phase (Austauschpeaks, z. B. Protonen des Komplexes mit dem Lösungsmittelprotonen) unterschieden wird.

Das ^1H , ^1H -ROESY-Spektrum von **6c** in DMF- d_7 $c=35$ mmol/l (Mischzeit 300 ms, RT) (Abb. 31) zeigt neben den erwarteten *cross-peaks* zwischen den H(5) und H(6) Dubletts von 1-MeC deutliche *cross-peaks* zwischen H(5)-C und H(2)-Hyp (nicht an der Ausbildung der H-Brücke beteiligt) bzw. H(5)-C und dem in die inter-molekulare H-

Spektroskopie und vor allem die konzentrationsabhängigen Messungen liefern Hinweise auf die Assoziation von **6** in der Lösung zum Basenquartett. Das zweidimensionale Spektrum ist indirekt ein zusätzlicher Nachweis der Dimerisierung. Wie in dem Schema (Abb. 31 oben) dargestellt, ist die Kopplung zwischen den H(5)-C bzw. H(2)-Hyp Protonen nur dann möglich, wenn beide Kationen sich in einer räumlichen Nähe befinden. Außerdem werden in dem Spektrum zwei Signale der Aminliganden am Platin detektiert, was auf eine gehinderte Pt-N(amin) Rotation hindeutet und welche durch ein Assoziat aus zwei Kationen hervorgerufen wird.

Das Experiment wurde mit gleichem Ergebnis in DMSO-*d*₆ (**6a-c**) durchgeführt, wenn auch die geringere Löslichkeit die Intensität der *cross-peaks* negativ beeinflusst.

5.4 ESI-Massenspektrometrie von **6**

Neben den traditionellen spektroskopischen Methoden wie Circular dichroismus (CD), der Fluoreszenz-, Infrarot- (IR), Ultraviolet- (UV) und NMR-Spektroskopie sowie der Röntgenstrukturanalyse (X-ray), die eine Untersuchung von Biomolekülen ermöglichen, läßt die Massenspektrometrie mit ESI-MS (*Electrospray Ionisation* Massenspektrometrie) eine Charakterisierung spezifischer nicht kovalenter Wechselwirkungen zu. Mit Hilfe von ESI-MS gelang bis jetzt die Struktur- und Funktionsaufklärung supramolekularer Komplexe wie synthetischer Helicate, Catenane sowie von Wirt-Gast-Komplexen als Modellsysteme für natürliche Selbsterkennungsprozesse. In der letzten Zeit wird diese Methode sehr effektiv zur Analyse der Wechselwirkungen von Proteinen mit Metallen, Peptiden, Oligonukleotiden oder anderen Proteinen eingesetzt [106]. Die Tatsache, daß ESI-MS ein Arbeiten mit wäßrigen Lösungen unter nahezu physiologischen Bedingungen zuläßt, erhöht die Attraktivität dieser Methode.

Bei ESI-MS handelt es sich um ein besonders schonendes Ionisationsverfahren, das die Identifizierung von Molekülfragmenten in Form von vielfach geladenen Makroionen aus homogener Lösung mit einer für die Lösungsstruktur charakteristischen Ladungsverteilung erlaubt.

Das Massenspektrum von **6b** in DMSO wird in Abb. 32 dargestellt. Mit der größten Intensität wird der Molekülpeak $m/z=530.9$ registriert. Die relevanten Peaks der dimeren Spezies erscheinen bei $m/z=1061.2$ bzw. bei $m/z=1083.2$ und werden dem Dimer und dem Na⁺-Addukt zugeordnet. Die Peakverteilung in der für Platin(II)-Komplexe typischen

Glockenform stimmt mit dem theoretisch berechneten Isotopenverhältnis überein. Das Perchlorat- bzw. NaClO_4 -Addukt ($m/z=1163.1$ bzw. 1182.0) wird mit geringerer Intensität registriert.

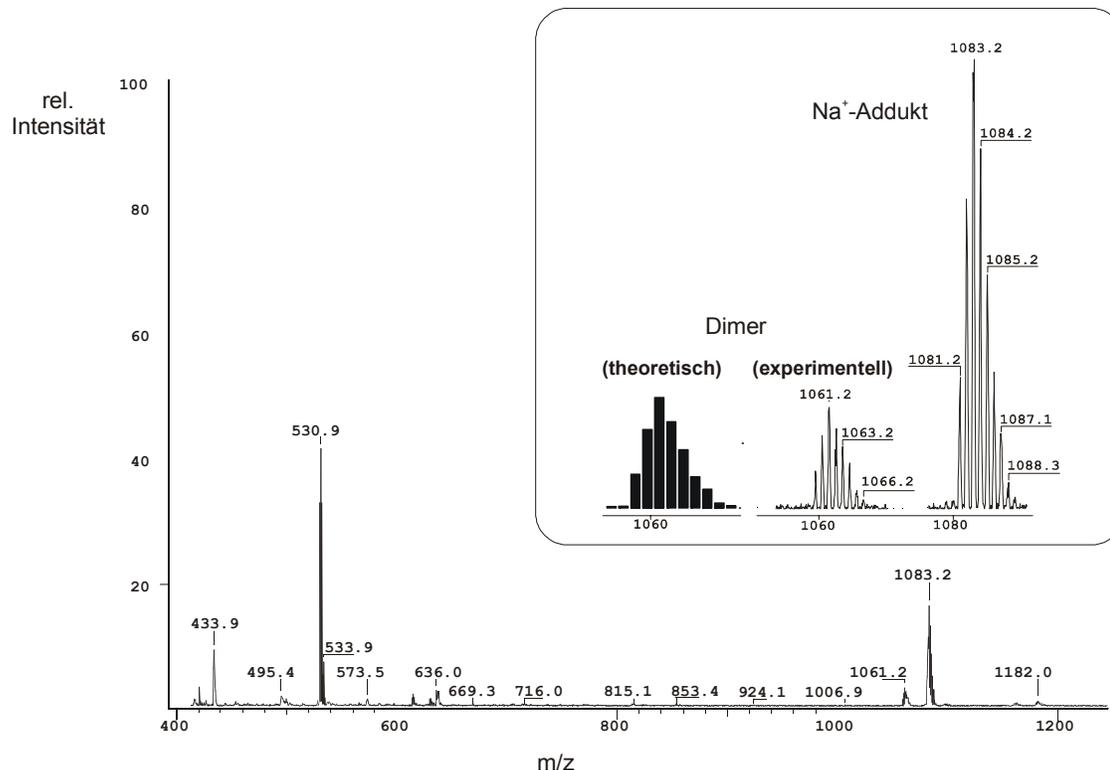


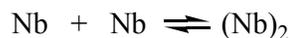
Abb. 32: ESI-MS-Spektrum von **6b** in DMSO ($c=0.5$ mmol/l). Die Ausschnittsvergrößerung zeigt die Molekülpeaks des Dimers im Vergleich zu dem theoretisch berechneten Isotopenverhältnis des Diplatinkomplexes bzw. des Na^+ -Adduktes.

Die Untersuchung wurde für alle Komplexe mit dem gleichen Ergebnis durchgeführt. Die Proben wurden sowohl in DMSO als auch in Methanol vorbereitet und gemessen.

5.5 Bestimmung der Assoziationskonstante von **6**

Der von Sigel und Metzger untersuchte Komplex $\text{trans}-(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-N3})(9\text{-EtG-N7})^+$ zeigt eine ausgeprägte Tendenz zur Selbstassoziation, die sich mit einer großen, im aprotischen Lösungsmittel $\text{DMSO-}d_6$ bestimmten Stabilitätskonstante von 44 mol^{-1} ausdrückt [74]. Dieser Wert ist beispielsweise zehnfach größer als der für die Assoziation eines $\text{d}(\text{Guo})\text{-d}(\text{Cyd})$ Watson-Crick Basenpaares [107]. Es ist von besonderem Interesse zu überprüfen, inwieweit diese Ergebnisse mit Werten für den Komplex **6** übereinstimmen. Die

Stabilitätskonstante wird hier ebenfalls auf der Basis der konzentrationsabhängigen Änderung der chemischen Verschiebung der in die intermolekularen H-Brücken involvierten Protonen ermittelt. Grundlage für die Berechnung ist das Massenwirkungsgesetz, das für das im Falle von **6** (Nb) zu betrachtende Dimerisierungsgleichgewicht:



folgendermaßen lautet:

$$K_{\text{ass}} = \frac{[(\text{Nb})_2]}{[\text{Nb}]^2} \quad \text{mit} \quad [\text{Nb}]_0 = [\text{Nb}] + 2 [(\text{Nb})_2]$$

Die Konzentration der vorliegenden Spezies wird auf der Basis der beobachteten chemischen Verschiebung im Konzentrationsabhängigkeitsexperiment bestimmt. Mit dem *Newton-Gauss non-linear least squares* Kurvenanpassungsverfahren wird für die an intermolekularen H-Brücken beteiligten Protonen die Assoziationskonstante nach folgender Gleichung berechnet [108].

$$\delta_{\text{obs}} = \delta_{\text{D}} + (\delta_{\text{D}} - \delta_{\text{o}}) \frac{1 - \sqrt{8K_{\text{D}}[\text{Nb}] + 1}}{4K_{\text{D}}[\text{Nb}]}$$

Während δ_{obs} der beobachteten chemischen Verschiebung verschiedener Konzentrationen [Nb] Komplex **6** entspricht, ist δ_{o} dagegen die chemische Verschiebung der Protonen bei unendlicher Verdünnung (es liegt ausschließlich monomere Spezies vor) und δ_{D} die des Dimers. Bei den für die Rechnung relevanten Protonen handelt es sich hier um H(5)-C bzw. NH₂*-C. Wie bereits in **5.2** beschrieben, wurden bei hohen Konzentrationen verbreiterte oder überlagerte Signale für NH₂-C beobachtet, die die exakte Bestimmung der chemischen Verschiebung erschwerten. Abb. 33 zeigt die Konzentrationsabhängigkeit der aromatischen Protonen von **6c** in DMSO-*d*₆. Im Bereich zwischen 77 und 5 mmol/l wird eine Konzentrationsabhängigkeit der NH₂*, und H(5) Resonanzen festgestellt. Mit zunehmender Verdünnung wandern die Signale zum Hochfeld, so daß ein Shift von $\Delta\delta = -0.98$ ppm (NH₂*-C) und $\Delta\delta = -0.65$ ppm (H(5)-C) bestimmt wird. Gleichzeitig erfährt das zweite Cytosin-Signal (NH₂-C) einen Tieffeldshift von $\Delta\delta = 0.25$ ppm. Alle weiteren Signale unterliegen während der Verdünnungsreihe keiner nennenswerten Änderung der chemischen Verschiebung.

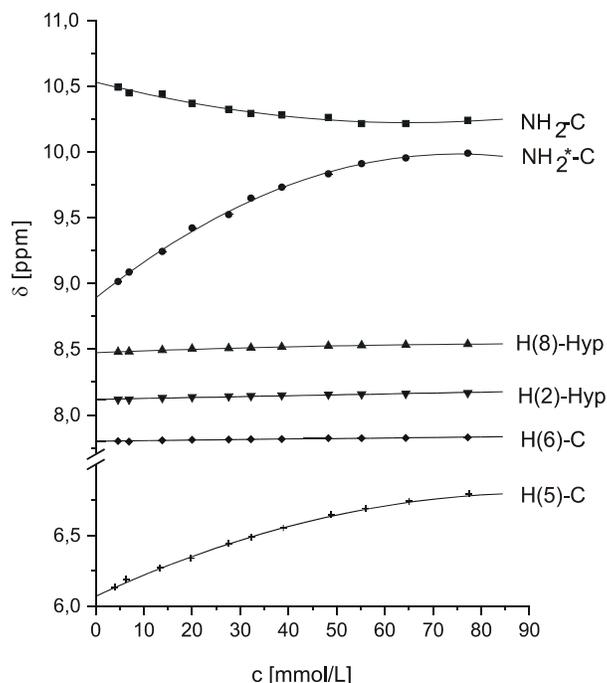


Abb. 33: Konzentrationsabhängigkeit der chemischen Verschiebung der aromatischen Protonen sowie der NH₂*-C und NH₂-C Protonen von **6c** in DMSO-*d*₆ im Bereich zwischen 77 mmol/l und 5 mmol/l.

kleiner als die für den ähnlichen Komplex *trans*-[(NH₃)₂Pt(1-MeC-N3)(9-EtG-N7)]⁺. Da es sich hier um ähnliche Systeme und die gleiche Berechnungsmethode handelt, ist die Erklärung zum einen in den unterschiedlichen Meßbedingungen zu suchen. So wurden beispielsweise bei der Bestimmung der K_{ass} für den Cytosin-Guanin-Komplex viel höhere Konzentrationen erzielt (bis 85 mmol/l). Desweiteren konnte auch das in die Ausbildung der intermolekularen H-Brücke involvierte NH₂-C Signal in die Berechnung einbezogen werden. Zweitens ist es zu klären, ob die N(2)H₂-Gruppe von Guanin im Vergleich zum H(2) von Hypoxanthin einen entscheidenden Einfluß auf die Größe der Assoziationskonstante hat. Ein wichtiger Aspekt sind dabei die Wasserstoff-Donoreigenschaften der Aminogruppe, die die Ausbildung von zusätzlichen, struktur-stabilisierenden H-Brücken ermöglichen. Denkbar ist beispielsweise Verknüpfung der Basenquartetts miteinander über N(2)H und N(3) zu langen Assoziaten, die im Falle von Hypoxanthin eine deutlich schwächere C(2)-H...N Wasserstoffbrücke bedeutet. Ferner können Wechselwirkungen mit Anion- oder Lösungsmittelmolekülen den K_{ass} -Wert beeinflussen.

Die exakte Bestimmung der Assoziationskonstante wird von zwei Faktoren beeinträchtigt: die starke Verbreiterung oder Überlagerung der beiden NH₂-C Signale bei höheren Konzentrationen erlaubt nicht, exakte Werte für die chemische Verschiebung zu bestimmen. Zusätzlich gelang es nicht, trotz Variation des Gegenions, die Löslichkeit so zu verbessern, daß höhere Konzentrationen erzielt werden konnten (maximal $c=77$ mmol/l für **6c**). Deshalb konnten aussagekräftige Werte nur für das H(5)-Proton berechnet werden. Die

Assoziationskonstante beträgt für **6** $8.62 \pm 0.62 \text{ mol}^{-1}$ und ist somit viel

6 Zusammenfassung und Diskussion

Das metallmodifizierte Hoogsteen Basenpaar *trans*- $[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-}N3)(9\text{-MeHyp-}N7)]^{2+}$ (**5a-c**) ist eine Modellverbindung des Produktes aus einer Reaktion von Transplatin mit der DNA. Im Gegensatz zu den bereits synthetisierten Cytosin-Guanin-Komplexen wurden in **5** die Aminliganden am Platin modifiziert und das Gegenion variiert. Dies führte zur vollständigen Charakterisierung von **5a** bzw. **5b**, die eine Reihe interessante Details offenbaren. Beide Komplexe zeigen sowohl im Festkörper als auch in der Lösung eine *head-head* Anordnung, die durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke stabilisiert wird, bedingt aber durch Unterschiede in den Bindungslängen und -winkeln unterschiedlich lang ist.

Die Verbindungen **5a-b** ergänzen eine Reihe platinierter Pyrimidin(Purin)-Purin-Komplexe, deren Kationen im Festkörper eine ausgeprägte Tendenz zur Dimerisierung unter Beteiligung von H-Brücken zwischen Am(m)inliganden am Platin und den Carbonylsauerstoffatomen der Nucleobase zeigen. Außerdem entsteht in **5a** im Festkörper eine ungewöhnliche Basenpaarung als Folge der Dimerisierung über zwei $\text{N}(3\text{h})\cdots\text{C}(2\text{h})$ H-Brücken. Es handelt sich hierbei um eine bei Nucleobasen selten vorkommende $\text{C-H}\cdots\text{N}$ Wasserstoffbrücke mit einem Abstand von 3.18 Å ($\text{H}\cdots\text{N}$ 2.39 Å) und einem Winkel von 142.2(6)°.

Nach der Deprotonierung der $\text{N}(1)\text{H-Hyp}$ Position entsteht *trans*- $[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-}N3)(9\text{-MeHyp}^-N7)]^+$ (**6**), das eine günstige DDAA Donor-/Akzeptor-Reihenfolge aufweist und selbstkomplementär ist. Das in Abb. 28 vorgeschlagene Basenquartett konnte in Lösung mittels konzentrationsabhängiger NMR-Messungen, zweidimensionaler $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie sowie ESI-MS nachgewiesen werden. Die Assoziationskonstante ist zu $8.62 \pm 0.62 \text{ mol}^{-1}$ bestimmt worden und ergibt somit einen deutlich kleineren Wert im Vergleich zu *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(1\text{-MeC-}N3)(9\text{-EtG-}N7)]^+$. Die Bildung eines Dimers wird durch eine Wasserstoffbrücke zwischen $\text{H}(5)\text{-C}$ und deprotoniertem $\text{N}(1)\text{-Hyp}$ ermöglicht. Derartige Wasserstoffbrücken werden nicht oft bei Nucleobasen beobachtet. Es handelt sich um eine schwache Wechselwirkung, die allgemein in der Literatur vor allem unter Beteiligung von Kohlenstoff als Wasserstoffdonor und Sauerstoff als Akzeptor beschrieben bzw. diskutiert wird [109]. Solche Bindungen spielen beispielsweise in Nucleinsäuren eine Rolle und tragen zur Stabilisierung enger Kontakte zwischen zwei Helices oder dem DNA-Rückgrat und der Nucleobase bei, an der hauptsächlich der Zucker- bzw. Phosphatsauerstoff beteiligt ist [110]. Ein weiteres Beispiel für eine $\text{C-H}\cdots\text{O}$ Wasserstoffbrücke zwischen dem Nucleinsäurerückgrat liefert die Struktur der mit Cisplatin umgesetzten DNA [111]. Den C^α -

$\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ Wasserstoffbrücken in Proteinen wird eine ebenfalls bedeutsame Rolle bei der Stabilisierung sowohl der α -Helix also auch der β -Faltblattstruktur zugeschrieben [112]. Außer in biologischen Systemen werden $\text{C}-\text{H}\cdots\text{A}$ ($\text{A} = \text{O}, \text{N}, \text{S}, \text{F}, \text{Cl}, \pi$) Wechselwirkungen auch in der metallorganischen Chemie beobachtet. So konnte in der Kristallpackung von einem *bis*-(2,2'-Dipyridylamino)-Cobalt(II)-Komplex ein sehr kurzer, strukturstabilisierender $\text{C}-\text{H}\cdots\text{N}$ Abstand von 3.41 Å ($\text{H}\cdots\text{N}$ 2.44 Å) mit einem Winkel von 177(2)° nachgewiesen werden, der die Bezeichnung als Wasserstoffbrücke erlaubt [113].

Kapitel 3

Umsetzung von $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeA-N7})(9\text{-MeHyp-N7})]^{2+}$ mit Ag^+ .

Eine polymere Helix **7** und ein metallmodifiziertes Nukleobasenquartett **8**

1 Einführung

Die Vielseitigkeit der Form und Anordnung, die für Nucleinsäuren in der Natur vorgefunden wird, reicht von der helicalen DNA bis zu den beispielsweise in tRNA vorkommenden Basentripeln, Schleifen oder Haarnadeln [114]. Die Existenz noch größerer Aggregate wie Nucleobasenquartetts wurde in der viersträngigen DNA oder RNA bewiesen [70,115,116]. Nicht selten wird hierbei den Metallionen (z. B. Alkali- oder Erdalkalimetallen) eine strukturstabilisierende Funktion zugeschrieben [117]. In den Telomeren werden

Guaninquartetts, in denen die Nucleobasen über acht Wasserstoffbrücken assoziieren (Abb. 9), von K^+ oder Na^+ stabilisiert [70,117]. Unter Metalleinfluß läßt sich diese bis vor kurzem größte bekannte DNA-Quadruplexstruktur um eine Nucleobase erweitern, so daß eine mit Cs^+ stabilisierte DNA-Pentaplexstruktur aus fünf Isoguanin-Einheiten entsteht [118].

Platinmodifizierte Purinbasenpaare eignen sich hervorragend als Bausteine in der molekularen Architektur [82,83,119], deren Ziel unter anderem die Nachbildung der biologischen Systeme ist. Durch Auswahl der Synthesestrategie läßt sich die Darstellung von verschiedenen Modellnucleobasenquartetts mit vier Purinbasen und vier linear verbrückenden Metall-einheiten steuern (Abb 34). So wird ein Quadrat gebildet, wenn das Metall alternierend an die N1,N7 Positionen koordiniert (Abb. 34a). Verknüpft dagegen die Metalleinheit über die N1-Positionen zweier bereits an den N7-Positionen platinierter Basenpaare, so entsteht ein Rechteck (Abb. 34b). Vor kurzem zeigte Lüth, daß die Verbrückung von zwei $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-$

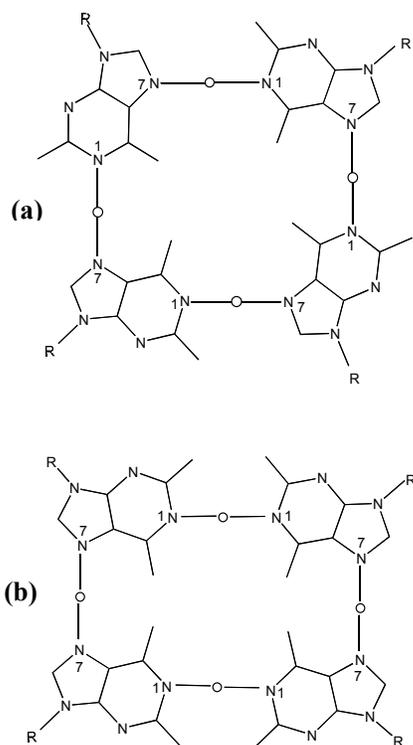


Abb. 34: Metallmodifizierte Basenquartetts unterschiedlicher Geometrie: Verknüpfung über $N1/N7$ führt zum molekularen Quadrat (a), Koordination von zwei an $N7$ bereits platinierter Basenpaaren über $N1$ -Positionen liefert ein Rechteck (b).

MeA-*N7*)(9-MeGH-*N7*)]²⁺ Kationen via N1-Position von 9-MeA durch *trans*-a₂Pt²⁺ (a=NH₃ oder CH₃NH₂) zur Bildung eines trinuklearen U-förmigen Kations führt. Dieses bildet mit Hg²⁺ ein geschlossenes molekulares Rechteck [41]. Im Gegensatz zu natürlichen Nucleobasenquartetts behalten die künstlichen, aus Nucleobasen und *trans*-a₂Pt^{II}-Einheit bestehenden, in vielen Fällen aufgrund ihrer chemischen Inertheit in Lösung ihre Festkörperstruktur auch in der Lösung bei.

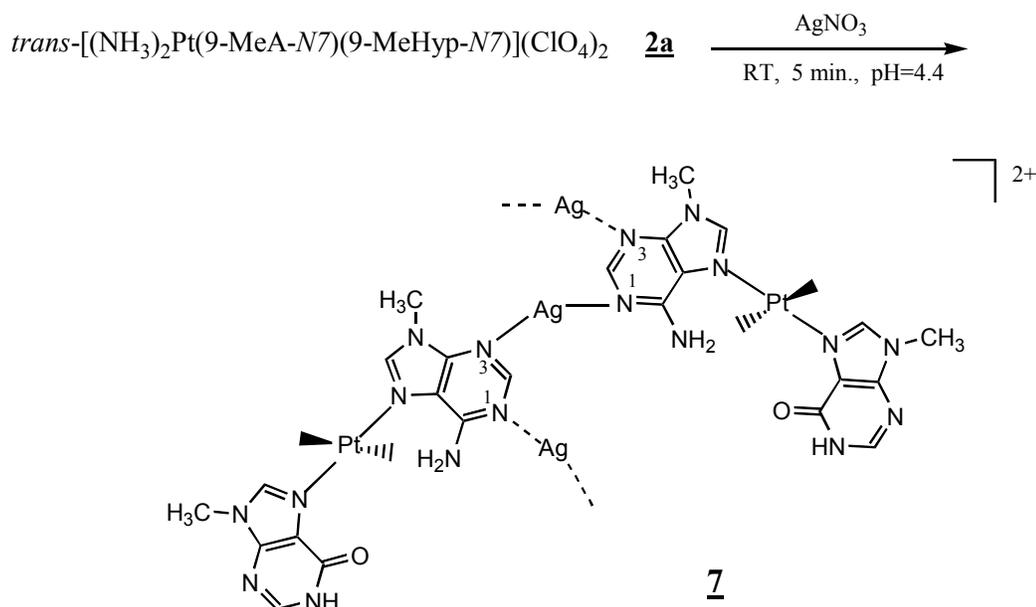
Das platinmodifizierte Basenpaar *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-*N7*)(9-MeHyp-*N7*)]²⁺ verfügt ähnlich wie *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-*N7*)(9-MeGH-*N7*)]²⁺ über weitere potentielle Metallkoordinationsstellen. Dabei handelt es sich beim 9-MeA-Liganden um die beiden endozyklischen Stickstoffatome N1 und N3 sowie um den N6-Stickstoff der exozyklischen Aminogruppe. Im Falle des 9-MeHyp-Liganden kann ein Metallangriff an der N1-Position erfolgen, vorausgesetzt es findet zuvor eine Deprotonierung statt, an der N3-Position oder an dem Carbonylsauerstoff. An welcher Position der Nucleobase eine Metallkoordination stattfindet, hängt von mehreren Faktoren ab. So beeinflussen die Basizität des Donoratoms, der pH-Wert der Reaktionslösung, der Charakter des Metalls sowie die sterischen Parameter das Ziel des Metallangriffs. Dies trifft besonders auf das Koordinationsverhalten von Silber gegenüber stickstoffhaltigen Liganden zu, weil Silber keine Präferenz für eine bestimmte Koordinationsgeometrie aufweist. Hierbei spielen zusätzlich die Wahl des Anions und des Lösungsmittels [120] aber auch das Ag/Ligandverhältnis [121] eine Rolle.

Im folgenden Kapitel wird das Ergebnis einer Umsetzung von **2a** bzw. **4** mit Silbernitrat vorgestellt, die zu zwei völlig unterschiedlichen Komplexen führt: einer helicalen Verbindung **7** mit [Ag-N-C-N]_∞ Rückgrat [55] und einem Basenquartett mit vier Metalleinheiten **8** [122]. In beiden Verbindungen fungieren die Modellnucleobasen als dreizählige Liganden: 9-MeA (**7**) bzw. 9-MeHyp (**8**).

2 Die polymere 2₁ Helix

trans-[{(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)}Ag(NO₃)(H₂O)](ClO₄)(NO₃) (**7**)

Ausgehend von *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)](ClO₄)₂ **2a** wurde nach einer Reaktion mit AgNO₃ ein eindimensionales Polymer *trans*-[{(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)}Ag(NO₃)(H₂O)](ClO₄)(NO₃) (**7**) isoliert (Schema 5).



Schema 5: Reaktion zur Darstellung der polymeren Helix **7**.

Die Silberkoordination findet in **7** ausschließlich am Adenin statt. Das Metall verknüpft die beiden Kationen über die N1 und N3-Position, so daß eine nicht lineare, N(1a)-Ag(1)-N(3aa) Bindung entsteht (Abb. 35). Dabei handelt es sich um eine polymere helicale Struktur, deren Rückgrat durch [Ag(1)-N(3aa)-C(2aa)-N(1aa)]_∞ gebildet wird (Abb. 36, 37), und von welchem die Einheiten des Ausgangskomplexes in die gegenüberliegende Richtung gehen. Es werden so zwei 2₁ Helices unterschiedlicher Chiralität gebildet, so daß sie leicht ineinander eindringen. Ein Nitration an jedem Silberatom einer Helix wird zwischen zwei Hypoxanthinbasen der anderen Helix eingebettet. Die Steighöhe der Helix ist 6.971(1) Å (Ag(1)-Ag(1b)) (Abb. 37). Der Abstand zwischen den mit Platin gebundenen Purinnukleobasen beider Helices beträgt 3.47 Å und entspricht dem typischen *stacking* Abstand.

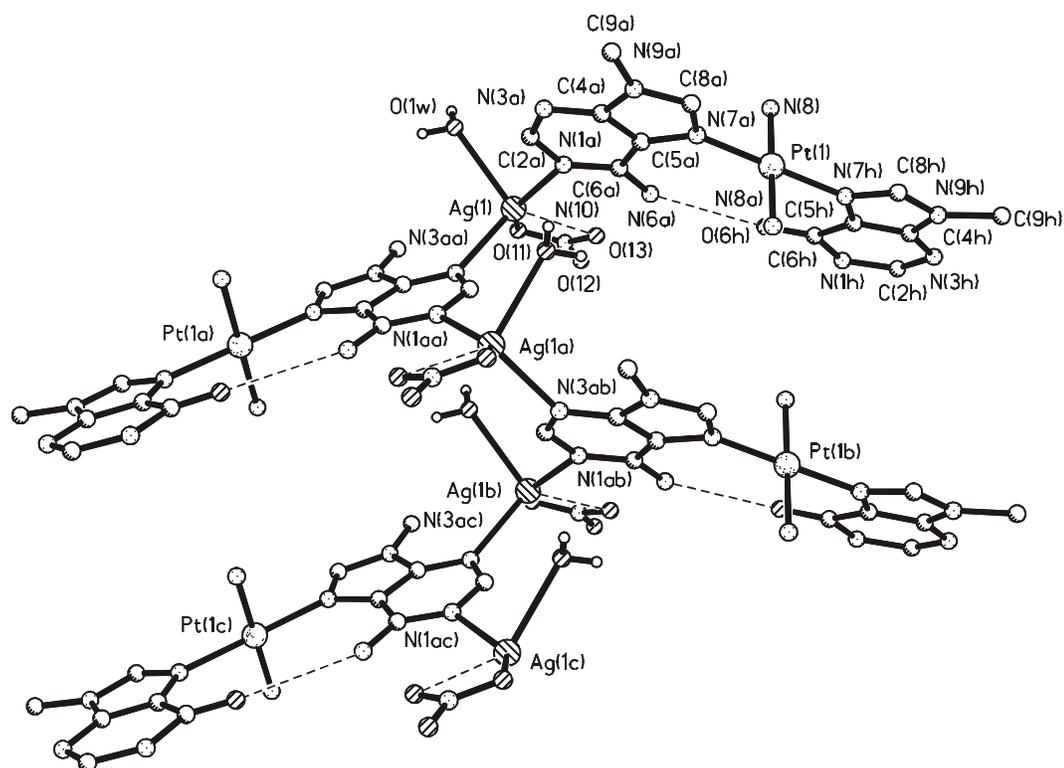


Abb. 35: Infolge einer Reaktion von **2a** mit einem Überschuß von AgNO_3 entsteht eine polymere helicale Verbindung **7**. Ein Silberion verknüpft beide Einheiten des Ausgangskomplexes über eine N(1)-Ag-N(3) Bindung, wobei die Koordination ausschließlich am Adenin-Liganden erfolgt.

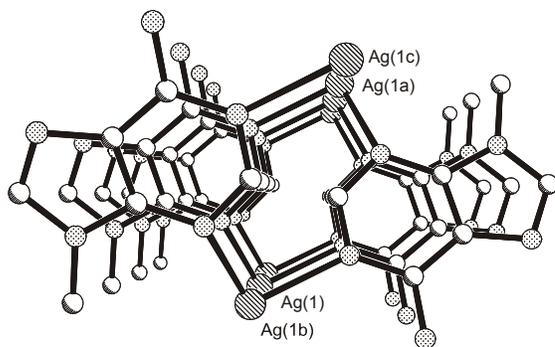


Abb. 36: Blick entlang der 2_1 Achse der Helix in **7**. Aus Übersichtlichkeitsgründen wird hier nur die Adeninbase des platinieren Basenpaares dargestellt.

Die beiden Helices wechselwirken über H-Brücken zwischen dem H_2O -Molekül O(1w) von jedem Ag^+ und der N3-Position jedes 9-MeHyp der zweiten Helix (O(1w)-H(2w) 0.84(7) Å, H(2w)⋯N(3) 2.52(6) Å, O(1w)⋯N(3) 2.993(7) Å, O(1w)-H(2w)-N(3) 117.5°). Auch zahlreiche weitere H-Brücken zwischen dem Perchloratsauerstoff, anionischem NO_3^- und dem Amminliganden am Platin bzw. dem Wassermolekül sind vorhanden (Tabelle 13). Das koordinationschemische Verhalten von Silber ist

unregelmäßig. Abgesehen von der N1/N3-Verknüpfung der Purinbase fungieren am Ag(1) ein Nitrat bzw. H_2O -Molekül halbbesetzt als Liganden. Beide sind in zahlreiche H-Brücken involviert. Alle Ag-Donor-Abstände sind relativ lang (Ag(1)-N(1a) 2.321(4) Å; Ag(1)-N(3a)

2.351(4) Å), sicherlich länger als im zweifach koordinierten Komplex [123]. Während der Ag-N(1)-Vektor annähernd in der Nukleobasenebene liegt, wird der N(3)-Ag-Vektor um 0.257(5) Å aus der Ebene herausgedreht. Die Winkel zwischen den drei Metall-N Vektoren betragen: Pt(1)-N(7) / Ag(1)-N(1), 95.2(1)°; Pt(1)-N(7) / Ag(1)-N(3), 22.81(1)°; Ag(1)-N(1) / Ag(1)-N(3), 77.6(1)°. Somit weicht der M-N(7)-Adenin/M(N1)-Adenin Winkel in **7** deutlich von den in zweifach platinieren Purinnukleobasen beobachteten annähernd rechten Winkeln ab. Die Bindungsabstände und Diederwinkel in der *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)]²⁺ Einheit entsprechen dem schon besprochenen Komplex **2a**. Auch die intramolekulare N(6a)⋯O(6h) H-Brücke bleibt erhalten. Der Vergleich der inneren Winkel um die N1-Position bzw. der Bindungslängen der exozyklischen Gruppen (C(6)-O(6) und C(6)-N(6)) in **7** mit denen des Ausgangskomplexes **2a** bzw. des analogen **4** bestätigt die getroffene Zuordnung der Purinbasen (Tabelle 14). Ähnlich wie bei **2a** (**4**) ist der Winkel in 9-MeHyp deutlich größer (125.4(5)°) als der für 9-MeA gefundene (119.4(4)°), was für das Vorliegen einer neutralen 6-Oxopurinbase spricht und die Silberkoordination an N1-Hyp ausschließt. Dies wird untermauert durch die Tatsache, daß erwartungsgemäß eine kurze C(6)-O(6) (1.225(6) Å) und entsprechend längere C(6)-N(6)-Bindung (1.340(6) Å) festgestellt wird.

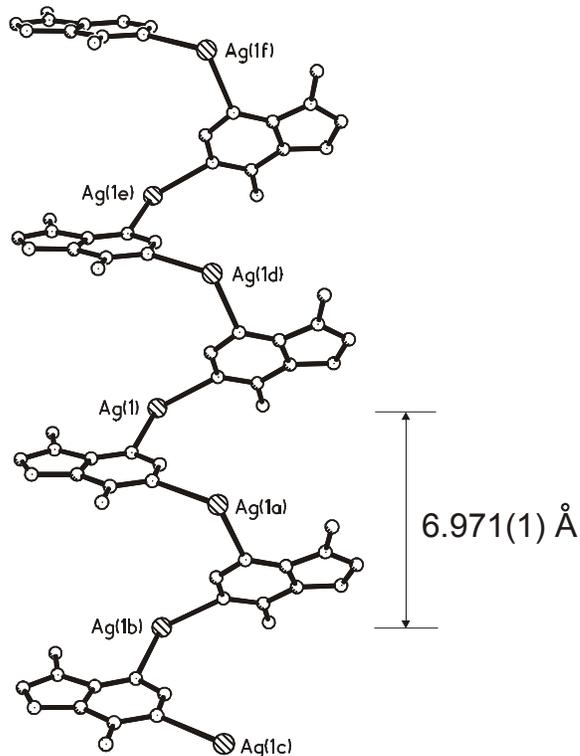


Abb. 37: Vereinfachte Darstellung der Helix in **7** mit dem [Ag-N-C-N]_∞ Rückgrat und einem eingezeichneten Stufenabstand von 6.971(1) Å.

Lösungsverhalten: Die Reaktion von **2a** mit einem Überschuß an AgNO_3 wird $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch verfolgt. Die Zugabe von Silbersalz bewirkt eine Senkung des pD-Wertes von 4.4 auf 2.6, was auf eine Protonenfreisetzung hinweist. Wie in einem Kontrollexperiment überprüft, ist die Zunahme der Protonenkonzentration auf die Deprotonierung und nicht auf Hydrolyse (aufgrund des hohen $\text{p}K_a$ -Wertes des Aqualiganden in $\text{Ag}(\text{H}_2\text{O})^+$ (ca. 10)) zurückzuführen. Die mögliche Deprotonierungsstelle ist die N1-Position von 9-MeHyp. Dieses deutet darauf hin, daß in Lösung Ag^+ -Ionen die Protonen verdrängen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **7** werden ausschließlich Signale des Ausgangskomplexes beobachtet, die chemische Verschiebung stimmt mit der für **2a** bei dem gleichen pD-Wert gefundenen überein, was auf einen schnellen Austausch zwischen Ag^+ und H^+ im Vergleich zur NMR-Zeitskala schließen läßt. Das Lösungsverhalten von **7** mit einer offensichtlichen Deprotonierung von N1-Hyp entspricht nicht der Festkörperstruktur, in der 9-MeHyp eindeutig als neutrale Base vorliegt und die Silberkoordination ausschließlich am 9-MeA stattfindet.

Aus der Reaktionslösung fallen farblose Kristalle aus, die nach der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung ein Pt:Ag Verhältnis von 1:1 liefern, was im Einklang mit dem Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse steht.

Tabelle 13: Kristalldaten und ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°] sowie interatomare Abstände [Å] von **7**.

Summenformel	$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_{12}\text{N}_{13}\text{PtAgCl}$
Farbe und Aussehen	farblose Stäbchen
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	$\text{P2}_1/\text{n}$
Dimension der Elementarzelle	$a=15.107(3) \text{ \AA}$ $b=6.971(1) \text{ \AA}$ $\beta=103.63(3)^\circ$ $c=24.447(5) \text{ \AA}$
Volumen	$2530.4(8) \text{ \AA}^3$
Z	4
Molmasse	$877.83 \text{ g mol}^{-1}$
Dichte (ber.)	2.304 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	6.487 mm^{-1}
F(000)	1688
R-Werte (beob. Daten)	$R_1=0.0280$ $wR_2=0.0420$

Ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°] sowie interatomare Abstände in 7.

Pt(1)-N(7h)	1.998(4)	N(7h)-Pt(1)-N(7a)	178.8(2)
Pt(1)-N(7a)	1.997(4)		
Ag(1)-N(1a)	2.321(4)	Pt(1)-N(7a)/Ag(1)N(1a)	95.2(1)
Ag(1)-O(1w)	2.471(5)	Pt(1)-N(7a)/Ag(1) ^b -N(3a)	22.8(1)
Ag(1)-O(11)	2.474(5)		
Ag(1)-O(13)	2.666(4)		
Ag(1) ^b -N(3a)	2.351(4)		
Ag(1)-Ag(1) ^b	5.992(2)		
Pt(1)-Pt(1) ^c	6.971(1)		
N(6a)···N(6h)	3.160(8)	N(8)···O(13)	3.120(6)
N(6a)···O(13)	3.039(7)	N(8)···O(12)	3.113(6)
C(2a)···O(1w)	3.243(8)	N(8a)···O(31)	3.205(7)
C(2a)H···O(1w)	2.601(8)	N(8a)···O(31)	3.397(7)
O(1w)···N(3h) ^a	2.993(7)	N(8a)···O(33)	3.116(7)
O(1w)···O(22) ^b	2.864(6)	N(1h)···O(23)	3.080(6)
O(1w)···O(32) ^d	2.984(7)	N(1h)···O(21)	3.066(7)
N(8a)···O(22)	2.862(6)	O(1w)···O(23)	3.200(7)
N(8)···O(21)	2.937(6)		
^a -x+1, -y, -z	^b -x+1.5, y-0.5, -z+0.5	^c x, y+1, z	^d x, y-1, z

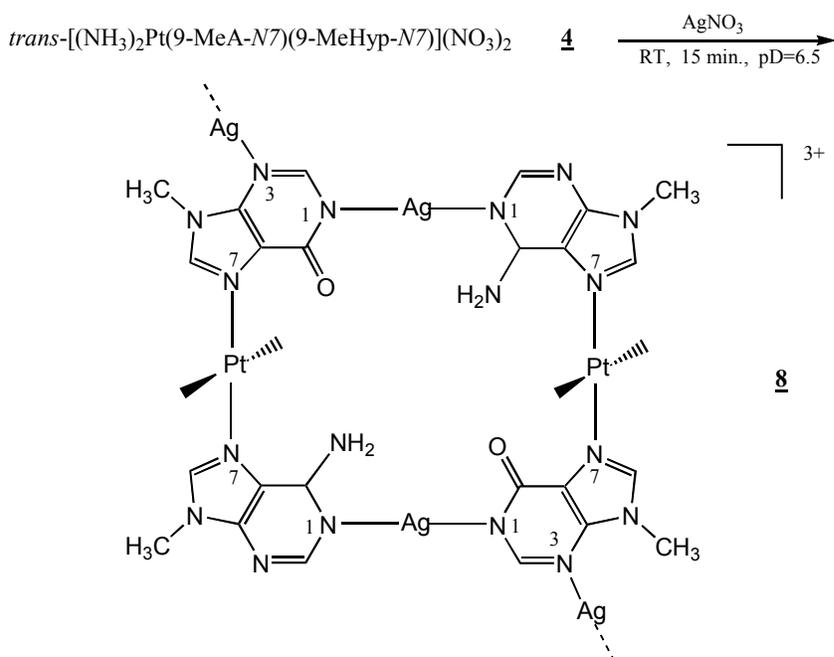
Tabelle 14: Vergleich der ausgewählten Bindungslängen (Å) und winkel (°) von 2a, 4, 7, und 8.

	<u>2a</u>	<u>4</u>	<u>7</u>	<u>8</u> ^a
C(6h)-O(6h)	1.253(6)	1.219(6)	1.225(6)	1.29(1)
C(6a)-N(6a)	1.317(5)	1.327(6)	1.340(6)	1.30(1)
C(6h)-N(1h)-C(2h)	124.5(4)	125.8(6)	125.4(5)	119.4(9)
C(2h)-N(3h)-C(4h)	110.6(4)	110.3(5)	110.8(5)	110.2(10)
C(6a)-N(1a)-C(2a)	119.5(4)	118.4(5)	119.4(4)	120.3(9)
C(2a)-N(3a)-C(4a)	111.1(4)	108.8(5)	110.4(4)	112.3(10)

^aModell mit Ag⁺ gebunden am 9-MeHyp⁻.

3 Das metallmodifizierte Nucleobasenquartett *trans*-[$\{(NH_3)_2Pt(9\text{-MeA-}N1,N7)(9\text{-MeHyp}^-N1,N3,N7)Ag(NO_3)(H_2O)\}_2Ag](NO_3)_3 \cdot 6 H_2O$ (**8**)

Die Umsetzung von **4** mit drei Äquivalenten $AgNO_3$ in D_2O führt zu einem tetranuklearen geschlossenen Basenquartett *trans*-[$\{(NH_3)_2Pt(9\text{-MeA-}N1,N7)(9\text{-MeHyp}^-N1,N3,N7)Ag(NO_3)(H_2O)\}_2Ag](NO_3)_3 \cdot 6 H_2O$ (**8**) (Schema 6).



Schema 6: Darstellung eines metallmodifizierten Nucleobasenquartetts **8**. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die am $Ag\text{-}N3\text{-Hyp}$ koordinierten NO_3^- und H_2O -Liganden nicht abgebildet.

Obwohl die Synthese von **8** parallel zur Darstellung der Verbindung **7** verläuft, wird hier ein Komplex mit einer völlig anderen Struktur und Zusammensetzung erhalten (Abb. 38). Der einzige Unterschied bei der Kristallisation von **7** und **8** liegt im Anion. Während es sich bei **7** um Perchlorat (**2a**) und Nitrat ($AgNO_3$) handelt, ist es bei der Reaktion von **4** mit $AgNO_3$ zu **8** ausschließlich Nitrat. Im Gegensatz zu **7** koordiniert in **8** ein Silberion über *N1* von Adenin und nach der Deprotonierung über die *N1*-Position von 9-MeHyp. Das gebildete Basenquartett besteht aus vier Nucleobasen, die durch zwei *trans*- a_2Pt^{2+} - sowie zwei Ag^+ -Einheiten verknüpft werden. Die Dimension des entstandenen Rechtecks ist: 10.36(2) Å (Methylgruppen C(9)Hyp/C(9)A (-x, -y, -z)) \times 14.25(2) Å (Methylgruppen (C(9)A/C(9)Hyp (2-x, 2-y, 2-z))), wobei die $Ag(1)\text{-}Ag(1a)$ bzw. $Pt(1)\text{-}Pt(1a)$ Abstände 7.404(3) und 10.703(3)

Å betragen. Ein weiteres Silberion verbindet die Quartetts miteinander, so daß eine unendlich lange Abfolge verknüpfter Rechtecke entsteht (Abb. 39).

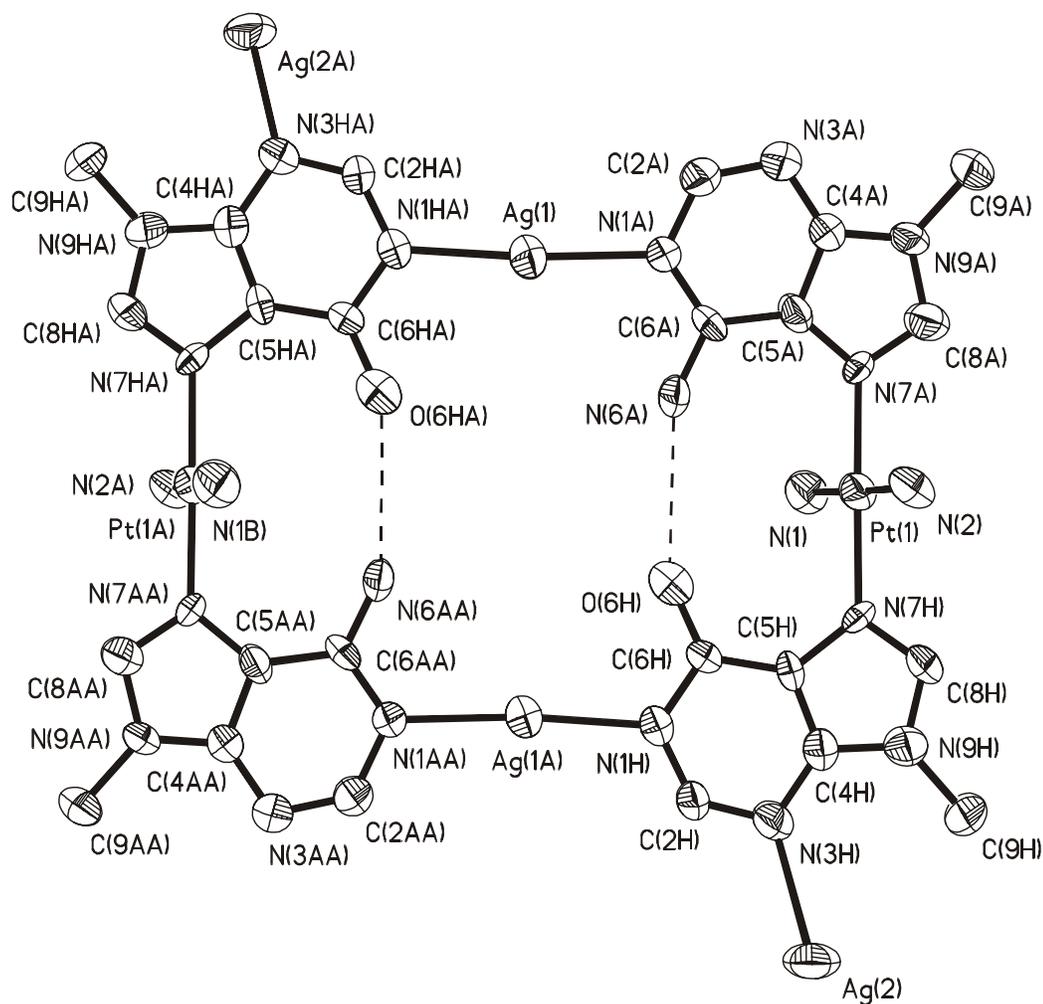


Abb. 38: Bei einer Umsetzung von **4** mit einem Überschuß von AgNO_3 entsteht ein metallmodifiziertes Basenquartett **8**. Das Silberion verknüpft die beiden Kationen über die N1-Positionen von 9-MeA bzw. 9-MeHyp, wobei die Bindung an die letzte Nucleobase nach Abspaltung des Iminoprotons erfolgen kann. Eine weitere Silbereinheit koordiniert an N3 von 9-MeHyp. Dargestellt wird ein Ausschnitt aus der polymeren Struktur von **8**.

Anders als in den Ausgangskomplexen **2a** und **4** bzw. der polymeren Helix **7**, erweist sich die Zuordnung der beiden Purinbasen in **8** als schwierig. Die Struktur wurde zuerst unter der Annahme bestimmt, daß die Silberkoordination, ähnlich wie in **7**, ausschließlich am Adenin stattfindet, wobei dann gleichzeitig drei Metalle an den Ligand gebunden wären: Pt^{II} an N7 und zwei Ag^+ an N1 bzw. N3. Allerdings ergab die Strukturverfeinerung dieses Modells eine überraschend lange C(6)-O(6) Bindung von 1.33(1) Å und gleichzeitig eine unerwartet kurze C(6)-N(6) Bindung von 1.27(1) Å. Die Deprotonierung der N1-Position von Hypoxanthin sollte erwartungsgemäß die Verlängerung der Carbonylbindung verursachen (wenn auch die

Metallkoordination an N1 dem entgegenwirkt). Die Erfahrungen mit N7-platiniertem, N1-deprotoniertem Guanin [104], ebenso mit N1-platiniertem [124] und N7,N1-diplatiniertem Guanin [125] sprechen jedoch gegen eine solche beträchtliche Bindungslängenzunahme. Außerdem ist bis jetzt kein Beispiel eines Metall-Adenin-Komplexes bekannt, in dem die C(6)-N(6)-Bindung annähernd diese Länge aufweist, nicht einmal wenn die Metallkoordination am N1-Stickstoff erfolgt [126-128]. Zusätzlich fallen die thermischen Ellipsoide der beiden exozyklischen Gruppen auf, indem das der NH₂-Gruppe klein und das der Carbonylgruppe beträchtlich größer ist. Diese Überlegungen führen letztendlich zur erneuten Strukturberechnung, diesmal mit einem Modell, in dem die Purinbasen getauscht werden. Das Ergebnis ist nicht ganz zufriedenstellend: obwohl die thermischen N(6)H₂ und O(6) Ellipsoide entsprechend größer und kleiner werden, betragen die Neuberechneten Bindungslängen 1.29(1) Å für C(6)-O(6) und 1.30(1) Å für C(6)-N(6), wobei für beide Modelle annähernd gleiche R-Werte erhalten werden. Angesichts der aufgeführten Überlegungen, die das erste Modell weniger sinnvoll erscheinen lassen, wird das zweite Modell, dargestellt in Abb. 38, bevorzugt und durch ein Beispiel einer anderen über N1, N3, N7 dreifach metallierten 6-Oxopurinbase, 9-Ethylguanin [129] unterstützt. Es ist offensichtlich, daß unterschiedliche Alkylsubstituenten in den beiden Purinbasen die Zuordnung eindeutig klären könnten. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuche, Kristalle mit analogen 9-EtA bzw. 9-EtHyp Komplexen zu erhalten, blieben bisher ergebnislos. Abgesehen von der Problematik der korrekten Zuordnung der Purinbasen mittels Röntgenstrukturanalyse steht die Bildung eines tetranuklearen Rechteckes außer Frage: Ag⁺ verknüpft N1 von Adenin mit der deprotonierten N1-Position von Hypoxanthin. Die Ag-N1-Bindungen sind für beide Modelle fast identisch und unterscheiden sich nicht besonders voneinander. Anzumerken ist, daß der N(1a)-Ag-Abstand in **8** deutlich kürzer (2.173(8) Å) als der entsprechende in **7** (2.321(4) Å) ist. Während Ag(2) exakt linear koordiniert ist, weicht die Koordinationsgeometrie von Ag(1) von der Linearität ab (173.9(3)°), wobei zwei lange H-Brücken zum Sauerstoffatom eines H₂O-Moleküls (3.070(9) Å) bzw. eines Nitrates (2.957(11) Å) gebildet werden. Die Bindungsabstände bzw. -winkel der *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)]²⁺ Einheit unterscheiden sich nicht von denen des schon besprochenen Komplexes **4**. Die intramolekulare O(6h)···N(6a) Wasserstoffbrücke von 3.036(12) bleibt erhalten. Tabelle 15 enthält eine Auswahl der Kristalldaten sowie eine Zusammenstellung der Bindungslängen und- winkel sowie interatomarer Abstände.

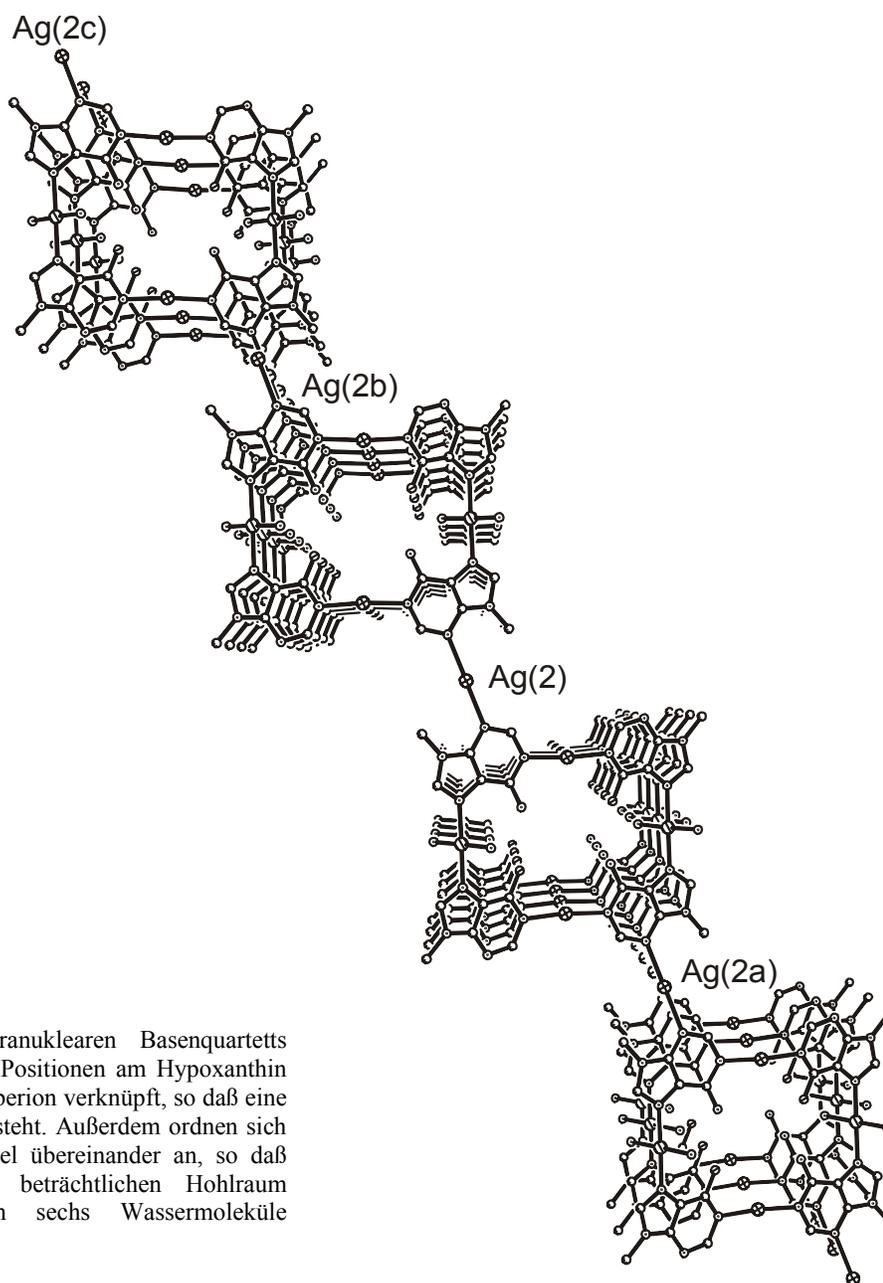


Abb. 39: Die tetranuklearen Basenquartetts werden über die N3-Positionen am Hypoxanthin durch ein zweites Silberion verknüpft, so daß eine unendliche Kette entsteht. Außerdem ordnen sich die Rechtecke parallel übereinander an, so daß Kanäle mit einem beträchtlichen Hohlraum entstehen, in dem sechs Wassermoleküle eingelagert werden.

Aus der Seitenansicht der Struktur von **8** wird deutlich, daß die molekularen Rechtecke annähernd parallel, wenn auch leicht verschoben, mit einem Abstand von ca. 7 Å übereinander angeordnet sind, was einen intermolekularen Pt-Pt Abstand von 7.520(2) Å ergibt. Den Raum zwischen den Basenquartetts nehmen sechs Wassermoleküle in einer Sesselkonformation ein (Abb. 40). Das Wasserhexamer entsteht unter Ausbildung von H-Brücken, die zwischen 2.725(12) und 2.835(13) Å lang sind. Diese Abstände sind vergleichbar mit den in ähnlichen in organischen Gittern [130] gefundenen Wasserhexameren

oder Wasserclustern [131,132]. Der Wassersessel ist verankert über sechs H-Brücken zu N(6)H₂ von Adenin, O(6) von Hypoxanthin und zu den NH₃-Liganden (Tabelle 15).

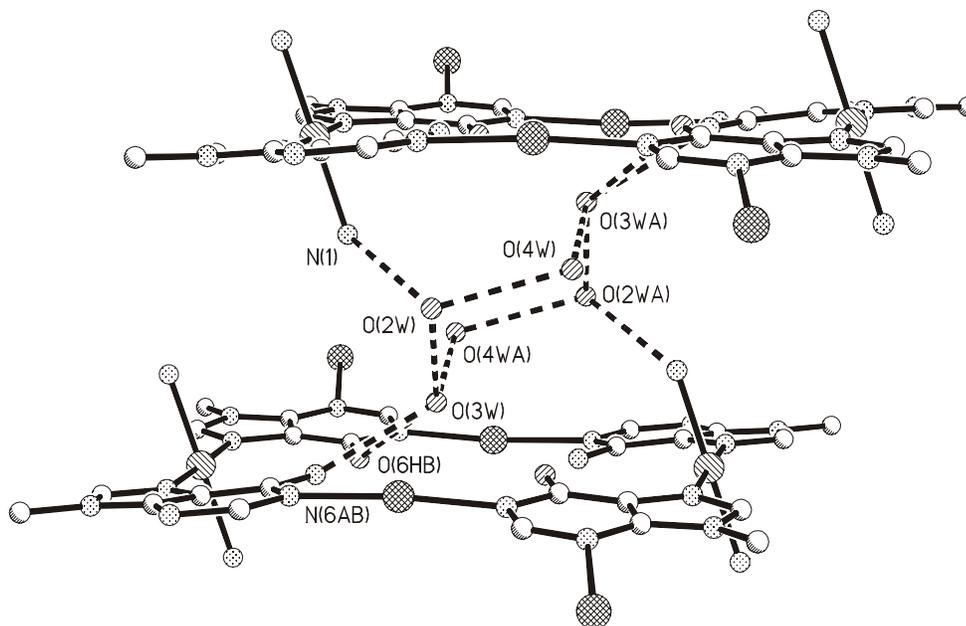


Abb. 40: Seitenansicht des Basenquartetts von **8**, die mit einem Abstand von ca. 7.0 Å übereinander geordnet sind. In dem Zwischenraum nehmen sechs Wassermoleküle in einer Sesselkonformation Platz. Das Hexamer wird durch Wasserstoffbrücken zu NH₂ von Adenin, O(6) von Hypoxanthin und NH₃-Liganden verankert.

Lösungsverhalten: Die Umsetzung von **4** mit AgNO₃ zum metallmodifizierten Basenquartet **8** wird mittels ¹H-NMR-Spektroskopie untersucht. Nach Zugabe von Silbersalz sinkt der pD-Wert von 6.5 auf 2.3, was ein Hinweis auf Protonenfreisetzung der Nukleobase ist. Wie schon bei der Beschreibung von **7** diskutiert, ist die Senkung des pD-Wertes auf die Deprotonierung der N1-Position von 9-MeHyp zurückzuführen und spricht für den Protonenaustausch durch das Silberion. Im ¹H-NMR-Spektrum von **8** in D₂O erscheinen ausschließlich Signale, die dem Ausgangskomplex **4** zuzuordnen sind, was auf einen schnellen Ag⁺/H⁺-Austausch gegenüber der NMR-Zeitskala hindeutet.

Die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung isolierter Kristalle von **8** zeigt ein Pt:Ag-Verhältnis von 1:2, das im Einklang mit dem Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse steht.

Tabelle 15: Kristalldaten und ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°] sowie interatomare Abstände [Å] von **8**.

Summenformel	$C_{24}H_{50}O_{24}N_{27}Pt_2Ag_3$
Farbe und Aussehen	farblose Stäbchen
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppe	P-1
Dimension der Einheitszelle	$a=7.520(2) \text{ \AA}$ $\alpha=99.92(3)^\circ$ $b=12.025(2) \text{ \AA}$ $\beta=92.93(3)^\circ$ $c=14.962(3) \text{ \AA}$ $\gamma=102.87(3)^\circ$
Volumen	$1293.6(5) \text{ \AA}^3$
Z	2
Molmasse	$1807.55 \text{ g mol}^{-1}$
Dichte (ber.)	2.320 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	6.609 mm^{-1}
F(000)	865
R-Werte (beob. Daten)	$R_1=0.0508$ $wR_2=0.0955$

Ausgewählte Bindungslängen [\AA] und –winkel [$^\circ$] sowie interatomare Abstände [\AA] von **8**

Pt(1)-N(7h)	2.022(8)	N(7h)-Pt(1)-N(7a)	178.8(4)
Pt(1)-N(7a)	1.998(8)		
Ag(1)-N(1a)	2.173(8)	N(1h) ^a -Ag(1)-N(1a)	173.9(3)
Ag(1)-N(1h) ^a	2.149(8)	N(3h)-Ag(2)-O(1w)	74.9(5)
Ag(2)-N(3h)	2.312(9)	N(3h)-Ag(2)-O(7n)	87.6(6)
Ag(2)-O(1w)	2.92(2)	O(7n)-Ag(2)-O(1w) ^b	167.1(7)
Ag(2)-O(7n)	2.58(2)		
Ag(1)-Ag(1) ^a	7.404(3)		
Pt(1)-Pt(1) ^a	10.703(3)		
		Pt(1)-N(7h)/Ag(1) ^a -N(1h)	86.0(5)
N(6a)⋯O(6h)	3.036(12)	Pt(1)-N(7a)/Ag(1)-N(1a)	88.1(5)
N(1)⋯O(6n)	2.981(18)	base a / base h	9.4(3)
N(1)⋯O(2n) ^c	2.878(13)		
N(2)⋯O(4n) ^d	2.973(16)		
C(8a)⋯O(3n) ^c	2.967(16)		
N(1)⋯O(2w)	3.176(12)		
N(6a)⋯O(3w) ^e	2.845(12)		
O(6h)⋯O(3w) ^f	2.713(12)		
O(2w)⋯O(3w)	2.725(12)	O(2w)-O(3w)-O(4w) ^f	107.2(4)
O(2w)⋯O(4w)	2.835(13)	O(3w) ^f -O(4w)-O(2w)	95.7(4)
O(3w)⋯O(4w) ^f	2.747(13)	O(4w)-O(3w)-O(3w)	106.8(4)

^a 2-x, 2-y, 1-z ^b 2-x, 3-y, 2-z ^c -x, 1-y, 1-z ^d 1-x, 2-y, 2-z ^e 1+x, y, z ^f 1-x, 2-y, 1-z

4 Diskussion

Die Reaktion von *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)](ClO₄)₂ (**2a**) mit AgNO₃ führt zu einer polymeren Helix **7**. Wird dagegen *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)](NO₃)₂ (**4**) mit AgNO₃ umgesetzt, so entsteht ein metallmodifiziertes Basenquartett **8**. Neben der völlig unterschiedlichen Struktur und Zusammensetzung weisen die Komplexe ein anderes Koordinationsverhalten gegenüber Silber auf: während in **7** die Silberionen ausschließlich am Adenin koordinieren (N1,N3), findet in **8** eine Bindung am Hypoxanthin (N1,N3) und am Adenin (N1) statt. Die Unterschiede in den Reaktionsbedingungen sind die verschiedenen Gegenionen im Ausgangskomplex, der pD-Wert der Reaktionslösung und das Ag/Komplex-Verhältnis.

Helizität gehört zu den fundamentalen Strukturmerkmalen, auf das die Forschungsinteressen auf dem Gebiet der anorganischen- bzw. Koordinationschemie gerichtet sind [133]. Sie kann spontan oder auch in Folge von Selbstorganisation aus einfachen symmetrischen Bausteinen entstehen [133a]. Kombiniert mit dem vielseitigen Silber sind mehrzählige Liganden, wie Purinnukleobasen, besonders dafür geeignet. Die polymere Verbindung **7** ergänzt die Liste silberhaltiger Komplexe mit einer helicalen Struktur [133]. Leider kann diese auf Grund der Labilität von kationischen Helices in der Lösung keinen Untersuchungen mit Biomolekülen wie z. B. Nukleinsäuren unterzogen werden.

Das Basenquartett **8** stellt ein metallhaltiges Analogon von in biologischen Systemen vorkommenden DNA-Quadruplexstrukturen dar. Im Hinblick auf den Reaktionsmechanismus ist die Bindung von Ag(1) an die N1-Position von Hypoxanthin, die eine Deprotonierung voraussetzt, besonders interessant. Die Umsetzung erfolgt bei pD=6.6, der pK_s(N1-Hyp)-Wert wurde für den Ausgangskomplex **4** zu 8.76 bestimmt. Unter diesen Bedingungen liegt nur ein geringer Teil des Komplexes in der deprotonierten Form vor. Es werden in der Literatur keine Beispiele für eine röntgenographisch charakterisierte Silberkoordination an ein deprotoniertes Hypoxanthin gefunden. Allerdings wurde schon früher das Reaktionsverhalten von Hypoxanthin bzw. Inosin mit Silber untersucht [134,135]. Allgemein bekannt ist (besonders bei niedrigem pH) die Bindung an die N7-Position. Bei höherem pH dagegen (ähnlich wie bei der Darstellung von **8**) bevorzugt das Metall eine Koordination an die N1-Position unter Abspaltung eines Protons, so daß z. B. ein Basenquartett poly(Ag₄-I₄) mit den über N(1)-Ag-O(6) verknüpften Nukleobasen entstehen kann [134] (Abb. 41 a). Gleichzeitig aber weist Silber eine größere Affinität zum Stickstoff als zum Sauerstoff auf. Sollte ein Metall, z. B.

Ag^+ oder $\text{trans-}a_2\text{Pt}^{2+}$, die N7-Position bereits blockieren, kann eine weitere Silberkoordination zu einem N(1)-Ag-N(1) *cross-link* führen [135], wie in Abb. 41 b dargestellt.

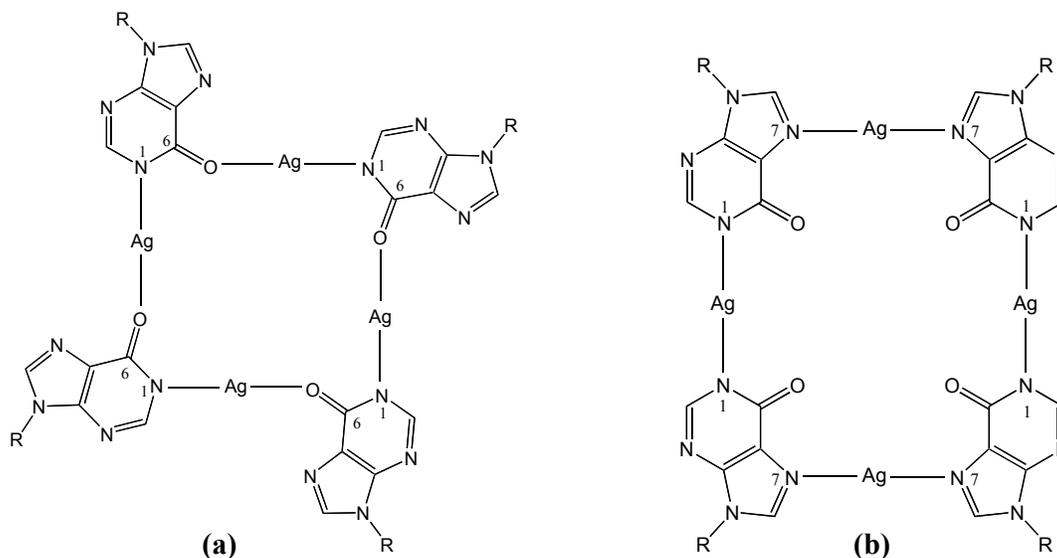


Abb. 41: Ein Basenquartett aus vier Inosinnucleotiden, gebunden mit Silber über eine N(1)-Ag-O(6) (a) [134] oder N(1)-Ag-N(1) Verknüpfung (b) [135].

Es ist anzunehmen, daß bei der Darstellung von **8** eine metallassistierende supramolekulare Selbstorganisation die treibende Kraft der Reaktion ist. Entsprechend dem Prinzip der paarweisen Komplementarität in Anwesenheit von Silberionen mit der günstigen linearen Koordinationsgeometrie und analog zur Bildung des Basenquartetts **2a** über vier Wasserstoffbrücken im Festkörper, entsteht aus zwei Molekülen von $\text{trans-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeA-N7})(9\text{-MeHyp-N7})]^{2+}$ (**4**) ein tetranukleares Basenquartett **8**. Bedingt durch seine Form kann der Komplex beispielsweise zur Speicherung von Information genutzt werden. Dieses könnte z. B. die Erkennung eines Anions und dessen Einlagerung in dem beträchtlichen Hohlraum sein, und wird bereits durch das Vorfinden der sechs Wassermoleküle in den aus den Rechtecken entstandenen Kanälen bestätigt. Wie das Gegenanion die Festkörperstruktur des Ausgangskomplexes beeinflusst, wurde am Beispiel von **2a** bzw. **4** im **Kapitel 1** deutlich. Im allgemeinen kann das Anion abhängig von seinen Donoreigenschaften die Polymerisation verhindern oder einschränken und/oder die einzelnen Schichten bzw. Ketten verknüpfen [121]. Deshalb ist es nicht überraschend, daß auch bei der Umsetzung zu **7** unter anderem das Anion eine strukturbestimmende Rolle spielt. In dieser polymeren helicalen Verbindung bindet Silber ausschließlich an den Adenin-Liganden. Ursache dafür ist bei den

Reaktionsbedingungen zu suchen: einerseits schließen das kleinere Silber/Komplex-Verhältnis, andererseits der niedrigere pD-Wert eine Koordination an der protonierten N1-Position aus. Im Festkörper wird dieser starke Donor in Wasserstoffbrücken mit dem anionischen Nitrat involviert.

Das Spektrum der möglichen Produkte einer Umsetzung von Purinnukleobasen mit einem Metall oder einer Metalleinheit ist sehr breit und vielseitig [51]. Dies gilt besonders für 9-Methyladenin. Neben der Koordination an die N7- oder N1-Position wird eine Verbrückung oder Chelatisierung der N1, N7-Positionen, beispielsweise in den $[(\text{dien})\text{Pt}(9\text{-MeA-N1})]^{2+}$ [128] und *catena*- $\mu(9\text{-MeA})$ -Komplexen mit Ag^+ [136] bzw. Zn^{2+} [137], beobachtet. Nach einem ähnlichen Koordinationsmuster erfolgt die Metallbindung an das 9-Methylhypoxanthin, wobei hier der Carbonylsauerstoff in das Chelat einbezogen wird [105,138]. Viel seltener wird dagegen die Koordination an die N3-Position beobachtet. Die Verbindung **7** stellt das zweite mit Röntgenstrukturanalyse charakterisierte Beispiel einer Übergangsmetallkoordination an die N3-Position des neutralen, an der N9-Position blockierten Adenins und das erste Beispiel für die gleichzeitige Koordination von drei Metall(einheiten) N7-Pt, N1-Ag, N3-Ag dar. Bei der bereits charakterisierten Verbindung wird eine Platinkoordination an die N3-Position eines Adeninanalogons realisiert: N6,N6,N9-Trimethyladenin [139]. Die Bindung von Cu^{2+} an die N3-Position von 2'-AMP und auch verschiedener 5'-AMP *antimetabolites* wird mit Hilfe von *paramagnetic line broadening* untersucht [140]. Ferner ist die Bindung von Alkalimetallen (insbesondere Na^+) an dieser Position, die über die kleine Furche der DNA [141] zugänglich ist, Thema aktueller Forschungsarbeiten.

C.2 Charakterisierung mononuklearer Bis-Purin-Komplexe mit Transplatin der Reihenfolge AD

1 Einführung

Im folgenden Kapitel werden zwei neue Bis-6-Oxopurin-Komplexe mit der *trans*-(NH₃)₂Pt²⁺-Einheit vorgestellt. Dabei handelt es sich um die mononuklearen Homo- bzw. Heteropurinbasenpaare *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeHyp-N7)₂](ClO₄)₂ (**9**) [101c] und *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-EtHyp-N7)(9-MeGH-N7)](ClO₄)₂ (**10**), in denen das Metall jeweils an die N7-

Position der Nucleobase koordiniert. Aufgrund der abstoßenden Wirkung der Carbonylsauerstoffe ist zu erwarten, daß die 6-Oxopurinliganden bevorzugt eine *head-tail*-Anordnung bezüglich der Methylgruppen einnehmen.

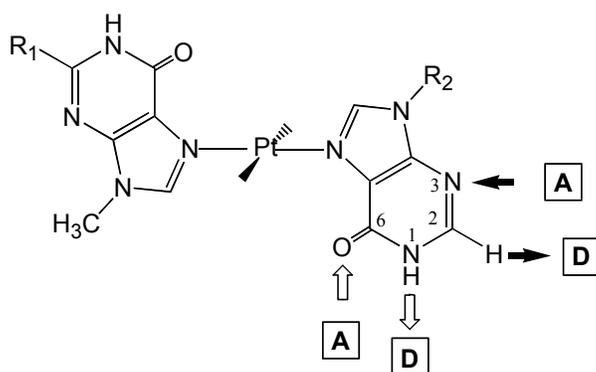


Abb. 42: Potentielle Wasserstoffbrücken Donor- und Akzeptorstellen in Bis-6-Oxopurin-Komplexen mit Transplatin. Mit gefüllten Pfeilen werden die bei Nucleobasen in H-Brücken seltener involvierten Funktionen dargestellt. R₁=H, R₂=CH₃ (**9**); R₁=NH₂, R₂=CH₃CH₂ (**10**).

Die Komplexe **9** und **10** verfügen über mehrere Wasserstoffbrücken Donor-/Akzeptorstellen, die in Abb. 42 hervorgehoben sind. Die starken Donor- bzw. Akzeptorgruppen das Iminoproton und der Carbonylsauerstoff, können analog zur Wobbel-Basenpaarung im

Anticodon der tRNA Assoziationen über zwei H-Brücken mit Cytosin, Uracil oder Adenin eingehen (Abb. 43). Der Guaninligand in **10** ist zusätzlich in der Lage, drei H-Brücken mit Cytosin nach dem Watson-Crick Schema auszubilden. Ferner bestehen zahlreiche Selbstassoziationsmuster, unter anderem mit Beteiligung der N3-Position bzw. des H2-Protons, die zu den eher nicht klassischen Protondonor-/akzeptorpositionen in Nucleobasen zählen (Abb. 44).

Neben der Charakterisierung der neuen Bis-6-Oxopurin-Komplexe mit Transplatin steht hier die Untersuchung der Selbsterkennung von **9** bzw. **10** sowie der Basenpaarung mit komplementären Nucleobasen über H-Brücken, sowohl im Festkörper als auch in der Lösung, im Mittelpunkt.

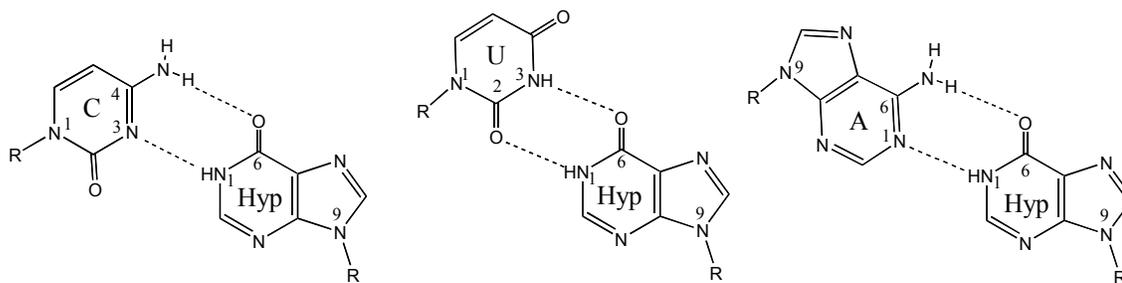


Abb. 43: Beispiele einer Wobbel-Basenpaarung zwischen Hypoxanthin und Cytosin, Uracil bzw. Adenin unter Beteiligung der starken Protondonor/-akzeptorfunktionen wie Iminoproton bzw. Carbonylsauerstoff. Diese Basenpaarungsmuster werden von Inosin, dem Bestandteil der Anticodonsequenz von tRNA, bei der Codonerkennung eingegangen.

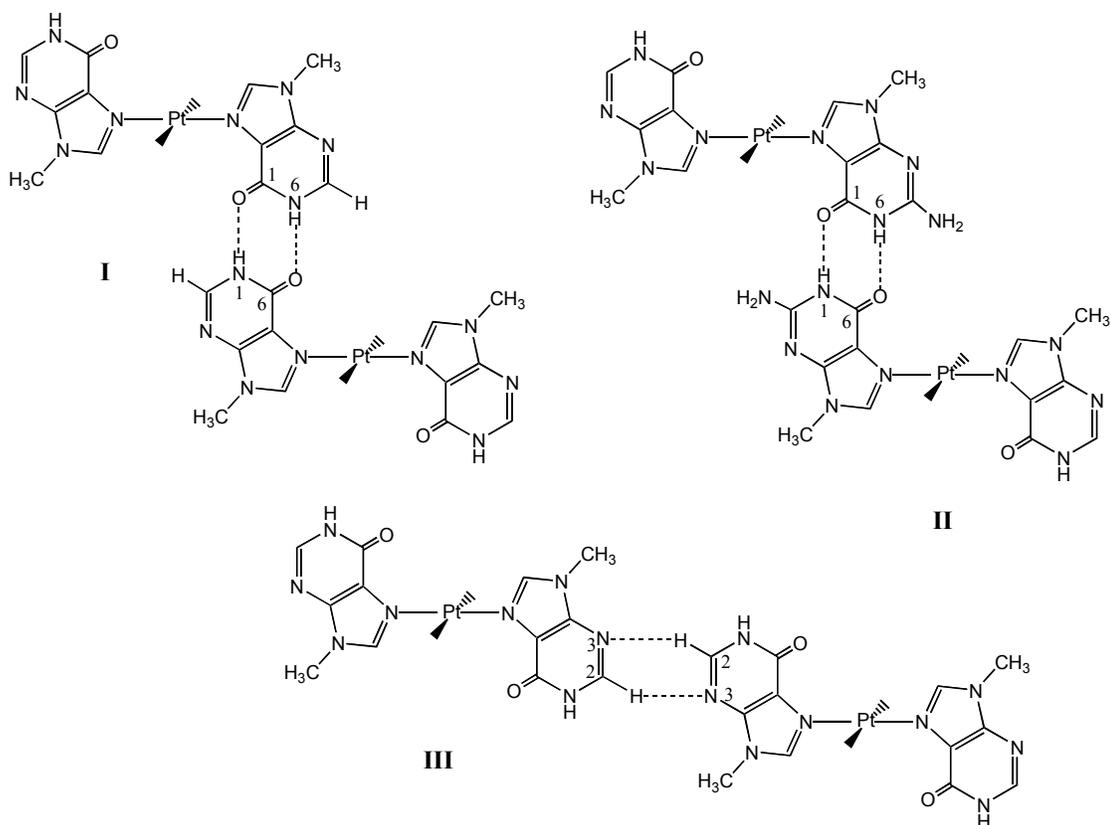
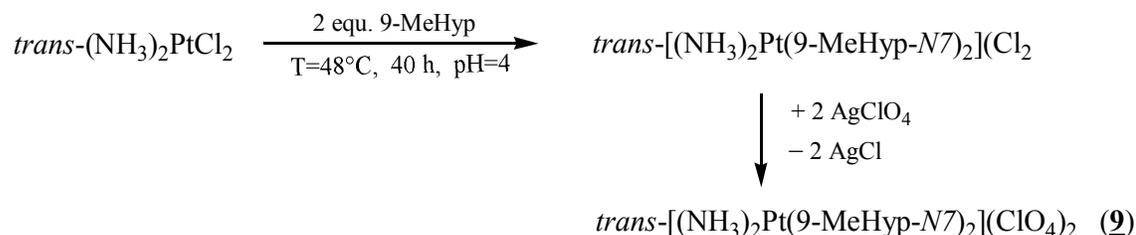


Abb. 44: Die Nucleobasenliganden in **9** bzw. **10** verfügen über mehrere Wasserstoffdonor/-akzeptorstellen, was ein breites Spektrum an denkbaren Dimerisierungsprodukten bietet. Infolge der Selbstassoziation können Z- (**I**), **II**) oder meanderförmige (**III**) Aggregate entstehen, die durch Einlagerung weiterer Komplexmoleküle in unendliche Ketten übergehen können.

2 Darstellung und Charakterisierung von *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeHyp-N7)₂](ClO₄)₂ (**9**)

In einer Umsetzung von Transplatin mit zwei Äquivalenten 9-MeHyp entsteht *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeHyp-N7)₂]Cl₂. Austausch der beiden Chloridionen gegen Perchlorat führt zum *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeHyp-N7)₂](ClO₄)₂ (**9**) (Schema 7).



Schema 7: Darstellung des Bis-Purin-Komplexes **9**.

2.1 Röntgenstrukturanalyse von **9**

Das Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse von **9** zeigt Abb. 45. In dem Komplex wird das

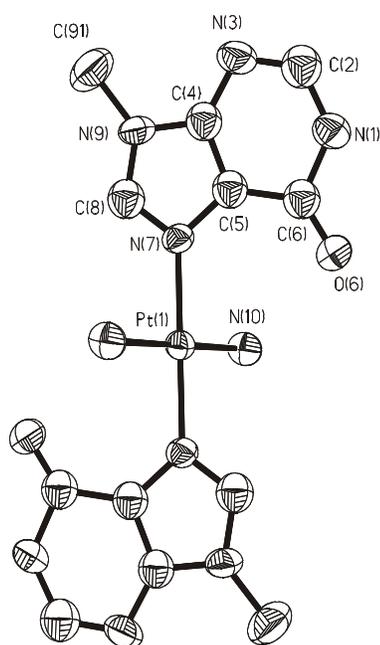


Abb. 45: Darstellung des Kations von **9** mit Numerierungsschema. Die Schwingungsellipsoide geben eine 50%-ige Aufenthaltswahrscheinlichkeit wieder.

Platin an die N7-Position der Nucleobase koordiniert, wobei das Metallatom auf einem Inversionszentrum liegt. Die Hypoxanthinliganden nehmen eine *head-tail* Anordnung bezüglich der beiden Methylgruppen ein und sind aufgrund der Symmetrie exakt koplanar zueinander. Die Koordinationssphäre des Platins ist ideal quadratisch-planar. Die Bindungsabstände und -winkel weisen keine ungewöhnlichen Werte auf (Tabelle 16). Zwischen zwei Nucleobasen benachbarter Komplexe findet sich eine Stapelwechselwirkung, bei der beide Ringsysteme mit einem Abstand von 3.4 Å vollständig miteinander überlappen. Die Vielzahl von potentiellen Protondonor-/akzeptorfunktionen ermöglicht zahlreiche intermolekulare Wechselwirkungen über Wasserstoffbrücken. So werden in der Kristallpackung viele interessante Assoziationsmuster gefunden. Einerseits

werden die Komplekationen über zwei H-Brücken zwischen Amminliganden am Platin und Carbonylsauerstoff des 9-MeHyp (2.96(1) Å, 2.89(1) Å) verknüpft (Abb. 46).

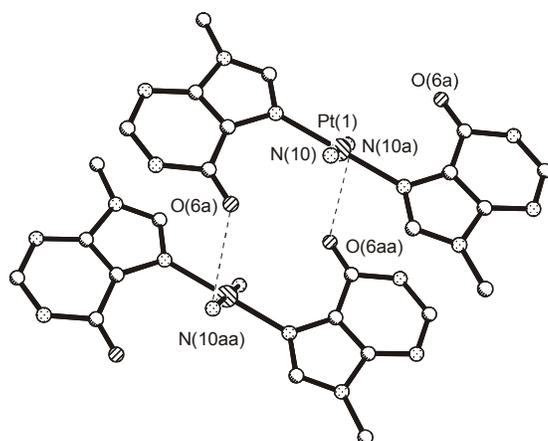


Abb. 46: Über intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen Kationen von **2** entstehen Dimere, wobei die Kationeinheiten durch starke O(6)···N(10) H-Brücken zusammengehalten werden (2.96(1) bzw. 2.89(1) Å).

Gleichzeitig werden schwache Wasserstoffbrücken zwischen N(3) und C(2) ausgebildet (3.29(2) Å), die die Kationen entlang der z-Achse zu langen Ketten verbinden (Abb. 47). Ferner wird der starke Protondonor N(1)-H in H-Brücken mit Perchlorat involviert (N(1)···O(12), 2.97(1) Å; N(1)···O(14), 2.89(1) Å), und ist somit von der Bildung eines Selbstassoziates (Struktur **I**) wie in Abb. 44 dargestellt ausgeschlossen.

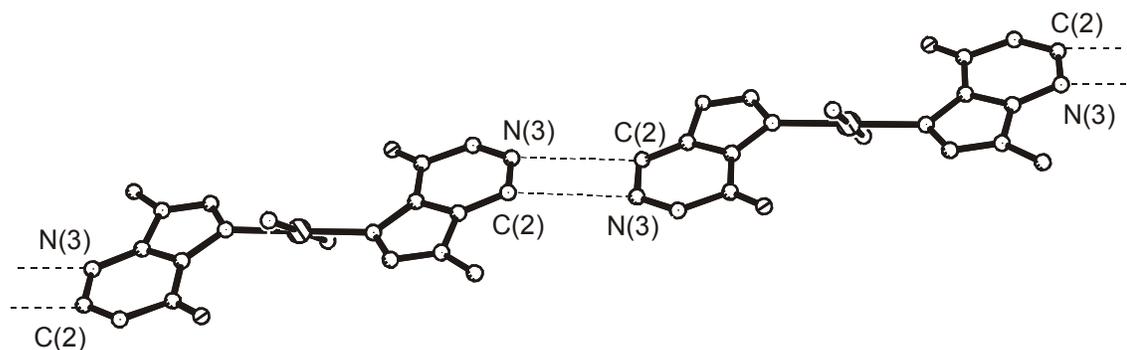


Abb. 47: Die Kationen von **2** dimerisieren im Festkörper unter Ausbildung von zwei schwachen C(2)-H···N(3) Wasserstoffbrücken (3.29(2) Å) zwischen den Hypoxanthinliganden. Dargestellt ist ein Ausschnitt einer unendlichen Kette, die jeweils an den Donor-/Akzeptorstellen: C(2) bzw. N(3) in beiden Richtungen fortgesetzt wird.

Die Festkörperstruktur von **2** ergänzt die Reihe der bis jetzt charakterisierter Bis-Purin-Komplexe mit Transplatin. Mit Ausnahme von *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeGH-N7)₂](CF₃SO₃)₂, in dem in zwei unabhängigen Kationen eine *head-head*-Anordnung der Guaninliganden gefunden wurde [75], belegen die röntgenographischen Untersuchungen für Homopurin-basenpaare mit Transplatin die *head-tail*-Anordnung der Nucleobasen [56,75,142].

Neben der oft beobachteten Tendenz zu intermolekularen Wasserstoffbrücken zwischen Amminliganden und Carbonylsauerstoffatomen ist die Wechselwirkung zwischen dem endozyklischen N(3)-Stickstoff und dem C(2)-Proton, die zu einer seltenen C-H...N Wasserstoffbrücke führt, als interessant zu verzeichnen, und gleicht dem schon für **5a** (C.1, Kapitel 2) gefundenen Assoziationsmuster.

Tabelle 16: Kristalldaten und ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°] sowie interatomare Abstände [Å] von **9**.

Summenformel	C ₁₂ H ₁₈ O ₁₀ N ₁₀ PtCl ₂		
Farbe und Aussehen	farblose Stäbchen		
Kristallsystem	Monoklin		
Raumgruppe	P2 ₁ /n		
Dimension der Einheitszelle	a=5.240(1) Å b=15.707(3) Å β=90.38(3)° c=13.431(3) Å		
Volumen	1105.4(4) Å ³		
Z	4		
Molmasse	728.36 g mol ⁻¹		
Dichte (ber.)	2.188 g cm ⁻¹		
Absorptionskoeffizient	6.663 mm ⁻¹		
F(000)	704		
R-Werte (beob. Daten)	R ₁ =0.0338 wR ₂ =0.0662		

Ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°] in **9**.

Pt(1)-N(7)	2.018(7)	N(7)-Pt(1)-N(10')	89.5(3)
Pt(1)-N(10)	2.043(7)	N(7')-Pt(1)-N(10')	90.5(3)
		C(2)-N(1)-C(6)	128.1(10)
N(10)...O(6) ^a	2.96(1)	N(7)-C(8)-N(9)	115.8(10)
N(10)...O(6) ^b	2.89(1)		
N(1)...O(12) ^a	2.97(1)		
N(1)...O(14) ^c	2.89(1)		
C(2)...N(3) ^d	3.294(15)		

^ax,y,z ^bx-1,+y,+z ^cx+1,+y,+z ^d-x+1,-y,-z+1

2.2 Spektroskopische Untersuchungen von **9**

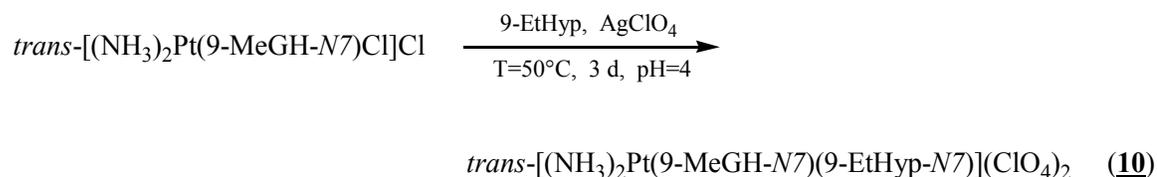
Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen von **9** in D_2O und $\text{DMSO-}d_6$ zeigen jeweils ein Signalset. Es wird erwartet, daß die Nucleobasen ähnlich wie im Festkörper die elektrostatisch günstigere *head-tail*-Anordnung einnehmen, die die Abstoßung der Carbonylsauerstoffe, wie sie im Falle der *head-head*-Konformation vorkommen würde, ausschließt. Infolge der Koordination des Platins an die N7-Positionen der 6-Oxopurine findet man eine Tieffeldverschiebung vor allem der H(8)-Resonanz im Vergleich zu der freien Base. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in D_2O ($\text{pD}=6.0$) zeigt drei Singulets: $\delta = 8.82$ ppm (H8), $\delta = 8.37$ ppm (H2), $\delta = 3.99$ ppm (CH_3). Das Spektrum in $\text{DMSO-}d_6$ liefert zusätzlich die Signale des Iminoprotons $\delta = 13.11$ und der Amminliganden am Platin $\delta = 4.34$ ppm. Die Messung eines $^{195}\text{Pt-NMR}$ -Spektrums in $\text{DMSO-}d_6$ ergibt ein für PtN_4 -Koordination typisches Signal bei -2451 ppm. Die nur begrenzte Wasserlöslichkeit des Komplexes ermöglicht nicht die Untersuchung der Säure-Base-Eigenschaften von **9**.

IR-Spektroskopie: Die für eine Metallkoordination an der N7-Position einer Purinnucleobase charakteristischen Ringdeformationsschwingungen lassen sich bei 712, 760, 792 cm^{-1} erkennen. Weiterhin beobachtet man eine starke Carbonylbande bei 1696 cm^{-1} und die ClO_4^- -Bande bei 1097 cm^{-1} .

3 Darstellung und Charakterisierung von

trans- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtHyp-N7})(9\text{-MeGH-N7})](\text{ClO}_4)_2$ (**10**)

Die Synthese von *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtHyp-N7})(9\text{-MeGH-N7})](\text{ClO}_4)_2$ (**10**) erfolgt durch Umsetzung von *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeGH-N7})\text{Cl}]\text{Cl}$ mit 9-EtHyp unter Abspaltung des Chloroliganden mit Silbersalz (Schema 8).



Schema 8: Darstellung von **10**

3.1 Spektroskopische Untersuchung von **10**

Trotz mehrerer Versuche ist es im Rahmen dieser Arbeit nicht gelungen, röntgenfähige Kristalle von **10** zu isolieren. Die Charakterisierung von **10** erfolgte demnach mittels NMR- und Schwingungsspektroskopie. Das ^1H -NMR-Spektrum in $\text{DMSO-}d_6$ ergibt ein einfaches Signalset. Es ist zu erwarten, daß die Nukleobasen auch in diesem Komplex eine *head-tail*-Anordnung in der Lösung einnehmen (Abb. 48). Die Platinkoordination an den N7-Positionen der 6-Oxopurinbasen bewirkt einen Tieffeldshift der Protonenresonanzen, vor allem der benachbarten H(8)-Protonen. Tabelle 17 listet die chemische Verschiebung der Protonresonanzen in $\text{DMSO-}d_6$ auf.

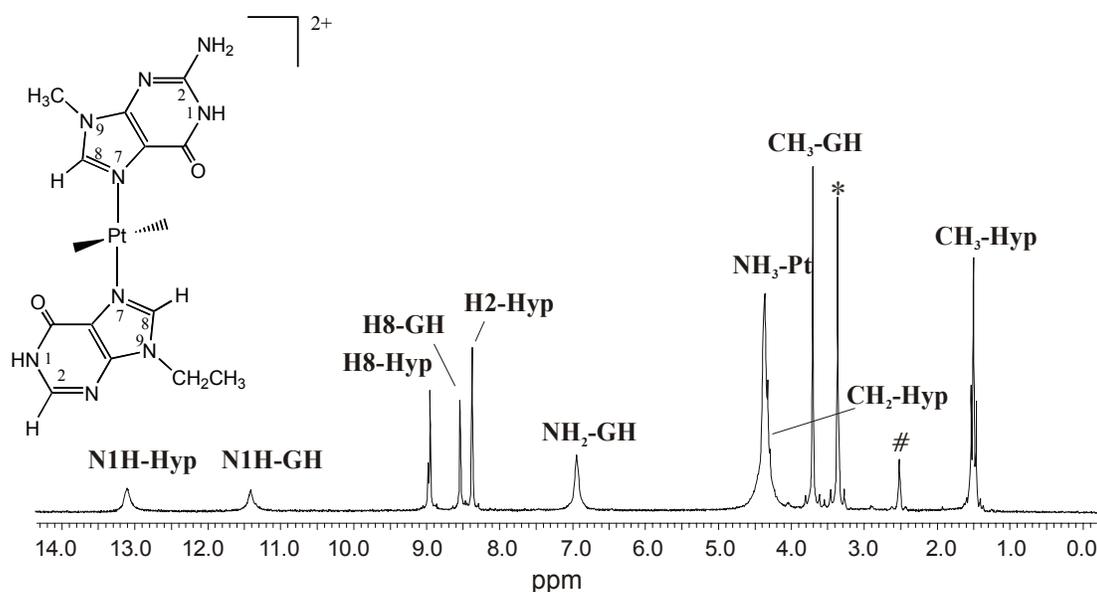


Abb. 48: ^1H -NMR-Spektrum von **10** in $\text{DMSO-}d_6$ (* H_2O , # DMSO).

Tabelle 17: Chemische Verschiebungen der ^1H -NMR-Resonanzen von **10** in $\text{DMSO-}d_6$.

Resonanz	chem. Verschiebung δ / ppm	Resonanz	chem. Verschiebung δ / ppm
N(1)H-Hyp	13.04 (s)	NH_2 -GH	6.92 (s)
N(1)H-GH	11.46 (s)	NH_3 -Pt	4.35 (s)
H(8)-Hyp	8.93 (s)	CH_2 -Hyp	4.30 (q), 3J 8 Hz
H(8)-GH	8.52 (s)	CH_3 -GH	3.69 (s)
H(2)-Hyp	8.35 (s)	CH_3 -Hyp	1.48 (t), 3J 8 Hz

Die Zuordnung der Signale gelingt mittels eines ^1H , ^1H -ROESY-Spektrums, in dem deutlich *cross-peaks* zwischen den H(8)-Resonanzen der jeweiligen Nukleobase sowie der Methyl- bzw. Ethylgruppe detektiert werden. Die Resonanz bei $\delta = 8.93$ ppm zeigt jeweils einen *cross-peak* zu den CH_2 - bzw. CH_3 -Resonanzen und wird so dem Hypoxanthinliganden zugeordnet. Für das Signal bei $\delta = 8.52$ ppm dagegen ist ein *cross-peak* zu der CH_3 -Resonanz zu verzeichnen. Dieses Signal ist folglich dem Guanin zuzuordnen. Demnach handelt es sich bei dem Signal bei $\delta = 8.35$ ppm um das H(2)-Proton von 9-EtHyp.

Im ^{195}Pt -NMR-Spektrum in $\text{DMSO-}d_6$ beobachtet man ein Signal bei -2465 ppm, das für eine PtN_4 -Koordinationsphäre spricht.

IR-Spektroskopie: Im Bereich der Ringdeformationsschwingungen werden die für eine N7-Koordination charakteristischen Banden bei 732 bzw. 779 cm^{-1} registriert. Weiterhin sind außer der Perchloratbande bei 1107 cm^{-1} zwischen 1700 - 1600 cm^{-1} überlappende NH_2 -Deformations- bzw. Carbonylvalenzschwingungen zu verzeichnen. (1707 , 1636 , 1589 cm^{-1}).

4 Untersuchungen zur Selbstassoziation von **9** bzw. **10** und zur Basenpaarung mit 1-MeC

Wie in Abb. 44 bereits dargestellt, können die Komplexe **9** und **10** mehrere Selbstassoziationsmuster unter Ausbildung von meist zwei intermolekularen Wasserstoffbrücken eingehen. Ferner sollten die 6-Oxopurinliganden die Basenpaarungen mit ihren komplementären Nukleobasen ausbilden: die Hypoxanthinbase(n) in **9** (und **10**) gemäß der Abb. 43 mit Cytosin, Uracil oder Adenin, das Guanin in **10** mit Cytosin entsprechend dem Watson-Crick Schema. Die Selbstassoziation oder Basenpaarung der Wasserstoffbrücken wurde mittels ^1H -NMR-spektroskopischer Konzentrationsabhängigkeit in getrocknetem $\text{DMSO-}d_6$ studiert. Es konnte für keine der beiden Komplexe eine Eigenassoziation in der Lösung nachgewiesen werden. Im Falle von **9** ist nach der Auswertung der Verdünnungsexperimente ebenfalls keine Basenpaarung mit komplementären Nukleobasen festzustellen. Die Cokristallisationsversuche waren nicht erfolgreich.

Aktuelle Forschungsergebnisse belegen die Stabilitätssteigerung der Guanin-Cytosin Basenpaarung um den Faktor zwei bis drei nach einer N7-Platinierung von Guanin [143]. Um die Basenpaarung zwischen Guanin in **10** und Cytosin nachzuweisen, wurde eine Konzentrationsabhängigkeit der Protonenresonanzen einer 1:1 Mischung von **10** und 1-MeC in $\text{DMSO-}d_6$ im Bereich von 26.5 bis 2.1 mmol/l untersucht (Abb. 49). Die Zugabe von 1-MeC verursacht einen Tieffeldshift der N(1)H und NH_2 -Guaninsignale um $\Delta\delta = 0.34$ bzw. $\Delta\delta$

= 0.29 ppm. Für die Aminogruppe von 1-MeC wird ebenfalls eine Tieffeldverschiebung im Vergleich zur freien Base um ca. $\Delta\delta = 0.3$ ppm festgestellt (genauer Wert läßt sich aufgrund der Signalüberlagerung bzw. -verbreiterung nicht bestimmen). Die chemische Verschiebung der übrigen Resonanzen bleibt unverändert. Die sukzessive Verdünnung führt zur Hochfeldverschiebung jener Protonen, die in Wasserstoffbrücken involviert sind, und ist ein qualitativer Beweis für eine Guanin-Cytosin Basenpaarung in **10**.

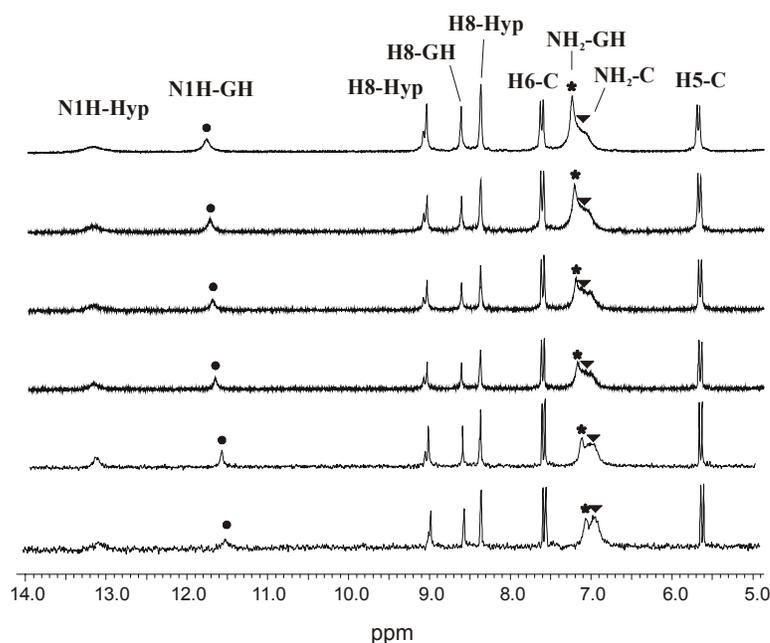


Abb.49: Ausschnitt aus einer Konzentrationsabhängigkeit der ^1H -NMR-Protonenresonanzen einer 1:1 Mischung von **10** mit 1-MeC in $\text{DMSO-}d_6$ ($c=26.5$; 17.7; 12.4; 8.3; 4.2; 2.1 mmol/l).

5 Diskussion und Zusammenfassung

Die Synthese und Charakterisierung von **9** und **10** erweitern die Reihe gemischter Bis-Purin-Komplexe mit einer *trans*-(NH_3) $_2\text{Pt}^{2+}$ -Einheit. Erwartungsgemäß nehmen die Nucleobasen in **9** im Festkörper eine *head-tail*-Anordnung ein. Aufgrund der möglichen Abstoßung zwischen den beiden Carbonylsauerstoffen bei einer *head-head*-Anordnung ist sowohl für **9** als auch für **10** zu erwarten, daß in Lösung ähnlich wie im Festkörper die günstigere *head-tail* Konformation vorliegt.

Die Festkörperstruktur von **9** weist außerdem interessante Basenpaarungen auf. Neben der oft vorkommenden Dimerisierung über intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen Amminliganden am Platin und der Carbonylgruppe, konnte ein weiteres Selbstassoziationsmuster (s. Struktur **III** in Abb. 44) unter Ausbildung der in biologischen Systemen eher seltenen C-H \cdots N Wasserstoffbrücke nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich analog zu

5a erneut um eine Wechselwirkung des N(3)-Akzeptors mit dem C(2)-H-Donor von Hypoxanthin.

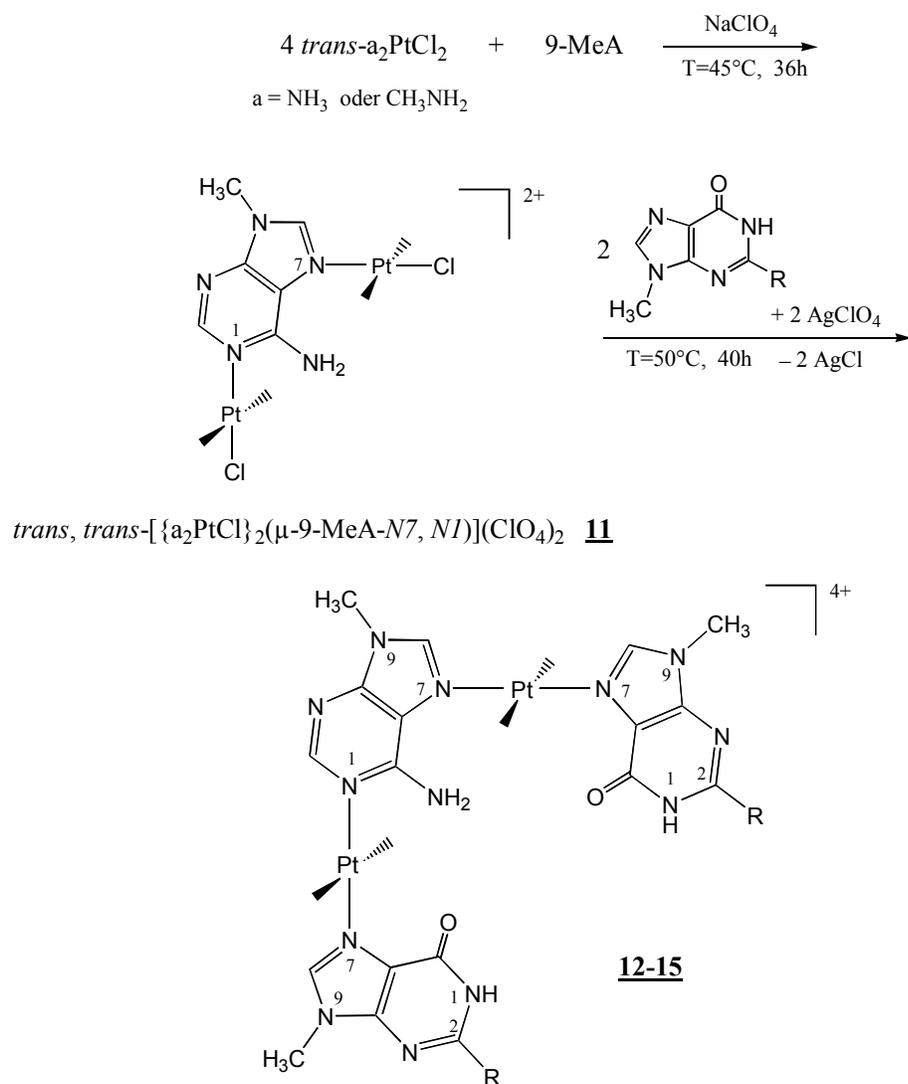
Die Untersuchung der Selbstassoziation in Lösung (Strukturen **I**, **II**, **III** in Abb. 44) lieferte keinen positiven Beweis. Es konnte kein Nachweis für eine Basenpaarung von **9** mit komplementären Nucleobasen Cytosin, Uracil und Adenin erbracht werden. Grund dafür kann die geringe Zahl der gebildeten H-Brücken sein (jeweils zwei), die einen Nachweis mittels ^1H -NMR-Spektroskopie nicht ermöglicht. Die Annahme, daß durch Bildung von größeren Aggregaten die erhöhte Zahl der H-Brücken zur Stabilitätszunahme führt, was den Nachweis der H-Brücken in Lösung erlaubt, wurde nicht bestätigt.

Die Auswertung der Basenpaarung zwischen **10** und 1-MeC läßt nur qualitative Aussagen zu. Sowohl Guanin als auch Hypoxanthin sind in der Lage, Paarung mit der komplementären Base einzugehen. Allerdings ist aufgrund der Zahl der H-Brücken nur das Guanin-Cytosin Basenpaar nach Watson-Crick mit der Methode nachweisbar. Es ist anzunehmen, daß beide 6-Oxopurin-Liganden gleichzeitig in der Lösung in eine Assoziation mit 1-MeC involviert sind. Dies könnte eine Festkörperstruktur geeigneter Kristalle belegen, was Ziel weiterer Bestrebungen sein sollte.

C.3 Dinukleare 6-Oxapurin-Komplexe mit Transplatin

1 Einführung

Die in den folgenden Kapiteln beschriebenen dinuklearen 6-Oxapurin-Komplexe mit Transplatin werden in einer Reaktion von *trans,trans*-[$\{a_2PtCl\}_2(\mu-9\text{-MeA-}N7,N1)](ClO_4)_2$ (**11**) ($a = NH_3$ oder CH_3NH_2) mit der jeweiligen 6-Oxapurinnukleobase (9-MeGH oder 9-MeHyp) synthetisiert (Schema 9).



Schema 9: Darstellung der zweikernigen Platin(II)-Komplexe mit den 6-Oxapurinnukleobasen 9-Methylguanin und 9-Methylhypoxanthin ($R = NH_2$: 9-MeGH; $R = H$: 9-MeHyp). Am(m)inliganden am Platin werden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

Es entstehen platinmodifizierte Nukleobasentripel, die als Modellverbindungen für entsprechend metallierte dreisträngige DNA angesehen werden können. Das einfachste Beispiel einer DNA-Triplex wird gebildet, wenn sich ein DNA-Einzelstrang mit einer Pyrimidinbase parallel über Hoogsteen-Basenpaarung an die komplementäre Purinbase einer DNA-Doppelhelix anordnet. Da diese aus zwei antiparallelen Oligopurin- bzw. Oligopyrimidinsträngen besteht, hat die DNA-Triplex dann die schematische Zusammensetzung Py·Pu-Py (z.B. T·A-T s. Abb. 4 oder C⁺·G-C s. Abb. 8). Eine weitere DNA-Triplex-Familie stellt die Pu·Pu-Py Anordnung dar und wird zwischen der Zielduplex und einem antiparallel gebundenen purinreichen Einzelstrang gebildet (z. B. A·A-T oder G·G-C) [144-146]. Metallionen (unter anderem Übergangsmetalle) können die Bildung von DNA-Triplex hervorrufen [117a,147]: So wird z. B. postuliert, daß eine Metallkoordination an die N7-Position der Purinnukleobase des dritten Stranges die Bildung einer Pu·Pu-Py Triplex erleichtert [148].

Das Prinzip der DNA-Triplexbildung liegt der *antigen*-Strategie zugrunde. Mit dieser Methode wird gezielt Einfluß auf die Gen-Regulation genommen, indem man das *antigen*-Oligonukleotid parallel an die Zielduplex in der großen Furche der DNA über Hoogsteen-Basenpaarung unter Tripelhelixbildung bindet [149]. Diese gezielte Komplexierung bestimmter Sequenzen wird genutzt, um die Genexpression fehlerhafter Gene zu unterdrücken, und so durch diese bedingte (Erb)Krankheiten zu therapieren.

Die im Rahmen der Forschungsarbeiten auf dem Gebiet transplatinmodifizierter Nukleobasenpaare durchgeführten Untersuchungen belegen um den Faktor zwei bis drei erhöhte Stabilität des Guanin-Cytosin Watson-Crick Basenpaares infolge einer Platinierung an N7 von Guanin gegenüber dem nicht platinieren Basenpaar [143]. Deshalb sollte es möglich sein, reguläre Basenpaare sowohl in einer DNA-Doppel- als auch Tripelhelix durch transplatinmodifizierte Basen zu ersetzen und kovalent zu verknüpfen, und so die Palette denkbarer *antigen*-Oligonukleotide zu erweitern [49,150].

Auf der anderen Seite ermöglicht der beinahe rechte Winkel zwischen den Pt-N-Vektoren in **11** die Verwendung dieses Komplexes als Ausgangsverbindung in Reaktionen mit weiteren Nukleobasen zur Darstellung von diversen Metallmakrozyklen gemäß der molekularen Architektur [82,83,119].

Dank der zahlreichen Protonen-Donor-/Akzeptorstellen eignen sich Basentriplets z.B. als Rezeptormoleküle, die ein Substrat effektiv über Wasserstoffbrücken binden können [46] (s. Abschnitt C.4). Ebenfalls möglich ist die Selbstassoziation über zwei oder drei H-Brücken zum Basensextett [151].

Kapitel 1

Platinierte Purinbasentripel des Typs (GH)Pt(A)Pt(GH): *trans,trans*-[a₂(9-MeGH-N7)Pt(μ-9-MeA-N7,N1)Pt₂(9-MeGH-N7)](ClO₄)₄·nH₂O (a=NH₃, n=2 (12); a=CH₃NH₂, n=1 (13))

1 Charakterisierung von *trans,trans*-[(NH₃)₂(9-MeGH-N7)Pt(μ-9-MeA-N7,N1)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)](ClO₄)₄·2 H₂O (12)

**1.1 Selbstassoziation über Wasserstoffbrücken zu einem Nukleobasensextett.
Röntgenstrukturanalyse von 12**

Das Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse ist in Abb. 50 dargestellt, und zeigt die erwartete Anordnung der Nukleobasen. Kristalldaten und ausgewählte Bindungslängen bzw. -winkel listet Tabelle 18 auf. Die Guaninliganden werden jeweils über die N7-Position an die beiden *trans*-a₂Pt²⁺-Einheiten gebunden, welche gleichzeitig auch an N7 und N1 der zentralen Adeninbase koordiniert sind. Wie schon in früheren Arbeiten berichtet [56,57,84], stehen auch in 12 die Pt-N Vektoren fast ideal senkrecht zueinander: 90.8(2)°. Die Bindungslängen und -winkel sind normal. In beiden Guaninbasen ist der Carbonylsauerstoff in schwache intramolekulare Wasserstoffbrücken mit N(6)H₂ von 9-MeA involviert: N(6b)⋯O(6a) 2.944(8) Å, N(6b)⋯O(6c) 3.257(8) Å. Die Nukleobasen liegen in einer *head-head-head*-Anordnung bezüglich der Methylgruppen vor, und sind nicht koplanar zueinander. Für die Purinbasen entlang (A)N7b-Pt-N7a(GH) ergibt sich dabei eine Abweichung von 20.8(1)°, für die an (A)N1b-Pt-N7c(GH) gebundenen 15.1(1)°. Den kleinsten Wert von 5.9(2)° findet man für den Winkel zwischen den beiden Guaninebenen.

Die Festkörperstruktur von 12 weist interessante Merkmale im Hinblick auf das Selbsterkennungsphänomen über Wasserstoffbrücken auf. Die Molekülkationen gehen eine Selbstassoziation ein, indem zwei H-Brücken zwischen O(6) und N(1)H von 9-MeGH gebildet werden (O(6c)⋯N(1ca) 2.882(9) Å). So entsteht ein Nukleobasensextett mit einer Dimension von 10.64(1) Å (C(9b)⋯C(9a)) × 16.89(1) Å (C(9b)⋯C(9aa)). Obwohl beide Guaninliganden in eine derartige Paarung involviert werden könnten, beteiligt sich hier lediglich die Base, die mit der Transplatineinheit an der N1-Position von 9-MeA koordiniert

ist. Die Sextettbildung wird durch *stacking* zwischen den in Paarbildung involvierten Basen und den entlang (GH)N7a-Pt-N7b(A) koordinierten Guaninbasen verstärkt (Abb. 51).

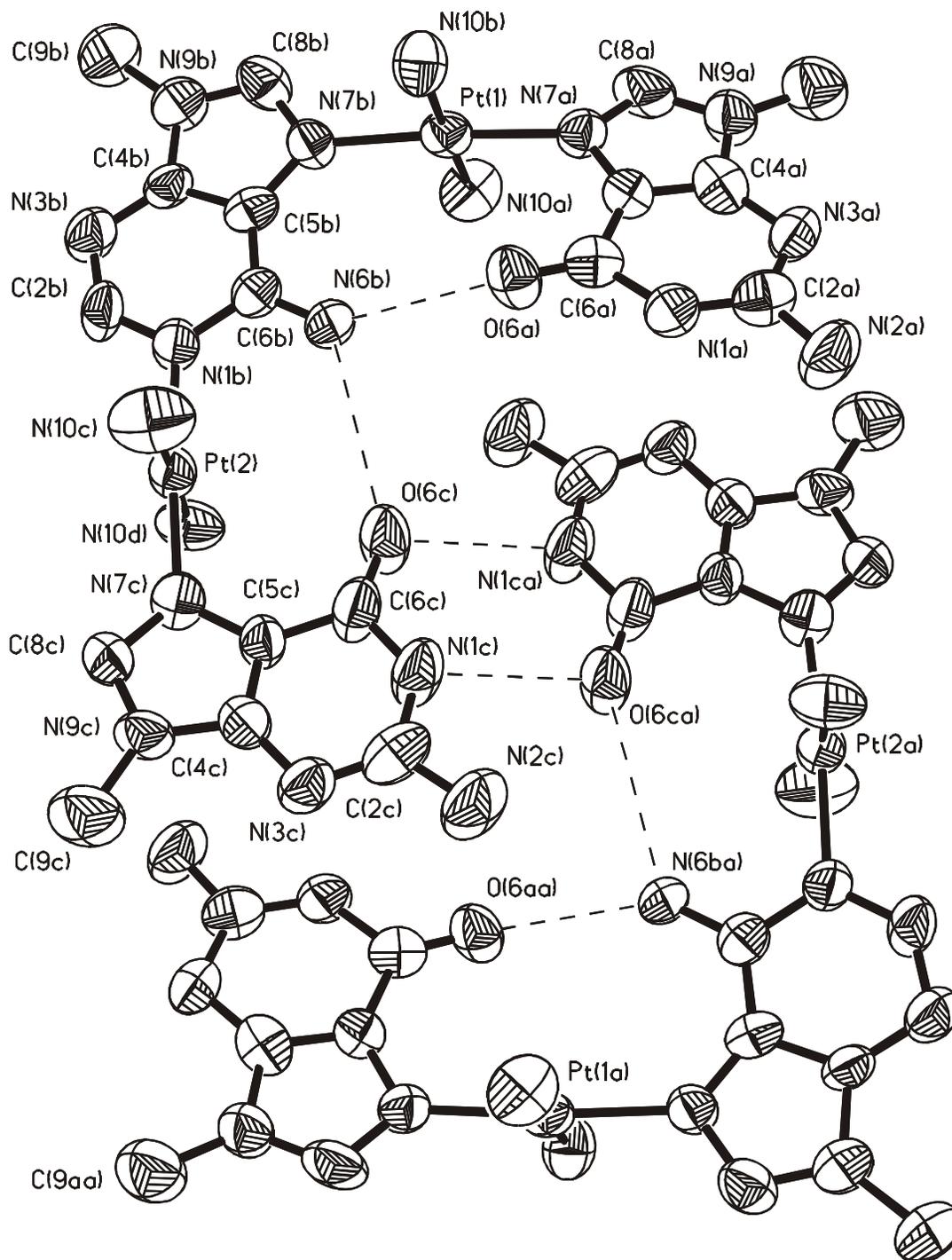


Abb. 50: Im Festkörper gehen zwei Kationen von **12** eine Selbstassoziation über H-Brücken ein, so daß ein platinertes Nucleobasensextett entsteht. Die Basentripel werden über zwei intermolekulare H-Brücken zwischen O(6) und N(1)H zusammengehalten. Zusätzlich findet man schwache intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen dem Carbonylsauerstoff der Guaninbase und N(6)H₂ von 9-MeA. Die Schwingungsellipsoide geben die 50%-ige Aufenthaltswahrscheinlichkeit wieder.

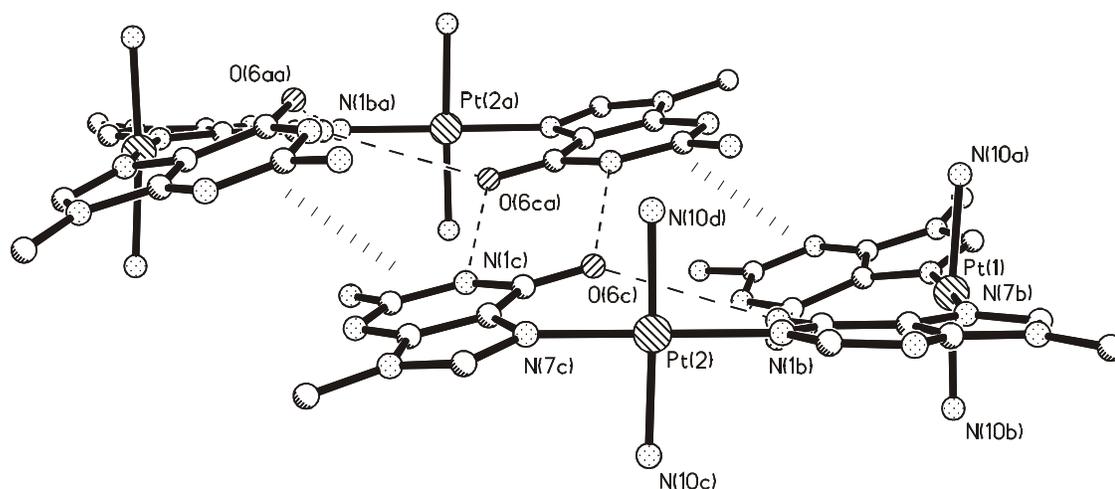


Abb. 51: Seitenansicht von **12** mit partiellem *stacking* (1111) zwischen den Guaninliganden, das die Basenpaarbildung verstärkt.

Tabelle 18: Kristalldaten, ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°] sowie interatomare Abstände [Å] von **12**.

12	
Summenformel	$C_{18}H_{37}O_{20}N_{19}Cl_4Pt_2$
Farbe und Aussehen	farblose Würfel
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	$C2/c$
Dimension der Elementarzelle	$a=20.818(2) \text{ \AA}$ $b=29.543(3) \text{ \AA}$ $\beta=93.11(1)^\circ$ $c=14.037(2) \text{ \AA}$
Volumen	$8620(2) \text{ \AA}^3$
Z	8
Molmasse	$1371.65 \text{ g mol}^{-1}$
Dichte (ber.)	2.114 g mol^{-1}
Absorptionskoeffizient	6.827 mm^{-1}
F(000)	5296
R-Werte (beob.Daten)	$R_1=0.0490$ $wR_2=0.1240$

Ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°] sowie interatomare Abstände [Å] in **12**.

N(7a)-Pt(1)	2.012(6)	N(7a)-Pt(1)-N(7b)	176.1(2)
N(7b)-Pt(1)	2.030(6)		
N(1b)-Pt(2)	2.033(6)	N(1b)-Pt(2)-N(7c)	176.3(2)
N(7c)-Pt(2)	2.009(6)		
		Pt(1)-N(7b)/N(1b)-Pt(2)	90.8(2)
N(6b)···O(6a)	2.944(8)		
N(6b)···O(6c)	3.257(8)		
O(6a)···N(1ac)	2.882(9)		
O(6ca)···N(1c) ^a	2.882(9)	Base a/ Base b	20.8(1)
		Base b/ Base c	15.0(1)
		Base a/ Base c	5.9(2)

^a-x+05, -y+1.5, -z+1

1.2 Lösungsverhalten von **12**

NMR-Spektroskopie: Die Auswertung der ¹H-NMR-Spektren von **12** mit den einfachen Signalsets schließt das Vorliegen stabiler Rotamerer aus. Besonders die chemische Verschiebung der N(6)H₂-Gruppe von 9-MeA läßt Rückschlüsse über die Anordnung der Nucleobasen in Lösung zu. In Abb. 52 wird ein ¹H-NMR-Spektrum von **12** in DMSO-*d*₆ dargestellt.

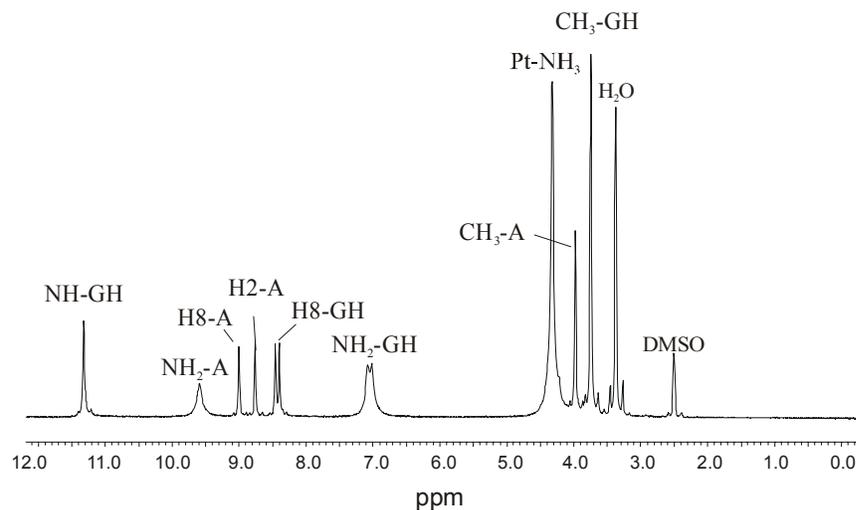


Abb. 52: ¹H-NMR-Spektrum von **12** in DMSO-*d*₆ bei T=20°C.

Die Zuordnung der einzelnen Kohlenstoffprotonenresonanzen geschieht mit Hilfe zweidimensionaler ^1H -NMR-Spektroskopie, während die Zuordnung von N(1)H, NH_2 und NH_3 aufgrund ihrer charakteristischen chemischen Verschiebung erfolgt. Im ^1H , ^1H -ROESY-Spektrum von **12** (Abb. 53) zeigt die Resonanz bei $\delta = 9.01$ ppm einen *cross-peak* mit der

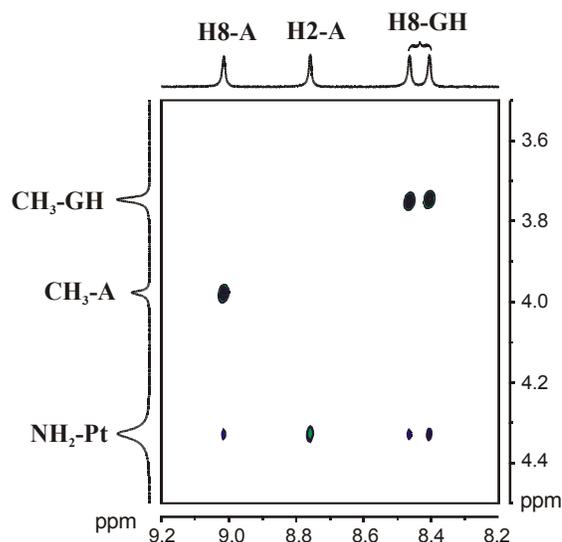


Abb. 53: Ausschnitt aus einem ^1H , ^1H -ROESY-Spektrum von **12** in $\text{DMSO-}d_6$ bei $T=20^\circ\text{C}$ (300 ms Spinlock).

Resonanz bei $\delta = 3.98$ ppm und wird somit dem H(8)-Proton von 9-MeA zugeordnet. Analog dazu wechselwirken die beiden H(8)-Protonen von 9-MeGH mit der CH_3 -GH Resonanz ($\delta = 3.75$ ppm), so daß deutliche *cross-peaks* registriert werden. Folglich handelt es sich beim Signal bei $\delta = 8.76$ ppm (*cross-peak* zu NH_3 -Ligand am Platin bei $\delta = 4.33$ ppm) um das H(2)-Proton von 9-MeA. Es ist nicht möglich, die H(8)-GH Resonanzen (*trans* zu N1 bzw. N7 gebundenem Adenin) zu unterscheiden. Die chemische Verschiebung der NH_2 -Resonanz von 9-MeA beträgt 9.58 ppm, in $\text{DMF-}d_7$ dagegen 10.08 ppm (jeweils ein Singulett). Untersuchungen ähnlicher Komplexe [56,84] zeigten in $\text{DMF-}d_7$ einen extremen Tieffeldshift dieser Protonen (10.8 ppm), was auf deren Einbeziehung in intramolekulare H-Brücken mit O(6) hindeutet. Auch wenn die für **12** gemessenen δ (NH_2 -A)-Werte von denen der vergleichbaren Komplexe abweichen, bestätigt der Tieffeldshift die Involvierung der beiden Protonen in H-Brücken mit O(6) von 9-MeGH. Daraus läßt sich für **12** in Lösung auf die gleiche Anordnung der Nucleobasen schließen, wie das im Festkörper der Fall ist.

Das ^{195}Pt -NMR-Spektrum in $\text{DMSO-}d_6$ liefert zwei Platinsignale bei -2470 und -2530 ppm, die in beiden Fällen einer PtN_4 Koordination entsprechen.

1.3 IR-Spektroskopie

Die starken Banden bei 1686 und 1592 cm^{-1} werden den Valenz- bzw. Deformationsschwingungen von C=O und NH_2 zugeordnet. Die ebenfalls starke Perchloratbande tritt bei 1089 cm^{-1} auf. Im Bereich der Ringdeformationsschwingungen registriert man Banden bei 778 bzw. 732 cm^{-1} , die typisch für eine N7/N1 Platinkoordination an einer Adeninbase sind [61,71].

2 Das platinerte Basentripel *trans,trans*- $[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2(9\text{-MeGH-N7})\text{Pt}(\mu\text{-}9\text{-MeA-N7,N1})\text{Pt}(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2(9\text{-MeGH-N7})](\text{ClO}_4)_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**13**)

2.1 Röntgenstrukturanalyse von **13**

Der Ersatz der Amminliganden der Transplatineinheit durch Methylaminliganden in **13** führt zu einem völlig anderen Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse, wie in Abb. 54 gezeigt wird [152a]. Die Guaninbasen koordinieren jeweils über N7 am Platin, wobei die Metalleinheiten gleichzeitig an N7/N1 von 9-MeA gebunden sind. Unerwartet ist die im Festkörper vorgefundene Anordnung der Guaninliganden. Im Gegensatz zu den bereits charakterisierten platinerten Purinbasentripeln, kommen in **13** die Nucleobasen in einer *head-head-tail*-Konformation in bezug auf die Lage der Methylgruppen vor. Die Nucleobasen entlang der (GH)N7a-Pt-N7b(A) Bindungsachse liegen *head-head* vor. Daraus resultiert die intramolekulare H-Brücke zwischen O(6) und N(6)H₂ (O(6a)⋯N(6b) 2.867(6) Å). Die zweite Guaninbase dagegen (entlang (A)N1b-Pt-N7c(GH)) wird überraschend in einer *head-tail*-Anordnung bezüglich der Methylgruppen vorgefunden. Die Bindungslängen und -winkel weichen nicht von den üblichen ab (Tabelle 19). Die Pt-N-Vektoren in 9-MeA umspannen hier einen Winkel von 89.4(2)°. Die Nucleobasen sind nicht koplanar zueinander; im Vergleich zu **12** sind die Winkel zwischen den Ligandenebenen in **13** kleiner. So beträgt der Winkel zwischen den Ebenen durch die an jeweils N7-Position gebundenen Nucleobasen 14.0(2)° (**12**: 20.8(1)°), zwischen den entlang N1b-Pt-N7c koordinierten Adenin- und Guaninliganden 5.6(2)° (**12**: 15.1(1)°), und schließlich zwischen den beiden Guaninbasen 13.0(2)° (**12**: 5.9(2)°). Als Konsequenz der unterschiedlichen Nucleobasenordnung wird in **13** keine Selbstpaarung unter Beteiligung der exozyklischen Gruppen in den 6-Positionen der beiden

Guaninliganden beobachtet, wie das in **12** der Fall ist. Eine Betrachtung der Kristallpackung zeigt, daß die Blockierung der starken Proton-Akzeptor-/Donorstellen am Guanin: N(1)H und NH₂ durch die benachbarten Perchlorationen dafür verantwortlich ist. Aufgrund ihrer Lage können die Anionen mehrere Wasserstoffbrücken zu beiden Purinbasen ausbilden (Abb. 55a). So sind es bei dem an Pt(1) gebundenen Guanin folgende H-Brücken: N(1a)···O(9) 2.957(9) Å, N(2a)···O(2) 3.191(8) Å (in Abb. 55a nicht dargestellt). Zwei weitere Perchlorationen liegen vor dem an Pt(2) koordinierten Guanin, so daß gleich mehrere H-Brücken ausgebildet werden: N(1c)···O(8) 2.967(7) Å, N(2c)···O(3) 3.078(8) Å. Zusätzlich wird der NH₂-Ligand in die Wechselwirkung involviert: N(1d)···O(6) 2.851(8) Å. Ein weiteres interessantes Merkmal dieser Struktur ist die Assoziation zwischen zwei Komplexkationen unter Ausbildung eines Basensextetts, das in Abb. 55b dargestellt wird. Anders als in **12** bilden in dem Komplex **13** die gegenüber dem an N7-platinierten Adenin liegenden Guanine zwei schwache, zentrosymmetrische H-Brücken zwischen N(3)···H-N(2) (3.437(8) Å).

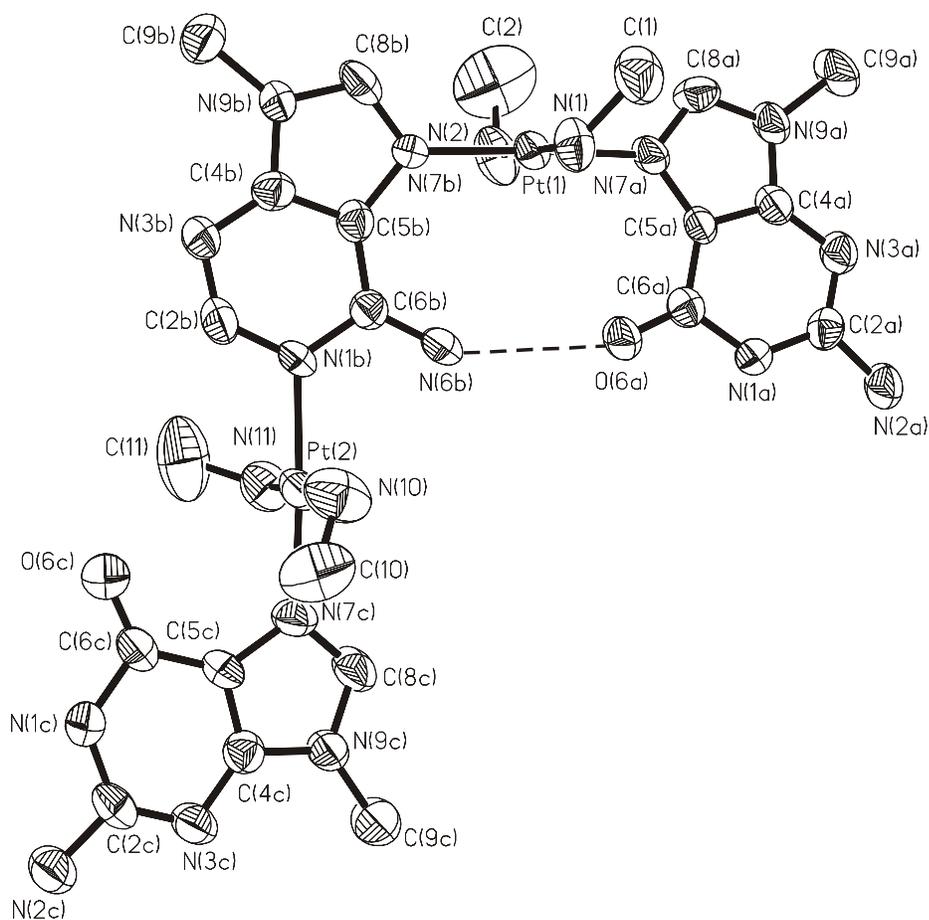


Abb. 54: Das Kation von **13**. Unerwartet nehmen hier die Nucleobasen eine *head-head-tail*-Anordnung an. Die Schwingungsellipsoide geben die 50%-ige Aufenthaltswahrscheinlichkeit wieder.

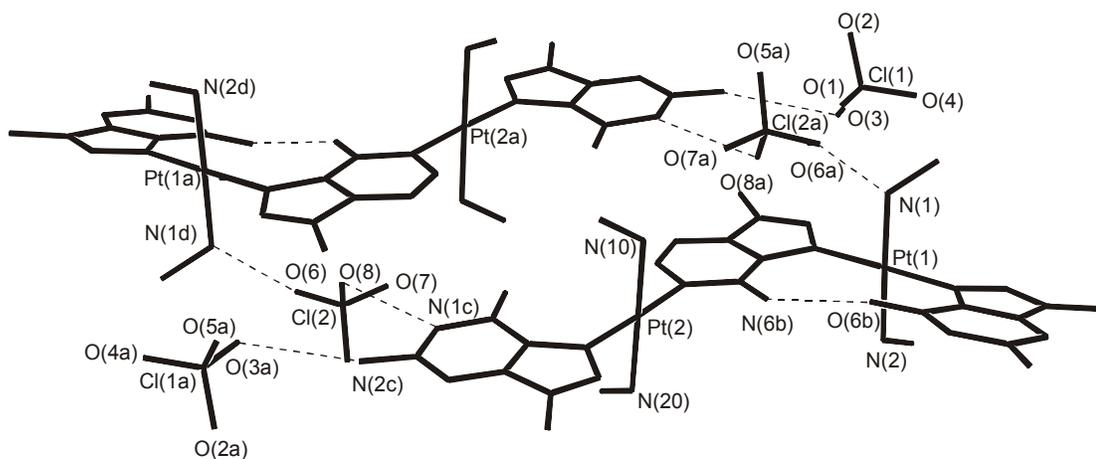


Abb. 55a: Darstellung der intermolekularen Kation-Anion-Wechselwirkungen in **13**. Perchlorationen werden in mehrere H-Brücken involviert, unter anderem mit den starken Donor-/Akzeptorpositionen wie Iminproton oder Aminogruppe von Guanin.

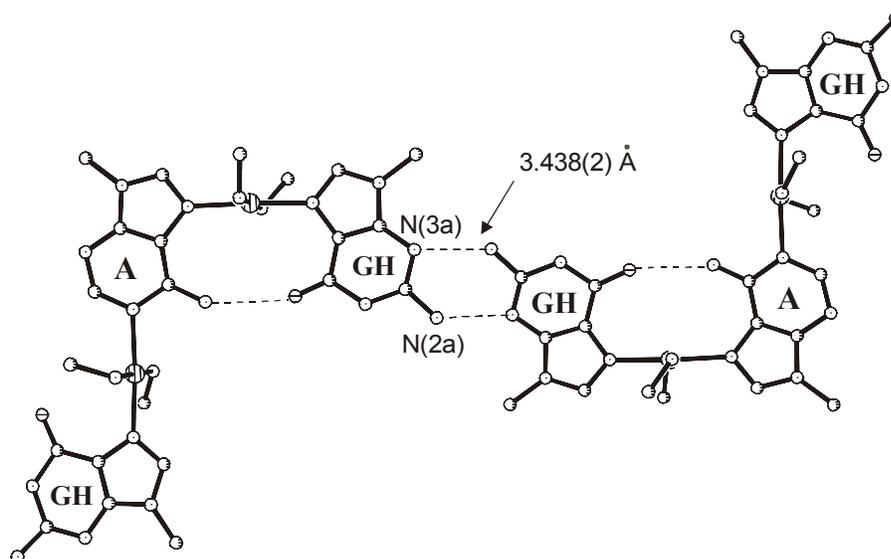


Abb. 55b: Basenpaarung in **13** zwischen zwei Komplexkationen unter Ausbildung von zwei schwachen, zentrosymmetrischen N(3)···H-N(2) Wasserstoffbrücken. Im Gegensatz zu **12** erfolgt die Assoziation, in dem das gegenüber der an N7-platintierten Adeninbase liegende Guanin sich an der Ausbildung von H-Brücken beteiligt.

Tabelle 19: Kristalldaten, ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°] sowie interatomare Abstände [Å] in **13**.

13	
Summenformel	C ₂₂ H ₄₃ O ₁₉ N ₁₉ Cl ₄ Pt ₂
Farbe und Aussehen	farblose Stäbchen
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /n
Dimension der Elementarzelle	a=19.394(4) Å b=8.876(2) Å β=107.78(3)° c=26.690(4) Å
Volumen	4375(2) Å ³
Z	4
Molmasse	1409.73 g mol ⁻¹
Dichte (ber.)	2.140 g cm ⁻¹
Absorptionskoeffizient	6.727 mm ⁻¹
F(000)	2736
R-Werte (beob.Daten)	R ₁ =0.0306 wR ₂ =0.0513

Ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°] sowie interatomare Abstände [Å] in **13**.

N(7a)-Pt(1)	1.999(4)	N(7a)-Pt(1)-N(7b)	177.4(2)
N(7b)-Pt(1)	2.008(5)		
N(1b)-Pt(2)	2.047(5)	N(1b)-Pt(2)-N(7c)	176.7(2)
N(7c)-Pt(2)	2.014(5)		
		Pt(1)-N(7b)/N(1b)-Pt(2)	89.4(2)
N(6b)···O(6a)	2.867(6)		
N(1a)···O(9)	2.957(9)		
N(2a)···O(2)	3.191(8)		
N(1c)···O(8)	2.967(7)	Base a/ Base b	14.0(2)
N(2c)···O(3)	3.078(8)	Base b/ Base c	5.6(2)
N(1d)···O(6)	2.851(8)	Base a/ Base c	13.0(2)

2.2 Lösungsverhalten von **13**

Die ^1H -NMR-Spektren von **13** zeigen sowohl in D_2O als auch in $\text{DMSO-}d_6$ (Abb. 56) einfache Signalsets. Die Zuordnung der Resonanzen aromatischer Protonen verläuft analog zu **12** und erfolgt in $\text{DMSO-}d_6$ mit einem $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -ROESY-Spektrum. Das Signal der Pt-NH_2 -Liganden ist tieffeldverschoben ($\delta = 5.05$ ppm) im Vergleich zu Pt-NH_3 in **12**. Auffallend ist

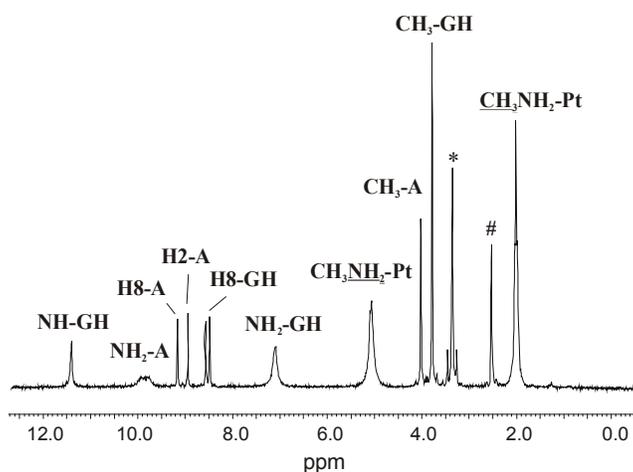


Abb. 56: ^1H -NMR-Spektrum von **13** in $\text{DMSO-}d_6$ bei $T=20^\circ\text{C}$ (mit (#) DMSO und (*) Wasser).

die Aufspaltung von $\text{NH}_2\text{-A}$ (9.91, 9.75 ppm) und gleichzeitig ein Tieffeldshift von $\Delta\delta = 0.33$ ppm bezüglich der Verbindung **12** (Tabelle 20). Diese Tatsache spricht für das Vorliegen zweier nicht äquivalenter Protonen, wie sie zu erwarten ist, wenn nur ein Proton in eine intramolekulare H-Brücke mit $\text{O}(6)$ involviert wird, und deshalb einen Tieffeldshift erfährt. Ein gleiches Ergebnis zeigt das ^1H -NMR in $\text{DMF-}d_7$, in dem neben zwei $\text{NH}_2\text{-A}$

A Signalen (10.36, 10.12 ppm) auch zwei $\text{N}(1)\text{H}$ Resonanzen von 9-MeGH registriert werden (11.71, 11.48 ppm) (s. Abb. 58). Es ist deshalb anzunehmen, daß in **13** auch in der Lösung eine andere Anordnung der Basen, verglichen mit analogen Komplexen, vorliegt. Dabei sind hier vier Konformationen denkbar (Abb. 57). Naheliegend ist die gleiche *head-head-tail* Struktur (**II**), die schon im Festkörper gefunden wurde oder eine *tail-head-head*-Anordnung (**IV**) (die Nucleobasen entlang der $(\text{A})\text{N}1\text{-Pt-N}7(\text{GH})$ Bindungsachse liegen *head-head* vor, und werden durch eine intramolekulare $\text{N}(6)\text{H}2\cdots\text{O}(6)$ H-Brücke stabilisiert). Vorstellbar sind weiterhin Strukturen (**I**) bzw. (**III**), in denen die Guaninliganden zwei bzw. keine intramolekulare(n) Wasserstoffbrücke(n) mit $\text{NH}_2\text{-A}$ ausbilden können. Zur Untersuchung der Wasserstoffbrücken und der vorliegenden Konformation in der Lösung eignet sich hervorragend die ^1H -NMR-spektroskopische Messung bei tiefer Temperatur, und wird deshalb hier herangezogen.

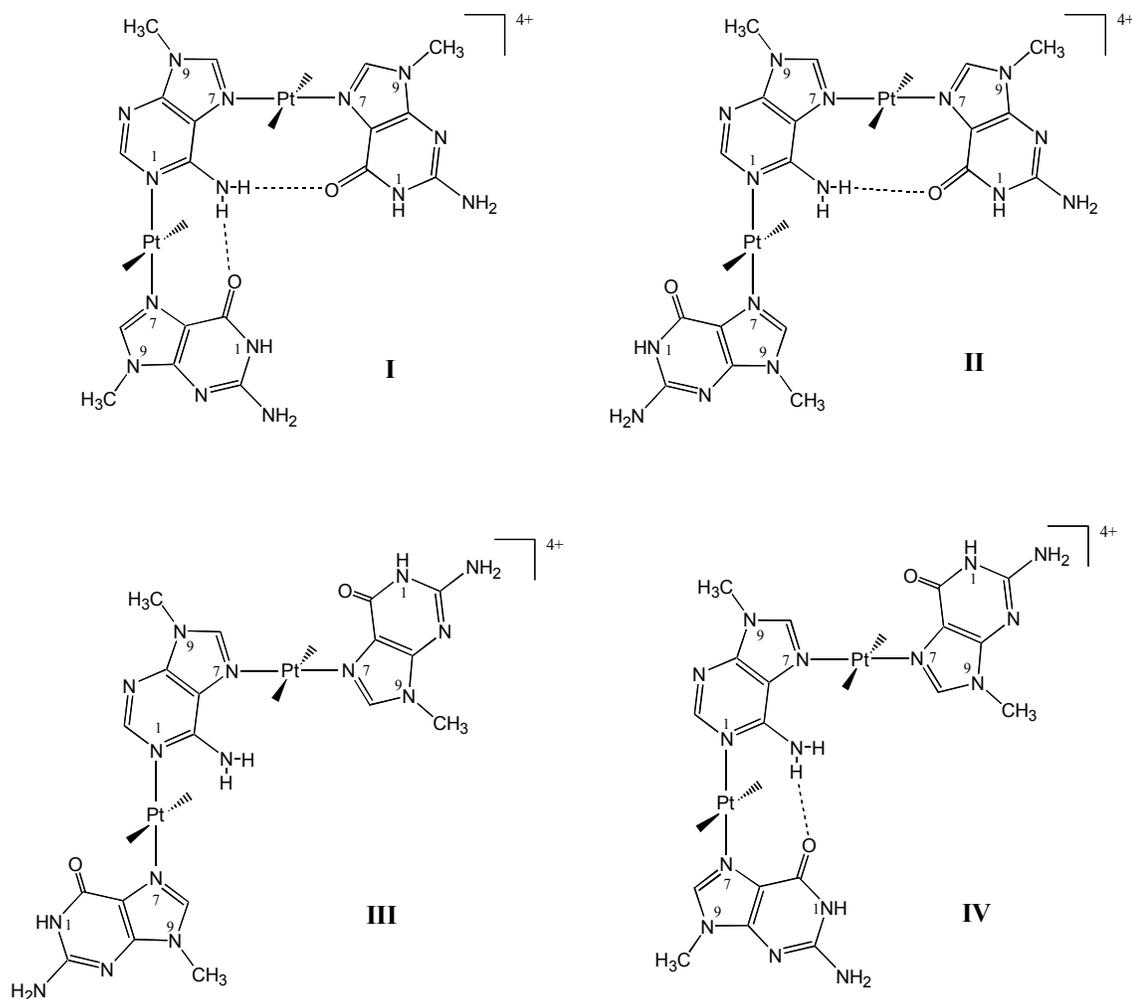


Abb. 57: Denkbare Konformationen von **13** in Lösung.

2.3 $^1\text{H-NMR}$ -Tieftemperaturuntersuchung von **13** in $\text{DMF-}d_7$

Eine Probe von **13** in $\text{DMF-}d_7$ ($c=11.5$ mmol/l) wird im Bereich von 346 K bis 216 K in regelmäßigen Temperaturabständen $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht. Im Hinblick auf die Ausbildung möglicher Wasserstoffbrücken ist besonders die Temperaturabhängigkeit des Iminoprotons (9-MeGH) sowie der beiden Aminogruppen (9-MeGH bzw. 9-MeA) von Interesse. In der Tat beobachtet man eine starke Abhängigkeit der chemischen Verschiebungen dieser Resonanzen mit sinkender Temperatur, wie in Abb. 59 dargestellt. Alle Signalsets erfahren eine Aufspaltung bzw. es treten neue Signale auf. So werden für $\text{NH}_2\text{-A}$ bei 216 K vier Singulets gleicher Intensität beobachtet, wobei es sich hier um zwei Signalsets handelt, von denen eins einen deutlich größeren Tieffeldshift erfährt. Ähnlich

verläuft die Temperaturabhängigkeit der $\text{NH}_2\text{-GH}$ Resonanzen; allerdings ist hier für ein Signalset ein beträchtlicher Tieffeldshift von 1 ppm zu verzeichnen. Im Bereich zwischen 12 und 13 ppm findet man schließlich vier Signale der Iminoprotonenresonanzen unterschiedlicher Intensität, die ebenfalls tieffeldverschoben sind. Um die Veränderung zu verdeutlichen, wurden in Abb. 58 Ausschnitte aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, aufgenommen bei $T=291$ bzw. 216 K, zusammengestellt.

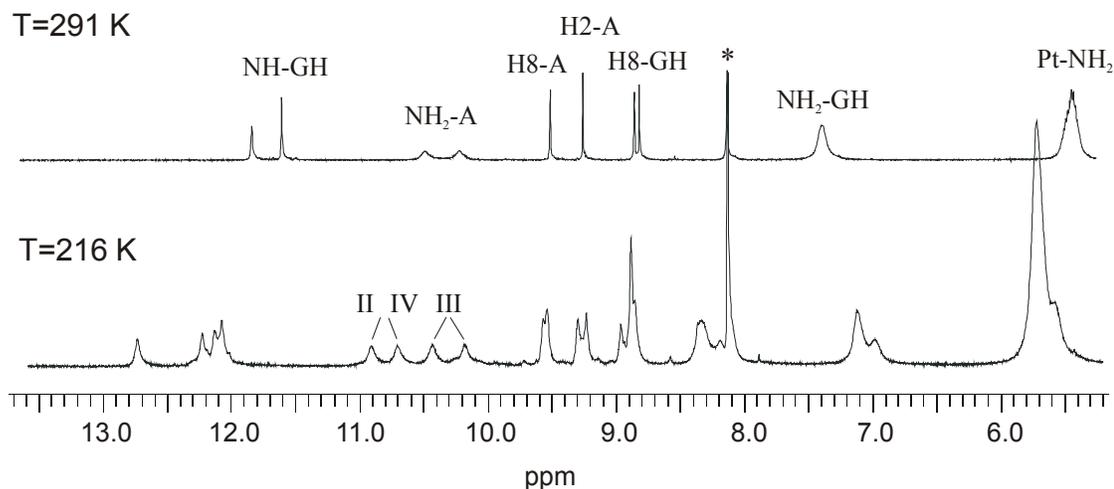


Abb. 58: Ausschnitte aus $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **13** in $\text{DMF-}d_7$ bei unterschiedlichen Temperaturen (mit (*) Lösungsmittel).

Die Temperaturabhängigkeit der beschriebenen Resonanzen belegt eindeutig ihre Involvierung in Wasserstoffbrücken, die unmittelbar mit der in der Lösung angenommenen Konformation(en) zusammenhängt. Da zwei Signalsets vorliegen, sollten zwei bzw. drei mögliche Rotamere in Betracht gezogen werden. Die aufgespalteten $\text{NH}_2\text{-A}$ -Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei $T=291$ K korrespondieren mit Resonanzen bei 10.87 bzw. 10.67 ppm aufgenommen bei $T=216$ K. Die Aufspaltung der Signale sowie der Tieffeldshift sprechen für die Ausbildung von nur einer intramolekularen H-Brücken zu $\text{O}(6)\text{-GH}$ entsprechend den Strukturen **II** oder **IV**. Das zweite $\text{NH}_2\text{-A}$ -Signalset, das ebenfalls gespalten aber deutlich hochfeldverschoben ist, kann infolge einer gehinderten Rotation um die $\text{C}(2)\text{-N}(2)$ Bindung entstehen und wird erwartet, wenn der Komplex in der Konformation **III** vorliegt. Sollte auch das vierte Rotamer **I** existieren, so müßten die $\text{NH}_2\text{-A}$ -Resonanzen aufgespalten (allerdings wegen der vorliegenden Äquivalenz geringfügig und aufgrund von zweier H-Brücken im Tieffeld detektiert werden, was hier nicht der Fall ist).

Es ist nicht auszuschließen, daß intermolekulare Wechselwirkungen die Lösungsstrukturen zusätzlich beeinflussen. Die extrem tieffeldverschobenen $\text{N}(1)\text{H-GH}$ bzw. $\text{NH}_2\text{-GH}$ Resonanzen beweisen das Vorliegen von zusätzlichen H-Brücken. Dabei kann es sich um eine

Dimerisierung der Komplexkationen zum Basensextett handeln, oder möglicherweise um Interaktionen mit den Anionen, ähnlich wie im Festkörper, bzw. mit Restwasser im Lösungsmittel. Nicht auszuschließen ist die Kombination aus den beiden Möglichkeiten.

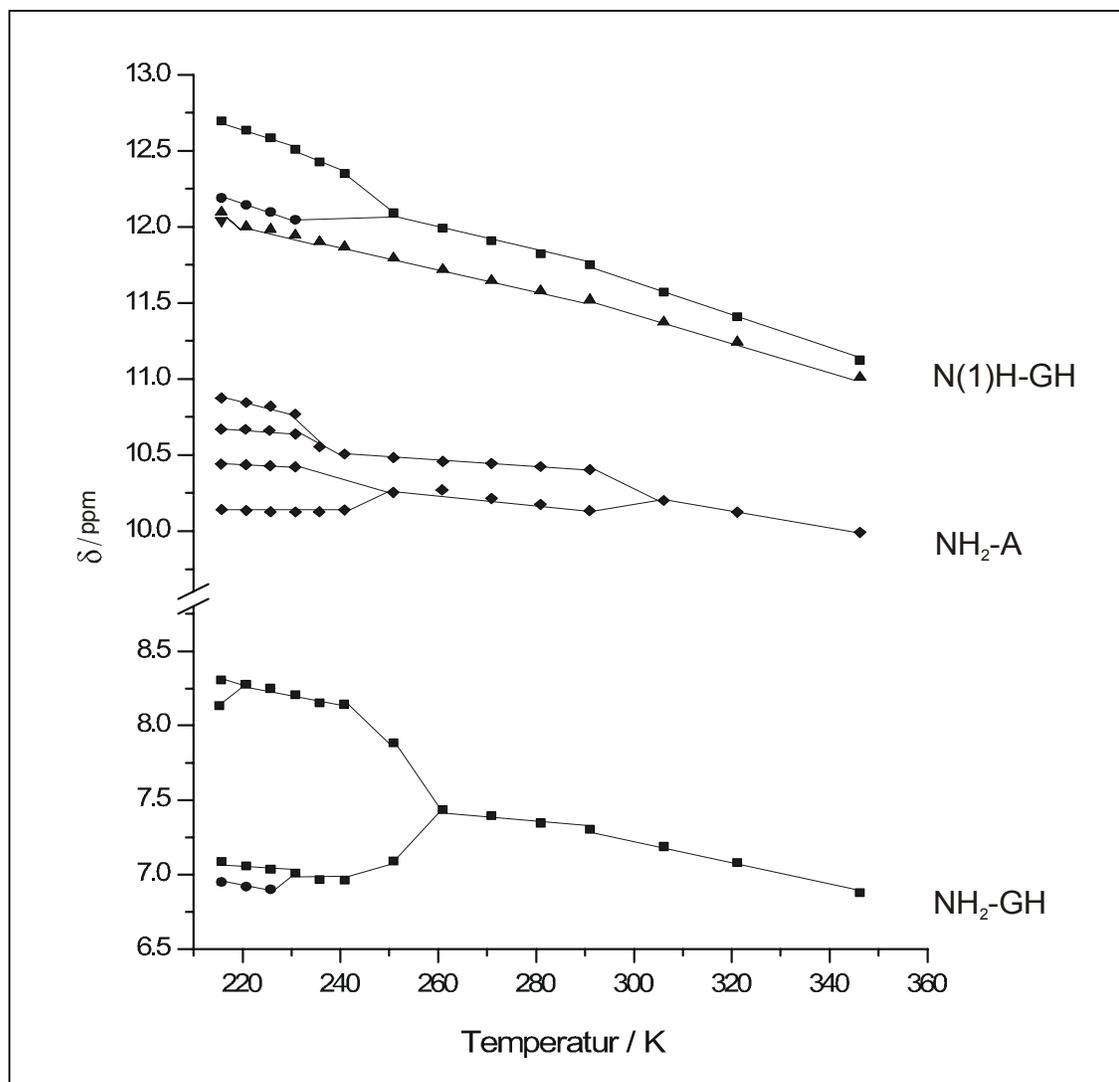


Abb. 59: Temperaturabhängigkeit der chemischen Protonenverschiebung von **13** in $\text{DMF-}d_7$ im Bereich von 216 K bis 346 K.

Die Versuche, mit zweidimensionaler $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie die Zuordnung der einzelnen Imino- bzw. Aminogruppenresonanzen zu treffen, schlugen fehl. Die ^1H , ^1H -ROESY-Spektren, aufgenommen bei $T=291$ und 216 K, erlauben die Zuordnung der aromatischen Protonen, können jedoch keine Aussage über die in H-Brücken involvierten Protonen machen.

Tabelle 20: Zusammenstellung der chemischen Verschiebung aller Protonen bzw. des Platins von **12-13** in D₂O, DMSO-*d*₆ und DMF-*d*₇ (bei allen nicht bezeichneten Signalen handelt sich um Singulets).

Signale	12			13		
	D ₂ O (pD=7.04)	DMSO- <i>d</i> ₆	DMF- <i>d</i> ₇	D ₂ O (pD=6.39)	DMSO- <i>d</i> ₆	DMF- <i>d</i> ₇
N(1)H-GH	----	11.32	11.62; 11.43	----	11.38	11.71; 11.48
NH ₂ -A	----	9.58	9.98	----	9.91; 9,75	10.36; 10.12
H(8)-A	8.98	9.01	9.15	9.11	9.15	9.39
H(2)-A	8.94	8.76	8.85	9.08	8.95	9.14
H(8)-GH	8.38	8.46	8.53	8.52	8.56	8.73
H(8)-GH	8.36	8.41	8.51	8.48	8.48	8.69
NH ₂ -GH	----	7.08; 7.03	7.19; 7.14	----	7.09	7.26
NH ₃ -Pt/ NH ₂ -Pt	----	4.33	4.63	----	5.05	5.34
CH ₃ -A	4.02	3.98	3.97	4.06	4.02	4.11
CH ₃ -GH	3.81	3.75	3.73	3.83	3.78	3.85
<u>CH₃</u> NH ₂ - Pt	----	----	----	2.14(t)	2.01(t)	2.24(t)
¹⁹⁵ Pt DMSO- <i>d</i> ₆	-2470		-2530	-2553		-2594

2.4 IR-Spektroskopie

Für die Valenz- bzw. Deformationsschwingungen von C=O und NH₂ werden starke Banden bei 1687, 1637 und 1590 cm⁻¹ beobachtet. Die sehr charakteristische Perchloratbande wird hier bei 1091 cm⁻¹ detektiert. Im Bereich der Ringdeformationsschwingungen registriert man Banden bei 781 bzw. 733 cm⁻¹, die typisch für eine N7/N1 Koordination an einer Adeninbase sind [61,71].

3 Säure-Base-Eigenschaften von 12-13

In den dinuklearen Nukleobasentriplets 12-13 wird im ersten Schritt jeweils die N1-Position der nicht äquivalenten Guaninbasen deprotoniert. Eine weitere Erhöhung des pH-Werts bewirkt die Abspaltung eines Protons der NH₂-Gruppe von Adenin. Die Bestimmung der pK_s-Werte erfolgt mittels pD-abhängiger ¹H-NMR-Spektroskopie. Während die Differenzierung zwischen Adenin und Guaninresonanzen möglich ist, erlaubt die Messung aufgrund der Überlappung der Signale keine exakte Zuordnung der beiden H(8)-GH Protonen. Die pK_s-Werte für die Deprotonierung des Guanins betragen etwa 8.53 ± 0.04 (D₂O) und 7.95 ± 0.04 (H₂O), wobei davon auszugehen ist, daß es sich hier um den gemittelten Wert der Deprotonierungsstufen der beiden nicht-äquivalenten Guaninbasen handelt. Der pK_s-Wert für die Protonenfreisetzung von NH₂-A beträgt etwa 11.6 (D₂O).

Kapitel 2

Platinierte Purinbasentripel des Typs (Hyp)Pt(A)Pt(Hyp): *trans,trans*-[a₂(9-MeHyp-N7)Pt(μ-9-MeA-N7,N1)Pt₂(9-MeHyp-N7)]X_{3.4}Y_{0.6}·nH₂O (a=NH₃, X=Y=ClO₄⁻, n=3 (14a); a=NH₃, X=ClO₄⁻, Y=Cl⁻, n=2.5 (14b); a=CH₃NH₂, X=Y=ClO₄⁻, n=2 (15))

1 Selbstassoziation über Wasserstoffbrücken zu einem Nukleobasensextett. Röntgenstrukturanalyse von 14b

Das Ergebnis der röntgenographischen Untersuchung von 14b stellt die Abb. 60 dar. Kristalldaten sowie ausgewählte Bindungslängen, -winkel werden in Tabelle 21 aufgelistet. Analog zu 12-13 werden die beiden Platineinheiten jeweils an der N7-Position von Hypoxanthinliganden gebunden, wobei die zentrale Adeninbase die Ecke bildet und ihre beiden Koordinationsstellen N1 und N7 dem Metall zur Verfügung stellt. Die Bindungslängen und -winkel weichen von den üblichen nicht ab, der Winkel zwischen den Pt-N-Vektoren in 9-MeA beträgt hier 87.2(3)°. Für die Liganden wird eine *head-head-head*-Anordnung vorgefunden, die durch zwei intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen O(6) des 9-MeHyp-Liganden und N(6)H₂ von 9-MeA stabilisiert wird: N(6b)···O(6a) 3.150(1) Å, N(6b)···O(6c) 3.096(1) Å. Die etwas längere N(6b)···O(6a) H-Brücke entsteht infolge der großen Abweichung der beiden über N7 gebundenen Purinbasen von der koplanaren Anordnung: 23.4(2)°. Im Gegensatz dazu ist der Winkel zwischen den Basenebenen entlang der (A)N1b-Pt-N7c(Hyp) Achse deutlich kleiner: 7.1(1)°.

Ähnlich wie in 12 findet in 14b eine Selbstassoziation über Wasserstoffbrücken statt. Zwei Molekülkationen gehen eine Basenpaarung ein, indem zwei intermolekulare H-Brücken zwischen O(6a)···N(1a) (2.81(1) Å) von Guaninliganden gebildet werden, so daß ein Nukleobasensextett mit einer Dimension von 12.49(2) Å (C(9b)···C(9c)) × 15.18(2) Å (C(9ca)) entsteht. Im Vergleich zu 12 ist hier allerdings eine andere 6-Oxopurinbase an der Sextettbildung beteiligt. Handelt es sich im Falle von 12 um die Guaninbase, die mit der Platineinheit an N1 von 9-MeA koordiniert ist, so ist es in 14b der entlang der N7a-Pt-N7b gebundene Hypoxanthinligand, der die Selbstpaarung eingeht. Die Betrachtung der Struktur bestätigt, daß diese Paarung nur aufgrund einer großen Neigung dieser Hypoxanthinbase relativ zu der beiden anderen Purinen möglich ist. Sie ist für die Assoziation essentiell,

deshalb kann eine Koplanarität aller sechs Basen nicht erfüllt werden. Daraus resultiert eine parallele Lage der beiden an Pt(2) und Pt(2a) koordinierten Basen mit einem Abstand von ca. 3.24 Å (Abb. 61). Weiterhin führen schwache H-Brücken zwischen den NH₃ Liganden und N(3) von 9-MeA (3.24 Å) zur Bildung einer treppenähnlichen Anordnung aus Kationen von **14b** (Abb. 62).

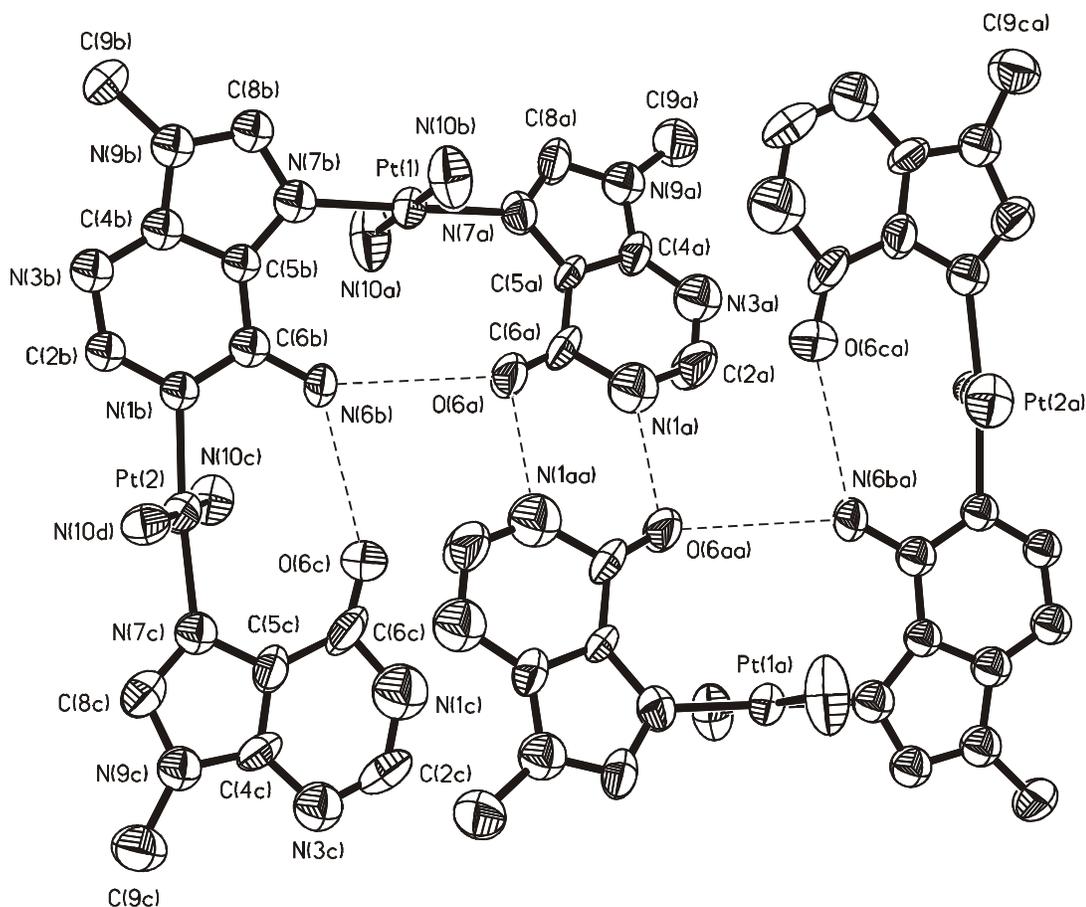


Abb. 60: Nukleobasensexett **14b** entsteht, indem Molekülkationen über zwei intermolekulare H-Brücken (O(6a)···N(1a) 2.81(1) Å) verknüpft werden. Die Anordnung der Nukleobasen wird zusätzlich durch intramolekulare Wasserstoffbrücken stabilisiert: N(6b)···O(6a) 3.150(1) Å, N(6b)···O(6c) 3.096(1) Å. Die Schwingungsellipsoide geben die 50%-ige Aufenthaltswahrscheinlichkeit wieder.

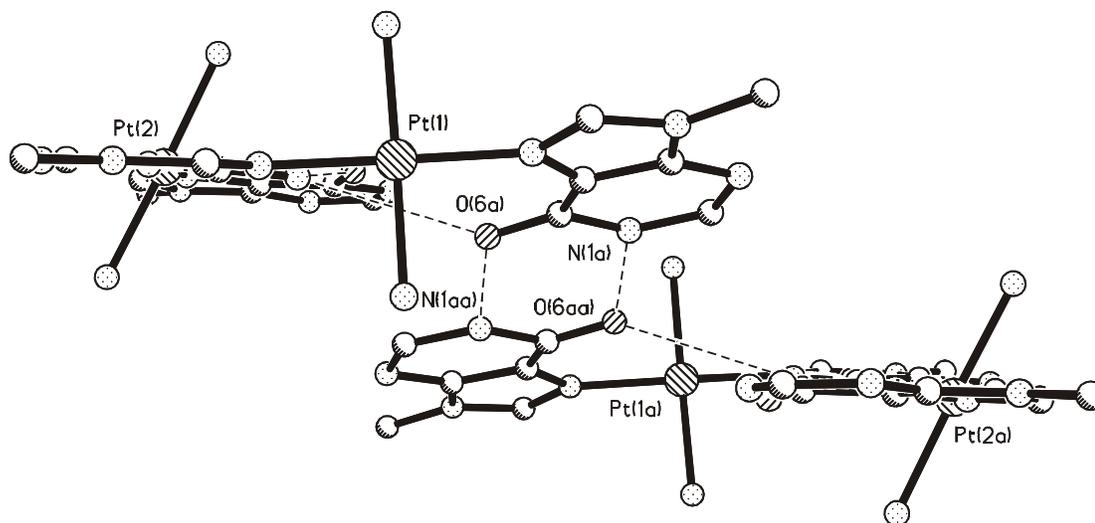


Abb. 61: Seitenblick von **14b**. Die Selbstassoziation kann nur aufgrund der großen Abweichung der Hypoxanthinbase an Pt(1) ($23.4(2)^\circ$) im Vergleich zu 9-MeA erfolgen. Das Nucleobasensextett ist nicht koplanar, die Hypoxanthinliganden am Pt(2) und Pt(2a) werden parallel mit einem Abstand von 3.24 Å angeordnet.

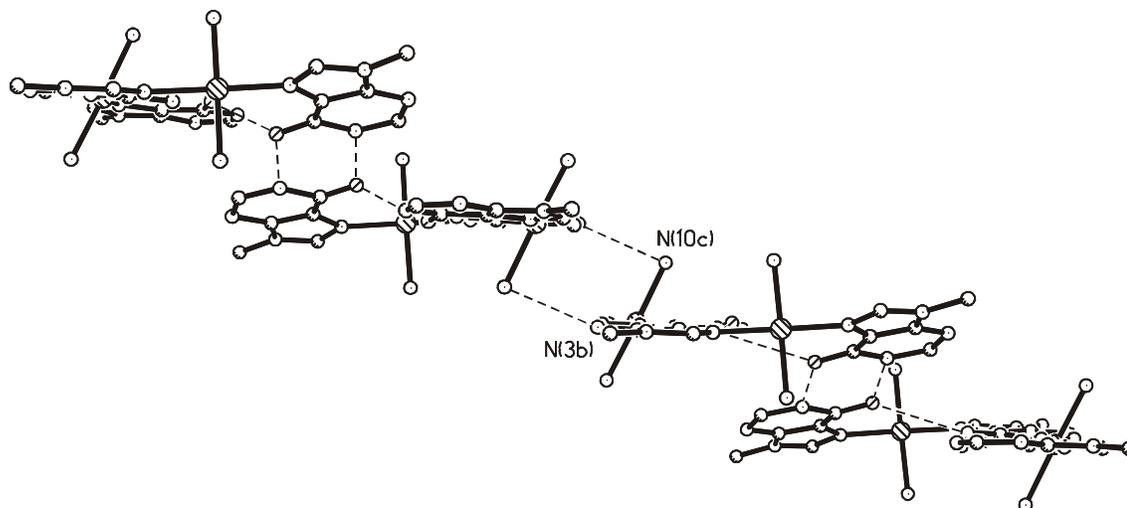


Abb. 62: Intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen NH_3 -Liganden (N(10c)) und N(3) von 9-MeA führen zu einer treppenähnlichen Anordnung der Kationen von **14b**.

Tabelle 21: Kristalldaten und ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°] sowie interatomare Abstände [Å] von **14b**.

Summenformel	$C_{18}H_{36}O_{13.1}N_{17}Cl_2Pt_2$
Farbe und Aussehen	farblose Stäbchen
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppe	P1
Dimension der Elementarzelle	$a=8.112(2) \text{ \AA}$ $\alpha=100.33(3)^\circ$ $b=15.707(3) \text{ \AA}$ $\beta=96.30(3)^\circ$ $c=16.741(3) \text{ \AA}$ $\gamma=104.27(3)^\circ$
Volumen	$2003.6(7) \text{ \AA}^3$
Z	2
Molmasse	$1232.22 \text{ g mol}^{-1}$
Dichte (ber.)	2.42 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	7.317 mm^{-1}
F(000)	1184
R-Werte (beob. Daten)	$R_1=0.0360$ $wR_2=0.0760$

Ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°] in **14b**.

N(7a)-Pt(1)	1.996(9)	N(7a)-Pt(1)-N(7b)	179.4(4)
N(7b)-Pt(1)	2.002(8)		
N(1b)-Pt(2)	2.011(8)	N(1b)-Pt(2)-N(7c)	174.3(4)
N(7c)-Pt(2)	2.008(10)		
		Pt(1)-N(7b)/N(1b)-Pt(2)	87.2(3)
N(6b)···O(6a)	3.150(1)		
N(6b)···O(6c)	3.096(1)		
O(6a)···N(1a) ^a	2.81(1)		
		Base a/ Base b	23.4(2)
		Base b/ Base c	7.1(1)
		Base a/ Base c	16.8(3)

^a-x+2, -y+1, -z+1

2 Lösungsverhalten von 14-15

2.1 Charakterisierung von 14a

Die Analyse der ^1H -NMR-Spektren von 14a mit einfachen Signalsets deutet auf das Vorliegen nur einer Konformation in der Lösung hin. Abb. 63 zeigt ein Spektrum von 14a in $\text{DMSO-}d_6$.

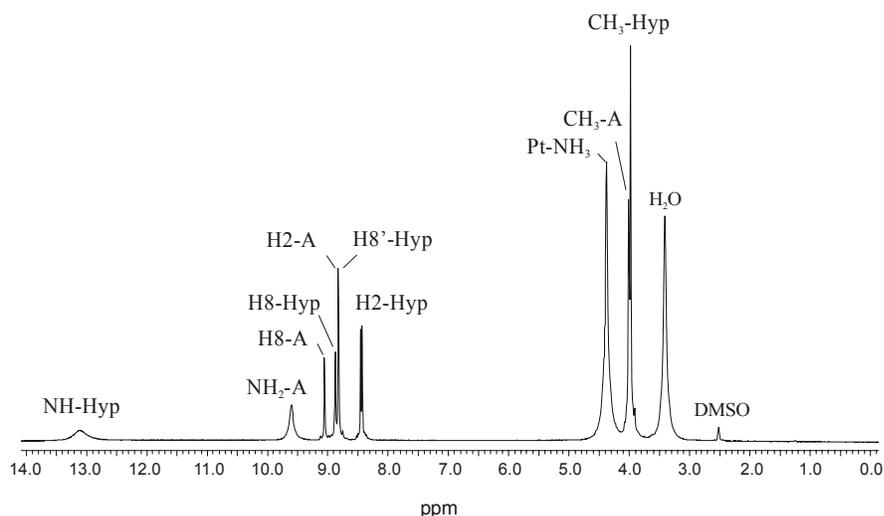


Abb. 63: ^1H -NMR-Spektrum von 14a in $\text{DMSO-}d_6$ bei $T=20^\circ\text{C}$.

Die Zuordnung der Resonanzen gelingt mit zweidimensionaler ^1H -NMR-Spektroskopie. In einem ^1H , ^1H -ROESY-Spektrum (Abb. 64) können aufgrund des *cross-peaks* zwischen dem aromatischen Proton bei 9.04 ppm und der CH_3 -Resonanz bei 3.99 ppm die Signale als H(8) und CH_3 von 9-MeA interpretiert werden. Die beiden intensiven CH_3 Resonanzen bei 3.96 ppm (aufgespalten im ROESY-Spektrum) zeigen jeweils einen *cross-peak* mit Resonanzen bei 8.86 und 8.80 ppm, somit muß es sich hier um die H(8)- bzw. Methylgruppen-Resonanzen von 9-MeHyp handeln. Da diese beiden Signale in einem Intensitätsverhältnis 1:2 erscheinen, setzt sich das letzte (8.80 ppm) aus zwei Protonen zusammen und wird wegen der Tieffeldverschiebung auch dem H(2) von 9-MeA zugeordnet. Die übrigen Signale im höheren Feld bei 8.45 und 8.43 ppm, die erwartungsgemäß keine *cross-peaks* zu Methylgruppen liefern, sind die H(2)-Protonen von 9-MeHyp. Anders als bei den bisher besprochenen zweikernigen Komplexen, erlauben die unterschiedlichen Intensitäten der *cross-peaks* und die leicht unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der Pt-NH_3 Protonen (4.36-4.38 ppm) in

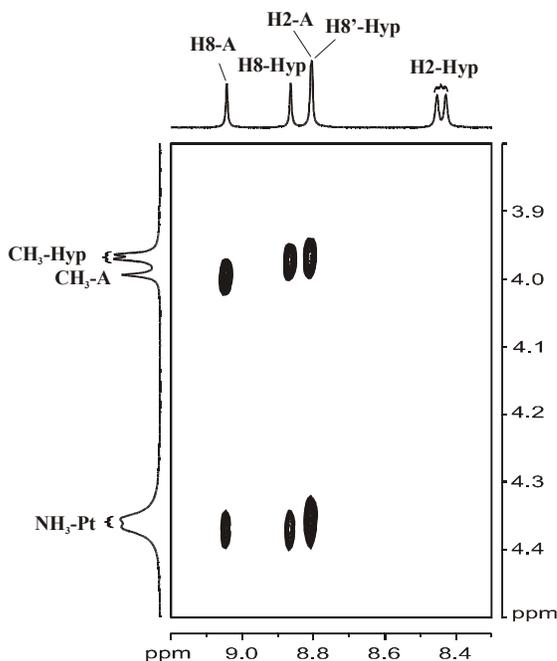


Abb. 64: Ein Ausschnitt aus einem ^1H , ^1H -ROESY-Spektrum von **14a** in $\text{DMSO-}d_6$ ($T=20^\circ\text{C}$, 300ms Spinlock).

aufgespalten (9.57 ppm), was die Fixierung der Struktur in $\text{DMSO-}d_6$, ähnlich wie im Festkörper, bedeutet. In einem ^1H -NMR-Spektrum von **14a** in $\text{DMF-}d_7$ wird ein Singulett der NH_2 -Resonanz bei 10.07 ppm beobachtet.

2.2 Charakterisierung von **15**

Es ist im Rahmen dieser Arbeit nicht gelungen, röntgenfähige Kristalle von **15** zu isolieren.

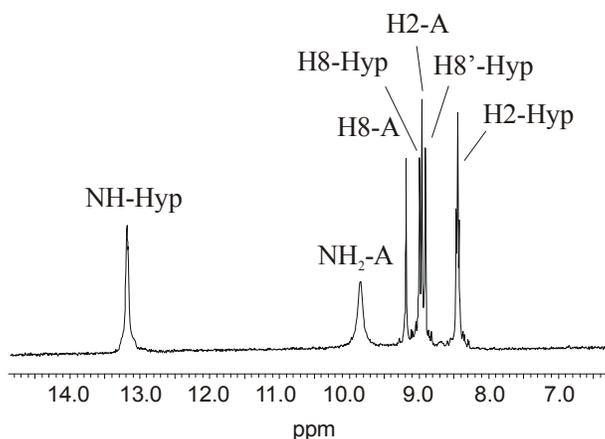


Abb. 65: Aromatischer Bereich eines ^1H -NMR-Spektrums von **15** in $\text{DMSO-}d_6$ bei $T=20^\circ\text{C}$.

14a eine genaue Zuordnung der H(8)-Protonen von Hypoxanthin. Der *cross-peak* zwischen NH_3 bei 4.36 ppm und 8.80 ppm ist intensiver als der bei 4.38 ppm. Dabei handelt es sich bei dieser Wechselwirkung einerseits um eine Kopplung zwischen Amminliganden und H(8)-A bzw. H(8)-Hyp entlang der (A)*N7b*-Pt-*N7a*(Hyp)-Bindungsachse, und andererseits um die zwischen Pt- NH_3 und H(2)-A bzw. H(8)-Hyp, bei Betrachtung der (A)*N1b*-Pt-*N7c*(Hyp)-Bindung. Da der *cross-peak* bei 4.36 und 8.80 ppm aufgrund der Überlagerung der beiden Signale intensiver erscheint, ist das H(8')-Proton dem an N1-A gebundenen Hypoxanthinliganden zuzuordnen. Das NH_2 -Signal ist nicht

Im Hinblick auf das völlig andere Ergebnis der Charakterisierung der Festkörperstrukturen **12** und **13** ist das Lösungsverhalten des mit Methylaminliganden am Platin modifizierten Komplexes **15** von besonderer Bedeutung. Analog zu den bereits beschriebenen Verbindungen werden ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen in D_2O , $\text{DMSO-}d_6$ (Abb. 65)

und DMF- d_7 durchgeführt (s. Tabelle 22). Die einfachen Signalsets sprechen für eine einzige Konformation in diesen Lösungsmitteln. Die Zuordnung der Signale erfolgt wiederum mittels eines $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -ROESY-Spektrums und ist mit der für **14** beschriebenen identisch. Erwähnenswert sind die für H(2)-Hyp Protonen beobachteten Dubletts, die in Folge einer Kopplung mit N(1)H entstehen und hier einmalig registriert werden. Die Resonanz von NH₂-A wird sowohl in DMSO- d_6 (9.77 ppm) als auch in DMF- d_7 (10.12 ppm) als einfaches Singulett registriert. Im Vergleich zu ähnlichen Komplexen ist auch hier ein Tieffeldshift zu verzeichnen, was auf die Involvierung der beiden Protonen in H-Brücken hindeutet und auf die gleiche Struktur, die für **14b** im Festkörper gefunden wurde, schließen läßt.

Die ^{195}Pt -NMR-Spektren von **14-15** in D₂O zeigen jeweils zwei Signale: -2466 und -2526 ppm (**14a**) bzw. -2549 und -2613 ppm (**15**). Diese Werte stimmen mit denen für eine PtN₄ Koordination gefundenen überein.

Tabelle 22: Zusammenstellung der chemischen Verschiebung aller Protonen von **14a-15** in D₂O, DMSO- d_6 und DMF- d_7 (bei allen nicht bezeichneten Signalen handelt es sich um Singulett).

Signale	14a			15		
	D ₂ O (pD=6.65)	DMSO- d_6	DMF- d_7	D ₂ O (pD=5.22)	DMSO- d_6	DMF- d_7
N(1)H-Hyp	----	13.09	13.33	----	13.11	13.27; 13.13
NH ₂ -A	----	9.57	10.07	----	9.77	10.14
H(8)-A	8.99	9.04	9.28	9.14	9.16	9.33
H(8)-Hyp	8.77	8.86	9.06	8.91	8.97	9.09
H(2)-A	9.97	8.80	9.04	9.12	8.95	9.07
H(8')-Hyp	8.74	8.80	9.04	8.88	8.86	9.01
H(2)-Hyp	8.41	8.5	8.62	8.44	8.46	8.54
H(2)-Hyp	8.41	8.43	8.58	8.44	8.46	8.50
NH ₃ -Pt/ NH ₂ -Pt	----	4.36	4.77	----	5.08; 5.06	5.25
CH ₃ -A	4.03	3.99	4.08	4.08	4.02	4.03
CH ₃ -Hyp	4.01	3.97	4.05	4.07	3.98	3.97
<u>CH₃NH₂</u> -Pt	----	----	----	----	1.99(t)	2.20(t)

3 Säure-Base-Eigenschaften von 14-15

Die Untersuchung des Protonierungs-/Deprotonierungs-Gleichgewichts wird für 14a mittels pD-abhängiger ^1H -NMR-Spektroskopie durchgeführt. Dabei findet zuerst die Deprotonierung der N1-Position beider Hypoxanthinbasen und anschließend der NH_2 -Gruppe von 9-MeA statt. Während die Differenzierung zwischen Adenin und Hypoxanthinresonanzen möglich ist, erlaubt die Messung aufgrund der Überlappung der Signale keine exakte Zuordnung der beiden H(8)-Hyp Protonen. Die pK_s -Werte werden wie folgt bestimmt: 8.32 ± 0.03 (D_2O) bzw. 7.75 ± 0.03 (H_2O) sowie etwa 11.6 (D_2O) bzw. 11.0 (H_2O).

4 IR-Spektroskopie

Für Komplexe 14-15 werden starke Banden im Bereich um $1700\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ gefunden, die durch die C=O-Valenz- und NH_2 -Deformationsschwingungen hervorgerufen werden (cm^{-1}): 1684, 1652, 1594, 1567, (14a); 1692, 1649, 1593, 1566 (15). Die Anionbande läßt sich bei 1087 cm^{-1} (14a) und 1089 cm^{-1} (15) erkennen. Die für eine N7/N1 Platinkoordination am Adenin charakteristischen Ringdeformationsschwingungen liegen bei (cm^{-1}): 764, 714 (14a) und 787, 765, 713 (15) [61,66].

5 Zusammenfassung und Diskussion der Verbindungen 12-15

Die neuen zweikernigen Platin(II)-Komplexe mit Purinbasen 12-15 wurden synthetisiert und mittels Röntgenstrukturanalyse charakterisiert (12, 13 und 14b). Dabei zeigen die 6-Oxopurin-Basentriplets eine ausgeprägte Tendenz zur Selbstassoziation über zwei Wasserstoffbrücken im Festkörper unter Ausbildung eines Nukleobasensextetts. Zum ersten Mal wird hier Eigenassoziation zwischen platinieren Basentripeln unter Beteiligung von neutralen Guanin- bzw. Hypoxanthinbasen beobachtet. Bei den bis jetzt beschriebenen Beispielen einer Selbstkomplementarität metallierter Basen oder Basenpaare wird Bildung von H-Brücken zwischen halb- oder vollständig deprotoniertem Guanin festgestellt [74,93,104,152b]. In den Basensextetts 12 und 14b werden die Komplekationen durch jeweils zwei intermolekulare $\text{O}(6)\cdots\text{H}-\text{N}(1)$ H-Brücken zusammengehalten; dabei werden jedoch unterschiedliche 6-Oxopurinliganden in die Basenpaarung involviert. Ursache dafür sind einerseits die Stapelwechselwirkungen zwischen Guaninbasen in 12 und andererseits die räumliche Anordnung der Hypoxanthinliganden in 14b. Ferner spielen die intermolekularen Wechselwirkungen in

der Kristallpackung wie z. B. Platzierung der Anionmolekülen und die Möglichkeit, Wasserstoffbrücken mit Protonen der Nukleobase oder der Platineinheit einzugehen, eine große Rolle. Diese sind für eine völlig andere Festkörperstruktur von **13** verantwortlich. So liegt ein Unterschied in der Anordnung der Nukleobasen. Während die Purinliganden in den bis jetzt charakterisierten dinuklearen Komplexen im Festkörper stets eine *head-head-head*-Anordnung bezüglich der Methylgruppen einnehmen, wird in **13** eine *head-head-tail*-Konformation gefunden. Diese schließt eine Basenpaarung unter Beteiligung der exozyklischen Gruppen in den 6-Positionen der Purinbasen, ähnlich wie in **12** bzw. **14a**, aus. Ein weiterer Grund hierfür ist die Blockierung der starken Proton-Donor-/Akzeptorpositionen bei den beiden Guaninliganden unter Ausbildung von zahlreichen H-Brücken mit Perchlorationen. Es findet dagegen eine Selbstassoziation zum Basensextett statt, indem zwei intermolekulare N(3)⋯H-N(2) Wasserstoffbrücken zwischen den Guaninbasen ausgebildet werden.

Spektroskopische Untersuchungen der Lösungsstrukturen von **12**, **14a**, und **15** belegen eine Anordnung der Liganden, die mit der Festkörperstruktur übereinstimmt. Ausschlaggebend hierfür ist die chemische Verschiebung der Aminogruppe von 9-MeA in aprotischen Lösungsmitteln. Deshalb wird δ (NH₂-A) für Komplexe **12-15**, sowie zum Vergleich der Referenzverbindung [$\{(\text{dien})\text{Pt}\}_2(\mu\text{-9-MeA-NI,N7})\}^{4+}$] in Tabelle 23 zusammengestellt. Die relative Tieffeldverschiebung, die für alle Komplexe festgestellt wird, spricht für eine Involvierung der 6-Oxopurinliganden in intramolekulare N(6)H₂⋯O(6) Wasserstoffbrücken. Die Daten von **13** heben sich von den übrigen jedoch ab, indem sie die höchsten Werte der chemischen Verschiebung liefern und vor allem durch das Auftreten von zwei Signalen. Aus diesem Grund wird hier das Vorliegen von drei möglichen Konformationen angenommen, wobei jeweils nur eine bzw. keine intramolekulare H-Brücke ausgebildet wird (s. Abb. 57).

Tabelle 23: Auflistung der chemischen Verschiebungen der NH₂-Gruppe von 9-MeA in den Komplexen **12-15** sowie der Referenzverbindung [$\{(\text{dien})\text{Pt}\}_2(\mu\text{-9-MeA-NI,N7})\}^{4+}$] (**I**) in DMSO-*d*₆ bzw. DMF-*d*₇.

Lösungsmittel	12	13	14a	15	I
DMSO- <i>d</i> ₆	9.58	9.91; 9.75	9.57	9.77	----
DMF- <i>d</i> ₇	9.58	10.36; 10.12	10.07	10.12	9.30

Die Komplexe **12-15** stellen Modellverbindungen für Produkte der Umsetzung von Platin mit DNA dar. Der Ausgangskomplex **11**, der zur Darstellung der dinuklearen Nukleobasen-

Tabelle 24: Vergleich der Winkel ($^{\circ}$) zwischen den Pt-N-Vektoren in den zweikernigen 6-Oxopurin-Komplexen.

Komplex	Pt-N7/N1-Pt
12	90.8(2)
13	89.4(2)
14b	87.2(3)

Selektivität wird nicht gegenüber einer Duplex erfüllt, wenn sich zwischen den beiden Guaninbasen eine andere Nukleobase als Guanin befindet [154].

Die Untersuchung der Rezeptoreigenschaften der bereits beschriebenen zweikernigen 6-Oxopurin-Komplexe mit Transplatin **12-15** folgt im Abschnitt C.4.

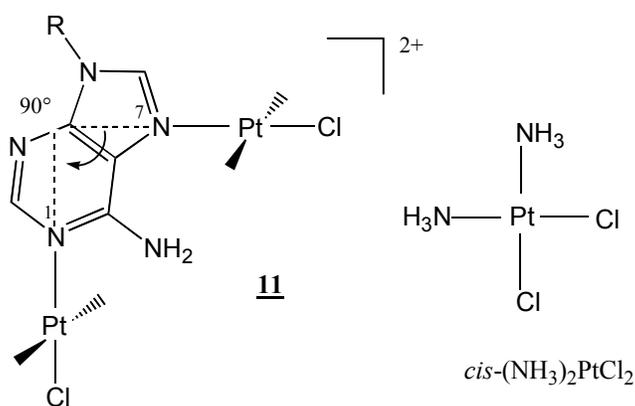


Abb. 66: Der Ausgangskomplex **11** für die Darstellung der dinuklearen 6-Oxopurin-Komplexe **12-15** kann als ein Cisplatin-Analogon angesehen werden. Sollte **11** über ein cancerostatisches Potential verfügen, so sind die Verbindungen **12-15** Modellsysteme für seine Reaktion mit DNA.

tripletts dient, mit seinen beiden monofunktionell gebundenen Transplatineinheiten kann aufgrund des rechten Pt-N7/N1-Pt-Winkels (Tabelle 24) als Cisplatin-Analogon angesehen werden (Abb. 66). Die Angriffsstelle des Metalls in der DNA ist die N7-Position einer Guaninbase (oder Adenin), wobei zu 90% ein 1,2-*intrastrand cross-link* entsteht [153]. Untersuchungen von **11** mit kurzen Oligonukleotid-Einzelsträngen bestätigen die hohe Reaktivität an N7 von Guanin unter Bildung eines 1,3 *cross-links*. Die

C.4 Untersuchung zur molekularen Erkennung eines platinmodifizierten Nukleobasenpaares und Triplets

1 Einführung

Seit den achtziger Jahren gilt das Hauptinteresse vieler Forscher, unter anderem auf dem Gebiet der Bioanorganischen Chemie, der Untersuchung und Nachahmung biologischer Prozesse, z.B. Regulation, Erkennung, Transport und Katalyse. Aus dieser Zeit stammt auch die Definition der molekularen Erkennung von J.-M. Lehn, die lautet: „Molekulare Erkennung ist Selektion und Bindung eines Substratmoleküls (oder mehrerer Substratmoleküle) durch ein Rezeptormolekül“ [1, 8]. Dabei ist eine bloße Bindung noch keine Erkennung. Vielmehr handelt es sich um eine zweckgebundene Bindung, genauso wie Rezeptoren zweckgebundene Liganden sind.

Das durch Bindung eines Substrates an einen Rezeptor entstandene „Übermolekül“ ist durch seine thermodynamische und kinetische Stabilität gekennzeichnet. Für den Bindungsprozess sind die aufzuwendende Energie oder die freigesetzte Energie sowie der beteiligte Informationsfluss charakteristisch und bestimmen die Selektivität. Erkennung ist also eine Frage der Speicherung und des Auslesens von Information.

Im Rahmen dieser Arbeit richtet sich das Augenmerk auf die molekulare Erkennung meist anionischer Moleküle von einem platinmodifizierten Basenpaar und Triplett über Wasserstoffbrücken. Die Bedeutung dieser Kräfte für alle Lebewesen wurde schon öfter hervorgehoben. An dieser Stelle ist es jedoch wichtig zu betonen, daß nur das Zusammenspiel vieler Effekte (spezifische Komplexbildung unter Einsatz mehrerer schwachen Wechselwirkungen, Komplementarität, Lösungsmittleigenschaften, Chelatisierung) letztendlich zur molekularen Erkennung führt. Dies kann am Beispiel des natürlichen Biotinrezeptors, dem Streptavidin, verdeutlicht werden. Das Protein (Wirt) erkennt das kleine Biotin (Gast) extrem effizient mit $K_{\text{ass}}=2.5 \cdot 10^{13} \text{ M}^{-1}$, wobei mehr als zehn schwache van der Waals, elektrostatische Interaktionen, H-Brücken sowie einige lipophile Wechselwirkungen zur Erkennung beitragen [155]. Dagegen erreicht ein synthetischer Biotinrezeptor mit ausschließlich vier H-Brücken nur $K_{\text{ass}}=9.3 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ in dem unpolaren Lösungsmittel CDCl_3 , das H-Brücken-Bildung zwischen Rezeptor und Gast begünstigt [156].

Die Koordinationschemie von Anionen entwickelte sich deutlich später als die gleiche der Kationen, besonders der Metallkationen der 1. und 2. Gruppe bzw. des Ammonium-Ion, welche vor etwa 30 Jahren größte Beachtung fand. Die Tatsache, daß Anionen überall in

biologischen Systemen vorkommen (neben der DNA sind viele Enzymsubstrate und Cofaktoren Polyanionen) führt zum verstärkten Interesse auf diesem Forschungsgebiet. Im Hinblick auf den Umweltschutz wird gleichzeitig die Rolle von Anionen in Verbindung mit der Eutrophierung von Flüssen [157], der Carcinogenese [158] oder im Speziellen der Bildung von Pertechnat bei der Wiederaufarbeitung von Kernbrennstoffen diskutiert und untersucht [24].

Die Synthese geeigneter Anionrezeptoren bereitet mehrere Probleme. Anionen sind zum einen größer als die isoelektronischen Kationen, können bei niedrigem pH protoniert und so ladungsneutral werden und weisen desweiteren unterschiedliche Geometrien auf: von kugelförmigen Halogeniden bis zu tetraedrischem Phosphat oder komplexen Formen wie die der DNA-Doppelhelix. Ferner dürfen die Lösungsmittelleffekte, die für die Stärke und Selektivität der Bindung entscheidend sein können, nicht vernachlässigt werden. So bilden Lösungsmittel, die Hydroxygruppen beinhalten, starke Wasserstoffbrücken zu Anionen und stellen so eine große Konkurrenz zum Erkennungsprozess dar.

Bei der Mehrzahl von Anionrezeptoren handelt es sich um organische, nicht metallhaltige Verbindungen. Besonders oft eingesetzt werden Thio- bzw. Harnstoffderivate, die dank zweier starker Wasserstoffbrückendonatoren eine hohe Affinität, z. B. zum Phosphat oder Carboxylat, zeigen [159]. Ebenfalls attraktiv sind Pyrrol-NH-Gruppen [160]. Eine Verbindungsklasse, die sogenannten Calixpyrrole, fand eine industrielle Anwendung als fester Träger bei der HPLC-Trennung von Nukleotiden [161]. Bei den metallhaltigen Rezeptoren sollen Zinn-, Silicium- und Quecksilber-Komplexe erwähnt werden, die als Lewis-Säuren (durch Orbitalüberlappung) eine bindende Wechselwirkung mit Anionen eingehen können. Bekannt sind ebenfalls platinhaltige Rezeptoren, wie beispielsweise Pt(II)-Nicotinamid-Komplexe, die Assoziate über H-Brücken mit mehreren Oxoanionen bilden [162] oder eine Serie neutraler azyklischer Pt(II)-Bipyridyl-Komplexe, die in DMSO-Lösung Chloridanionen erkennen [163]. Ein äußerst interessanter Cytosinrezeptor, bestehend aus zwei Platineinheiten und drei unterschiedlichen Nukleobasen, bei dem die Erkennung über fünf intermolekulare H-Brücken erfolgt, wurde von Lüth synthetisiert [46]. Weitere Beispiele stellt das molekulare Dreieck von Schnebeck (bestehend aus Pt^{II} und Pd^{II}-Einheiten) dar, das in seinem Hohlraum ein einzelnes Perchloration bindet [38] sowie ein zwölffach positiv geladener Anionrezeptor, der gleichzeitig NO₃⁻ und PF₆⁻-Anionen einlagert [39].

Im folgenden Kapitel wird die Untersuchung der Rezeptoreigenschaften eines platinmodifizierten Basenpaares **16** bzw. der Basentripel **12**, **14a**, **15** mit ausgesuchten Substratmolekülen vorgestellt und diskutiert.

Kapitel 1

Untersuchungen zum Nachweis der molekularen Erkennung von *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](NO₃)₂ (**16**)

1 Charakterisierung des potentiellen Rezeptors **16**

trans-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](NO₃)₂ (**16**) wurde zuerst von Schreiber synthetisiert und spektroskopisch charakterisiert [56]. Die Darstellung des Komplexes erfolgt in zwei Stufen: ausgehend von Transplatin wird zunächst *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeGH-N7)Cl]Cl hergestellt, das in einer weiteren Umsetzung mit 9-MeA zum gemischten 2:1-Bis-Purin-Komplex reagiert.

Der Komplex *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](NO₃)₂ verfügt über fünf potentielle Wasserstoff-Donor/-Akzeptorstellen, die eine ADADD Reihenfolge ergeben (Abb. 67). Läßt man die Aminogruppe am Guanin außer Acht, so verfügt **16** ähnlich wie **2** über die ADAD-Reihenfolge und ist selbstkomplementär, was die Bildung eines metallierten

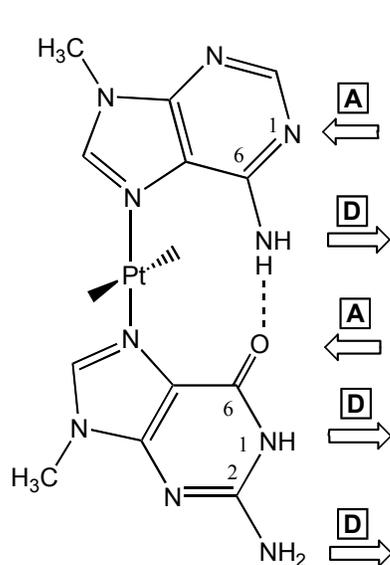
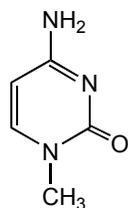
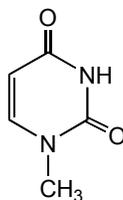
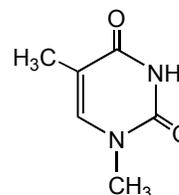
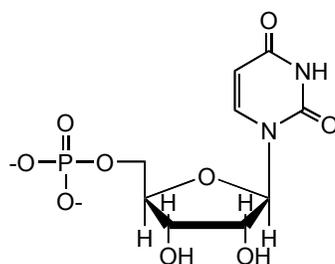


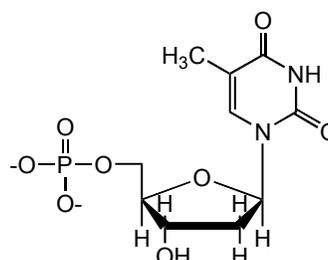
Abb. 67: Die Wasserstoff-Donor/-Akzeptor-Reihenfolge wird in **16** von den Nucleobasen Guanin und Adenin bestimmt (drei bzw. zwei) und lautet ADADD. Werden nur die ersten vier berücksichtigt, so ist der Komplex selbstkomplementär und kann ein Basenquartett bilden.

Basenquartetts über vier intermolekulare Wasserstoffbrücken ermöglichen sollte, jedoch bis jetzt weder im Festkörper noch in der Lösung nachgewiesen werden konnte (vergleiche Abb. 15 und 16). Die Vielzahl der potentiellen Stellen für die Ausbildung von Wasserstoffbrücken führt zu einem breiten Spektrum möglicher Substratmoleküle, die von dem Komplex erkannt werden können. Prinzipiell geeignet hierfür sind Pyrimidin-nucleobasen (1-MeUH, 1-MeTH, 1-MeC), mit denen die Untersuchung der molekularen Erkennung von **16** im Rahmen dieser Arbeit begonnen hat. Ferner wurden diese um die Nucleotide UMP und dTMP sowie weitere komplementäre organische Moleküle wie Orotsäure, Barbitursäure, Succinimid

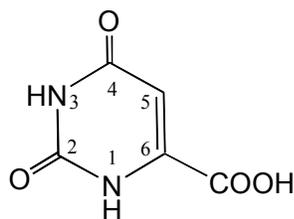
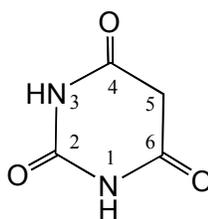
erweitert. Abb. 68 gibt eine Übersicht der zur Untersuchung der molekularen Erkennung von **16** verwendeten Moleküle.

**1-MeC****1-MeUH****1-MeTH****UMP**

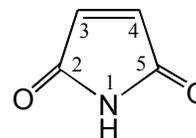
Uridin-5'-monophosphat

**dTMP**

Desoxythymidin-5'-monophosphat

**Orotsäure**2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetra-
hydropyrimidin-6-carbonsäure**Barbitursäure**

Hexahydropyrimidin-2,4,6-trion

**Succinimid**

2,5-Pyrrolidindion

Abb. 68: Übersicht der bei der Untersuchung der molekularen Erkennung von **16** eingesetzten Substratmoleküle.

Die ersten Untersuchungen konzentrierten sich auf Bildung eines 1:1 Rezeptor-Substrat-Komplexes zwischen **16** und den Modellnucleobasen 1-MeUH bzw. 1-MeTH sowie den aufgeführten organischen Molekülen, wobei jeweils ein Assoziat mit drei Wasserstoffbrücken entstehen kann (Abb. 69). Eine andere durchaus interessante Möglichkeit bietet die Verknüpfung von $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeA-N7})(9\text{-MeGH-N7})]^{2+}$ mit 1-MeC und 1-MeUH

bzw. 1-MeTH, die theoretisch zu einem mononuklearen Basenquartett mit vier unterschiedlichen Nucleobasen gebunden über fünf intermolekulare H-Brücken führen kann (Abb. 70).

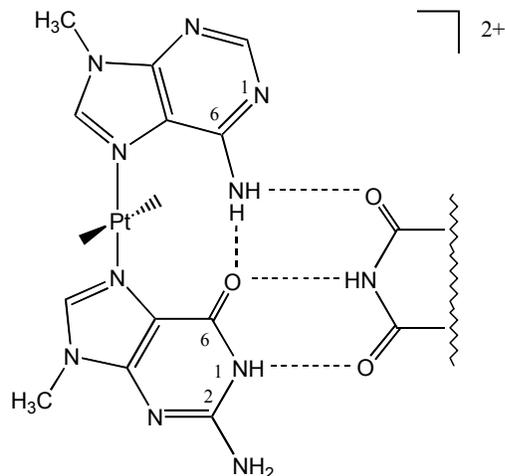


Abb. 69: Denkbare Assoziation zwischen **16** und komplementären Molekülen wie 1-MeUH, 1-MeTH, Orotsäure, Barbitursäure oder Succinimid unter Ausbildung von drei intermolekularen H-Brücken. Voraussetzung für eine Komplementarität ist die für alle Substratmoleküle gemeinsame Einheit, bestehend aus zwei Carbonylsauerstoffen und einem Iminproton, die hier schematisch dargestellt wird.

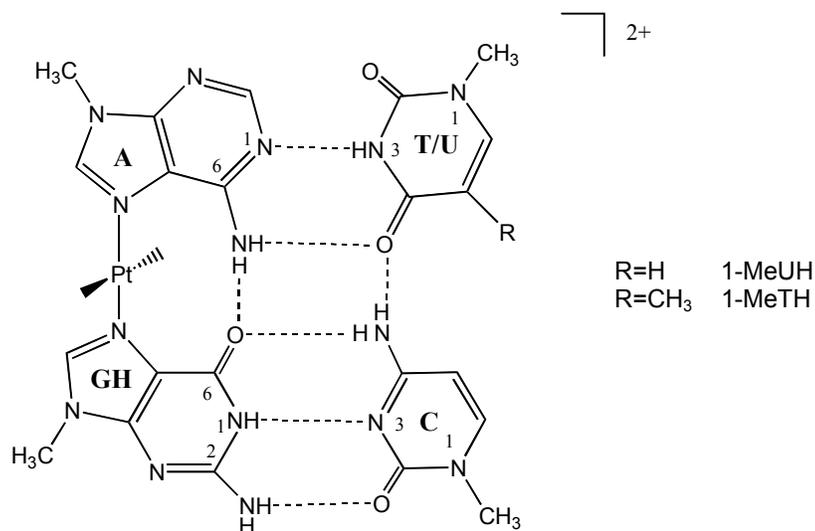


Abb. 70: Mögliche Assoziation zwischen **16** und den Pyrimidinnucleobasen 1-MeC, 1-MeUH bzw. 1-MeTH, die zu einem Basenquartett mit vier unterschiedlichen Nucleobasen führen kann, in dem das Guanin drei Wasserstoffbrücken zum komplementären Cytosin bildet, und das Adenin zwei zum Uracil oder Thymin. Eine zusätzliche Wasserstoffbrücke zwischen den beiden Pyrimidinbasen sollte weiter zur Stabilisation des Komplexes beitragen.

Die Untersuchung der molekularen Erkennung zwischen **16** und den Modellnucleobasen 1-MeUH bzw. 1-MeTH sowie den in Abb. 68 aufgeführten organischen Molekülen in der

Lösung gab keine Hinweise auf die Bildung von Assoziaten. Auswertung zahlreicher ^1H -NMR-Konzentrationsabhängigkeitsmessreihen in $\text{DMSO-}d_6$ oder $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ lieferten keinen Beweis für eine Assoziation über H-Brücken in diesen Lösungsmitteln. Die Messung der zweidimensionalen $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektren in $90\%\text{H}_2\text{O}/10\%\text{D}_2\text{O}$ gab ebenfalls keine Hinweise auf die Assoziation in Lösung. Die Verwendung dieses Lösungsmittelgemisches ermöglicht einerseits, im Gegensatz zu dem üblicherweise benutzten D_2O , die Detektion von Protonen der Amino- bzw. Iminogruppe und gleichzeitig den Nachweis der intermolekularen Wechselwirkungen im Raum, die das Vorliegen der H-Brücken belegen können. Die Versuche die Assoziation mittels ESI-Massenspektrometrie in unterschiedlichen Lösungsmitteln blieben ergebnislos. Die Cokristallisationsversuche in verschiedenen Lösungsmitteln lieferten keine röntgenfähige Kristalle.

Im nächsten Abschnitt werden die Untersuchungen zur molekularen Erkennung über Wasserstoffbrücken zwischen **16** und den Nucleotiden UMP bzw. dTMP sowie Orotsäure beschrieben und diskutiert. Ähnlich wie bereits in Abb. 68 schematisch dargestellt, könnte hierbei prinzipiell die Bildung eines Komplex-Substrat-Assoziates mit mehreren H-Brücken erfolgen. Anders als bei den anfänglichen Experimenten mit neutralen Substratmolekülen soll hier das zweifach positiv geladene Kation **16** mit den zweifach negativ geladenen Nucleotiden bzw. mit zwei Orotatanionen neutralisiert werden, so daß der neu entstandene Komplex möglicherweise als ein schwer lösliches Produkt isoliert werden kann. Gleichzeitig verfügen die Nucleotide, bedingt durch die Phosphatgruppe, im Vergleich zu Modellnucleobasen über zahlreiche zusätzliche Protonenakzeptoren, und sollten so in der Lage sein, zusätzliche H-Brücken auszubilden.

2 Reaktion von **16** mit Na_2UMP zu *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{9-MeA-N7})(\text{9-MeGH-N7})](\text{UMP})\cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (**17**)

Wird **16** im Verhältnis 1:1 mit Na_2UMP bei $\text{pH}=7$ und $T=45^\circ\text{C}$ umgesetzt, so fällt ein weißer Niederschlag aus, der isoliert und als *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{9-MeA-N7})(\text{9-MeGH-N7})](\text{UMP})\cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (**17**) charakterisiert wird.

^1H -NMR-Spektroskopie: Der Komplex weist nur eine begrenzte Löslichkeit in Wasser auf und ist schlecht löslich in DMSO sowie CHCl_3 . Das Spektrum von **17** in D_2O ($\text{pD}=7.5$) zeigt Signale, die dem Komplex und dem Nucleotid, im Intensitätsverhältnis 1:1, zugeordnet werden (Abb. 71). Die chemischen Verschiebungen der Protonen entsprechen denen des

Ausgangskomplexes (8.74, H8-A; 8.38, H2-A; 8.33, H8-GH; 3.97, CH₃-A; 3.79, CH₃-GH; δ , ppm) und des freien Nukleotids (8.10, H6; 6.00, H1'; 5.96, H5; 4.41, H3'; 4.32, H2'; 4.27, H4'; 4.03, H5', H5'', δ , ppm) bei gleichem pD-Wert.

Im Hinblick auf die mögliche Assoziation über H-Brücken in Lösung ist die chemische Verschiebung der involvierten Protonen in einem aprotischen Lösungsmittel von Bedeutung. Aufgrund der geringeren Löslichkeit von **17** in DMSO-*d*₆ bzw. CDCl₃ ist die Interpretation der Spektren nicht aussagekräftig. Es werden Signale sowohl des Komplexes als auch des Nukleotids registriert; die chemische Verschiebung kann jedoch wegen der breiten Signale und des beträchtlichen Grundrauschens nur abgeschätzt werden.

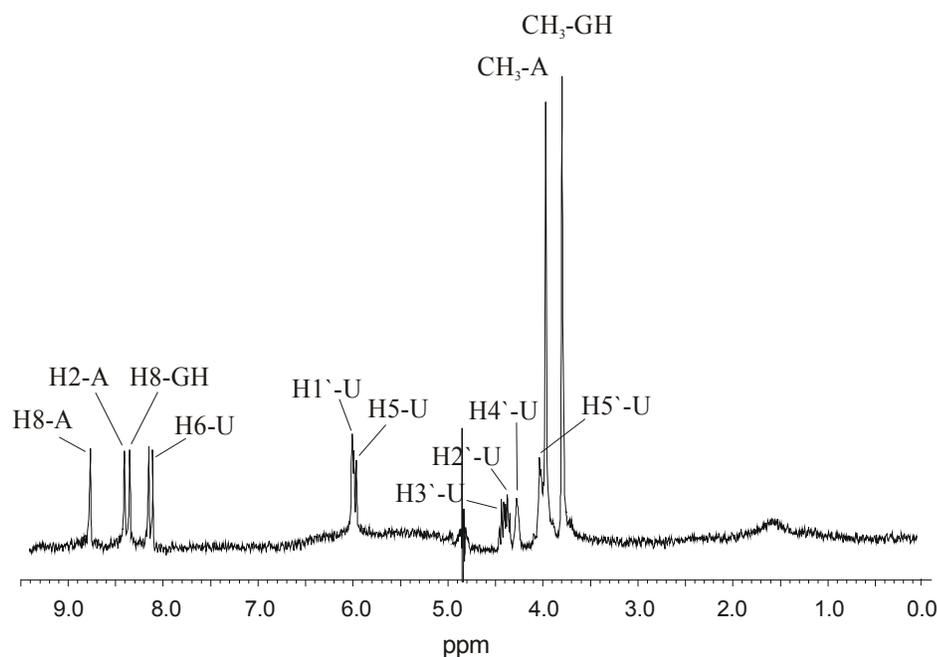


Abb. 71: ¹H-NMR-Spektrum von **17** in D₂O pD=7.5.

¹H, ¹H-NOESY-Spektroskopie: Die Base in einem Nukleotid kann prinzipiell zwei extreme Orientierungen relativ zum Zucker einnehmen: *syn* und *anti* (Abb. 72). In der *anti*-Orientierung sind bei Pyrimidinbasen die sperrigen Carbonylsauerstoffe (O(2)) vom Zucker weggedreht, während sie in der *syn*-Orientierung über dem Zucker liegen, wobei diese sterisch ungünstig ist [67]. Die Basenorientierung des Nukleotids in **17** hat einen großen Einfluß auf die Komplexstruktur und mögliche intermolekulare Wechselwirkungen. Deshalb wird diese mittels zweidimensionaler ¹H-NMR-Spektroskopie untersucht.

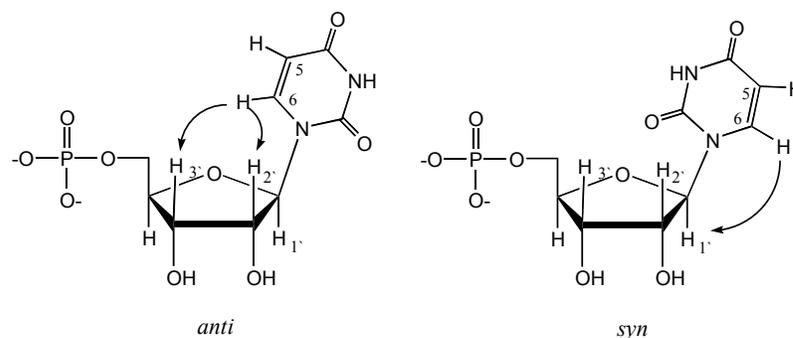


Abb. 72: Wechselwirkung im Raum zwischen benachbarten Protonen in einem $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum eines Nukleotids z.B. UMP^{2-} ermöglicht die Bestimmung der Basenorientierung relativ zum Zucker. Liegt eine *anti*-Orientierung vor, so wird in folge einer Kopplung jeweils ein *cross-peak* zwischen H6-U und den Zuckerprotonen 2' bzw. 3' beobachtet. Im Gegensatz dazu kommt es bei der *syn*-Orientierung zur Wechselwirkung zwischen H6-U und H1'.

Die Auswertung eines $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum von **17** in D_2O (pD=7.5) zeigt einen *cross-peak* zwischen dem H6-Proton des Uracils ($\delta=8.10$ ppm) und den beiden Zuckerprotonen H3' bzw. H2' ($\delta=4.40$ und 4.34 ppm). Gleichzeitig wird kein *cross-peak* zwischen H6-U und H1' detektiert. Diese Fakten sprechen für das Vorliegen einer *anti*-Orientierung der Uracilbase bezüglich des Zuckers in **17**.

^{31}P -NMR-Spektroskopie: Eine Probe von **17** in D_2O (pD=7.5) wird ^{31}P -NMR-spektroskopisch untersucht. Es wird ein Signal bei $\delta=4.28$ ppm registriert. Das Spektrum einer Referenzprobe von Na_2UMP bei gleichem pD-Wert zeigt ein Signal bei $\delta=4.41$ ppm, was einen Shift von $\Delta\delta=0.13$ ppm ergibt. Untersuchungen belegen [164], daß die Komplexbildung zwischen Nukleotiden und z.B. protonierten Polyaminen einen Shift im ^{31}P -NMR induziert, wobei es sich bei der Wechselwirkung um elektrostatische sowie Wasserstoffbrücken unter der Beteiligung des Polyphosphatrestes handelt.

ESI-Massenspektrometrie: Die Untersuchung einer Probe von **17** ($c=5\cdot 10^{-5}$ mol/l) wird in Wasser durchgeführt. Das Spektrum zeigt einen Molekülpeak von m/z 864.1, der dem Assoziat $\{trans-[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeA-N7})(9\text{-MeGH-N7})](\text{UMP})\}^-$ entspricht und mit dem theoretisch berechneten Isotopenverhältnis identisch ist (Abb. 73). Weiterhin wird ein Molekülpeak von m/z 1188.1 registriert, der mit einem System, das sich aus dem platinmodifizierten Basenpaar und zwei Nukleotidmolekülen zusammensetzt, übereinstimmt.

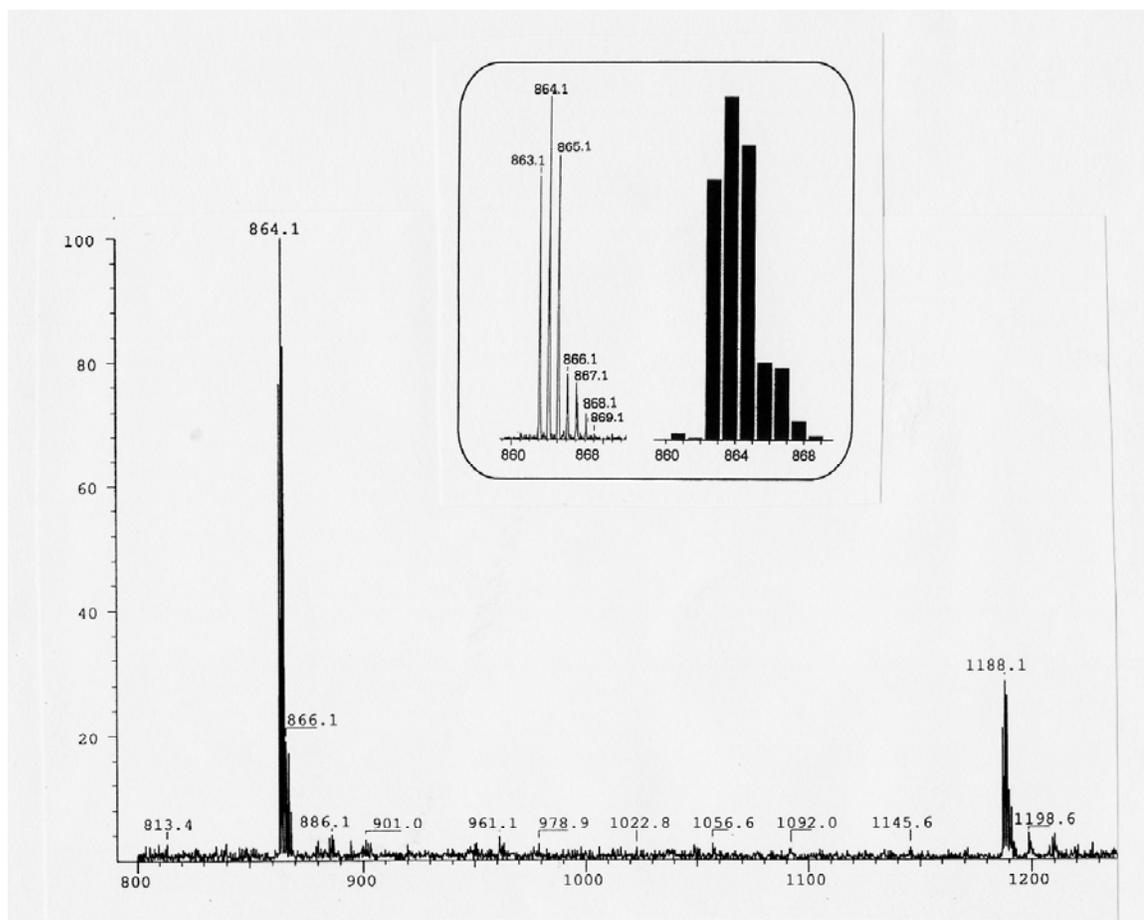


Abb. 73: Ausschnitt aus einem ESI-Spektrum von **17** in Wasser ($c=5 \cdot 10^{-5}$ mol/l). Vergrößert dargestellt der Molekülpeak von $m/z=864.1$, der dem Assoziat $\{trans-[(NH_3)_2Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](UMP)\}$ zugeordnet wird, mit dem theoretisch berechneten Isotopenverhältnis.

IR- und Raman-Spektroskopie: Die Bildung von **17** bedingt einen Ersatz des Nitrat-Anions im Ausgangskomplex **16** durch das Nukleotid. Deshalb eignet sich die Schwingungsspektroskopie aufgrund der stark ausgeprägten Anionbanden sehr gut, um die vollständige Umsetzung des Ausgangskomplexes mit UMP^{2-} zu beweisen. So wird in einem IR- bzw. Ramanspektrum von **17** die intensive Nitratbande ($\nu=1386\text{ cm}^{-1}$ (IR); $\nu=1048\text{ cm}^{-1}$ (Raman)) nicht registriert. Gleichzeitig sind in dem Spektrum die für das Phosphat charakteristische Schwingungen bei 1085 , 974 und 539 cm^{-1} zu erkennen. Die für platiniierte Purinbasen typischen Banden im *fingerprint* Bereich werden ebenfalls registriert.

Diskussion der Ergebnisse: Die Umsetzung von **16** mit Na₂UMP in einer wässrigen Lösung bei pH=7 führt zur Bildung eines neuen Komplexes der Zusammensetzung *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA)(9-MeGH)](UMP)·4 H₂O (**17**). Die Schwingungsspektroskopie erbringt den Beweis, daß zwei Nitrat-Ionen in **16** vollständig durch das Nukleotid ersetzt wurden. Das Ergebnis der

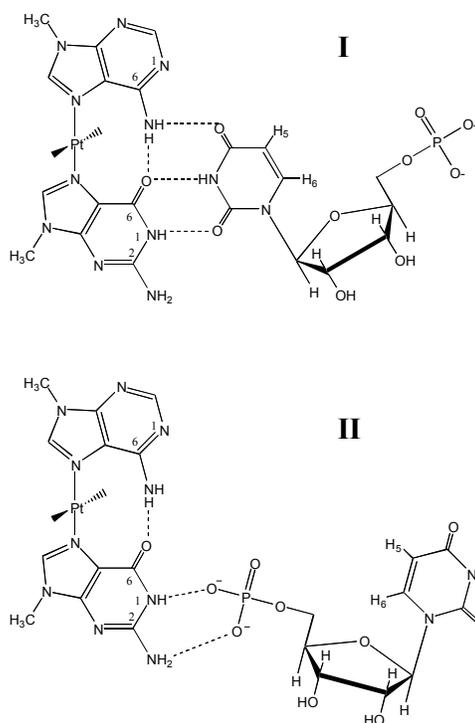


Abb. 74: Strukturvorschläge von **17**: Die Nukleobase Uracil liegt in einer *anti*-Orientierung vor, und geht eine Basenpaarung mit dem Kation ein, wobei drei intermolekulare H-Brücken ausgebildet werden (**I**). Denkbar ist ebenfalls die Wechselwirkung zwischen beiden Molekülen unter Beteiligung des negativ geladenen Phosphatrests (**II**).

Kation. Deshalb ist auch eine zweite Struktur (**II**) zu berücksichtigen, welche intermolekulare Wechselwirkungen zwischen den Nukleobasen ausschließt und von Bildung zwei H-Brücken zum Phosphatrest ausgeht. Die ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen in D₂O/H₂O sowie den aprotischen Lösungsmitteln konnten keinen Beweis für das Vorliegen von H-Brücken erbringen. Ursache hierfür ist einerseits in der schlechten Löslichkeit des Komplexes und andererseits im Vorliegen von Wassermolekülen, die bei der H-Brücken-Ausbildung eine Konkurrenz darstellen, zu suchen. Die ESI-Spektrometrie dagegen zeigt einen deutlichen Peak bei m/z=864.1, der dem Komplex **17** zugeordnet werden kann. Diese Methode läßt

Elementaranalyse stimmt mit der Zusammensetzung von **17** überein und deutet zusätzlich im Festkörper auf das Vorliegen von vier Wassermolekülen hin. Die Frage nach der Anordnung der Moleküle in der Lösung kann nicht beantwortet werden. In Abb. 74 werden zwei Strukturvorschläge vorgestellt. Die Struktur **I** entspricht der allgemeinen Vorstellung der molekularen Erkennung zwischen dem platinieren Basenpaar **16** und einem Nukleotid (s. auch Abb. 69), wonach die intermolekulare Wechselwirkung unter Beteiligung von Nukleobasen stattfindet. Aus dem ¹H,¹H-NOESY-Spektrum geht hervor, daß die Base im UMP²⁻-Molekül in einer *anti*-Orientierung vorliegt. Diese schließt aufgrund eines größeren Abstands zum Kation enge Kontakte mit der Phosphatgruppe aus. Die veränderte chemische Verschiebung des Phosphors im ³¹P-NMR spricht jedoch für eine Wechselwirkung zwischen dem negativ geladenen Rest und möglicherweise dem

jedoch neben dem qualitativen Nachweis keine Aussage bezüglich der Struktur zu. Aufgrund der vielen potentiellen D-/A-Stellen sowohl im Kation als auch im Nukleotid ist festzuhalten, daß die beiden Moleküle unter Ausbildung von H-Brücken bzw. über elektrostatische Kräfte miteinander wechselwirken.

3 Reaktion von **16** mit Na₂dTMP zu

trans-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](dTMP)·4 H₂O (**18**)

Während der Zugabe von Na₂dTMP zu einer klaren, wässrigen Lösung von **16** bei pH=7.0 (T=45°C) im Verhältnis 1:1 fällt ein weißer Niederschlag aus, der isoliert und als *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](dTMP)·4 H₂O (**18**) identifiziert wird.

¹H-NMR-Spektroskopie: **18** erweist sich als sehr schwer löslich in DMSO und CHCl₃ und nur begrenzt löslich in Wasser. Das Spektrum in D₂O (pD=7.8) zeigt Signale, die dem Ausgangskomplex **16**: (8.76, H8-A; 8.41, H2-A; 8.34, H8-GH; 3.97, CH₃-A; 3.80, CH₃-GH; δ , ppm) und dem Nukleotid dTMP²⁻: (7.83, H6; 6.36, H1'; 4.70, H3', H3''; 4.16, H4'; 3.36, H5', H5''; 2.40, H2''; 2.36, H2'; 1.94, CH₃; δ , ppm) zugeordnet werden können. Diese chemischen Verschiebungen stimmen mit denen für den Komplex **16** und den für das Na₂dTMP gemessenen Werten beim gleichen pD-Wert überein.

ESI-Massenspektrometrie: Eine Probe von **18** (c=5·10⁻⁵ mol/l) wird in Wasser gemessen. Das Spektrum zeigt einen Molekülpeak von m/z 864.1, der dem Assoziat {*trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](dTMP)}⁻ entspricht und mit dem theoretisch berechneten Isotopenverhältnis übereinstimmt.

IR- und Raman-Spektroskopie: Die schwingungsspektroskopischen Untersuchungen von **18** belegen, daß das Nitrat aus dem Ausgangskomplex **16** durch das Nukleotid ersetzt wurde (keine Bande bei $\nu=1386$ cm⁻¹ (IR) bzw. $\nu=1048$ cm⁻¹ (Raman)). Die für das Phosphat charakteristischen Schwingungen werden bei 1066, 970 und 536 cm⁻¹ (IR) gemessen. Erwartungsgemäß treten im Bereich um 800-700 cm⁻¹ die Ringdeformationsschwingungen platinierter Purinbasen auf.

Diskussion der Ergebnisse: Aufgrund der Ähnlichkeit der beiden Nucleobasen Thymin (**18**) und Uracil (**17**) im Nucleotid sowie parallelen Untersuchungen kann von der gleichen Interpretation der erhaltenen Ergebnissen ausgegangen werden. Somit treffen die Strukturvorschläge aus der Abb. 74 für den Komplex **17** auch für den Komplex **18** zu, unter der Annahme, daß die Methylgruppe im Thymin sowie die fehlende C2'-Hydroxygruppe des Zuckers keine zusätzliche Rolle bei der H-Brücken-Ausbildung spielen.

4 Reaktion von **16** mit Orotsäure zu *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](C₅H₃N₂O₄)₂·4 H₂O (**19**)

Die Umsetzung von **16** mit zwei Moläquiv. Orotsäure in H₂O bei pH=3.5 führt zu einem schwer löslichen, weißen Niederschlag, der als *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](C₅H₃N₂O₄)₂·4 H₂O (**19**) identifiziert wird.

¹H-NMR-Spektroskopie: Das ¹H-NMR-Spektrum von **19** in D₂O (pD=3.46) zeigt drei Singulets im aromatischen (8.76, H8-A; 8.40, H2-A; 8.35, H8-GH; δ, ppm) sowie zwei im aliphatischen Bereich (3.95, CH₃-A; 3.77, CH₃-GH; δ, ppm), die den Protonen der Purinbasen Adenin und Guanin zugeordnet werden.

Außerdem wird bei δ=6.19 ppm ein Singulett für das H5-Proton der Orotsäure registriert (Abb. 75), das in einem Intensitätsverhältnis 1.7:1 mit den jeweiligen Protonen der Purinbasen steht (H5-OS : H8-A gleich 1.7:1). Dabei ist keine Verschiebung der Signale im Vergleich zum Ausgangskomplex **16** bzw. der freien Orotsäure beim gleichen pD-Wert festzustellen.

Das ¹H-NMR-Spektrum in DMSO-*d*₆ liefert zusätzlich Signale der Imino- bzw. Aminoprotonen. Die Imino- bzw. Aminogruppen-Signale der Guanin- und Adeninbase bzw. die Iminoprotonen von Orotsäure erfahren keine Tieffeldverschiebung. Die mittels ¹H-NMR-Spektroskopie durchgeführten konzentrationsabhängigen Messungen von **16** mit zwei Äquiv.

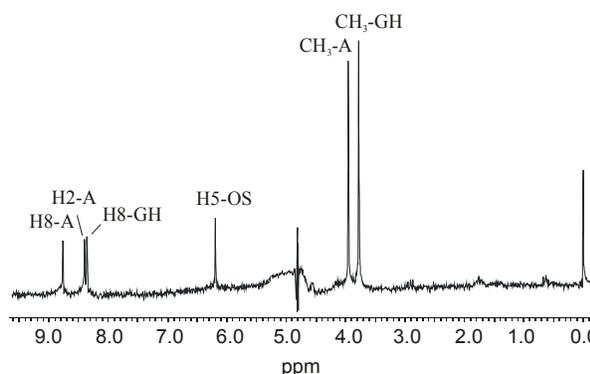


Abb. 75: ¹H-NMR-Spektrum von **19** in D₂O bei pD=3.46.

Orotsäure in $\text{DMSO-}d_6$ zeigen keine Konzentrationsabhängigkeit der chemischen Verschiebung detektierter Protonen. So kann in diesem Lösungsmittel kein Nachweis einer Assoziation von **16** mit Orotsäure über Wasserstoffbrücken in Lösung erbracht werden.

ESI-Massenspektrometrie: Eine Probe von **19** in D_2O ($c=5 \cdot 10^{-5}$ mol/l) wird untersucht. Das Spektrum zeigt einen Molekülpeak von m/z 852.2, der einem Assoziat aus dem Kation von **16** und zwei Orotat-Anionen $\{\text{trans}-(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeA-}N7)(9\text{-MeGH-}N7)](\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_4)(\text{C}_5\text{H}_2\text{N}_2\text{O}_4)\}^-$ entspricht und mit dem theoretisch berechneten Isotopenverhältnis übereinstimmt (Abb. 76).

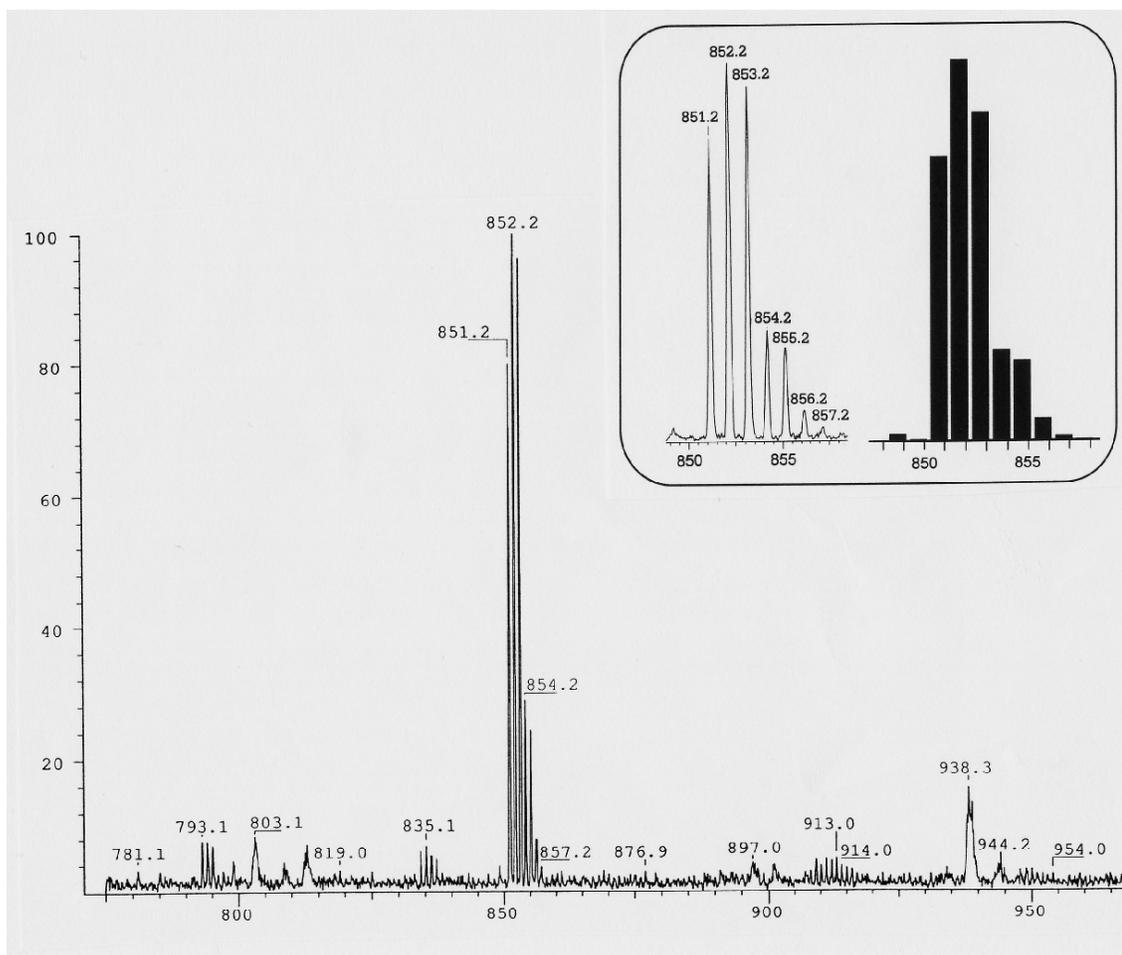


Abb. 76: Ausschnitt aus einem ESI-MS-Spektrum von **19** in Wasser ($c=0.5$ mmol). Vergrößert dargestellt wird der Molekülpeak von m/z 852.2, der dem Assoziat $\{\text{trans}-(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeA-}N7)(9\text{-MeGH-}N7)](\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_4)(\text{C}_5\text{H}_2\text{N}_2\text{O}_4)\}^-$ zugeordnet wird, sowie das berechnete Isotopenverhältnis.

IR- und Raman-Spektroskopie: Die von **19** aufgenommenen Spektren werden mit den Referenzspektren der Ausgangsverbindungen **16** bzw. Orotsäure verglichen. Demnach sind keine Nitratbanden festzustellen, was ein Beweis für den Anionersatz durch Orotat ist. Weiterhin zeigen die Spektren von **19** neben der scharfen N-H-Absorptionsbande der Valenzschwingung bei 2800 cm^{-1} , die für Carboxylat-Ionen charakteristischen symmetrischen Valenzschwingungen bei 1431 und 1364 cm^{-1} und werden dem Orotation zugeordnet. Bei der starken Bande um 1671 cm^{-1} handelt es sich um überlagerte C=O-Valenzschwingungen (Orotat und Guaninbase) bzw. NH_2 -Deformationsschwingungen (Purinnukleobasen).

Diskussion der Ergebnisse: Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen in Lösung liefern keinen Beweis für die mögliche Assoziation zwischen dem platinieren Basenpaar und den Orotationen unter Ausbildung von Wasserstoffbrücken. Ergebnisse der IR- und Raman-

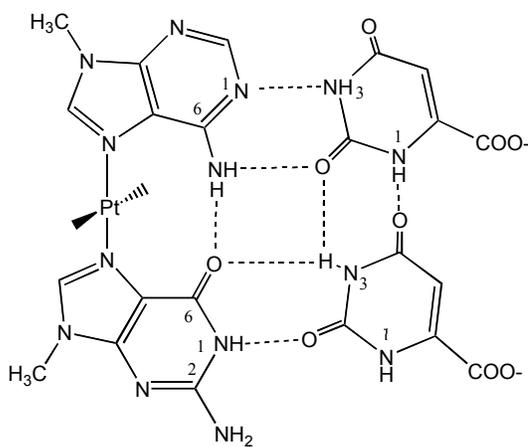


Abb. 77: Strukturvorschlag von **19**. Das platinerte Basenpaar und zwei Oratatanionen können miteinander wechselwirken unter Ausbildung von vier intermolekularen H-Brücken. Bei solcher Anordnung besteht weiterhin die Möglichkeit, daß die Oratatomoleküle zwei weitere H-Brücken bilden. In diesem Fall könnte ein platinertes Quartett entstehen.

Spektroskopie sowie der Elementaranalyse bestätigen, daß sich der neue Komplex **19** aus dem Kation $\text{trans}[\text{(NH}_3\text{)}_2\text{Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)}]^{2+}$ und zwei Orotationen zusammensetzt. Ein eindeutiger Beweis einer Kation-Anion-Wechselwirkung über H-Brücken konnte mittels ESI-MS-Spektrometrie erbracht werden. Dabei handelt es sich jedoch lediglich um einen qualitativen Nachweis, der keine Aussage über die Struktur des Komplexes zulässt. Ein Vorschlag eines möglichen Assoziates wird in Abb. 77 dargestellt. In diesem Komplex bilden die Oratatanionen jeweils zwei H-Brücken zum Kation, so daß vier starke intermolekulare N-H···O Wasserstoffbrücken entstehen. Zur Stabilisierung des Komplexes tragen weiterhin die intramolekulare $\text{NH}_2\cdots\text{O}$ Wasserstoffbrücke, die schon in **16** nachgewiesen wurde sowie eine weitere N-H···O Bindung zwischen den beiden Oratatanionen bei. Voraussetzung dabei ist, daß das N(3)H Iminoproton eines Oratations eine sog. gabelförmige H-Brücke eingeht, welche zu den Drei-Zentren H-Brücken zählt [85]. Diese wird gebildet, wenn ein Proton zwischen drei elektronegativen Atomen lokalisiert ist und an das eine kovalent, an die beiden anderen über eine H-Brücke gebunden ist. Ob eine

Spektroskopie sowie der Elementaranalyse bestätigen, daß sich der neue Komplex **19** aus dem Kation $\text{trans}[\text{(NH}_3\text{)}_2\text{Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)}]^{2+}$ und zwei Orotationen zusammensetzt. Ein eindeutiger Beweis einer Kation-Anion-Wechselwirkung über H-Brücken konnte mittels ESI-MS-Spektrometrie erbracht werden. Dabei handelt es sich jedoch lediglich um einen qualitativen Nachweis, der keine Aussage über die Struktur des Komplexes zulässt. Ein Vorschlag eines möglichen Assoziates wird in Abb. 77 dargestellt. In diesem Komplex bilden die Oratatanionen jeweils zwei H-Brücken zum Kation, so daß vier

Assoziation wie in Abb. 77 vorgeschlagen beispielsweise im Festkörper vorliegt, muß weiter untersucht werden. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Kristallisationsversuche ergaben keine röntgenfähigen Einkristalle.

Kapitel 2

Untersuchung von Rezeptoreigenschaften diplatiniertes Purinbasentripel

1 Einführung

Bei der Beschreibung der verwendeten Liganden wurde bereits erwähnt, daß die 6-Oxopurininnukleobasen, vor allem das Guanin, aufgrund zahlreicher D-/A-Stellen besonders attraktiv im Hinblick auf die Ausbildung mehrfacher Wasserstoffbrücken sind. Bedingt durch die *head-head-head* Anordnung der Nucleobasen in den Basentripeln **12** und **14a**, sowohl im Festkörper als auch in der Lösung, eignen sich diese Komplexe prinzipiell als Rezeptoren zur

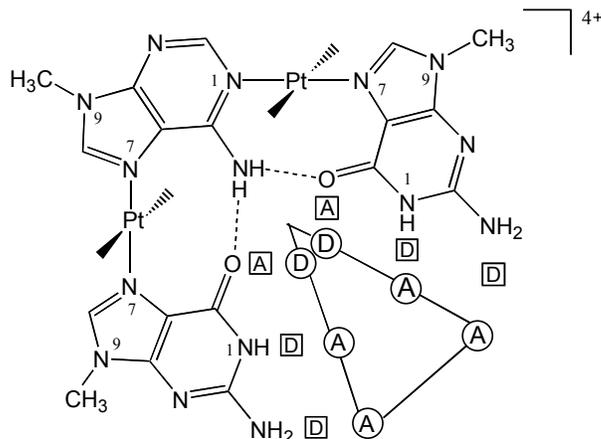


Abb. 78: Bedingt durch die Vielzahl möglicher Proton-D-/A-Stellen ist der Komplex **12** sehr gut als potentielles Rezeptormolekül geeignet. Die sog. Janusmoleküle wie beispielsweise 2-Aminopyrimidin oder verschiedene Anionen können als Substrate in Betracht gezogen werden.

Erkennung geeigneter Anionen oder sog. Janusmoleküle über Wasserstoffbrücken [165]. Janusmoleküle werden durch ihre charakteristische und vorprogrammierte Verteilung der D-/A-Stellen gekennzeichnet und sind in der Lage, sich ähnlich einem Keil in eine zur Verfügung stehende Stelle einzupassen, wie in Abb. 78 schematisch dargestellt wird. Mehrere Heterozyklen bieten sich als solche Substratmoleküle an. Einige davon sind 2-Aminopyrimidin (2-Ampym) und seine Analoga wie 2-Amino-4,6-dichloro-pyrimidin oder 2-

Amino-4,6-dimethoxypyrimidin. Interessant sind auch Anionen wie HCO_3^- oder die tetraedrischen Anionen wie PO_4^{3-} oder ClO_4^- . Weiterhin können die Guaninbasen in **12** eine Basenpaarung mit dem komplementären Cytosin gemäß Watson-Crick eingehen. Dabei kann das Verhältnis Komplex-Ligand zwischen 1:1 oder 1:2 variiert werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zunächst die Assoziation in Lösung zwischen den diplatinierten Nucleobasentripeln **12** bzw. **14a** und 2-Ampym und seinen Analoga untersucht. Dieses erfolgte, indem eine Konzentrationsabhängigkeit eines 1:1 Komplex-Ligand-Gemisches in $\text{DMSO}-d_6$ ^1H -NMR-spektroskopisch gemessen wurde. Sollte ein Assoziat unter Ausbildung von intermolekularen H-Brücken entstehen, so wird mit dem sukzessiven

Verdünnen der Stammlösung eine konzentrationsabhängige Veränderung der chemischen Verschiebung der in Wasserstoffbrücken involvierten Protonen zum Hochfeld beobachtet. Die durchgeführten Untersuchungen liefern keinen Beweis für die Bildung der in Abb. 78 vorgeschlagen Komplexe. Versuche, durch 2D Spektroskopie, z. B. ein $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum, räumlich benachbarte Protonen zu detektieren und so den Beweis für eine Assoziation zu erbringen, blieben ohne Erfolg. Die ESI-MS-Untersuchungen brachten ebenfalls keine Hinweise auf Assoziation. Bemühungen, die molekulare Erkennung zwischen **12**, **14a**, **15** und den Substratmolekülen sowie den Anionen als Ergebnis einer Cokristallisation in verschiedenen Lösungsmitteln nachzuweisen, unter anderem aus einem Gemisch von DMSO- d_6 /Aceton, ergaben keine röntgenfähigen Kristalle.

2 Untersuchung der Basenpaarung zwischen **12** und 1-MeC

Nachweis von *trans,trans*- $\{[(\text{NH}_3)_2(9\text{-MeGH-N7})\text{Pt}(\mu\text{-}9\text{-MeA-N7,N1})\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(9\text{-MeGH-N7})]\equiv(1\text{-MeC})_2\}^{4+}$ (**20**)

Der Komplex **12** besteht neben der Adeninbase, die eine Ecke bildet, aus zwei Guaninnukleobasen, die jeweils eine Basenpaarung mit dem komplementären Cytosin gemäß Watson-Crick eingehen können. Bei der Beschreibung des Komplexes in **C.3 Kapitel 1** wurde schon auf die Schwierigkeiten bei der Zuordnung der beiden nicht äquivalenten Guaninbasen hingewiesen. Dieses Problem pflanzt sich bei der Beschreibung der Wechselwirkung zwischen Guanin und Cytosin fort, und lässt eine eindeutige Zuordnung des jeweiligen Basenpaares nicht zu. Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei unterschiedliche ^1H -NMR-spektroskopische Experimente in DMSO- d_6 durchgeführt. Im ersten fand die Umsetzung von **12** mit nur 1 Äquiv 1-MeC statt und in einem weiteren wurde der Komplex mit 2 Äquiv. 1-MeC versetzt. Ziel war dabei zunächst, zu überprüfen, ob das Cytosin von einem bestimmten Guanin bevorzugt erkannt wird, wenn nur die Hälfte der Pyrimidinbase vorliegt. Von Interesse war weiterhin der Vergleich der Veränderung der chemischen Verschiebung nach Zugabe von 1 bzw. 2 Moläquiv. 1-MeC.

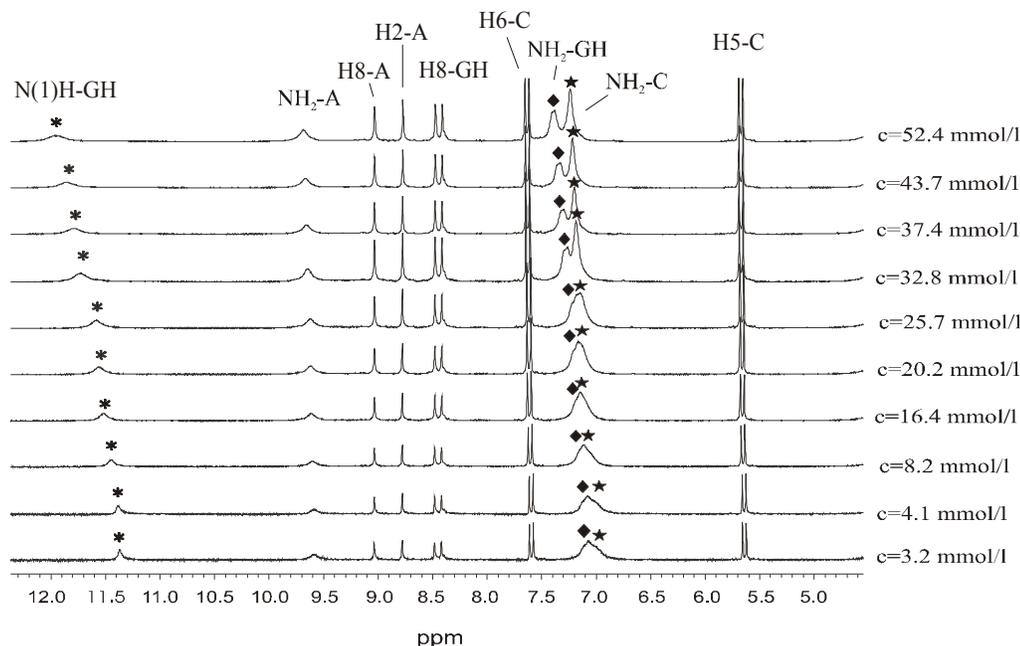


Abb. 79: Ausschnitt aus der Konzentrationsabhängigkeit der ^1H -NMR-Spektren von **12** mit 2 Äquiv. 1-MeC in $\text{DMSO-}d_6$ im Bereich zwischen 52.4 und 3.2 mmol/l.

Im ersten Experiment wurde eine Konzentrationsreihe im Bereich zwischen $c=53.9$ und 5.8 mmol/l ^1H -NMR-spektroskopisch verfolgt. Dabei wird nach der Zugabe von 1-MeC die Änderung der chemischen Verschiebung der in die H-Brücken involvierten Protonen beobachtet, die $\Delta\delta(\text{NH}_2\text{-GH})=0.21$ ppm, $\Delta\delta(\text{NH}_2\text{-C})=0.21$ ppm, $\Delta\delta(\text{N}(1)\text{H-GH})=0.37$ ppm

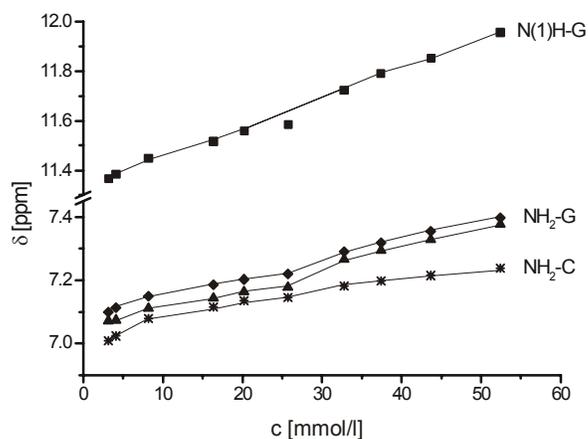


Abb. 80: Konzentrationsabhängigkeit der chemischen Verschiebung des Iminoprotons N(1)H-G sowie der $\text{NH}_2\text{-G}$ und $\text{NH}_2\text{-C}$ -Protonen von **12** mit 2 Äquiv. 1-MeC in $\text{DMSO-}d_6$ im Bereich zwischen 52.4 und 3.2 mmol/l.

beträgt. Wird der Komplex mit 2 Moläquiv. 1-MeC umgesetzt, so ist der Shift erwartungsgemäß höher im Vergleich zum Spektrum des ersten Experiments. Folgende Änderungen der chemischen Verschiebungen werden gemessen: $\Delta\delta(\text{NH}_2\text{-GH})=0.30$ ppm, $\Delta\delta(\text{NH}_2\text{-C})=0.29$ ppm, $\Delta\delta(\text{N}(1)\text{H-GH})=0.59$ ppm (Abb. 79 und Abb. 80). Alle in die H-Brücken involvierten Signale erfahren mit der Verdünnung einen Hochfeldshift, was ein Beweis für das Vorliegen intermolekularer H-Brücken ist.

Die Betrachtung der Spektren beider Untersuchungen zeigt zwei Signalsets, die dem Komplex und dem Cytosin zugeordnet werden können. Das erste Experiment mit 1 Äquiv. 1-MeC lässt

eine Aussage über die Präferenz der Basenpaarung nicht zu. In diesem Fall bildet das Cytosin ein Watson-Crick Basenpaar mit nur einem Guanin, so daß ein zweites Signalset der ungebundenen Guaninbase zu erwarten wäre, jedoch nicht beobachtet wird. Die zweite Untersuchung belegt gleichzeitig, daß die Guaninbasen in **12** jeweils ein Basenpaar mit dem komplementären 1-MeC gemäß Watson-Crick eingehen und ein Assoziat *trans,trans*- $\{[(\text{NH}_3)_2(9\text{-MeGH-N7})\text{Pt}(\mu\text{-}9\text{-MeA-N7,N1})\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(9\text{-MeGH-N7})]\equiv(1\text{-MeC})_2\}^{4+}$ (**20**) bilden. Die Berechnung der Assoziationskonstante ist nicht möglich aufgrund der Tatsache, daß in der Lösung gleichzeitig mehrere Gleichgewichte vorliegen und es schwierig ist, ihre Verteilung exakt zu bestimmen.

3 Diskussion

Die Untersuchungen der Rezeptoreigenschaften der diplatinierten Nukleobasentripel **12** und **14a** liefern keinen Beweis für eine Assoziation zwischen den Purinkomplexen und den ausgesuchten potentiellen Substratmolekülen in Lösung. Die Gründe hierfür sind möglicherweise zum einen die durch die Röntgenstrukturen belegte ausgeprägte Tendenz der 6-Oxopurinbasen zur Eigenassoziation, so daß die D-/A-Stellen besetzt sind und keine zusätzliche Bindung eingegangen werden kann. Zweitens liefert die Röntgenstrukturanalyse die Erkenntnis, daß die Guanin(Hypoxanthin)basen nicht planar sind, sondern um den Winkel $5.9(2)^\circ$ (**12**) bzw. $16.8(3)^\circ$ (**14b**) verdreht sind. Möglicherweise könnte dies aufgrund eines erweiterten Abstands zwischen den Akzeptor- oder Donor-Positionen die molekulare Erkennung erschweren. Die Assoziation wie Abb. 78 vorgeschlagen muß ebenfalls mit der stark ausgeprägten Eigenassoziation von 2-Ampym konkurrieren. Auch die eventuell in DMSO- d_6 vorhandenen Restwassermoleküle können den Assoziationsprozeß negativ beeinflussen. In der Lösung tritt das Problem des Nachweises von nur zwei Wasserstoffbrücken auf, der (wie schon in C.2 S.82 diskutiert) mit der NMR-Methode nicht erbracht werden kann. Aus den durchgeführten Untersuchungen geht hervor, daß dies auch nicht möglich ist, wenn durch Ausbildung von vier H-Brücken die Wechselwirkung stärker sein sollte. Hierbei empfiehlt sich eine Erweiterung des Spektrums möglicher Substratmoleküle und Fortsetzung der Experimente in anderen Lösungsmitteln wie z. B. in CH_3Cl oder in einem $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{DMSO}$ -Gemisch. Allerdings müssen hierzu Analoga synthetisiert werden, die unter diesen Bedingungen löslich sind.

Die Experimente zur Untersuchung der G≡C Basenpaarbildung liefern erneut den Beweis für die schon oft belegte Tendenz platinierter Nukleobasenkomplexe, eine Basenpaarung

gemäß Watson-Crick einzugehen. Ein wichtiger Aspekt ist hierbei die Überlegung, in welcher Anordnung das Assoziat *trans,trans*- $\{[(\text{NH}_3)_2(9\text{-MeGH-N7})\text{Pt}(\mu\text{-}9\text{-MeA-N7,N1})\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(9\text{-MeGH-N7})]\equiv(1\text{-MeC})_2\}^{4+}$ (**20**) vorliegt. Wird **12** mit 2 Äquiv. 1-MeC umgesetzt, so bieten sich mindestens zwei mögliche Anordnungen der Basen an. Behalten die Nukleobasen die *head-head-head* Anordnung, so werden die Cytosinbasen übereinander liegen müssen, wobei die Stapelwechselwirkung der Pyrimidinringe diese Lage unterstützen würde. Möglich ist allerdings auch eine Rotation einer der Guaninbasen um die Platinbindungsachse, so daß eine *head-head-tail* Anordnung resultiert. Nicht auszuschließen ist die Situation, in der beide Guanine rotieren und der Komplex in *tail-head-tail* Form vorliegt, die sterisch am günstigsten erscheint. Die genaue Untersuchung der Basenanordnung ist sehr schwierig; wahrscheinlich handelt es sich in der Lösung um gemittelte Signale, obwohl es weniger wahrscheinlich scheint, daß die großen G≡C-Basenpaare so schnell rotieren können und die wahrscheinlichere Form daher die des geschlossenen Quartetts (Quintetts) ist. Dafür sprechen die bis jetzt röntgenographisch charakterisierten Basenquartetts [46, 166]. Die Versuche, röntgenfähige Kristalle herzustellen, sollten weiter fortgeführt werden.

D Zusammenfassung

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt in der Untersuchung von Selbsterkennungseigenschaften platinmodifizierter Nucleobasenpaare und Triplets über Wasserstoffbrücken, wobei der Ausgangspunkt hierzu die Synthese und spektroskopische Charakterisierung dieser Komplexe ist. Im

allgemeinen entstehen die metallmodifizierten Basenpaare, wenn in einem über H-Brücken gebundenen Nucleobasenpaar (nach dem Watson-Crick oder

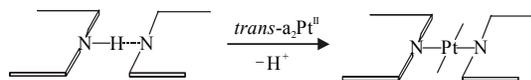


Abb. 81: Metallmodifiziertes Basenpaar mit einer $trans\text{-}a_2Pt^{II}$ -Einheit.

Hoogsteen Schema) ein Proton z.B. durch eine $trans\text{-}a_2Pt^{II}$ -Einheit ($a=Am(m)in$) ersetzt wird (Abb. 81). Die Metallkoordination führt zu einer stabilen Anordnung dieser Verbindungen und ermöglicht so deren Einsatz als Bausteine zur Darstellung größerer Systeme wie Quadrate oder Rechtecke gemäß der molekularen Architektur. Dabei kann der Aufbau dieser neuen

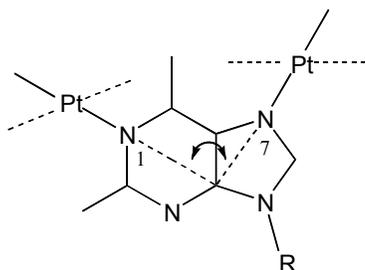


Abb. 82: Die Purinnucleobasen zeichnen sich durch die Orthogonalität der Pt-N1/Pt-N7-Vektoren in diplatinieren Komplexen aus.

Makromoleküle unter Ausbildung von schwachen Wechselwirkungen wie die Wasserstoffbrücken oder durch Koordination eines weiteren Metalls, z.B. Silber, erfolgen. Die Purinnucleobasen Adenin, Guanin und Hypoxanthin sind hierfür besonders geeignet, denn sie verfügen einerseits über eine Vielzahl von Protonendonator(D)-/ Akzeptor(A)stellen, die sich beispielsweise durch die Wahl der Reaktionsbedingungen beeinflussen lassen, und zeichnen sich andererseits durch die Orthogonalität der Pt-N1/Pt-N7-Vektoren in diplatinieren

Komplexen aus (Abb. 82), was ihre Verwendung z.B. als Ecke eines Basenquartetts ermöglicht. Im Mittelpunkt der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen steht die Modellnucleobase 9-Methylhypoxanthin (9-MeHyp), die wie die in der natürlichen DNA vorkommenden Base Guanin zu den 6-Oxopurinnucleobasen gehört und ihr ähnlich aufgebaut ist. Die Bestimmung der pK_s -Werte von 9-MeHyp zeigt, daß die an der C2-Position fehlende Aminogruppe keinen großen Einfluss auf die Säure-Base-Eigenschaften im Vergleich zu 9-MeGH hat, was folglich zu einem ähnlichen Reaktionsverhalten der beiden Nucleobasen gegenüber Transplatin führt.

Im ersten Teil dieser Arbeit (C.1) werden die mononuclearen Purin-Purin und Purin-Pyrimidin Basenpaare vorgestellt. Die Komplexe $trans\text{-}[(NH_3)_2Pt(9\text{-MeA-N}7)(9\text{-MeHyp-}$

$N7)(ClO_4)_2$ (**2a**) bzw. *trans*- $[(NH_3)_2Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)](NO_3)_2 \cdot H_2O$ (**4**) gehören zu den erst genannten und werden durch die ADAD-Reihenfolge charakterisiert. Die

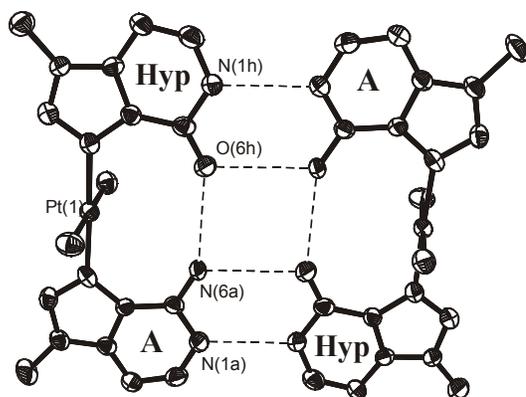


Abb. 83: Platinmodifiziertes Basenpaar **2a**.

Voraussetzung für die Selbsterkennung über H-Brücken - die Selbstkomplementarität - wird von ihnen erfüllt und für **2a** im Festkörper in Form eines platinmodifizierten Basenquartetts mit vier intermolekularen sowie zwei intramolekularen Wasserstoffbrücken nachgewiesen (Abb. 83). Das Anion spielt offensichtlich eine entscheidende Rolle bei der Erkennung, denn die Röntgenstrukturanalyse des gleichen Komplexes **4** mit Nitrat als Gegenion zeigt ein anderes Ergebnis. Hier

entsteht in Folge einer Dimerisierung zweier Kationen von **4** ein Assoziat, das durch *stacking* zwischen den Purinbasen charakterisiert und durch die Nitrationen über H-Brücken verbunden wird.

Das Purin-Pyrimidin Basenpaar wird durch *trans*- $[(CH_3NH_2)_2Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp-N7)]^{2+}$ (**5**) vertreten und stellt eine Modellverbindung für das metallmodifizierte Guanin-Cytosin Hoogsteenbasenpaar dar. Die durchgeführten Röntgenstrukturanalysen von *trans*- $[(CH_3NH_2)_2Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp-N7)](NO_3)_2 \cdot 0.5 H_2O$ (**5a**) und *trans*- $[(CH_3NH_2)_2Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp-N7)](ClO_4)_2$ (**5b**) belegen, daß diese Komplexe ebenfalls eine ausgeprägte Tendenz zur Selbstassoziation unter Ausbildung von Wasserstoffbrücken im Festkörper zeigen. In beiden Komplexen **5a** und **5b** dimerisieren jeweils zwei Kationeinheiten unter Bildung eines Assoziates, das durch zwei intermolekulare H-Brücken zwischen den Carbonylsauerstoffen und den Amingruppen zusammengehalten wird. Zusätzlich wird in **5a** eine ungewöhnliche Basenpaarung als Folge der Dimerisierung über zwei in biologischen Systemen eher selten vorkommenden C-H...N Wasserstoffbrücken festgestellt. **5** zeigt ferner eine DDAD-Abfolge und ist nicht selbstkomplementär. Wird die N(1)H-Position in Hypoxanthin deprotoniert, so entsteht ein neuer Komplex *trans*- $[(CH_3NH_2)_2Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp^-N7)]^+$ (**6**). Die veränderte Proton-D-/A-Reihenfolge DDAA hat die Selbstkomplementarität zur Folge und ermöglicht die Bildung eines platinierten Basenquartetts, das schon für den ähnlichen Guanin-Cytosin-Komplex im Festkörper nachgewiesen wurde [74]. Die Selbsterkennung erfolgt durch die Bildung intermolekularer H-Brücken unter Beteiligung des H(5)-C Protons. Der Beweis für die Assoziation von **6** in der Lösung wird mittels 1H -

NMR-spektroskopischen Untersuchungen, durch die 2D-NMR-Spektroskopie sowie mit ESI-Massenspektrometrie erbracht.

Die Umsetzung der mononuklearen Basenpaare **2a** und **4** mit Silbernitrat führt zu zwei völlig unterschiedlichen Ergebnissen. In einer Reaktion von **2** mit AgNO_3 entsteht eine polymere 2_1 Helix *trans*- $[\{(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeA-}N7)(9\text{-MeHyp-}N7)\}\text{Ag}(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)(\text{NO}_3)$ (**7**). In diesem Komplex verbinden die Silberionen benachbarte Kationen von **2** über die N(1) und N(3) Positionen der Adennukleobase. Die gebildete Helix zeigt ein $[\text{Ag-N-C-N}]_\infty$ Rückgrat mit einer Steighöhe von $6.971(1) \text{ \AA}$ (Abb. 84). Die Umsetzung von **4** mit AgNO_3 liefert dagegen ein geschlossenes tetranukleares Nucleobasenquartett *trans*- $[\{(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeA-}N1,N7)(9\text{-MeHyp}^-N1,N3,N7)\text{Ag}(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})\}_2\text{Ag}](\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**8**) mit einer Dimension von $14.25(2) \text{ \AA} \times 10.36(2) \text{ \AA}$ (Abb. 85). Im Gegensatz zu **7** koordiniert in **8** ein Ag^+ über N1 von Adenin und N1 von Hypoxanthin. Weiterhin werden die Basenquartetts über die N3-Position im Hypoxanthin miteinander verknüpft, so daß eine unendlich lange Kette entsteht. Die Struktur von **8** weist mehrere sehr interessante Merkmale auf. Die Rechtecke sind parallel übereinander angeordnet und bilden so Kanäle, in denen sechs Wassermoleküle in einer Sesselkonformation Platz in dem Raum zwischen den Quartetts einnehmen und über mehrere Wasserstoffbrücken mit den naheliegenden Aminliganden wechselwirken.

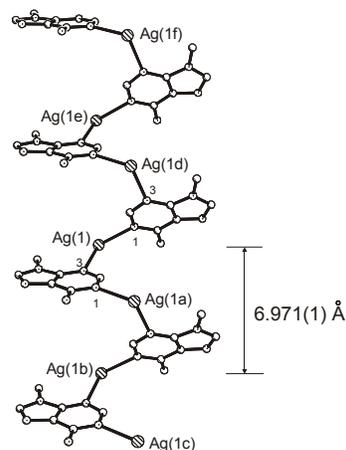


Abb. 84: Die polymere Helix **7**.

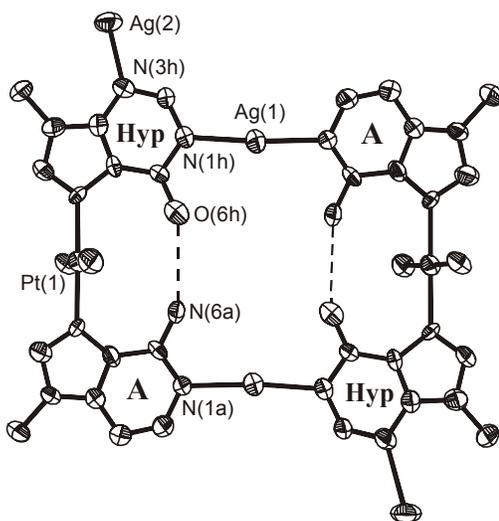


Abb. 85: Tetranukleares Basenquartett **8**.

Die Rechtecke sind parallel übereinander angeordnet und bilden so Kanäle, in denen sechs Wassermoleküle in einer Sesselkonformation Platz in dem Raum zwischen den Quartetts einnehmen und über mehrere Wasserstoffbrücken mit den naheliegenden Aminliganden wechselwirken.

Der zweite Teil der Arbeit (C.2) behandelt die Synthese und spektroskopische Charakterisierung der mononuklearen Verbindungen *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeHyp-}N7)]_2(\text{ClO}_4)_2$ (**9**) und *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(9\text{-EtHyp-}N7)(9\text{-MeGH-}N7)](\text{ClO}_4)_2$ (**10**), die das Spektrum der bisher charakterisierten Bispurinkomplexe erweitern. Sowohl in **9** als auch in **10** behalten die 6-Oxopurine im Festkörper und in Lösung wie erwartet die *head-tail* Anordnung, die mit

Ausnahme von *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeGH-N7)₂](CF₃SO₃)₂ [75] bis jetzt immer für derartige Komplexe im Festkörper bevorzugt wurde. Ein interessanter Aspekt der Festkörperstruktur von **9** ist die Basenpaarung zwischen Hypoxanthinmolekülen unter Ausbildung von zwei

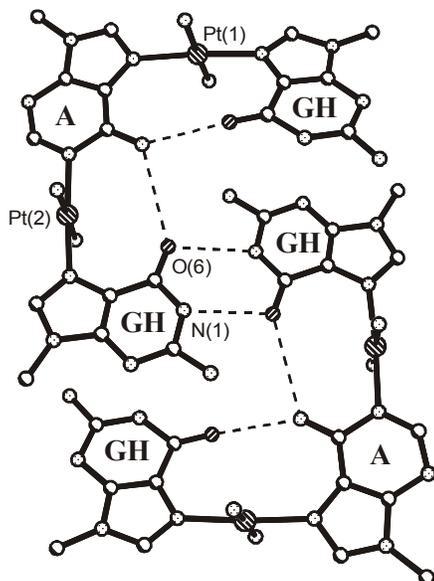


Abb. 86: Ein Nucleobasensextett **12**.

intermolekularen C(2)-H...N(3) Wasserstoffbrücken, wie sie schon bei **5a** festgestellt wurde.

Im weiteren Abschnitt (C.3) wird die Darstellung und Charakterisierung diplatinierter Purinbasentriplets **12-15** präsentiert. Der Ausgangspunkt zur Synthese dieser Komplexe ist *trans, trans*-[(a₂PtCl)₂(μ-9-MeA-N7,NI)](ClO₄)₂ (a=NH₃ oder CH₃NH₂) (**11**), der den rechten Winkel vorgibt und als Ecke eingesetzt wird. Die in einer Umsetzung mit 9-MeGH und 9-MeHyp entstandenen dinuklearen Nucleobasentriplet werden zum größten Teil mittels Röntgenstrukturanalyse charakterisiert (**12**, **13**, **14b**). Die Komplexe werden mit der Am(n)ingruppe am

Platin modifiziert, was zu unterschiedlichen Ergebnissen im Festkörper führt. Die Kationeinheiten von *trans,trans*-[(NH₃)₂(9-MeGH-N7)Pt(μ-9-MeA-N7,NI)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)](ClO₄)₄·2H₂O (**12**) (Abb. 86) und *trans,trans*-[(NH₃)₂(9-MeHyp-N7)Pt(μ-9-MeA-N7,NI)Pt(NH₃)₂(9-MeHyp-N7)](ClO₄)_{3,4}Cl_{0,6}·

2.5H₂O (**14b**) bilden jeweils einen Dimer unter Ausbildung von zwei intermolekularen H-Brücken, so daß ein Nucleobasensextett entsteht. Es nehmen jeweils zwei Guanin- bzw. Hypoxanthinbasen an der Selbstassoziation teil, wobei immer eine Wechselwirkung zwischen N(1)H-GH(Hyp) und O(6)-GH(Hyp) stattfindet. Der Komplex *trans,trans*-[(CH₃NH₂)₂(9-MeGH-N7)Pt(μ-9-MeA-N7,NI)Pt

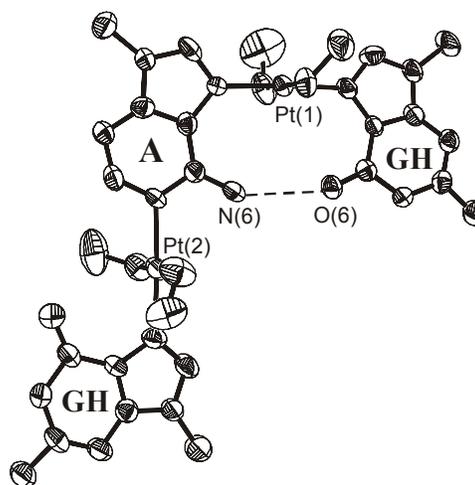


Abb. 87: Das Kation von **13**.

(CH₃NH₂)₂(9-MeGH-N7)](ClO₄)₄·H₂O (**13**) zeigt dagegen eine andere Anordnung der Nucleobasen und keine Tendenz zur Dimerisierung unter Beteiligung der exozyklischen

Gruppen in den 6-Positionen analog zu **12** bzw. **14b** (Abb. 87), sondern eine Basenpaarung mit zwei N(3)···H-N(2) Wasserstoffbrücken zwischen zwei Guaninliganden. Ursache hierfür ist möglicherweise die Blockierung der D-/A-Stellen durch die Perchlorationen, die direkt vor der jeweiligen Nukleobase plaziert sind und somit eine Selbstassoziation in der Form verhindern. Die ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen des Lösungsverhaltens von **13** bei Tieftemperatur beweisen die Existenz mehrerer Rotamere nebeneinander.

Im letzten Teil dieser Arbeit (C.4) werden Versuche zum Nachweis der molekularen Erkennung über Wasserstoffbrücken zwischen dem platinmodifizierten Basenpaar *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](NO₃)₂ (**16**) bzw. den diplatinierten Basentriplets **12**, **14** und **15** und einer Vielzahl von potentiellen Substratmolekülen vorgestellt. Dabei richtet sich das Augenmerk zuerst auf die mögliche Assoziation zwischen **16** und den Nukleotiden UMP²⁻ bzw. dTMP²⁻ sowie Orotsäure-Anionen, welche mit ESI-Massenspektrometrie bewiesen wird. Der Nachweis gleicher Wechselwirkung in Lösung oder im Festkörper wird trotz der zahlreichen NMR-spektroskopischen Experimente nicht erbracht. Ferner wird die Untersuchung der Rezeptoreigenschaften diplatiniertes Purinbasentripel besprochen. Obwohl die Komplexe **12** und **14** aufgrund der Basenanordnung und der vielen D-/A-Stellen als Rezeptoren geeignet sein sollten, verliefen Versuche, die Erkennung in der Lösung oder im Festkörper nachzuweisen, ohne Erfolg. Die Basenpaarung zwischen **12** und dem komplementären 1-MeC unter Ausbildung von *trans,trans*-{[(NH₃)₂(9-MeGH-N7)Pt(μ-9-MeA-N7,N1)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)]≡(1-MeC)₂}⁴⁺ (**20**) wird in Lösung dagegen mittels ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchungen eindeutig belegt.

E Experimenteller Teil

1 Meßgeräte und spektroskopische Aufnahmebedingungen

1.1 NMR-Spektroskopie

Die ^1H -, ^{195}Pt - und ^{31}P -NMR-Spektren wurden an einem Bruker AC 200 (Messfrequenz 200.13 MHz) Spektrometer aufgenommen. Alle Substanzen wurden, wenn nicht anders erwähnt, in D_2O vermessen. Als interner Standard für die ^1H -NMR Proben in D_2O diene Natrium-3-(Trimethylsilyl)-Propansulfonat (TSP, $\delta=0$ ppm bezogen auf TMS). Die ^{195}Pt -NMR-Spektren wurden mit Natriumhexachloroplatinat, die ^{31}P -NMR-Spektren mit 85%iger H_3PO_4 als externem Standard vermessen. Sämtliche angegebenen chemischen Verschiebungen beziehen sich auf die δ -Skala. Die DMSO- d_6 -Lösungen wurden ohne Standard ^1H -NMR-spektroskopisch vermessen. Hier diene die Protonenverschiebung der DMSO-Signale (CH_3 , 6H: s, $\delta=2.51$ ppm) relativ zu TMS als Bezugspunkt.

Die Messung der NOESY- und ROESY-Experimente wurde am DRX 400 (400.13 MHz) bei RT durchgeführt.

1.2 IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren wurden an einem Bruker Fourierspektrometer, Modell IFS 28, im Bereich von 4000 cm^{-1} bis 250 cm^{-1} aufgenommen. Als Laser diene ein He-Ne-Laser mit einer Wellenlänge von $\lambda=633\text{ nm}$. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe des Programms Opus/IR Version 2.0. Alle Substanzen wurden hierbei als KBr-Preßlinge vermessen.

1.3 Raman-Spektren

Raman-Festkörperspektren wurden in Glaskapillaren mit dem Spektrometer T 64 1000 (Fa. Instruments SA) aufgenommen (Erregerlinie $\lambda=514.5\text{ nm}$, Ar^+ -Laser, Fa. Spektro Physics, Leistung 200 mW).

1.4 Röntgenstrukturanalyse

Die Einkristallröntgenstrukturanalysen wurden an einem Enraf-Nonius-KappaCCD Diffraktometer mit Mo K_α Strahlung (0.71069 \AA) durchgeführt.

1.5 Elementaranalyse

Die C, H, N-Analysen wurden mit einem Elemental-Analyzer Modell CHNS-932 der Fa. LECO bzw. dem Modell 1106 der Firma Carlo Strumentazione ermittelt.

1.6 Rasterelektronenmikroskopie

Die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden an einem Stereoscan 360 der Fa. Cambridge Instruments durchgeführt. Zur Auswertung der Aufnahmen diente ein EDX-System (Energy Dispersive Analysis of X-Rays) der Fa. Link.

1.7 ESI-Massenspektrometrie

ESI-MS-Spektren wurden an einem doppelt-fokussierenden Massenspektrometer, Typ MAT 90 der Firma Finnigan mit Harvard-Infusionspumpe, Fa. Harvard Apparatus aufgenommen. Die Proben wurden in Wasser, DMSO oder Methanol gelöst und mit einer Flussrate von 0.5 $\mu\text{L}/\text{min}$ infundiert. Ein *sheath flow* aus Isopropanol/ H_2O (3:1, Flussrate 1.0 $\mu\text{L}/\text{min}$) diente der Stabilisierung des Sprays. Die Temperatur der Desolvatisierungskapillare betrug 250°C. Es wurden sowohl Kationen als auch Anionen registriert. Die Kollisionsspannung betrug 50 V bzw. -50 V.

1.8 pH/pD-Wert-Bestimmungen

Die pH-Werte der wässrigen Lösungen wurden am Präzisions-pH-Meter Modell 6321 der Fa. Metrohm mit einer kombinierten Glaselektrode (Metrohm) bestimmt. Der pD-Wert von Lösungen in D_2O ergibt sich durch Addition von 0.4 Einheiten zu dem am pH-Meter gemessenen Wert ($\text{pD} = \text{pH}_{\text{gem}} + 0.4$).

2 Allgemeine Arbeitstechniken und Chemikalien

2.1 Ausgangsverbindungen

Die Modellnucleobasen 9-Methyladenin [167], 9-Ethylhypoxanthin [63], 1-Methylcytosin [168], 1-Methylthymine [169], 1-Methyluracil [170] wurden nach den angegebenen Literaturvorschriften synthetisiert. 9-Methylguanin bzw. 9-Ethylguanin und 9-Methylhypoxanthin wurden von Chemogen (Konstanz) und K_2PtCl_4 von der Fa. Heraeus bezogen. *trans*-(NH_3) $_2\text{PtCl}_2$ wurde nach der Literaturvorschrift von Kauffman und Cowan hergestellt [171], *trans*-(CH_3NH) $_2\text{PtCl}_2$ ließ sich nach der in der Literatur beschriebenen

Vorschrift darstellen [172]. Die Darstellung von *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeHyp-N7)Cl]Cl (**3**) erfolgte analog zu dem entsprechenden Guaninkomplex [99]. Ferner wurden folgende Komplexe als Vorstufe gemäß der angegebenen Literatur synthetisiert: *trans*-[(NH₃)₂PtCl(OH)]·H₂O [95], *trans*-[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeC-N3)Cl]Cl [173], *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)] (NO₃)₂ [56]. Alle übrigen Substanzen waren handelsübliche Produkte (Reinheitsgrad p.a.) und wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

2.2 Allgemeine Arbeitstechniken

Die durchgeführten Umsetzungen wurden, sofern nicht anders angegeben, in geschlossenen Einhalsrundkolben durchgeführt. Reaktionen mit Silbersalzen wurden stets unter Lichtausschluß gehandhabt. Die Kristallisation der Produkte erfolgte bei RT oder bei 4°C. Luftempfindliche Proben wurden im Stickstoffstrom eingedunstet. Das als Lösungsmittel verwendete Wasser wurde über einen Mischbettvollentsalzer der Fa. Seradest, SD 1100, deionisiert. Die ¹H-NMR-Ansätze wurden in Eppendorfgläsern ausgeführt.

3 Präparative Vorschriften

3.1 *trans*-[(NH₃)₂PtCl(9-MeAH-N7)](ClO₄)₂·H₂O (**1**)

244 mg (0.83 mmol) *trans*-[(NH₃)₂PtCl(OH)]·H₂O werden mit einer Lösung von 120 mg (0.81 mmol) 9-MeA in 3 mL 1N HClO₄ umgesetzt. Die weiße Suspension wird 5 min bei RT und 1 min bei T=60°C gerührt. Aus der klaren, farblosen Lösung fällt nach dem Abkühlen ein weißer Niederschlag aus, der abfiltriert und mit 5 mL Eiswasser sowie 3 mL Aceton gewaschen wird.

1: C₆H₁₆N₇PtCl₃O₉ M=631.67 g/mol
ber.: C 11.4 H 2.5 N 15.5
gef.: C 11.3 H 2.5 N 15.4
Ausbeute: 23%

3.2 *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-RHyp-N7)](ClO₄)₂·*n*H₂O (R = CH₃ *n* = 0 (**2a**); R=CH₃CH₂ *n*=1 (**2b**))

1.44 g (2.3 mmol) **1** werden in 100 mL Wasser gelöst, 4.1 mL (2.34 mmol, entspricht einem Ag⁺-Gehalt von 18.37 mg/mL) AgClO₄-Lösung werden zugegeben und bei RT

gerührt. 384 mg (2.3 mmol) 9-RHyp (R=CH₃ oder CH₃CH₂) werden in 20 mL Wasser gelöst, der Reaktionslösung zugefügt und 40h bei T=40°C gerührt. Ausgefallenes AgCl wird abfiltriert und die Lösung am RV (T=45°C, p=65 mbar) auf 10 mL eingengt. Im Stickstoffstrom fallen farblose Kristalle von **2a** und ein weißes Pulver von **2b** aus, die mit Mutterlauge gewaschen und bei RT getrocknet werden.

2a: C₁₂H₂₁N₁₁O₁₀Cl₂Pt M=745.35 g/mol (Monohydrat)
 ber.: C: 19.3 H: 2.8 N: 20.7
 gef.: C: 19.3 H: 2.7 N: 20.8

Laut Röntgenstrukturanalyse liegt kein Wassermolekül vor.

Ausbeute: 55%

2b: C₁₃H₂₃N₁₁O₁₀Cl₂Pt M=759.38 g/mol
 ber.: C: 20.6 H: 3.0 N: 20.3
 gef.: C: 20.6 H: 2.8 N: 20.3

Ausbeute: 37%

3.3 *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)](NO₃)₂·H₂O (**4**)

200 mg (0.48 mmol) *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeHyp-N7)Cl]Cl (**3**) werden in 80 mL Wasser suspendiert und mit 163 mg (0.96 mmol) AgNO₃ versetzt. Eine Lösung von 107 mg (0.72 mmol) 9-MeA wird auf pH=2 gebracht und dem Reaktionsgemisch zugefügt. Die Reaktion wird 5 Tage bei T=50°C unter Rühren durchgeführt. Nach dem Abkühlen bei T=4°C wird das ausgefallene AgCl sowie das überschüssige 9-MeA abfiltriert und das Filtrat auf 10 mL eingengt. Aus der Lösung fallen bei RT farblose rautenförmige Plättchen aus, die mit wenig Wasser gewaschen und bei RT getrocknet werden.

4: C₁₂H₂₀N₁₃O_{7.5}Pt M=661.45 g/mol (Hemihydrat)
 ber.: C: 21.8 H: 3.0 N: 27.5
 gef.: C: 21.9 H: 3.0 N: 27.5

Laut Röntgenstrukturanalyse liegt ein Wassermolekül vor.

Ausbeute: 30%

3.4 *trans*-[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp-N7)]X₂·nH₂O (X = NO₃⁻ n = 0.5 (**5a**); X = ClO₄⁻ n = 0 (**5b**); X = CF₃SO₃⁻ n = 1 (**5c**))

250 mg (0.55 mmol) *trans*-[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeC)Cl]Cl werden in 60 mL Wasser gelöst und 1.1 mmol des entsprechenden Silbersalzes zugefügt (**5a**: 186 mg AgNO₃; **5b**: 5mL

AgClO₄-Lösung, entspricht 23.44 mg(Ag⁺)/mL; **5c**: 288 mg AgCF₃SO₃). Die Lösung von 83 mg (0.55 mmol) 9-MeHyp in 20 mL Wasser wird auf pH=4 gebracht und mit dem Reaktionsgemisch versetzt. Die Synthese wird 40h bei T=50°C unter Rühren durchgeführt. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene AgCl abfiltriert und das leicht gelbe Filtrat (pH=6.6) eingeeengt. Es werden jeweils farblose Stäbchen von **5a**, Würfel von **5b** bzw. Plättchen von **5c** isoliert.

5a: C₁₃H₂₄N₁₁O_{8.5}Pt M=665.52 g/mol
 ber.: C: 23.4 H: 3.6 N: 23.1
 gef.: C: 23.5 H: 3.7 N: 23.0
 Ausbeute: 42%

5b: C₁₃H₂₄N₉O_{10.5}Cl₂Pt M=740.38 g/mol (Hemihydrat)
 ber.: C: 21.1 H: 3.2 N: 17.0
 gef.: C: 21.1 H: 3.2 N: 17.3
 Laut Röntgenstrukturanalyse liegt kein Wassermolekül vor.
 Ausbeute: 57%

5c: C₁₅H₂₅N₉O₉F₆S₂Pt M=848.62 g/mol
 ber.: C: 21.2 H: 3.0 N: 14.8
 gef.: C: 21.3 H: 3.0 N: 14.8
 Ausbeute: 21%

3.5 *trans*-[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp⁻-N7)]X·n H₂O (X = NO₃⁻ n = 1.5 (**6a**); X = ClO₄⁻ n = 0 (**6b**); X = CF₃SO₃⁻ n = 0 (**6c**))

Eine Lösung von 70 mg **6a-c** in 10 mL Wasser wird mit 1N NaOH auf pH=10.7 eingestellt und verschlossen auf T=4°C gekühlt. Nach 3 Tagen wird der ausgefallene weiße Feststoff abfiltriert, mit wenig kaltem H₂O gewaschen und getrocknet.

6a: C₁₃H₂₅N₁₀O_{6.5}Pt M=620.48 g/mol
 ber.: C: 25.1 H: 4.0 N: 22.6
 gef.: C: 24.8 H: 3.7 N: 22.6
 Ausbeute: 55%

6b: C₁₃H₂₂N₉O₆ClPt M=630.91 g/mol
 Das Vorliegen der beiden Basen im Verhältnis 1:1 wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen. Elementaranalyse deutet auf Vorliegen großer Salzmengen hin.

Ausbeute: 42%

6c: C₁₄H₂₂N₉O₅F₃SPt M=680.53 g/mol

Das Vorliegen der beiden Basen im Verhältnis 1:1 wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen. Elementaranalyse deutet auf Vorliegen großer Salzmengen hin.

Ausbeute: 35%

3.6 *trans*-[{(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)}Ag(NO₃)(H₂O)](ClO₄)(NO₃) (**7**)

7 wird in einer Reaktion von 9.38 mg (0.013 mmol) **2** in 500 µl D₂O und 3 Äquiv. AgNO₃ gebildet. Nach der Zugabe von Silbersalz sinkt der pD-Wert von 4.4 auf 2.6. Aus der Reaktionslösung fallen augenblicklich farblose Stäbchen aus, die mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht werden.

3.7 *trans*-[{(NH₃)₂Pt(9-MeA-N1,N7)(9-MeHyp⁻-N1,N3,N7)Ag(NO₃)(H₂O))₂Ag](NO₃)₃·6H₂O (**8**)

Der Komplex entsteht in einer Reaktion von 7 mg (0.01 mmol) **4** in 500 µl D₂O und 3 Äquiv. AgNO₃. Nach der Zugabe von Silbersalz sinkt der pD-Wert von 6.5 auf 2.6. Aus der Reaktionslösung fallen augenblicklich farblose Stäbchen aus, die mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht werden.

3.8 *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeHyp-N7)₂](ClO₄)₂ (**9**)

77 mg (2.6 mmol) *trans*-(NH₃)₂PtCl₂ werden in 50 mL H₂O gelöst und 2.7 mL AgClO₄-Lösung (entspricht einem Ag⁺-Gehalt von 20.68 mg/mL) sowie 77 mg (5.2 mmol) 9-MeHyp zugefügt. Die Reaktion wird 48 h bei T=50°C durchgeführt. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene AgCl abgetrennt und das klare Filtrat in N₂-Strom eingeeengt. Es fallen farblose Stäbchen aus, die mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht werden.

9: C₁₂H₁₉N₁₀O_{10.5}Cl₂Pt M=737.32 g/mol (Hemihydrat)

ber.: C: 19.5 H: 2.6 N: 19.0

gef.: C: 19.5 H: 2.5 N: 18.9

Laut Röntgenstrukturanalyse liegt kein Wassermolekül vor.

Ausbeute: 75%

3.9 *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-EtHyp-N7)(9-MeGH-N7)](ClO₄)₂ (**10**)

Zu einer Lösung von 300 mg (0.65 mmol) *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeGH)Cl]Cl in 60 mL Wasser gelöst (pH=3.9) werden 6.7 mL (1.29 mmol) AgClO₄-Lösung (entspricht einem Ag⁺-Gehalt von 20.68 mg/mL) sowie 105 mg (0.65 mmol) 9-EtHyp in 20 mL Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 48h bei T=45°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene AgCl abfiltriert und das farblose Filtrat am RV (T=45°C, p=90 mbar) auf 10 mL eingengt. Aus dem Konzentrat fällt im Stickstoffstrom ein weißer Niederschlag aus, der mit wenig Wasser gewaschen und bei RT getrocknet wird.

10: C₁₃H₂₁N₁₁O₁₀Cl₂Pt M=757.36 g/mol

Das Vorliegen der beiden Basen im Verhältnis 1:1 wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen. Elementaranalyse deutet auf Vorliegen großer Salzmengen hin.

Ausbeute: 26%

3.10 *trans,trans*-[(a₂PtCl)₂(μ-9-MeA-N7,N1)](ClO₄)₂·nH₂O (a=NH₃, n = 1 (**11a**); a=CH₃NH₂, n = 0 (**11b**))

800 mg (2.67 mmol) *trans*-(NH₃)₂PtCl₂ bzw. (2.43 mmol) *trans*-(CH₃NH)₂PtCl₂ werden in 50 mL Wasser suspendiert und 36 h mit 104 mg (0.67 mmol) bzw. 89 mg (0.6 mmol) 9-MeA bei T=45°C gerührt. Anschließend wird die Suspension auf RT abgekühlt und überschüssiges *trans*-(NH₃)₂PtCl₂ bzw. *trans*-(CH₃NH)₂PtCl₂ abfiltriert. Nach Zugabe von 150 mg (1.22 mmol) NaClO₄ fällt ein weißer Feststoff aus, der abfiltriert, mehrmals mit 5 mL Wasser gewaschen und bei 40°C im TS getrocknet wird.

11a: C₆H₂₁N₉O₉Cl₄Pt₂ M=895.26 g/mol (Monohydrat)

ber.: C: 8.1 H: 2.3 N: 14.1

gef.: C: 8.1 H: 2.3 N: 13.9

Ausbeute: 65%

11b: C₁₀H₂₇N₉O₈Cl₄Pt₂ M=933.25 g/mol

Die Platinkoordination an N1,N7 von 9-MeA wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen.

Ausbeute: 85%

3.11 *trans,trans*-[a₂(9-MeGH-N7)Pt(μ-9-MeA-N7,N1)Pt₂(9-MeGH-N7)](ClO₄)₄·nH₂O (a=NH₃, n = 2 (**12**); a=CH₃NH₂, n = 1 (**13**))

250 mg (0.26 mmol) **11** werden in 50 mL Wasser suspendiert, 3.1 mL (0.52 mmol) AgClO₄ (entspricht 18.37 mg(Ag⁺)/mL) werden unter Rühren zugefügt. Nach Zugabe

einer Lösung von 85.8 mg (0.52 mmol) 9-MeGH in 15 mL Wasser (der pH-Wert wird zuvor mit 1N HClO₄ auf 2.5 eingestellt) wird das Reaktionsgemisch 36 h bei T=50°C gerührt. Einschließend wird auf 4°C abgekühlt und das ausgefallene AgCl abfiltriert. Das klare Filtrat wird im N₂-Strom eingeeengt, wobei Kristalle in Form von farblosen Würfeln (**12**) bzw. farblosen Stäbchen (**13**) isoliert werden.

12: C₁₈H₃₉N₁₉O₂₁Cl₄Pt₂ M=1389.5 g/mol (Trihydrat)

ber.: C: 15.5 H: 2.5 N: 19.1

gef.: C: 15.6 H: 2.4 N: 19.1

Laut Röntgenstrukturanalyse liegen zwei Wassermoleküle vor.

Ausbeute: 40%

13: C₂₂H₄₅N₁₉O₂₀Cl₄Pt₂ M=1427.69 g/mol (Dihydrat)

ber.: C: 18.5 H: 3.2 N: 18.6

gef.: C: 18.5 H: 3.2 N: 18.6

Laut Röntgenstrukturanalyse liegt ein Wassermolekül vor.

Ausbeute: 35%

3.12 *trans,trans*-[a₂(9-MeHyp-N7)Pt(μ-9-MeA-N7,N1)Pt₂(9-MeHyp-N7)]X_{3,4}Y_{0,6}·nH₂O (a=NH₃, X=Y=ClO₄⁻, n = 3 (**14a**); a=NH₃, X=ClO₄⁻, Y=Cl⁻, n = 2.5 (**14b**); a=CH₃NH₂, X=Y=ClO₄⁻, n = 2 (**15**))

250 mg (0.26 mmol) **11** werden in 50 mL Wasser suspendiert, 3.1 mL (0.52 mmol) AgClO₄ (entspricht 18.37 mg(Ag⁺)/mL) werden unter Rühren zugefügt. Nach Zugabe einer Lösung von 80 mg (0.52 mmol) 9-MeHyp in 15 mL Wasser (der pH-Wert wird zuvor mit 1N HClO₄ auf 2.0 eingestellt) wird das Reaktionsgemisch 36 h bei T=50°C gerührt. Einschließend wird auf 4°C abgekühlt und das ausgefallene AgCl abfiltriert. Das klare Filtrat wird im N₂-Strom eingeeengt, wobei farblose stäbchenförmige Kristalle von **14b** bzw. ein weißer Feststoff von **14a** und **15** isoliert werden.

14a: C₁₈H₃₇N₁₇O₂₁Cl₄Pt₂ M=1359.5 g/mol

ber.: C: 15.9 H: 2.7 N: 17.5

gef.: C: 15.9 H: 2.7 N: 17.7

Ausbeute: 54%

15: C₂₂H₄₃N₁₇O₂₀Cl₄Pt₂ M=1397.66 g/mol

ber.: C: 18.9 H: 3.1 N: 17.1

gef.: C: 18.9 H: 3.1 N: 17.0

Ausbeute: 43%

3.13 *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](UMP)·4 H₂O (17)

47.3 mg (0.071 mmol) 16 werden bei T=50°C in 5 mL H₂O vollständig gelöst (pH=3.8). Der Lösung werden 25 mg (0.071 mmol) UMPNa₂ zugefügt und bei T=45°C 5 min gerührt. Es fällt ein weißer Niederschlag aus, der abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und anschließend bei T=40°C getrocknet wird. Der Komplex erweist sich als mäßig löslich in Wasser (pH=7.1) und schwer in DMSO bzw. CHCl₃.

17: C₂₁H₃₉N₁₄O₁₄P₁Pt₁ M=937.2 g/mol
ber.: C: 26.9 H: 4.2 N: 20.9
gef.: C: 26.3 H: 4.2 N: 20.8

3.14 *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](dTMP)·4 H₂O (18)

33 mg (0.05 mmol) 16 werden bei T=50°C in 5 mL H₂O vollständig gelöst (pH=3.6). Der Lösung werden 19 mg (0.05 mmol) dTMPNa₂·H₂O zugefügt und bei T=45°C 5 min gerührt. Es fällt sofort ein weißer Niederschlag aus, der abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und anschließend bei T=40°C getrocknet wird. Der Komplex erweist sich als sehr schwer löslich sowohl in Wasser (pH=6.5) als auch in DMSO.

18: C₂₂H₄₁N₁₄O₁₃P₁Pt₁ M=935.65 g/mol
ber.: C: 28.2 H: 4.4 N: 20.9
gef.: C: 27.6 H: 4.2 N: 20.9

3.15 *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](C₅H₃N₂O₄)₂·4 H₂O (19)

32.2 mg (0.048 mmol) 16 werden bei T=50°C in 5 mL H₂O vollständig gelöst (pH=6.3). Der Lösung werden 15.5 mg (0.099 mmol) Orotsäure zugefügt und im Wasserbad 5 min gerührt. Über Nacht fällt bei RT ein weißer Niederschlag aus, der abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen wird. Der Komplex erweist sich als sehr schwer löslich sowohl in Wasser (pH=2.7) als auch in DMSO.

19: C₂₂H₃₄N₁₆O₁₃Pt M=925.63 g/mol
ber.: C: 28.5 H: 3.7 N: 24.2
gef.: C: 28.5 H: 3.5 N: 24.6

3.16 *trans,trans*- $\{[(\text{NH}_3)_2(9\text{-MeGH-N7})\text{Pt}(\mu\text{-}9\text{-MeA-N7,N7})\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(9\text{-MeGH-N7})]_2\}^{4+}$ (**20**)

35 mg (0.026 mmol) **12** werden zusammen mit 6.5 mg (0.052 mmol) 1-MeC in 500 μL DMSO- d_6 gelöst. Diese Lösung ($c = 52.4$ mmol/L) wird sukzessiv mit dem Lösungsmittel verdünnt, bis die Konzentration 3.2 mmol/l beträgt. Die G \equiv C-Basenpaarung wird mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nachgewiesen.

F Literaturverzeichnis

- [1] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [2] F. Vögtle, *Supramolekulare Chemie: eine Einführung*, B. G. Teubner, Stuttgart, **1989**.
- [3] P. D. Beer, P. A. Gale, D. K. Smith, *Supramolecular Chemistry*, Oxford Chemistry Primers 74, Oxford University Press Inc., New York, **1999**.
- [4] D. N. Reinhoudt, J. F. Stoddart, R. Ungaro, *Chem Eur. J.* **1998**, *4*, 1349.
- [5] M. C. T. Fyfe, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 393.
- [6] J.-M. Lehn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1304.
- [7] a) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017. b) C. J. Pedersen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1021.
- [8] a) J.-M. Lehn, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 49. b) J.-M. Lehn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89.
- [9] a) D. J. Cram, J. M. Cram, *Science* **1974**, *183*, 803. b) D. J. Cram, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1009.
- [10] S. H. Gellman (Ed.), *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1231-1734.
- [11] D. Phil, J. F. Stoddart, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1155.
- [12] M. Fujita (Ed.), *Structure & Bonding*, Vol. 96, *Molecular Self-Assembly Organic versus Inorganic Approaches*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2000**.
- [13] L. F. Lindoy, I. M. Atkinson, *Self-Assembly in Supramolecular Systems*, *Monographs in Supramolecular Chemistry*, J. F. Stoddart (series editor), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2000**.
- [14] a) G. R. Desiraju, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2311. b) G. R. Desiraju, *Chem. Commun.* **1997**, 1475.
- [15] M. J. Zawrotko, *Chem. Commun.* **2001**, 1.
- [16] C. B. Aakeroy, K. R. Seddom, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 397.
- [17] G. M. J. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **1971**, *27*, 647.
- [18] C. A. Mirkin, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 2258.
- [19] J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2097.
- [20] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985.
- [21] A. Müller, H. Reuter, S. Dillinger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2311.
- [22] J. Rebek, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 261.

- [23] A. Bianchi, K. Bowman-James, E. García-España (Ed.), *Supramolecular Chemistry of Anions*, Wiley-VCH, New York, **1997**.
- [24] P. D. Beer, P. A. Gale, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*,
- [25] F. P. Schmidtchen, M. Berger, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1609.
- [26] J. de Mendoza, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1373.
- [27] a) K. E. Drexler, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1981**, *78*, 5275. b) N. C. Seeman, *J. Theor. Biol.* **1982**, *99*, 237.
- [28] J. D. Hartgerink, T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1367.
- [29] a) E. A. Wintner, J. Rebek, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 469. b) J. Rebek, *Spektrum der Wissenschaft, Digest: Moderne Chemie II*, **2000**, *1*, 14.
- [30] H.-J. Schneider, A. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, New York, Weinheim, **2000**.
- [31] B. J. Holliday, C. A. Mirkin, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2076
- [32] R. Hoss, F. Vögtle, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 375.
- [33] B. Linton, A. D. Hamilton, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1669.
- [34] E. A. Archer, A. E. Sochia, M. J. Krische, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2059.
- [35] B. Lippert (Ed.), *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, VHCA, Wiley-VCH, Zürich, Weinheim, **1999**.
- [36] a) M. Fujita, K. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 1471. b) M. Fujita, K. Ogura, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *148*, 249.
- [37] a) P. J. Stang, B. Olenyuk, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 502. b) B. Olenyuk, A. Fechtenkötter, P. J. Stang, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 1707. c) P. J. Stang, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 19.
- [38] a) R.-D. Schnebeck, L. Randaccio, E. Zangrando, B. Lippert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 119. b) R.-D. Schnebeck, E. Freisinger, B. Lippert, *Chem. Commun.* **1999**, 675.
- [39] R.-D. Schnebeck, E. Freisinger, B. Lippert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 168.
- [40] R.-D. Schnebeck, E. Freisinger, F. Glahé, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1381.
- [41] M. S. Lüth, E. Freisinger, F. Glahé, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 5044.
- [42] H. Rauter, I. Mutikainen, M. Blomberg, C. J. L. Lock, P. Amo-Ochoa, E. Freisinger, L. Randaccio, E. Zangrando, E. Chiarparin, B. Lippert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1296.

- [43] a) H. Rauter, E. C. Hillgeris, B. Lippert, *Chem. Commun.* **1992**, 1385. b) H. Rauter, E. C. Hillgeris, A. Erxleben, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 616.
- [44] J. A. R. Navarro, M. B. L. Janik, E. Freisinger, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 426.
- [45] J. A. R. Navarro, E. Freisinger, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 1059.
- [46] M. S. Lüth, E. Freisinger, B. Lippert, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2104.
- [47] J. A. R. Navarro, E. Freisinger, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 2301.
- [48] B. Lippert, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 3971.
- [49] B. Lippert, M. Leng, *Metallopharmaceuticals*, M. J. Clarke, P.J. Sadler (Ed.), *Topics in Biological Inorganic Chemistry*, Springer, Heidelberg, **1999**, *1*, 117.
- [50] G. Löffler, P. E. Petrides, *Biochemie und Pathobiochemie*, 6. Auflage, Springer, Berlin, **1998**.
- [51] B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200-202*, 487.
- [52] L. Stryer, *Biochemie*, 3. Auflage, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft, Heidelberg, **1990**.
- [53] a) R. Beyerle-Pfnür, *Dissertation*, Technische Universität München, München, **1985**.
b) R. M. Izatt, J. J. Christensen, J. H. Rytting, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 439.
- [54] M. G. Harris, R. Steward, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 3807.
- [55] I. B. Rother, E. Freisinger, A. Erxleben, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *300-302*, 339.
- [56] A. Schreiber, M. S. Lüth, A. Erxleben, E. C. Fusch, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4124 und **1999**, *121*, 3248.
- [57] M. S. Lüth, E. Freisinger, F. Glahé, J. Müller, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 3195.
- [58] Y. Kyogoku, S. Higuchi, M. Tsuboi, *Spektrochim. Acta* **1967**, *23A*, 969.
- [59] T. Theophanides, M. Berjot, L. Bernard, *J. Raman Spekt.* **1977**, *6*, 109.
- [60] R. C. Lord, G. C. Thomas, *Spektrochim. Acta* **1967**, *23A*, 2551.
- [61] R. Savoie, D. Poirier, L. Prizant, L. Beauchamp, *J. Raman Spectr.* **1981**, *11*, 481.
- [62] D. Voet, J. G. Voet, *Biochemie*, 1. Korr. Nachdr. d. 1 Auflage, VCH, Weinheim, **1994**.
- [63] G. B. Elion, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2478.
- [64] B. Martin, *Science* **1963**, *139*, 1198.
- [65] J. Darnell, H. Lodish, D. Baltimore, *Molekulare Zellbiologie*, 1 Auflage, de Gruyter, Berlin, **1993**.

- [66] M. J. Nowak, K. Szczepaniak, A. Barski, D. Shugar, *Z. Naturforsch.* **1978**, 33C, 8767.
- [67] W. Saenger, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1982**, 30, 8.
- [68] B. Song, J. Zhao, R. Griesser, C. Meiser, H. Sigel, B. Lippert, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2374.
- [69] R. Wagner, W. Phillipsborn, *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 1543.
- [70] a) C. H. Kang, X. Zhang, R. Ratliff, R. Moyzis, A. Rich, *Nature* **1992**, 356, 126. b) G. Laughhlan, A. I. H. Murchie, D. G. Norman, M. H. Moore, P. C. E. Moody, D. M. J. Lilley, B. Luisi, *Science* **1994**, 265, 520. c) H. Han, C. L. Cliff, L. H. Hurley, *Biochemistry* **1999**, 38, 6981.
- [71] R. Faggiani, B. Lippert, C. J. L. Lock, R. A. Speranzini, *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 3216.
- [72] a) J. S. Kwiatkowski, B. Pullman, *Acta Phys. Polon.* **1974**, A45, 693-700. b) J. S. Kwiatkowski, B. Pullman, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1975**, 18, 199-335. c) J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katrizky, P. Linda, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1976**, Suppl. 1, 158-160.
- [73] M. Krumm, *Diplomarbeit*, Universität Dortmund, Dortmund, **1989**.
- [74] a) S. Metzger, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12467. b) R. K. O. Sigel, E. Freisinger, S. Metzger, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12000.
- [75] M. S. Lüth, *Dissertation*, Universität Dortmund, Dortmund, **1999**.
- [76] H. Susi, J. S. Ard, J. M. Purcell, *Spektrochim. Acta* **1973**, 29A, 725.
- [77] I. Dieter-Wurm, M. Sabat, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 357.
- [78] S. Menzer, M. Sabat, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4644.
- [79] O. Krizanovic, M. Sabat, R. Beyerle-Pfnür, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5538.
- [80] S. Metzger, A. Erxleben, B. Lippert, *J. Biol. Inorg. Chem.* **1997**, 2, 256.
- [81] R. K. O. Sigel, M. Sabat, E. Freisinger, A. Mower, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 1481.
- [82] B. Lippert, P. Amo-Ochoa, W. Brüning, M. S. Lüth, S. Meier, C. Meiser, S. Metzger, H. Rauter, A. Schreiber, R. K. O. Sigel, H. Witkowski, *Pure & Appl. Chem.* **1998**, 7, 977.
- [83] B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 182, 263.
- [84] A. Schreiber, E. C. Hillgeris, B. Lippert, *Z. Naturforsch.* **1993**, 48b, 1603.

- [85] G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer, Berlin, Heidelberg, **1991**.
- [86] M. D. Topal, J. R. Fresco, *Nature* **1976**, 263, 285.
- [87] W. C. Hamilton, J. A. Ibers, *Hydrogen Bonding in Solids*, W. A. Benjamin, New York, **1968**.
- [88] M. J. Calhorda, *Chem. Commun.* **2000**, 801.
- [89] S. C. Zimmerman, P. S. Corbin, in *Structure & Bonding*, Vol. 96, *Molecular Self-Assembly Organic Versus Inorganic Approaches*, M. Fujita (Ed.), Springer, Berlin, Heidelberg, **2000**, 63.
- [90] A. D. Burrows, C.-W. Chan, M. M. Chowdhry, J. E. McGrady, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 329.
- [91] J. Sartorius, H.-J. Schneider, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1446.
- [92] a) W. L. Jorgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2008. b) J. Pranata, S. G. Wierschke, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2810.
- [93] C. Meiser, E. Fresinger, B. Lippert, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 2059.
- [94] J. Arpalathi, E. Niskanen, R. Sillanpää, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2306.
- [95] a) J. Arpalathi, R. Sillanpää, M. Mikola, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 1499. b) J. Arpalathi persönliche Mitteilung.
- [96] a) C. Singh, *Acta Crystallogr.* **1965**, 19, 861. b) R. Taylor, O. Kennard, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3209.
- [97] B. Lippert, H. Schöllhorn, U. Thewalt, *Inorg. Chem. Acta* **1992**, 198-200, 723.
- [98] J. H. den Hartog, M. L. Salm, J. Reedijk, *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 2001.
- [99] a) G. Raudaschl, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **1983**, 80, L49. b) V. Aletras, N. Hadjiliadis, B. Lippert, *Polyhedron* **1992**, 11, 1259.
- [100] a) J. M. Malinge, M. Leng, in *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, B. Lippert (Ed.), VCHA, Wiley-VCH, Zürich, Weinheim, **1999**, 59. b) V. Brabec, M. Sip, M. Leng, *Biochemistry* **1993**, 32, 11676.
- [101] a) A. P. Hitchcock, C. J. L. Lock, W. M. C. Pratt, B. Lippert, in *Platinum, Gold and Other Metal Chemotherapeutic Agents*, S. J. Lippard (Ed.), ACS Symposium Series No. 209, American Chemical Society, Washington, DC, **1983**, 209. b) S. Metzger, *Dissertation*, Universität Dortmund, Dortmund **1996**. c) E. Freisinger, I.B. Rother, M. S. Lüth, B. Lippert, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2003**, im Druck.
- [102] E. Freisinger, *Dissertation*, Universität Dortmund, Dortmund **2000**.

- [103] a) S. E. Sherman, D. Gibson, A. H.-J. Wang, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7368. b) G. Admiraal, J. L. van der Veer, R. A. G. de Graaff, J. H. J. Hartog, J. Reedijk, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 592. c) G. Admiraal, M. Alink, C. Altona, E. J. Dijk, C. J. van Garderen, R. A. G. de Graaff, J. Reedijk, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 930.
- [104] G. Schröder, B. Lippert, M. Sabat, C. J. L. Lock, R. Faggiani, B. Song, H. Sigel, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 3767.
- [105] B. Lippert, *Prog. Inorg. Chem.* **1989**, *37*, 1.
- [106] a) T. D. Veenstra, *Biophys. Chem.* **1999**, *79*, 63. b) M. Przybylski, M. O. Glocker, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 878.
- [107] R. A. Newmark, C. R. Cantor, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5010.
- [108] a) P. R. Mitchell, H. Sigel, *Eur. J. Biochem.* **1978**, *88*, 149. b) K. H. Scheller, F. Hofstetter, P. R. Mitchell, B. Prijs, H. Sigel, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 247.
- [109] a) Y. Gu, T. Kar, S. Scheiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9411. b) T. Steiner, *Chem. Commun.* **1999**, 313.
- [110] I. Berger, M. Egli, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1400.
- [111] P. M. Takahara, C. A. Frederick, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12309
- [112] R. Vargas, J. Garza, D. A. Dixon, B. P. Hay, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4750.
- [113] F. A. Cotton, L. M. Daniels, G. T. Jordan IV, C. A. Murillo, *Chem. Commun.* **1997**, 1673.
- [114] S.-H. Kim, A. Rich, *Science* **1968**, *162*, 1381.
- [115] a) G. Gupta, A. E. Garcia, Q. Guo, M. Lu, N. R. Kallenbach, *Biochemistry* **1993**, *32*, 7098. b) M. H. Sarma, J. Luo, K. Umemoto, R.-D. Yuan, R. H. Samra, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1992**, *9*, 1131.
- [116] C. Cheong, P. B. Moore, *Biochemistry* **1992**, *31*, 8406.
- [117] a) M. Sabat, B. Lippert, *Metal Ions Biol. Syst.* **1996**, *33*, 143. b) H. Witkowski, E. Freisinger, B. Lippert, *Chem. Commun.* **1997**, 1315. c) E. Freisinger, A. Schimanski, B. Lippert, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2001**, *6*, 378.
- [118] J. C. Chaput, C. Switzer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, *96*, 10614.
- [119] J. A. R. Navarro, B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *185-186*, 653.
- [120] a) A. J. Blake, G. Baum, N. R. Champness, S. S. M. Chung, P. A. Cooke, D. Fenske, A. N. Khlobystov, D. A. Lemenovskii, W.-S. Li, M. Schröder, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 4285. b) J. Baum, C. Constable, D. Fenske, C. E. Housecroft, T. Kulke, *Chem. Commun.* **1998**, 2659.

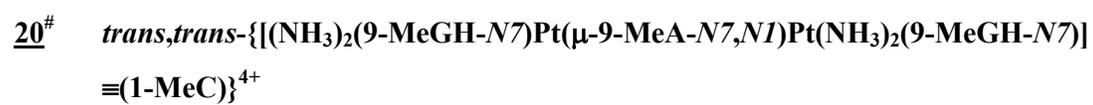
- [121] L. Carlucci, G. Ciani, D. M. Proserpio, A. Sironi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4562.
- [122] I. B. Rother, M. Willermann, B. Lippert, *Supramol. Chem.* **2002**, *14*, 189.
- [123] A. F. Wells, *Structural Inorganic Chemistry*, Clarendon Press, Oxford, **1984**.
- [124] G. Frommer, I. Mutikainen, F. J. Pesch, E. C. Hillgeris, H. Preut, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 2429.
- [125] G. Frommer, H. Schöllhorn, U. Thewalt, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 1417.
- [126] M. J. McCall, M. R. Taylor, *Biochim. Biophys. Acta* **1975**, *390*, 137.
- [127] M. J. Olivier, A. L. Beauchamp, *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 1064.
- [128] F. Schwarz, B. Lippert, H. Schöllhorn, U. Thewalt, *Inorg. Chim. Acta* **1990**, *176*, 113.
- [129] G. Raudaschl-Sieber, H. Schöllhorn, U. Thewalt, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3591
- [130] R. Custelcean, C. Afloroaei, M. Vlassa, M. Polverejan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3094.
- [131] R. Ludwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1808.
- [132] L. Randaccio, E. Zangrando, E. Cesàro, D. Holthenrich, B. Lippert, *J. Mol. Structure*, **1998**, *440*, 221.
- [133] a) L. Carlucci, G. Ciani, D. M. Proserpio, A. Sironi, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 5941. b) D. Whang, J. Heo, C.-A. Kim, K. Kim, *Chem. Commun.* **1997**, 2361. c) N. Masciocchi, G. A. Ardizzoia, G. LaMonica, A. Maspero, A. Sironi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3366. d) M. J. Hannon, C. L. Painting, N. W. Alcock, *Chem. Commun.* **1999**, 2023. e) C. Provent, E. Rivara-Minten, S. Hewage, G. Brunner, A. F. Williams, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3487. f) S. Sailaja, M. V. Rajasekharan, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4586. g) M. Hong, W. Su, R. Cao, M. Fujita, J. Lu, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 427. h) A. Erxleben, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2928.
- [134] Y. A. Shin, G. L. Eichhorn, *Biopolymers* **1980**, *19*, 538.
- [135] F. Bélanger-Gariépy, A. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3461.
- [136] C. Gagnon, A. L. Beauchamp, *Inorg. Chim. Acta* **1975**, *14*, L52; *Acta Crystallogr., Sect. B*, **1977**, *33*, 1448.
- [137] M. J. McCall, M. R. Taylor, *Acta Crystallogr. Sect. B*, **1976**, *32*, 1687.
- [138] R. W. Gellert, B. E. Fischer, R. Bau, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7812.
- [139] C. Meiser, B. Song, E. Freisinger, M. Peilert, H. Sigel, B. Lippert, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 388.

- [140] C. A. Blindauer, A. H. Emwas, A. Holý, H. Dvořáková, E. Sletten, H. Sigel, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1526.
- [141] M. A. Young, B. Jayaram, D. L. Beveridge, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 59.
- [142] F. Pesch, *Dissertation*, Universität Dortmund, Dortmund, **1991**.
- [143] a) R. K. O. Sigel, E. Freisinger, B. Lippert, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2000**, *5*, 287. b) R. K. O. Sigel, B. Lippert, *Chem. Commun.* **1999**, 2167.
- [144] S. O. Doronina, J.-P. Behr, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 63.
- [145] N. T. Thuong, C. Hélène, *Angew. Chem.*, **1993**, *105*, 697.
- [146] D. Vlieghe, L. Van Meervelt, A. Dautant, B. Gallois, G. Précigoux, O. Kennard, *Science* **1996**, *273*, 1702.
- [147] a) J. Bernues, R. Beltran, J. M. Casasnovas, F. Azorin, *Nucl. Acids Res.* **1990**, *18*, 4067. b) V. A. Malkov, O. N. Voloshin, V. N. Soyfer, M. D. Frank-Kamenetskii, *Nucl. Acids Res.* **1993**, *21*, 585.
- [148] V. N. Potaman, V. N. Soyfer, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1994**, *11*, 1035.
- [149] M. Cooney, G. Czernuszewicz, E. H. Postel, S. J. Flint, M. E. Hogan, *Science* **1988**, *241*, 456.
- [150] K. S. Schmidt, *Dissertation*, Universität Dortmund, Dortmund **2001**.
- [151] R. K. O. Sigel, S. M. Thompson, E. Freisinger, F. Glahé, B. Lippert, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1968.
- [152] a) M. Roitzsch, I. B. Rother, M. Willermann, A. Erxleben, B. Costisella, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 5946. b) E. Freisinger, S. Meier, B. Lippert, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2000**, 3274.
- [153] a) A. M. J. Fichtinger-Schepman, J. L. van der Veer, J. D. J. den Hartog, P. H. M. Lohman, J. Reedijk, *Biochemistry* **1985**, *24*, 707. b) A. Eastman, *Biochemistry* **1986**, *25*, 3912.
- [154] G. Kampf, *Dissertation*, Universität Dortmund, Dortmund **2001**.
- [155] a) P. C. Weber, J. J. Wendoloski, M. W. Pantoliano, F. R. Salemme, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3197. b) T. Sano, C. R. Cantor, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1995**, *92*, 3180.
- [156] V. Hegde, C.-Y. Hung, P. Madhukar, R. Cunningham, T. Höpfner, R. P. Thummel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 872.
- [157] B. Moss, *Chem. Ind.* **1996**, 407.
- [158] C. Glidewell, *Chem. Br.* **1990**, *26*, 137.
- [159] T.R. Kelley, M. H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7072.

- [160] a) A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 2181. b) P. A. Gale, J. L. Sessler, V. Král, V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5140.
- [161] J. L. Sessler, P. A. Gale, J. W. Genge, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1095.
- [162] C. R. Bondy, P. A. Gale, S. J. Loeb, *Chem. Commun.* **2001**, 729.
- [163] P.D. Beer, N. C. Fletcher, M. G. B. Drew, T.J. Wear, *Polyhedron* **1997**, *16*, 815.
- [164] a) M. W. Hosseini, *Dissertation*, Université Louis Pasteur, Strasbourg **1983**. b) M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1312.
- [165] a) A. Marsh, E. G. Nolen, K. M. Gardinier, J.-M. Lehn, *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 397. b) N. Branda, G. Kurz, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **1995**, 2443.
- [166] R.K.O. Sigel, S. M. Thompson, E. Freisinger, *Chem. Commun.* **1999**, 19.
- [167] a) G. Krüger, *Z. Physiol. Chem.* **1893**, *18*, 434. b) E. G. Talman, W. Brüning, J. Reedijk, A. L. Spek, N. Veldman, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 854.
- [168] T. J. Kistenmacher, M. Rossi, J. P. Caradonna, L. G. Marzilli, *Adv. Mol. Relaxation Interact. Processes* **1979**, *15*, 119.
- [169] Y. M. Chow, B. Britton, *Acta Cryst.* **1975**, *B31*, 1934.
- [170] W. Micklitz, B. Lippert, H. Schöllhorn, U. Thewalt, *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1499.
- [171] G. B. Kauffman, D. O. Cowan, *Inorg. Synth.* **1963**, *7*, 239.
- [172] J. Arpalahti, H. Schöllhorn, U. Thewalt, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **1988**, *153*, 51.
- [173] F. J. Pesch, H. Preut, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **1990**, *169*, 195.

G Verzeichnis der beschriebenen Verbindungen

- 1** *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)Cl](ClO₄)₂·H₂O
- 2a** *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)](ClO₄)₂
- 2b** *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-EtHyp-N7)](ClO₄)₂·H₂O
- 3** *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeHyp-N7)Cl]Cl
- 4** *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)](NO₃)₂·H₂O
- 5a** *trans*-[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp-N7)](NO₃)₂·0.5 H₂O
- 5b** *trans*-[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp-N7)](ClO₄)₂
- 5c** *trans*-[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp-N7)](CF₃SO₃)₂·H₂O
- 6a** *trans*-[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp⁻-N7)]NO₃·1.5 H₂O
- 6b** *trans*-[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp⁻-N7)]ClO₄
- 6c** *trans*-[(CH₃NH₂)₂Pt(1-MeC-N3)(9-MeHyp⁻-N7)]CF₃SO₃
- 7** *trans*-[{(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeHyp-N7)}Ag(NO₃)(H₂O)](ClO₄)(NO₃)
- 8** *trans*-[{(NH₃)₂Pt(9-MeA-N1,N7)(9-MeHyp⁻-N1,N3,N7)Ag(NO₃)(H₂O)}₂Ag](NO₃)₃·6 H₂O
- 9** *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeHyp-N7)₂](ClO₄)₂
- 10** *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-EtHyp-N7)(9-MeGH-N7)](ClO₄)₂
- 11*** *trans,trans*-[(a₂PtCl)₂(μ-9-MeA-N7,N1)](ClO₄)₂ (a=NH₃ oder CH₃NH₂)
- 12** *trans,trans*-[(NH₃)₂(9-MeGH-N7)Pt(μ-9-MeA-N7,N1)Pt(NH₃)₂(9-MeGH-N7)](ClO₄)₄·2 H₂O
- 13** *trans,trans*-[(CH₃NH₂)₂(9-MeGH-N7)Pt(μ-9-MeA-N7,N1)Pt(CH₃NH₂)₂(9-MeGH-N7)](ClO₄)₄·H₂O
- 14a** *trans,trans*-[(NH₃)₂(9-MeHyp-N7)Pt(μ-9-MeA-N7,N1)Pt(NH₃)₂(9-MeHyp-N7)](ClO₄)₄·3 H₂O
- 14b** *trans,trans*-[(NH₃)₂(9-MeHyp-N7)Pt(μ-9-MeA-N7,N1)Pt(NH₃)₂(9-MeHyp-N7)](ClO₄)_{3,4}Cl_{0,6}·2.5 H₂O
- 15** *trans,trans*-[(CH₃NH₂)₂(9-MeHyp-N7)Pt(μ-9-MeA-N7,N1)Pt(CH₃NH₂)₂(9-MeHyp-N7)](ClO₄)₄·2 H₂O
- 16*** *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](NO₃)₂
- 17** *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](UMP)·4 H₂O
- 18** *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](dTMP)·4 H₂O
- 19** *trans*-[(NH₃)₂Pt(9-MeA-N7)(9-MeGH-N7)](C₅H₃N₂O₄)₂·4 H₂O



* nicht erstmalig beschrieben

[#] ¹H-NMR-spektroskopisch charakterisiert