

**Synthese und Charakterisierung  
schwefelhaltiger Platin(II)-Komplexe  
und ihre zytotoxischen  
Eigenschaften**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades doctor rerum naturalium  
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt dem Rat der Chemisch-Geowissenschaftlichen Fakultät der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Diplomchemikerin Claudia Rothenburger  
geboren am 06.09.1979 in Meiningen

Gutachter:

1. Prof. Dr. W. Weigand
2. Prof. Dr. Dr. K.B. Keppler

Tag der öffentlichen Verteidigung: 09.07.2008

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>- 1 -</b>
1.1	Motivation .....	- 1 -
1.2	Chemotherapie .....	- 1 -
1.3	Tumorhemmende Platinverbindungen .....	- 2 -
1.3.1	Cisplatin – Die erste Generation .....	- 3 -
1.3.2	Carboplatin – Die zweite Generation .....	- 3 -
1.3.3	Oxaliplatin – Die dritte Generation.....	- 4 -
1.3.4	Weitere Platinkomplexe.....	- 4 -
1.4	Wirkmechanismus von Cisplatin .....	- 6 -
1.5	Die Rolle des Schwefels.....	- 8 -
1.5.1	Unerwünschte Effekte des Schwefels in der Chemotherapie .....	- 9 -
1.5.2	Positive Effekte des Schwefels in der Chemotherapie .....	- 10 -
1.6	Ansatzpunkte zur Verbesserung der Platin-Komplexe durch Strukturoptimierungen.....	- 12 -
1.7	Zielstellung .....	- 13 -
<b>2</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>- 14 -</b>
2.1	Synthese und Charakterisierung von <i>cis</i> -( <i>trans</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-DACH) Platin(II) mit schwefel- und selenhaltigen Aminosäuren .....	- 14 -
2.1.1	Synthese der <i>cis</i> -( <i>trans</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-DACH)Pt(II)-Komplexe mit koordinierenden Aminosäuren.....	- 15 -
2.1.2	Charakterisierung der schwefelhaltigen Aminosäure-Platin(II)- Komplexe <b>1</b> und <b>2</b> .....	- 17 -
2.1.3	Charakterisierung der selenhaltigen Aminosäure-Platin(II)- Komplexe <b>3</b> und <b>4</b> .....	- 22 -
2.1.4	Zytotoxizität .....	- 26 -
2.1.5	Zusammenfassung .....	- 27 -
2.2	Synthese und Charakterisierung von <i>cis</i> -Diamin-Platin(II)- Komplexen mit Liponsäurederivaten als Liganden.....	- 29 -
2.2.1	Synthese und Charakterisierung der Liponsäurederivate <b>6-9</b> .....	- 30 -
2.2.2	Umsetzung der ( <i>R/S</i> )- $\alpha$ -Dihydroliponsäure mit Diamin-Platin(II)- Komplexen .....	- 33 -

2.2.3	Koordination des 1,3-Bis(methylthio)propans <b>5</b> und der Dithioetherliponsäurederivate <b>7-9</b> an Diamin-Platin(II)-Komplexe .....	- 36 -
2.2.3.1	Synthese der Diamin-Dithioether-Platin(II)-Komplexe <b>12-19</b> .....	- 36 -
2.2.3.2	Charakterisierung der Diamin-Dithioether-Platin(II)-Komplexe <b>12-19</b> .....	- 38 -
2.2.4	Zusammenfassung der Liponsäurekomplexe <b>10-19</b> .....	- 41 -
2.3	Kationische ( <i>trans</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-dithioacrylsäureester- <i>O,S</i> ) platin(II)-Komplexe <b>28-34</b> .....	- 42 -
2.3.1	3-Hydroxy-dithioacrylsäureester <b>20-26</b> und 3,3-Bis-(methylthio)-1-(3-pyridyl)-prop-2-en-1-ons <b>27</b> .....	- 43 -
2.3.1.1	Synthesen der 3-Hydroxy-dithioacrylsäureester <b>20-26</b> und 3,3-Bis(methylthio)-1-(3-pyridyl)-prop-2-en-1-ons <b>27</b> .....	- 43 -
2.3.1.2	Charakterisierung der 3-Hydroxy-dithioacrylsäureester <b>21-26</b> und 3,3-Bis(methylthio)-1-(3-pyridyl)-prop-2-en-1-ons <b>27</b> .....	- 46 -
2.3.1.3	Mögliche Umlagerung der <i>ortho</i> -substituierten Liganden <b>21</b> und <b>22</b> in DMSO gestützt auf NMR-spektroskopische Untersuchungen.....	- 48 -
2.3.2	( <i>trans</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-dithio-acrylsäure-ester- <i>O,S</i> )platin(II)-Komplexe <b>28-34</b> .....	- 52 -
2.3.2.1	Synthese der kationischen ( <i>trans</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-dithioacrylsäureester- <i>O,S</i> ) platin(II)-Komplexe <b>28-34</b> .....	- 52 -
2.3.2.2	Charakterisierung der kationischen ( <i>trans</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-Diamino-cyclohexan)-(3-oxo-dithioacrylsäureester- <i>O,S</i> )-platin(II)- Komplexe <b>28-34</b> .	- 54 -
2.3.3	Zusammenfassung .....	- 56 -
2.4	Bisphosphin-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe <b>41-57</b> .....	- 58 -
2.4.1	Funktionalisierte Dithiole <b>35-40</b> .....	- 59 -
2.4.2	Allgemeines zu der Synthese der Bisphosphin-Dithiolato- Platin(II)-Komplexe <b>41-57</b> .....	- 60 -
2.4.3	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe <b>41-45</b> .....	- 61 -
2.4.3.1	Synthese und Charakterisierung der 1,2-Bis(diphenyl-phosphino)-ethan-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe <b>41-42</b> .....	- 61 -
2.4.3.2	Möglicher Mechanismus für die Umlagerung .....	- 67 -
2.4.3.3	Synthese und Charakterisierung von 1,2-Bis(diphenyl-phosphino)-ethan-1,3-dithiolato-propan-2-onplatin(II) <b>43</b> .....	- 68 -
2.4.3.4	Synthese und Charakterisierung von 1,2-Bis(diphenyl-phosphino)-ethan-2,3-dithiolato-propan-1-ol-platin(II) <b>44</b> .....	- 70 -

2.4.3.5	Charakterisierung und Vergleich der 1,2-Bis(diphenylphosphino)-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe <b>41-45</b> .....	- 72 -
2.4.4	Bis(triphenylphosphin)-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe <b>46-50</b> .....	- 74 -
2.4.4.1	Synthese der Bis(triphenylphosphin)-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe <b>46-50</b> .....	- 74 -
2.4.4.2	Charakterisierung der Bis(triphenylphosphin)-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe <b>46-50</b> .....	- 76 -
2.4.5	1,2-Bis(diphenylphosphin)methan-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe <b>51-52</b> .....	- 81 -
2.4.5.1	Synthese der 1,2-Bis(diphenylphosphin)methan-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe <b>51-52</b> .....	- 81 -
2.4.5.2	Charakterisierung der 1,2-Bis(diphenylphosphin)methan-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe <b>51-52</b> .....	- 82 -
2.4.6	Bis(1,3,5-Triazaphosphaadamantan)-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe <b>53-57</b> .....	- 83 -
2.4.6.1	Synthese der Bis(1,3,5-Triazaphosphaadamantan)-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe <b>53-57</b> .....	- 83 -
2.4.6.2	Charakterisierung der Bis(1,3,5-Triazaphosphaadamantan)-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe <b>53-57</b> .....	- 86 -
2.4.7	Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Bisphosphin-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe .....	- 89 -
2.4.8	Zytotoxische Untersuchungen .....	- 91 -
<b>3</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>- 94 -</b>
3.1	Allgemeine Angaben .....	- 94 -
3.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften .....	- 96 -
3.2.1	<i>cis</i> -( <i>trans</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-DACH)-Platin(II)-Komplexe mit schwefel- und selenhaltigen Aminosäuren <b>1-4</b> .....	- 96 -
3.2.1.1	Synthese der <i>cis</i> -( <i>trans</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-DACH)-Platin(II)-Komplexe mit schwefel- und selenhaltigen Aminosäuren <b>1-4</b> .....	- 96 -
3.2.1.2	Zytotoxizitätsuntersuchungen in Zelllinien .....	- 99 -
3.2.2	<i>cis</i> -Diamin-Platin(II)-Komplexe mit Liponsäure-derivaten als Liganden <b>10-19</b> .....	- 100 -
3.2.2.1	Synthese der Dithioether und Liponsäurederivate <b>5-9</b> .....	- 100 -
3.2.2.2	Synthese der Diamino-(6,8-dithiolato-( <i>R/S</i> )- $\alpha$ -octan-säure- <i>S,S</i> )-platin(II)-Komplexe <b>10-11</b> .....	- 103 -
3.2.2.3	Synthese der Diamino-Dithioether-Platin(II)-Komplexe <b>12-19</b> .....	- 104 -

3.2.3	( <i>trans</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-dithio-acrylsäure-ester- <i>O,S</i> )platin(II)-Komplexe <b>28-34</b> .....	- 109 -
3.2.3.1	Synthese der 3-Hydroxy-3-(pyridyl)-dithioacrylsäure-methylester <b>21-26</b> .....	- 109 -
3.2.3.2	Synthese des 3,3-Bis(methylthio)-1-(3-pyridyl)-prop-2-en-1-ons <b>27</b> .....	- 113 -
3.2.3.3	Synthese der ( <i>trans</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-dithio-acrylsäureester- <i>O,S</i> )platin(II)-Komplexe <b>28-34</b> .....	- 113 -
3.2.4	Bisphosphin-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe <b>41-57</b> .....	- 119 -
3.2.4.1	Synthese der Funktionalisierte Dithiole <b>36</b> und <b>40</b> .....	- 119 -
3.2.4.2	Synthesen der 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe <b>41-45</b> .....	- 120 -
3.2.4.3	Synthesen der Bis(triphenylphosphin)-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe <b>46-50</b> .....	- 124 -
3.2.4.4	Synthesen der 1,2-Bis(diphenylphosphin)methan-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe <b>51-52</b> .....	- 127 -
3.2.4.5	Synthesen der Bis(1,3,5-Triazaphosphaadamantan)-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe <b>53-57</b> .....	- 128 -
3.2.4.6	Zytotoxizitätsuntersuchungen in HeLa-Zellen .....	- 132 -
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>- 133 -</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>- 143 -</b>

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

Danksagung

Lebenslauf

Selbstständigkeitserklärung

# 1 Einleitung

## 1.1 Motivation

Auf der Suche nach neuen wirksamen Therapeutika bzw. einer Verbesserung bereits bekannter Wirkstoffe, die eine höhere Selektivität aufweisen, ist eine Zusammenarbeit der Chemie, Biologie, Pharmazie und Medizin unabdingbar. In den letzten Jahren konnten durchschlagende Erfolge im Kampf gegen den Krebs auf diese Weise verzeichnet werden. Krebs stellt nach Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems die zweithäufigste Todesursache dar.<sup>[1]</sup>

In modernen Krebstherapien gibt es drei verschiedene Ansätze, die meist in Kombination angewendet werden. Zum einen den chirurgischen Eingriff und somit die Entfernung bösartigen Gewebes. Zum anderen die Strahlentherapie, wobei fokussierte Röntgen- oder radioaktive Strahlung zum Einsatz kommt. Die Anwendbarkeit dieser Methoden beschränkt sich meist auf lokalisierbare und solide Tumoren. Oft haben die bösartigen Tumoren Metastasen gebildet und sind in umliegende Gewebe und Organe vorgedrungen.

Überdies stellt die dritte Säule die Chemotherapie dar, wobei Wirkstoffe verabreicht werden, die zum Absterben der Tumorzellen führen. Eine Verstärkung der Therapiemöglichkeiten kann durch Kombination dieser Methoden erfolgen. Hierbei wird bei einer Vielzahl von Tumorerkrankungen eine vollständige Heilung erreicht bzw. das Leben der Patienten deutlich verlängert.

## 1.2 Chemotherapie

Die medikamentöse Therapie stellt eine zentrale Säule der Krebsbehandlung dar. Durch natürlich vorkommende oder synthetisch erzeugte Wirkstoffe wird das Wachstum des bösartigen Tumors gehemmt und deren Absterben befördert. Den größten Anteil an derartigen Medikamenten machen die Zytostatika aus. Dies sind Zellgifte, die die Teilung und Vermehrung schnell wachsender Zellen durch unterschiedliche Wirkmechanismen unterbinden oder erheblich verzögern. Sie werden in verschiedene Klassen unterteilt. Vor diesem Hintergrund finden

beispielsweise Antimetaboliten, Alkylantien, Mitosehemmer, zytostatisch wirksame Antibiotika und tumorhemmende Metallkomplexe ihre Anwendung.

Der Effekt der Krebszellgifte ist jedoch nicht spezifisch, so dass auch gesundes, schnell wachsendes Gewebe, wie das des Knochenmarks, der Darmschleimhaut, der Keimdrüsen oder der Haarwurzeln, davon betroffen sein können.

Dennoch werden heute schon durch vorsichtige Auswahl und verschiedenartige Kombinationen von Zytostatika Erfolge versprechende Ergebnisse erzielt.

### 1.3 Tumorhemmende Platinverbindungen

Platinverbindungen gehören der Substanzklasse tumorhemmender Metallkomplexe an. Mit ihnen sind bis heute, meist in Kombination mit anderen Therapeutika, sehr große Erfolge zu verzeichnen.<sup>[2]</sup>

Der erste Vertreter der Platinkomplexe, das Cisplatin  $cis\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}_2]$ , wurde bereits im Jahr 1844 von Peyrone hergestellt.<sup>[3]</sup> Seine zytotoxische Wirkung wurde erst über 100 Jahre später durch Zufall von Barnett Rosenberg entdeckt.<sup>[4],[5]</sup> Im Jahre 1978 wurde Cisplatin sowohl als Einzelpräparat als auch in Verbindungen mit anderen Zytostatika zugelassen. Heute gehören die Platinkomplexe zu den meist verkauften und eingesetzten Chemotherapeutika.

Die Platinverbindungen werden je nach Entwicklung, Wirkungsweise und Toxizitätsprofil verschiedenen Generationen zugeordnet. Die zweite Generation, die vor allem die bei Cisplatin auftretenden Nebenwirkungen reduziert, weist eine höhere pharmakologische Spezifität auf. Unterdessen zeichnet sich die dritte Generation vor allem durch ein verändertes Wirkungsprofil aus.

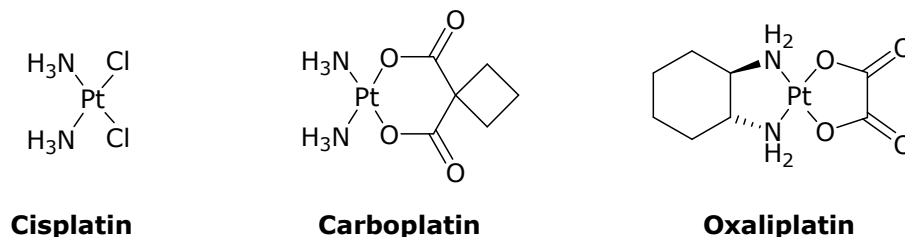


Abbildung 1: Struktur der wichtigsten Vertretern der verschiedenen Platiningenerationen

Die wichtigsten Vertreter der jeweiligen Generationen stellen Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin dar (Abbildung 1).



### 1.3.1 Cisplatin – Die erste Generation

Cisplatin wird in über 50 % aller Chemotherapien eingesetzt. Es findet seine Anwendung u.a. bei Hoden-, Ovarial-, Zervix-, Bronchial-, Blasen-, Lungenkarzinomen und Tumoren im Hals-Kopf-Bereich.<sup>[6]</sup> Besonders bei Hodenkrebs werden Heilungsraten über 90 % erreicht. Die Verabreichung erfolgt intravenös.<sup>[7]</sup>

Zu den zahlreichen Nebenwirkungen gehört die hohe Nephrotoxizität, die sich auf die Koordination des Platinions an Thiolgruppen in Proteinen gründet. Oto-, Neuro-, Myelo- und gastrointestinale Toxizität sind ebenfalls unerwünschte Begleiterscheinungen bei der Anwendung von Cisplatin. Durch die Applikation von Schwefelverbindungen, wie Thioharnstoff oder Natriumdithiocarbamat, wird versucht die Nebenwirkungen zu mindern.

Neben den teilweise sehr aggressiven Nebenwirkungen steht die Ausbildung von Resistenzmechanismen im Vordergrund.<sup>[8]</sup> Im Laufe der Therapie kann sich eine Resistenz gegenüber den verwendeten Zytostatika entwickeln. Derartige Resistenzen können primär (intrinsisch) oder sekundär (erworben) sein.

Aufgrund dieser mangelnden Selektivität, der hohen Toxizität sowie auch der verschiedenen auftretenden Resistenzmechanismen ist es dringend notwendig neue verbesserte Therapeutika zu entwickeln.

### 1.3.2 Carboplatin – Die zweite Generation

Carboplatin (*cis*-Diammin(1,1-cyclobutandicarboxylato)platin(II)) wurde 1986 als Medikament zugelassen und wird heute hauptsächlich bei Ovarial-, Bronchial- und Zervixkarzinomen sowie Tumoren im Hals-Kopf-Bereich angewendet. Carboplatin besitzt im Vergleich zu Cisplatin einen stabileren Cyclobutandicarboxylat-Chelatliganden, wodurch Carboplatin eine geringere Reaktivität aufweist. Im Vergleich zu Cisplatin besitzt Carboplatin eine niedrigere Toxizität, erhöhte Stabilität sowie Wasserlöslichkeit. Die geringere Reaktivität ist auch der Grund für die höhere Dosierung, die benötigt wird, um die gleiche Wirksamkeit zu erreichen wie Cisplatin. Trotzdem weist es eine bessere Verträglichkeit, eine leichtere Handhabung und ein anderes Toxizitätsprofil auf.

Allerdings konnte Carboplatin das Wirkungsspektrum der Platinkomplexe nicht erweitern und weist eine Kreuzresistenz zu Cisplatin auf.<sup>[9]</sup>

### 1.3.3 Oxaliplatin – Die dritte Generation

Oxaliplatin ((*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)oxalatoplatin(II)), auch unter dem Markennamen Eloxatin bekannt, ist der wichtigste Vertreter der dritten Generation und wurde erstmals 1998 in Frankreich zugelassen. Bei dieser Substanz wurden die Amminliganden durch *trans*-(1*R*,2*R*)-Diamaminocyclohexan (*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH) als Neutralligand und die Chloridliganden durch einen Oxalatliganden ersetzt. Wie die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) zeigten, sind die *trans*-Isomere aktiver als das *cis*-Isomer, wobei dem Liganden *trans*-(1*R*,2*R*)-DACH die höchste Aktivität zugeschrieben wird.<sup>[10],[11]</sup>

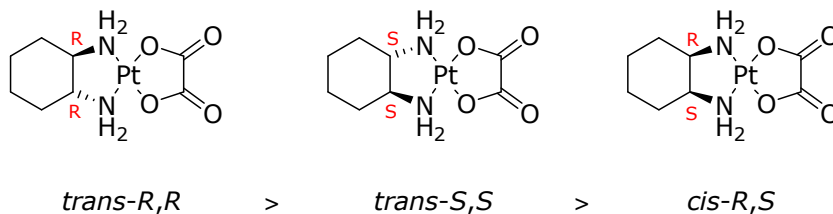


Abbildung 2: Struktur-Aktivitäts-Beziehung von Oxaliplatin

Oxaliplatin weist ein anderes Aktivitäts- und Resistenzspektrum gegenüber den *Cis*- und Carboplatin auf.<sup>[12]</sup> Anwendung findet es bei Darm-, Ovarial-, Lungen-, Brust und Magenkrebs sowie einigen Sarkomen. Enorme Erfolge konnte Oxaliplatin in Kombinationstherapie mit 5-Fluoruracil und Folinsäure in der Anwendung bei Kolorektalkarzinomen verzeichnen.<sup>[13],[14]</sup> Aufgrund der geringeren Toxizität treten die bei Cisplatin schwerwiegenden Nebenwirkungen in geringerem Maße auf. Dosislimitierend ist die sensorische Neuropathie, die durch Calcium- und Magnesiumionen vermindert werden kann.

### 1.3.4 Weitere Platinkomplexe

Auf drei weitere Platinkomplexe, deren Anwendungsgebiete regional begrenzt sind, soll hier nur kurz eingegangen werden: Nedaplatin (Japan), Lobaplatin (China) und Heptaplatin (SKI2053R, Südkorea).

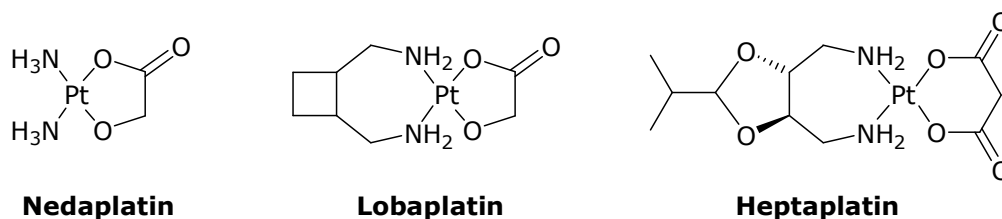


Abbildung 3: Regional zugelassene Platinverbindungen

Ebenfalls als Platinkomplex der zweiten Generation gilt Nedaplatin (*cis*-Diamminglycolatoplatin(II)). Es besitzt eine geringere Reaktivität als Cisplatin, aber eine höhere als Carboplatin. Nedaplatin kommt bei der Therapie des Bronchialkarzinoms, gynäkologischen Tumorerkrankungen sowie Tumoren im Hals-Kopf-Bereich zum Einsatz. Hinsichtlich des Therapieansprechens und der Überlebensrate scheinen keine Vorteile gegenüber Carboplatin zu bestehen.<sup>[15],[16]</sup>

Lobaplatin (*trans*-1,2-Cyclobutanbis(methylamin)lactatoplatin(II) besitzt eine mit Cisplatin und Carboplatin vergleichbare Wirkungsweise. Es kommt als racemisches Gemisch bei Brust- und Lungenkrebs sowie chronischer myeloischer Leukämie zum Einsatz.<sup>[15]</sup>

Heptaplatin ((4*R*,5*R*)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxalan) malonatoplatin(II) wird zur Behandlung fortgeschrittener gastrointestinaler Tumoren verwendet.<sup>[17]</sup>

Ob diese drei Substanzen allerdings wirklich Vorteile gegenüber Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin besitzen, ist gegenwärtig noch offen.

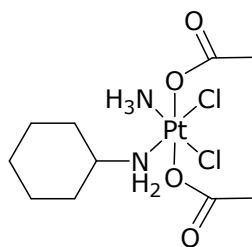
**Satraplatin**

Abbildung 4: Struktur einer nichtklassischen Platinverbindung

Satraplatin, JM216 oder Bis(acetato)amminchloro(cyclohexylamin)platin(IV) zählt zu den nichtklassischen Platinverbindungen. Als nichtklassisch werden Platinverbindungen bezeichnet, die nicht den allgemeinen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen entsprechen oder die sich in irgendeiner Art und Weise fundamental

von Cisplatin unterscheiden. Ein fundamentaler Unterschied kann eine stark veränderte Antitumoraktivität oder eine veränderte Art der Applikation sein. Satraplatin besitzt ein Zentralatom der Oxidationsstufe +4 und ist der erste Platinkomplex, der oral verabreicht werden kann. Platin(IV) besitzt gegenüber Platin(II) eine höhere Stabilität und wird erst intrazellulär zu aktivem Platin(II) reduziert. Satraplatin zeigt ein ähnliches Wirkungsspektrum und Toxizitätsspektrum wie Carboplatin.<sup>[15],[18],[19]</sup>

## 1.4 Wirkmechanismus von Cisplatin

Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zeigten, dass Cisplatin im Gegensatz zu Transplatin eine weitaus höhere Aktivität aufweist. Die meisten zytotoxischen, quadratisch planaren Platinverbindungen  $cis-[PtA_2Y_2]$  entsprechen dieser Beziehung, wobei Y die Abgangsgruppe und A einen Ammin- oder A<sub>2</sub> einen inerten chelatisierenden Diaminligand darstellt.<sup>[20]</sup> Verbindungen mit labileren Abgangsgruppen weisen dabei eine höhere Toxizität auf.

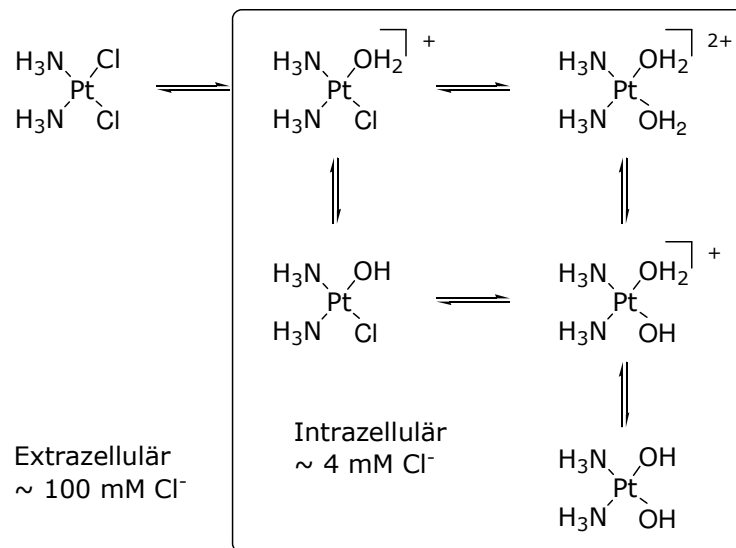


Abbildung 5: Aktivierung von Cisplatin innerhalb der Zelle

Cisplatin wird in chloridhaltigen Lösungen intravenös verabreicht. Durch die hohe extrazelluläre Chloridionenkonzentration (>100 mM) wird Cisplatin erst in seine aktiven Formen in der Zelle hydrolysiert.<sup>[21]</sup> Es wurde lange Zeit angenommen, dass Cisplatin durch passive Diffusion in die Zelle gelangt.<sup>[22]</sup> Neuere Studien

zeigen jedoch, dass auch die Beteiligung von methioninhaltigen Kupfertransportern (CTR1 – „constitutive triple response 1“) möglich ist.<sup>[16],[23],[24]</sup> Intrazellulär ist die Chloridionenkonzentration deutlich geringer (ca. 4 mM), so dass Cisplatin, je nach pH-Wert in verschiedene Hydrolyseprodukte umgewandelt werden kann.<sup>[25]</sup>

Den primären Wirkungsort von Cisplatin stellt die DNA mit ihren Purinbasen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin dar. Die Bindung erfolgt hierbei bevorzugt am N7-Atom des Guanins. An diesem nukleophilen Zentrum ist die Elektronendichte für das positiv geladene Platin(II)-Ion am höchsten.<sup>[26]</sup>

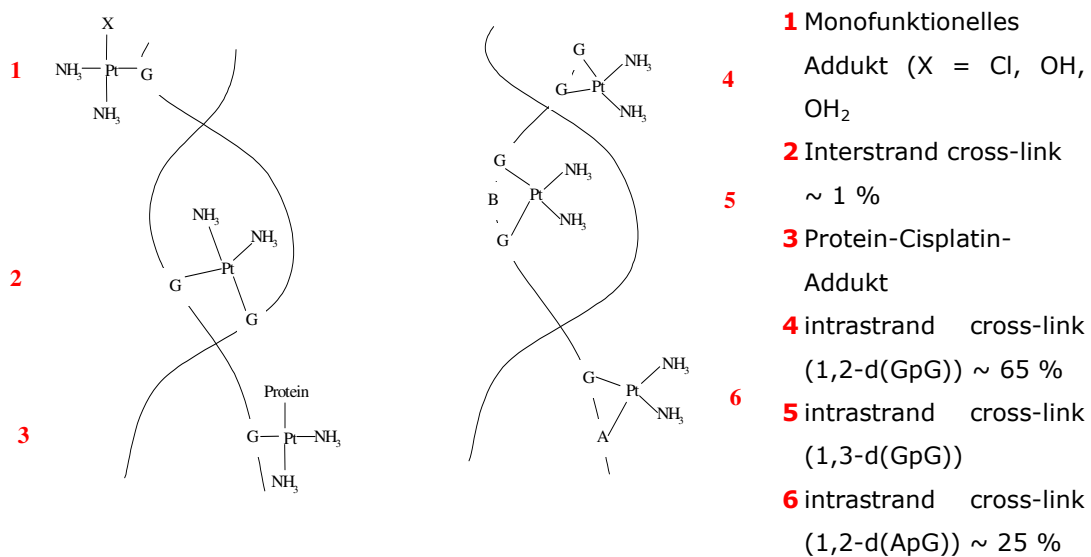


Abbildung 6: Hauptaddukte nach Interaktion von Cisplatin mit der DNA<sup>[26],[27]</sup>

Es wird zwischen zwei Hauptanbindungsarten von Cisplatin unterschieden: den interstrand cross-links, bei denen das Platinion zwischen Nukleotidbasen der komplementären DNA-Stränge verbrückt wird, und den intrastrand cross-links, bei denen die Koordination zweier Nukleotidbasen an das Platinion eines DNA-Strangs erfolgt. Die höchste Platin-Bindungsaffinität wurde zu zwei benachbarten Guanin-Basen eines DNA-Stranges gefunden (1,2-intrastrand cross-links).<sup>[28],[29]</sup>

Als Folge kommt es zu einer DNA-Verkürzung, gestörten Basenstapelung, Verzerrung der Sekundärstruktur und durch eine Entwindung der Doppelhelix zum Verlust der thermischen Stabilität. Dies führt zu einer Störung der Transkription und Replikation. Apoptose und Nekrose sind die Zellantworten.<sup>[23]</sup>

Carboplatin bildet die gleichen DNA-Addukte wie Cisplatin. Die Reaktionen verlaufen allerdings deutlich langsamer.

Auch die Bindungsstellen für Oxaliplatin sind identisch. Durch Oxaliplatin werden lediglich andere Aufwindungen der DNA-Stränge hervorgerufen, wobei dies auf konformative Effekte zurückzuführen ist. Es entsteht eine große DNA-Furche durch den in der Sesselkonformation vorliegenden Diaminocyclohexan.<sup>[30],[31]</sup>

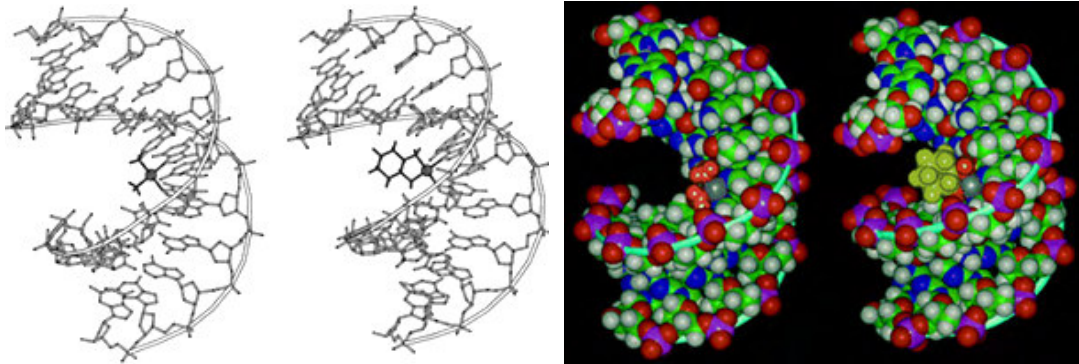


Abbildung 7: Modelle von Cisplatin- (jeweils links) und Oxaliplatin-DNA-Addukten (jeweils rechts); grün: Kohlenstoff, blau: Stickstoff, rot: Sauerstoff, weiß: Wasserstoff, violett: Phosphor, grau: Platin, orange: Ammin- bzw. Amin-Stickstoffe mit den zugehörigen Wasserstoffen, gelbgrün: Cyclohexanring von Oxaliplatin<sup>[30]</sup>

Die Platinkomplexe reagieren neben der DNA auch mit anderen zellulären Komponenten, welche u.a. auch für die Resistenzentwicklung und Toxizität verantwortlich sind. Wird der Angriff prozentual verglichen, werden 70-85 % des Cisplatin an Proteine gebunden und nur 1 % erreicht die DNA.<sup>[28],[29]</sup>

## 1.5 Die Rolle des Schwefels

Schwefelhaltige Biomoleküle, wie Methionin, Cystein, Gluthathion (GSH), Metallothionin (MT) und Albumin (HSA) sind in großer Vielzahl in unserem Organismus vorhanden. Aufgrund der hohen Affinität des Platin(II) zu den „weichen“ Thiolat- oder Thioethergruppen ist davon auszugehen, dass eine Reihe schwefelhaltiger Platin(II)-Komplexe entstehen.<sup>[32],[33],[34],[35],[36]</sup> Dies konnte durch den im Urin von Krebspatienten nachgewiesenen Methioninkomplex  $[\text{Pt}(\text{met-H})_2\text{-S,N}]^{2+}$  bestätigt werden.<sup>[37],[38]</sup> Die Platin-Schwefel-Wechselwirkungen und deren Bedeutung hinsichtlich einer platin-basierten Chemotherapie ist aufgrund der vielen vorkommenden schwefelhaltigen Biomolekülen sowie deren Verteilung sehr kompliziert und nicht vollständig geklärt.

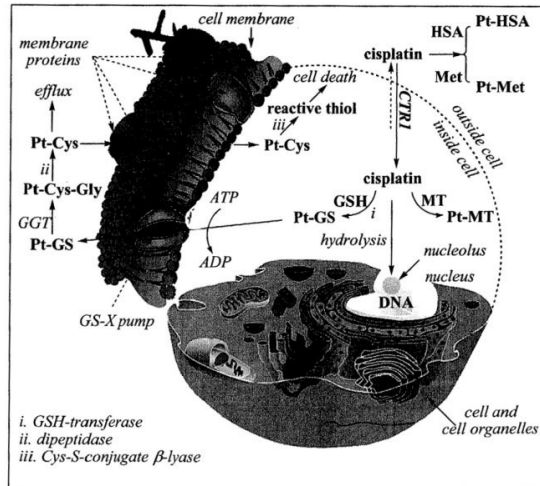


Abbildung 8: Mögliche Platin-Schwefel-Wechselwirkungen außer- und innerhalb der Zelle<sup>[39]</sup>

Schwefel ist am Metabolismus platinhaltigen Zytostatika beteiligt. Schwefelhaltige Metaboliten können maßgeblich von der Zellaufnahme, der Detoxifizierung sowie auch der Ausbildung von Platin-DNA-Addukten abhängen.<sup>[39],[40],[41]</sup> Auf der anderen Seite sind ebenso Platin(II)-Komplexe mit Thiolatliganden bekannt, welche zur Inaktivierung der Zytostatika führen.<sup>[35],[42],[43],[44],[45]</sup> Im Folgenden werden die kontroversen Effekte schwefelhaltiger Biomoleküle kurz veranschaulicht.

### 1.5.1 Unerwünschte Effekte des Schwefels in der Chemotherapie

Die unerwünschten Begleiterscheinungen der Chemotherapie, wie Toxizität und Resistenzentwicklung, werden oftmals mit der Wechselwirkung von schwefelhaltigen Biomolekülen mit platinhaltigen Zytostatika in Zusammenhang gebracht.<sup>[42],[45],[46],[47]</sup> Überdies wird auch die Inaktivierung der Zytostatika durch diese Wechselwirkung erklärt.<sup>[48],[49]</sup>

Beispielsweise ist die sehr hohe Nierentoxizität auf die Interaktion mit Albumin (HSA) zurückzuführen, welches das am häufigsten auftretende Protein im Blutplasma darstellt (40 mg/ml, 0.6 mM).<sup>[50]</sup> Cisplatin kann bis zu 98 % mit HSA zu irreversibel gebundenen HSA-Platin-Addukten reagieren und schleust Platin somit in den Blutkreislauf ein.<sup>[51],[52]</sup> Ferner beleuchtet eine Studie, dass monosubstituierte Methionin-Platin-Addukte stärkere Nierentoxizität als

hydrolysierte Cisplatin-Komplexe hervorrufen.<sup>[53],[54]</sup> Weiterhin können die verabreichten Zytostatika auch eine indirekte Toxizität hervorrufen, indem sie durch die Reaktion mit Proteinen deren Konformationen verändern, was zur Beeinträchtigung ihrer Funktion führt.<sup>[39]</sup>

Intrazellulär konkurrieren mit der DNA die potentiellen cysteinhaltigen Biomoleküle Gluthathion (GSH), Metallothioneine (MTs) und Thioredoxine, die eine hohe Affinität zu Platin(II)-Ionen aufweisen und diese irreversibel binden können.<sup>[55],[56],[57],[58]</sup> Ebenso belegen Studien, dass GSH in der Lage ist, die DNA-Platinierung zu verhindern, indem es bereits gebildete Mono-DNA-Platin-Addukte abfängt, bevor es zu der Entstehung der therapeutisch aktiven Bis-DNA-Platin-Addukte kommen kann.<sup>[59]</sup> Gluthathion-Platin-Addukte (GS-Pt) werden über GS-X Pumpen (ATP abhängige Exportpumpe in der Zellmembran) aus der Zelle transportiert.<sup>[21],[60],[61],[62]</sup>

Schließlich werden schwefelhaltige Biomoleküle auch mit der auftretenden Resistenz bei der Therapie von Cis- und Carboplatin in Zusammenhang gebracht. Dabei wird zwischen primärer (kein Ansprechen der Therapie) und sekundärer (erworbene) Resistenz unterschieden. Die sekundäre Resistenz ist meist als Folge eines komplexen Zusammenspiels verschiedener veränderter Faktoren anzusehen. Dies erklärt auch, warum häufig eine Kreuzresistenz zu anderen noch nicht veränderten Zytostatika besteht. Besonders GSH gilt als kritische Komponente (Abbildung 8).<sup>[63],[64]</sup> Oft werden erhöhte GSH-Konzentrationen bei Cisplatin resistenten Zellen detektiert.<sup>[48],[65]</sup>

## 1.5.2 Positive Effekte des Schwefels in der Chemotherapie

Obwohl die Bindung zum HSA von platinhaltigen Zytostatika als irreversibel eingestuft wurde, zeigte auch eine große Anzahl von Studien positive Effekte im Hinblick auf die therapeutische Effektivität.<sup>[27],[32],[33],[39],[66],[67]</sup> Die bevorzugten Bindungsstellen von HSA sind die Thioethergruppen in Methionin.<sup>[68]</sup> Zum Beispiel zeigte Cisplatin im Vergleich zu einem HSA-Platin-Addukt die gleiche Effektivität zu sieben verschiedenen Tumorzelllinien.<sup>[39]</sup> Ebenfalls führte ein HSA-Platin-Addukt von Cisplatin zu einer vollständigen Remission eines Kehlkopf-Karzinoms.<sup>[69]</sup> Darüber hinaus wurde eine erhöhte Aktivität von Carboplatin in Gegenwart von HSA festgestellt.<sup>[39]</sup>



Verschiedene biologische Effekte konnten durch die Wechselwirkung von Platinkomplexen mit Methionin und seinen Derivaten festgestellt werden.<sup>[70]</sup> Zum einen konnte eine erhöhte Aktivität von Cisplatin gegenüber einer Nukleotidmodellverbindungen 5'-GMP in Anwesenheit von Methionin festgestellt werden.<sup>[42]</sup> Zum anderen wird angenommen, dass speziell Thioether-Platin-Komplexe potentielle Zwischenprodukte für die DNA-Platinierung sein könnten.<sup>[44],[71]</sup>

Wechselwirkungen von Proteinen mit platinhaltigen Zytostatika könnten zudem verantwortlich für deren Transport in die Zelle sein. Hier wird vermutet, dass eine Bindung von Platin zum Transferrin (Eisenbindendes Protein) über Transferrin-Rezeptoren erfolgen könnte. Eine potentielle Bindungsstelle des Transferrins wäre ebenfalls die Aminosäure Methionin. Lange Zeit wurde angenommen, dass die platinhaltigen Zytostatika ausschließlich durch passive Diffusion in die Zelle transportiert werden. Heute werden auch mögliche methioninhaltige Kupfertransporter (CTR1) in Betracht gezogen.<sup>[24]</sup>

Das intrazellulär vermehrt auftretende GSH (0.5-10 mM)<sup>[43]</sup> hat gezeigt, dass es direkt oder indirekt mit DNA-Reparaturen in Zusammenhang steht. Ein Beispiel hierfür ist die Reduktion der HMG-Proteine („damage-recognition-proteine“, „high-mobility-group-proteine“) zu freien Thiolgruppen, die notwendig sind, um DNA-Platin-Addukte zu erkennen.<sup>[72],[73]</sup> Diese heften sich dann an den fehlerhaften Bereich und bewirken so eine Verbiegung der DNA, welche eine Klasse von Reparaturenzymen veranlassen können, diese Bereiche auszuschneiden und zu ersetzen bzw. die Transkription der gekennzeichneten Bereiche zu unterbinden.

Ferner werden Schwefelverbindungen Chemotherapiepatienten als so genannte Zytoprotektiva („rescue agents“, „chemopreventive agents“) verabreicht. Diese Zytoprotektiva sollen die Nebenwirkungen reduzieren - möglichst ohne die Wirksamkeit zu beeinträchtigen.<sup>[36]</sup> Es entstehen reversibel gebundene Platin-Schwefel-Addukte. Diese Verbindungen blockieren die Koordinationsstellen des Platinions und verhindern somit die Ausbildung von Platin-Protein-Bindungen.<sup>[39]</sup>

Die Tatsache, dass Zytoprotektiva die Antitumoraktivität kaum beeinflussen setzt voraus, dass *in vivo* Platin-Schwefel-Bindungen reversibel sind. Typische Vertreter sind u.a. Natriumthiosulfat, Thioharnstoff, Natriumdithiocarbamat und Gluthathion. In den klinischen Testphasen befindet sich derzeit  $\alpha$ -Liponsäure.<sup>[74]</sup>

Die Rolle des Schwefels ist vielseitig und auch weitaus komplexer als hier dargestellt werden kann.

## **1.6 Ansatzpunkte zur Verbesserung der Platin-Komplexe durch Strukturoptimierungen**

Der Einsatz der Platinkomplexe ist vor allem durch geringe Tumorselektivität und damit verbundene toxische Nebenwirkungen und Resistenzen limitiert. Die bereits erzielten klinischen Erfolge der angewendeten Platinkomplexe führten zu zahlreichen Folgeversuchen, verbesserte Platinkomplexe mit einer geringeren Toxizität und erhöhter therapeutischer Effektivität anzustreben.

Ein entscheidender Ansatzpunkt zur Erreichung dieses Ziels stellt die Strukturoptimierung dar. Ein möglicher Weg besteht darin, bekannte antitumoraktive Verbindungen chemisch zu modifizieren, damit eine höhere physiologische Wirksamkeit erreicht wird bzw. ihre auftretenden Nebenwirkungen reduziert werden können.

Meist sind die akuten Nebenwirkungen dosislimitierend. Eine verminderte Toxizität könnte zu einer Erhöhung der letalen Dosis der Platinkomplexe führen und somit auch Resistenzen vermeiden. Die auftretenden Toxizitäten stehen im direkten Zusammenhang mit der Komplexstabilität. Dieser Zusammenhang wird durch den Vergleich von Cisplatin und Carboplatin verdeutlicht. Die Einführung von chelatisierenden anionischen Liganden bewirkt, dass die Substitution am Platinzentrum erschwert wird.

Oftmals limitieren die unzureichenden Löslichkeiten höhere Konzentrationen an Platinkomplexen im Organismus. Hierbei ist es von Nöten sich sowohl hydrophiler wie auch lipophiler Strukturelemente zu bedienen. Hydrophile Strukturelemente sind vorteilhaft, um die Substanz zu verabreichen und über die Blutbahn zu transportieren, lipophile Strukturelemente hingegen, um die Zellmembran passieren zu können. Auf diese Weise wird versucht eine Anreicherung der Platinkomplexe in den Tumorzellen zu erreichen.

## 1.7 Zielstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, zum einen verschiedene schwefelhaltige Verbindungen an Platin(II)-Komplexe zu koordinieren, die hinsichtlich ihres zytotoxischen Verhaltens untersucht werden sollen. Hierbei liegt der Schwerpunkt in der Synthese und der Charakterisierung neuer Platin(II)-Komplexe.

Zum anderen soll eine reproduzierbare Synthese eines Oxaliplatinmetaboliten entwickelt und die isolierte gewonnene Reinsubstanz vollständig charakterisiert werden. Die Verfügbarkeit der isolierten Metaboliten erlaubt zudem eine Evaluierung pharmakodynamischer Untersuchungen.

Die Synthese neuartiger Platin(II)-Komplexe stützt sich auf verschiedene strukturelle Ansatzpunkte, auf die ich in den folgenden Kapiteln (2.1-2.4) näher eingehen werde. Dabei enthalten alle synthetisierten Platin(II)-Komplexe entweder Schwefel- oder in zwei Fällen auch Selenliganden. „Weiche“ Schwefel- bzw. Selenatome besitzen eine hohe Affinität zu Platin(II)-Ionen.<sup>[75]</sup> Die Herstellung bzw. Evaluierung schwefelhaltiger Platin(II)-Komplexe im Hinblick auf mögliche Antitumoraktivität begründet sich in dreierlei Hinsicht: Erstens sollen stabilere Platin(II)-Komplexe hergestellt werden, um die Toxizität im Organismus möglichst gering zu halten. Zweitens werden schwefelhaltigen Biomolekülen eine bedeutende Rolle beim Wirkmechanismus platinhaltiger Zytostatika zugeschrieben. Und drittens wird eine Vielzahl von schwefel- und auch selenhaltigen Verbindungen als Zytoprotektiva bei platin-basierten Chemotherapien eingesetzt bzw. befinden sie sich noch in den klinischen Testphasen. Zytoprotektiva zeichnen sich durch eine Verminderung der toxischen Nebenwirkungen ohne Effektivitätseinschränkungen der Zytostatika aus.

## 2 Ergebnisse und Diskussion

### 2.1 Synthese und Charakterisierung von *cis*-(*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)Platin(II) mit schwefel- und selenhaltigen Aminosäuren<sup>[76]</sup>

Oxaliplatin, (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)oxalatoplatin(II), wird in der zytostatischen Behandlung des kolorektalen Karzinoms angewandt.<sup>[14]</sup> Für das Platinderivat der dritten Generation konnte neben der Aktivität in der Monotherapie auch ein synergistischer Effekt zusammen mit 5-Fluorouracil, das dominierende Zytostatikum vor der Entdeckung von Oxaliplatin bei kolorektalen Karzinomen, gefunden werden.

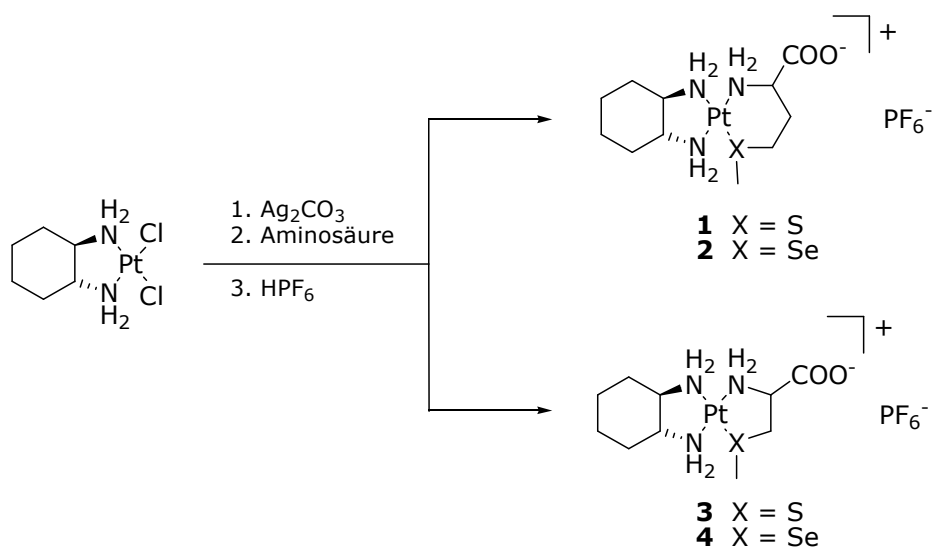


Abbildung 9: Allgemeiner Überblick der Synthesen der Komplexe **1-4**

Nach intravenöser Verabreichung metabolisiert Oxaliplatin und es entstehen eine Vielzahl von Platinspezies mit koordinierenden schwefelhaltigen Biomolekülen wie Proteinen, Peptiden und Aminosäuren.<sup>[32],[33],[34],[42],[47]</sup> Die Rolle der schwefelhaltigen Metaboliten in Bezug auf den Wirkmechanismus von Oxaliplatin ist bis jetzt nicht eindeutig geklärt. Einerseits wird diskutiert, dass schwefelhaltige Metaboliten keine zytotoxischen Eigenschaften mehr zugeschrieben werden

können.<sup>[35],[42]</sup> Andererseits wird jedoch ein Beitrag zur Antitumoraktivität vermutet.<sup>[27],[32],[33],[40],[66]</sup> In diesem Zusammenhang scheint es höchst erstaunlich, dass zwar die Metaboliten *in situ* hergestellt und in Lösung untersucht wurden, sie jedoch nicht in analytischer Reinheit isoliert wurden und geeignete Tests hinsichtlich ihrer Antitumoraktivität bzw. ihrer Zytotoxizität durchgeführt wurden. Die Charakterisierung des Komplexkations in **1** wurden hauptsächlich in Lösung und gewöhnlich im NMR-Maßstab vorgenommen.<sup>[13],[34],[35],[40],[53],[81]</sup> Nur in einem Fall wurde die Synthese basierend auf vielen aufwendigen Reinigungsschritten, einschließlich zwei präparativer HPLC-Reinigungen beschrieben.<sup>[77]</sup> Überdies war die Ausbeute der Reaktion mit 1.2 % sehr gering.

Ziel meiner Arbeit war es eine reproduzierbare Synthese eines Oxaliplatinmetaboliten zu entwickeln und die gewonnene Reinsubstanz vollständig zu charakterisieren.

### **2.1.1 Synthese der *cis*-(*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)Pt(II)-Komplexe mit koordinierenden Aminosäuren**

Die Synthese der Platin(II)-Komplexe **1-4** erfolgte in allen Fällen aus dem (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)dichloro-Platin(II)-Komplex *cis*-[(*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)PtCl<sub>2</sub>], der unter Standardbedingungen aus Kaliumtetrachloroplatinat K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> mit *trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan (*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH) in wässriger Lösung hergestellt werden kann.<sup>[78],[79],[80]</sup>

Es wurde ausschließlich die (*R,R*)-Konfiguration der Diaminverbindung verwendet, da Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) zeigten, dass dieses das wirksamste Stereoisomer darstellt.<sup>[11],[43],[79]</sup>

Die Aktivierung des *cis*-[(*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)PtCl<sub>2</sub>]-Komplexes erfolgt durch Zugabe von 0.98 Moläquivalente Silbercarbonat in wässriger Lösung (Reaktion I). Es wird in einem leichten Unterschuss gearbeitet, um Verunreinigungen der Folgeprodukte mit Silberionen zu vermeiden. Die Aktivierung wird bei Raumtemperatur über Nacht durchgeführt. Dabei kommt es zur Abspaltung der Chloroliganden unter Ausfällung von Silberchlorid, welches über Kieselgur abfiltriert wird. Das gebildete Diaquakomplexkation ist weitaus reaktiver<sup>[81]</sup> und die klare gelbe Lösung wird direkt *in situ* mit der Aminosäuren weiter umgesetzt

(Reaktion II). Nach Rühren in einem Zeitraum von 15 Stunden bei 25 °C und Lyophilisieren der wässrigen Reaktionsmischung ist ein hellgelbes Rohprodukt beobachtbar. Die farblosen Zielkomplexe **38-41** können durch Umsalzen einer konzentrierten wässrigen Lösung der Rohprodukte mit wässriger Hexafluorophosphorsäure  $\text{HPF}_6$  erhalten werden (Reaktion III).

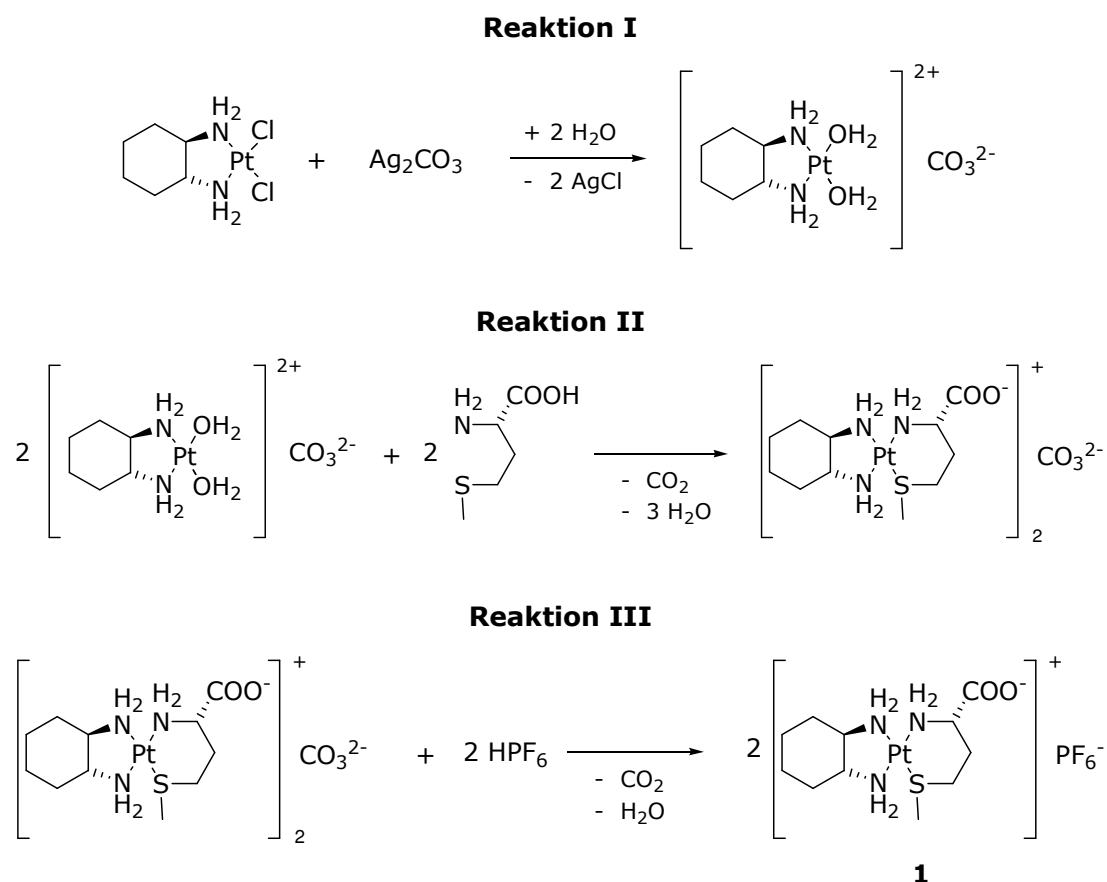


Abbildung 10: Detaillierte Synthese am Beispiel des Komplexes **1**

Die Aminosäuren (*S*)-Methionin, *S*-Methyl-(*S*)-cystein, (*S*)-Selenomethionin und *Se*-Methyl-(*S*)-cystein wurden in ihrer natürlich vorkommenden (*S*)-Konfiguration eingesetzt.

Entscheidend für die Herstellung bzw. die saubere Isolation ist die Verwendung einerseits von Silbercarbonat zur Aktivierung des *cis*-[(*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)PtCl<sub>2</sub>]-Komplexes und andererseits von Hexafluorophosphorsäure, welches hervorragend für den Kristallisationsprozeß geeignet ist. Während das Gegenion Carbonat mit Hexafluorophosphat ausgetauscht wird, entstehen lediglich die Nebenprodukte Kohlendioxid und Wasser.

## 2.1.2 Charakterisierung der schwefelhaltigen Aminosäure-Platin(II)-Komplexe **1** und **2**

Der (*S*)-Methioninkomplex **1** wurde intensiv studiert und mit  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -,  $^{15}\text{N}$ -,  $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ -NMR-, IR-Spektroskopie, MS-Spektrometrie, Elementaranalyse und Kristallstrukturanalyse charakterisiert.

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **1**, gemessen in  $\text{H}_2\text{O}:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ , kann in drei Spektralbereiche eingeteilt werden (Abbildung 11). Die chemischen Verschiebungen des Cyclohexanrings (H8 bis H13) sind bei hohem Feld von 1.0 bis 2.3 ppm detektierbar. Die diastereotopen Wasserstoffatome der  $\text{CH}_2$ -Gruppen sind bis zu 0.8 ppm markant aufgespalten. Zwischen 2.1 und 3.5 ppm sind die Signale des (*S*)-Methioninliganden (H1 bis H4) und zwischen 4.8 und 5.8 ppm sind die Protonen der  $\text{NH}_2$ -Gruppen (H6, H7, H14) aufzufinden.

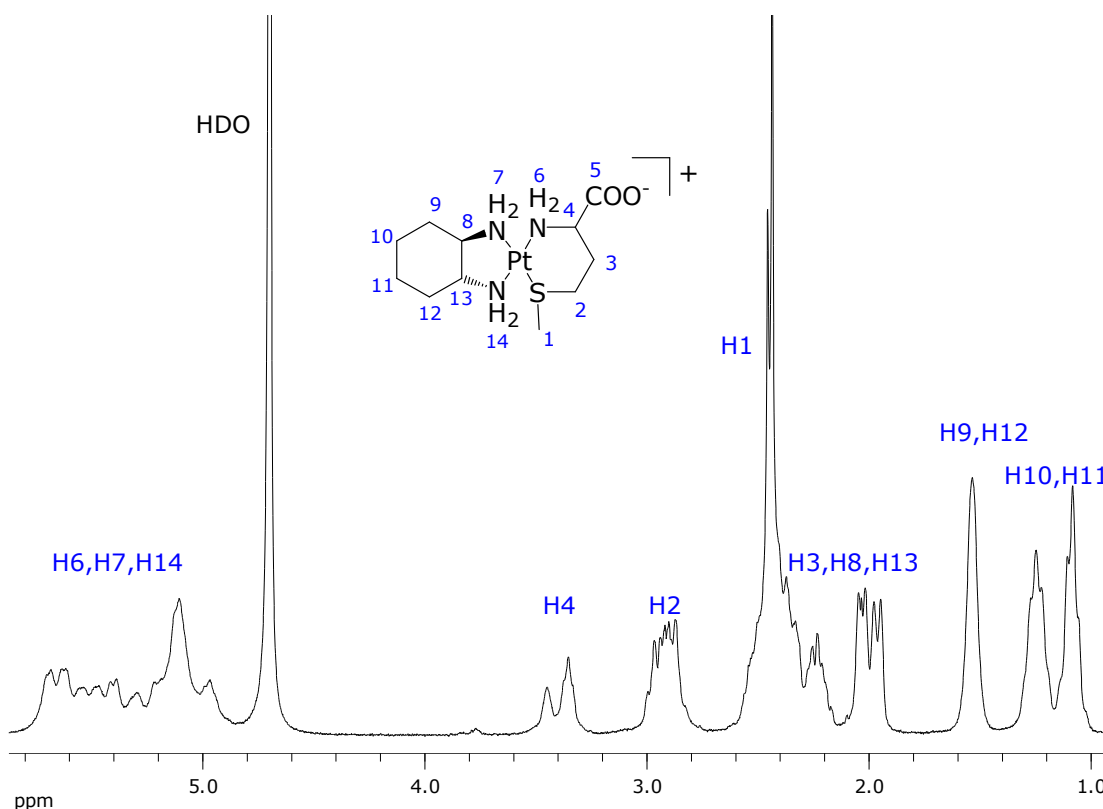


Abbildung 11:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Komplexes **1**

Infolge einer Abschwächung der Abschirmung sind die Wasserstoffatome der koordinierenden (*S*)-Methionin-Einheit H1 (2.44/2.45 ppm) und H2 (2.94/2.87 ppm) im Vergleich zu den Protonen der freien Aminosäure

(S)-Methionin H1 (2.07 ppm) und H2 (2.58 ppm) signifikant tieffeldverschoben. Im Gegensatz dazu ist das Proton H4 (3.35/3.44 ppm) in Komplex **1** gegenüber der freien Aminosäure (3.80 ppm) hochfeldverschoben. Des Weiteren sind in dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zwei Signalsätze des (S)-Methioninliganden beobachtbar, welche aber beide verschieden von der freien Aminosäure sind. Besonders auffallend wird dies bei den chemischen Verschiebungen der H1 und H4 Protonen. Mittels Integrationen ist das Verhältnis der verschiedenen Signalsätze bei Raumtemperatur von etwa 2:3 bestimmbar.

Ebenfalls können im  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum zwei verschiedene Signalsätze beobachtet werden, die eindeutig durch zweidimensionale Messungen wie  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC und  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC zuordenbar sind. Aufgrund der verschiedenen *trans*-Einflüsse des Schwefels bzw. der Aminogruppe ergeben sich zwei verschiedene Signale für C8 und C13.

Die  $\text{PtN}_3\text{S}$ -Koordinationsphäre des Komplexes **1** kann im  $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum bestätigt werden. Es können zwei Singulets bei -3313 und -3335 ppm detektiert werden (Abbildung 12), wobei der Bereich nahe zu den in der Literatur bekannten Komplexen liegt (-3000 bis -3300).<sup>[82],[83]</sup> Mittels Integration der verschiedenen Signale kann hier ebenfalls ein Verhältnis von 2:3 bestimmt werden.

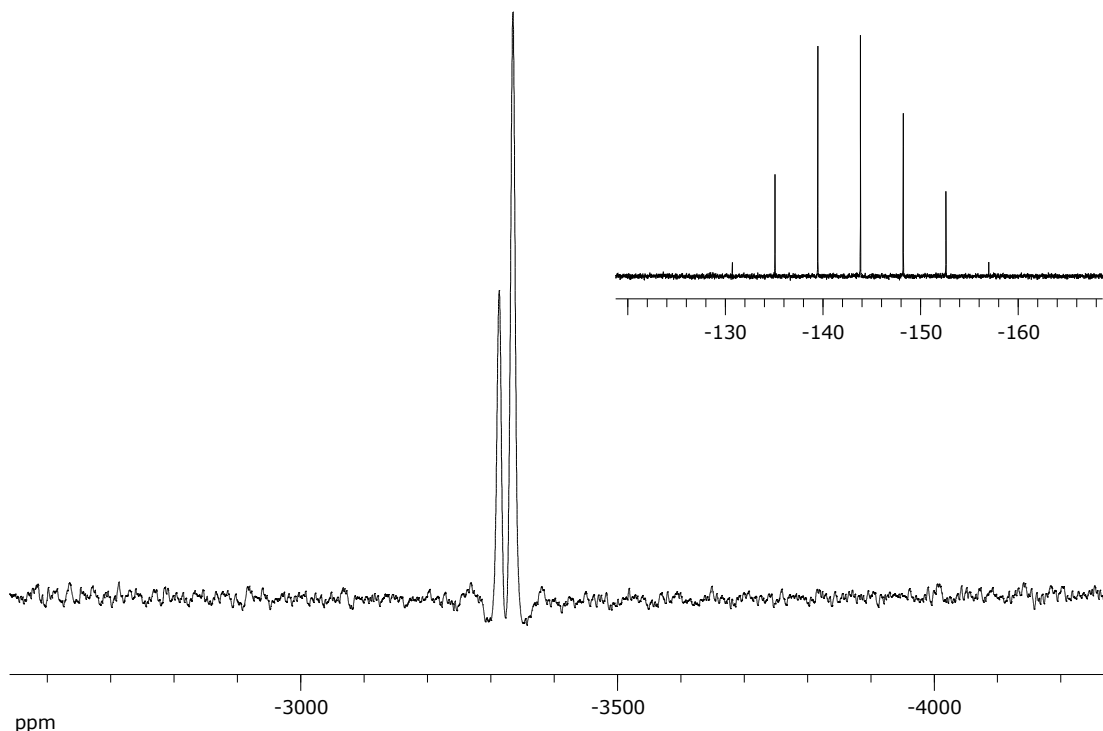


Abbildung 12:  $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ - bzw.  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum (oben rechts) des Komplexes **1**



Im  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum wird ein Septett für das Gegenion Hexafluorophosphat beobachtet (Abbildung 12) und für die  $|^1J_{\text{FP}}|$ -Kopplungskonstante ergibt sich 710 Hz.

Über zweidimensionale  $^1\text{H},^{15}\text{N}$ -korrelierte NMR-Spektroskopie konnten die drei  $^{15}\text{N}$  chemischen Verschiebungen (Spin  $\frac{1}{2}$ , natürliches Vorkommen 0.37 %) ermittelt werden. Dabei kann das Signal bei 4.0 ppm N7 *trans* zum Schwefel und bei -14.0 ppm dem N14 *trans* zum Stickstoff des koordinierenden (S)-Methionsins zugeordnet werden. N6 des (S)-Methionins kann bei -45.2 ppm ermittelt werden.

Bei der Koordination von (S)-Methionin an das Platin(II)-Ion durch den Stickstoff und den Schwefel entstehen zwei Signalsätze im  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum. Ferner werden zwei Signale mit verschiedenen chemischen Verschiebungen im  $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum detektiert. Dies wird, infolge einer Koordination eines freien Elektronenpaares des Thioethers an das Platinion, durch die Ausbildung eines neuen Stereozentrums am Schwefelatom hervorgerufen. Es entstehen zwei Diastereomere mit unterschiedlicher Stellung der S-Methylgruppe bzw. des freien Elektronenpaares (Abbildung 13), dessen Konfigurationen sich leicht durch pyramidale Inversion umwandeln können.<sup>[84]</sup>

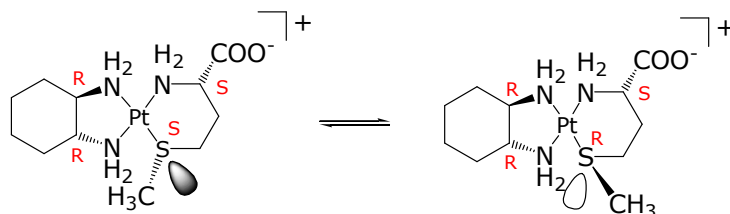


Abbildung 13: Diastereomere des Komplexations in Verbindung **1**

Die Umwandlung in Lösung bei 298 K findet sehr langsam statt, so dass in den NMR-Spektren zwei Diastereomere sichtbar sind, die nahezu in dem Verhältnis 2:3 vorliegen. Demgegenüber erfolgt die Epimerisierung des chiralen Schwefelatoms bei Erhöhung der Temperatur auf 333 K sehr viel schneller, wodurch im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum nur noch ein Signal sichtbar ist (Abbildung 14). Abkühlen auf 298 K zeigt erneut zwei verschiedene Signalsätze der Diastereomere.

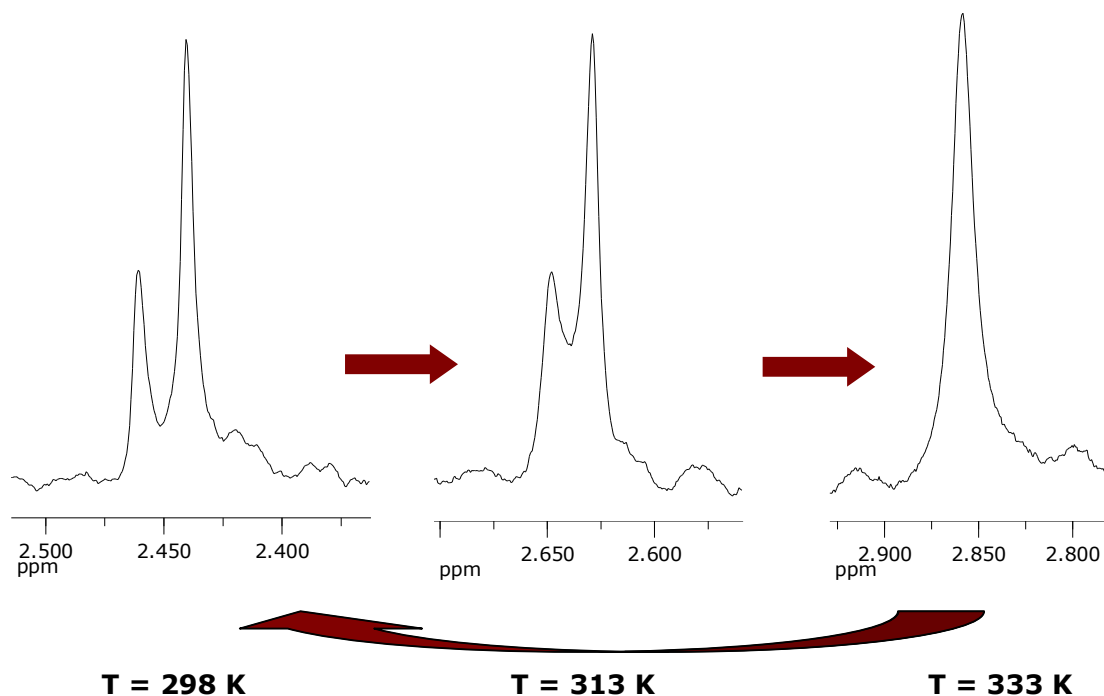


Abbildung 14: Temperaturabhängigen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (Auszug der Resonanzsignale der S-Methylgruppe) des Komplexes **1**

Durch langsames Eindampfen einer methanolischen Lösung von Komplex **1** bei Raumtemperatur konnten Kristalle erhalten werden, die für eine Einkristallstrukturanalyse geeignet waren.

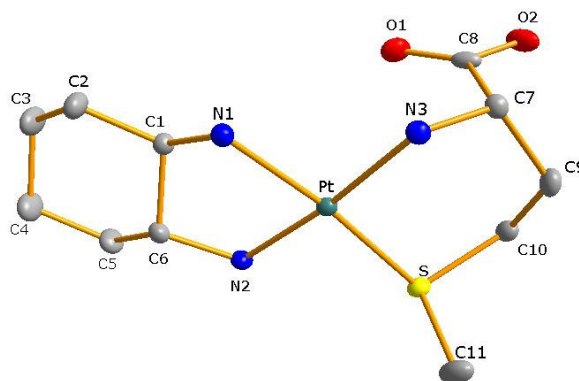


Abbildung 15: Struktur des Metallkations in **1** im Kristall (Anion nicht dargestellt), ausgewählte Abstände und Winkel sind dem Anhang zu entnehmen, die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit

Die Struktur von Komplex **1** besteht aus dem Metallkation und dem Gegenion Hexafluorophosphat ( $\text{PF}_6^-$ ). Die Fluoridionen des Hexafluorophosphats wechselwirken mit den Protonen der Amin-Funktionen N1 (N1...F6: 2.935 Å, N2...F4: 3.123 Å, N3...F2: 3.329 Å). Das Platinion ist hierbei annähernd quadratisch planar von zwei Chelatliganden umgeben. Zum einen von dem neutralen Liganden *trans*-(1*R*,2*R*)-DACH und zum anderen von (*S*)-Methionin, während N1 und N2 im Ersteren und N3 und S im Letzteren an Pt koordinieren. Die Verzerrung aus der Ebene N1N2PtN3S heraus beträgt maximal 0.041 Å. (*S*)-Methionin weist durch die deprotonierte Carboxylgruppe eine negative Ladung auf. Die Bindungslängen Pt-N1 und Pt-N2 (2.051(2) Å) befinden sich zwischen denen in Oxaliplatin (Pt-N1: 2.06(2) Å und Pt-N2: 2.04(2) Å) und sind gleich lang.<sup>[11]</sup> Der fünfgliedrige Ring Pt-N1-N2-C1-C6 weist eine „Briefumschlag-Konformation“ mit der Tendenz einer „Zickzack“-Anordnung von C1 und C6 auf. Der Torsionswinkel, der ein Maß für die Verzerrung des Chelatrings aus der Ebene angibt, N1-C1-C6-N2 beträgt -54.2 °. Der Cyclohexan Ring mit äquatorial substituierten Amingruppen besitzt eine Sesselkonformation. Die Koordination des (*S*)-Methioninliganden erzeugt ein neues chirales Zentrum am Schwefelatom. In der Kristallstrukturanalyse konnte eine (*R*)-Konfiguration ermittelt werden, so dass sich die *S*-Methylgruppe auf der gegenüberliegenden Seite des Carbonyl-Kohlenstoffatoms C8 befindet. Die Bindungslängen Pt-N3 (2.062(2) Å) und Pt-S (2.2607(6) Å) sind signifikant länger als in den zwei voneinander unabhängigen bestimmten Abständen im Dichloro-(*S*)-Methionin-*N,S*platin(II)-Komplex<sup>[85]</sup> (Pt-N: 2.047(8) Å und 2.2029(8) Å; Pt-S: 2.246(2) Å und 2.247(2) Å). In Bezug auf die Heteroatome N3, Pt und S besitzt der sechsgliedrige Metallring Pt-N3-C7-C9-C10-S eine verzerrte Sesselkonformation. Die axial substituierte Carboxylgruppe und die *S*-Methylgruppe befinden sich jeweils auf der gegenüberliegenden Seite der PtN<sub>3</sub>S-Ebene.

Die Synthesestrategie, die zur sauberen Isolation des Komplexes **1** führte, bewährte sich ebenfalls für den sehr ähnlichen Komplex **2**. In dieser Verbindung ist lediglich in dem Aminosäureliganden eine Methylengruppe weniger vorhanden, so dass sich bei der Koordination von Stickstoff und Schwefel an das Platinion ein fünfgliedriger Chelatring ausgebildet wird. Die gemessene Elementaranalyse weist eine hohe Übereinstimmung mit den berechneten Werten auf. Überdies konnte der Molpeak des Metallkations im positiven ESI-Massenspektrum als Basispeak mit charakteristischen Isotopenverteilungen ermittelt werden (Tabelle 1).

In dem  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum bei Raumtemperatur sind ebenfalls zwei Signalsätze vorhanden, die hier aber im Unterschied zu Komplex **1** nahezu in dem Verhältnis 1:1 entstehen. Die Differenz der Signale der *S*-Methylgruppen der beiden Diastereomere ist in Verbindung **2** (2.58 und 2.48 ppm bzw. 20.6 und 21.8 ppm) durch den fünfgliedrigen Platinring größer als in dem (*S*)-Methioninkomplex **1** (2.44 und 2.45 ppm bzw. 19.6 und 19.7 ppm). Die Protonen des Aminosäureliganden sind im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum um 0.1-0.5 ppm mehr tieffeldverschoben gegenüber dem freien *S*-Methyl-(*S*)-cystein. Das IR-Spektrum ist sehr ähnlich zu dem Komplex **1** und charakteristische Banden sind aus der Tabelle 2 (Kap. 2.1.3) zu entnehmen.

### 2.1.3 Charakterisierung der selenhaltigen Aminosäure-Platin(II)-Komplexe **3** und **4**

Selenhaltige Aminosäuren, (*S*)-Selenomethion und Se-Methyl-seleno-(*S*)-cystein, werden derzeit im Hinblick auf platinhaltigen Chemotherapien untersucht. Es wird seit längerem vermutet, dass bestimmte Organoselenverbindungen präventive Effekte bei Tumortherapien besitzen (sogenannte Zytoprotektiva, „rescue agents“).<sup>[86],[87],[88],[89],[90]</sup> (*S*)-Selenomethion befindet sich derzeit in den klinischen Testphasen.<sup>[86]</sup> Es hat sich gezeigt, dass die Verabreichung von (*S*)-Selenomethion mit Cisplatin zum einen zu einer Abnahme der toxischen Nebenwirkungen führt, und zum anderen Cisplatinresistenz ohne die Aktivität des Wirkstoffes zu beeinträchtigen verhindert werden kann.<sup>[86],[89]</sup> Im Zusammenhang mit Cis- und Carboplatin, in denen zwei einzähnige Aminliganden an das Platinion koordinieren, wurden eingehende NMR- bzw. ESI-MS-Studien der Selenoamino-säuren durchgeführt.<sup>[86],[88]</sup> Analog zu den schwefelhaltigen Aminosäuren konnte hierbei ein Verlust von ein oder zwei Amminliganden verzeichnet werden. Im Fall von Oxaliplatin ist dies nicht zu erwarten, da hier ein stabilerer zweizähniger Aminligand präsent ist und ferner der *trans*-Einfluss des Selenatoms gegenüber dem Schwefelatom geringer ist.

Die Komplexe **3** und **4** sind sowohl im festen Zustand an der Luft als auch in Lösung stabil. Erwartungsgemäß konnte wie bei den Verbindungen **1** und **2** kein Verlust des Aminliganden festgestellt werden.

Die empirische Zusammensetzung der Komplexe sowie die Existenz der Metallkationen wurden durch die Elementaranalyse und ESI-MS-Spektroskopie bewiesen.

Tabelle 1: Farbe, Molpeak und Elementaranalyse der Komplexe **1-4**

	Farbe	Mol.-Masse $M^+$		C		H		N		S	
		ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
<b>1</b>	farblos	457.47	457.3	21.93	21.62	4.02	4.05	6.98	6.76	5.32	5.30
<b>2</b>	farblos	443.44	443.3	20.41	20.85	3.77	3.97	7.14	7.04	5.45	5.51
<b>3</b>	farblos	504.37	504.3	20.35	19.79	3.72	3.83	6.47	6.25		
<b>4</b>	farblos	490.34	490.2	18.91	18.53	3.49	3.82	6.61	6.33		

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren sind in guter Übereinstimmung mit denen der Komplexe **1** und **2**. Sie besitzen gleiche Aufspaltungsmuster sowie ähnliche Signaldifferenzen zu den unkoordinierten Aminosäuren. Aufgrund der Präsenz des Selenatoms sind die Signale der Protonen H1 und H2 in den Komplexen **3** und **4** gegenüber den schwefelhaltigen Verbindungen **1** und **2** bis zu 0.24 ppm hochfeldverschoben. Dieses Verhalten kann auch in den  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren beobachtet werden, wobei die Signale von C1 und C2 jeweils um ca. 8 ppm zu höherem Feld verschoben sind. Das Diastereomerenverhältnis in dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **3** bei Raumtemperatur ist ebenfalls, wie in dem Komplex **1**, etwa 2:3, während das Verhältnis sich von der Verbindung **2** von ca. 1:1 zu 3:2 in dem Komplex **4** verändert hat.

Wie sich in Komplex **1** zeigt, geben die  $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ - und die  $^{15}\text{N}$ -NMR-Spektren wichtige Aufschlüsse über die Koordinationssphäre des Platinions. Sowohl die Resonanzsignale im  $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ - (Abbildung 16) als auch in den  $^{15}\text{N}$ -NMR-Spektrum (N6: -48.0 ppm, N14: -18.0 ppm, N7: 3.5 ppm) des Komplexes **3** stimmen mit dem (S)-Methioninkomplex **1** überein.

Überdies wurden die beiden Komplexe mit  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie ( $^{77}\text{Se}$ , Spin  $\frac{1}{2}$ , natürliches Vorkommen 7.6 %) charakterisiert.

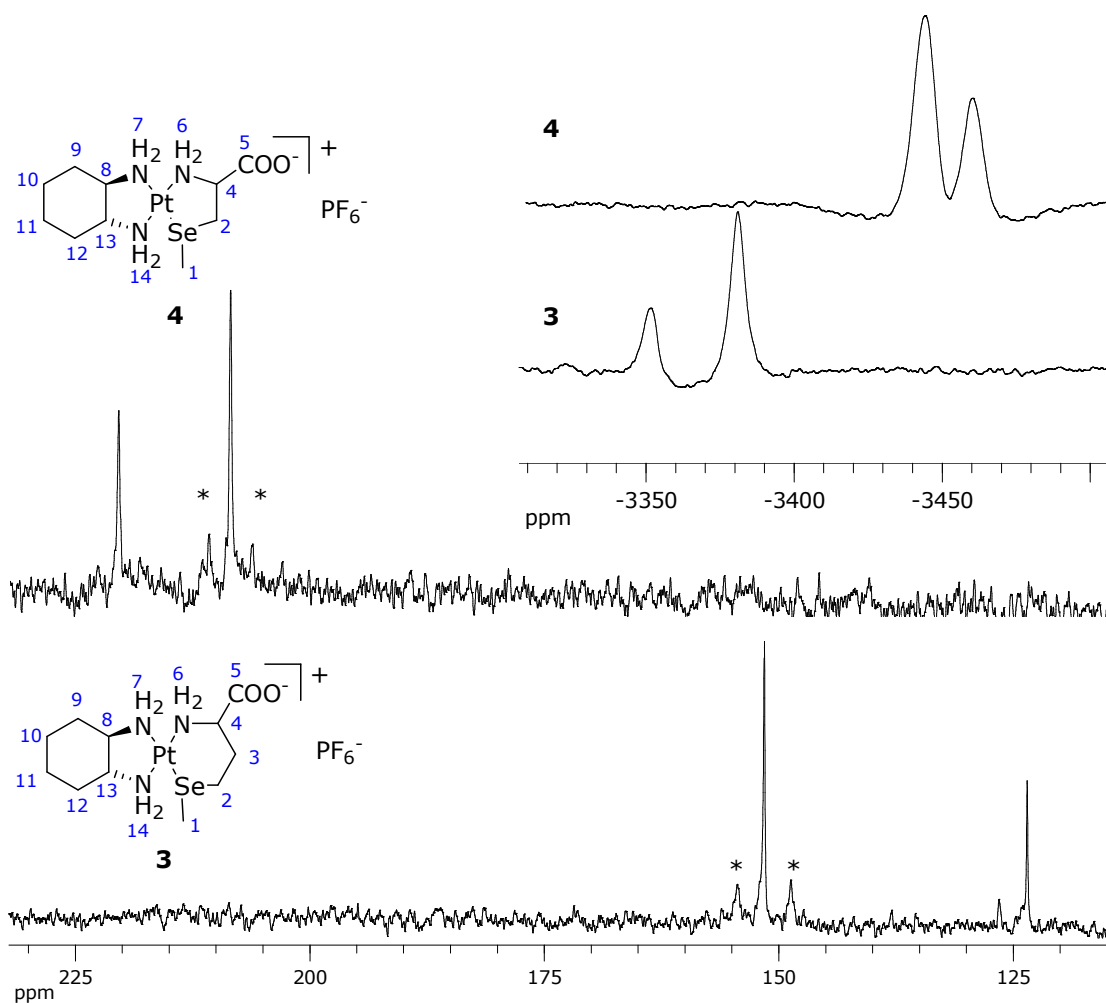


Abbildung 16:  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ - und  $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum (oben rechts) der Verbindungen **3** und **4**,  $^{195}\text{Pt}$ -Satelliten durch Sterne gekennzeichnet

Die  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren weisen ebenfalls für jede Verbindung zwei verschiedene Signale auf, die auf der Bildung zweier Diastereomere beruhen. Die Resonanzsignale des Komplexes **3** wurden bei 123.5 bzw. 151.5 ppm und für **4** bei 208.6 bzw. 220.5 ppm detektiert. Die Signale, die in den Komplexen **3** und **4** bis zu fast 100 ppm auseinander liegen, deuten auf die Empfindlichkeit der  $^{77}\text{Se}$ -NMR-Spektroskopie hin. Im Vergleich zu den freien Aminosäuren (*S*)-Selenomethion (84.8 ppm) und *Se*-Methyl-seleno-(*S*)-cystein (51.2 ppm) sind die Signale signifikant tieffeldverschoben. Die im Überschuss auftretenden Diastereomere weisen zudem Platinsatelliten auf. Die  $|^1J_{\text{PtSe}}|$ -Kopplungskonstante des Komplexes **3** (435 Hz) ist deutlich größer als die der Verbindung **4** (355 Hz).

Die Existenz des Gegenions Hexafluorophosphat bzw. charakteristische funktionelle Gruppen können IR-spektroskopisch nachgewiesen werden. In Tabelle 2 sind ausgewählte Banden für die Komplexe **1-4** dargestellt. Die Deformationsschwingungen der Amin-Funktionen ( $\delta_{\text{NH}_2}$ ) konnten nicht bestimmt werden, da sie von der breiten Carbonylbande ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) überlagert wird.

Tabelle 2: Ausgewählte Banden der IR-Spektren der Komplexe **1-4** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

	$\nu_{\text{NH}_2}$	$\nu_{\text{Alkyl}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{PF}_6}$	$\nu_{\text{C-S}}$
<b>1</b>	3080	2942, 2860	1617	842, 559	740
<b>2</b>	3100	2937, 2861	1625	850, 475	737
<b>3</b>	3080	2941, 2867	1615	843, 559	740
<b>4</b>	3080	2942, 2866	1622	844, 559	741

Schließlich konnte von dem Komplex **3** eine Kristallstrukturanalyse erfolgen (Abbildung 17). Einkristalle konnten durch langsames Verdampfen einer methanolischen Lösung bei Raumtemperatur gewonnen werden.

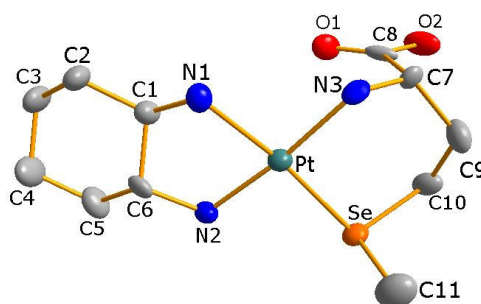


Abbildung 17: Struktur des Metallkations in **3** im Kristall (Anion nicht dargestellt), ausgewählte Abstände und Winkel sind dem Anhang zu entnehmen, die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit

Der Komplex **3** ist dem Komplex **1** strukturell sehr ähnlich. Intermolekulare Wechselwirkungen der Amin-Funktionen mit dem Anion konnten auch hier beobachtet werden ( $\text{N1}\cdots\text{F16}$ : 2.958 Å,  $\text{N2}\cdots\text{F4}$ : 3.193 Å,  $\text{N3}\cdots\text{F2}$ : 3.398 Å). Die Methyl- (C11) und Carboxylgruppe befinden sich wie in **1** jeweils auf der gegenüberliegenden Seite der  $\text{PtN}_3\text{Se}$ -Ebene, und es konnte die (*R*)-Konfiguration für das neu entstandene Stereozentrum am Selenatom ermittelt werden. Die Bindungslänge Pt-Se ist aufgrund der Größe des Selenatoms mit 2.3777(10) Å über 0.1 Å länger als die entsprechende Pt-S Bindung in **1** (2.261(7) Å). Der

Abstand ist mit der Pt-Se Bindungslänge in dem Komplex Dichloro(*O*-methyl-(*S*)-selenomethion)platin(II) (Pt-Se 2.3697(8) Å) vergleichbar.<sup>[91]</sup> Bemerkenswert ist, dass sich in diesem Komplex die Se-Methyl- und die COOMe-Gruppe auf einer Seite der PtCl<sub>2</sub>NSe-Ebene befinden.

## 2.1.4 Zytotoxizität

Im Vergleich zu Oxaliplatin wurde die Zytotoxizität von **1** und **2** in den humanen Kolonzelllinien SW480 und HT29 mittels MTT-Assays evaluiert. Die Konzentrations-Effekt-Kurven sind in Abbildung 18 abgebildet und die beobachteten IC<sub>50</sub>-Werte nach 24 und 96 stündiger Inkubation sind in Tabelle 3 aufgelistet.

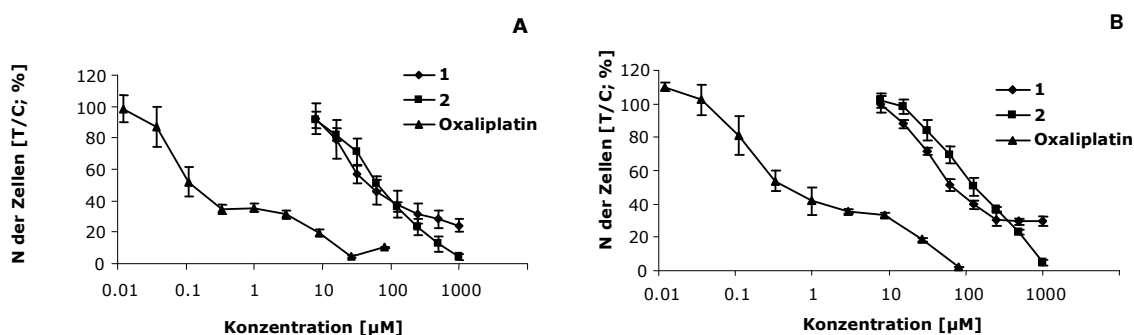


Abbildung 18: Konzentrations-Effekt-Kurven der Komplexe **1** und **2** im Vergleich zu Oxaliplatin in SW480 (**A**) und HT29 (**B**) Zellen nach 96 h Inkubation

Tabelle 3: Zytotoxizitätsuntersuchungen der Komplexe **1** und **2** im Vergleich zu Oxaliplatin an den humanen Kolonzelllinien SW480 und HT29

Zelllinie	Verbindung	IC <sub>50</sub> [µM]	
		24 h Inkubation	96 h Inkubation
SW480	<b>1</b>	<b>45.2 ± 13.1</b>	<b>44.3 ± 13.4</b>
	<b>2</b>	92.7 ± 15.2	73.5 ± 9.5
	<b>Oxaliplatin</b>	0.135 ± 0.065	0.110 ± 0.025
HT29	<b>1</b>	157.0 ± 18.0	<b>65.5 ± 16.1</b>
	<b>2</b>	164.0 ± 19.2	116.0 ± 17.8
	<b>Oxaliplatin</b>	0.506 ± 0.160	0.272 ± 0.080

Wie anhand der Werte ersichtlich wird, ist die Kolonzelllinie SW480 für die drei verabreichten Verbindungen sensitiver als die HT29 Zellen. Der Komplex **1** zeigt



höhere Zytotoxizität als die verwandte Verbindung **2**. Die ausgeführten Experimente offenbaren deutlich, dass besonders der Komplex **1** (44.3 und 65.5  $\mu\text{M}$ ) antiproliferierende Effekte weit unter Konzentration von 100  $\mu\text{M}$  besitzt. Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu denen von Luo *et al.*, die keine Zytotoxizität bis 100  $\mu\text{M}$  des Metaboliten in HT29 Zellen feststellen konnten.<sup>[13]</sup> Allerdings wurde von Luo *et al.* Inkubationszeiten von lediglich 30 Minuten gewählt. Wie die Ergebnisse des Komplexes **1** in den HT29 Zellen zeigt, können längere Inkubationszeiten die  $\text{IC}_{50}$ -Werte enorm verringern. Demgegenüber ist aber aus der Konzentrations-Effekt-Kurve in Abbildung 18 (**B**) ersichtlich, dass kein Effekt größer 125  $\mu\text{M}$  beobachtbar ist in HT29 Zellen.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass der Metabolit durchaus als „Komplex-Reservoir“ fungieren könnte. Tatsächlich reagiert Oxaliplatin nach Verabreichung mit einer Vielzahl von schwefelhaltigen Biomolekülen, die sowohl Thiol- als auch Thioetherfunktionen enthalten. Besonders koordinierende Thiolatgruppen sind in der Literatur dafür bekannt, Koordinationsstellen am Platinatom zu blockieren und somit zu inaktivieren. Studien die zeigen, dass infolge einer Koordination des Stickstoffs Thioether von Guaninbasen ausgetauscht werden können, stellen diese Inaktivierung in Frage.<sup>[32],[33],[42],[43]</sup> Zum einen offerieren die Ergebnisse, dass ein alternativer Mechanismus stattfinden könnte, bei dem der Metabolit **1** eine bedeutende Rolle spielen könnte. Zum anderen bleibt zu erwägen, ob der Komplex **1** als Zytostatika nutzbar ist, da er selbst Zytotoxizität aufweist, die allerdings weitaus geringer als bei Oxaliplatin ist. Eine Evaluierung anhand weiterer Zelllinien könnte hier mehr Klarheit verschaffen.

### 2.1.5 Zusammenfassung

(*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)platin(II) Komplexe mit koordinierenden (*S*)-Methionin, *S*-Methyl-(*S*)-cystein, (*S*)-Selenomethionin und *Se*-Methyl-(*S*)-cystein wurden synthetisiert und charakterisiert mit multinuklearer NMR-Spektroskopie, ESI-MS, IR und Elementaranalyse. Die Struktur des (*S*)-Methionin- als auch des (*S*)-Selenomethionin-Komplexes konnte zudem mittels Einkristallstrukturanalyse eindeutig bestimmt werden. Es wurde gezeigt, dass die Synthese des (*S*)-Methionin-Komplexes durch Aktivierung mit Silbercarbonat und anschließender Isolation mittels Hexafluorophosphat reproduzierbar ist.

Schwefelhaltige Biomoleküle, besonders Aminosäuren, Peptide oder Proteine, spielen eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit der biologischen Effektivität platinhalter Zytostatika.<sup>[27],[32],[33],[35],[39],[40],[42],[43],[67],[88]</sup> Die hohe Bindungsaffinität der Schwefeldonoren an das Platinion kann durch das Prinzip der harten und weichen Säuren (HSAB-Prinzip) von Pearson erklärt werden.<sup>[75]</sup> Hinsichtlich der großen Affinität zum Schwefel und der zahlreichen Anwesenheit dieser im Organismus ist es doch verwunderlich, dass verabreichte Platinkomplexe das endgültige Ziel, die DNA, erreichen können. Vor diesem Hintergrund ist die Rolle schwefelhaltiger Biomoleküle kontrovers.<sup>[39]</sup> Auf der einen Seite werden sie zur Inaktivierung der Therapeutika erörtert und auf der anderen Seite wird ein alternativer Mechanismus, der schwefelhaltigen Platinkomplexe involviert, diskutiert. Viele Studien zeigen, dass koordinierende Thioether in der Lage sind mit GMP zu reagieren, wobei die Koordination vom Schwefelatom zu N7 in Guanin stattfindet. Schwefelhaltige Zwischenstufen könnten als Reservoir dienen und auf diese Weise möglicherweise zur Antitumoraktivität beitragen.

Zytotoxizitätsuntersuchungen an MTT-Assays zeigen, dass der Metabolit **1** hinsichtlich seiner Antitumoraktivität Potential besitzt. Nach Expositionszeiten von 24 und 92 Stunden konnten für die humane Kolonzelllinie SW480 IC<sub>50</sub>-Werte unter 50 µM ermittelt werden (45.2 und 44.3 µM). Demgegenüber konnte in den HT29 Zellen ein drastischer Effekt nach 24 stündiger Inkubation des Komplexes **1** festgestellt werden. Hier reduzierte sich der IC<sub>50</sub>-Wert nach 92 Stunden von 157 µM (24 Stunden) zu 65.5 µM. Dieses zytotoxische Verhalten geht mit der „storage Hypothese“ einher.<sup>[41],[44]</sup> Die Gründe für die verschiedenen Effekte hinsichtlich der unterschiedlichen Inkubationszeiten sind bis dato unklar.

## 2.2 Synthese und Charakterisierung von *cis*-Diamin-Platin(II)-Komplexen mit Liponsäurederivaten als Liganden

Die  $\alpha$ -Liponsäure ist ein wichtiger Naturstoff, der im menschlichen Metabolismus als Koenzym eine wesentliche Funktion einnimmt. Sie spielt in zahlreichen biologischen Prozessen eine wichtige Rolle.<sup>[92],[93],[94]</sup> Die  $\alpha$ -Liponsäure selbst weist entzündungshemmende, immunologische und antiarteriosklerotische Aktivität auf. Auch bei Diabetes mellitus und hepatischen Krankheiten konnten therapeutische Effekte beobachtet werden.<sup>[92]</sup>  $\alpha$ -Liponsäure befindet sich derzeit in der klinischen Testphase als Zytoprotektivum („rescue agent“, „chemopreventive agent“).<sup>[74]</sup>

Die Verknüpfung des bereits erfolgreich etablierten antitumoraktiven Komplexfragments (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)platin(II) in Oxaliplatin mit biologisch relevanten Liponsäurederivaten könnte Potential für die Entwicklung neuer Zytostatika bergen. Darüber hinaus sollte neben dem *trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan (*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH) auch Ethylendiamin (en) verwendet werden.

Zum einen zielen die vorliegenden Experimente darauf ab die reduzierte Dihydroliponsäure **6** mit den Diamin-Platin(II)-Komplexen umzusetzen. Zum anderen sollen die Dithioether **7-9** der Liponsäure komplexiert werden.

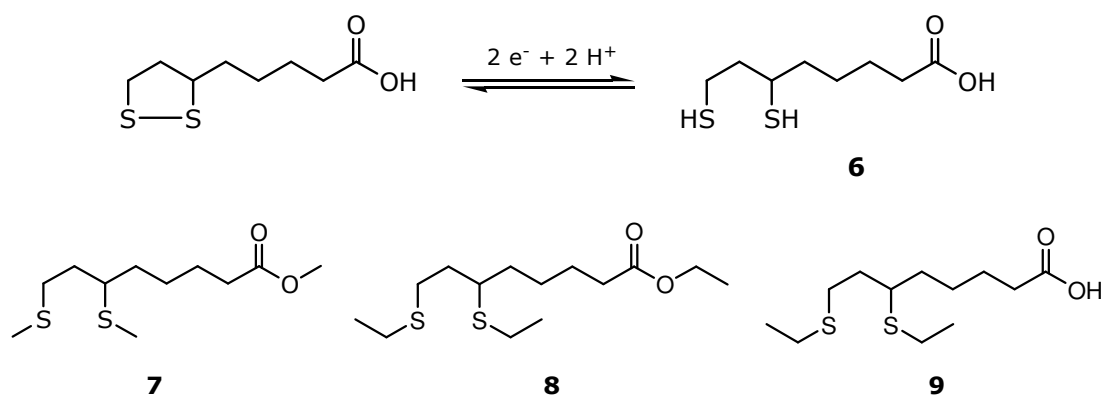


Abbildung 19: Liponsäurederivate **6-9**

Die Koordination der Dihydroliponsäure **6** an Diamin-Platin(II)-Ionen führt zu sehr stabilen Diamin-Dithiolato-Platin(II)-Komplexen. Dia(m)min-Platin(II)-Komplexe sind dafür bekannt, dass bei der Koordination von Thiolatliganden durch deren

starken *trans*-Effekt<sup>[33],[35]</sup> die Dia(m)minliganden labilisiert werden können. Um die Donoreigenschaften der Dithiolationen zu mindern, werden die Dithioetherderivate **7-9** der Liponsäure synthetisiert. Im Vergleich zu den Thiolat-anionen ist der *trans*-Effekt von Thioethern geringer. Dabei entstehen zweifach positiv geladene Platin(II)-Komplexionen.

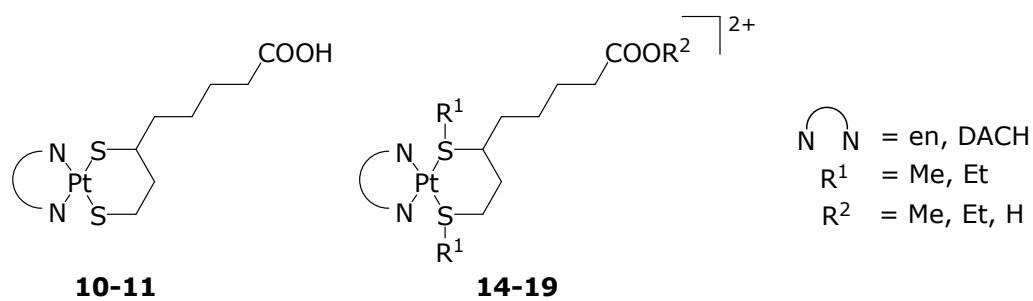


Abbildung 20: Derivatisierte Liponsäurekomplexe **10-11** bzw. Komplexkationen **14-19**

Die  $\alpha$ -Liponsäure ist chiral, im Rahmen dieser Arbeit wurde ausschließlich die racemische (*R/S*)- $\alpha$ -Liponsäure eingesetzt.

### 2.2.1 Synthese und Charakterisierung der Liponsäure-derivate 6-9

Die (*R/S*)- $\alpha$ -Dihydroliponsäure **6** besitzt zwei mögliche Koordinationsstellen. Neben den Thiolgruppen ist auch eine Carboxylgruppe enthalten, wobei aber davon auszugehen ist, dass die Koordination an das Platin(II)-Ion über die weichen Schwefelatome erfolgt. Einerseits ist dieser Aspekt im Einklang mit dem HSAB-Prinzip und andererseits würde bei Koordination der Carboxylgruppe ein gespannter Vierring entstehen. Bei Koordination der beiden Thiolatgruppen an das Metallion resultiert dahingegen ein stabiler Sechsring.

Die (*R/S*)- $\alpha$ -Dihydroliponsäure (6,8-Dithiol-(*R/S*)- $\alpha$ -octansäure) **6** wird aus der (*R/S*)- $\alpha$ -Liponsäure mit einem Überschuss an Natriumborhydrid ( $\text{NaBH}_4$ ) in einem Ethanol/Wasser Gemisch gewonnen.<sup>[95],[96]</sup> Aus der bei saurem pH-Wert aufgearbeiteten Reaktionslösung und nach anschließender Destillation (170 °C bei 0.25 mbar) entsteht die (*R/S*)- $\alpha$ -Dihydroliponsäure **6** als farbloses Öl.

Um den starken *trans*-Effekt des Thiolato-Schwefelatoms herabzusetzen, werden die entsprechenden Dithioether **7-9** synthetisiert. Dabei dient der unsubstituierte

Dithioether 1,3-Bis(methylthio)propan **5** als Modellverbindung. Die Methylgruppen wurden mit Methyljodid nach Literaturvorschriften eingeführt.<sup>[97],[98],[99]</sup>

In dieser Arbeit wurden zwei verschiedene Methoden zur Alkylierung der Thiofunktionen verwendet (Abbildung 21).

Zum einen wurde die Methylierung unter phasentransfer-katalytischen Bedingungen<sup>[100]</sup> mit Dialkylcarbonat (Reaktion I) und zum anderen mit Alkyljodid (Reaktion II) durchgeführt.<sup>[97],[98],[99]</sup>

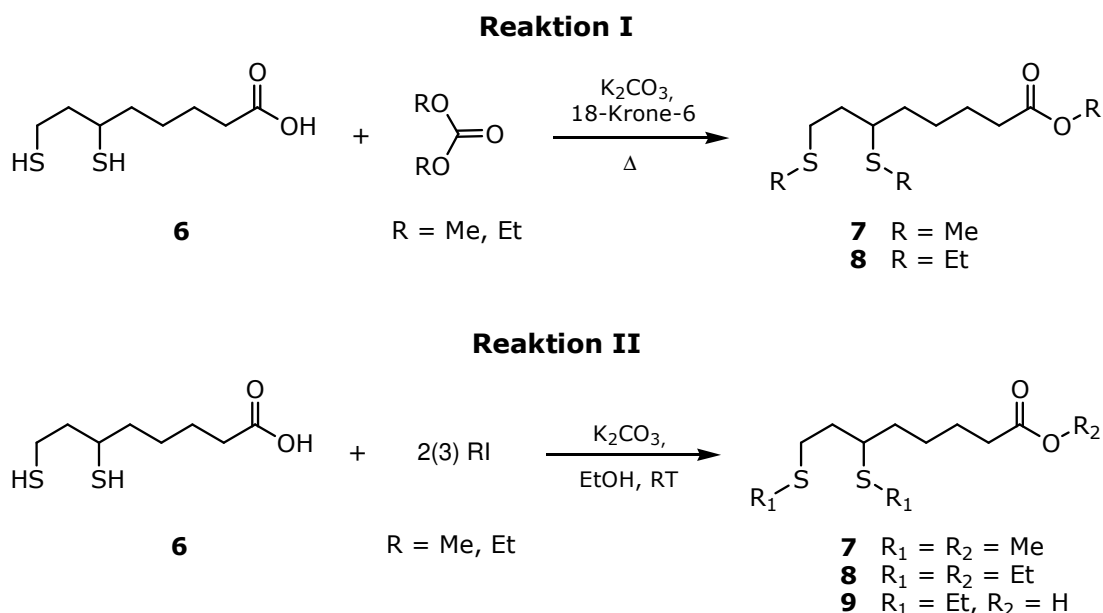


Abbildung 21: Methylierungsreaktionen der (R/S)- $\alpha$ -Dihydroliponsäure **6**

Bei der ersten Reaktion ist das Dialkylcarbonat Alkylierungsreagenz und Lösungsmittel gleichzeitig und wird somit im Überschuss der Reaktionsmischung zugeführt. Durch die Zugabe des Phasentransfer-Katalysators 18-Krone-6 wird die Ausbeute signifikant erhöht.<sup>[100]</sup>

Hinsichtlich der Ausbeute ist es bei der Methylierungsreaktion der (R/S)- $\alpha$ -Dihydroliponsäure **6** unerheblich, welcher Reaktionstypus gewählt wird. Beide Reaktionen sind vergleichbar, und es werden sowohl die Thiol- als auch die Carbonsäurefunktion methyliert. Aufgrund der Reaktivität von Methyljodid entsteht bei der Zugabe von nur zwei Moläquivalenten Methyljodid ein Gemisch der Schwefel- bzw. Carbonsäure-methylierten Produkte. Die erste Reaktion besitzt jedoch den Vorteil, dass Dimethylcarbonat im Gegensatz zu Methyljodid weder toxisch noch kanzerogen ist. Das Alkylierungsreagenz Methyljodid ist zudem teurer. Demgegenüber ist Ethyljodid und auch Diethylcarbonat wesentlich

reaktionsträger. Durch Verlängerung der Reaktionszeit kann hier für beide Reaktionen die Ausbeuten erhöht werden. Die Tendenz der Ethylierung der Carboxylfunktion ist bei der zweiten Reaktion geringer. Durch Verlängerung der Reaktionszeit der zweiten Alkylierungsreaktion kann eine Erhöhung der Ausbeute von 6,8-Bis(ethylthio)-(R/S)- $\alpha$ -octansäureethylester **8** verzeichnet werden, während die Ausbeute der entsprechenden Säure **9** sinkt.

Die Reinigung der Verbindungen erfolgte bei **6** und **7** mittels Kugelrohrdestillation und bei **8** und **9** durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Eluenten Dichlormethan.

Die Liponsäurederivate **6-9** wurden mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie sowie MS-Spektroskopie charakterisiert. Ergänzend wurde die Zusammensetzung der farblosen Öle elementaranalytisch gesichert. Die weitgehend wasserunlöslichen Verbindungen zeigen eine gute Löslichkeit sowohl in den chlorierten Lösungsmitteln ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) wie auch in polaren Lösungsmitteln wie Aceton, Alkoholen (MeOH, EtOH) und Ethern ( $\text{Et}_2\text{O}$ , THF).

In den DEI-Massenspektren konnten die Molekülonen  $\text{M}^+$  detektiert werden. In den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren werden die Signale der Methylenprotonen des Lipoylrestes (H4-H7) bei ähnlichen chemischen Verschiebungen beobachtet wie diejenigen der (R/S)- $\alpha$ -Liponsäure. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der (R/S)- $\alpha$ -Dihydroliponsäure **6** können die beiden SH-Funktionen (H11 und H12) bei ca. 1.30 ppm detektiert werden. Das OH-Signal (H9) der Säuregruppe ist aber aufgrund eines schnellen Austausches mit Deuterium nicht sichtbar. Erwartungsgemäß äußert sich die Reduktion der Disulfid-Einheit bzw. die Alkylierung der Schwefelatome in einer Verschiebung der Signale der benachbarten Atomgruppen. Gegenüber den Verbindungen **6-9** sind die Signale der Protonen (H1-H3) des 1,2-Dithiolanrings in der (R/S)- $\alpha$ -Liponsäure um 0.2-0.9 ppm zu tieferem Feld verschoben. Im Vergleich zu den Dithioethern **7-9** ist das Signal des Methinproton (H3) in **6** um ca. 0.3 ppm tieffeldverschoben.

Verglichen mit der (R/S)- $\alpha$ -Liponsäure sind in den  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum von **6** die Signallagen der Kohlenstoffatome des Lipoylrestes (C4-C7) ebenfalls sehr ähnlich. Die Veränderungen des 1,2-Dithiolanrings wirken sich am stärksten in den Verschiebungen der Signale des Methin-Kohlenstoffatoms (C3) aus. Es wird bei der (R/S)- $\alpha$ -Liponsäure bei 65.2 ppm, bei der (R/S)- $\alpha$ -Dihydroliponsäure **6** bei 39.2 ppm und in den alkylierten Derivaten **7-9** zwischen 44 und 45 ppm detektiert. Bei der Alkylierung der Säuregruppe wird eine geringe

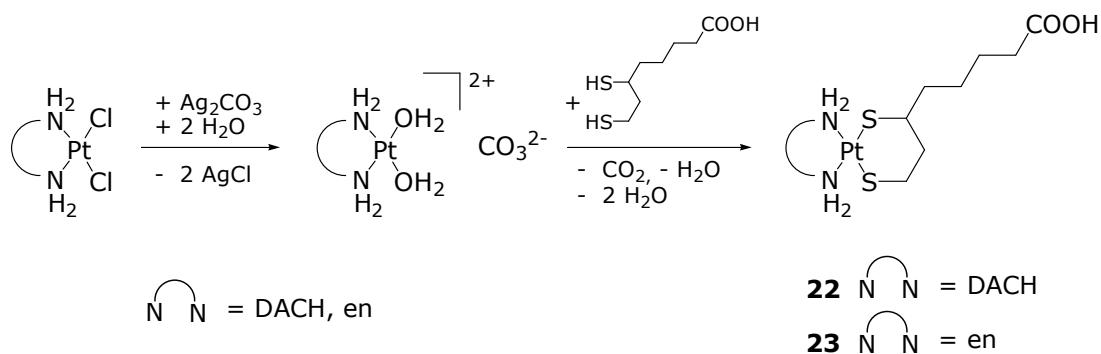
Hochfeldverschiebung des Resonanzsignals von etwa 7 ppm bei den tertiären Kohlenstoffatomen (C8) in den Verbindungen **7** und **8** beobachtet. Sowohl in den  $^1\text{H}$ - als auch im den  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren sind die Signale der Methyl- und der Ethylgruppen am Sauerstoffatom aufgrund der stärkeren Entschirmung des elektronegativeren Sauerstoffatoms zu tieferem Feld verschoben als die der Alkylgruppen am Schwefelatom.

Überdies wird aus dem zweidimensionalen  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum der Verbindung **6** ersichtlich, dass die zum asymmetrischen Kohlenstoffatom (C3) benachbarten Protonen (H2 und H4) diastereotop sind. Die Signale der beiden Wasserstoffatome an einem Kohlenstoffatom sind bis zu 0.16 ppm markant aufgespalten. In den Verbindungen **7-9** kann dies bei den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren nicht beobachtet werden.

## 2.2.2 Umsetzung der (*R/S*)- $\alpha$ -Dihydroliponsäure mit Diamin-Platin(II)-Komplexen

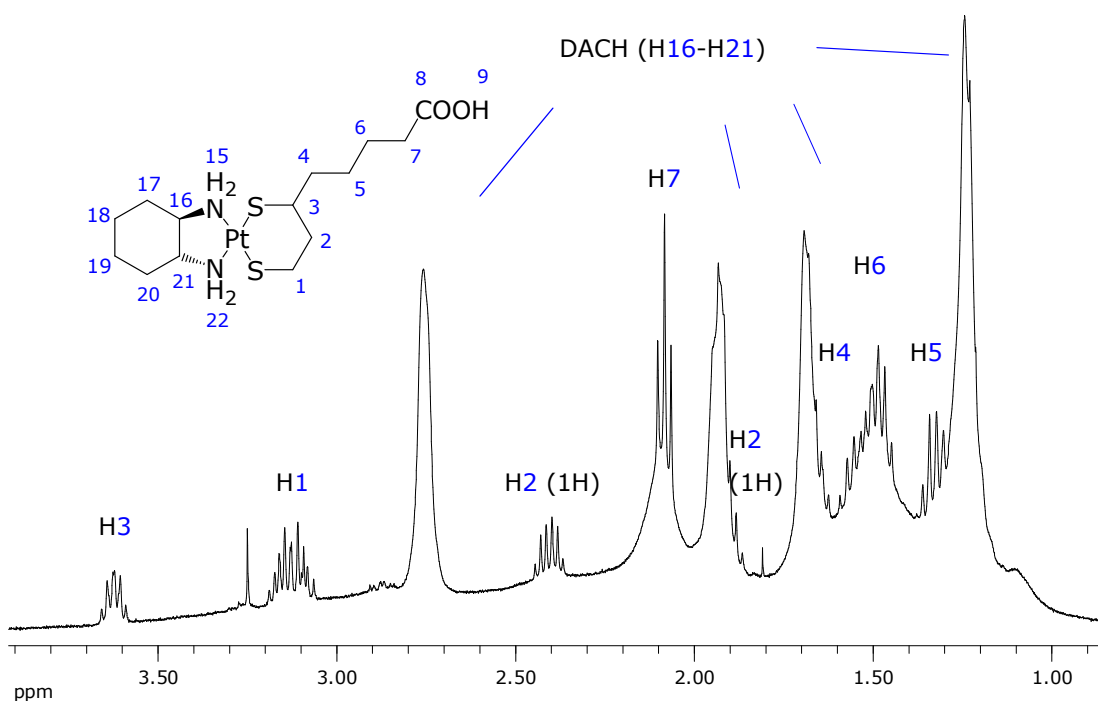
Die (*R/S*)- $\alpha$ -Dihydroliponsäure **6** wurde mit Diamin-Platin(II)-Komplexen umgesetzt. Als zweizählige Diaminliganden wurden *trans*-(1*R*,2*R*)-DACH und en verwendet. Die Synthese der Komplexe erfolgte aus den entsprechenden Diamin-Dichloro-Platin(II)-Edukten *cis*-[(*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)PtCl<sub>2</sub>] und *cis*-[(en)PtCl<sub>2</sub>], die nach Literaturvorschrift hergestellt werden.<sup>[78],[79],[80]</sup>

Durch Umsetzung der *cis*-[(*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)PtCl<sub>2</sub>] bzw. *cis*-[(en)PtCl<sub>2</sub>] mit Silbercarbonat in wässriger Lösung wurden die Chloro- durch Aqualiganden substituiert.<sup>[81]</sup> Die hergestellten Diaquakomplexe *cis*-[(*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)-Pt(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]CO<sub>3</sub> und *cis*-[(en)Pt(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]CO<sub>3</sub> sind weitaus reaktiver und können unmittelbar mit der (*R/S*)- $\alpha$ -Dihydroliponsäure **6** reagieren (Abbildung 22). Um die Löslichkeit der reduzierten Liponsäure **6** zu gewährleisten, wird diese zuvor in 10 ml Methanol gelöst. Nach 15 Stunden Rühren bei Raumtemperatur und Lichtausschluss wird die Lösung filtriert und Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Chloroform gewaschen, um unumgesetzte Liponsäure zu entfernen. Anschließend wird die wässrige Lösung lyophilisiert, wobei die Komplexe **10** und **11** in Form von gelbem Pulvern gewonnen werden können.

Abbildung 22: Synthese der Komplexe **10** und **11**

Die Charakterisierung der Komplexe **10** und **11** erwies sich als problematisch, da die Komplexe sowohl in polaren als auch in unpolaren Lösungsmitteln nahezu unlöslich sind.

Die Zusammensetzung der Komplexe **10** und **11** konnte über die Elementaranalyse und charakteristische funktionelle Gruppen mittels IR-Spektroskopie ermittelt werden. Für die Verbindung **10** konnte zudem ein  $^1\text{H}$ - und ein  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum angefertigt, während für den Komplex **11** aufgrund der geringen Löslichkeit nur ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in MeOD gemessen werden konnte.

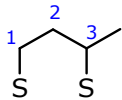
Abbildung 23:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Komplexes **10** in  $\text{D}_2\text{O}$



Die Interpretation des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums und die Zuordnung der Signale der Verbindung **10** erwiesen sich als schwierig, da sowohl zahlreiche Protonensignalen bei ähnlichen chemischen Verschiebungen auftreten als auch durch die Resonanzen der diastereotopen Wasserstoffatome im DACH-Liganden (H17-H20) sowie im Liponsäureligand (H2 und H4) überlagern (Abbildung 23). Dennoch konnte eine eindeutige Zuordnung durch korrelierte zweidimensionaler NMR-Spektroskopie erfolgen.

Im Gegensatz zu der eingesetzten (*R/S*)- $\alpha$ -Dihydroliponsäure **6** sind in  $\text{D}_2\text{O}$  und MeOD die Signale der benachbarten Protonen der koordinierenden Schwefelatome (H1-H3) im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum deutlich tieffeldverschoben (Tabelle 4). Indessen sind die Resonanzsignale von (H1-H3), unter Ausbildung eines Sechsrings bei der Koordination an das Platin(II)-Ion ähnlich oder nahezu identisch im Vergleich zu denen im 1,2-Dithiolanring der (*R/S*)- $\alpha$ -Liponsäure (**LA**).

Tabelle 4: Protonensignale H1-H3 in den Komplexen **10** und **11** im Vergleich zu denen (*R/S*)- $\alpha$ -Liponsäure (**LA**) und (*R/S*)- $\alpha$ -Dihydroliponsäure **6** im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in den Lösungsmitteln  $\text{D}_2\text{O}$  oder MeOD

LM	$\text{D}_2\text{O}$				MeOD		
	LA	<b>6</b>	<b>10</b>		LA	<b>6</b>	<b>11</b>
H1	3.13	2.56	3.13		3.13	2.67	3.13
H2	1.90	1.64	1.90		1.89	> 1.9	1.90
	2.40	1.81	2.41		2.46		2.41
H3	3.62	2.88	3.62		3.57	2.90	3.62

Des Weiteren wurden charakteristische Schwingungsbanden der Komplexe **10** und **11** in den IR-Spektren nachgewiesen. Die IR-Spektren der Komplexe **10** und **11** verfügen über eine breite Bande bei  $1630\text{ cm}^{-1}$ . Sie entstehen durch die Überlagerung der antisymmetrischen Valenzschwingung der Carbonylgruppe ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) mit der Deformationsschwingung der Aminfunktion ( $\delta_{\text{NH}_2}$ ). Die OH-Bande ( $\nu_{\text{OH}}$ ) wird bei  $3436\text{ cm}^{-1}$  detektiert, was auf eine Assoziation hinweist. Die Absorptionsbande der Valenzschwingungen der  $\text{NH}_2$ -Gruppe ( $\nu_{\text{NH}_2}$ ) wird bei  $3150\text{ cm}^{-1}$  beobachtet und sie ist damit gegenüber ungebundenen primären Aminen, die regulär in dem Bereich zwischen  $3500$  und  $3300\text{ cm}^{-1}$  absorbieren, zu kleineren Wellenzahlen verschoben.

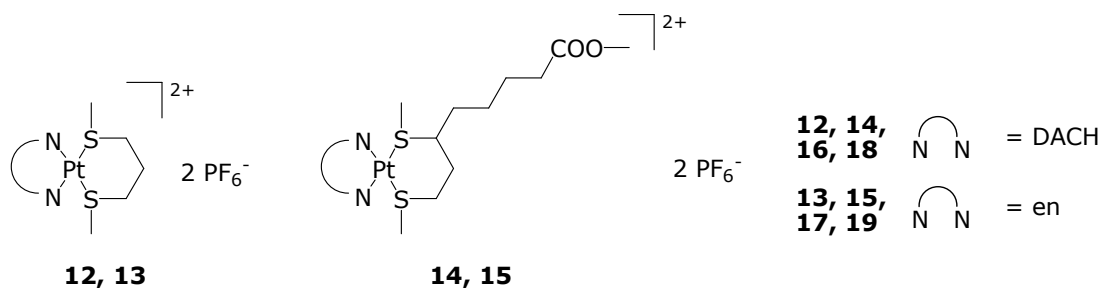
## 2.2.3 Koordination des 1,3-Bis(methylthio)propans **5** und der Dithioetherliponsäurederivate **7-9** an Diamin-Platin(II)-Komplexe

### 2.2.3.1 Synthese der Diamin-Dithioether-Platin(II)-Komplexe **12-19**

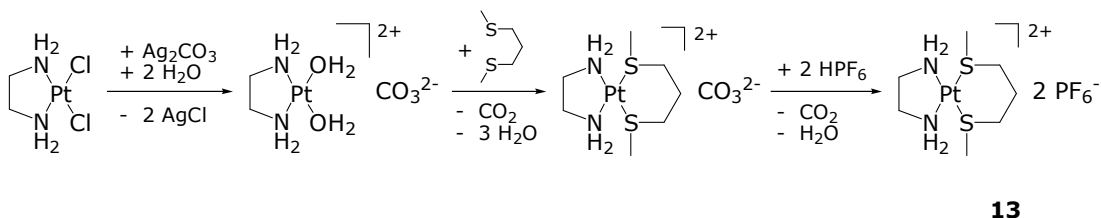
Die begrenzte Löslichkeit der Komplexe **10** und **11** limitiert vermutlich deren Anwendung als Antitumor-Therapeutika. Das Löslichkeitsvermögen in polaren Lösungsmitteln wie Wasser, DMSO bzw. Ethanol ist für den therapeutischen Einsatz unabdingbar, da sie in gelöster Form verabreicht werden.

Aufgrund dessen wurden Dithioether der Liponsäure mit dem Ziel eingesetzt, besser lösliche zweifach positiv geladene Komplexkationen zu erhalten. Neben der verbesserten Löslichkeit der kationischen Komplexe ist die Stärke der Platin-Schwefel-Bindung in Diamin-Dithioether-Platin(II)-Komplexen gegenüber denen der Dithiolatanionen herabgesetzt. Hiermit kommt der Dithioetherligand auch als potentieller Abgangsligand in Frage. Nach dem HSAB-Prinzip von Pearson<sup>[75]</sup> ist zu vermuten, dass die Stabilität der Diamin-Dithioether-Platin(II)-Komplexen gegenüber den „harten“ Sauerstoff im Oxalato-Liganden in Oxaliplatin ansteigt, so dass einerseits eine verminderte Anzahl von Nebenreaktionen *in vivo* stattfinden sowie andererseits auch der Transport des aktiven Diamin-Platin(II)-Komplex-Fragments zur DNA erleichtert ist.

Zunächst wurde ein einfacheres Modellsystem für die Optimierung der Synthese ausgewählt. Es wurde der Ligand 1,3-Bis(methylthio)propan **5** ausgewählt, da er bei Koordination der beiden Schwefelatome an das Platin(II)-Ion ebenfalls wie die Liponsäurederivate **7-9** einen Sechsring ausbildet. In den Komplexen **12** und **13** fehlt der lipophile Lipoylrest, die sowohl die Handhabbarkeit als auch die Charakterisierung erleichtern sollen. Durch die Koordination der Dithioether an Platin(II) sind verschiedene Diastereomere als Folge neu entstandener Stereozentren an den Schwefelatomen denkbar.

Abbildung 24: Kationische Komplexe **12-19**

In der Abbildung 25 ist die Synthese der Komplexe am Beispiel des (1,2-Diaminoethan)-(1,3-Bis(methylthio)-propan-*S,S*)platin(II) hexafluorophosphat **13** gezeigt. Als Ausgangskomplexe dienen ebenfalls *cis*-[(*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)PtCl<sub>2</sub>] und *cis*-[(en)PtCl<sub>2</sub>]. Sie werden wie in Kapitel 2.1.1 beschrieben mit Silbercarbonat umgesetzt, wobei die aktivierten Diamin-diaqua-Platin(II)-Komplexe *cis*-[(*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)Pt(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]CO<sub>3</sub> und *cis*-[(en)Pt(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]CO<sub>3</sub> entstehen. Die in Methanol gelösten Dithioether **5**, **7-9** werden ohne weitere Zusätze den aktivierten Komplexen hinzugefügt, und es wird 15 Stunden unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden Methanol und Wasser unter vermindertem Druck abdestilliert, und die gelben öligen Rohprodukte in wenig Wasser gelöst. Nach Zugabe von zwei Moläquivalenten an Hexafluorophosphorsäure wird das Wasser durch Lyophilisation entfernt und die gelben Feststoffe aus Ethanol und Pentan umkristallisiert. Als Nebenprodukte entstehen bei dieser Reaktion ausschließlich Kohlendioxid und Wasser.

Abbildung 25: Synthese der Diamin-Dithioether-Platin(II)-Komplexe am Beispiel des Komplexes **13**

Aufgrund der Anwesenheit weiterer Chiralitätszentren sind bei der Koordination der Dithioether **5** und **7-9** an das Platin(II)-Ion verschiedene Diastereomere möglich. Es entstehen zwei neue Stereozentren an den Schwefelatomen, die je nach Stellung der freien Elektronenpaare bzw. der Alkylgruppen verschiedene

Konfigurationen annehmen können. In der Abbildung 26 sind die drei möglichen Diastereomere des Komplexkations der Verbindung **12** dargestellt.

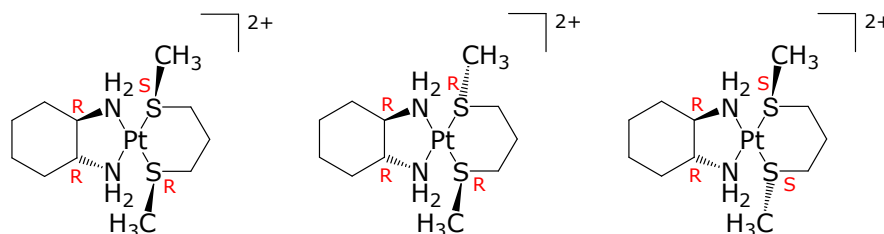


Abbildung 26: Mögliche Diastereomere von Verbindung **12**

Bei der Umsetzung der Liponsäurederivate **6-9** erhöht sich bei den Platin(II)-Komplexen **14-19** die Anzahl der möglichen Diastereomere auf acht, da die  $\alpha$ -Liponsäure an sich bereits ein stereogenes Zentrum enthält.

### 2.2.3.2 Charakterisierung der Diamin-Dithioether-Platin(II)-Komplexe **12-19**

Die Diamin-Dithioether-Platin(II)-Komplexe **12-19** werden als hellgelbe Pulver isoliert. Es wurde versucht, die Komplexe **12-19** analog zu den Aminosäurekomplexen **18-21** (Kapitel 2.2.1) als Hexafluorophosphate aus wässriger Lösung zu isolieren. Die geringen Ausbeuten (9-44 %) sind auf die Löslichkeitseigenschaften der Komplexe zurückzuführen. Die Komplexe, die sowohl hydro- wie auch lipophile Strukturelemente beinhalten, lösen sich einerseits gut in Wasser, DMSO und niederen Alkoholen und andererseits in anderen organischen Lösungsmitteln wie Chloroform, Aceton und Ethern.

Kristallisationsversuche aus verschiedenen Lösungsmitteln führten lediglich zu öligen Rückständen, bzw. die Komplexe fielen als amorphe Pulver aus. Röntgenfähige Kristalle konnten in keinem Fall erhalten werden.

Die positiven ESI-Massenspektren zeigen für alle Komplexe **12-19** die Molekülionen Peaks  $(M-H)^+$  mit ihrer charakteristischen Isotopenverteilung an. Die chemische Zusammensetzung der Modellverbindung **12** und des Komplexes **14** konnten zudem mittels Elementaranalyse bestimmt werden.

Im Gegensatz zu der Modellverbindung **12** ist der Komplex **13** mit dem en-Liganden schlechter löslich. Das ungünstige Lösungsverhalten des Komplexes

**13** äußert sich in der NMR-Spektroskopie, da die Spektren lediglich verbreiterte Signale sowohl in D<sub>2</sub>O, D<sub>6</sub>-DMSO als auch in MeOD zeigen. Lediglich ein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnte aufgenommen werden, wobei allerdings die Überlagerung der Signale keine eindeutige Zuordnung erlaubt. Die Existenz des Anions Hexafluorophosphat konnte im <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektrum sowie IR-spektroskopisch nachgewiesen werden.

Sowohl die <sup>1</sup>H-NMR- als auch die <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektren der Verbindungen **14-19** sind sehr kompliziert. Es findet eine starke Überlagerung der Signale statt und darüber hinaus können verschiedene Diastereomere entstehen, deren Signale in einem ähnlichen Bereich beobachtet werden. Einen Einblick liefert das <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektrum in Abbildung 27.

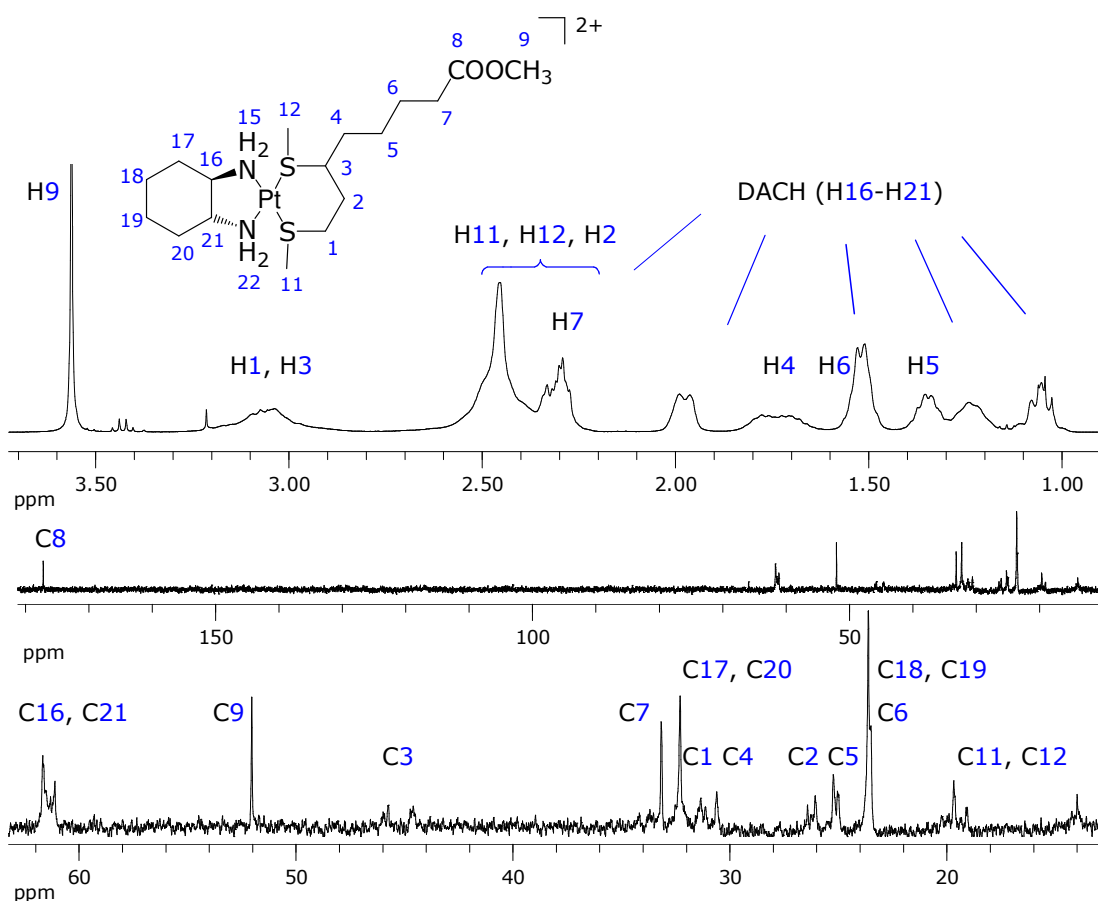


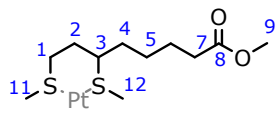
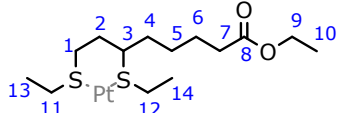
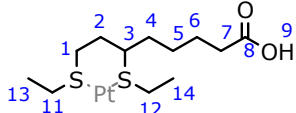
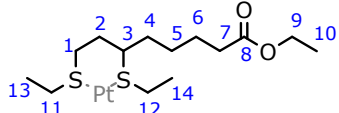
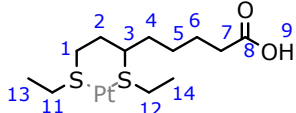
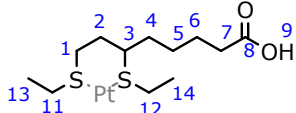
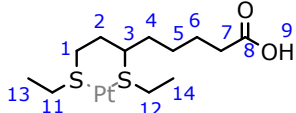
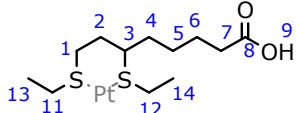
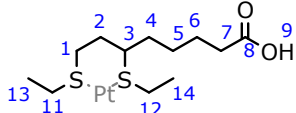
Abbildung 27: <sup>1</sup>H- (oben) und <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektrum (Mitte gesamtes und unten Auszug aus dem <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektrum) des Komplexes **14**

Die Zuordnung der Signale ist erschwert und nur mittels korrelierter zweidimensionaler NMR-Spektroskopie möglich. Wegen der Überlagerung kann bei vielen Signalen nur der ungefähre Bereich angegeben werden. Hinsichtlich der

acht Diastereomere, die für die Komplexe **14-19** denkbar sind, wurden nur die intensivsten Signale angegeben.

Im Vergleich zu den jeweiligen freien Liponsäurederivaten **7-9** äußert sich die Metallkoordination erwartungsgemäß in einer Tieffeldverschiebung der Signale der Ligandenprotonen in unmittelbarer Nähe zu den Koordinationszentren. Das betrifft die Wasserstoffatome im Sechsring (H1-H3), die Alkylgruppen benachbart zum Schwefel (H11, H12) und die Methylengruppen des Lipoylrestes (H4), die sich benachbart zum chiralen Kohlenstoffatom befinden (Tabelle 5). Die Signale der chemischen Verschiebungen der übrigen Ligandenatome werden dagegen durch die Metallkoordination nicht signifikant beeinflusst.

Tabelle 5: Ausgewählte chemische Verschiebungen der Dithioetherliganden in den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Verbindungen **14-19** im Vergleich zu den der freien Liponsäurederivate **7-9**

									
	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	<b>19</b>
<b>1</b>	2.61	3.06	2.74	2.65	2.70- 3.00	2.41- 3.00	2.63	2.76- 3.31	2.68- 3.20
<b>2</b>	1.77	2.34- 2.47	2.30- 2.55	1.76	2.21- 2.34	2.40	1.75	2.50	2.45
<b>3</b>	2.61	3.06	3.06	2.69	2.70- 3.00	3.14	2.68	2.76- 3.31	2.68- 3.20
<b>4</b>	1.53	1.74	1.73	1.53	1.85- 1.95	1.77	1.53	1.79	1.76
<b>11</b>	2.08	2.34- 2.47	2.30- 2.55	2.52	2.46- 2.52	2.41- 3.00	2.50	2.76- 3.31	2.68- 3.20
<b>12</b>	1.99	2.34- 2.47	2.30- 2.55	2.48	2.46- 2.52	2.41- 3.00	2.47	2.76- 3.31	2.68- 3.20
<b>13</b>				1.24	1.22	1.27	1.22	1.29	1.24
<b>14</b>				1.21	1.22	1.27	1.20	1.29	1.24

Im Gegensatz dazu und unter Beachtung der Größe der Skala des Spektrums im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum sind die Resonanzsignale der Kohlenstoffatome im Vergleich zu den der freien Liponsäurederivaten **7-9** geringer verschoben.

Bei den isolierten Komplexen **12-14** wurden IR-Spektren in KBr aufgenommen. Charakteristische funktionelle Gruppen sowie die Existenz des Gegenions Hexafluorophosphat konnten auf diese Weise nachgewiesen werden.

Tabelle 6: Ausgewählte Banden der Komplexe **12-14** in den IR-Spektren (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

	$\nu_{\text{OH}}$	$\nu_{\text{NH}_2}$	$\nu_{\text{Alkyl}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\delta_{\text{NH}_2}$	$\nu_{\text{PF}_6}$	$\nu_{\text{C-S}}$
<b>12</b>		3100	2937, 2863	-	1630	845, 559	740
<b>13</b>		3130	2925, 2849	-	1630	840, 560	741
<b>14</b>		3150	2941, 2866	1714	1630	847, 559	740

Wie die Massen- und NMR-spektroskopischen Untersuchungen zeigen, entstanden die Zielkomplexe **15-19**. Allerdings können die Komplexe **15-19** nur in Form von Produktgemischen isoliert werden. Weitere Umkristallisationsversuche bzw. Reinigungsschritte, die Komplexe säulenchromatographisch zu reinigen, blieben erfolglos. Daher ist davon auszugehen, dass sich die Komplexe in Lösung nicht sehr stabil verhalten. Vermutlich ist dies den nur mäßigen Donoreigenschaften der chelatartig gebundenen Dithioether an Diamin-Platin(II)-Komplexefragmente geschuldet.

## 2.2.4 Zusammenfassung der Liponsäurekomplexe 10-19

Die Komplexe **10** und **11** konnten in hohen Ausbeuten (70-77 %) isoliert werden, sind jedoch nach der Isolation nur sehr wenig in polaren Lösungsmitteln löslich. Hinsichtlich ihrer begrenzten Löslichkeit sind sie für die Verwendung in der Medizin ungeeignet.

Vor diesem Hintergrund wurden die Diamin-Dithioether-Platin(II)-Komplexe **12-19** hergestellt. Die Existenz der Metallkationen der Komplexe **12-19** konnte NMR- und massenspektroskopisch in Lösung nachgewiesen werden. Zudem wurden die Komplexe **12** und **14** mittels Elementaranalyse charakterisiert. Röntgenfähige Kristalle konnten bisher in keinem Fall erhalten werden.

Aufgrund der nur schwer reproduzierbaren Synthesen und der geringen Ausbeuten der Komplexe **12-19** wurden die Diamin-Dithioether-Platin(II)-Komplexe im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter verfolgt.

## 2.3 Kationische (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-dithioacrylsäureester-*O,S*) platin(II)-Komplexe **28-34**

Der Wirkstoff Oxaliplatin, auch unter den Namen Eloxatin<sup>®</sup> bekannt, stellt die dritte Generation platinhaltiger Chemotherapeutika dar. Wirkmechanismen des Therapeutikums haben gezeigt, dass sich (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-Platin(II) an die DNA binden kann. Die Verknüpfung dieses aktiven Komplexfragments (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-Platin(II) mit der Verbindungsklasse 3-Hydroxy-dithioacrylsäureester könnte bedeutendes Potential in der biologischen Aktivität mit sich bringen.

Die deprotonierten 3-Hydroxy-dithioacrylsäureester koordinieren dabei als zweizählige monoanionische Liganden über das Sauerstoff- und das Thiocarbonyl-Schwefelatom an das Metallion. Der in Oxaliplatin vorhandene *trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan (*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH) Ligand dient in den zu erzielenden Komplexen **28-34** zur koordinativen Absättigung des Platinzentrums.

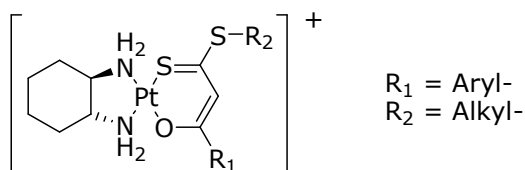


Abbildung 28: Vorstellen der (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-dithioacrylsäureester-*O,S*)-platin(II)-Kationen in **28-34**

Es entstehen positiv geladene (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-dithioacrylsäureester-*O,S*)-Platin(II)-Komplekxkationen, die in wässrigen bzw. polaren Lösungsmitteln relativ gut löslich sind. Die Komplexe **29-34** beinhalten für R<sub>1</sub> eine Pyridineinheit, die Bestandteil vieler Therapeutika ist.<sup>[101],[102],[103],[104],[105]</sup>

Aufgrund der erhöhten Stabilität der Komplexkationen gegenüber Oxaliplatin könnte der Transport des Kations durch die Zellmembran ohne Nebenreaktionen erleichtert werden und erst in der Zelle zu den wirksamen (*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)-Platin(II)-Komplexfragment und den entsprechenden 3-Hydroxy-dithioacrylsäureester dissoziieren. Dabei könnten auch die 3-Hydroxy-3-pyridyl-dithioacrylsäureester selbst ein hohes Potential für Antitumoraktivität besitzen.



## 2.3.1 3-Hydroxy-dithioacrylsäureester 20-26 und 3,3-Bis(methylthio)-1-(3-pyridyl)-prop-2-en-1-ons 27

### 2.3.1.1 Synthesen der 3-Hydroxy-dithioacrylsäureester 20-26 und 3,3-Bis(methylthio)-1-(3-pyridyl)-prop-2-en-1-ons 27

Die allgemeinen Synthesen der 3-Hydroxy-dithioacrylsäureester sind gut erforscht und wurden auch sehr ausführlich in unserer Arbeitsgruppe ergründet.<sup>[106],[107],[108],[109]</sup>

Die Verbindung 4-Methoxyphenyl-dithioacrylsäuremethylester **20** wurde von K. Schubert hergestellt<sup>[110]</sup> und diente als Modellverbindung für die Komplexierung der (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-3-pyridyl-dithioacrylsäureester-*O,S*)platin(II)-nitrat **29-34**.

Neuartige Verbindungen sind die pyridylsubstituierten 3-Hydroxy-dithioacrylsäureester **21-26** sowie 3-Bis(methylthio)-1-(3-pyridyl)-prop-2-en-1-on **27**. Eine pyridylsubstituierte Dithioacrylsäure 3-Hydroxy-dithioacrylsäure wurde in der Literatur bisher zwar erwähnt, jedoch fehlen jegliche Charakterisierungsnachweise dieser Verbindung.<sup>[111]</sup> K. Schubert berichtete von Isolierungsschwierigkeiten dieser Säure. Letztendlich stellte er das entsprechende Dianion **II** *in situ* her und setzte es mit zweiwertigen Übergangsmetallkomplexen um. Die Koordination an das Metallatom erfolgte über die beiden Schwefelatome unter Rückbildung der Keto-Struktur.<sup>[107]</sup>

In weiterführenden Arbeiten stand die Isolierung der 3-Hydroxy-dithioacrylsäureester **21-26** im Vordergrund, um die Koordination der Verbindungen über das Schwefel- und Sauerstoffatom zu gewährleisten. Die Isolation ist in diesem Fall unabdingbar, da in Konkurrenzreaktionen die Komplexe entstehen können, die über beide Schwefelatome an das Metallzentrum koordinieren.

Ausgangspunkt für die Synthese der Verbindungen **21-26** ist das pyridylsubstituierte Methylketon **I**, welches mit Schwefelkohlenstoff in trockenem Diethylether unter Verwendung der Base Kalium-*tert*-Butylat bei -70 °C deprotoniert wird. Unter Einsatz der starken, sterisch anspruchsvollen Base, konnten die Ausbeuten dieser Reaktion gegenüber nukleophileren Basen, wie beispielsweise Hydroxide, deutlich erhöht werden.<sup>[112],[113],[114],[115],[116]</sup>

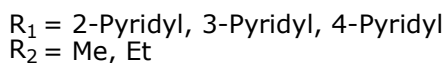
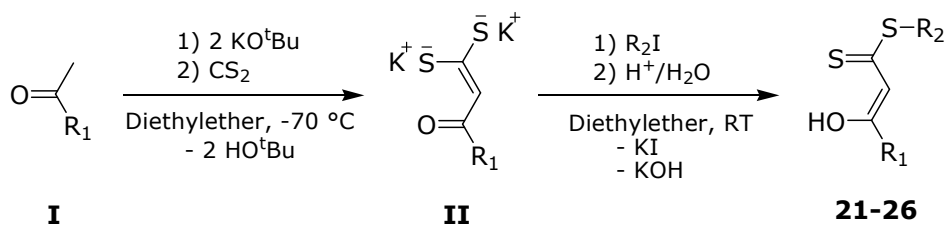


Abbildung 29: Allgemeine Synthese der pyridyl-substituierten Dithioacrylsäureester **21-26**

Im ersten Schritt der Reaktion wird das Methylketon **I** zum Monoanion deprotoniert und es folgt ein nukleophiler Angriff auf den Schwefelkohlenstoff. Um das 1,1-Ethendithiolat-Dianion **II** zu erzeugen, muss die Base mit zwei Moläquivalenten eingesetzt werden. Alkyliert wird das Dianion **II** mit dem entsprechenden Alkyljodid, welches im Unterschuss (0.95 Moläquivalente) und bei Raumtemperatur dem Reaktionsgemisch zugeführt wird. Unter Tautomerisierung der Keto- in die Enol-Form entstehen nach anschließender Protonierung mit 0.05 M wässriger Schwefelsäure die Liganden **21-26** (Abbildung 29).

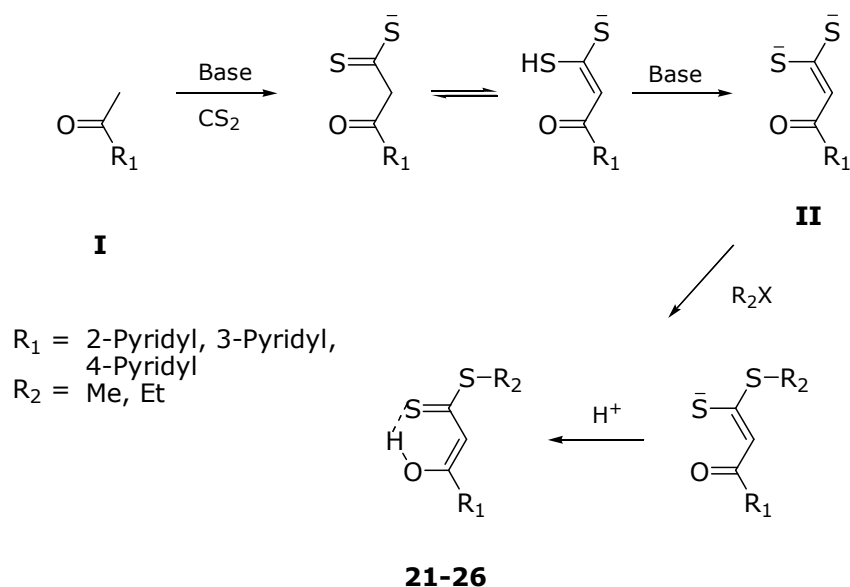


Abbildung 30: Mechanismus der Synthese der Liganden **21-26**<sup>[116],[117]</sup>

Die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen dem Proton der Hydroxylgruppe und dem Thiocarbonyl-Schwefelatom begünstigt diese Tautomerisierung.<sup>[116]</sup>

Bei Einhaltung der Stöchiometrie kann die Monoalkylierung aus dem Dianion **II** in höheren Ausbeuten erfolgen als aus dem weniger nukleophilen Monoanion.<sup>[117]</sup>

Nach der Protolyse mittels 0.05 M Schwefelsäure wird der unlösliche Feststoff abfiltriert und die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Um restliche Spuren von Wasser zu entfernen, wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck abdestilliert. Die Isolation der Verbindungen **21-27** erfolgt durch säulenchromatographische Reinigung mit den Eluenten Dichlormethan an Kieselgel. Lösungsmittelrückstände können durch Umkristallisation mit Dichlormethan und Pentan entfernt werden.

Die Isolierung der neuartigen Verbindungen 3-Hydroxy-3-pyridyl-dithioacrylsäureester **21-27** erfolgt im Gegensatz zu bekannten 3-Hydroxy-3-aryl-dithioacrylsäureester<sup>[110]</sup> auf diese Weise in geringen Ausbeuten.

Tabelle 7: Ausbeuten der Synthesen der Liganden **21-26**

	<i>ortho-</i>		<i>meta-</i>		<i>para-</i>	
	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>25</b>	<b>26</b>
<b>Ausbeuten</b>	16 %	22 %	28 %	30 %	7 %	12 %

Es ist davon auszugehen, dass dieser Aspekt der Pyridylfunktion zuzuschreiben ist. Der Stickstoff der Pyridylfunktion wird vermutlich durch die saure Aufarbeitung ebenfalls protoniert, so dass nach Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan ein beträchtlicher Anteil des Produkts in der wässrigen Phase verbleibt. Aufgrund dessen wurde nur eine 0.05 M Schwefelsäure verwendet, um die Konkurrenzreaktionen möglichst gering zu halten. Die saure Aufarbeitung ist jedoch nötig, um die Tautomerisierung zu garantieren.<sup>[116]</sup> Überdies bleibt zu vermuten, dass die geringen Ausbeuten auch auf die Verwendung der nur schwach sauren 0.05 M wässriger Schwefelsäure zurückzuführen ist. Üblicherweise wird hier eine 2 M Konzentration verwendet.<sup>[106],[108]</sup> Jedoch galt in diesem Fall, die Protonierung der Pyridylfunktion so gering wie möglich zu halten. Diesbezügliche weitere Reaktionsoptimierungen wurden nicht vorgenommen. Weiterhin ist die Menge des abfiltrierten unlöslichen Rests vor Durchführung der Extraktion je nach unterschiedlicher Substitution des Pyridyl-Liganden enorm unterschiedlich. So ist

beispielsweise der Rückstand der 3-Hydroxy-3-(3-pyridyl)-dithioacrylsäureester **23** und **24** verschwindend gering gegenüber den *para*-substituierten Verbindungen **25** und **26**. Versuche den Rückstand unter Erwärmung bzw. Extraktion in die organische Phase zu überführen, waren nicht erfolgreich. Bei Neutralisierung der wässrigen Phase konnte ein Übergang in die organische Phase verzeichnet werden. Jedoch handelte es sich hierbei nicht um die zu erzielenden 3-Hydroxy-3-pyridyl-dithioacrylsäureester **21-26**, sondern um die entsprechenden dialkylierten Produkte mit der Ketofunktion. Diese Nebenprodukte können aber durch Säulenchromatographie erfolgreich abgetrennt werden. Die Isolation und die Charakterisierung wurde in dem Fall des 3,3-Bis(thiomethyl)-1-(3-pyridyl)-prop-2-en-1-ons **27** vorgenommen. Weiterhin wurde beobachtet, dass mit zusätzlicher Verlängerung der Reaktionszeit von 15 Stunden die Bildung der dialkylierten Produkte überwiegt. Auffallend ist, dass die Ausbeuten der Ethylester **22**, **24** und **26** etwas höher sind als bei den entsprechenden Methylestern **21**, **23** und **25** (Tabelle 7). Hierbei ist anzunehmen, dass die Bildung der dimethylierten Nebenprodukte im Vergleich zu den diethylierten bevorzugt stattfindet. Die neuartigen Verbindungen 3-Hydroxy-3-pyridyl-dithioacrylsäureester **21-26** konnten auf diese Weise erstmals synthetisiert und isoliert werden.

### **2.3.1.2 Charakterisierung der 3-Hydroxy-dithioacrylsäureester 21-26 und 3,3-Bis(methylthio)-1-(3-pyridyl)-prop-2-en-1-ons 27**

Die Elementaranalysen der mittels Säulenchromatographie isolierten Verbindungen **21-26** sind in der Tabelle 8 wiedergegeben und weisen eine hohe Übereinstimmung mit den berechneten Werten auf. Lediglich der Ligand **25** weist Diskrepanzen auf, die vermutlich auf Lösungsanteile zurückzuführen sind. Multikern NMR-Spektroskopie indiziert, dass die Verbindung ebenfalls sauber ist.

Die *ortho*-substituierten Verbindungen sind farblich von den *meta*- und *para*-substituierten verschieden. Erstere sind nicht sehr stabil und werden an der Luft schwarz. Die Verbindungen wurden aufgrund ihrer Instabilität gleich unmittelbar nach ihrer Herstellung komplexiert.

Tabelle 8: Farbe und Elementaranalysen der pyridylsubstituierten Dithioacrylsäureester **21-26**

Verbindung	Farbe	C		H		N		S	
		ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
<b>21</b>	gelbgrün	51.16	51.14	4.29	4.28	6.63	6.62	30.35	30.41
<b>22</b>	gelbgrün	53.30	53.27	4.92	4.81	6.22	6.23	28.46	28.46
<b>23</b>	orange	51.16	51.37	4.29	4.28	6.63	6.60	30.35	30.32
<b>24</b>	orange	53.30	53.51	4.92	4.94	6.22	6.22	28.46	28.55
<b>25</b>	orange	51.16	51.99	4.29	4.23	6.63	5.97	30.35	27.89
<b>26</b>	orange	53.30	53.26	4.92	4.86	6.22	6.23	28.46	28.74

Neben dem typischen Substitutionsmuster des Pyridinrings unterscheiden sich die Verbindungen in den Resonanzsignalen der Methinfunktion (=CH-) im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. Dabei sind die Signale der *ortho*-substituierten Protonen gegenüber denen der *meta*- und *para*-derivatisierten Liganden um fast 1 ppm tieffeldverschoben. Ähnliche Verschiebungen beobachtete K. Schubert in den 3-Hydroxy-3-(2-pyridyl)-dithioacrylsäure-Metallkomplexen, wobei die Liganden über beide Schwefelatome an das Metallzentrum binden. Hier wird dieser Vorgang anhand einer Ausbildung einer intramolekularen Wechselwirkung des Methinprotons mit dem Stickstoff im Pyridinring vermutet.<sup>[107]</sup>

Das Signal der OH-Gruppe wird in deuteriertem Chloroform ( $\text{CDCl}_3$ ) bei 15 ppm angezeigt. Die ungewöhnlich starke Tieffeldverschiebung ist auf die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zum Thiocarbonylschwefelatom zurückzuführen.<sup>[106],[108]</sup>

Die  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren bestätigen die Enol-Form der Liganden. Die Signale der quartären Kohlenstoffatome der C-OH-Gruppe sind bei etwa 166 ppm und die des  $\text{CS}_2$ -Atoms bei ungefähr 219 ppm aufzufinden.<sup>[106]</sup>

Demgegenüber ist in dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des dialkylierten 3-Bis(methylthio)-1-(3-pyridyl)-prop-2-en-1-ons **27** kein Signal bei 15 ppm detektierbar, aber zwei Resonanzsignale werden bei 2.52 und 2.56 ppm angezeigt, die zwei Methylgruppen zugeordnet werden können. Die Methylgruppen sind leicht zu höherem Feld gegenüber der entsprechenden monoalkylierten Verbindung **23** (2.67 ppm) verschoben. Im Vergleich zu dem Thiocarbonyl-Kohlenstoffatom in **23** ist in dem  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **27** das Signal des quartären Dithioether-Kohlenstoffatoms bei 183.4 ppm um 34 ppm hochfeldverschoben. Zudem können zwei Methylsignale bei 15.1 und 17.4 ppm detektiert werden.

Die DEI-Massenspektren der Verbindungen **21-26** zeigen die Molekülionen  $M^+$  mit charakteristischen Fragmentpeaks an. In Kapitel 2.3.1.3 werden die Fragmentpeaks sowie Molpeaks tabellarisch (Tabelle 11) zusammengefasst sowie diskutiert. IR-spektroskopisch sind charakteristische Schwingungsbanden der Verbindungsklasse detektierbar. In Tabelle 9 ist eine Gegenüberstellung ausgewählter IR-Schwingungen zusammengefasst.

Tabelle 9: Ausgewählte Banden im IR-Spektrum der Verbindungen **21-26** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

	$\nu_{\text{OH}}$	$\nu_{\text{CH, Aromat}}$	$\nu_{\text{Alkyl}}$	$\nu_{\text{C=C, C=N, C-O}}$	$\delta_{\text{CH}_3}$	$\nu_{\text{C=S}}$	$\nu_{\text{C-S}}$
<b>21</b>	3437	3059	2914, 2850	1597, 1576, 1560	1472	1225	761
<b>22</b>	3432	3057	2970, 2927, 2870	1598, 1576, 1560	1471	1225	771
<b>23</b>	3437	3056	2923, 2853	1592, 1561	1476	1227	767
<b>24</b>	3436	3056	2967, 2926, 2870	1592, 1560	1476	1225	775
<b>25</b>	3431	3035	2923, 2854	1584, 1549	1473	1218	752
<b>26</b>	3432	3038	2965, 2926, 2869	1579, 1547	1473	1249	759

### 2.3.1.3 Mögliche Umlagerung der *ortho*-substituierten Liganden **21** und **22** in DMSO gestützt auf NMR-spektroskopische Untersuchungen

Obwohl sich die 3-Hydroxy-3-pyridyl-dithioacrylsäureester neben den Methyl- bzw. Ethyl-Gruppen sich lediglich in der Pyridylsubstitution unterscheiden, traten signifikante Unterschiede bei der Synthese wie auch in der Stabilität der Verbindungen auf. Dabei unterscheiden sich die *ortho*- von den *meta*- bzw. *para*-substituierten Pyridinringen. Sie weisen farbliche Veränderungen auf und sind in polaren Lösungsmitteln nicht stabil. Aus diesem Grund wurden die Verbindungen **21** und **22** für die Komplexbildung direkt nach ihrer Herstellung weiter umgesetzt.

An der Luft sowie in Lösung werden die Verbindungen **21** und **22** schwarz. Dennoch sind auch nach dreitägiger Aufbewahrung im Lösungsmittel  $\text{CDCl}_3$  keine Veränderungen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum beobachtbar. Versuche, die NMR-Spektren in deuteriertem DMSO ( $\text{D}_6$ -DMSO) durchzuführen, zeigten jedoch nach einer Stunde gravierende Veränderungen der Verbindungen **21** und **22** im  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum. Demgegenüber verhalten sich die *meta*- und *ortho*-substituierten Liganden **23-26** in  $\text{D}_6$ -DMSO stabil. Hier kann lediglich wegen eines schnellen Protonenaustausches mit Deuterium das OH-Signal bei 15 ppm nicht mehr detektiert werden.

Bis auf das Protonensignal der OH-Gruppe, welches auch in den Verbindungen **21** und **22** nicht mehr detektiert wird, bleibt die Anzahl der Wasserstoff- sowie der Kohlenstoffatome in D<sub>6</sub>-DMSO erhalten. Die chemische Umgebung der Protonen ändert sich im Vergleich zu den Kohlenstoffatomen nur geringfügig. Hierbei sind fast alle Signale stark hochfeldverschoben. Das Resonanzsignal mit der chemischen Verschiebung bei 134 ppm stellt das höchst tieffeldverschobene Signal dar. Somit ist eine Umlagerung zu einem Keton ausgeschlossen, da es bei tieferem Feld detektiert werden müsste. Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektren sind im Anhang abgebildet.

Schließlich führen Auswertungen von zweidimensionalen NMR-Messungen und Spektrenkalkulationen zu zwei möglichen Umlagerungsprodukten **I** und **II**, wobei **I** ein Pyridothiazin- und **II** ein Indolizin-Derivat darstellen.

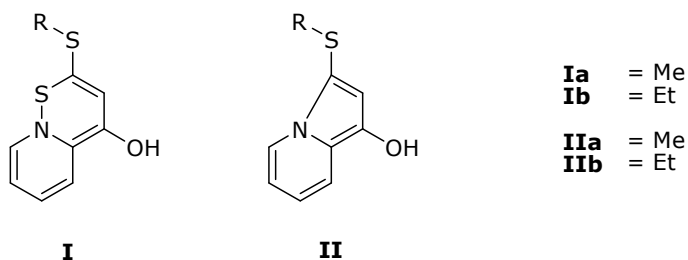
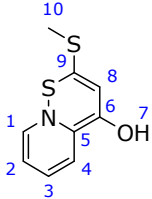
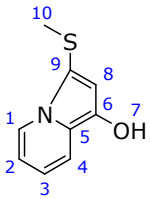
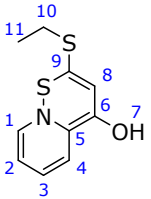
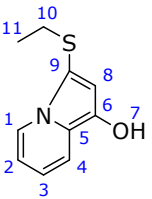


Abbildung 31: Struktur der Pyridothiazin- **I** und Indolizin-Derivaten **II**

Tabelle 10 gibt die kalkulierten sowie experimentell bestimmten chemischen Verschiebungen der Verbindung **I** und **II** vergleichend an. Die Produkte, die aus den charakterisierten Verbindungen **21** und **22** in DMSO umlagern, wurden dabei als **21a** bzw. **22a** bezeichnet.

Tabelle 10: Signale aus den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren der umgelagerten Produkte **21a** und **22a** in  $\text{D}_6$ -DMSO im Vergleich mit den kalkulierten Verbindungen **Ia**, **IIa**, **Ib** und **IIb** in ppm<sup>[118]</sup>

												
	<b>Ia</b>		<b>IIa</b>				<b>Ib</b>		<b>IIb</b>			
	<b>ber. Ia</b>		<b>ber. IIa</b>		<b>exp. 21a</b>		<b>exp. 22a</b>		<b>Ber. Ib</b>		<b>ber. IIb</b>	
	$^1\text{H}$ -	$^{13}\text{C}$ -	$^1\text{H}$ -	$^{13}\text{C}$ -	$^1\text{H}$ -	$^{13}\text{C}$ -	$^1\text{H}$ -	$^{13}\text{C}$ -	$^1\text{H}$ -	$^{13}\text{C}$ -	$^1\text{H}$ -	$^{13}\text{C}$ -
	<b>NMR</b>		<b>NMR</b>		<b>NMR</b>		<b>NMR</b>		<b>NMR</b>		<b>NMR</b>	
	<b>[ppm]</b>		<b>[ppm]</b>		<b>[ppm]</b>		<b>[ppm]</b>		<b>[ppm]</b>		<b>[ppm]</b>	
<b>1</b>	6.37	126.7	7.8	124.6	8.12	122.1	8.18	122.2	6.37	126.7	7.8	124.6
<b>2</b>	5.50	107.5	6.3	112.6	6.50	110.5	6.49	110.4	5.50	107.5	6.3	112.6
<b>3</b>	6.44	126.0	6.5	117.2	6.50	114.0	6.49	114.1	6.44	126.0	6.5	117.2
<b>4</b>	6.44	122.5	7.3	119.8	7.34	116.8	7.34	116.7	6.44	122.5	7.3	119.8
<b>5</b>		105.0		133		133.9		134.0		105.0		133
<b>6</b>		152.6		100		107.4		105.4		152.6		100
<b>7</b>	15.0		5.0						15.0		5.0	
<b>8</b>	5.95	119	6.8	114	6.46	109.0	6.47	110.4	5.95	119	6.8	114
<b>9</b>		135		113		121.7		122.1		135		113
<b>10</b>	2.25	17.8	2.47	16.0	2.12	18.7	2.58	29.2	2.91	28.1	2.97	30.5
<b>11</b>							1.04	14.7	1.31	14.5	1.22	14.4

Aus der Tabelle 10 wird ersichtlich, dass die berechneten Werte des Indolizin-Derivats **II** besser mit den experimentell bestimmten übereinstimmen. Trotzdem stellen die berechneten chemischen Verschiebungen nur Richtwerte dar. Die Verbindungen **I** und **II** sind nicht bekannt, so dass hier keine Vergleiche erfolgen können. Eine Isolierung aus einer DMSO-Lösung wurde versucht, brachte aber vorerst keine weiteren Erkenntnisse.

In Abbildung 32 ist ein möglicher Mechanismus für die Umlagerung der Produkte **I** und **II** vorgeschlagen.



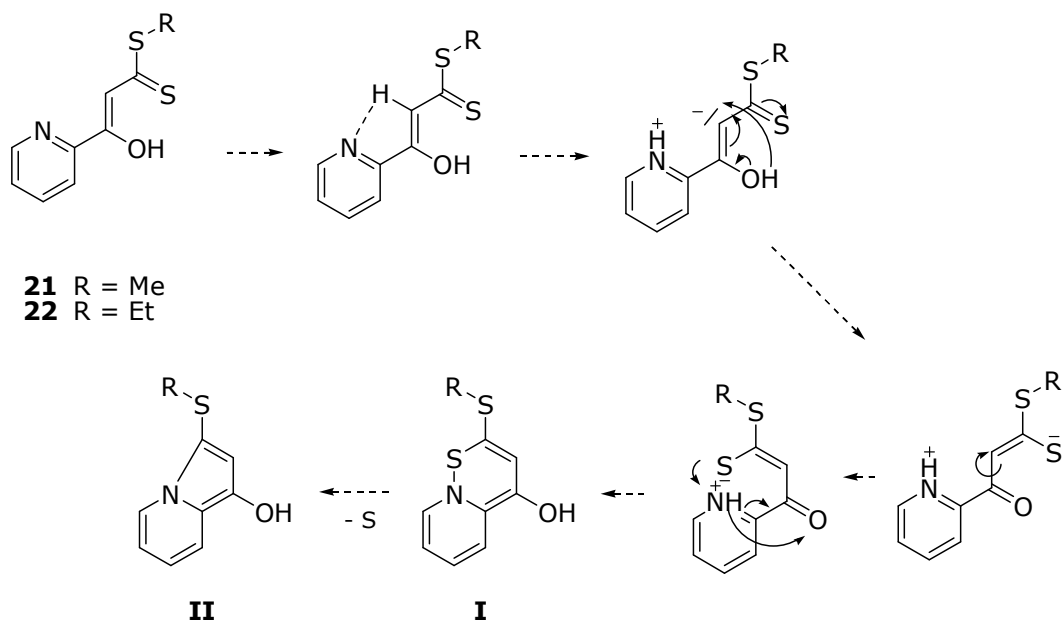


Abbildung 32: Möglicher Mechanismus für die Umwandlung der Liganden **21** und **22** in  $D_6$ -DMSO

Diese Umlagerung ist nur bei den Verbindungen **21** und **22** beobachtbar, was Grund zu der Annahme gibt, dass der *ortho*-ständige Stickstoff in den Mechanismus involviert ist. Eine verstärkte Wechselwirkung des Protons der Methinfunktion mit dem Stickstoff im Pyridinring könnte die Tieffeldverschiebung im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum hervorrufen.<sup>[107]</sup> Das polare Lösungsmittel DMSO unterstützt die Bildung des Pyridinsalzes, welches sich durch Abspaltung des Methinprotons unter Anlagerung an den Stickstoff bildet. Die negative Ladung entsteht intermediär am Thiocarbonylschwefelatom unter Ausbildung einer Ketofunktion. Durch Wanderung des Protons vom Stickstoff zum Sauerstoff bildet sich hierbei die Enolat-Form zurück und es entsteht das Pyridothiazin-Derivat **I**. Das berechnete  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum dieser Verbindung weist jedoch ein Signal des quartären Kohlenstoffatoms der Hydroxylgruppe (C6) bei 153 ppm auf (siehe Tabelle 10). Gefunden wurde das Signal dieses Kohlenstoffatom allerdings bei etwa 106 ppm. Aufgrund einer nicht sehr stabilen Stickstoff-Schwefel-Bindung ist zu vermuten, dass sich der stabilere Fünfring **II** ausbildet, wobei sich ein Schwefelatom unter Oxidation zum elementaren Schwefel von der Verbindung abspaltet.

Ein Massenspektrum des umgelagerten Produktes **22a** wurde angefertigt. Das Signal  $m/z = 225$ , welcher dem Molekülpeak der Verbindung **22** sowie des Pyridothiazin-Derivats **Ib** zugeordnet werden kann, weist eine Intensität von 3 % auf. Aufgrund der sehr empfindlichen Nachweisgrenze in der Massenspektroskopie könnte der Peak auch von dem ursprünglichen Liganden **22** stammen. Vielmehr indiziert das Auftreten des Basispeaks bei  $m/z = 132$  ( $\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}^+$ ), der nicht in **22** detektiert werden konnte, sowie die Zunahme der

Intensität des Peaks bei  $m/z = 193$  ( $C_{10}H_{11}NOS^+$ ), dass die Umlagerung zum Indazolin-Derivat **I** erfolgte. In der Tabelle 11 sind die Molekül- bzw. Fragmentpeaks mit ihren Intensitäten gegenübergestellt. Der Peak bei  $m/z = 193$  ( $C_{10}H_{11}NOS^+$ ), welcher mit einer Intensität von 23 % auftritt, entspricht der Molaren Masse des Indolizin-Derivats **Ib**.

Tabelle 11: Massenspektrometrischer Nachweis der Mol- und wichtiger Fragmentpeaks im DEI-Modus der Liganden in Abhängigkeit ihrer Häufigkeit

	Methyl-substituiert			Ethyl-substituiert				
	<b>21</b>	<b>23</b>	<b>25</b>	<b>22</b>	<b>22a</b>	<b>24</b>	<b>26</b>	
$C_9H_9NOS_2^+$ ( $M^+$ ) [%]	100	100	93	$C_{10}H_{11}NOS_2^+$ ( $M^+$ ) [%]	55	3	80	45
$C_9H_9NOS^+$ [%]	5	1	2	$C_{10}H_{11}NOS^+$ [%]	13	23	22	18
$C_8H_6NOS^+$ [%]	67	82	100	$C_8H_6NOS^+$ [%]	100	52	99	100
$C_8H_6NO^+$ [%]	0	0	0	$C_8H_6NO^+$ [%]	0	100	0	0
$C_6H_5NO^+$ [%]	70	62	35	$C_6H_5NO^+$ [%]	48	42	100	32
$C_5H_4N^+$ [%]	67	60	34	$C_5H_4N^+$ [%]	98	59	90	37

## 2.3.2 (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-dithioacrylsäureester-*O,S*)platin(II)-Komplexe 28-34

### 2.3.2.1 Synthese der kationischen (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-dithioacrylsäureester-*O,S*) platin(II)-Komplexe 28-34

Die 3-Hydroxy-dithioacrylsäureester können zu den kationischen (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-dithioacrylsäureester-*O,S*)platin(II) Komplexen **28-34** unter Verwendung des Ausgangskomplexes *cis*-[(*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)PtCl<sub>2</sub>] umgesetzt werden. Dabei wurde der Ausgangskomplex im leichten Unterschuss (0.97 Moläquivalente) mit Silbernitrat oder Silbercarbonat aktiviert und in die reaktive Spezies *cis*-[(*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)Pt(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]CO<sub>3</sub> überführt.<sup>[78],[79],[80]</sup> Nach der Aktivierung und dem Abfiltrieren des ausgefallenen Silberchlorids wurden die in Aceton gelösten Verbindungen **21-26** (0.96 Moläquivalente) zu der wässrigen Lösung des Komplexes hinzugefügt und 15 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gerührt. Die Hydroxylgruppe wird deprotoniert und die leicht abspaltbaren Aqualiganden werden durch die deprotonierten Verbindungen **21-26** substituiert, indem das Sauerstoff- und das Thiocarbonyl-Schwefelatom an das

Platin(II)-Ion koordinieren. Nach Beendigung der Reaktion wird das Aceton unter vermindertem Druck abdestilliert und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, um eventuell unumgesetzte Verbindungen in die organische Phase zu überführen. Die Komplexe **28-34** verbleiben in der wässrigen Lösung. Nach Entfernen des Wassers werden die Rohprodukte säulenchromatographisch gereinigt.

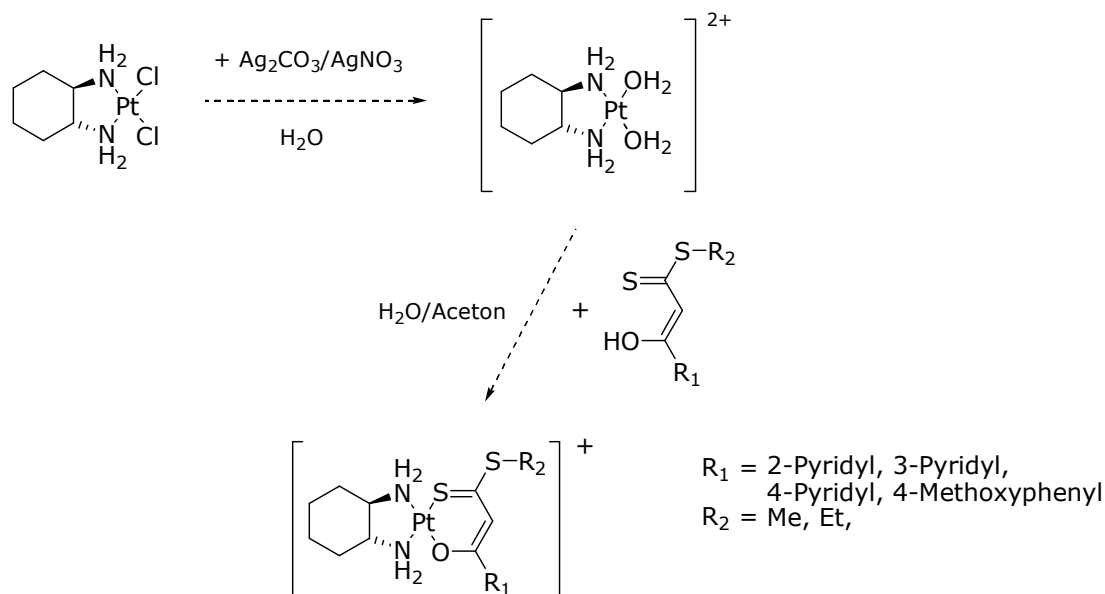


Abbildung 33: Allgemeine Übersicht zur Synthese der Kationen der Komplexe **28-34**

Für die Optimierung der Synthese wurde die Verbindung 3-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)dithioacrylsäuremethylester **20** verwendet. Um den Komplex **28** zu isolieren, ist die säulenchromatographische Reinigung nötig. Umkristallisation beziehungsweise Ausfällen des Kations mit großen Anionen führte lediglich zu Komplexgemischen. Schließlich konnte das Komplexkation in **28** nach der chromatographischen Reinigung an Aluminiumoxid mit dem Eluenten Methanol und anschließender Umkristallisation mit Ethanol und n-Pentan NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Problematischer ist die Frage des Gegenions nach dieser Aufarbeitungsmethode. Hierbei sind verschiedene Möglichkeiten denkbar: das ursprünglich eingesetzte Carbonat-, Methanolat-, Ethanolat- oder das Hydroxidion.

Die Koordination der pyridyl-substituierten 3-Hydroxy-dithioacrylsäureester **21-26** an Diamin-Platin(II)-Komplexe erfolgt auf die gleiche Weise. Lediglich die

säulenchromatographische Reinigung findet hier an Kieselgel mit den Eluenten Ethanol/Dichlormethan statt.

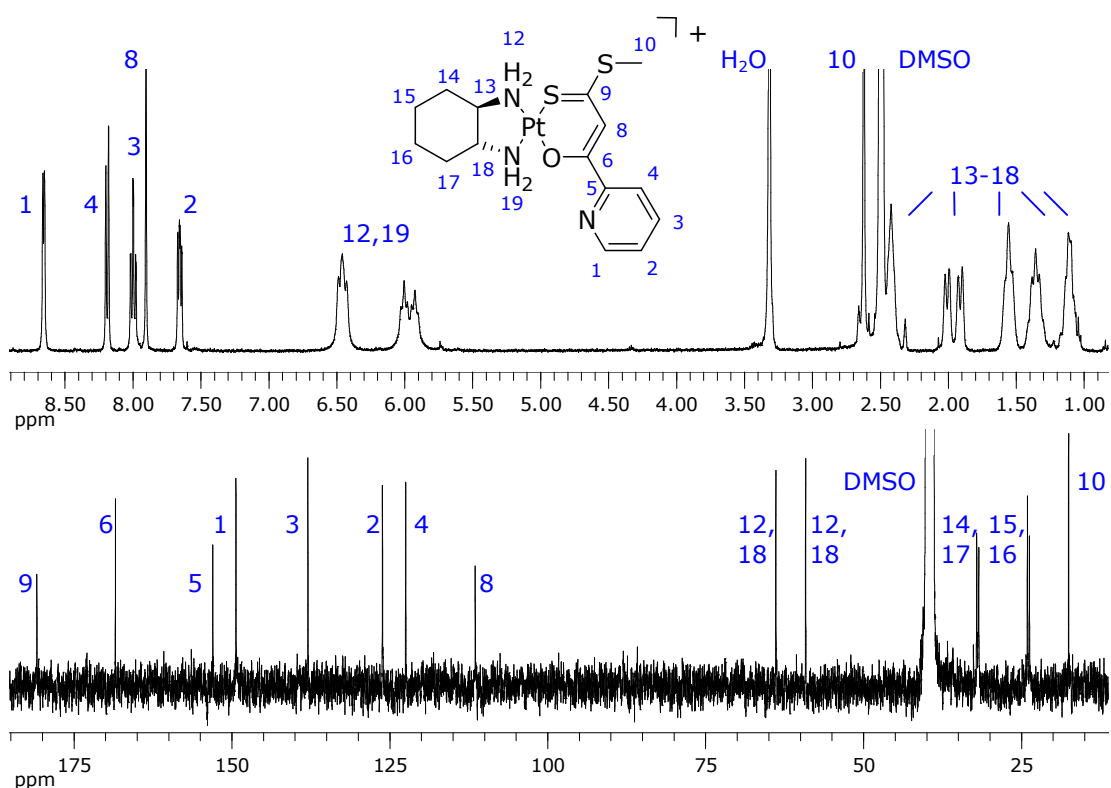
### 2.3.2.2 Charakterisierung der kationischen (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-dithioacrylsäureester-*O,S*)-platin(II)-Komplexe **28-34**

Die nach der säulenchromatographischen Reinigung isolierten Komplexe **28-34** sind als Feststoffe sowie in Lösung stabil. Sie sind in polaren Lösungsmitteln wie Wasser, Methanol, Ethanol und DMSO gut löslich und nahezu unlöslich in chlorierten organischen Lösungsmitteln wie Dichlormethan und Chloroform. Selbst bei den *ortho*-substituierten Komplexen **29** und **30** sind keine Umlagerungsprodukte nach längerer Aufbewahrung in DMSO beobachtbar.

Bedauerlicherweise konnten bisher keine korrekten Elementaranalysen der Verbindungen **29-34** bis jetzt erhalten werden. Vermutlich sind hier anorganische Verunreinigungen bzw. Wasser noch enthalten. Kristallisationsversuche sowie Ausfällen mit großen Anionen erfolgte an dieser Stelle nicht mehr. Die Zusammensetzung des Komplexes **28** konnte elementaranalytisch bestimmt werden.

Da auch Kristallisationsversuche erfolglos blieben, wurde die Existenz der Kationen mit hochauflösender Massenspektrometrie bestätigt. Die experimentell bestimmten Isotopenverteilungen stimmen mit den berechneten überein.

Die NMR-spektroskopischen Daten unterstützen die Annahme, dass die kationischen Komplexen **28-34** entstanden sind. In Abbildung 34 ist das  $^1\text{H}$ - sowie  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **29** abgebildet.

Abbildung 34:  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **29** in  $\text{D}_6$ -DMSO

Die diastereotopen Wasserstoffatome des *trans*-(1*R*,2*R*)-DACH-Liganden zeigen ein typisches Aufspaltungsmuster im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum. Auch im  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum sind sechs verschiedene Kohlenstoffatome des *trans*-(1*R*,2*R*)-DACH-Liganden sichtbar, die sich durch die unterschiedlichen Einflüsse von Schwefel und Sauerstoff leicht voneinander unterscheiden. Die Koordination der deprotonierten Verbindungen **21-26** an das Platin(II)-Ion äußert sich erwartungsgemäß durch die Verschiebung der Signale der Atome des neu gebildeten Sechsrings sowohl im  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum. Durch eine Absenkung der Elektronendichte verschiebt sich das quartäre Thiocarbonyl-Kohlenstoffatom im  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum fast nahezu 40 ppm zu hohem Feld. Das Kohlenstoffatom der Methingruppe und das zum Sauerstoff benachbarte quartäre Kohlenstoffatom hingegen sind nur gering tieffeldverschoben. Analog zu den Verbindungen **21** und **22** ist das Proton der Methingruppe bei den *ortho*-pyridylsubstituierten Komplexen **29** und **30** im Gegensatz zu den *meta*- und *para*-pyridylsubstituierten Komplexen **31-34** stärker ins tiefere Feld verschoben.

In der Tabelle 12 sind die charakteristischen Schwingungsbanden der Komplexe **28-34** aus den IR-Spektren gegenübergestellt.

Die Schwingungsbanden des aromatischen Pyridinrings sowie der C-O-Funktion ( $\nu_{C=C,C=N,C-O}$ ) sind in den Komplexen weniger intensiv als bei den protonierten Verbindungen **21-26**. In den Komplexen **28**, **33** und **34** ist  $\nu_{C=C,C=N,C-O}$  nicht eindeutig zuordenbar und vermutlich durch andere Banden überlagert. Dies gilt insbesondere für die breiten Deformationsschwingungen der Amin-Funktionen. Deutlich indessen ist das Auftreten der intensiven Schwingungsbanden der Gegenionen Nitrat sowie Carbonat.

Tabelle 12: Ausgewählte Banden im IR-Spektrum der Komplexe **28-34** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

	$\nu_{\text{NH}_2}$	$\nu_{\text{CH, Aromat}}$	$\nu_{\text{Alkyl}}$	$\delta_{\text{NH}_2}$	$\nu_{C=C,C=N,C-O}$	$\delta_{\text{CH}_3}$	$\nu_{\text{NO}_3}$	$\nu_{\text{CO}_3}$	$\nu_{C=S}$	$\nu_{C-S}$
<b>28</b>	3215	3060	2934, 2862	1630		1466		1458	1226	796
<b>29</b>	3190	3051	2937, 2861	1630	1584	1484	1384		1226	795
<b>30</b>	3190	3052	2935, 2862	1630	1583	1484	1384		1230	795
<b>31</b>	3200	3056	2937, 2860	1630	1586	1457	1384		1230	793
<b>32</b>	3200	3060	2935, 2866	1630	1585	1453	1384		1241	796
<b>33</b>	3215	3064	2937, 2861	1630		1467	1384		1226	796
<b>34</b>	3215	3060	2934, 2862	1630		1466	1384		1226	796

### 2.3.3 Zusammenfassung

Die (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-dithioacrylsäureester-*O,S*)-platin(II) Komplexe **28-34** könnten potentielle Kandidaten für die Entwicklung neuartiger Substanzen für die Krebstherapie darstellen. Die Komplexe **29-34** beinhalten eine Pyridinfunktion, die bereits in vielen Medikamenten vertreten ist.<sup>[101],[102],[103],[104],[105]</sup> Nach dem HSAB-Prinzip<sup>[75],[119]</sup> ist davon auszugehen, dass die deprotonierten Verbindungen **20-26** stärker als der Oxalatoligand in Oxaliplatin an das Platinion gebunden sind. Somit sind die Komplexe **28-34** stabiler als Oxaliplatin und der Transport in die Zelle wird möglicherweise erleichtert. Zudem könnten die Komplexe aufgrund der erhöhten Stabilität erst in der Zelle in das wirksame *trans*-(1*R*,2*R*)-DACH-Platin(II)-Komplexfragment und die Verbindungen **21-26** hydrolysieren. So könnten ungewünschte Nebenreaktionen des effektiven Komplexfragmentes unterbunden werden. Die 3-Hydroxy-3-pyridyl-dithioacrylsäureester haben gezeigt, dass sie hinsichtlich ihres verschiedenen Substitutionsmusters im Pyridinring unterschiedliche Reaktionen eingehen können. So könnten sie beispielsweise auch verschiedene Wechselwirkungen mit Biomolekülen eingehen. Natürlich müssen zunächst auch

die Liganden auf mögliche Zytotoxizität sowie Antitumoraktivität untersucht werden.

Zusammenfassend lässt sich unterstreichen, dass die neuartigen *O,S*-Chelatliganden **21-26** erstmals in hoher Reinheit isoliert werden konnten. Die Komplexe **29-34** konnten ebenfalls erfolgreich synthetisiert werden. Die Existenz der kationischen Metallkomplexe wurde durch hochauflösende Massen- und NMR-Spektroskopie bestätigt. Der Komplex **28** wurde zudem mittels Elementaranalyse charakterisiert.

Leider konnten bis dato die kationischen Komplexe **29-34** mit ihren Gegenionen noch nicht elementaranalytisch isoliert werden. Das Vorhandensein des Nitrat- beziehungsweise des Carbonat-Anions konnte infrarotspektroskopisch durch die intensiven Banden erfasst werden. Weitere Versuche hierzu sind im Gange.

## 2.4 Bisphosphin-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe 41-57

An der Herstellung von Dithiolato-Platin(II)-Komplexen besteht reges Interesse, da diese zum Beispiel bemerkenswerte photophysikalische Eigenschaften aufweisen.<sup>[120],[121],[122],[123],[124]</sup> Dazu sind sie bedeutend stabiler als entsprechende Komplexe mit einzähnigen Thiolaten. Bisher wenig Beachtung fanden diese Komplexe hinsichtlich ihrer möglichen Zytotoxizität. Im Rahmen dieser Arbeit widmete ich mich der Synthese vor allem von Bisphosphin-Platin(II)-Komplexen mit funktionalisierten Dithiolatoliganden, die auch auf ihre biologischen Eigenschaften getestet werden sollten. In diesem Zusammenhang soll darauf hingewiesen werden, dass auch zweizählige Phosphine wie zum Beispiel das 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan (dppe) sowohl *in vitro* als auch *in vivo* eine sehr hohe Zytotoxizität zeigt.<sup>[125],[126],[127]</sup>

Die stabilen Bisphosphin-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe<sup>[128]</sup> lassen sich des <sup>31</sup>P-Isotops wegen das zu 100 % einen Kernspin  $I = \frac{1}{2}$  besitzt, sehr gut NMR-spektroskopisch untersuchen.

In dieser Arbeit wählte ich das einzählige Triphenylphosphin, die zweizähligen Liganden 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan (dppe), 1,2-Bis(diphenylphosphino)methan (dppm) sowie das wasserlösliche 1,3,5-Triazaphosphaadamantan (PTA, 1,3,5-Triazaphosphatricyclo[3.3.1.1]decan).

Kürzlich wurde von Dyson *et al.* eine Reihe von Ruthenium-Komplexen hergestellt, die den Liganden PTA enthalten. Diese Komplexe haben gezeigt, dass sie sowohl *in vitro* als auch *in vivo* über eine sehr hohe Antitumoraktivität verfügen.<sup>[129]</sup> Der bekannteste Vertreter der sogenannten RAPTA-Komplexe (Ruthenium(II) Arene PTA) ist RAPTA-C [ $(\eta^6\text{-}p\text{-Cymen})\text{Ru(II)Cl}_2(\text{PTA})$ ].

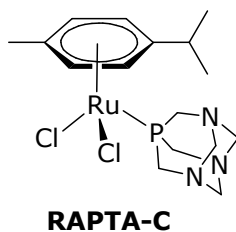


Abbildung 35: Struktur von RAPTA-C



## 2.4.1 Funktionalisierte Dithiole 35-40

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Bisphosphin-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe synthetisiert, welche die deprotonierten Dithiole **35-39** als Liganden enthalten.

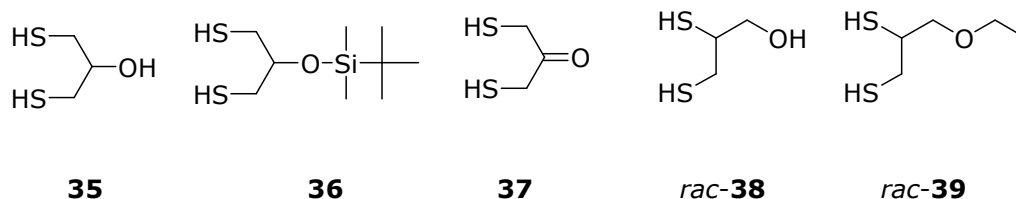


Abbildung 36: Dithiole **35-39**

Das 1,3-Dithiolpropan-2-ol **35** wurde aus 1,3-Dichlorpropan-2-ol mit Kaliumhydrogensulfid in Ethanol hergestellt.<sup>[130]</sup> An der Hydroxylgruppe des trifunktionalen Liganden **35** wurde als Schutzgruppe *tert*-Butyldimethylsilyl (TBDMS) eingeführt, um eventuelle Nebenreaktionen der Hydroxylgruppe, auf die ich später noch eingehen werde, zu vermeiden. TBDMS reagiert dabei selektiv mit der Hydroxylgruppe.<sup>[131]</sup> Die Silylierung erfolgte nach einer literaturbekannten Methode mit Imidazol als Base in DMF.<sup>[132]</sup>

Es wurde versucht, das Dithiol 1,3-Dithiolacetone **37** nach zwei verschiedenen Synthesestrategien herzustellen (Abbildung 37). Zum einen direkt aus dem 1,3-Dichloracetone mittels Natriumhydrogensulfid in Ethanol (**Reaktion I**) und zum anderen über 1,3-Bis(acetylthio)acetone **40** (**Reaktion II**).

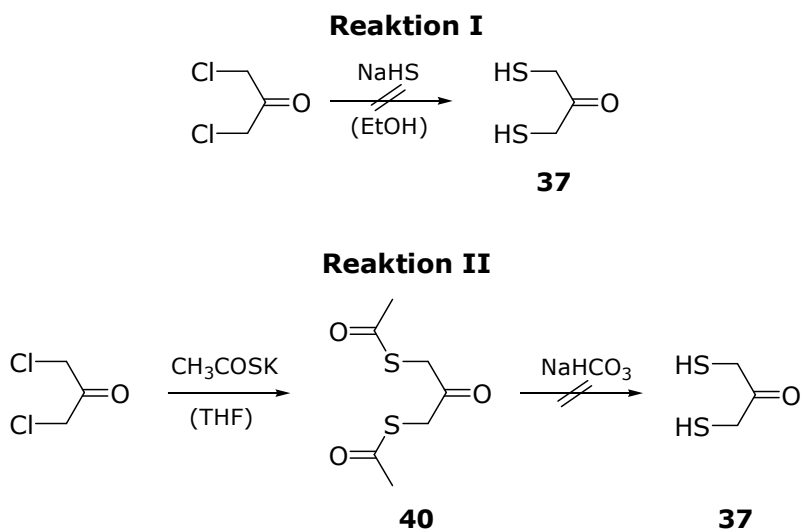


Abbildung 37: Synthesestrategien des 1,3-Dithiolacetone **37**

Bei den Versuchen, **37** zu isolieren, bildete sich bei beiden Methoden rasch ein schwerlösliches viskoses Öl. Es ist daher davon auszugehen, dass die Verbindung **37** polymerisiert. Dimerisierungsreaktionen des Dithiols **37** in Lösungen sind bereits in der Literatur beschrieben.<sup>[133]</sup> Wegen der besseren Handhabung wurde das Bis(acetylthio)aceton **40** anstelle des Dithiols **37** für die Reaktion mit den Platin(II)-Komplexen eingesetzt.

Die Verbindung *rac*-**39** selbst wurde für die Reaktion mit Platin(II)-Komplexen nicht eingesetzt. Erhaltene Bisphosphin-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe, die diesen deprotonierten Liganden *rac*-**39** als Ligand enthalten, sind auf Umlagerungsreaktionen, auf die ich in den folgenden Kapiteln näher eingehen werde, zurückzuführen.

Die Dithiole **35-38** und **40** sind farblose Öle mit unangenehmem Geruch. Hierbei handelt es sich um relativ kleine Systeme, die aber eine Vielzahl von Reaktionen eingehen können.<sup>[95],[134]</sup>

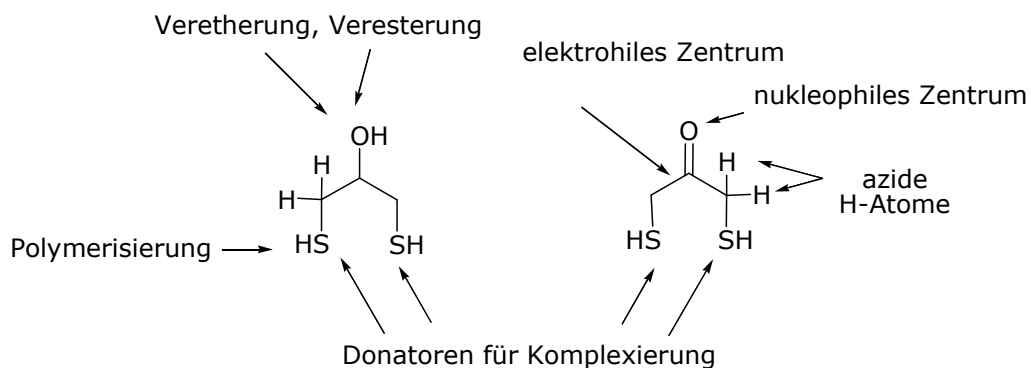


Abbildung 38: Beispiele der Reaktionsvielfalt der Dithiole am Beispiel von **35** und **37**

## 2.4.2 Allgemeines zu der Synthese der Bisphosphin-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe 41-57

Einkernige Bisphosphin-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe werden zumeist nach zwei verschiedenen Methoden synthetisiert. Einerseits können diese Verbindungen durch oxidative Addition<sup>[135]</sup> an Platin(0)-Komplexen und andererseits durch Substitutionsreaktionen an Platin(II)-Verbindungen in basischem Milieu<sup>[136],[137]</sup> hergestellt werden. In dieser Arbeit wurde ausschließlich die Synthesestrategie

nach letzterer Methode angewendet, wobei als Edukte Dichloro-Bisphosphin-Platin(II) und Carbonato-Bisphosphin-Platin(II)-Komplexe eingesetzt wurden. Die Ausgangskomplexe werden nach literaturbekannten Methoden hergestellt.<sup>[138]</sup> Abbildung 39 veranschaulicht die durchgeführten Synthesen am Beispiel der Synthese der Bisphosphin-1,3-dithiolato-propan-2-ol-platin(II)-Komplexe. Detaillierte Beschreibungen bezüglich der Synthese, Reaktionsbedingungen und verwendeter Lösungsmitteln werden in den folgenden Kapiteln diskutiert.

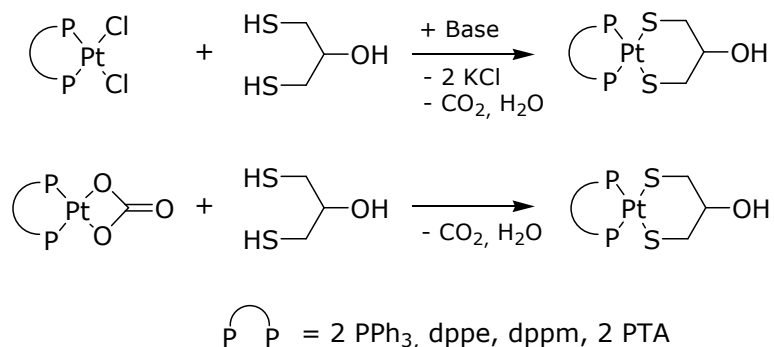


Abbildung 39: Allgemeiner Überblick zur Herstellung der Bisphosphin-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe

Um die Dithiolatanionen zu erzeugen, sind Basen erforderlich. Hier wurde bei Einsatz des Dichloro-Bisphosphin-Platin(II)-Komplexes bei fast allen Umsetzungen Kaliumcarbonat oder Kaliumhydroxid verwendet. Demgegenüber benötigen die Carbonato-Bisphosphin-Platin(II)-Komplexe keine weiteren Basenzusätze, da das koordinierte Carbonat selbst als Base dient.

## 2.4.3 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe 41-45

### 2.4.3.1 Synthese und Charakterisierung der 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe 41-42

Die Reaktion des Komplexes *cis*-[(dppe)PtCl<sub>2</sub>] mit der Verbindung 1,3-Dithiolpropan-2-ol **35** in Ethanol führt neben dem erwarteten 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan-1,3-dithiolato-propan-2-ol-platin(II)-Komplex **41**, welcher nur in

Ausbeuten von 9 % entsteht, zu einem anderen Hauptprodukt in Ausbeuten von 46 %.

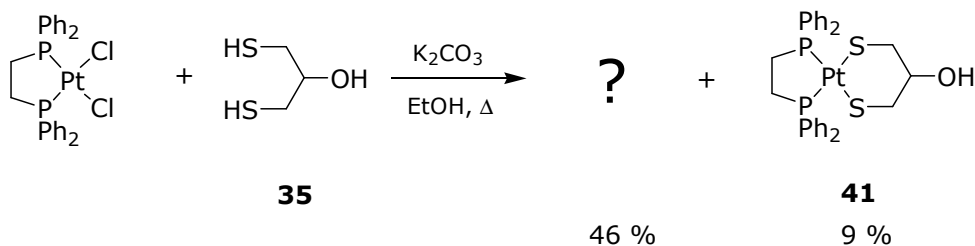


Abbildung 40: Reaktion von *cis*-[(dppe)PtCl<sub>2</sub>] mit der Verbindung **35** in Ethanol

Durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel können die verschiedenen Reaktionsprodukte getrennt werden. In den <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektren des symmetrischen Komplexes **41** beobachtet man ein Singulett mit Platin-satelliten. Für die unbekannte Verbindung (?) wird ein AB-Spinsystem angezeigt. Aufgrund dessen müssen die beiden Phosphoratome P<sub>A</sub> und P<sub>B</sub> chemisch unterschiedlich sein, d.h. ein Komplex mit einem asymmetrischen Substitutionsmuster ist entstanden. In Abbildung 41 sind die jeweiligen <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektren der Verbindung **41** und des unbekanntes Produktes (?) abgebildet.

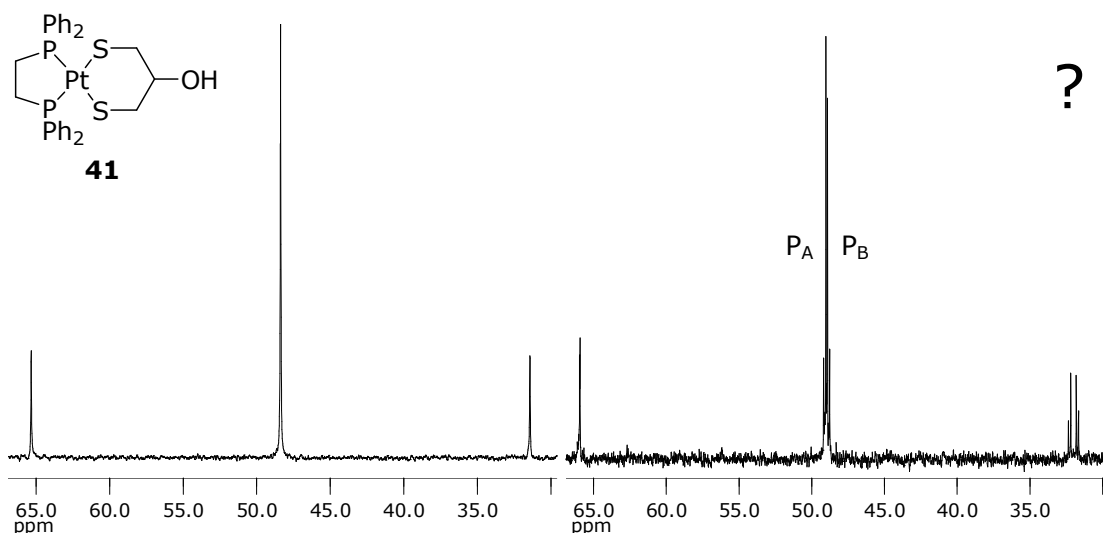


Abbildung 41: <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektren der Verbindung **41** (links) und des unbekanntes Komplexes (?) (rechts)

Variationen des Lösungsmittels, beispielsweise die Verwendung von Methanol oder Zugabe von Wasser, veränderte zwar das Produktverhältnis, aber liefert keine

Erklärung. Aus diesem Grund wurde die Silyschutzgruppe in die Verbindung **35** eingeführt, um einen möglichen Einfluss der freien Hydroxylgruppe zu vermeiden. Bei der Umsetzung von *cis*-[(*dppe*)PtCl<sub>2</sub>] mit der silylgeschützten Verbindung **36** in Ethanol wurde im <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektrum ein Singulett mit Platinsatelliten, welches dem Komplex **47** zugeordnet werden kann und ein AB-Spinsystem beobachtet.

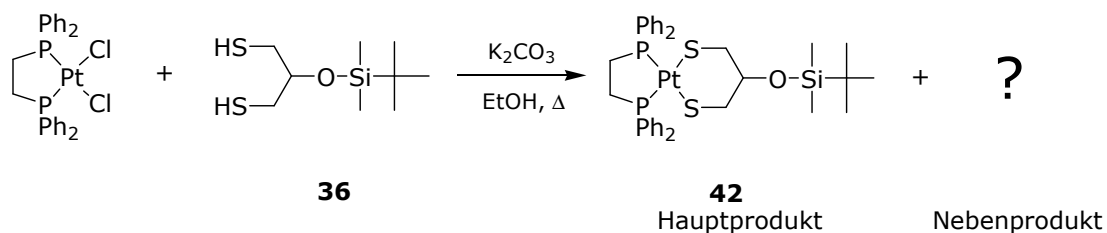


Abbildung 42: Reaktion von *cis*-[(*dppe*)PtCl<sub>2</sub>] mit der Verbindung **36** in Ethanol

Aufgrund dessen wurde der Ausgangskomplex *cis*-[(*dppe*)Pt(CO<sub>3</sub>)] hergestellt<sup>[138]</sup>, da dieser eine bessere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln aufweist. Zudem besitzt der *cis*-[(*dppe*)Pt(CO<sub>3</sub>)]-Komplex den Vorteil, dass keine weiteren Basenzusätze notwendig sind und lediglich die leicht handhabbaren Nebenprodukte Wasser und Kohlendioxid entstehen.

Im Gegensatz dazu entsteht bei der Umsetzung von *cis*-[(*dppe*)Pt(CO<sub>3</sub>)] mit den Verbindungen **35** und **36** in Aceton bei Raumtemperatur nur die erwartenden Produkte **41** und **42** in hohen Ausbeuten.

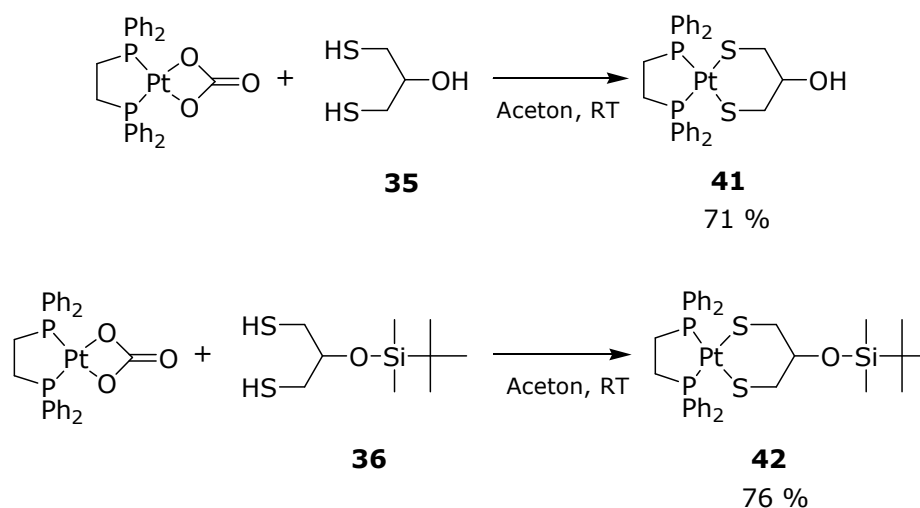


Abbildung 43: Reaktion von *cis*-[(*dppe*)Pt(CO<sub>3</sub>)] mit den Verbindung **35** bzw. **36** in Aceton

In den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Verbindung **41** und **42** werden erwartungsgemäß drei Signale beobachtet, die den Methylen- bzw. Methinprotonen zugeordnet werden können. Die Signale der Protonen der Methylengruppe sind aufgrund ihrer Diastereotopie markant aufgespalten. In den  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren der Komplexe **41** und **42** ist die Koordination des Dithiolatoliganden an das Platinion durch die Platinsatelliten bestätigt (siehe Tabelle 13 in Kapitel 2.4.3.5).

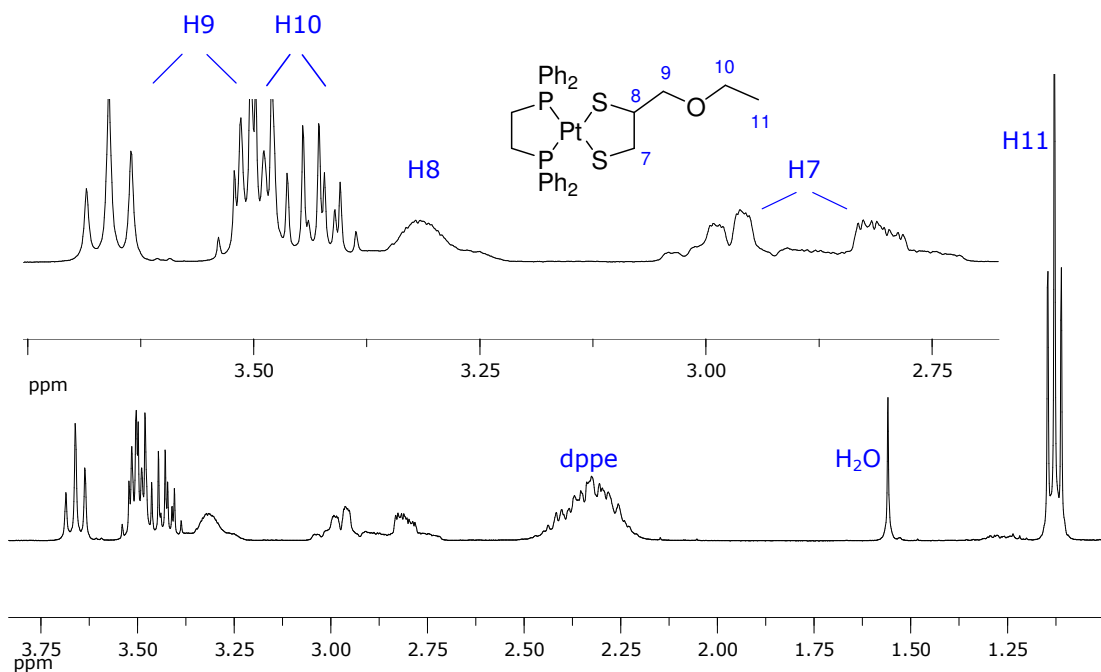


Abbildung 44: Auszug aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Komplexes **45**

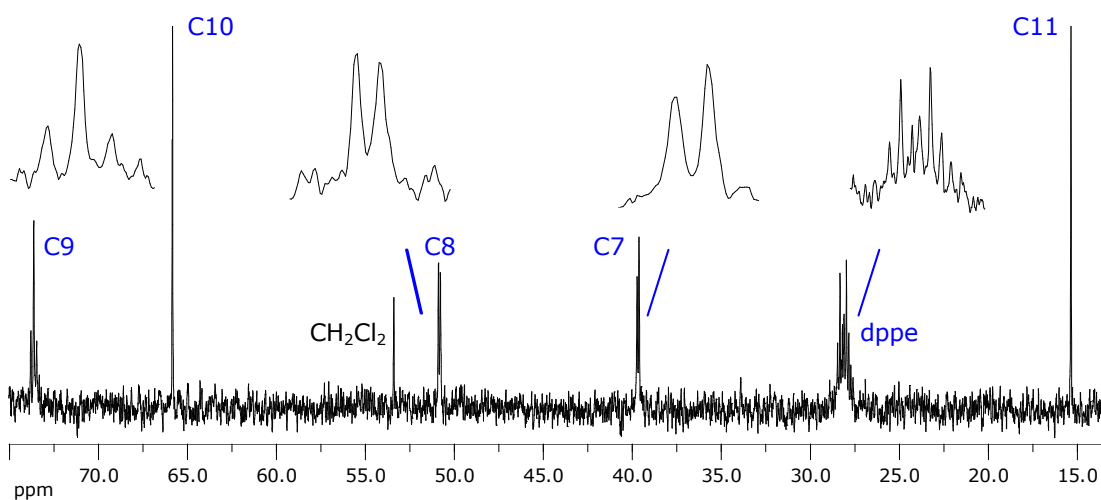


Abbildung 45: Auszug aus dem  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum des Komplexes **45**

Es verbleibt jedoch die Frage, nach der Konstitution des asymmetrischen Produkten (?) noch unbeantwortet!

Auswertungen korrelierter zweidimensionaler NMR-Spektroskopie und auch ESI-MS-Spektroskopie lassen vermuten, dass hier 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan-1,2-dithiolato-3-ethoxypropanplatin(II) **45** entsteht.

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **45** sind drei Resonanzsignalgruppen sichtbar, die den diastereotopen Methylenprotonen (H7, H9 und H10) zugeordnet werden. Die Signale der Protonen benachbart zum elektronegativen Sauerstoffatom (H9 und H10) sind stärker tieffeldverschoben als die Protonensignale benachbart zum Schwefel (H7 und H8). Im  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum ist Selbiges beobachtbar. Die Kohlenstoffresonanzen der Methylengruppen benachbart zum Sauerstoff sind aufgrund einer geringeren Abschirmung stärker (C9 und C10) ins tiefere Feld verschoben als das Methinsignal (C8) und das Methylenignal (C7). Überdies sind die Signale, benachbart zum Schwefel (C7 und C8), infolge einer Phosphorkopplung über drei Bindungen ( $|^3J_{\text{CP}}|$ ) aufgespalten. Das Resonanzsignal des Methylenkohlenstoffatoms besitzt Platin-satelliten  $|^3J_{\text{Cpt}}|$  im  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum.

Schließlich konnten durch Diffundieren von Pentan in eine Chloroformlösung der Verbindung **41**, **42** und **45** Kristalle erhalten werden, die für eine Kristallstrukturanalyse geeignet waren (Abbildung 46 und 47).

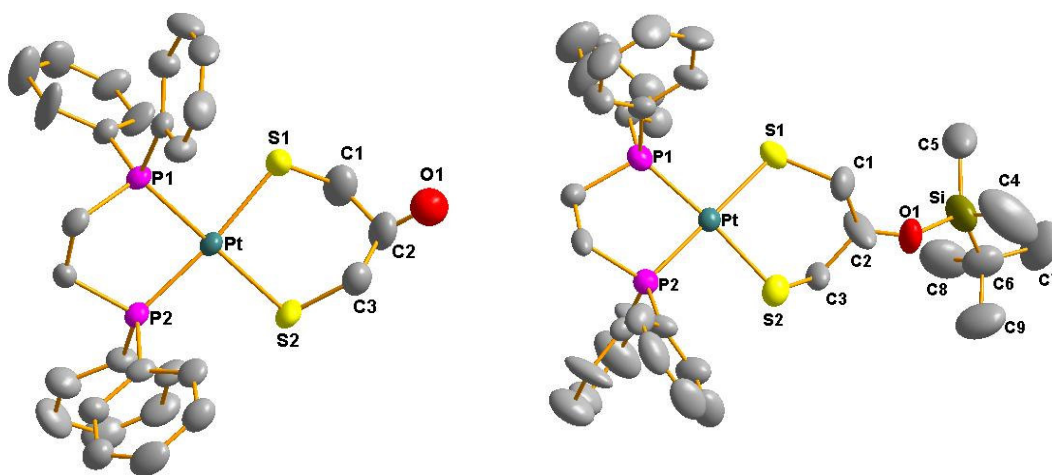


Abbildung 46: Struktur des Komplexes **41** (links) und Strukturmotiv des Komplexes **42** (rechts), ausgewählte Abstände und Winkel sind dem Anhang zu entnehmen, die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit

Das Metallion  $\text{Pt}^{2+}$  ist in Komplex **41** und **42** verzerrt quadratisch planar von P1, P2, S1 und S2 umgeben. Die Verzerrung aus der Ebene P1P2PtS1S2 heraus beträgt maximal 0.073 Å in Komplex **41** und 0.027 Å in Komplex **42**. Es zeigte sich, dass der sechsgliedrige Metallring Pt-S1-C1-C2-C3-S2 in einer Twist-konformation in **41** und **42** vorliegt. Hierbei befinden sich Pt, S1, S2 und C2 nahezu in einer Ebene und C1 und C3 jeweils oberhalb bzw. unterhalb dieser Ebene. In den Kristallen der Komplexe **41** und **42** liegt eine Fehlordnung des Sauerstoff-Atoms O1 vor. Dieses Molekülfragment kann sich sowohl oberhalb als auch unterhalb der Pt-S1-S2-C2 Ebene befinden. Aufgrund dessen können die Bindungslängen und Bindungswinkel dieser Molekülfragmente nicht diskutiert werden. Die beiden Phosphoratome P1 und P2 befinden sich in dem dppe-Liganden in einem Fünfring mit dem  $\text{Pt}^{2+}$ -Ion. Der fünfgliedrige Ring weist eine „Briefumschlag-Konformation“ auf. Die Bindungsabstände der Pt-P1 und Pt-P2 (2.250(2) Å) in **41** sind gleich lang und stimmen gut mit denen in **42** überein (Pt-P1: 2.240(5) Å und Pt-P2: 2.258(5) Å). Aus der Koordination des Chelatliganden dppe ergibt sich ein Bisswinkel von 85.79(9) ° in **41** und 86.31(17) ° in **42**.

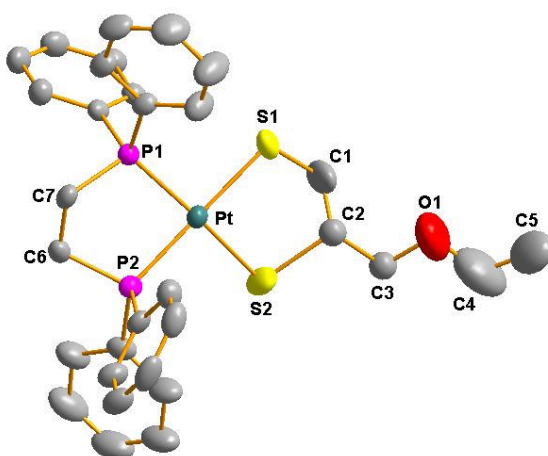


Abbildung 47: Struktur des Komplexes **45** im Kristall, ausgewählte Abstände und Winkel sind dem Anhang zu entnehmen, die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit

Das Metallion  $\text{Pt}^{2+}$  ist in Verbindung **45** verzerrt quadratisch planar von P1, P2, S1 und S2 umgeben. Die Verzerrung aus der Ebene P1P2PtS1S2 heraus beträgt maximal 0.116 Å. Im Gegensatz zu den Komplexen **41** und **42** entsteht hier ein Fünfring bestehend aus Pt-S1-C1-C2-S2. In der Molekülstruktur ist eine Fehlordnung von C2 und C3 zu beobachten. Bindungslängen in diesem



Molekülfragment können daher nicht diskutiert werden. Vermutlich ist das asymmetrische C2-Atom für die Fehlordnung verantwortlich, da ein Enantiomerenpaar vorliegt.

Die beiden Phosphoratome P1 und P2 befinden sich in dem dppe-Liganden in einem Fünfring mit dem Pt<sup>2+</sup>-Ion. Der fünfgliedrige Ring weist ebenfalls eine „Briefumschlag-Konformation“ auf. Sowohl die Bindungsabstände der Pt-P1 (2.2527(13) Å) und Pt-P2 (2.2520(13) Å) als auch der Bisswinkel P1-Pt-P2 (85.35(5) °) stimmen nahezu mit denen in Verbindung **41** und **42** überein.

### 2.4.3.2 Möglicher Mechanismus für die Umlagerung

Die Struktur des Komplexes **45** konnte vollständig aufgeklärt werden. Wie jedoch entsteht dieser Komplex?

Zunächst wurde die Stabilität des Komplexes **41** untersucht. In diesem Zusammenhang wurde er sowohl mit als auch ohne Zugabe der Base Kaliumcarbonat unter Rückfluss erhitzt. Es konnten keine Umlagerungen der Komplexe beobachtet werden. Nach zweiwöchigem Erwärmen konnte lediglich eine Zersetzung zu Platin(0) festgestellt werden.

Aufgrund dieser Untersuchungen ist davon auszugehen, dass vor der Komplexierung eine Umlagerung stattfinden muss. Ein möglicher Weg ist in Abbildung 48 dargestellt.

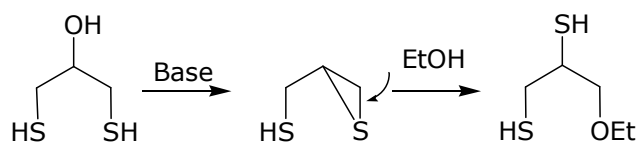


Abbildung 48: Möglicher Mechanismus für die Umwandlung von 1,3-Dithiopropan-2-ol **35** in den Liganden 1,2-Dithio-3-ethoxy-propan **39**

Durch die Base wird die Thiolgruppe deprotoniert und der nukleophile Schwefel substituiert intramolekular die Hydroxylgruppe. Es entsteht intermediär Thiopropylensulfid. Ethanol greift nukleophil den Dreiring am geringer substituierten Kohlenstoffatom an und es entsteht die Verbindung **39**.

Orientierende Versuche zeigten, dass die Verbindung **35** in Anwesenheit von Kaliumcarbonat in Ethanol eindeutig u.a. zu der Verbindung **39** umlagert.

Bei der Verwendung des *cis*-[(dppe)Pt(CO<sub>3</sub>)]-Komplexes werden keine Umlagerungen festgestellt. Ein möglicher Grund hierfür könnte eine bessere Löslichkeit des Ausgangskomplexes sein.

Eine ähnliche Umlagerung wurde bereits von Clegg *et al.* am Beispiel eines Pyranosederivats, welches in die entsprechende Arabinofuranose umlagert, festgestellt.<sup>[139]</sup>

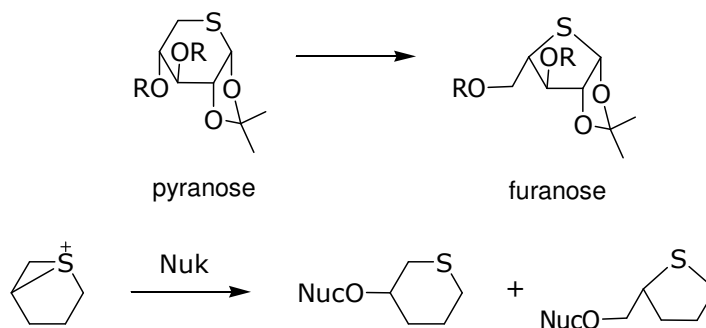


Abbildung 49: Umlagerung von Clegg *et al.* am Beispiel eines Pyranosederivats<sup>[139]</sup>

### 2.4.3.3 Synthese und Charakterisierung von 1,2-Bis(diphenylphosphino)-ethan-1,3-dithiolato-propan-2-onplatin(II) **43**

Da das Dithiol **37** aufgrund seiner hohen Polymerisationstendenz nicht isoliert werden kann, erfolgt die Synthese des Komplexes 1,2-Bis(diphenylphosphino)-ethan-1,3-dithiolato-propan-2-onplatin(II) **43** *in situ* aus dem 1,3-Di(acetylthio)-acetone **40**.

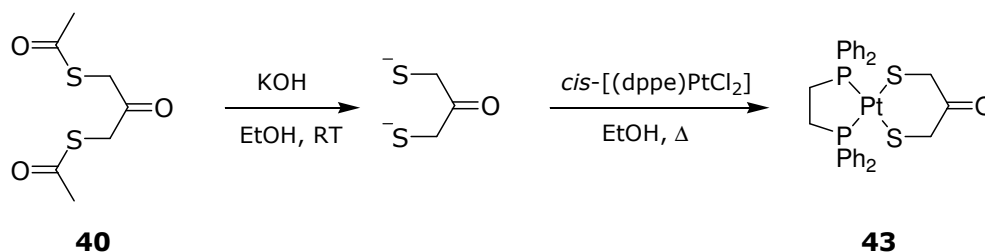


Abbildung 50: Synthese des Komplexes **43**

Die Verbindung **40** wird mit Kaliumhydroxid in Ethanol deacetyliert<sup>[133]</sup>, wobei dem Reaktionsgemisch ohne weitere Aufarbeitung *cis*-[(dppe)PtCl<sub>2</sub>] hinzugefügt wird.

Der Komplex **43** kann nach sechs Stunden Erwärmen unter Rückfluss und säulenchromatographischer Reinigung in Ausbeuten von 32 % isoliert werden.

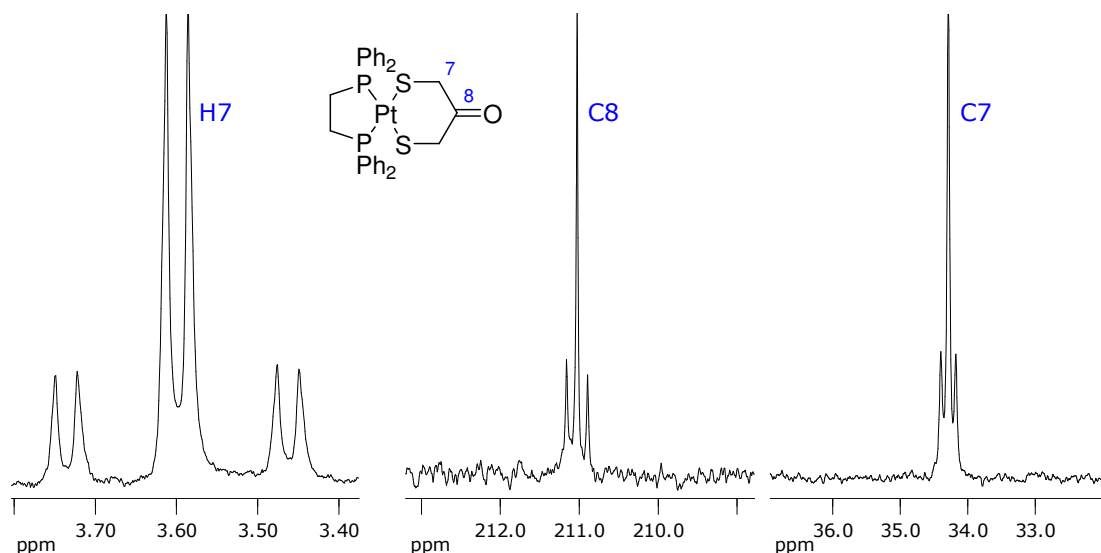


Abbildung 51: Auszug aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (links) und  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum (Mitte und rechts) des Komplexes **43**

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **43** wird ein Dublett mit Platinsatelliten ( $|^3J_{\text{HPt}}| = 54.6 \text{ Hz}$ ) für die Methylenprotonen (H7) beobachtet. Das Dublett kann einer Kopplung zu einem der beiden Phosphoratomen über vier Bindungen zugeordnet werden ( $|^4J_{\text{HP}}| = 4.82 \text{ Hz}$ ). Im  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum ist das Signal des quartären Kohlenstoffatoms (C8) bei 211 ppm ungewöhnlich stark tieffeldverschoben. Weiterhin können für beide Signale der Kohlenstoffatome des Dithiolatoliganden Platinsatelliten ( $|^2J_{\text{CPt}}| = 22.1 \text{ Hz}$ ,  $|^3J_{\text{CPt}}| = 26.7 \text{ Hz}$ ) beobachtet werden. Erwartungsgemäß wird im  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum ein Singulett mit Platinsatelliten ( $|^1J_{\text{PPt}}| = 2767 \text{ Hz}$ ) detektiert.

Lässt man Pentan in eine Chloroformlösung der Verbindungen **43** bei  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  diffundieren, so entstehen Einkristalle, die für die Röntgenstrukturanalyse geeignet waren.

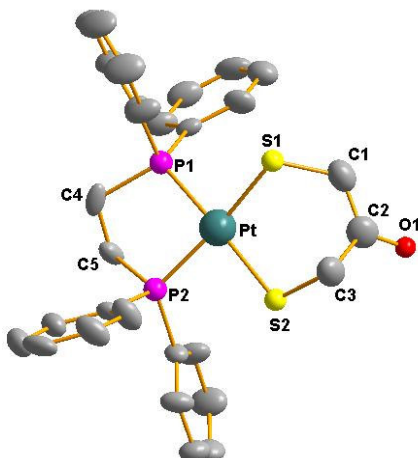


Abbildung 52: Struktur des Komplexes **43** im Kristall, ausgewählte Abstände und Winkel sind dem Anhang zu entnehmen, die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit

Die leicht verzerrt quadratisch planare Umgebung des  $\text{Pt}^{2+}$ -Ions ist auch in der Verbindung **43** vorhanden. Die Abweichung von der Ebene P1-P2-Pt-S1-S2 heraus beträgt maximal 0.153 Å. Der durch die Koordination des Dithiolatoliganden gebildete Sechsring bestehend aus Pt-S1-C1-C2-C3-S2 liegt in der Twistkonformation vor. Jedoch befinden sich hier im Gegensatz zu den Verbindungen **41** und **42** Pt-S1-S2-C3 annähernd in einer Ebene und C1 und C2 benachbart auf einer Seite dieser Ebene. Das C2-Atom ist  $\text{sp}^2$  hybridisiert und die Bindung C2-O1 (1.252(12) Å) besitzt Doppelbindungscharakter.

Die beiden Phosphoratome P1 und P2 befinden sich in dem dppe-Liganden in einem Fünfring mit dem  $\text{Pt}^{2+}$ -Ion. Der fünfgliedrige Ring weist auch hier „Briefumschlag-Konformation“ auf. Sowohl die Bindungsabstände der Pt-P1 (2.2520(18) Å) und Pt-P2 (2.257(2) Å) als auch der Bisswinkel P1-Pt-P2 (86.07(7) °) stimmen gut mit denen in Verbindung **41**, **42** und **45** überein.

#### 2.4.3.4 Synthese und Charakterisierung von 1,2-Bis(diphenylphosphino)-ethan-2,3-dithiolato-propan-1-ol-platin(II) **44**

Bei der Umsetzung des  $\text{cis}[(\text{dppe})\text{PtCl}_2]$  mit der Verbindung 2,3-Dithiolpropan-1-ol *rac*-**38** in der Wärme in Ethanol als Lösungsmittel entstehen zwei verschiedene Komplexe. Die zwei Komplexe konnten säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt werden. Neben dem Komplex

1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan-2,3-dithiolato-propan-1-ol-platin(II) **44** konnte auch der Ethylether **45** beobachtet werden, welcher ebenfalls unter Verwendung der Verbindung **35** als Umlagerungsprodukt charakterisiert werden konnte.

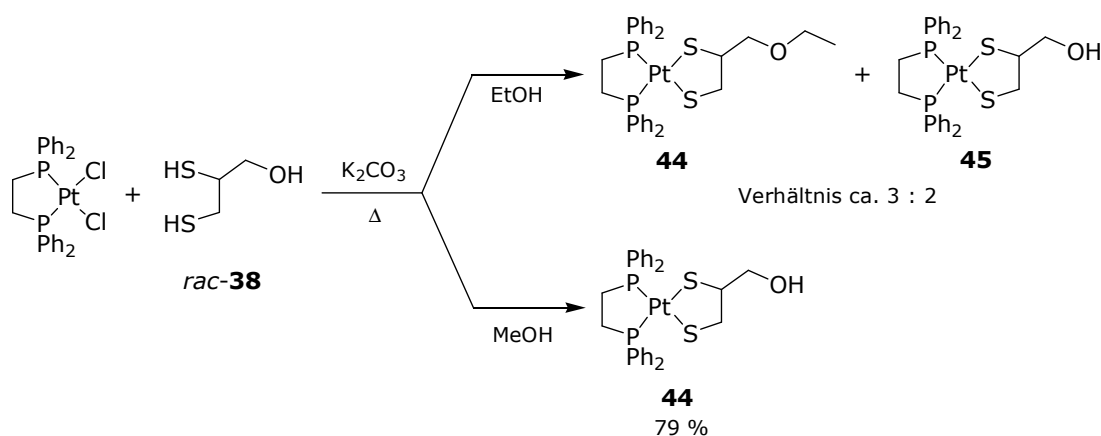


Abbildung 53: Umsetzung von *cis*-[(dppe)PtCl<sub>2</sub>] mit der Verbindung *rac*-**38** in verschiedenen Lösungsmitteln

Demgegenüber konnte durch Ausführen der Reaktion in dem Lösungsmittel Methanol unter vergleichbaren Bedingungen lediglich der Komplex **44** beobachtet werden.

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **44** sind zwei Signale für die *ortho*-ständigen Phenylprotonen im dppe Liganden beobachtbar. Dies begründet sich vermutlich durch die unterschiedliche Substitution im Dithiolatoliganden. Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektrum der Verbindung **44** sind ähnlich zu denen des Komplexes **45**. Lediglich die Signale der Ethylgruppe fehlen, wobei im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ein Signal für die Hydroxylgruppe bei 2.3 ppm detektiert wird.

Im <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR wird ein AB-Spinsystem mit Platinsatelliten angezeigt. Die Signale mit der chemischen Verschiebung und die entsprechenden Kopplungskonstanten sind der Tabelle 13 zu entnehmen.

Lässt man Pentan in eine Chloroformlösung der Verbindungen **44** bei 4 °C diffundieren, so entstehen Einkristalle, die für die Röntgenstrukturanalyse geeignet waren.

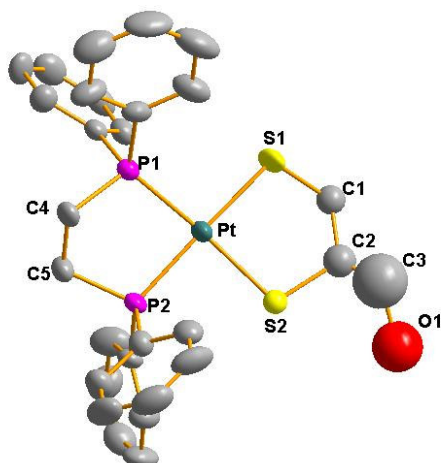


Abbildung 54: Strukturmotiv des Komplexes **44** im Kristall, ausgewählte Abstände und Winkel sind dem Anhang zu entnehmen, die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit

Das Metallion  $\text{Pt}^{2+}$  ist im Komplexen **44** verzerrt quadratisch planar von P1, P2, S1 und S2 umgeben. Die Abweichung aus der Ebene P1-P2-Pt-S1-S2 heraus beträgt maximal 0.116 Å. Aus der Koordination des deprotonierten 2,3-Dithiols an  $\text{Pt}^{2+}$  entsteht ein Fünfring bestehend aus Pt-S1-C1-C2-S2. In der Molekülstruktur **44** ist eine Fehlordnung der Atome C1, C2, C3 und O1 zu sehen. Die Bindungslängen in diesem Molekülfragment können daher nicht diskutiert werden. Vermutlich ist dies der Anwesenheit des asymmetrischen C2-Atoms geschuldet.

Die beiden Phosphoratome P1 und P2 befinden sich in dem dppe-Liganden in einem Fünfring mit dem  $\text{Pt}^{2+}$ -Ion. Der fünfgliedrige Ring weist ebenfalls eine „Briefumschlag-Konformation“ auf. Die Bindungsabstände von Pt-P1 (2.260(2) Å) und Pt-P2 (2.247(2) Å) unterscheiden sich nur geringfügig und sind mit denen, ebenso wie der Bisswinkel P1-Pt-P2 (85.55(8) °), in Verbindung **41-43** und **45** vergleichbar.

#### 2.4.3.5 Charakterisierung und Vergleich der 1,2-Bis(diphenylphosphino)-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe **41-45**

Die einkernigen 1,2-Bis(diphenylphosphino)-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe **41-45** wurden vollständig mittels  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-, Massen-, IR-Spektroskopie, Elementaranalyse und Röntgenstrukturanalyse charakterisiert. Es

sind hellgelbe, stabile kristalline Verbindungen, die Zersetzungspunkte im Bereich von 180 – 206 °C besitzen.

Die positiven ESI-Massenspektren zeigen die Molekülionen Peaks (M+Na)<sup>+</sup> mit ihrem charakteristischen Isotopenverteilungsmuster.

Die Platinsatelliten der Resonanzsignale in den <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektren der Komplexe **41-45** bestätigen die Koordination des Dithiolatoliganden an das Metallion Pt<sup>2+</sup> (siehe Tabelle 13). In den Komplexen **41-43** sind die beiden Phosphoratome chemisch äquivalent und liefern ein Signal, wohingegen zwei Resonanzsignale für die beiden Phosphoratome P<sub>A</sub> und P<sub>B</sub> in den Komplexen **44** und **45** auftreten. Die |<sup>1</sup>J<sub>PPt</sub>|- bzw. |<sup>2</sup>J<sub>PP</sub>|-Kopplungskonstanten sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Chemische Verschiebungen der Resonanzsignale, |<sup>1</sup>J<sub>PPt</sub>|- und |<sup>2</sup>J<sub>PP</sub>|-Kopplungskonstanten in den <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektren (links) und chemische Verschiebungen der Resonanzsignale, |<sup>2</sup>J<sub>Cpt</sub>|- und |<sup>3</sup>J<sub>Cpt</sub>|-Kopplungskonstanten in den <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektren (rechts) in CDCl<sub>3</sub> der Komplexe **41-45**

Komplex	δ <sub>P</sub>	<sup>1</sup> J <sub>PPt</sub>   [Hz]	<sup>2</sup> J <sub>PP</sub>   [Hz]	δ <sub>S-CH2</sub>	<sup>2</sup> J <sub>Cpt</sub>   [Hz]	δ <sub>CH</sub>	<sup>3</sup> J <sub>Cpt</sub>   [Hz]	δ <sub>O-CH2</sub>	<sup>3</sup> J <sub>Cpt</sub>   [Hz]
<b>41</b>	48.4	2763	-	30.7	21.3	71.6	26.7	-	-
<b>42</b>	47.9	2738	-	31.8	20.9	76.4	21.0	-	-
<b>43</b>	48.3	2767	-	34.3	22.1	211.0	26.7	-	-
<b>44</b>	48.9	2778	12	39.2	n.b.	54.6	n.b.	65.3	19.8
	49.0	2720							
<b>45</b>	48.8	2778	12	39.6	n.b.	50.8	n.b.	73.6	32.9
	49.1	2720							

In den IR-Spektren konnten die charakteristischen Schwingungen den funktionellen Gruppen der Komplexe zugeordnet werden. Ausgewählte Banden sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

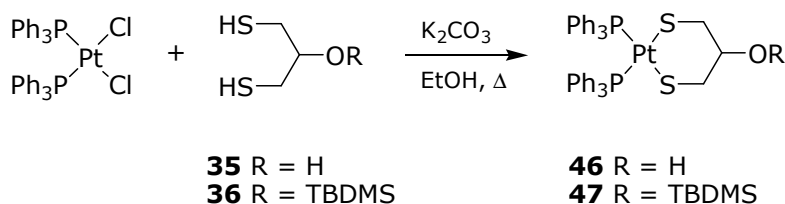
Tabelle 14: Ausgewählte IR-Banden der Komplexe **41-45** (KBr, cm<sup>-1</sup>)

Komplex	V (OH)	V (C=O)	V (C=C)	V (P-Ph)	V (Si-C)	V (C-O-C)	V (C-S)
<b>41</b>	3435		1483	1435			750
<b>42</b>			1471	1436	1254, 835		748
<b>43</b>		1680	1483	1435			750
<b>44</b>	3435		1483	1435			749
<b>45</b>			1483	1436		1052	750

## 2.4.4 Bis(triphenylphosphin)-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe **46-50**

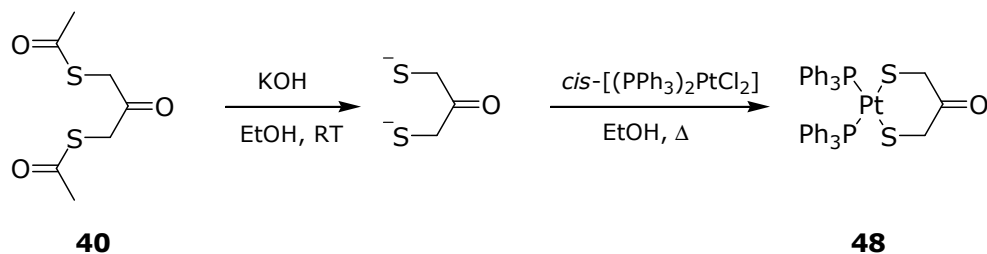
### 2.4.4.1 Synthese der Bis(triphenylphosphin)-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe **46-50**

Der Ausgangskomplex *cis*-[(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>] ist im Gegensatz zu *cis*-[(dppe)PtCl<sub>2</sub>] in Ethanol löslich, und die 1,3-Dithiolato-Komplexe **46** und **47** konnten durch Substitution der Chloroliganden durch die deprotonierten Dithiole **35** und **36** in Ethanol bei 78 °C hergestellt werden (Abbildung 55). Die Komplexe wurden säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt und in Ausbeuten von 54 – 56 % isoliert. Umlagerungsprodukte, die bei der Umsetzung von *cis*-[(dppe)PtCl<sub>2</sub>] mit den Verbindungen **35** und **36** entstanden, waren hier nicht beobachtbar.

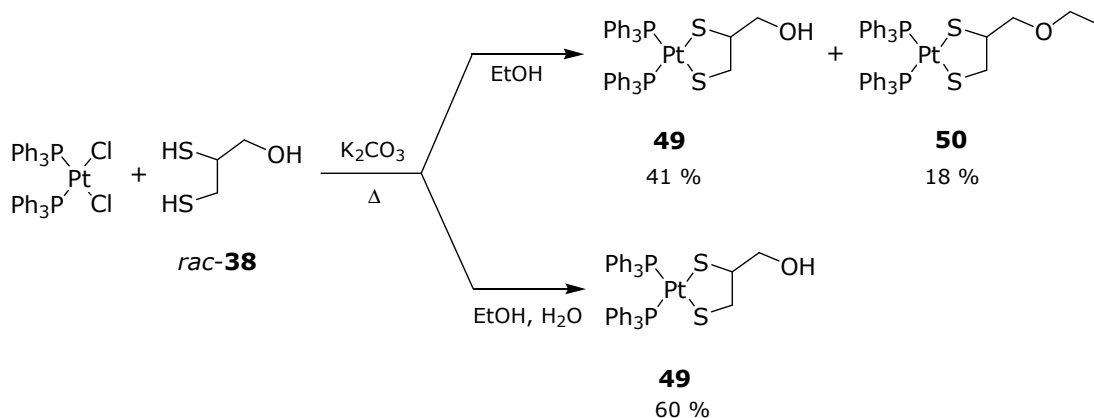
Abbildung 55: Synthese der Komplexe **46** und **47**

Die Synthese des Komplexes 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan-1,3-dithiolato-propan-2-on-platin(II) **48** erfolgt *in situ* aus dem 1,3-Di(acetylthio)acetone **40** analog zur Synthese der Verbindung **43**.



Abbildung 56: Synthese des Komplexes **48**

Die Verbindung **40** wird mit Kaliumhydroxid in Ethanol versetzt und  $cis\text{-}[(PPh_3)_2PtCl_2]$  wird dem Reaktionsgemisch hinzugefügt. Der gewünschte Komplex **48** kann nach sechs Stunden Erwärmen unter Rückfluss und säulenchromatographischer Reinigung in Ausbeuten von 42 % isoliert werden.

Abbildung 57: Einfluss von Wasser für die Bildung der Komplexe **49** und **50**

Unter Verwendung des Liganden 2,3-Dithiolpropan-1-ol *rac-38* werden zwei verschiedene Komplexe erhalten. Neben dem erwarteten Bis(triphenylphosphin)-2,3-dithiolato-propan-1-ol-platin(II)-Komplex **49** konnte säulenchromatographisch der Komplex **50** isoliert werden, der als entsprechender Ethylether charakterisiert wurde. Allerdings beträgt die Ausbeute des Komplexes **50** nur 18 % im Gegensatz zu der des Komplexes **49** mit 41 %. Die Zugabe von Wasser kann jedoch die Etherbildung verhindern. Somit konnte die Ausbeute an Komplex **49** auf 60 % erhöht werden.

#### 2.4.4.2 Charakterisierung der Bis(triphenylphosphin)-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe 46-50

Bei den einkernigen  $(\text{PPh}_3)_2$ -Dithiolato-Platin(II)-Komplexen **46-50** handelt es sich um stabile Verbindungen mit hohen Zersetzungspunkten (186 – 197 °C). Es verändern sich die gelben Feststoffe weder an der Luft, noch weisen die NMR-Spektren auch nach einigen Wochen in Lösung auf Zersetzung hin.

Die positiven ESI-Massenspektren zeigen für alle Komplexe **46-50** die Molekülionen Peaks  $(\text{M}+\text{Na})^+$  mit ihrem charakteristischen Isotopen-Verteilungsmuster.

Das Aufspaltungsmuster der Methylenprotonen in den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Komplexe **46** und **47** zeigt, dass diese diastereotop sind. Das Proton der Hydroxylgruppe in Verbindung **46** kann aufgrund eines schnellen Protonenaustausches mit Deuterium NMR-spektroskopisch nicht erfasst werden.

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Komplexes **48** hingegen wird ein Dublett mit Platinsatelliten ( $|^3J_{\text{HPt}}| = 58.3 \text{ Hz}$ ) für die Methylengruppen detektiert. In diesem Fall sind die Wasserstoffatome chemisch äquivalent. Das Dublett kann einer Kopplung zu den Phosphoratomen über vier Bindungen zugeordnet werden ( $|^4J_{\text{HP}}| = 4.82 \text{ Hz}$ ).

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **49** sind sechs verschiedene Protonensignale beobachtbar, die dem Dithiolatoliganden zugeordnet werden. Die Signale der Wasserstoffatome der beiden Methylengruppen sind aufgrund ihrer Diastereotopie wieder deutlich aufgespalten. Im Vergleich zu dem Komplex **46** ist ein breites Signal für die Hydroxylgruppe bei 2.23 ppm ermittelbar.

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **50** sind die Signale ähnlich zu denen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **49**. Zusätzlich sind jedoch Signale einer Ethylgruppe sichtbar. Im  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum dieser Verbindung sind ebenfalls im Vergleich zu dem Komplex **49** zwei zusätzliche Signale bei 15.3 und 65.7 ppm erkennbar. Aus den Auswertungen korrelierter zweidimensionaler NMR-Spektroskopie geht hervor, dass der Komplex **50** der Ethylether der Verbindung **49** ist.

Darüberhinaus bestätigen die Platinsatelliten der Kohlenstoffresonanzen in den  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren die Koordination der Dithiolate an das Platin(II)-Ion. In Abbildung 58 ist dies am Komplex **48** verdeutlicht.

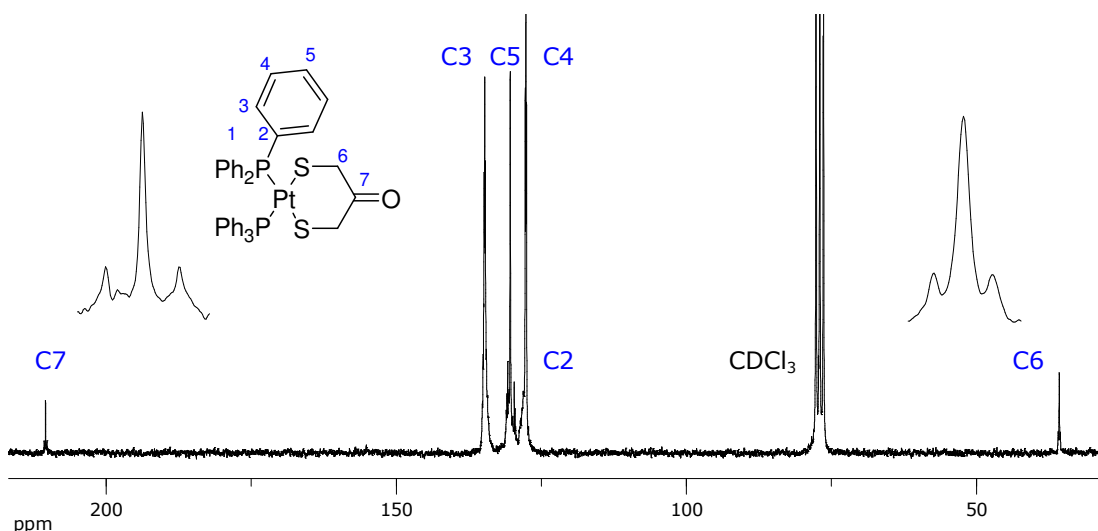


Abbildung 58:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum des Komplexes **48**

Eine Gegenüberstellung der  $|^2J_{\text{Cpt}}|$ - und  $|^3J_{\text{Cpt}}|$ -Kopplungskonstanten erfolgt in der Tabelle 15. Interessanterweise ist in Komplex **48** die Kopplungskonstante über drei Bindungen  $|^3J_{\text{Cpt}}|$  größer als die über zwei Bindungen  $|^2J_{\text{Cpt}}|$ . In den  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren der Komplexe **46** und **47** sind die  $|^3J_{\text{Cpt}}|$  Kopplungskonstanten nicht ermittelbar. Analog zu den Komplexen **44** und **45** sind in den  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren der Verbindungen **49** und **50** die Kohlenstoffatome benachbarte zum Schwefelatom stark aufgespalten. Dies ist einer Kopplung zu den Phosphoratomen geschuldet.  $|^2J_{\text{Cpt}}|$ -Kopplungskonstanten können in diesem Fall nicht ermittelt werden.

Die über drei Bindungen vom Platinion entfernten Methylen-Kohlenstoffatome in den Dithiolatoliganden der Komplexe **49** und **50** zeigen Signale mit den entsprechenden Platinsatelliten (siehe Tabelle 15). Bemerkenswert ist hierbei, dass die Kopplungskonstante  $|^3J_{\text{Cpt}}|$  im Komplex **50** um 11 Hz größer als die im Komplex **49**.

In den  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren der symmetrischen Komplexe **46-48** beobachtet man jeweils ein Singulett mit Platinsatelliten und für die Komplexe **49** und **50** jeweils ein AB-Spinsystem. Aufgrund des asymmetrischen Substitutionsmusters

am Dithiolatoliganden in den Komplexen **49** und **50** sind die beiden Phosphoratome  $P_A$  und  $P_B$  chemisch unterschiedlich. In Abbildung 59 sind die  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren des Komplexes **46** (Singulett) und des Komplexes **49** (AB-Spinsystem) abgebildet.

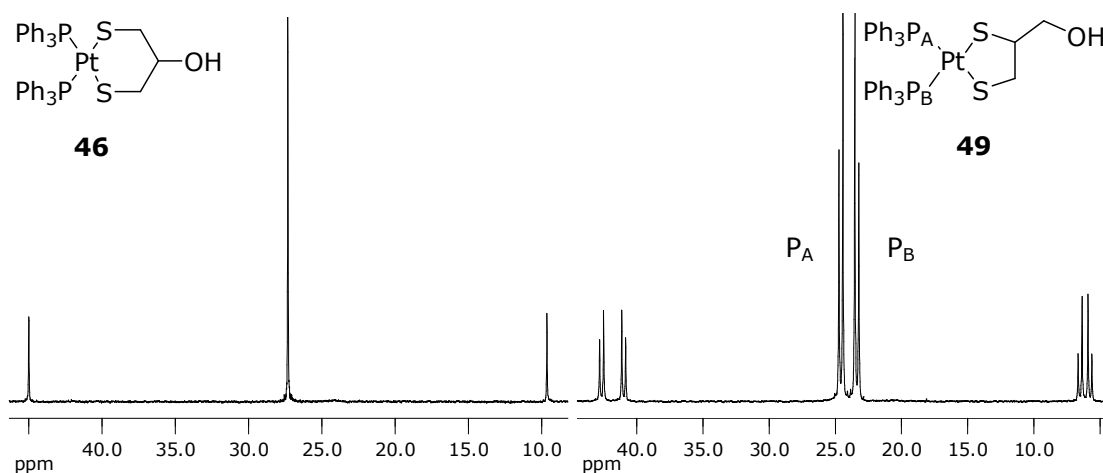


Abbildung 59:  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren von Komplex **46** (links) und Komplex **49** (rechts)

Tabelle 15: Chemische Verschiebungen der Resonanzsignale,  $|^1J_{\text{PPt}}|$ - und  $|^2J_{\text{PP}}|$ -Kopplungskonstanten in den  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren (links) und chemische Verschiebungen der Resonanzsignale,  $|^2J_{\text{CPT}}|$ - und  $|^3J_{\text{CPT}}|$ -Kopplungskonstanten in den  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren (rechts) in  $\text{CDCl}_3$  der Komplexe **46-50**

Komplex	$\delta_{\text{P}}$	$ ^1J_{\text{PPt}} $ [Hz]	$ ^2J_{\text{PP}} $ [Hz]	$\delta_{\text{S-CH}_2}$	$ ^2J_{\text{CPT}} $ [Hz]	$\delta_{\text{CH}}$	$ ^3J_{\text{CPT}} $ [Hz]	$\delta_{\text{O-CH}_2}$	$ ^3J_{\text{CPT}} $ [Hz]
<b>46</b>	27.3	2863	-	32.8	16.1	71.0	n.b.	-	-
<b>47</b>	27.1	2848	-	33.4	17.5	75.2	n.b.	-	-
<b>48</b>	26.0	2885	-	35.7	18.3	210.4	23.9	-	-
<b>49</b>	23.4	2929	24	40.6	n.b.	55.8	n.b.	65.3	18.7
<b>50</b>	24.2	2906	24	41.1	n.b.	51.9	n.b.	73.2	30.1
	24.8	2853							

Die entsprechenden  $|^1J_{\text{PPt}}|$ - sowie  $|^2J_{\text{PP}}|$ -Kopplungskonstanten der Komplexe **46-50** sind der Tabelle 15 zu entnehmen. Diese sind typisch für die Koordination von Thiolatoliganden.<sup>[136]</sup>

Des Weiteren sind charakteristische Schwingungsbanden Tabelle 16 zu entnehmen.

Tabelle 16: Ausgewählte IR-Banden der Komplexe **46-50** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

Komplex	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{P-Ph})$	$\nu(\text{Si-C})$	$\nu(\text{C-O-C})$	$\nu(\text{C-S})$
<b>46</b>	3435		1480	1435			744
<b>47</b>			1480	1436	1254, 835		744
<b>48</b>		1686	1480	1435			744
<b>49</b>	3436		1481	1435			744
<b>50</b>			1481	1436		1052	750

Lässt man Pentan in eine Chloroformlösung der Verbindungen **46**, **47**, **49** und **50** bei 4 °C diffundieren, so entstehen Einkristalle, die für die Röntgenstrukturanalyse geeignet waren (Abbildung 60 und 61).

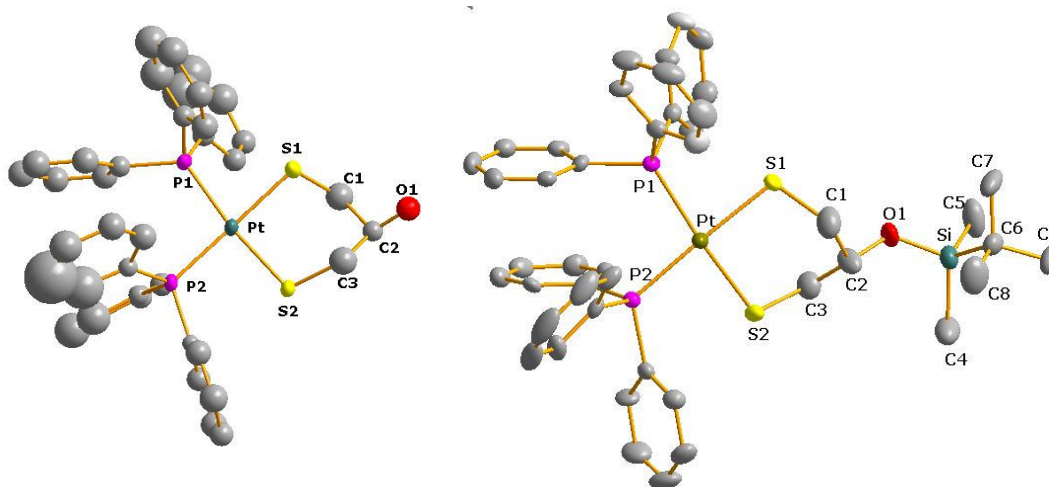


Abbildung 60: Strukturmotiv des Komplexes **46** und Struktur des Komplexes **47** im Kristall, ausgewählte Abstände und Winkel sind dem Anhang zu entnehmen, die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit

Das Metallion  $\text{Pt}^{2+}$  ist in beiden Komplexen verzerrt quadratisch planar von P1, P2, S1 und S2 umgeben. Die Verzerrung aus der Ebene P1P2PtS1S2 heraus beträgt maximal 0.107 Å in Komplex **46** und 0.062 Å in Komplex **47**. Es zeigte sich, dass die Sechsringe Pt-S1-C1-C2-C3-S2 in der Twistkonformation in **46** und **47** vorliegen. Hierbei befinden sich Pt, S1, S2 und C2 nahezu in einer Ebene und C1 und C3 jeweils oberhalb bzw. unterhalb dieser Ebene. Im Kristall des Komplexes **46** liegt eine Fehlordnung des Sauerstoff-Atoms O1 vor. Dieses Molekülfragment kann sich sowohl oberhalb als auch unterhalb der Pt-S1-S2-C2 Ebene befinden. Vor diesem Hintergrund können Bindungslängen und Winkel im Molekülfragment nicht diskutiert werden.

Die C2-O1-Bindungslänge (1.410(8) Å) besitzt Einfachbindungscharakter in der Verbindung **47**. Die Bindungslängen von C1-C2 (1.516(10) Å) und C2-C3 (1.465(10) Å) sind leicht verkürzt und die Bindungswinkel S1-C1-C2 (117.2(6) °), C1-C2-C3 (114.0(7) °) und S2-C3-C2 (113.1(5) °) größer als für eine sp<sup>3</sup>-Hybridisierung zu erwarten wäre. Ähnliche Bindungsverhältnisse konnten bei der Koordination der Verbindung **35** an Trieisendodecacarbonyl (Fe<sub>3</sub>CO<sub>12</sub>) beobachtet werden.<sup>[140]</sup> Berechnungen zur Folge bewirkt der Einfluss des Sauerstoffatoms eine Erhöhung des p-Charakters der C2-O1-Bindung, indessen eine Abnahme des p-Charakters der C1-C2 und C2-C3 Bindungen erfolgt. Diese strukturellen Eigenschaften stehen auch im Einklang mit der Bent-Regel.<sup>[141]</sup> Die Bindungsabstände von Pt-P1 (2.295(4) Å), Pt-P2 (2.278(4) Å) in Verbindung **46** und Pt-P1 (2.2973(16) Å), Pt-P2 (2.2850(14) Å) in Komplex **47** sind nahezu gleich und gegenüber den Komplexen mit dppe **41-45** um ca. 0.3-0.5 Å verlängert. Ebenfalls ist erwartungsgemäß eine Aufweitung des Winkels P1-Pt-P2 (in **46**: 98.34(13) ° und in **47**: 97.22(5) °) um etwa 12 ° beobachtbar.

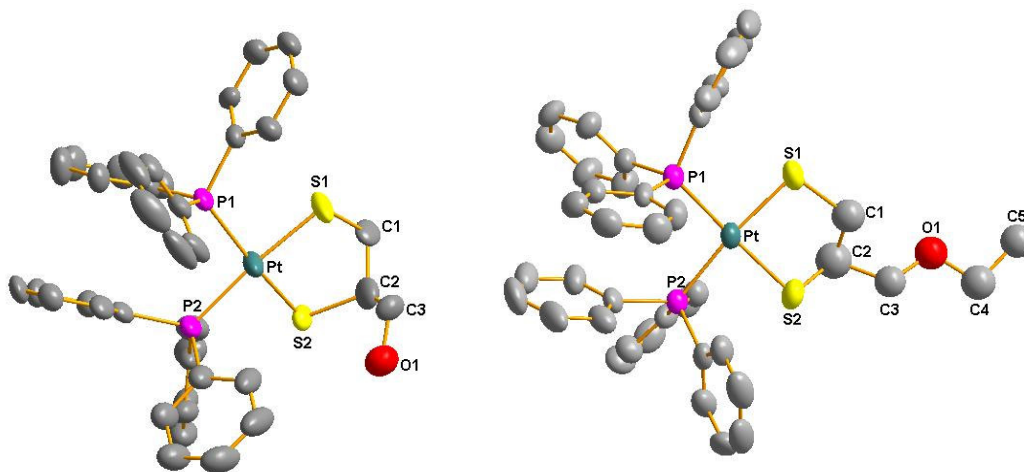


Abbildung 61: Strukturmotiv des Komplexes **49** und Struktur des Komplexes **50** im Kristall, ausgewählte Abstände und Winkel sind dem Anhang zu entnehmen, die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit

In den Verbindungen **49** und **50** ist das Metallion Pt<sup>2+</sup> von jeweils zwei Schwefel- und Phosphoratomen verzerrt quadratisch planar umgeben. Die Bindungslängen Pt-P1 (2.271(3) Å) und Pt-P2 (2.293 Å) in Verbindung **49** und Pt-P1 (2.276(2) Å) und Pt-P2 (2.286 Å) in Komplex **50** stimmen gut mit den Bindungslängen in den Verbindungen **46** und **47** überein. Die Molekülstrukturen der Komplexe **49** und **50** weisen im Dithiolatoliganden Fehlordnungen am C1, C2, C3, O1, C4, C5 und in

Verbindung **49** auch am S2-Atom auf. Aufgrund dessen können Bindungslängen und Bindungswinkel nicht diskutiert werden. Vermutlich ist das asymmetrische C2-Atom für die Fehlordnung verantwortlich. Die Bindungslängen von Pt-P1 (2.271(3) Å) und Pt-P2 (2.293(4) Å) in Verbindung **49** unterscheiden sich nur geringfügig und sind mit denen in Komplex **50** (Pt-P1: 2.276(2) Å und Pt-P2: 2.286(2) Å) vergleichbar. Die Winkel P1-Pt-P2 (in **49**: 97.22(10) ° und in **47**: 98.04(8) °) sind ebenfalls gegenüber denen in den Komplexen **41-45** um ca. 12 ° aufgeweitet.

## 2.4.5 1,2-Bis(diphenylphosphin)methan-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe 51-52

### 2.4.5.1 Synthese der 1,2-Bis(diphenylphosphin)methan-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe 51-52

Im Falle des 1,2-Bis(diphenylphosphin)methan (dppm) sind die beiden Phosphoratome durch eine Methylengruppe verbunden. Als Ausgangsmaterial diente der *cis*-[(dppm)PtCl<sub>2</sub>]-Komplex, der unter literaturbekannten Methoden in hohen Ausbeuten aus dem *cis*-[(COD)PtCl<sub>2</sub>]-Komplex hergestellt werden kann.<sup>[142]</sup>

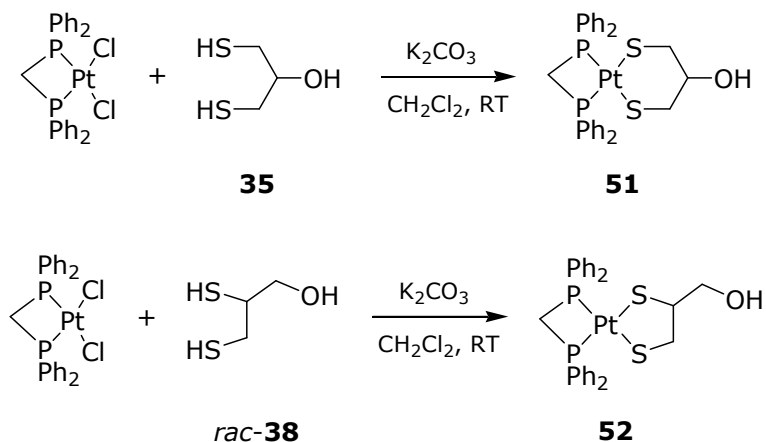


Abbildung 62: Synthese der Komplexe **51** und **52**

Versuche, die 1,2-Bis(diphenylphosphino)methan-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe analog den oben beschriebenen Synthesen der Komplexe **41-50** in Ethanol herzustellen, war nicht möglich.

Demgegenüber können durch die Umsetzung der *cis*-[(dppm)PtCl<sub>2</sub>]-Komplexe mit den Dithiolen **35** und *rac*-**38** in Dichlormethan in Anwesenheit der Base Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur die Komplexe **51** und **52** synthetisiert werden.

#### 2.4.5.2 Charakterisierung der 1,2-Bis(diphenylphosphino)methan-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe 51-52

Bei beiden Komplexen können in den positiven ESI-Massenspektren die Molekülionenpeaks (M+Na)<sup>+</sup> mit ihren charakteristischen Isotopenverteilungen detektiert werden.

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren unterstützen die vermuteten Strukturen der gebildeten Komplexe **51** und **52**. Einerseits sind die Signale der Dithiolatoliganden gegenüber den freien Dithiolen verschoben und andererseits ist die Methylengruppe des dppm-Liganden als Triplet mit Platinsatelliten sichtbar, die im Größenbereich bereits bekannter einkerniger dppm-Platin(II)-Komplexe liegen (<sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 10 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HPt</sub> = 42-46 Hz).<sup>[143]</sup> Überdies bestätigen in den <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektren, analog zu den Verbindungen **41-50**, die auftretenden Platinsatelliten der Methylen- bzw. Methinsignale der Dithiolatoliganden die Koordination an das Platin(II)-Ion.

Tabelle 17: Chemische Verschiebungen der Resonanzsignale, |<sup>1</sup>J<sub>PtP</sub>|- und |<sup>2</sup>J<sub>PP</sub>|-Kopplungskonstanten in den <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektren (links) und chemische Verschiebungen der Resonanzsignale, |<sup>2</sup>J<sub>CPT</sub>|- und |<sup>3</sup>J<sub>CPT</sub>|-Kopplungskonstanten in den <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektren (rechts) in CDCl<sub>3</sub> der Komplexe **51** und **52**

Komplex	δ <sub>P</sub>	<sup>1</sup> J <sub>PtP</sub>   [Hz]	<sup>2</sup> J <sub>PP</sub>   [Hz]	δ <sub>S-CH<sub>2</sub></sub>	<sup>2</sup> J <sub>CPT</sub>   [Hz]	δ <sub>CH</sub>	<sup>3</sup> J <sub>CPT</sub>   [Hz]	δ <sub>O-CH<sub>2</sub></sub>	<sup>3</sup> J <sub>CPT</sub>   [Hz]
<b>51</b>	-47.0	2331		29.8	24.9	70.5	53.3	-	-
<b>52</b>	-39.8	2329	70	39.1	17.5	54.4	n.b.	65.1	21.1
	-40.8	2348							

Im Vergleich zu dem dppe-Liganden sind die Signale der Phosphoratome in den <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektren der dppm-Komplexe sehr stark hochfeldverschoben.



Erwartungsgemäß wird in dem  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **51** ein Singulett und in dem von Komplex **52** ein AB-Spinsystem beobachtet. Die ermittelten  $|^1J_{\text{Ppt}}|$ - und  $|^2J_{\text{PP}}|$ -Kopplungskonstanten sind der Tabelle 17 zu entnehmen.

Zusätzlich zeigen die IR-Spektren der Komplexe **51** und **52** charakteristische Schwingungsbanden der funktionellen Gruppen.

Tabelle 18: Ausgewählte IR-Banden der Komplexe **51** und **52** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

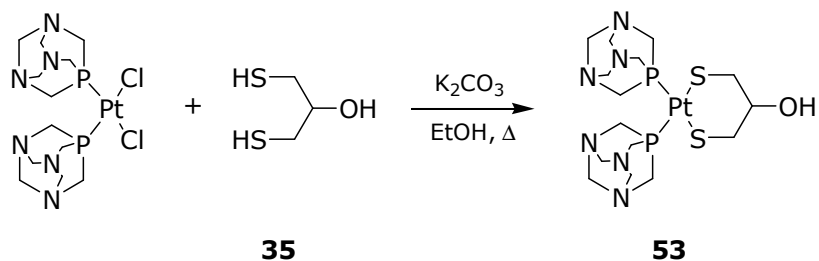
Komplex	$\nu_{(\text{OH})}$	$\nu_{(\text{C}=\text{C})}$	$\nu_{(\text{P-Ph})}$	$\nu_{(\text{C-S})}$
<b>51</b>	3435	1483	1435	750
<b>52</b>	3435	1483	1435	749

Die Komplexe **51** und **52** sind in Lösung nicht sehr stabil. Bei der Koordination des zweizähligen dppm-Liganden zu einem Platinion bildet sich ein stark gespannter, viergliedriger Ring aus. Die dppm-Platin(II)-Komplexe sind bekannt dafür, dass sie dieser hohe Ringspannung versuchen auszuweichen, wobei das dppm als nur einzähliger Ligand wirkt oder zwei Metallzentren miteinander verbrückt.<sup>[128],[144],[145],[146],[147],[148]</sup>

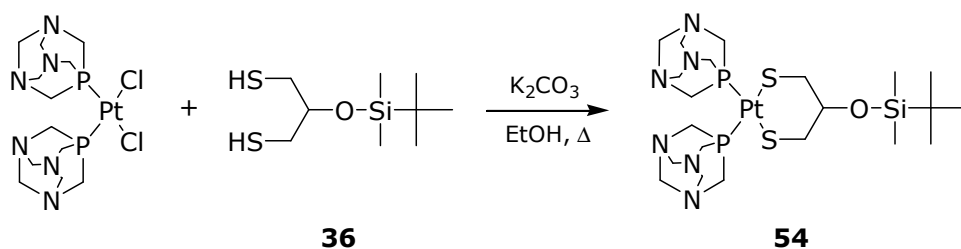
## 2.4.6 Bis(1,3,5-Triazaphosphaadamantan)-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe 53-57

### 2.4.6.1 Synthese der Bis(1,3,5-Triazaphosphaadamantan)-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe 53-57

Die wasserlösliche Verbindung 1,3,5-Triazaphosphaadamantan (PTA) verhält sich ein einzähliger Phosphinligand. Der Ausgangskomplex  $\text{cis}-[(\text{PTA})_2\text{PtCl}_2]$  kann in sehr hohen Ausbeuten aus dem  $\text{cis}-[(\text{COD})\text{PtCl}_2]$ <sup>[137]</sup> mit zwei Moläquivalenten PTA in Dichlormethan hergestellt werden.<sup>[149]</sup>

Abbildung 63: Synthese des Komplexes **53**

Die Synthese des Bis(1,3,5-Triazaphosphaadamantan)-1,3-dithiolato-propan-2-ol-platin(II)-Komplexes **53** erfolgt aus dem *cis*-[(PTA)<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>]-Komplex mit dem Dithiol 1,3-Dithiolpropan-2-ol **35** (1.1 Moläquivalente) und der Base Kaliumcarbonat (2 Moläquivalente) in Ethanol. Die Reaktionsmischung wird sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend wird Ethanol unter vermindertem Druck abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wird in Wasser gelöst und die wässrige Phase mehrmals mit Chloroform gewaschen. Wasser wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Zur Entfernung von Basenrückständen oder des unumgesetzten Ausgangskomplexes wird das zurückbleibende hellgelbe Pulver mit Chloroform zwei Stunden mittels Soxhlet-Extraktion extrahiert und anschließend das Lösungsmittel Chloroform entfernt. Die Verbindung **53** ist in Chloroform bei Raumtemperatur schlecht, aber in siedendem Chloroform relativ gut löslich. Aus Löslichkeitsgründen sind weitere Aufarbeitungsmethoden wie Umkristallisation, Umfällen oder säulenchromatographische Reinigung erfolglos gewesen, so dass die Elementaranalyse kleinere Diskrepanzen aufweist.

Abbildung 64: Synthese des Komplexes **54**

Die Synthese des Bis(1,3,5-Triazaphosphaadamantan)-1,3-dithiolato-2-oxy-*tert*-butyl-dimethyl-silyl-propan-platin(II)-Komplexes **54** wurde analog zu der des Komplexes **53** durchgeführt. Lediglich Unterschiede in der Aufarbeitung müssen berücksichtigt werden, da der Komplex durch die TBDMS-Schutzgruppe in organischen Lösungsmitteln, wie beispielsweise Chloroform, eine gute Löslichkeit

aufweist. Das Rohprodukt wird in Chloroform gelöst und die organische Phase wird mehrmals mit Wasser gewaschen, um anorganische Nebenprodukte zu entfernen. Durch Umkristallisation mit Chloroform und Pentan kann schließlich der Komplex erhalten werden.

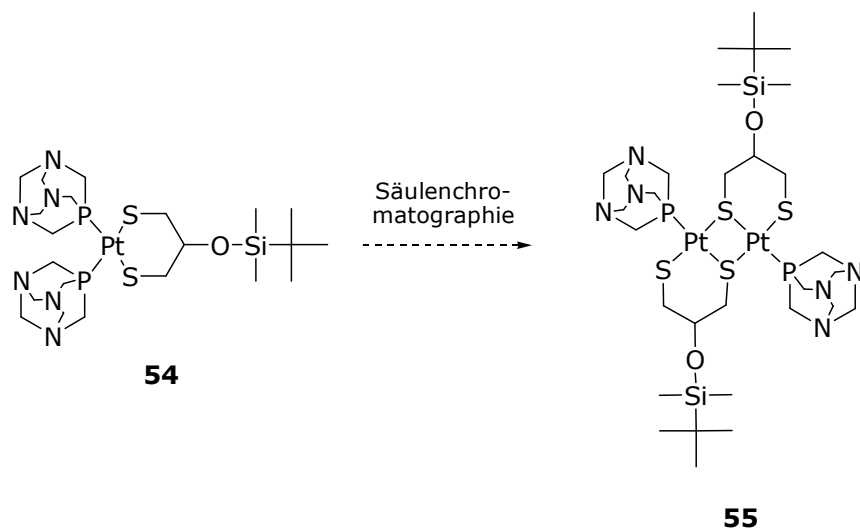


Abbildung 65: Bildung des dinuklearen Komplexes **55**

Bei der säulenchromatographischen Reinigung des Komplexes **54** an Kieselgel mit den Eluenten Dichlormethan:Ethanol (10:1) konnte mit 54 prozentiger Ausbeute ein weiterer Komplex isoliert werden, der vermutlich den dinuklearen Komplex  $[(\text{PTA})_2\text{Pt}_2(\mu\text{-C}_9\text{H}_{22}\text{OS}_2\text{Si})_2]$  **55** darstellt.

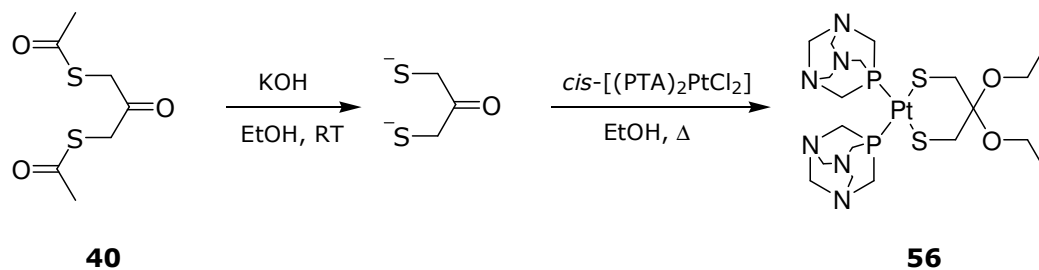
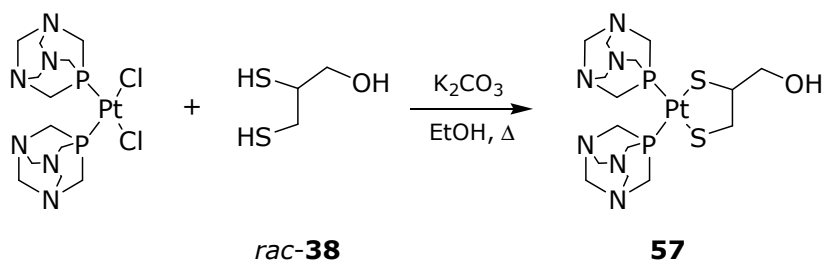


Abbildung 66: Synthese des Komplexes **56**

Die Herstellung des Komplexes Bis(1,3,5-Triazaphosphaadamantan)-1,3-dithiolato-2,2-diethoxy-propan-platin(II) **56** erfolgte analog zur Synthese der Komplexe **43** und **48**. Im Gegensatz zu den Komplexen **43** und **48** entstand hier das Acetal.

Abbildung 67: Synthese des Komplexes **57**

Die Synthese und Aufarbeitung des Komplexes Bis(1,3,5-Triazaphosphaadamantan)-2,3-dithiolato-propan-1-ol-platin(II) **57** erfolgte auf die gleiche Art wie bei Komplex **53**. Lediglich die Extraktionszeit mit Chloroform muss auf acht Stunden erhöht werden, weil der Komplex schlechter in siedendem Chloroform löslich ist.

#### 2.4.6.2 Charakterisierung der Bis(1,3,5-Triazaphosphaadamantan)-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe **53-57**

Bezüglich der begrenzten Löslichkeit der isomeren Komplexe **53** und **57** ist die Aufarbeitung sehr schwierig. Die beiden Komplexe sind bei Zimmertemperatur nur in den polaren Lösungsmitteln Wasser und DMSO in Konzentrationen von 0.1 mM vollständig löslich, aber nahezu unlöslich in unpolaren und polaren Lösungsmitteln wie Ethanol, Methanol, Aceton und Acetonitril. Der einkernige Komplex Bis(1,3,5-Triazaphosphaadamantan)-2,3-dithiolato-propan-1-ol-platin(II) **57** konnte schließlich durch Soxhlet-Extraktion in Chloroform rein isoliert werden. Der symmetrische Komplex **53** wurde hingegen auf die gleiche Weise isoliert, eine Reinigung durch Umkristallisation oder säulenchromatographische Reinigung blieb erfolglos. Die Elementaranalyse wies nach diesen Reinigungsmethoden große Abweichungen auf. Vermutlich findet hier ein Verlust des PTA-Liganden unter Ausbildung höhermolekularer Verbindungen statt.

Die Bildung des einkernigen Komplexes **54** kann ebenfalls nachgewiesen werden, obwohl die Elementaranalyse auch kleinere Abweichungen aufzeigt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte empirisch die Zusammensetzung des zweikernigen Komplexes  $[(\text{PTA})_2\text{Pt}_2(\mu\text{-C}_9\text{H}_{22}\text{OS}_2\text{Si})_2]$  **55** ermittelt werden.

Weitere Charakterisierungsmethoden, die nachfolgend näher erläutert werden, bestätigen ebenfalls das Vorhandensein dieser Zusammensetzung.

Die Molekülstrukturen der Komplexe **53-57** konnten durch Einkristall-Röntgenkristallstrukturanalyse nicht ermittelt werden. Aussagen über deren Komplexstruktur können lediglich anhand der Massenspektren, NMR-spektroskopischen Untersuchungen und IR-Spektren getroffen werden.

Die positiven ESI-Massenspektren zeigen für alle Komplexe **53-57** die Molekülionen  $(M+Na)^+$ . Ferner konnten die Molekülionen  $(M+Na)^+$  in Komplex **53** und **55** über hochauflösende Massenspektroskopie (HRMS) bestätigt werden.

Bezüglich der begrenzten Löslichkeit der Komplexe **53** und **57** erfolgten die NMR-spektroskopischen Untersuchungen in  $D_2O$ , während die der Komplexe **54-56** in  $CDCl_3$  erfolgten.

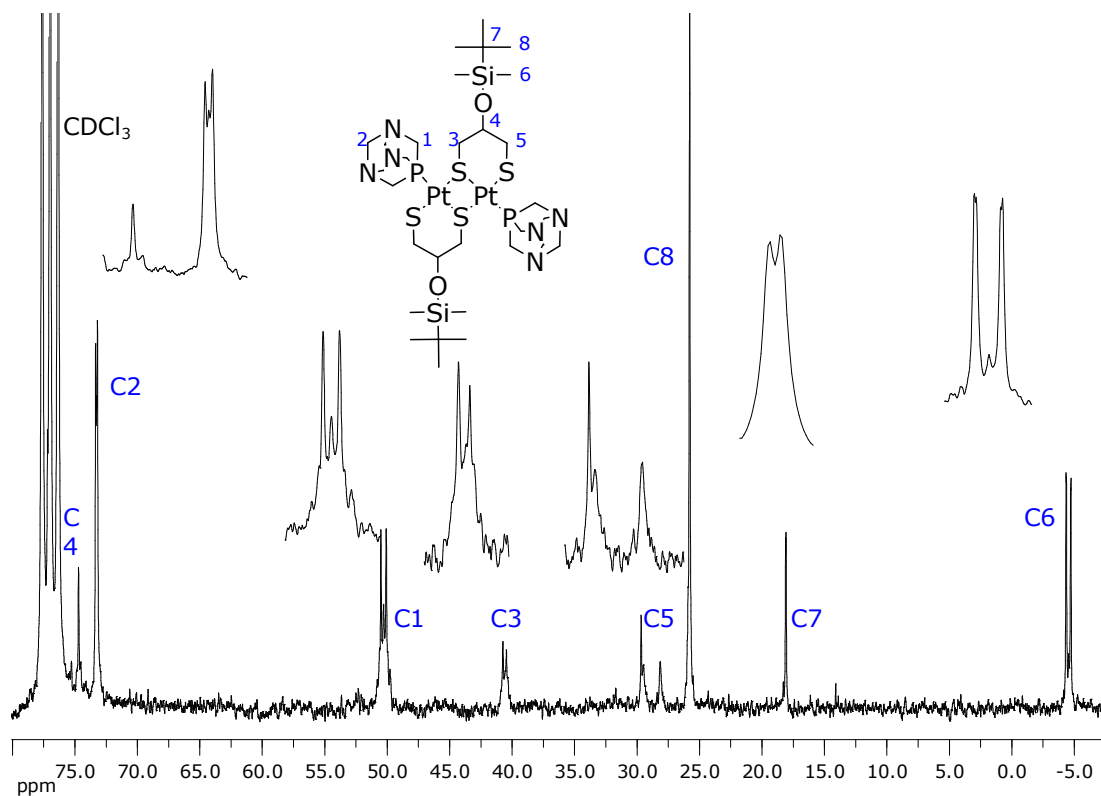


Abbildung 68:  $^{13}C\{^1H\}$ -NMR-Spektrum des zweikernigen Komplexes **55**

In den einkernigen Komplexen **53**, **54** und **57** sind die Signale der Dithiolatoliganden sowohl im  $^1\text{H}$ -NMR- als auch im  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum ähnlich zu denen der analogen dppm- (**41**, **42**, **44**) und  $(\text{PPh}_3)_2$ -Platin(II)-Komplexen (**46**, **47**, **49**). Ebenso bestätigen die Platinsatelliten der Kohlenstoffresonanzen der Dithiolatoliganden in den  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren die Koordination an das Platin(II)-Ion. Die  $|^2\text{J}_{\text{Cpt}}|$ - bzw.  $|^3\text{J}_{\text{Cpt}}|$ -Kopplungskonstanten sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Im  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum (Abbildung 68) des zweikernigen Komplexes **55** können unterschiedliche Signale für die Methylengruppen (C3 und C5) beobachtet werden. Überdies werden zwei Signale für die TBDMS-Schutzgruppe (C6 und C7) angezeigt. Dies ist vermutlich auf die Anwesenheit zweier Diastereomere zurückzuführen.

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des einkernigen Komplexes **56** wird ein Dublett mit Platinsatelliten ( $|^3\text{J}_{\text{Hpt}}| = 62.7 \text{ Hz}$ ) beobachtet, welches der Methylengruppen benachbart des Schwefelatoms zugeordnet werden kann. Das Dublett entsteht aufgrund einer Kopplung zu dem Phosphoratom ( $|^3\text{J}_{\text{Hpt}}| = 5.7 \text{ Hz}$ ). Zudem können zwei weitere Signale, bei 1.14 und 3.47 ppm beobachtet werden, die hinsichtlich ihrer Aufspaltung als eine Ethylgruppe benachbart des Sauerstoffatoms zugeordnet werden können.

In den  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren der symmetrischen Komplexe **53**, **54** und **56** werden jeweils Singulets, wohingegen ein AB-Spinsystem für den Komplex **57** angezeigt wird.

Tabelle 19: Chemische Verschiebungen der Resonanzsignale,  $|^1\text{J}_{\text{PPt}}|$ - und  $|^2\text{J}_{\text{PPt}}|$ -Kopplungskonstanten in den  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren (links) und chemische Verschiebungen der Resonanzsignale,  $|^2\text{J}_{\text{Cpt}}|$ - und  $|^3\text{J}_{\text{Cpt}}|$ -Kopplungskonstanten in den  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren (rechts) der Komplexe **54-56** in  $\text{CDCl}_3$  bzw. in  $\text{D}_2\text{O}$  für **53** und **57**

Komplex	$\delta_{\text{p}}$	$ ^1\text{J}_{\text{PPt}} $ [Hz]	$ ^2\text{J}_{\text{PPt}} $ [Hz]	$\delta_{\text{S-CH}_2}$	$ ^2\text{J}_{\text{Cpt}} $ [Hz]	$\delta_{\text{CH/C}}$	$ ^3\text{J}_{\text{Cpt}} $ [Hz]	$\delta_{\text{O-CH}_2}$	$ ^3\text{J}_{\text{Cpt}} $ [Hz]
<b>53</b>	-56.0	2539	-	28.8	19.6	71.6	n.b.	-	-
<b>54</b>	-60.8	2461	-	31.5	18.9	74.4	9.0	-	-
<b>55</b>	-60.5	3072-3099	-	28.1, 29.5,	n.b.	74.7	n.b.	-	-
	-64.1	3083-3109	-	40.6					
<b>56</b>	-60.8	2554	-	31.7	18.7	107.6	9.9	-	-
<b>57</b>	-55.6	2546	59	37.8	n.b.	52.6	n.b.	63.7	32.4
	-56.3	2568							

Dem  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum des Komplexes **55** ist zu entnehmen, dass zwei verschiedene Komplexe entstehen, die eine ähnliche chemische Umgebung aufweisen. Dies könnte durch die Bildung von Diastereomeren bedingt sein, die sich durch die unterschiedliche Stellung des freien Elektronenpaares am überbrückenden Schwefelatom bilden können. Im  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum entstehen zwei Spinsysteme höherer Ordnungen.

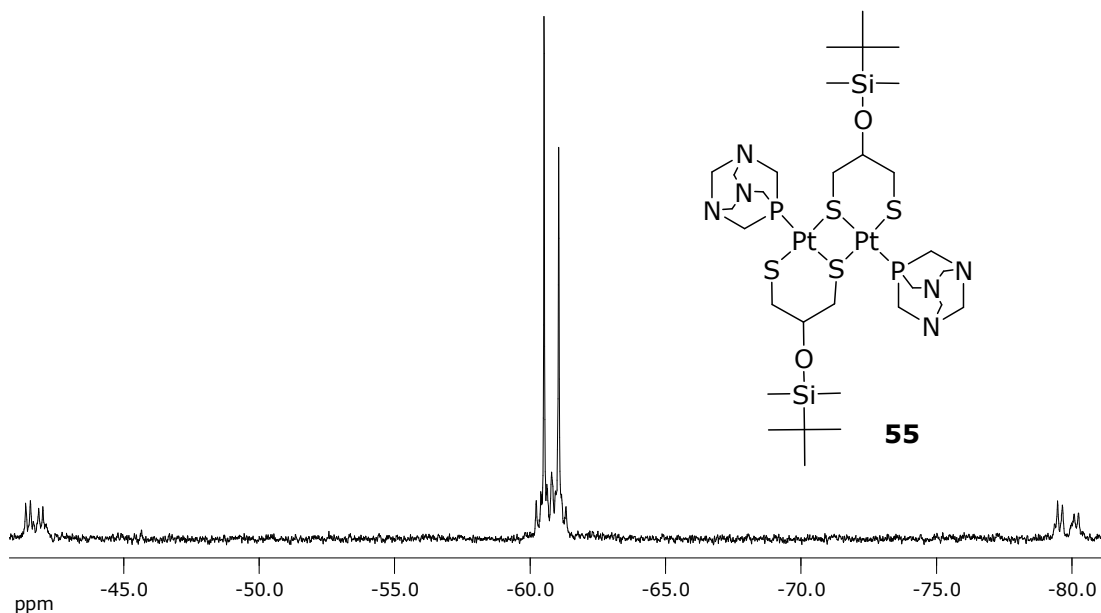


Abbildung 69:  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR des Komplexes **55** in  $\text{CDCl}_3$

Das Aufspaltungsmustermuster im  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren sowie die Vergrößerung der  $|^1J_{\text{P-Pt}}|$ -Kopplungskonstante ist typisch für dinukleare Phosphinkomplexe.<sup>[142],[150],[151]</sup>

#### 2.4.7 Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Bisphosphin-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe

Die Umsetzungen der Dichloro-Bisphosphin-Platin(II)-Komplexe oder Carbonato-Bisphosphin-Platin(II)-Komplexe mit den funktionalisierten Dithiolen führen zu *cis*-konfigurierten einkernigen Bisphosphin-Dithiolato-Platin(II)-Komplexen. Massenspektrometrisch konnte gezeigt werden, dass einkernige Komplexe vorliegen.

Sowohl die  $\text{PPh}_3$ - als auch die dppe-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe sind stabil an der Luft sowie in polaren und unpolaren Lösungsmitteln.

Im Fall des PTA- und des dppm-Liganden ist zu vermuten, dass sich aus den einkernigen Komplexen rasch zwei- oder mehrkernigen Komplexe in Lösung bilden. Dinukleare Verbindungen werden oft aus einkernigen Komplexen durch Reaktion eines zweiten Bisphosphinkomplexes hergestellt, die gute Abgangsgruppen besitzen wie beispielsweise Benzonitril.<sup>[145]</sup> Auf eingehendere Untersuchungen bezüglich mehrkerniger Komplexe wurde verzichtet. Vielmehr stand die Isolation sauberer einkerniger Komplexe im Vordergrund. Im Falle der einkernigen  $(\text{PTA})_2$ -Dithiolato-Platin(II)-Verbindungen **53**, **54** und **57** wurde nur von Komplex **57** eine korrekte Elementaranalyse erzielt. Alle Reinigungsmethoden lassen darauf schließen, dass sich unter Austritt des PTA-Liganden mehrkernige Produkte bilden. Durch die verbesserte Löslichkeit der TBDMS-Schutzgruppe war es nach säulenchromatographischer Reinigung möglich, den zweikernigen Komplex **55** sauber zu isolieren.

Die chemischen Verschiebungen  $\delta_{\text{P}}$  und Kopplungskonstanten  $^1J_{\text{Ppt}}$  sind stark von der Umgebung der Phosphinliganden abhängig. Die Werte der Kopplungskonstanten sind im Vergleich zu den Ausgangskomplexen deutlich kleiner. Dieser Befund kann mit dem deutlich stärkeren *trans*-Einfluss der Dithiolatoliganden im Vergleich zu dem der Chloro- bzw. des Carbonatoliganden erklärt werden.

Tabelle 20:  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren: Zusammenfassung der chemischen Verschiebungen  $\delta_{\text{P}}$  und der  $|^1J_{\text{Ppt}}|$ -Kopplungskonstanten in Abhängigkeit des Phosphinliganden.

	dppe	$\text{PPh}_3$	dppm	PTA einkernig	PTA zweikernig
	<b>41-45</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	<b>46-50</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	<b>51-52</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	<b>53,57</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ ) <b>54,56</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	<b>55</b> ( $\text{CDCl}_3$ )
$\delta_{\text{P}}$	(+47.9)- (+49.1)	(+23.4)- (+27.3)	(-47.0)- (-40.3)	(-60.8)- (-55.6)	(-64.1)/(-60.1)
$^1J_{\text{Ppt}}$ [Hz]	2720-2778	2848-2929	2331-2351	2461-2554	3072-3109

Während die  $\text{PPh}_3$ - und dppe-Platin(II)-Komplexe Signale mit positiver chemischer Verschiebung besitzen, weisen die dppm- und  $(\text{PTA})_2$ -Dithiolato-Platin(II)-Komplexe negative auf. Appleton *et al.* hat diese Anomalie der Bisphosphine in Anhängigkeit von den Bisswinkeln (P-Pt-P) und der Ringgröße diskutiert.<sup>[152]</sup>



Die Kopplungskonstante  $^1J_{\text{Pt}}$  nimmt in der Reihenfolge  $\text{PPh}_3 > \text{dppe} > \text{PTA} > \text{dppm}$  ab, wobei sie bei den  $(\text{PPh}_3)_2$ -Komplexen um ca. 500 Hz größer ist als bei den  $\text{dppm}$ -Komplexen. Auch hier ist anzunehmen, dass der kleine Bisswinkel P-Pt-P und der Winkel Pt-P-C, die in den gespannten viergliedrigen Ring entstehen, die Ursache für die verkleinerten  $|^1J_{\text{Pt}}|$ -Kopplungskonstanten sind.<sup>[153]</sup> Die Abnahme dieser steht auch im Einklang mit der Reduzierung des Bisswinkels in der Reihenfolge  $\text{PPh}_3 > \text{dppe} > \text{dppm}$ . PTA besitzt im Vergleich zu dem einzähnigen Liganden  $\text{PPh}_3$  (145 °) einen bemerkenswert kleinen Tolman-Kegelwinkel (103 °).<sup>[154],[155]</sup>

Die Vergrößerung der Kopplungskonstante  $^1J_{\text{Pt}}$  in zweikernigen Komplexen kann ebenfalls in anderen Systemen beobachtet werden.<sup>[151]</sup>

## 2.4.8 Zytotoxische Untersuchungen

Im Folgenden sollen die ersten Ergebnisse der zytotoxischen Aktivität einiger Bisphosphin-Platin(II)-Komplexe für die menschlichen Epithelzellen eines Zervixkarzinoms (HeLa) vorgestellt werden. Weiterführende Untersuchungen sowie Ausweitungen der biologischen Tests sind bereits in Planung. Die Studien werden im Rahmen einer Kooperation von der Arbeitsgruppe Prof. L. Messori an der Universität in Florenz durchgeführt.

In der Regel sind *in vitro* Experimente die ersten biologischen Tests, die durchgeführt werden, um Informationen über deren zytotoxisches Potential zu bekommen.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden erste zytotoxische Tests der Komplexe **41**, **44**, **49** und **57** bei verschiedenen Konzentrationen durchgeführt. In Abbildung 70 sind die Konzentrations-Effekt-Kurven der Komplexe **41**, **44** und **49** dargestellt und in Tabelle 21 die ermittelten  $\text{IC}_{50}$ -Werte im Vergleich zu Cisplatin.

Aufgrund von Löslichkeitsproblemen in DMSO konnte der  $\text{IC}_{50}$ -Wert des Komplexes **57** nicht bestimmt werden. Die Verbindung scheint sich bei einer Konzentration von 0.1 mM vollständig zu lösen, aber bei einer Konzentration von 1 mM nahezu unlöslich zu sein. Von allen Verbindungen wurde vor dem Ausführen der Tests Stammlösungen hergestellt, wobei zu vermuten ist, dass aus dem

einkernigen Komplex **57** höhermolekularer unlöslicher Produkte ausgefallen sind. Eine Wiederholung, indem der Komplex in Wasser oder DMSO unmittelbar vor Ausführen der Tests gelöst wird, ist geplant.

### HeLa Zelllinien

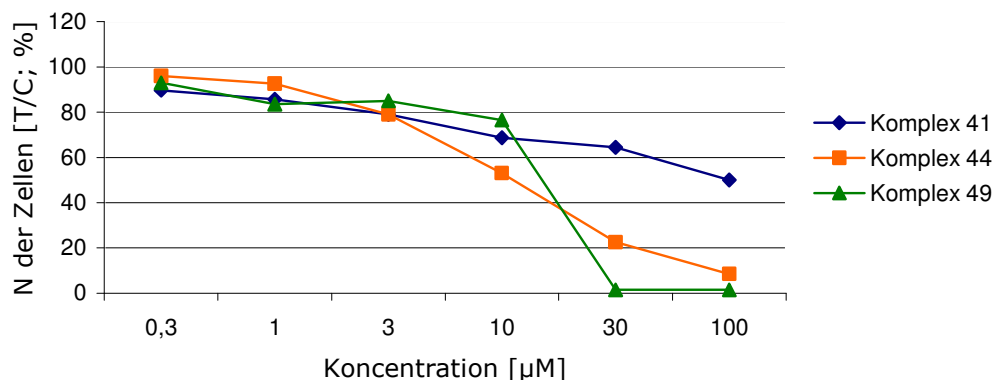


Abbildung 70: Konzentrations-Effekt-Kurven der Komplexe **49**, **41** und **44** in HeLa Zellen nach 72 h Inkubation

Tabelle 21: IC<sub>50</sub>-Werte der Verbindungen **41**, **44** und **49** im Vergleich zu Cisplatin

	<b>41</b>	<b>44</b>	<b>49</b>	<b>Cisplatin</b>
IC <sub>50</sub>	100 µM	10-30 µM	10-30 µM	10 µM

Eine wissenschaftliche Diskussion kann sich zu diesem Zeitpunkt nur auf die *in vitro* vollzogenen Tests der HeLa Zelllinie beziehen.

Im Vergleich zu Cisplatin besitzen die Komplexe **41**, **44** und **49** eine geringere Zytotoxizität gegenüber dieser Zelllinie. Hinsichtlich der dppe-Verbindungen **41** und **44** ist der (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Komplex **49** zytotoxischer. Dies steht mit der Komplexstabilität in Einklang. Aufgrund des Fehlens des Chelateffekts weisen die (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Komplexe gegenüber den Bisphosphin-Chelatkomplexen eine verminderte Komplexstabilität in Lösung auf. Es ist dagegen aber von einer deutlich höheren Stabilität der synthetisierten Komplexe auszugehen als bei Cisplatin. Die „weichen“ Donoren Schwefel und Phosphor koordinieren deutlich stärker an das „weiche“

Platin(II)-Ion als die harten Liganden Stickstoff bzw. Chlorid. Dieser Aspekt wird durch das HSAB-Prinzip von Pearson<sup>[75]</sup> bestätigt. Andererseits ist es aber erstaunlich, dass aufgrund der hohen Stabilität der Komplexe nur eine zwei- bis maximal fünffach verbesserte Aktivität für Cisplatin festgestellt werden konnte. Verwunderlich ist zudem die abweichende Zytotoxizität der beiden Konstitutionsisomere **41** und **44**.

Platinkomplexe sind dafür bekannt in sehr hohem Grad (bis zu 90 %) an Plasmaproteine zu binden, wobei die Rolle der resultierenden Metaboliten noch nicht hinreichend verstanden wird.<sup>[156]</sup> Aufschlüsse zur Wirkungsweise der Komplexe gegenüber Proteinen könnten zunächst durch ein Screening der Komplexe mit Modellproteinen gewonnen werden, da die Zellen durch den Zusatz 10 prozentiger FCS eine Vielzahl von Proteinen enthalten. Zudem ist eine Durchführung der *in vitro* Zelltests zu verschiedenen Zelllinien unerlässlich, um die Komplextypen hinsichtlich ihres zytotoxischen Potentials dezidiert zu beurteilen.

## 3 Experimenteller Teil

### 3.1 Allgemeine Angaben

#### NMR – Spektroskopie

Die Aufnahme der Kernresonanzspektren ( $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -,  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -HSQC,  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC,  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC,  $^1\text{H}, ^{15}\text{N}$ -HSQC,  $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ - und  $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren) wurde mit den Spektrometern AC 200, DRX 400 und DPX 400 (UltraShield Magnet) der Firma *Bruker* durchgeführt. Die Aufnahme erfolgte bei 200.13 MHz bzw. 400.13 MHz ( $^1\text{H}$ ), 50.33 MHz bzw. 100.63 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), 81.01 MHz bzw. 162.00 MHz ( $^{31}\text{P}$ ), 40.55 MHz ( $^{15}\text{N}$ ), 85.99 MHz ( $^{195}\text{Pt}$ ) und 76.32 MHz ( $^{77}\text{Se}$ ). Als Referenz dient bei  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  das Lösungsmittel als interner Standard. Zur Messung der  $^{31}\text{P}$  wird 85 %  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , der  $^{15}\text{N}$   $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ , der  $^{77}\text{Se}$   $\text{Ph}_2\text{Se}_2$  bei 464 ppm und  $^{195}\text{Pt}$  bei -1630 ppm als externer Standard verwendet. Als Lösungsmittel wurden  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{D}_6$ -DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$  (9:1) und MeOD verwendet.

Die Signale der chemischen Verschiebungen werden in der dimensionslosen Größe ppm angegeben (gefolgt von der Multiplizität, Integral, Zuordnung, ggf. Kopplungskonstante in Hz bzw. Spinsystem).

#### Massenspektroskopie

Die massenspektroskopischen Untersuchungen wurden an dem Spektrometer SSQ 10 oder an einen MAT95XL aufgenommen. Die Ionisierung erfolgte mittels DEI mit  $\text{H}_2\text{O}$ , pos. ESI in Methanol.

Die Signale wurden folgendermaßen angegeben: Verhältnis der Masse / Ladung (relative Intensität).

#### IR – Spektroskopie

Die Registrierung der IR-Spektren erfolgte an einem PERKIN ELMER System 2000 FT-IR-Spektrometer. Die Proben wurden als Verreibung mit Nujol oder KBr-Preßling vermessen.

Die Banden in den IR-Spektren werden in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben.

#### Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden mit dem Gerät LECO CHNS-932 im Institut für Organische und Makromolekulare Chemie, FSU-Jena bestimmt oder mit einem 2400 CHN Elemental Analyser von Perkin Elmer im mikroanalytischen Labor am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien durchgeführt.

### Schmelzpunkte

Die Schmelzpunktbestimmungen erfolgten an einem Polarisationsmikroskop Axiolap der Firma *Carl Zeiss Jena GmbH*. Das Mikroskop ist ausgestattet mit einem Heiztisch der Firma *Linkam* THMS 600 und den dazugehörigen Steuergeräten *Linkam LNP* und *CI 93*.

### Chromatographie

Viele Reaktionen wurden mittels Dünnschichtchromatographie mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> mit 0.2 mm beschichteten Aluminiumfolien der Firma *Merck* verfolgt.

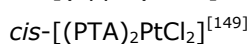
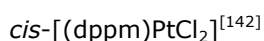
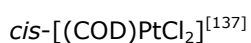
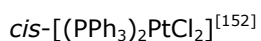
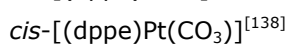
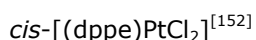
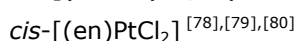
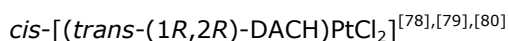
Die säulenchromatographischen Reinigungen von Produktgemischen erfolgte mit Kieselgel 60 der Firma *Merck* in Glassäulen.

### Ausgangsstoffe und Lösungsmittel

Sämtliche Lösungsmittel werden nach den konventionellen Methoden getrocknet bzw. ketyliert und unter Schutzgas aufbewahrt.

Die Ausgangsstoffe 1,3-Dithiolpropan-2-ol wurde von Dr. S. Bräutigam und 4-Methoxyphenyl-dithioacrylsäuremethylester wurde von Dr. K. Schubert aus der Arbeitsgruppe Weigand zur Verfügung gestellt. Alle anderen Ausgangsverbindungen konnten über die Firmen *Merck*, *Fluka*, *Acros*, und *Aldrich* bezogen werden bzw. K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> wurde freundlicherweise von der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dr. K.B. Keppler von der Universität Wien zur Verfügung gestellt.

Folgende Ausgangsstoffe werden nach Literaturvorschrift synthetisiert:



## 3.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### 3.2.1 *cis*-(*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)-Platin(II)-Komplexe mit schwefel- und selenhaltigen Aminosäuren 1-4

#### 3.2.1.1 Synthese der *cis*-(*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)-Platin(II)-Komplexe mit schwefel- und selenhaltigen Aminosäuren 1-4

##### AAV 1

355 mg (1.29 mmol) Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wird zu einer Suspension von 500 mg (1.32 mmol) des (*trans*-(1*R*,2*R*)-diaminocyclohexan)dichloroplatin(II)-Komplexes in 100 ml H<sub>2</sub>O hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird unter Lichtschutz über Nacht bei RT gerührt. Das ausgefallene AgCl wird über Kieselgur abfiltriert und zu der klaren Lösung wird 1.26 mmol der entsprechenden Aminosäure hinzugefügt. Anschließend werden weitere 15 h bei Raumtemperatur und Lichtausschluss gerührt. Ein hellgelber Feststoff fällt aus, nachdem H<sub>2</sub>O unter verminderten Druck abdestilliert wird. Das verbleibende Rohprodukt wird in 10 ml H<sub>2</sub>O wieder gelöst und einer Lösung von 146 µL (1.26 mmol) HPF<sub>6</sub> in 1 ml H<sub>2</sub>O hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird lyophilisiert und anschließend mit wenig MeOH gewaschen.

#### (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-((*S*)-methionin-*N,S*)platin(II)-hexafluorophosphat 1

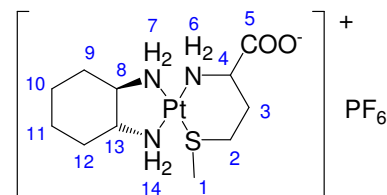
Synthese nach AAV 1; Ausbeute: 50 %

farbloser Feststoff

C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>PtS<sup>+</sup>·PF<sub>6</sub><sup>-</sup> (457.47 + 144.96 g/mol)

ber.: C 21.93, H 4.02, N 6.98, S 5.32 %

gef.: C 21.62, H 4.05, N 6.76, S 5.30 %



<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, H<sub>2</sub>O:D<sub>2</sub>O = 9:1): Diastereoisomer 1: δ = 1.09 (m, 2H, 10, 11, CH<sub>2</sub>), 1.25 (m, 2H, 9, 12, CH<sub>2</sub>), 1.54 (m, 2H, 10, 11, CH<sub>2</sub>), 2.00 (m, 2H, 9, 12, CH<sub>2</sub>), 2.23 (m, 2H, 3, CH<sub>2</sub>), 2.44 (s, 3H, 1, S-CH<sub>3</sub>), 2.45 (m, 2H, 8, 13, CH), 2.94 (m, 2H, 2, S-CH<sub>2</sub>), 3.35 (m, 1H, 4, CH), 4.8-5.8 (m, 6H, 6, 7, 14, NH<sub>2</sub>); Diastereoisomer 2: δ = 1.09 (m, 2H, 10, 11, CH<sub>2</sub>), 1.25 (m, 2H, 9, 12, CH<sub>2</sub>), 1.54 (m, 2H, 10, 11, CH<sub>2</sub>), 2.00 (m, 2H, 9, 12, CH<sub>2</sub>), 2.33 (m, 2H, 3, CH<sub>2</sub>), 2.45 (s, 3H, 1, S-CH<sub>3</sub>), 2.46 (m, 2H, 8, 13, CH), 2.87 (m, 2H, 2, S-CH<sub>2</sub>), 3.44 (m, 1H, 4, CH), 4.8-5.9 (m, 6H, 6, 7, 14, NH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.63 MHz, D<sub>2</sub>O): Diastereoisomer 1: δ = 19.7 (1, S-CH<sub>3</sub>), 24.2 (10, 11, CH<sub>2</sub>), 28.5 (3, CH<sub>2</sub>), 32.6 (2, S-CH<sub>2</sub>), 32.7 (9, 12, CH<sub>2</sub>), 56.6 (4, CH), 61.0, 62.4 (8,

13, CH), 176.8 (5, CO); Diastereoisomer 2:  $\delta = 19.6$  (1, S-CH<sub>3</sub>), 24.1 (10, 11, CH<sub>2</sub>), 27.7 (3, CH<sub>2</sub>), 31.0 (2, S-CH<sub>2</sub>), 32.7 (9, 12, CH<sub>2</sub>), 55.6 (4, CH), 61.4, 62.2 (8, 13, CH), 176.3 (5, CO)

<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (162.00 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = -143.9$  (septett, <sup>1</sup>J<sub>FP</sub> = 710 Hz, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>)

<sup>15</sup>N-NMR (40.55 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = -45.2$  (6, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), -14.0 (14, CHNH<sub>2</sub>), 4.0 (7, CHNH<sub>2</sub>)

<sup>195</sup>Pt{<sup>1</sup>H}-NMR (85.99 MHz, D<sub>2</sub>O): Diastereoisomer 1:  $\delta = -3335$ ;

Diastereoisomer 2:  $\delta = -3313$

MS (ESI): m/z = 457.3 (M<sup>+</sup>; 100 %)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\approx 3080$  (br,  $\nu_{\text{NH}_2}$ ), 2942 (m,  $\nu_{\text{asCH}_3/\text{CH}_2}$ ), 2860 (w,  $\nu_{\text{sCH}_3/\text{CH}_2}$ ), 1617 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 842 (s,  $\nu_{\text{PF}_6}$ ), 740 (w,  $\nu_{\text{C-S}}$ ), 559 (s,  $\nu_{\text{PF}_6}$ )

### ***trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(S-methyl-(S)-cystein-N,S)**

#### **platin(II)·hexafluorophosphat 2**

Synthese nach AAV 1; Ausbeute: 17 %

farbloser Feststoff

C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>PtS<sup>+</sup>·PF<sub>6</sub><sup>-</sup> (443.44 + 144.96 g/mol)

ber.: C 20.41, H 3.77, N 7.14, S 5.45 %

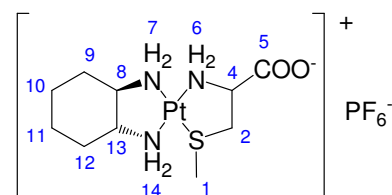
gef.: C 20.85, H 3.97, N 7.04, S 5.51 %

<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, D<sub>2</sub>O): Diastereoisomer 1:  $\delta = 1.09$  (m, 2H, 10, 11, CH<sub>2</sub>), 1.26 (m, 2H, 9, 12, CH<sub>2</sub>), 1.54 (m, 2H, 10, 11, CH<sub>2</sub>), 2.01 (m, 2H, 9, 12, CH<sub>2</sub>), 2.43 (m, 2H, 8, 13, CH), 2.58 (s, 3H, 1, S-CH<sub>3</sub>), 2.92 (m, 2H, 2, S-CH<sub>2</sub>), 3.68 (m, 1H, 4, CH), 5.0-6.1 (m, 6H, 6, 7, 14, NH<sub>2</sub>); Diastereoisomer 2:  $\delta = 1.09$  (m, 2H, 10, 11, CH<sub>2</sub>), 1.26 (m, 2H, 9, 12, CH<sub>2</sub>), 1.54 (m, 2H, 10, 11, CH<sub>2</sub>), 2.01 (m, 2H, 9, 12, CH<sub>2</sub>), 2.43 (m, 2H, 8, 13, CH), 2.48 (s, 3H, 1, S-CH<sub>3</sub>), 3.06 (m, 2H, 2, S-CH<sub>2</sub>), 3.48 (m, 1H, 4, CH), 5.0-6.1 (m, 6H, 6, 7, 14, NH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.63 MHz, D<sub>2</sub>O): Diastereoisomer 1:  $\delta = 20.6$  (1, S-CH<sub>3</sub>), 24.1 (10, 11, CH<sub>2</sub>), 32.5 (9, 12, CH<sub>2</sub>), 40.8 (2, S-CH<sub>2</sub>), 61.3, 61.3 (8, 13, CH), 61.4 (4, CH), 173.6 (5, CO); Diastereoisomer 2:  $\delta = 21.8$  (1, S-CH<sub>3</sub>), 24.1 (10, 11, CH<sub>2</sub>), 32.5 (9, 12, CH<sub>2</sub>), 40.8 (2, S-CH<sub>2</sub>), 61.3, 61.3 (8, 13, CH), 62.2 (4, CH), 173.8 (5, CO)

MS (ESI): m/z = 443.3 (M<sup>+</sup>; 100 %)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\approx 3100$  (br,  $\nu_{\text{NH}_2}$ ), 2937 (m,  $\nu_{\text{asCH}_3/\text{CH}_2}$ ), 2861 (w,  $\nu_{\text{sCH}_3/\text{CH}_2}$ ), 1625 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 850 (m,  $\nu_{\text{PF}_6}$ ), 737 (s,  $\nu_{\text{C-S}}$ ), 475 (s,  $\nu_{\text{PF}_6}$ )



### ***trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-((S)-selenomethionin-N,S)**

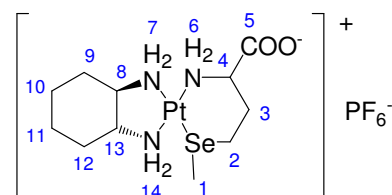
#### **platin(II)·hexafluorophosphat 3**

Synthese nach AAV 1; Ausbeute: 25 %

farbloser Feststoff

C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>PtSe<sup>+</sup>·PF<sub>6</sub><sup>-</sup> (504.37 + 144.96 g/mol)

ber.: C 20.35, H 3.72, N 6.47 %



gef.: C 19.79, H 3.83, N 6.25 %

**$^1\text{H-NMR}$  (400.13 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):** Diastereoisomer 1:  $\delta = 1.09$  (m, 2H, 10, 11,  $\text{CH}_2$ ), 1.25 (m, 2H, 9, 12,  $\text{CH}_2$ ), 1.53 (m, 2H, 10, 11,  $\text{CH}_2$ ), 2.00 (m, 2H, 9, 12,  $\text{CH}_2$ ), 2.31 (s, 3H, 1,  $\text{Se-CH}_3$ ), 2.37 (m, 2H, 3,  $\text{CH}_2$ ), 2.42 (m, 2H, 8, 13,  $\text{CH}$ ), 2.91 (m, 2H, 2,  $\text{Se-CH}_2$ ), 3.39 (m, 1H, 4,  $\text{CH}$ ), 4.9-5.7 (m, 6H, 6, 7, 14,  $\text{NH}_2$ ); Diastereoisomer 2:  $\delta = 1.09$  (m, 2H, 10, 11,  $\text{CH}_2$ ), 1.25 (m, 2H, 9, 12,  $\text{CH}_2$ ), 1.53 (m, 2H, 10, 11,  $\text{CH}_2$ ), 2.00 (m, 2H, 9, 12,  $\text{CH}_2$ ), 2.34 (s, 3H, 1,  $\text{Se-CH}_3$ ), 2.35 (m, 2H, 3,  $\text{CH}_2$ ), 2.42 (m, 2H, 8, 13,  $\text{CH}$ ), 2.87 (m, 2H, 2,  $\text{Se-CH}_2$ ), 3.39 (m, 1H, 4,  $\text{CH}$ ), 4.7-5.7 (m, 6H, 6, 7, 14,  $\text{NH}_2$ )

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.63 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):** Diastereoisomer 1:  $\delta = 11.4$  (1,  $\text{Se-CH}_3$ ), 24.1, 24.4 (10, 11,  $\text{CH}_2$ ), 26.3 (2,  $\text{Se-CH}_2$ ), 30.9 (3,  $\text{CH}_2$ ), 32.7 (9, 12,  $\text{CH}_2$ ), 56.9 (4,  $\text{CH}$ ), 60.6, 63.0 (8, 13,  $\text{CH}$ ), 176.8 (5,  $\text{CO}$ ); Diastereoisomer 2:  $\delta = 11.4$  (1,  $\text{Se-CH}_3$ ), 24.1, 24.2 (10, 11,  $\text{CH}_2$ ), 24.4 (2,  $\text{Se-CH}_2$ ), 29.5 (2,  $\text{CH}_2$ ), 32.6 (9, 12,  $\text{CH}_2$ ), 56.1 (4,  $\text{CH}$ ), 61.2, 62.8 (8, 13,  $\text{CH}$ ), 176.5 (5,  $\text{CO}$ )

**$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (162.00 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):**  $\delta = -141.2$  (septett,  $^1J_{\text{FP}} = 709$  Hz,  $\text{PF}_6^-$ )

**$^{15}\text{N}$ -NMR (40.55 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):**  $\delta = -48.0$  (6,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ),  $-18.0$  (14,  $\text{CHNH}_2$ ), 3.5 (7,  $\text{CHNH}_2$ )

**$^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$ -NMR (85.99 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):** Diastereoisomer 1:  $\delta = -3381$ ;

Diastereoisomer 2:  $\delta = -3351$

**$^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ -NMR (76.32 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):** Diastereoisomer 1:  $\delta = 151.5$  (s mit Pt Satelliten,  $^1J_{\text{PtSe}} = 435$  Hz); Diastereoisomer 2:  $\delta = 123.5$  (s)

**MS (ESI):**  $m/z = 504.3$  ( $\text{M}^+$ ; 100 %)

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):**  $\approx 3080$  (br,  $\nu_{\text{NH}_2}$ ), 2941 (m,  $\nu_{\text{asCH}_3/\text{CH}_2}$ ), 2867 (w,  $\nu_{\text{sCH}_3/\text{CH}_2}$ ), 1615 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 843 ( $\nu_{\text{PF}_6}$ ), 740 (w,  $\nu_{\text{C-S}}$ ), 559 ( $\nu_{\text{PF}_6}$ )

**(*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(Se-methyl-seleno-(*S*)-cystein-*N,S*)  
platin(II)-hexafluorosphat 4**

Synthese nach AAV 1; Ausbeute: 17 %

farbloser Feststoff

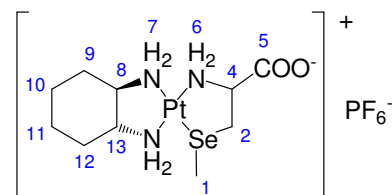
$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{PtSe}^+\cdot\text{PF}_6^-$  (490.34 + 144.96 g/mol)

ber.: C 18.91, H 3.49, N 6.61 %

gef.: C 18.53, H 3.82, N 6.33 %

**$^1\text{H-NMR}$  (400.13 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):** Diastereomer 1:  $\delta = 1.09$  (m, 2H, 10, 11,  $\text{CH}_2$ ), 1.26 (m, 2H, 9, 12,  $\text{CH}_2$ ), 1.53 (m, 2H, 10, 11,  $\text{CH}_2$ ), 2.02 (m, 2H, 9, 12,  $\text{CH}_2$ ), 2.41 (m, 2H, 8, 13,  $\text{CH}$ ), 2.45 (s, 3H, 1,  $\text{Se-CH}_3$ ), 2.82 (m, 2H, 2,  $\text{Se-CH}_2$ ), 3.60 (m, 1H, 4,  $\text{CH}$ ), 4.9-6.1 (m, 6H, 6, 7, 14,  $\text{NH}_2$ ); Diastereomer 2:  $\delta = 1.09$  (m, 2H, 10, 11,  $\text{CH}_2$ ), 1.26 (m, 2H, 9, 12,  $\text{CH}_2$ ), 1.53 (m, 2H, 10, 11,  $\text{CH}_2$ ), 2.02 (m, 2H, 9, 12,  $\text{CH}_2$ ), 2.37 (s, 3H, 1,  $\text{Se-CH}_3$ ), 2.41 (m, 2H, 8, 13,  $\text{CH}$ ), 2.98 (m, 2H, 2,  $\text{Se-CH}_2$ ), 3.65 (m, 1H, 4,  $\text{CH}$ ), 4.9-6.1 (m, 6H, 6, 7, 14,  $\text{NH}_2$ )

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.63 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):** Diastereoisomer 1:  $\delta = 12.6$  (1,  $\text{Se-CH}_3$ ), 24.2, 24.3 (10, 11,  $\text{CH}_2$ ), 32.0 (2,  $\text{Se-CH}_2$ ), 32.6, 32.7 (9, 12,  $\text{CH}_2$ ), 61.1, 62.9 (8, 13,  $\text{CH}$ ), 62.8 (4,  $\text{CH}$ ), 174.0 (5,  $\text{CO}$ ); Diastereoisomer 2:  $\delta = 13.5$  (1,  $\text{Se-CH}_3$ ), 24.1, 24.3 (10, 11,  $\text{CH}_2$ ),





32.1 (2, Se-CH<sub>2</sub>), 32.6, 32.7 (9, 12, CH<sub>2</sub>), 61.0, 62.7 (8, 13, CH), 62.6 (4, CH), 174.0 (5, CO)

**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (162.00 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta = -141.2$  (septett,  $^1J_{\text{FP}} = 709$  Hz, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>)

**<sup>15</sup>N-NMR (40.55 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta = -21.2$  (6, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 0.5 (14, CHNH<sub>2</sub>), 5.2 (7, CHNH<sub>2</sub>)

**<sup>195</sup>Pt{<sup>1</sup>H}-NMR (85.99 MHz, D<sub>2</sub>O):** Diastereoisomer 1:  $\delta = -3444$ ;

Diastereoisomer 2:  $\delta = -3461$

**<sup>77</sup>Se{<sup>1</sup>H}-NMR (76.32 MHz, D<sub>2</sub>O):** Diastereoisomer 1:  $\delta = 208.6$  (s mit Pt Satelliten,  $^1J_{\text{PtSe}} = 355$  Hz); Diastereoisomer 2:  $\delta = 220.5$  (s)

**MS (ESI):** m/z = 490.2 (M<sup>+</sup>; 100 %)

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):**  $\approx 3080$  (br,  $\nu_{\text{NH}_2}$ ), 2942 (m,  $\nu_{\text{asCH}_3/\text{CH}_2}$ ), 2866 (w,  $\nu_{\text{sCH}_3/\text{CH}_2}$ ), 1622 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 844 (s,  $\nu_{\text{PF}_6}$ ), 741 (m,  $\nu_{\text{C-S}}$ ), 559 (s,  $\nu_{\text{PF}_6}$ )

### 3.2.1.2 Zytotoxizitätsuntersuchungen in Zelllinien

Die Zytotoxizität wurde mittels kolorimetrischen MTT-Assay bestimmt. Die Kolon Zelllinien SW480 und HT29 wurden in Minimal Essential Medium (MEM) kultiviert. Vor dem Gebrauch werden zum Medium 2 mM L-Glutamin, 1 mM Natrium Pyruvat und 10 % hitzeinaktiviertes Rinderserum zugegeben.

Die Zellsuspension wird mittels Trypsin in Aliquoten von 100  $\mu\text{L}$  in eine Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen ausgesät. Für die Zellen wurden die Zellzahlen  $2.5 \times 10^3$  (SW480) bzw.  $6 \times 10^3$  (HT29) pro Vertiefung gewählt, um ein exponentielles Wachstum zu gewährleisten. Nach 24 stündiger Prä-Inkubation im Brutschrank (37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>), wurden Aliquoten von 100  $\mu\text{L}$  der gelösten Testverbindung in vollständigen Nährmedien jeder Vertiefung hinzugeführt. Die Zellen wurden 24 h oder 96 h den Verbindungen in verschiedenen Konzentrationen im Brutschrank (37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>) ausgesetzt. Nach der Inkubation wird der Wirkstoff entfernt, die Zellen gewaschen und im Falle der 24 stündigen Expositionszeit wurden die Zellen anschließend 74 h mit vollständigen Nährmedien inkubiert. Am Ende wird das Medium entfernt und durch 100  $\mu\text{L}$  RPMI-1640 Medium ersetzt, dazu werden 20  $\mu\text{L}$  einer wässrigen MTT-Lösung (5 mg/mL) gegeben. Nach 4 stündiger Inkubation im Brutschrank (37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>) wurden die Mischungen entfernt und die gebildeten violetten Formazankristalle in DMSO gelöst. Die optischen Dichten wurde bei 550 und 690 nm bestimmt und mit einem Tecan Spectra Classic Spektrometer gemessen.

Die Zellzahl der behandelten Zellen wurde in Prozent zur Zellzahl der Kontrolle angegeben (T/C). Die Versuche wurden 3x unabhängig voneinander durchgeführt, wobei jedes Konzentrationslevel 6 verschiedene Mikrokulturen besitzt.

## 3.2.2 *cis*-Diamin-Platin(II)-Komplexe mit Liponsäurederivaten als Liganden 10-19

### 3.2.2.1 Synthese der Dithioether und Liponsäurederivate 5-9

#### AAV 2

Bei einer Temperatur von 0 °C werden zu einer Reaktionsmischung von 2.70 g (24.95 mmol) 1,3-Dithiolpropan und 6.95 g (50.3 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 3 ml DMF 9.65 g (67.97 mmol) Methyljodid gegeben. Anschließend wird 17 h unter Lichtausschluss bei RT gerührt. Die Suspension wird in H<sub>2</sub>O gelöst und die wässrige Phase dreimal mit 20 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung, einmal mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das gelbe ölige Rohprodukt wird durch Destillation gereinigt.

#### 1,3-Bis(methylthio)propan 5

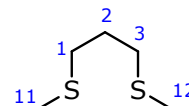
Synthese nach AAV 2; Ausbeute: 65 %

farbloses Öl (38-41 °C, p = 5·10<sup>-1</sup> mbar)

C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>S<sub>2</sub> (136.28 g/mol)

<sup>1</sup>H-NMR (200.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.86 (qui, 2H, 2, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz), 2.08 (s, 6H, 11, 12, CH<sub>3</sub>), 2.58 (t, 4H, 1, 3, S-CH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 15.5 (11, 12, CH<sub>3</sub>), 28.3 (2, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 33.0 (1, 3, S-CH<sub>2</sub>)



#### AAV 3

1 g (4.85 mmol) der (*R/S*)-α-Liponsäure wird in 10 ml EtOH gelöst. Die klare gelbe Lösung wird mit 10 ml H<sub>2</sub>O versetzt und anschließend wird bei 0 °C zu der trüben, gelben Lösung portionsweise 1.5 g (39.65 mmol) NaBH<sub>4</sub> gegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 0 °C, eine weitere bei Zimmertemperatur gerührt und anschließend 4 h bei RT stehen gelassen. Der sedimentierte Niederschlag wird durch vorsichtige Hinzugabe von H<sub>2</sub>O gelöst und anschließend mit konz. HCl bis pH = 3 angesäuert. Die wässrige Phase wird dreimal mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, die organische Phase mit H<sub>2</sub>O gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert.

**6,8-Dithiol-(*R/S*)- $\alpha$ -octansäure ((*R/S*)- $\alpha$ -Dihydroliponsäure) 6**

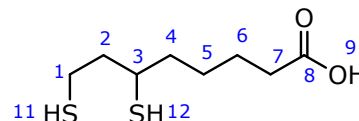
Synthese nach AAV 3; Ausbeute: 78 %

farbloses Öl

 $C_8H_{16}O_2S_2$  (208.34 g/mol)

ber.: C 46.12, H 7.74, S 30.78 %

gef.: C 46.09, H 7.58, S 30.85 %



**$^1H$ -NMR (400.25 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 1.29 (d, 1H, 12, CH-SH,  $^3J_{HH}$  = 7.6 Hz), 1.34 (t, 1H, 11,  $CH_2$ -SH,  $^3J_{HH}$  = 8.0 Hz), 1.47 (m, 2H, 5,  $CH_2$ ), 1.52 (m, 1H, 4,  $CH_2$ ), 1.64 (m, 3H, 4 (1H), 6 (2H),  $CH_2$ ), 1.74 (m, 1H, 2,  $CH_2$ ), 1.90 (m, 1H, 2,  $CH_2$ ), 2.37 (t, 2H, 7,  $CH_2$ ,  $^3J_{HH}$  = 7.3 Hz), 2.69 (m, 2H, 1, S- $CH_2$ ), 2.91 (m, 1H, 3, CH)

**$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.65 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 22.2 (1, S- $CH_2$ ), 24.2 (6,  $CH_2$ ), 26.4 (5,  $CH_2$ ), 33.7 (7,  $CH_2$ ), 38.6 (4,  $CH_2$ ), 39.2 (3, CH), 42.7 (2,  $CH_2$ ), 179.3 (8, CO)

**MS (DEI):** m/z = 208 ( $M^+$ )

**AAV 4**

1 g (4.80 mmol) der (*R/S*)- $\alpha$ -Dihydroliponsäure wird mit 10 ml des entsprechenden Alkylcarbonats, 1.9 g (13.75 mmol)  $K_2CO_3$  und einer Spatelspitze 18-Krone-6 versetzt. Die Reaktionsmischung wird 48 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit  $H_2O$  versetzt und mit 20 ml  $Et_2O$  dreimal extrahiert. Die organische Phase wird über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das gelbe ölige Rohprodukt wird durch Kugelrohrdestillation oder Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Eluenten Dichlormethan gereinigt.

**6,8-Bis(methylthio)-(*R/S*)- $\alpha$ -octansäuremethylester 7**

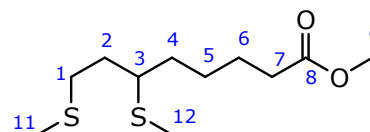
Synthese nach AAV 4; Ausbeute: 48 %

farbloses Öl, Siedepunkt: 170 °C (0.25 mmbar)

 $C_{11}H_{22}O_2S_2$  (250.42 g/mol)

ber.: C 52.76, H 8.85, S 25.61 %

gef.: C 52.55, H 8.65, S 25.56 %



**$^1H$ -NMR (400.25 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 1.45 (m, 2H, 5,  $CH_2$ ), 1.53 (m, 2H, 4,  $CH_2$ ), 1.62 (m, 2H, 6,  $CH_2$ ), 1.77 (m, 2H, 2,  $CH_2$ ), 1.99 (s, 3H, 12, S- $CH_3$ ), 2.08 (s, 3H, 11, S- $CH_3$ ), 2.30 (t, 2H, 7,  $CH_2$ ,  $^3J_{HH}$  = 7.4 Hz), 2.61 (m, 3H, 1, 3, S- $CH_2$ , CH), 3.65 (s, 1H, 9, O- $CH_3$ )

**$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.65 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 12.0 (12, S- $CH_3$ ), 15.2 (11, S- $CH_3$ ), 24.4 (5,  $CH_2$ ), 26.0 (6,  $CH_2$ ), 31.3 (1, S- $CH_2$ ), 33.1 (2,  $CH_2$ ), 33.5 (7,  $CH_2$ ), 33.5 (4,  $CH_2$ ), 45.0 (3, CH), 51.0 (9,  $CH_3$ ), 173.5 (8, CO)

**MS (DEI):** m/z = 250 ( $M^+$ )

**6,8-Bis(ethylthio)-(R/S)- $\alpha$ -octansäureethylester 8**

Synthese nach AAV 4; Ausbeute: 42 %

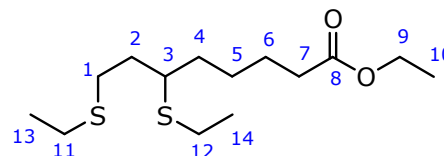
mobile Phase: Dichlormethan;  $R_f = 0.5$ 

farbloses Öl

 $C_{14}H_{28}O_2S_2$  (292.50 g/mol)

ber.: C 57.49, H 9.65, S 21.92 %

gef.: C 58.94, H 9.29, S 21.27 %



**$^1H$ -NMR (400.25 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 1.21$  (t, 3H, 14,  $CH_3$ ,  $^3J_{HH} = 7.3$  Hz), 1.23 (t, 3H, 10,  $CH_3$ ,  $^3J_{HH} = 7.1$  Hz), 1.24 (t, 3H, 13,  $CH_3$ ,  $^3J_{HH} = 7.4$  Hz), 1.45 (m, 2H, 5,  $CH_2$ ), 1.53 (m, 2H, 4,  $CH_2$ ), 1.61 (m, 2H, 6,  $CH_2$ ), 1.76 (m, 2H, 2,  $CH_2$ ), 2.28 (t, 2H, 7,  $CH_2$ ,  $^3J_{HH} = 7.5$  Hz), 2.48 (q, 2H, 12, S- $CH_2$ ,  $^3J_{HH} = 7.4$  Hz), 2.52 (q, 2H, 11, S- $CH_2$ ,  $^3J_{HH} = 7.4$  Hz), 2.65 (m, 2H, 1, S- $CH_2$ ), 2.69 (m, 1H, 3, CH), 4.10 (q, 2H, 9, O- $CH_2$ ,  $^3J_{HH} = 7.1$  Hz)

**$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.65 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 14.2$  (10,  $CH_3$ ), 14.8, 15.0 (13, 14,  $CH_3$ ), 24.3 (12, S- $CH_2$ ), 24.9 (6,  $CH_2$ ), 26.0 (11, S- $CH_2$ ), 26.3 (5,  $CH_2$ ), 29.0 (1, S- $CH_2$ ), 34.2 (7,  $CH_2$ ), 34.7 (2, 4,  $CH_2$ ), 44.5 (3, CH), 60.2 (9, O- $CH_2$ ), 173.6 (8, CO)

**MS (DEI):**  $m/z = 292$  ( $M^+$ )**AAV 5**

1.50 g (7.20 mmol) der (R/S)- $\alpha$ -Dihydroliponsäure und 2.75 g (20.00 mmol)  $K_2CO_3$  werden in 5 ml EtOH suspendiert. Die Reaktionslösung wird mit 3.12 g (20.00 mmol) frisch destilliertem Ethyliodid versetzt und 3 d bei RT gerührt. Anschließend wird die Suspension abfiltriert und die Lösung mit HCl ( $c = 1$  mol/l) neutralisiert. EtOH wird unter vermindertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wird mit  $H_2O$  und  $Et_2O$  extrahiert. Die organische Phase wird über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das gelbe ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan ( $R_f = 0.3$ ) gereinigt.

**6,8-Bis(ethylthio)-(R/S)- $\alpha$ -octansäure 9**

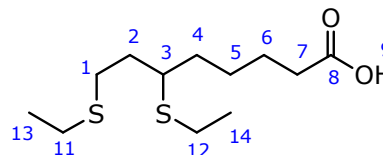
Synthese nach AAV 5; Ausbeute: 32 %

farbloses Öl

 $C_{12}H_{24}O_2S_2$  (264.45 g/mol)

ber.: C 54.50, H 9.15, S 24.25 %

gef.: C 54.43, H 9.10, S 24.40 %



**$^1H$ -NMR (400.25 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 1.20$  (t, 3H, 14,  $CH_3$ ,  $^3J_{HH} = 7.4$  Hz), 1.22 (t, 3H, 13,  $CH_3$ ,  $^3J_{HH} = 7.4$  Hz), 1.47 (m, 2H, 5,  $CH_2$ ), 1.53 (m, 2H, 4,  $CH_2$ ), 1.61 (m, 2H, 6,  $CH_2$ ), 1.75 (m, 2H, 2,  $CH_2$ ), 2.33 (t, 2H, 7,  $CH_2$ ,  $^3J_{HH} = 7.4$  Hz), 2.47 (q, 2H, 12, S- $CH_2$ ,  $^3J_{HH} = 7.4$  Hz), 2.50 (q, 2H, 11, S- $CH_2$ ,  $^3J_{HH} = 7.4$  Hz), 2.63 (m, 2H, 1, S- $CH_2$ ), 2.68 (m, 1H, 3, CH)

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.65 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 14.7, 14.9$  (13, 14,  $\text{CH}_3$ ), 24.3 (12,  $\text{S-CH}_2$ ), 24.5 (6,  $\text{CH}_2$ ), 25.9 (11,  $\text{S-CH}_2$ ), 26.2 (5,  $\text{CH}_2$ ), 28.9 (1,  $\text{S-CH}_2$ ), 33.9 (7,  $\text{CH}_2$ ), 34.6 (2, 4,  $\text{CH}_2$ ), 44.3 (3,  $\text{CH}$ ), 179.9 (8,  $\text{CO}$ )

**MS (DEI):**  $m/z = 263$  ( $\text{M}^+$ )

### 3.2.2.2 Synthese der Diamino-(6,8-dithiolato-(*R/S*)- $\alpha$ -octan-säure-*S,S*)platin(II)-Komplexe 10-11

#### AAV 6

0.26 mmol des Diamin-dichloro-platin(II)-Komplexes werden in 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$  suspendiert. Nach Zugabe von 69 mg (0.25 mmol)  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  wird 15 h unter Lichtausschluss gerührt. Das ausgefallene  $\text{AgCl}$  wird über Kieselgur filtriert und die verbleibende Lösung mit 50 mg (0.24 mmol) (*R/S*)- $\alpha$ -Dihydroliponsäure **6** in 10 ml  $\text{MeOH}$  gelöst versetzt. Anschließend wird die Lösung weitere 15 h bei RT und Lichtausschluss gerührt, wobei anschließend unlösliche Rückstände abfiltriert werden. Nach dem Entfernen von  $\text{MeOH}$  unter vermindertem Druck wird die wässrige Phase dreimal mit  $\text{CHCl}_3$  gewaschen und die wässrige Phase lyophilisiert.

#### (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(6,8-dithiolato-(*R/S*)- $\alpha$ -octansäure-*S,S*)platin(II) **10**

Synthese nach AAV 6; Ausbeute: 70 %

gelber Feststoff

$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{PtS}_2$  (515.59 g/mol)

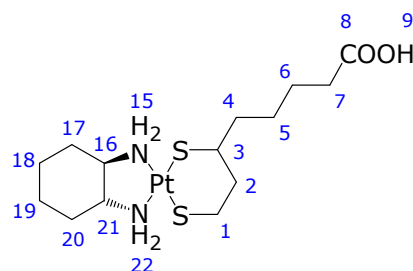
ber.: C 32.61, H 5.47, N 5.43, S 12.44 %

gef.: C 32.39, H 5.46, N 5.27, S 12.72 %

**$^1\text{H}$ -NMR (400.25 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):**  $\delta = 1.23$  (m, 2H, 18, 19,  $\text{CH}_2$ ), 1.25 (m, 2H, 17, 20,  $\text{CH}_2$ ), 1.33 (m, 2H, 5,  $\text{CH}_2$ ), 1.48 (m, 2H, 6,  $\text{CH}_2$ ), 1.61 (m, 2H, 4,  $\text{CH}_2$ ), 1.69 (m, 2H, 18, 19,  $\text{CH}_2$ ), 1.90 (m, 1H, 2,  $\text{CH}_2$ ), 1.93 (m, 2H, 17, 20,  $\text{CH}_2$ ), 2.08 (t, 2H, 7,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$  Hz), 2.41 (m, 1H, 2,  $\text{CH}_2$ ), 2.75 (m, 2H, 16, 21,  $\text{CH}$ ), 3.13 (m, 2H, 1,  $\text{S-CH}_2$ ), 3.62 (m, 1H, 3,  $\text{CH}$ )

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.65 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):**  $\delta = 23.8$  (18, 19,  $\text{CH}_2$ ), 25.5 (6,  $\text{CH}_2$ ), 28.3 (5,  $\text{CH}_2$ ), 31.5 (17, 20,  $\text{CH}_2$ ), 33.8 (4,  $\text{CH}_2$ ), 37.3 (7,  $\text{CH}_2$ ), 38.0 (1,  $\text{S-CH}_2$ ), 40.2 (2,  $\text{CH}_2$ ), 54.1 (16, 21,  $\text{CH}$ ), 56.6 (3,  $\text{CH}$ ), 183.7 (8,  $\text{CO}$ )

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3436 (br,  $\nu_{\text{OH}}$ ),  $\approx 3150$  (br,  $\nu_{\text{NH}_2}$ ), 2931 (s,  $\nu_{\text{asCH}_2}$ ), 2859 (m,  $\nu_{\text{sCH}_2}$ ),  $\approx 1630$  (br,  $\delta_{\text{NH}_2}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 741 (w,  $\nu_{\text{C-S}}$ )



**(1,2-Diaminoethan)-(6,8-dithiolato-(R/S)- $\alpha$ -octansäure-S,S)platin(II) 11**

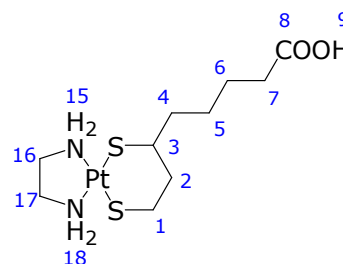
Synthese nach AAV 6; Ausbeute: 77 %

gelber Feststoff

 $C_{10}H_{21}N_2O_2PtS_2$  (460.49 g/mol)

ber.: C 26.08, H 4.60, N 6.08, S 13.93 %

gef.: C 25.13, H 4.93, N 5.15, S 13.37 %

 **$^1H$ -NMR (400.25 MHz, MeOD):**  $\delta$  = 1.46 (m, 2H, 5, CH<sub>2</sub>),1.62 (m, 2H, 6, CH<sub>2</sub>), 1.70 (m, 2H, 4, CH<sub>2</sub>), 1.88 (m, 1H, 2,CH<sub>2</sub>), 2.16 (t, 2H, 7, CH<sub>2</sub>,  $^3J_{HH}$  = 7.5 Hz), 2.45 (m, 1H, 2, CH<sub>2</sub>), 2.85 (s, 4H, 16, 17, N-CH<sub>2</sub>), 3.12 (m, 2H, 1, S-CH<sub>2</sub>), 3.58 (m, 1H, 3, CH)**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3436 (br,  $\nu_{OH}$ ),  $\approx$ 3150 (br,  $\nu_{NH_2}$ ), 2923 (s,  $\nu_{asCH_2}$ ), 2859 (m,  $\nu_{sCH_2}$ ),  $\approx$ 1630 (m,  $\delta_{NH_2}$ ,  $\nu_{C=O}$ ), 745 (w,  $\nu_{C-S}$ )**3.2.2.3 Synthese der Diamino-Dithioether-Platin(II)-Komplexe 12-19**

AAV 7

0.35 mmol des Diamin-dichloro-platin(II)-Komplexes werden in 40 ml H<sub>2</sub>O suspendiert. Nach Zugabe von 94 mg (0.34 mmol) Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wird 15 h unter Lichtausschluss gerührt. Das ausgefallene AgCl wird über Kieselgur filtriert und die resultierende Lösung mit dem entsprechenden Dithioether (0.33 mmol) in 15 ml MeOH gelöst versetzt. Anschließend werden weitere 15 h bei RT und Lichtausschluss gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das gelbe ölige Rohprodukt in 5 ml H<sub>2</sub>O gelöst und eine Lösung von 120  $\mu$ L (0.65 mmol) HPF<sub>6</sub> in 1 ml H<sub>2</sub>O hinzugefügt. Die Lösung wurde lyophilisiert und der Rückstand aus EtOH/Pentan umkristallisiert.

**(trans-(1R,2R)-Diaminocyclohexan)-(1,3-Bis(methylthio)-propan-S,S)platin(II)-hexafluorophosphat 12**

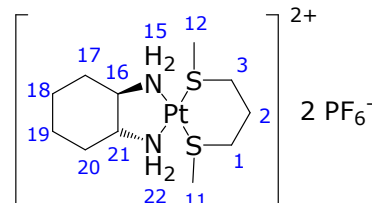
Synthese nach AAV 7; Ausbeute: 33 %

hellgelber Feststoff

 $C_{11}H_{26}N_2O_2PtS_2^{2+} \cdot 2PF_6^-$  (445.55 + 289.93 g/mol)

ber.: C 17.96, H 3.56, N 3.81, S 8.72 %

gef.: C 17.90, H 3.70, N 4.11, S 8.53 %

 **$^1H$ -NMR (400.25 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta$  = 1.07 (m, 2H, 18, 19, CH<sub>2</sub>), 1.26 (m, 2H, 17, 20, CH<sub>2</sub>), 1.53 (m, 2H, 18, 19, CH<sub>2</sub>), 2.00 (m, 2H, 17, 20, CH<sub>2</sub>), 2.45-2.70 (m, 10H, 2, 11, 12, 16, 21, CH<sub>2</sub>, S-CH<sub>3</sub>, CH), 3.01 (m, 4H, 1, 3, S-CH<sub>2</sub>), 4.9-6.0 (m, 4H, 15, 22, NH<sub>2</sub>) **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.65 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta$  = 18.7, 19.1, 19.2, 19.4 (11, 12, S-CH<sub>3</sub>), 21.3, 21.4 (2, CH<sub>2</sub>), 23.4, 23.5 (18, 19, CH<sub>2</sub>), 32.1, 32.4, 32.6 (17, 20, CH<sub>2</sub>), 33.3, 33.5 (1, 3, S-CH<sub>2</sub>), 61.1, 61.6 (16, 21, CH)

**$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (162.00 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):**  $\delta = -141.2$  (septett,  $^1J_{\text{FP}} = 709$  Hz,  $\text{PF}_6^-$ )

**MS (ESI):**  $m/z = 444.1$  ((M-H) $^+$ ; 100 %)

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):**  $\approx 3100$  (br,  $\nu_{\text{NH}_2}$ ), 2937 (m,  $\nu_{\text{asCH}_3/\text{CH}_2}$ ), 2863 (w,  $\nu_{\text{sCH}_3/\text{CH}_2}$ ),  $\approx 1630$  (m,  $\delta_{\text{NH}_2}$ ), 845 (s,  $\nu_{\text{PF}_6}$ ), 740 (w,  $\nu_{\text{C-S}}$ ), 559 (s,  $\nu_{\text{PF}_6}$ )

**(1,2-Diaminoethan)-(1,3-Bis(methylthio)-propan-S,S)platin(II)-hexafluorophosphat 13**

Synthese nach AAV 7; Ausbeute: 14 %

hellgelber Feststoff

$\text{C}_7\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{PtS}_2^{2+} \cdot 2\text{PF}_6^-$

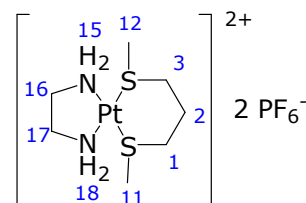
(391.46 + 289.93 g/mol)

**$^1\text{H}$ -NMR (400.25 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):**  $\delta = 2.40$ -2.80 (m, 12H, 2, 11, 12, 16, 17,  $\text{CH}_2$ , S- $\text{CH}_3$ , N- $\text{CH}_2$ ), 3.00 (m, 4H, 1, 3, S- $\text{CH}_2$ )

**$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (162.00 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):**  $\delta = -140.4$  (septett,  $^1J_{\text{FP}} = 711$  Hz,  $\text{PF}_6^-$ )

**MS (ESI):**  $m/z = 195.5$  ((M/2) $^+$ ; 100 %), 389.9 ((M-H) $^+$ ; 21 %), 535.9 ((M+ $\text{PF}_6$ ) $^+$ ; 34 %)

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):**  $\approx 3130$  (br,  $\nu_{\text{NH}_2}$ ), 2925 (w,  $\nu_{\text{asCH}_3/\text{CH}_2}$ ), 2849 (w,  $\nu_{\text{sCH}_3/\text{CH}_2}$ ),  $\approx 1630$  (m,  $\delta_{\text{NH}_2}$ ), 840 (s,  $\nu_{\text{PF}_6}$ ), 741 (w,  $\nu_{\text{C-S}}$ ), 560 (s,  $\nu_{\text{PF}_6}$ )



**(trans-(1R,2R)-Diaminocyclohexan)-(6,8-Bis(methylthio)-(R/S)- $\alpha$ -octansäuremethylester-S,S)platin(II)-hexafluorophosphat 14**

Synthese nach AAV 7; Ausbeute: 44 %

hellgelber Feststoff

$\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{PtS}_2^{2+} \cdot 2\text{PF}_6^-$

(559.69 + 289.93 g/mol)

ber.: C 24.03, H 4.27, N 3.30, S 7.55 %

gef.: C 24.76, H 4.40, N 3.38, S 7.39 %

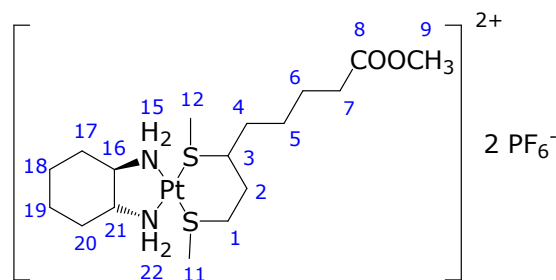
**$^1\text{H}$ -NMR (400.25 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):**  $\delta = 1.07$

(m, 2H, 18, 19,  $\text{CH}_2$ ), 1.25 (m, 2H, 17, 20,  $\text{CH}_2$ ), 1.36 (m, 2H, 5,  $\text{CH}_2$ ), 1.52 (m, 2H, 18, 19,  $\text{CH}_2$ ), 1.53 (m, 2H, 6,  $\text{CH}_2$ ), 1.74 (m, 2H, 4,  $\text{CH}_2$ ), 1.98 (m, 2H, 17, 20,  $\text{CH}_2$ ), 2.30 (m, 2H, 7,  $\text{CH}_2$ ), 2.34-2.47 (m, 10H, 2, 11, 12, 16, 21, S- $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ , CH), 3.06 (m, 3H, 1, 3, S- $\text{CH}_2$ , CH), 3.60 (s, 3H, 9, O- $\text{CH}_3$ )

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.65 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):**  $\delta = 14.0$ , 19.7 (11, 12, S- $\text{CH}_3$ ), 23.5 (6,  $\text{CH}_2$ ), 23.6 (18, 19,  $\text{CH}_2$ ), 25.2 (5,  $\text{CH}_2$ ), 26.1 (2,  $\text{CH}_2$ ), 30.6 (4,  $\text{CH}_2$ ), 31.3 (1, S- $\text{CH}_2$ ), 32.3 (17, 20,  $\text{CH}_2$ ), 33.2 (7,  $\text{CH}_2$ ), 45.7 (3, CH), 52.0 (9, O- $\text{CH}_3$ ), 61.1, 61.7 (16, 21, CH), 177.2 (8, CO)

**MS (ESI):**  $m/z = 558.2$  ((M-H) $^+$ ; 100 %)

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):**  $\approx 3150$  (br,  $\nu_{\text{NH}_2}$ ), 2941 (s,  $\nu_{\text{asCH}_3/\text{CH}_2}$ ), 2866 (m,  $\nu_{\text{sCH}_3/\text{CH}_2}$ ), 1714 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ),  $\approx 1630$  (m,  $\delta_{\text{NH}_2}$ ), 847 (s,  $\nu_{\text{PF}_6}$ ), 740 (w,  $\nu_{\text{C-S}}$ ), 559 (s,  $\nu_{\text{PF}_6}$ )



**(1,2-Diaminoethan)-(6,8-Bis(methylthio)-(R/S)- $\alpha$ -octansäuremethyl-ester-S,S)platin(II)-hexafluorophosphat 15**

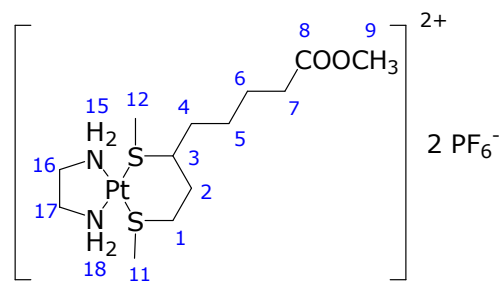
Synthese nach AAV 7; Ausbeute: 47 %

hellgelber Feststoff

$C_{13}H_{30}N_2O_2PtS_2^{2+} \cdot 2PF_6^-$

(505.60 + 289.93 g/mol)

**$^1H$ -NMR (400.25 MHz,  $D_2O$ ):**  $\delta$  = 1.35 (m, 2H, 5,  $CH_2$ ), 1.52 (m, 2H, 6,  $CH_2$ ), 1.73 (m, 2H, 4,  $CH_2$ ), 2.28 (m, 2H, 7,  $CH_2$ ), 2.30-2.55 (m,



8H, 2, 11, 12, 16, 17,  $CH_2$ , S- $CH_3$ , N- $CH_2$ ), 2.74 (m, 2H, 1, S- $CH_2$ ), 3.06 (m, 1H, 3, CH), 3.55 (s, 3H, 9, O- $CH_3$ )

**$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.65 MHz,  $D_2O$ ):**  $\delta$  = 14.0/19.4 (11, 12, S- $CH_3$ ), 23.3 (6,  $CH_2$ ), 24.9 (5,  $CH_2$ ), 26.0 (2,  $CH_2$ ), 30.5 (4,  $CH_2$ ), 31.2 (1, S- $CH_2$ ), 33.0 (7,  $CH_2$ ), 44.5 (3, CH), 45.7 (16, 17,  $CH_2$ ), 51.9 (9, O- $CH_3$ ), 178.4 (8, CO)

**MS (ESI):** m/z = (504.1 ((M-H)<sup>+</sup>; 100 %)

**(trans-(1R,2R)-Diaminocyclohexan)-(6,8-Bis(ethylthio)-(R/S)- $\alpha$ -octansäureethylester-S,S)platin(II)-hexafluorophosphat 16**

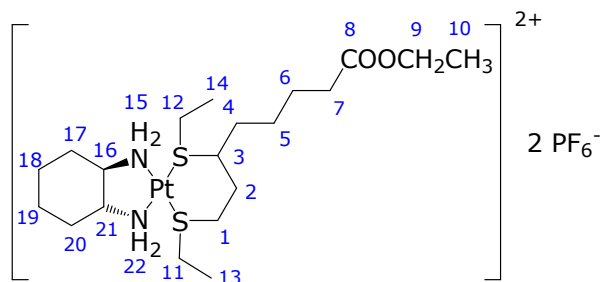
Synthese nach AAV 7; Ausbeute: 10 %

hellgelber Feststoff

$C_{20}H_{42}N_2O_2PtS_2^{2+} \cdot 2PF_6^-$

(601.77 + 289.93 g/mol)

**$^1H$ -NMR (400.25 MHz,  $D_2O$ ):**  $\delta$  = 1.06 (m, 2H, 18, 19,  $CH_2$ ), 1.15 (t, 3H, 10,  $CH_3$ ,  $^3J_{HH}$  = 7.1 Hz), 1.20 (m, 2H, 17, 20,  $CH_2$ ), 1.22 (t, 6H, 13, 14,  $CH_3$ ,



$^3J_{HH}$  = 7.4 Hz), 1.40-1.62 (m, 6H, 5, 6, 18, 19,  $CH_2$ ), 1.85-1.98 (m, 4H, 4, 17, 20,  $CH_2$ ), 2.21-2.34 (m, 6H, 2, 7, 16, 21,  $CH_2$ , N-CH), 2.50-2.70 (m, 4H, 11, 12, S- $CH_2$ ), 2.70-3.00 (m, 3H, 1, 3,  $CH_2$ , CH), 4.06 (m, 3H, 9, O- $CH_2$ )

**$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.65 MHz,  $D_2O$ ):**  $\delta$  = 11.5, 11.9 (13, 14,  $CH_3$ ), 13.2 (10,  $CH_3$ ), 23.2 (6,  $CH_2$ ), 23.8, 24.0 (18, 19,  $CH_2$ ), 25.6 (5,  $CH_2$ ), 25.7 (1, S- $CH_2$ ), 25.9 (2,  $CH_2$ ), 29.7, 29.9, 30.1 (11, 12, S- $CH_2$ ), 31.4 (4,  $CH_2$ ), 31.9, 32.1 (17, 20,  $CH_2$ ), 36.2 (7,  $CH_2$ ), 42.8 (3, CH), 62.1, 62.3, (16, 21, N-CH), 62.7 (9, O- $CH_2$ ), 177.5 (8, CO)

**MS (ESI):** m/z = 600.2 ((M-H)<sup>+</sup>; 100 %)



**(1,2-Diaminoethan)-(6,8-Bis(ethylthio)-(R/S)- $\alpha$ -octansäureethyl-ester-*S,S*)platin(II)-hexafluorophosphat 17**

Synthese nach AAV 7; Ausbeute: 13 %

hellgelber Feststoff

$C_{16}H_{36}N_2O_2PtS_2^{2+} \cdot 2PF_6^-$

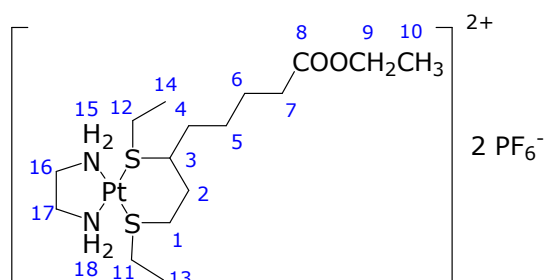
(547.68 + 289.93 g/mol)

**$^1H$ -NMR (400.25 MHz,  $D_2O$ ):**  $\delta = 1.13$  (t, 3H, 10,  $CH_3$ ,  $^3J_{HH} = 7.1$  Hz), 1.27 (m, 6H, 13, 14,  $CH_3$ ), 1.35 (m, 2H, 5,  $CH_2$ ), 1.53

(m, 2H, 6,  $CH_2$ ), 1.77 (m, 2H, 4,  $CH_2$ ), 2.29 (t, 2H, 7,  $CH_2$ ,  $^3J_{HH} = 7.0$  Hz), 2.40 (m, 2H, 2,  $CH_2$ ), 2.41-3.00 (m, 9H, 1, 11, 12, 16, 17,  $CH_2$ , S- $CH_2$ , N- $CH_2$ ), 3.14 (m, 1H, 3, CH), 4.03 (q, 2H, 9,  $OCH_2$ ,  $^3J_{HH} = 7.1$  Hz)

**$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.65 MHz,  $D_2O$ ):**  $\delta = 11.5$ , 11.6 (13, 14,  $CH_3$ ), 13.3 (10,  $CH_3$ ), 23.6 (6,  $CH_2$ ), 25.3 (5,  $CH_2$ ), 25.9 (1, S- $CH_2$ ), 26.1 (2,  $CH_2$ ), 30.8, 30.9 (11, 12, S- $CH_2$ ), 31.0 (4,  $CH_2$ ), 33.5 (7,  $CH_2$ ), 42.5 (3, CH), 47.0 (16, 17, N- $CH_2$ ), 61.6 (9, O- $CH_2$ ), 176.7 (8, CO)

**MS (ESI):**  $m/z = (546.2 ((M-H)^+; 100 \%)$



**(trans-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(6,8-Bis(ethylthio)-(R/S)- $\alpha$ -octansaeure-*S,S*)platin(II)-hexafluorophosphat 18**

Synthese nach AAV 7; Ausbeute: 9 %

hellgelber Feststoff

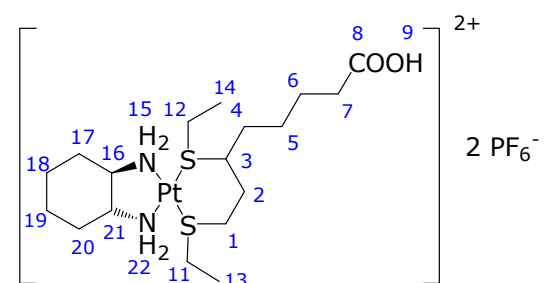
$C_{18}H_{38}N_2O_2PtS_2^{2+} \cdot 2PF_6^-$

(573.71 + 289.93 g/mol)

**$^1H$ -NMR (400.25 MHz,  $D_2O$ ):**  $\delta = 1.09$  (m, 2H, 18, 19,  $CH_2$ ), 1.29 (m, 8H, 13, 14, 17, 20,  $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1.40 (m, 2H, 5,  $CH_2$ ), 1.49-1.60 (m, 4H, 6, 18, 19,  $CH_2$ ), 1.79 (m, 2H, 4,  $CH_2$ ), 2.00 (m, 2H, 17, 20,  $CH_2$ ), 2.32 (m, 2H, 7,  $CH_2$ ), 2.50 (m, 4H, 2, 16, 21,  $CH_2$ , CH), 2.76-3.31 (m, 7H, 1, 3, 11, 12, S- $CH_2$ , CH, S- $CH_2$ )

**$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.65 MHz,  $D_2O$ ):**  $\delta = 11.5$ , 11.8, 12.0 (13, 14,  $CH_3$ ), 23.6, 23.7 (18, 19,  $CH_2$ ), 25.1 (6,  $CH_2$ ), 25.6 (5,  $CH_2$ ), 26.1 (1, S- $CH_2$ ), 26.7 (2,  $CH_2$ ), 29.3, 29.4, 29.8, 30.5 (11, 12, S- $CH_2$ ), 30.8 (4,  $CH_2$ ), 32.6, 32.7 (17, 20,  $CH_2$ ), 37.0 (7,  $CH_2$ ), 42.4 (3, CH), 61.2, 61.4, 61.7 (16, 21, N-CH), 183.2 (8, CO)

**MS (ESI):**  $m/z = 572.1 ((M-H)^+; 100 \%)$



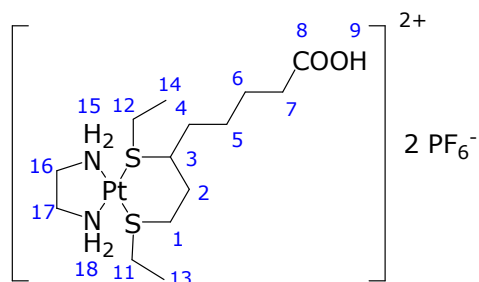
**(1,2-Diaminoethan)-(6,8-Bis(ethylthio)-(R/S)- $\alpha$ -octansäure-S,S)****platin(II)-hexafluorophosphat 19**

Synthese nach AAV 7; Ausbeute: 27 %

hellgelber Feststoff

 $C_{14}H_{32}N_2O_2PtS_2^{2+} \cdot 2PF_6^-$ 

(519.62 + 289.93 g/mol)

 **$^1H$ -NMR (400.25 MHz,  $D_2O$ ):**  $\delta = 1.24$  (m, 6H,13, 14,  $CH_3$ ), 1.32 (m, 2H, 5,  $CH_2$ ), 1.50 (m, 2H,6,  $CH_2$ ), 1.76 (m, 2H, 4,  $CH_2$ ), 2.27 (t, 2H, 7, $CH_2$ ,  $^3J_{HH} = 7.1$  Hz), 2.45 (m, 2H, 2,  $CH_2$ ), 2.68-3.20 (m, 9H, 1, 3, 11, 12, 16, 17,  $CH_2$ ,  $CH$ , S- $CH_2$ , N- $CH_2$ ) **$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.65 MHz,  $D_2O$ ):**  $\delta = 11.5$ , 11.9 (13, 14,  $CH_3$ ), 23.5 (6,  $CH_2$ ), 25.2 (5, $CH_2$ ), 25.5 (1,  $CH_2$ ), 26.8 (2,  $CH_2$ ), 29.3, 29.5, 29.8, 29.9 (11, 12, S- $CH_2$ ), 30.8 (4,  $CH_2$ ),33.3 (7,  $CH_2$ ), 42.4 (3,  $CH$ ), 47.2 (16, 17, N- $CH_2$ ), 178.6 (8, CO)**MS (ESI):**  $m/z = (518.2 ((M-H)^+; 100 \%)$ 

### 3.2.3 (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-dithioacrylsäureester-*O,S*)platin(II)-Komplexe 28-34

#### 3.2.3.1 Synthese der 3-Hydroxy-3-(pyridyl)-dithioacrylsäuremethylester 21-26

##### AAV 8

Zu einer auf  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlten Suspension von 2.32 g (20.68 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 30 ml Diethylether wird 10.32 mmol des entsprechenden Pyridylmethylketons in 20 ml Diethylether und 0.87 ml (14.43 mmol) Schwefelkohlenstoff hinzugetropft, wobei sich die Suspension orange verfärbt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  und 1 h bei RT gerührt. Anschließend werden 9.90 mmol des Alkylidids zugegeben und 15 h bei RT und Lichtschutz gerührt. Die orange Suspension wird mit 60 ml 0.5 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  versetzt und anschließend filtriert. Nach Extraktion mit dreimal 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  der wässrigen Phase, wird die organische Phase zweimal mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das orangefarbene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt und aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /*n*-Pentan umkristallisiert.

#### 3-Hydroxy-3-(2-pyridyl)-dithioacrylsäuremethylester 21

Synthese nach AAV 8; Ausbeute: 16 %

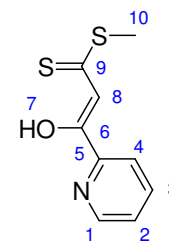
mobile Phase:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $R_f = 0.1$

gelbgrüner Feststoff

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NOS}_2$  (211.30 g/mol)

ber.: C 51.16, H 4.29, N 6.63, S 30.35 %

gef.: C 51.14, H 4.28, N 6.62, S 30.41 %

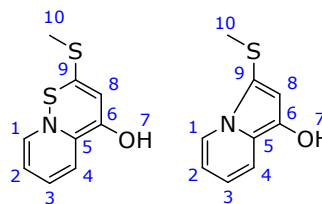


**$^1\text{H-NMR}$  (400.25 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 2.65$  (s, 3H, 10, S- $\text{CH}_3$ ), 7.36 (ddd, 1H, 2, Aromat,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 4.7$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.1$  Hz), 7.67 (s, 1H, 8, CH), 7.80 (dt, 1H, 3, Aromat,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.7$  Hz), 8.06 (d, 1H, 4, Aromat,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$  Hz), 8.65 (m, 1H, 1, Aromat), 14.87 (s, 1H, 7, OH)

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (50.33 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 17.4$  (10, S- $\text{CH}_3$ ), 107.9 (8, CH), 122.3 (4, Aromat), 125.6 (2, Aromat), 137.1 (3, Aromat), 149.4 (1, Aromat), 151.7 (5, Aromat), 165.6 (6, C-OH), 219.5 (9,  $\text{CS}_2$ )

**MS (DEI):**  $m/z = 212$  ( $\text{M}^+$ ; 100 %), 194 ( $(\text{M-S})^+$ ; 5 %), 164 ( $(\text{M-CH}_3\text{S})^+$ ; 67 %), 106 ( $(\text{M-C}_3\text{H}_4\text{S}_2)^+$ ; 70 %), 78 ( $(\text{M-C}_4\text{H}_5\text{OS}_2)^+$ ; 67 %)

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3437 (br;  $\nu_{\text{OH}}$ ), 3059 (w,  $\nu_{\text{CH, Aromat}}$ ), 2914 (w,  $\nu_{\text{asCH}_3}$ ), 2850 (w,  $\nu_{\text{sCH}_3}$ ), 1597 (s,  $\nu_{\text{C=C, C=N, C-O}}$ ), 1576 (s,  $\nu_{\text{C=C, C=N, C-O}}$ ), 1560 (s,  $\nu_{\text{C=C, C=N, C-O}}$ ), 1472 (m,  $\delta_{\text{CH}_3}$ ), 1225 (s,  $\nu_{\text{C=S}}$ ), 761 (s,  $\nu_{\text{C-S}}$ )

**Umlagerung in D<sub>6</sub>-DMSO von Ligand 21: 21a****<sup>1</sup>H-NMR (400.25 MHz, DMSO):** δ =2.12 (s, 3H, 10, S-CH<sub>3</sub>), 6.46 (s, 1H, 8, CH), 6.50 (m, 2H, 2, 3, Aromat), 7.34 (m, 1H, 4, Aromat), 8.12 (m, 1H, 1, Aromat)**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (50.33 MHz, DMSO):** δ = 18.7 (10, S-CH<sub>3</sub>), 107.4 (6, C-OH), 109.0 (8, CH), 110.5 (2, Aromat), 114.0 (3, Aromat), 116.8 (4, Aromat), 121.7 (9, CS<sub>2</sub>), 122.1 (1, Aromat), 133.9 (5, Aromat)**3-Hydroxy-, 3-(2-pyridyl)-dithioacrylsäureethylester 22**

Synthese nach AAV 8; Ausbeute: 22 %

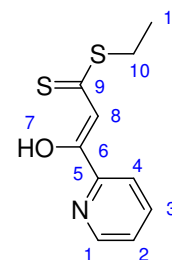
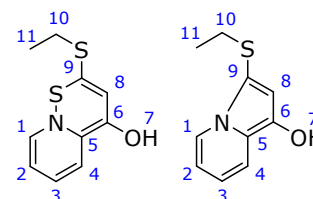
mobile Phase: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; R<sub>F</sub> = 0.1

gelbgrüner Feststoff

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NOS<sub>2</sub> (225.33 g/mol)

ber.: C 53.30, H 4.92, N 6.22, S 28.46 %

gef.: C 53.27, H 4.81, N 6.23, S 28.46 %

**<sup>1</sup>H-NMR (400.25 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.35 (t, 3H, 11, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz), 3.25 (q, 2H, 10, S-CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz), 7.33 (ddd, 1H, 2, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz), 7.59 (s, 1H, 8, CH), 7.78 (dt, 1H, 3, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz), 8.01 (d, 1H, 4, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz), 8.62 (m, 1H, 1, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.7 Hz), 15.90 (s, 1H, 7, OH)**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 12.7 (11, CH<sub>3</sub>), 28.1 (10, S-CH<sub>2</sub>), 107.9 (8, CH), 122.2 (4, Aromat), 125.5 (2, Aromat), 137.0 (3, Aromat), 149.4 (1, Aromat), 151.7 (5, Aromat), 166.0 (6, C-OH), 218.8 (9, CS<sub>2</sub>)**MS (DEI):** m/z = 225 (M<sup>+</sup>; 55 %), 192 ((M-S)<sup>+</sup>; 13 %), 164 ((M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>S)<sup>+</sup>; 100 %), 106 ((M-C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>S<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; 48 %), 78 ((M-C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; 98 %)**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3432 (br, ν<sub>OH</sub>), 3057 (m, ν<sub>CH, Aromat</sub>), 2970 (m, ν<sub>asCH<sub>3</sub></sub>), 2927 (m, ν<sub>asCH<sub>2</sub></sub>), 2870 (w, ν<sub>sCH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub></sub>), 1598 (s, ν<sub>C=C, C=N, C=O</sub>), 1576 (s, ν<sub>C=C, C=N, C=O</sub>), 1560 (s, ν<sub>C=C, C=N, C=O</sub>), 1471 (m, δ<sub>CH<sub>3</sub></sub>), 1225 (s, ν<sub>C=S</sub>), 771 (s, ν<sub>C-S</sub>)**Umlagerung in D<sub>6</sub>-DMSO von Ligand 22: 22a****<sup>1</sup>H-NMR (400.25 MHz, DMSO):** δ = 1.04 (t, 3H, 11, S-CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz), 2.58 (q, 2H, 10, S-CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz), 6.47 (s, 1H, 8, CH), 6.49 (m, 2H, 2, 3, Aromat), 7.34 (m, 1H, 4, Aromat), 8.18 (m, 1H, 1, Aromat)**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (50.33 MHz, DMSO):** δ = 14.7 (11, CH<sub>3</sub>), 29.2 (10, S-CH<sub>2</sub>), 105.4 (6, C-OH), 110.4 (8, CH), 110.4 (2, Aromat), 114.1 (3, Aromat), 116.7 (4, Aromat), 122.1 (9, CS<sub>2</sub>), 122.2 (1, Aromat), 134.0 (5, Aromat)**MS (DEI):** m/z = 225 (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NOS<sub>2</sub><sup>+</sup>; 3 %), 193 (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NOS<sup>+</sup>; 23 %), 164 (C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NOS<sup>+</sup>; 52 %), 132 (C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NO<sup>+</sup>; 100 %), 106 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sup>+</sup>; 42 %), 78 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sup>+</sup>; 59 %)

**3-Hydroxy-3-(3-pyridyl)-dithioacrylsäuremethylester 23**

Synthese nach AAV 8; Ausbeute: 28 %

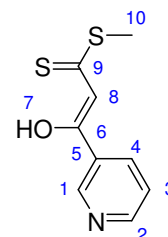
mobile Phase: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; R<sub>F</sub> = 0.1

orangefarbener Feststoff

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NOS<sub>2</sub> (211.30 g/mol)

ber.: C 51.16, H 4.29, N 6.63, S 30.35 %

gef.: C 51.37, H 4.28, N 6.60, S 30.32 %



**<sup>1</sup>H-NMR (400.25 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.67 (s, 3H, 10, S-CH<sub>3</sub>), 6.86 (s, 1H, 8, CH), 7.37 (dd, 1H, 3, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.8 Hz), 8.11 (dt, 1H, 4, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz), 8.69 (dd, 1H, 2, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz), 9.05 (d, 1H, 1, Aromat, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz), 15.02 (s, 1H, 7, OH)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 17.3 (10, S-CH<sub>3</sub>), 107.9 (8, CH), 123.8 (3, Aromat), 129.3 (5, Aromat), 134.2 (4, Aromat), 147.6 (1, Aromat), 152.4 (2, Aromat), 166.5 (6, C-OH), 217.4 (9, CS<sub>2</sub>)

**MS (DEI):** m/z = 211 (M<sup>+</sup>; 100 %), 194 ((M-S)<sup>+</sup>; 1 %), 164 ((M-CH<sub>3</sub>S)<sup>+</sup>; 82 %), 106 ((M-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>S<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; 62 %), 78 ((M-C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; 60 %)

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3437 (br, ν<sub>OH</sub>), 3056 (w, ν<sub>CH, Aromat</sub>), 2923 (m, ν<sub>asCH<sub>3</sub></sub>), 2853 (w, ν<sub>sCH<sub>3</sub></sub>), 1592 (br s, ν<sub>C=C, C=N, C-O</sub>), 1561 (s, ν<sub>C=C, C=N, C-O</sub>), 1476 (m, δ<sub>asCH<sub>3</sub></sub>), 1227 (s, ν<sub>C=S</sub>), 767 (s, ν<sub>C-S</sub>)

**3-Hydroxy-3-(3-pyridyl)-dithioacrylsäureethylester 24**

Synthese nach AAV 8; Ausbeute: 30 %

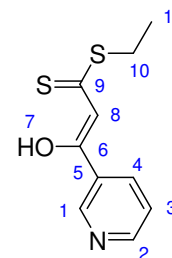
mobile Phase: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; R<sub>F</sub> = 0.1

orangefarbener Feststoff

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NOS<sub>2</sub> (225.33 g/mol)

ber.: C 53.30, H 4.92, N 6.22, S 28.46 %

gef.: C 53.51, H 4.94, N 6.22, S 28.55 %



**<sup>1</sup>H-NMR (400.25 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.36 (t, 3H, 11, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz), 3.29 (q, 2H, 10, S-CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz), 6.90 (s, 1H, 8, CH), 7.38 (dd, 1H, 3, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.8 Hz), 8.14 (dt, 1H, 4, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz), 8.70 (dd, 1H, 2, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz), 9.07 (d, 1H, 1, Aromat, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz), 14.98 (s, 1H, 7, OH)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 12.6 (11, CH<sub>3</sub>), 27.6 (10, CH<sub>2</sub>), 107.9 (8, CH), 123.5 (3, Aromat), 130.3 (5, Aromat), 134.0 (4, Aromat), 147.7 (1, Aromat), 152.0 (2, Aromat), 166.1 (6, C-OH), 218.4 (9, CS<sub>2</sub>)

**MS (DEI):** m/z = 225 (M<sup>+</sup>; 80 %), 192 ((M-S)<sup>+</sup>; 22 %), 164 ((M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>S)<sup>+</sup>; 99 %), 106 ((M-C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>S<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; 100 %), 78 ((M-C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; 90 %)

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3436 (br, ν<sub>OH</sub>), 3056 (w, ν<sub>CH, Aromat</sub>), 2967 (m, ν<sub>asCH<sub>3</sub></sub>), 2926 (m, ν<sub>asCH<sub>2</sub></sub>), 2870 (w, ν<sub>sCH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub></sub>), 1592 (br s, ν<sub>C=C, C=N, C-O</sub>), 1560 (s, ν<sub>C=C, C=N, C-O</sub>), 1476 (m, δ<sub>CH<sub>3</sub></sub>), 1225 (s, ν<sub>C=S</sub>), 775 (s, ν<sub>C-S</sub>)

**3-Hydroxy-3-(4-pyridyl)-dithioacrylsäuremethylester 25**

Synthese nach AAV 8; Ausbeute: 7 %

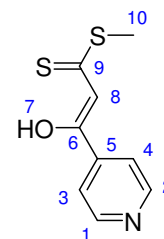
mobile Phase: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; R<sub>F</sub> = 0.1

orangefarbener Feststoff

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NOS<sub>2</sub> (211.30 g/mol)

ber.: C 51.16, H 4.29, N 6.63, S 30.35 %

gef.: C 51.99, H 4.23, N 5.97, S 27.89 %



**<sup>1</sup>H-NMR (400.25 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.66 (s, 3H, 10, S-CH<sub>3</sub>), 6.91 (s, 1H, 8, CH), 7.69 (d, 2H, 3, 4, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2 Hz), 8.74 (d, 2H, 1, 2, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2 Hz), 14.83 (s, 1H, 7, OH)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 17.1 (10, S-CH<sub>3</sub>), 107.8 (8, CH), 119.7 (3, 4, Aromat), 141.6 (5, Aromat), 150.1 (1, 2, Aromat), 164.9 (6, C-OH), 218.9 (9, CS<sub>2</sub>)

**MS (DEI):** m/z = 211 (M<sup>+</sup>; 93 %), 194 ((M-S)<sup>+</sup>; 2 %), 164 ((M-CH<sub>3</sub>S)<sup>+</sup>; 100 %), 106 ((M-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>S<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; 35 %), 78 ((M-C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; 34 %)

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3431 (br, ν<sub>OH</sub>), 3035 (w, ν<sub>CH, Aromat</sub>), 2923 (m, ν<sub>asCH<sub>3</sub></sub>), 2854 (m, ν<sub>sCH<sub>3</sub></sub>), 1584 (br s, ν<sub>C=C, C=N, C-O</sub>), 1549 (s, ν<sub>C=C, C=N, C-O</sub>), 1473 (m, δ<sub>CH<sub>3</sub></sub>), 1218 (s, ν<sub>C=S</sub>), 752 (s, ν<sub>C-S</sub>)

**3-Hydroxy-, 3-(4-pyridyl)-dithioacrylsäureethylester 26**

Synthese nach AAV 8; Ausbeute: 12 %

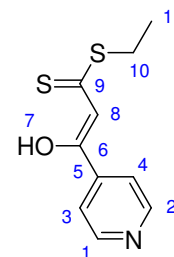
mobile Phase: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; R<sub>F</sub> = 0.1

orangefarbener Feststoff

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NOS<sub>2</sub> (225.33 g/mol)

ber.: C 53.30, H 4.92, N 6.22, S 28.46 %

gef.: C 53.26, H 4.86, N 6.23, S 28.74 %



**<sup>1</sup>H-NMR (400.25 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.37 (t, 3H, 11, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz), 3.26 (q, 2H, 10, S-CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz), 6.84 (s, 1H, 8, CH), 7.65 (d, 2H, 3, 4, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2 Hz), 8.71 (d, 2H, 1, 2, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2 Hz), 14.87 (s, 1H, 7, OH)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 12.6 (11, CH<sub>3</sub>), 28.2 (10, S-CH<sub>2</sub>), 108.2 (8, CH), 119.9 (3, 4, Aromat), 142.0 (5, Aromat), 150.5 (1, 2, Aromat), 165.6 (6, C-OH), 218.4 (9, CS<sub>2</sub>)

**MS (DEI):** m/z = 225 (M<sup>+</sup>; 45 %), 192 ((M-S)<sup>+</sup>; 18 %), 164 ((M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>S)<sup>+</sup>; 100 %), 106 ((M-C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>S<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; 32 %), 78 ((M-C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; 37 %)

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3432 (br, ν<sub>OH</sub>), 3038 (w, ν<sub>CH, Aromat</sub>), 2965 (m, ν<sub>asCH<sub>3</sub></sub>), 2926 (m, ν<sub>asCH<sub>2</sub></sub>), 2869 (w, ν<sub>sCH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub></sub>), 1579 (br s, ν<sub>C=C, C=N, C-O</sub>), 1547 (s, ν<sub>C=C, C=N, C-O</sub>), 1473 (m, δ<sub>CH<sub>3</sub></sub>), 1249 (s, ν<sub>C=S</sub>), 759 (s, ν<sub>C-S</sub>)

### 3.2.3.2 Synthese des 3,3-Bis(methylthio)-1-(3-pyridyl)-prop-2-en-1-ons **27**

#### 3,3-Bis(methylthio)-1-(3-pyridyl)-prop-2-en-1-on **27**

Synthese nach AAV 8, Reaktionszeit 60 h; Ausbeute: 8.6 %

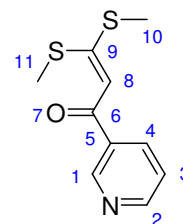
mobile Phase: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; R<sub>F</sub> = 0.05

gelber Feststoff

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NOS<sub>2</sub> (225.33 g/mol)

ber.: C 53.30, H 4.92, N 6.22, S 28.46 %

gef.: C 53.29, H 5.18, N 6.06, S 27.20 %



<sup>1</sup>H-NMR (400.25 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.52, 2.56 (2s, 6H, **10**, **11**, S-CH<sub>3</sub>), 6.69 (s, 1H, **8**, CH), 7.37 (dd, 1H, **3**, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.8 Hz), 8.19 (dt, 1H, **4**, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz), 8.69 (dd, 1H, **2**, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz), 9.09 (d, 1H, **1**, Aromat, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz)

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 15.1, 17.4 (**10**, **11**, S-CH<sub>3</sub>), 108.5 (**8**, CH), 123.6 (**3**, Aromat), 134.6 (**5**, Aromat), 135.4 (**4**, Aromat), 148.7 (**1**, Aromat), 152.0 (**2**, Aromat), 168.9 (**6**, C-OH), 183.4 (**9**, CS<sub>2</sub>)

### 3.2.3.3 Synthese der (trans-(1R,2R)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-dithioacrylsäureester-O,S)platin(II)-Komplexe **28-34**

AAV 9

114 mg (0.30 mmol) (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)dichloro-platin(II) werden in 50 ml H<sub>2</sub>O suspendiert. Nach Zugabe von 81 mg (0.29 mmol) AgCO<sub>3</sub> wird 15 h unter Lichtausschluss gerührt. Das ausgefallene AgCl wird über Kieselgur filtriert und mit 68 mg (0.28 mmol) in 20 ml Aceton gelösten 3-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-dithioacrylsäuremethylester **20** versetzt. Anschließend werden weitere 15 h bei Raumtemperatur und Lichtausschluss gerührt. Nachdem Entfernen von Aceton wird die wässrige Phase dreimal mit CHCl<sub>3</sub> gewaschen, und H<sub>2</sub>O wird unter verminderten Druck entfernt. Das resultierende orange Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Aluminiumoxid (mobile Phase: MeOH, R<sub>F</sub> = 0.4) gereinigt. Anschließend wird die methanolische Lösung nochmals über Kieselgur filtriert und MeOH unter vermindertem Druck entfernt.

**(*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-3-(4-methoxyphenyl) dithioacrylsäuremethylester-*O,S*)platin(II)-carbonat **28****

Synthese nach AAV 9; Ausbeute: 26 %

gelber Feststoff

$C_{17}H_{25}N_2O_2PtS_2^+ \cdot \frac{1}{2} CO_3^{2-} \cdot 1.5 H_2O$  (548.60 + 30.00 + 27.02 g/mol)

ber.: C 34.71, H 4.66, N 4.63, S 10.59 %

gef.: C 34.41, H 4.46, N 4.76, S 10.28 %

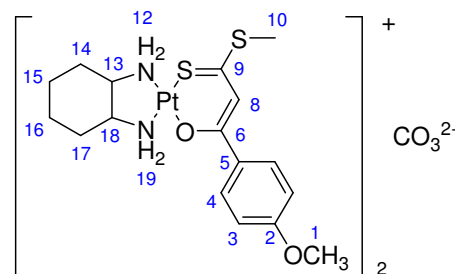
**$^1H$ -NMR (400.25 MHz, MeOD):**  $\delta$  = 1.26 (m, 2H,

15, 16,  $CH_2$ ), 1.39 (m, 2H, 14, 17,  $CH_2$ ), 1.68 (m, 2H, 15, 16,  $CH_2$ ), 2.10 (m, 2H, 14, 17,  $CH_2$ ), 2.53 (m, 2H, 13, 18, CH), 2.61 (s, 3H, 10, S- $CH_3$ ), 3.84 (s, 3H, 1, O- $CH_3$ ), 5.64 (m, 2H, 12, 19,  $NH_2$ ), 6.17 (m, 2H, 12, 19,  $NH_2$ ), 6.95 (d, 2H, 3, CH, Aromat,  $^3J_{HH}$  = 8.9 Hz), 7.16 (s, 1H, 8, CH), 7.92 (d, 2H, 4, CH, Aromat,  $^3J_{HH}$  = 9.0 Hz)

**$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.65 MHz, MeOD):**  $\delta$  = 17.7 (10, S- $CH_3$ ), 25.4, 25.7 (15, 16,  $CH_2$ ), 33.7, 34.0 (14, 17,  $CH_2$ ), 56.0 (1, O- $CH_3$ ), 60.8, 65.6 (13, 18, CH), 112.7 (8, CH), 115.2 (4, Aromat), 130.2 (3, Aromat), 131.8 (5, Aromat), 164.0 (2, Aromat), 173.5 (6, C-O), 179.9 (9,  $CS_2$ )

**MS (ESI):**  $m/z$  = 548.1 ( $M^+$ ; 100 %)

**IR (KBr,  $cm^{-1}$ ):**  $\approx$ 3230 (br,  $\nu_{NH_2}$ ), 3056 (m,  $\nu_{CH}$ , Aromat), 2936 (m,  $\nu_{asCH_3/CH_2}$ ), 2860 (w,  $\nu_{sCH_3/CH_2}$ ),  $\approx$ 1630 (br m,  $\delta_{NH_2}$ ), 1491 (m,  $\delta_{CH_3}$ ), 1458 (s,  $\nu_{CO_3}$ ), 1240 (w,  $\nu_{C=S}$ ), 798 (w,  $\nu_{C-S}$ )



**AAV 10**

114 mg (0.30 mmol) (*trans*-1*R*,2*R*-Diaminocyclohexan)dichloro-platin(II) werden in 50 ml  $H_2O$  suspendiert. Nach Zugabe von 97 mg (0.57 mmol)  $Ag_2NO_3$  wird 15 h unter Lichtausschluss gerührt. Das ausgefallene  $AgCl$  wird über Kieselgur filtriert und mit dem entsprechenden in 20 ml Aceton gelösten *O,S*-Chelatliganden (0.29 mmol) versetzt. Anschließend wird weitere 15 h bei Raumtemperatur und Lichtausschluss gerührt. Nach dem Entfernen von Aceton wird die wässrige Phase dreimal mit  $CHCl_3$  gewaschen und  $H_2O$  wird unter vermindertem Druck entfernt. Das resultierende orange Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt und anschließend aus Ethanol/Pentan umkristallisiert.



**(*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-3-(2-pyridyl)-dithioacryl-säuremethylester-*O,S*)platin (II)-nitrat 29**

Synthese nach AAV 10; Ausbeute: 24 %

mobile Phase: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOH, 1:1; R<sub>F</sub> = 0.8

gelbgrüner Feststoff

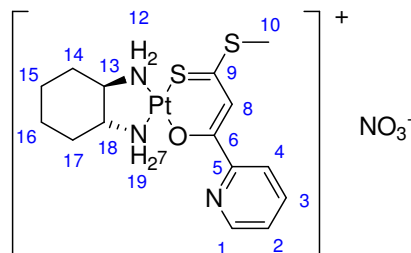
C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>OPtS<sub>2</sub><sup>+</sup>·NO<sub>3</sub><sup>-</sup> (519.56 + 62.00 g/mol)

**<sup>1</sup>H-NMR (400.25 MHz, DMSO):** δ = 1.12 (m, 2H, 15, 16, CH<sub>2</sub>), 1.36 (m, 2H, 14, 17, CH<sub>2</sub>), 1.56 (m, 2H, 15, 16, CH<sub>2</sub>), 1.96 (m, 2H, 14, 17, CH<sub>2</sub>), 2.42 (m, 2H, 13, 18, CH), 2.62 (s, 3H, 10, S-CH<sub>3</sub>), 5.97 (m, 2H, 12, 19, NH<sub>2</sub>), 6.64 (m, 2H, 12, 19, NH<sub>2</sub>), 7.66 (ddd, 1H, 2, CH, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.8 Hz), 7.90 (s, 1H, 8, CH), 8.00 (dt, 1H, 3, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz), 8.19 (d, 1H, 4, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz), 8.56 (d, 1H, 1, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.1 Hz)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.65 MHz, DMSO):** δ = 17.5 (10, S-CH<sub>3</sub>), 23.7, 24.1 (15, 16, CH<sub>2</sub>), 31.8, 32.1 (14, 17, CH<sub>2</sub>), 59.2, 63.9 (13, 18, CH), 111.5 (8, CH), 122.5 (4, Aromat), 126.2 (2, Aromat), 138.0 (3, Aromat), 149.3 (1, Aromat), 153.0 (5, Aromat), 168.4 (6, C-O), 180.9 (9, CS<sub>2</sub>)

**HRMS (ESI):** m/z: ber.: 518.0832 für C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sup>194</sup>PtS<sub>2</sub><sup>+</sup>  
gef.: 518.0829 (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sup>194</sup>PtS<sub>2</sub>)<sup>+</sup>

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** ≈3190 (br, ν<sub>NH2</sub>), 3051 (m, ν<sub>CH, Aromat</sub>), 2937 (m, ν<sub>asCH3</sub>), 2861 (w, ν<sub>sCH3</sub>), ≈1630 (br m, δ<sub>NH2</sub>), 1584 (br m, ν<sub>C=C, C=N, C-O</sub>), 1484 (s, δ<sub>CH3</sub>), 1384 (s, ν<sub>NO3</sub>), 1226 (w, ν<sub>C=S</sub>), 795 (m, ν<sub>C-S</sub>)



**(*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-3-(2-pyridyl)-dithioacryl-säureethylester-*O,S*)platin (II)-nitrat 30**

Synthese nach AAV 10; Ausbeute: 35 %

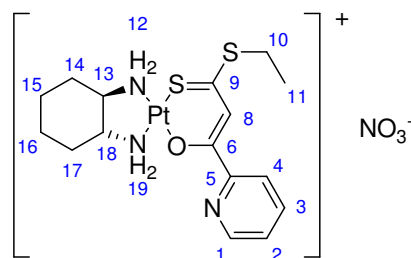
mobile Phase: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOH, 1:1; R<sub>F</sub> = 0.8

gelbgrüner Feststoff

C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>OPtS<sub>2</sub><sup>+</sup>·NO<sub>3</sub><sup>-</sup> (533.59 + 62.00 g/mol)

**<sup>1</sup>H-NMR (400.25 MHz, DMSO):** δ = 1.11 (m, 2H, 15, 16, CH<sub>2</sub>), 1.35 (m, 2H, 14, 17, CH<sub>2</sub>), 1.39 (t, 3H, 11, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz), 1.55 (m, 2H, 15, 16, CH<sub>2</sub>), 1.96 (m, 2H, 14, 17, CH<sub>2</sub>), 2.42 (m, 2H, 13, 18, CH), 3.21 (q, 2H, 10, S-CH<sub>2</sub>), 5.97 (m, 2H, 12, 19, NH<sub>2</sub>), 6.44 (m, 2H, 12, 19, NH<sub>2</sub>), 7.65 (dd, 1H, 2, CH, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz), 7.88 (s, 1H, 8, CH), 8.00 (dt, 1H, 3, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz), 8.19 (d, 1H, 4, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz), 8.66 (d, 1H, 1, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.1 Hz)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.65 MHz, DMSO):** δ = 13.3 (11, CH<sub>3</sub>), 23.7, 24.1 (15, 16, CH<sub>2</sub>), 28.3 (10, S-CH<sub>2</sub>), 31.8, 32.1 (14, 17, CH<sub>2</sub>), 59.2, 63.9 (13, 18, CH), 111.7 (8, CH), 122.5 (4, Aromat), 126.2 (2, Aromat), 138.0 (3, Aromat), 149.3 (1, Aromat), 153.0 (5, Aromat), 168.4 (6, C-O), 180.9 (9, CS<sub>2</sub>)



Aromat), 126.2 (2, Aromat), 137.9 (3, Aromat), 149.3 (1, Aromat), 153.0 (5, Aromat), 168.8 (6, C-O), 179.5 (9, CS<sub>2</sub>)

**HRMS (ESI):** m/z: ber.: 532.0989 für C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sup>194</sup>PtS<sub>2</sub>  
gef.: 532.0988 (C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sup>194</sup>PtS<sub>2</sub>)<sup>+</sup>

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** ≈3190 (br, ν<sub>NH2</sub>), 3052 (m, ν<sub>CH, Aromat</sub>), 2935 (m, ν<sub>asCH3/CH2</sub>), 2862 (w, ν<sub>sCH3/CH2</sub>), ≈1630 (br m, δ<sub>NH2</sub>), 1583 (br m, ν<sub>C=C,N,C-O</sub>), 1484 (s, δ<sub>CH3</sub>), 1384 (s, ν<sub>NO3</sub>), 1230 (w, ν<sub>C-S</sub>), 795 (m, ν<sub>C-S</sub>)

**(trans-(1R,2R)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-3-(3-pyridyl)-dithioacryl-säuremethylester-O,S)platin(II)-nitrat 31**

Synthese nach AAV 10; Ausbeute: 17 %

mobile Phase: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOH, 3:1; R<sub>f</sub> = 0.6

gelber Feststoff

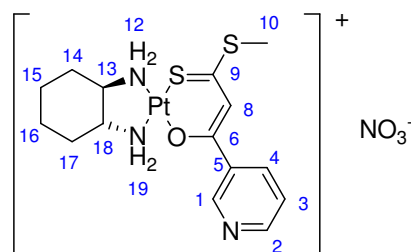
C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>OPTS<sub>2</sub><sup>+</sup>·NO<sub>3</sub><sup>-</sup> (519.56 + 62.00 g/mol)

**<sup>1</sup>H-NMR (400.25 MHz, DMSO):** δ = 1.10 (m, 2H, 15, 16, CH<sub>2</sub>), 1.34 (m, 2H, 14, 17, CH<sub>2</sub>), 1.55 (m, 2H, 15, 16, CH<sub>2</sub>), 1.95 (m, 2H, 14, 17, CH<sub>2</sub>), 2.40 (m, 2H, 13, 18, CH), 2.62 (s, 3H, 10, S-CH<sub>3</sub>), 5.93 (m, 2H, 12, 19, NH<sub>2</sub>), 6.42 (m, 2H, 12, 19, NH<sub>2</sub>), 7.29 (s, 1H, 8, CH), 7.49 (dd, 1H, 3, CH, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.8 Hz), 8.39 (dt, 1H, 4, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz), 8.78 (dd, 1H, 2, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz), 9.21 (d, 1H, 1, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.65 MHz, DMSO):** δ = 17.5 (10, S-CH<sub>3</sub>), 23.7, 24.1 (15, 16, CH<sub>2</sub>), 31.8, 32.1 (14, 17, CH<sub>2</sub>), 59.1, 63.9 (13, 18, CH), 112.2 (8, CH), 123.8 (3, Aromat), 133.3 (5, Aromat), 134.4 (4, Aromat), 148.1 (1, Aromat), 151.8 (2, Aromat), 169.0 (6, C-O-), 180.8 (9, CS<sub>2</sub>)

**HRMS (ESI):** m/z: ber.: 518.0832 für C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sup>194</sup>PtS<sub>2</sub>  
gef.: 518.0832 (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sup>194</sup>PtS<sub>2</sub>)<sup>+</sup>

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** ≈3200 (br, ν<sub>NH2</sub>), 3056 (m, ν<sub>CH, Aromat</sub>), 2937 (m, ν<sub>asCH3</sub>), 2860 (w, ν<sub>sCH3</sub>), ≈1630 (br m, δ<sub>NH2</sub>), 1586 (br m, ν<sub>C=C,N,C-O</sub>), 1457 (m, δ<sub>CH3</sub>), 1384 (s, ν<sub>NO3</sub>), 1230 (w, ν<sub>C-S</sub>), 793 (w, ν<sub>C-S</sub>)



**(trans-(1R,2R)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-3-(3-pyridyl)-dithioacryl-säureethylester-O,S)platin(II)-nitrat 32**

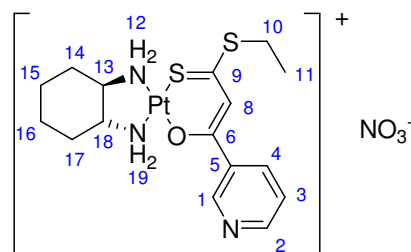
Synthese nach AAV 10; Ausbeute: 24 %

mobile Phase: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOH, 2:1; R<sub>f</sub> = 0.7

gelber Feststoff

C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>OPTS<sub>2</sub><sup>+</sup>·NO<sub>3</sub><sup>-</sup> (533.59 + 62.00 g/mol)

**<sup>1</sup>H-NMR (400.25 MHz, DMSO):** δ = 1.10 (m, 2H, 15, 16, CH<sub>2</sub>), 1.33 (m, 2H, 14, 17, CH<sub>2</sub>), 1.38 (t, 3H, 11,



$CH_3$ ,  $^3J_{HH} = 7.3$  Hz), 1.56 (m, 2H, 15, 16,  $CH_2$ ), 1.96 (m, 2H, 14, 17,  $CH_2$ ), 2.41 (m, 2H, 13, 18, CH), 3.23 (s, 2H, 10, S- $CH_2$ ,  $^3J_{HH} = 7.3$  Hz), 5.94 (m, 2H, 12, 19,  $NH_2$ ), 6.43 (m, 2H, 12, 19,  $NH_2$ ), 7.27 (s, 1H, 8, CH), 7.50 (dd, 1H, 3, CH, Aromat,  $^3J_{HH} = 8.0$  Hz,  $^3J_{HH} = 4.8$  Hz), 8.38 (dt, 1H, 4, Aromat,  $^3J_{HH} = 8.1$  Hz,  $^4J_{HH} = 1.5$  Hz), 8.79 (dd, 1H, 2, Aromat,  $^3J_{HH} = 4.7$  Hz,  $^4J_{HH} = 1.2$  Hz), 9.20 (d, 1H, 1, Aromat,  $^3J_{HH} = 1.8$  Hz)

**$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.65 MHz, DMSO):**  $\delta = 13.2$  (11,  $CH_3$ ), 23.7, 24.0 (15, 16,  $CH_2$ ), 28.1 (10, S- $CH_2$ ), 31.7, 32.1 (14, 17,  $CH_2$ ), 59.1, 63.9 (13, 18, CH), 112.4 (8, CH), 123.8 (3, Aromat), 133.3 (5, Aromat), 134.4 (4, Aromat), 148.1 (1, Aromat), 151.8 (2, Aromat), 169.2 (6, C-O), 179.5 (9,  $CS_2$ )

**HRMS (ESI):** m/z: ber.: 532.0989 für  $C_{16}H_{24}N_3O^{194}PtS_2$   
gef.: 532.0986 ( $C_{16}H_{24}N_3O^{194}PtS_2$ )<sup>+</sup>

**IR (KBr,  $cm^{-1}$ ):**  $\approx 3200$  (br,  $\nu_{NH_2}$ ), 3060 (w,  $\nu_{CH}$ , Aromat), 2935 (w,  $\nu_{asCH_3/CH_2}$ ), 2866 (w,  $\nu_{sCH_3/CH_2}$ ),  $\approx 1630$  (br m,  $\delta_{NH_2}$ ), 1585 (br m,  $\nu_{C=C, C=N, C-O}$ ), 1453 (m,  $\delta_{CH_3}$ ), 1384 (s,  $\nu_{NO_3}$ ), 1241 (w,  $\nu_{C=S}$ ), 796 (w,  $\nu_{C-S}$ )

### **(*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-3-(4-pyridyl)-dithioacryl-säuremethylester-*O,S*)platin(II)-nitrat 33**

Synthese nach AAV 10; Ausbeute: 20 %

mobile Phase:  $CH_2Cl_2$ :EtOH, 2:1;  $R_f = 0.6$

orangefarbener Feststoff

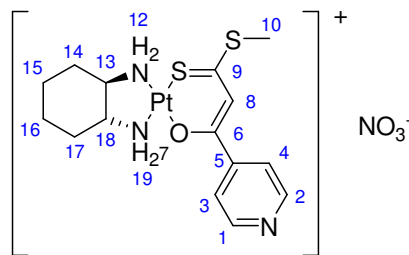
$C_{15}H_{22}N_3OPTS_2^+ \cdot NO_3^-$  (519.56 + 62.00 g/mol)

**$^1H$ -NMR (400.25 MHz, DMSO):**  $\delta = 1.10$  (m, 2H, 15, 16,  $CH_2$ ), 1.35 (m, 2H, 14, 17,  $CH_2$ ), 1.55 (m, 2H, 15, 16,  $CH_2$ ), 1.96 (m, 2H, 14, 17,  $CH_2$ ), 2.41 (m, 2H, 13, 18, CH), 2.63 (s, 3H, 10, S- $CH_3$ ), 5.99 (m, 2H, 12, 19,  $NH_2$ ), 6.46 (m, 2H, 12, 19,  $NH_2$ ), 7.31 (s, 1H, 8, CH), 7.94 (d, 2H, 3, 4, CH, Aromat,  $^3J_{HH} = 5.8$  Hz), 8.71 (d, 2H, 1, 2, Aromat,  $^3J_{HH} = 5.5$  Hz)

**$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.65 MHz, DMSO):**  $\delta = 18.0$  (10, S- $CH_3$ ), 24.1, 24.4 (15, 16,  $CH_2$ ), 32.2, 32.5 (14, 17,  $CH_2$ ), 59.5, 64.3 (13, 18, CH), 112.7 (8, CH), 120.8 (3, 4, Aromat), 144.9 (5, Aromat), 151.0 (1, 2, Aromat), 168.3 (6, C-O-), 182.7 (9,  $CS_2$ )

**HRMS (ESI):** m/z: ber.: 518.0832 für  $C_{15}H_{22}N_3O^{194}PtS_2$   
gef.: 518.0831 ( $C_{15}H_{22}N_3O^{194}PtS_2$ )<sup>+</sup>

**IR (KBr,  $cm^{-1}$ ):**  $\approx 3215$  (br,  $\nu_{NH_2}$ ), 3064 (m,  $\nu_{CH}$ , Aromat), 2937 (m,  $\nu_{asCH_3}$ ), 2861 (w,  $\nu_{sCH_3}$ ),  $\approx 1630$  (br m,  $\delta_{NH_2}$ ), 1467 (m,  $\delta_{CH_3}$ ), 1384 (s,  $\nu_{NO_3}$ ), 1226 (w,  $\nu_{C=S}$ ), 796 (w,  $\nu_{C-S}$ )



**(*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-3-(4-pyridyl)-dithioacryl-säureethylester-*O,S*)platin(II)-nitrat 34**

Synthese nach AAV 10; Ausbeute: 13 %

mobile Phase: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOH, 1:1; R<sub>F</sub> = 0.7

orangefarbener Feststoff

C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>OPtS<sub>2</sub><sup>+</sup>·NO<sub>3</sub><sup>-</sup> (533.59 + 62.00 g/mol)

**<sup>1</sup>H-NMR (400.25 MHz, DMSO):** δ = 1.10 (m, 2H,

15, 16, CH<sub>2</sub>), 1.32 (m, 2H, 14, 17, CH<sub>2</sub>), 1.39 (t, 3H,

11, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz), 1.55 (m, 2H, 15, 16, CH<sub>2</sub>), 1.95 (m, 2H, 14, 17, CH<sub>2</sub>), 2.41 (m,

2H, 13, 18, CH), 3.22 (q, 3H, 10, S-CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz), 5.98 (m, 2H, 12, 19, NH<sub>2</sub>), 6.45

(m, 2H, 12, 19, NH<sub>2</sub>), 7.27 (s, 1H, 8, CH), 7.92 (dd, 2H, 3, 4, CH, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.8 Hz,

<sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz), 8.75 (dd, 2H, 1, 2, Aromat, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.65 MHz, DMSO):** δ = 13.1 (11, CH<sub>3</sub>), 23.7, 24.1 (15, 16, CH<sub>2</sub>), 28.3

(10, S-CH<sub>2</sub>), 31.8, 32.1 (14, 17, CH<sub>2</sub>), 59.2, 63.9 (13, 18, CH), 112.5 (8, CH), 120.4 (3, 4,

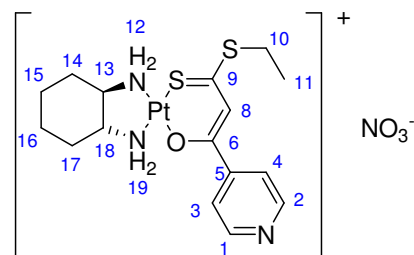
Aromat), 144.6 (5, Aromat), 150.7 (1, 2, Aromat), 168.3 (6, C-O), 181.0 (9, CS<sub>2</sub>)

**HRMS (ESI):** m/z: ber.: 532.0989 für C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sup>194</sup>PtS<sub>2</sub>

gef.: 532.0985 (C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sup>194</sup>PtS<sub>2</sub>)<sup>+</sup>

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** ≈3215 (br, ν<sub>NH2</sub>), 3060 (w, ν<sub>CH, Aromat</sub>), 2934 (m, ν<sub>asCH3/CH2</sub>), 2862 (w,

ν<sub>sCH3/CH2</sub>), ≈1630 (br m, δ<sub>NH2</sub>), 1466 (m, δ<sub>CH3</sub>), 1384 (s, ν<sub>NO3</sub>), 1226 (w, ν<sub>C=S</sub>), 796 (w, ν<sub>C-S</sub>)



## 3.2.4 Bisphosphin-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe 41-57

### 3.2.4.1 Synthese der Funktionalisierte Dithiole 36 und 40

#### AAV 11

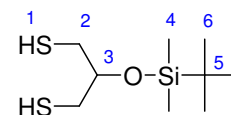
Bei einer Temperatur von 0 °C werden unter Feuchtigkeitsausschluss 1.58 g (12.72 mmol) 1,3-Dithiolpropan-2-ol und 1.98 g (29.15 mmol) Imidazol, gelöst in 5 ml DMF, zu einer Lösung von 2.28 g (15.16 mmol) *tert*-Butyldimethyl-chlorsilan (TBDMSCl) in 5 ml DMF getropft. Es erfolgt ein Farbumschlag von farblos zu einer blass rosafarbenen Lösung. Nach 15 h Rühren bei RT ist die Reaktion beendet. Es wird mit Hexan extrahiert, die organische Schicht mit 10 %iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und zweimal mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert.

#### 2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propan-1,3-dithiol 36

Synthese nach AAV 11 ; Ausbeute: 75 %

farbloses Öl

C<sub>9</sub>H<sub>22</sub>OS<sub>2</sub>Si (238.49 g/mol)



**<sup>1</sup>H-NMR (200.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.07 (s, 6H, 4, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 (s, 9H, 5, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38 (t, 2H, 1, SH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.5 Hz) 2.71 (m, 4H, 2, S-CH<sub>2</sub>), 3.80 (m, 1H, 3, CH)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -4.5 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.2 (S-CH<sub>2</sub>), 73.8 (CH)

**IR (Nujol, cm<sup>-1</sup>):** 2939 2925 2855 (ν<sub>as,s</sub> CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>), 1362 (δ<sub>S-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1254 (ν<sub>Si-C</sub>), 837 (ν<sub>Si-C</sub>), 743 (ν<sub>C-S</sub>)

#### AAV 12

1.4 g (11.03 mmol) 1,3-Dichloraceton und 3.15 g (27.58 mmol) werden in 100 ml THF suspendiert. Das Gemisch wird 8 h unter Rückfluss gekocht und anschließend 12 h bei RT gerührt. THF wird unter vermindertem Druck entfernt und der dunkelrote ölige Rückstand mit Et<sub>2</sub>O aufgenommen und mehrmals mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Hexan:EtOAc; 10:1; R<sub>F</sub> = 0.1) gereinigt.

**1,3-Bis(acetylthio)aceton 40**

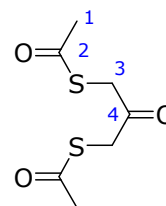
Synthese nach AAV 12 ; Ausbeute: 50 %

farbloses Öl

$C_7H_{10}O_3S_2$  (206.28 g/mol)

$^1H$ -NMR (200.13 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.37 (s, 6H, 1,  $CH_3$ ), 3.85 (s, 4H, 3, S- $CH_2$ )

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (50.33 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 30.8 (3, S- $CH_2$ ), 38.2 (1,  $CH_3$ ), 194.1 (2, CO- $CH_3$ ), 197.8 (4, CO)

**3.2.4.2 Synthesen der 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe 41-45****AAV 13**

0.20 mmol der Dichloro-Bisphosphin-Komplexe und 55 mg (0.40 mmol)  $K_2CO_3$  werden in 50 ml EtOH suspendiert. 1.1 Moläquivalente (0.22 mmol) des entsprechenden Dithiolates werden hinzugegeben und die Suspension wird erst 15 h bei RT gerührt, danach 6 h am Rückfluss erwärmt. EtOH wird unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt wird mit  $CHCl_3/H_2O$  extrahiert. Die organische Phase wird über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der resultierende gelbe Feststoff wird säulenchromatographisch gereinigt, mit  $CH_2Cl_2$ /Pentan umgefällt und im Vakuum getrocknet.

**AAV 14**

120 mg (0.18 mmol) des 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan-carbonato-platin(II)-Komplexes werden in 40 ml Aceton suspendiert. 1.1 Moläquivalente (0.20 mmol) des 1,3-Dithiolates werden hinzugegeben und die Reaktionsmischung wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das verbleibende ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und anschließend aus  $CH_2Cl_2$ /Pentan gefällt. Das kristalline Produkt wird mit Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan-1,3-dithiolato-propan-2-ol-platin(II) 41**

Synthese nach AAV 13; Ausbeute: 9 %

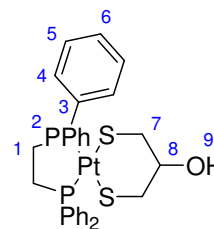
Synthese nach AAV 14; Ausbeute: 71 %

mobile Phase:  $CHCl_3$ /THF 10:0.5;  $R_f$  = 0.2

hellgelber kristalliner Feststoff, Zersetzungspunkt: 206 °C

$C_{29}H_{30}OP_2PtS_2$  (715.70 g/mol)

ber.: C 48.67, H 4.22, S 8.96 %



gef.: C 48.58, H 4.42, S 8.90 %

**$^1\text{H-NMR}$  (400.25 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 2.28 (m, 4H, **1**, P- $\text{CH}_2$ ), 2.85 (d, 1H, **9**, OH,  $^3J_{\text{HH}}$  = 10.11 Hz), 2.91-3.11 (m, 2H, **7**, S- $\text{CH}_2$ ), 3.15-3.33 (m, 2H, **7**, S- $\text{CH}_2$ ), 4.33 (m, 1H, **8**, CH), 7.43 (m, 12H, **5**, **6**, Aromat), 7.77 (m, 8H, **4**, Aromat)

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.65 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 28.7 (m, **1**, P- $\text{CH}_2$ ), 30.7 (s mit Pt-Satelliten, **7**, S- $\text{CH}_2$ ,  $^2J_{\text{Cpt}}$  = 21.3 Hz), 71.6 (s mit Pt-Satelliten, **8**, CH,  $^3J_{\text{Cpt}}$  = 26.7 Hz), 128.6 (m, **6**, Aromat), 128.7 (m, **3**, Aromat), 131.2 (m, **5**, Aromat), 133.4 (m, **4**, Aromat)

**$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (81.01 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 48.4 ( $^1J_{\text{Ppt}}$  = 2748 Hz)

**MS (EI):** m/z = 715 ( $\text{M}^+$ )

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3435 (br,  $\nu_{\text{OH}}$ ), 3051 (m,  $\nu_{\text{CH, Aromat}}$ ), 2908 (m,  $\nu_{\text{as, s -CH}_2}$ ), 1483 (m,  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1435 (s,  $\nu_{\text{P-Ph}}$ ), 750 (s,  $\nu_{\text{C-S}}$ )

### 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan-1,3-dithiolato-2-oxy-*tert*-butyl-dimethyl-silyl-propan-platin(II) 42

Synthese nach AAV 14; Ausbeute: 76 %

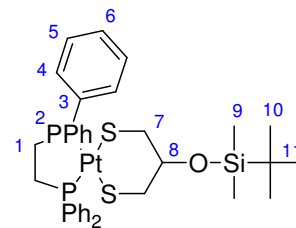
mobile Phase:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$  10:0.2;  $R_F$  = 0.4

hellgelber kristalliner Feststoff, Zersetzungspunkt: 201 °C

$\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{OP}_2\text{PtS}_2\text{Si}$  (829.96 g/mol)

ber.: C 50.65, H 5.34, S 7.73 %

gef.: C 50.85, H 5.49, S 7.61 %



**$^1\text{H-NMR}$  (400.25 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = -0.02 (s, 6H, **9**,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.82 (s, 9H, **10**,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.28 (m, 4H, **1**, P- $\text{CH}_2$ ), 2.77-3.32 (m, 4H, **7**, S- $\text{CH}_2$ ), 4.05-4.17 (m, 1H, **8**, CH), 7.42 (m, 12H, **5/6**, Aromat), 7.79 (m, 8H, **4**, Aromat)

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.65 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = -4.6 (**9**,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 18.3 (**11**,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.0 (**10**,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.6 (m, **1**, P- $\text{CH}_2$ ), 31.8 (s mit Pt-Satelliten, **7**, S- $\text{CH}_2$ ,  $^2J_{\text{Cpt}}$  = 20.9 Hz), 76.4 (s mit Pt-Satelliten, **8**, CH,  $^3J_{\text{Cpt}}$  = 21.0 Hz), 128.6 (m, **6**, Aromat), 129.3 (m, **3**, Aromat), 131.1 (m, **5**, Aromat), 133.5 (m, **4**, Aromat)

**$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (81.01 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 47.9 ( $^1J_{\text{Ppt}}$  = 2738 Hz)

**MS (ESI):** m/z = 851.9 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3053 (m,  $\nu_{\text{CH, Aromat}}$ ), 2956 (m,  $\nu_{\text{asCH}_3}$ ), 2926 (m,  $\nu_{\text{asCH}_2}$ ), 2855 (m,  $\nu_{\text{sCH}_3/\text{CH}_2}$ ), 1471 (m,  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1436 (s,  $\nu_{\text{P-Ph}}$ ), 1254 (m,  $\nu_{\text{Si-C}}$ ), 835 (m,  $\nu_{\text{Si-C}}$ ), 748 (m,  $\nu_{\text{C-S}}$ )

#### AAV 15

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 140 mg (2.50 mmol) KOH in 30 ml EtOH wird langsam eine 10 ml ethanolische Lösung des 1,3-Di(acetylthio)acetons **40** (80 mg, 0.39 mmol) getropft. Die farblose Reaktionsmischung verfärbt sich schnell gelb. Nach 15 h rühren bei RT wird der entsprechende Dichloro-Bisphosphin-Komplex (0.20 mmol) hinzugefügt und 6 h unter Rückfluss gekocht. EtOH wird unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt wird mit  $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$  extrahiert. Die organische

Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der zurückbleibende ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Das kristalline Produkt wird nach Umfällen mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Pentan mit Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

### 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan-1,3-dithiolato-propan-2-on-platin(II)

#### 43

Synthese nach AAV 15; Ausbeute: 32 %

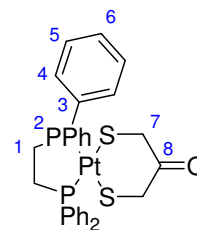
mobile Phase:  $\text{CHCl}_3$ /THF 10:0.5;  $R_f = 0.5$

hellgelber kristalliner Feststoff, Zersetzungspunkt: 180 °C

$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{OP}_2\text{PtS}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (798.63 g/mol)

ber.: C 45.12, H 3.79, S 8.03 %

gef.: C 45.08, H 3.92, S 8.07 %



**$^1\text{H-NMR}$  (400.25 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 2.33$  (m, 4H, 1, P- $\text{CH}_2$ ), 3.59 (d mit Pt-Satelliten, 4H, 7, S- $\text{CH}_2$ ,  $^4J_{\text{HP}} = 5.5$  Hz,  $^3J_{\text{HPt}} = 54.6$  Hz), 7.44 (m, 12H, 5/6, Aromat), 7.75 (m, 8H, 4, Aromat)

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.65 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 28.7$  (m, 1, P- $\text{CH}_2$ ), 34.3 (s mit Pt-Satelliten, 7, S- $\text{CH}_2$ ,  $^2J_{\text{Cpt}} = 22.1$  Hz), 128.5 (m, 3, Aromat), 128.7 (m, 6, Aromat), 131.4 (m, 5, Aromat), 133.3 (m, 4, Aromat), 211.0 (s mit Pt-Satelliten, 8, CO,  $^3J_{\text{Cpt}} = 26.7$  Hz)

**$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (81.01 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 48.3$  ( $^1J_{\text{Ppt}} = 2767$  Hz)

**MS (ESI):**  $m/z = 735.8$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3052 (m,  $\nu_{\text{CH, Aromat}}$ ), 2917 (m,  $\nu_{\text{as, s CH}_2}$ ), 1680 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1483 (m,  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1435 (s,  $\nu_{\text{P-Ph}}$ ), 750 (m,  $\nu_{\text{C-S}}$ )

#### AAV 16

133 mg (0.20 mmol) des Dichloro-1,2-bis(diphenylphosphino)ethan-platin(II)-Komplexes und 55 mg (0.40 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  werden in 50 ml MeOH suspendiert. 27 mg (0.22 mmol) 2,3-Dithiol-propan-1-ol **38** werden hinzugegeben und die Suspension wird 5 h unter Rückfluss erwärmt. MeOH wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt wird mit  $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$  extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das resultierende gelbe Öl wird säulenchromatographisch gereinigt, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Pentan umgefällt und im Vakuum getrocknet.



**1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan-2,3-dithiolato-propan-1-ol-platin(II) 44**

Synthese nach AAV 16; Ausbeute: 79 %

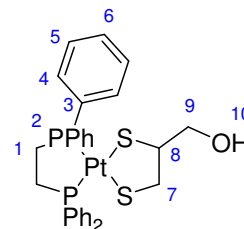
mobile Phase: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Aceton 10:0.5; R<sub>F</sub> = 0.3

hellgelber kristalliner Feststoff, Zersetzungspunkt: 199 °C

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>OP<sub>2</sub>PtS<sub>2</sub> \* ½ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (758.17 g/mol)

ber.: C 46.73, H 4.12, S 8.46, Cl 4.68 %

gef.: C 46.50, H 4.13, S 8.23, Cl 4.50 %



**<sup>1</sup>H-NMR (400.25 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.19-2.53 (m, 5H, **1**, **10**, P-CH<sub>2</sub>, OH), 2.75-2.92 (m, 2H, **7**, S-CH<sub>2</sub>), 3.26 (m, 1H, **8**, CH), 3.53-3.67 (m, 2H, **9**, CH<sub>2</sub>-O), 7.42 (m, 6H, **5**, **6**, Aromat), 7.45 (m, 6H, **5'**, **6'**, Aromat), 7.67 (m, 4H, **4**, Aromat), 7.83 (m, 4H, **4'**, Aromat)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.65 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 28.3 (m, **1**, P-CH<sub>2</sub>), 39.2 (d, **7**, S-CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 10.1 Hz), 54.6 (d, **8**, CH, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 8.9 Hz), 65.3 (s mit Pt-Satelliten, **9**, CH<sub>2</sub>-O, <sup>3</sup>J<sub>CPT</sub> = 19.8 Hz), 128.7 (m, **6**, Aromat), 130.0 (m, **3**, Aromat), 131.3 (m, **5**, Aromat), 133.0 (m, **4**, Aromat), 133.6 (m, **4'**, Aromat)

**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (81.01 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 48.9 (AB-Spinsystem, <sup>1</sup>J<sub>PtP</sub> = 2778 Hz), 49.0 (AB-Spinsystem, <sup>1</sup>J<sub>PtP</sub> = 2720 Hz), <sup>2</sup>J<sub>PP</sub> = 12 Hz

**MS (ESI):** m/z = 737.8 (M+Na)<sup>+</sup>

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3435 (br, ν<sub>OH</sub>), 3051 (m, ν<sub>CH, Aromat</sub>), 2916 (m, ν<sub>as,s CH<sub>2</sub></sub>), 1483 (m, ν<sub>C=C</sub>), 1435 (s, ν<sub>P-Ph</sub>), 749 (m, ν<sub>C-S</sub>)

**1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan-1,2-dithiolato-3-ethoxypropan-platin(II) 45**

Synthese nach AAV 13; Ausbeute: 46 %

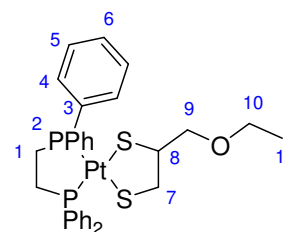
mobile Phase: CHCl<sub>3</sub>/THF 10:0.5; R<sub>F</sub> = 0.4

hellgelber kristalliner Feststoff, Zersetzungspunkt: 183 °C

C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>OP<sub>2</sub>PtS<sub>2</sub> (743.76 g/mol)

ber.: C 50.06, H 4.61, S 8.62 %

gef.: C 49.86, H 4.55, S 8.55 %



**<sup>1</sup>H-NMR (400.25 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.13 (t, 3H, **11**, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz), 2.21-2.47 (m, 4H, **1**, P-CH<sub>2</sub>), 2.72-3.04 (m, 2H, **7**, S-CH<sub>2</sub>), 3.32 (m, 1H, **8**, CH), 3.39-3.54 (m, 2H, **10**, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.47-3.52 (m, 1H, **9**, CH<sub>2</sub>-O), 3.66 (t, 1H, **9**, CH<sub>2</sub>-O, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.9 Hz), 7.42 (m, 12H, **5/6**, Aromat), 7.76 (m, 8H, **4**, Aromat)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.65 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 15.3 (**11**, CH<sub>3</sub>), 28.1 (m, **1**, P-CH<sub>2</sub>), 39.6 (d, **7**, S-CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 10.7 Hz), 50.8 (d, **8**, CH, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 10.6 Hz), 65.8 (**10**, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 73.6 (s mit Pt-Satelliten, **9**, CH<sub>2</sub>-O, <sup>3</sup>J<sub>CPT</sub> = 32.9 Hz), 128.6 (m, **6**, Aromat), 128.6 (m, **6'**, Aromat), 130.0 (m, **3**, Aromat), 131.1 (m, **5**, Aromat), 133.3 (m, **4**, Aromat)

**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (81.01 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 48.8 (AB-Spinsystem, <sup>1</sup>J<sub>PtP</sub> = 2778 Hz), 49.1 (AB-Spinsystem, <sup>1</sup>J<sub>PtP</sub> = 2720 Hz), <sup>2</sup>J<sub>PP</sub> = 12 Hz

**MS (ESI):** m/z = 765.9 (M+Na)<sup>+</sup>

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3053 (m,  $\nu_{\text{CH, Aromat}}$ ), 2969 (w,  $\nu_{\text{asCH}_3}$ ), 2913 (w,  $\nu_{\text{asCH}_2}$ ), 1483 (m,  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1436 (s,  $\nu_{\text{P-Ph}}$ ), 1104 (s,  $\nu_{\text{C-O-C}}$ ), 750 (m,  $\nu_{\text{C-S}}$ )

### 3.2.4.3 Synthesen der Bis(triphenylphosphin)-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe 46-50

#### Bis(triphenylphosphin)-1,3-dithiolato-propan-2-ol-platin(II) 46

Synthese nach AAV 13; Ausbeute: 54 %

mobile Phase: Dichlormethan/Aceton 10:0.5;  $R_F = 0.2$

gelber Feststoff, Zersetzungspunkt: 197 °C

$\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{OP}_2\text{PtS}_2$  (841.86 g/mol)

ber.: C 55.64, H 4.31, S 7.62 %

gef.: C 55.01, H 4.53, S 7.63 %

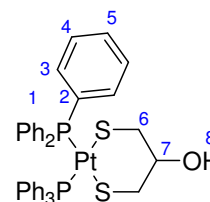
**$^1\text{H-NMR}$  (400.25 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 2.72\text{-}2.97$  (m, 2H, 6, S- $\text{CH}_2$ ), 3.10-3.30 (m, 2H, 6, S- $\text{CH}_2$ ), 4.23-4.34 (m, 1H, 7, CH), 7.13 (m, 12H, 4, Aromat), 7.26 (m, 8H, 5, Aromat), 7.42 (m, 12H, 3, Aromat)

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.65 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 32.8$  (s mit Pt-Satelliten, 6, S- $\text{CH}_2$ ,  $^2J_{\text{Cpt}} = 16.1$  Hz), 71.0 (7, CH), 127.5 (4, Aromat), 130.1 (5, Aromat), 130.9 (2, Aromat), 134.8 (3, Aromat)

**$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (81.01 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 27.3$  ( $^1J_{\text{ppt}} = 2863$  Hz)

**MS (ESI):** m/z = 864.0 (M+Na)<sup>+</sup>

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3435 (br,  $\nu_{\text{OH}}$ ), 3053 (m,  $\nu_{\text{CH, Aromat}}$ ), 2905 (m,  $\nu_{\text{as, s CH}_2}$ ), 1480 (m,  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1435 (s,  $\nu_{\text{P-Ph}}$ ), 744 (m,  $\nu_{\text{C-S}}$ )



#### Bis(triphenylphosphin)-1,3-dithiolato-2-oxy-tert-butyl-dimethyl-silylpropan-platin(II) 47

Synthese nach AAV 13; Ausbeute: 56 %

mobile Phase: Chloroform;  $R_F = 0.3$

gelber kristalliner Feststoff, Zersetzungspunkt: 197 °C

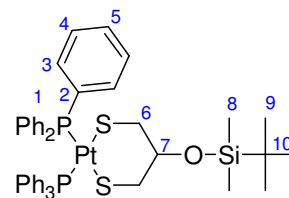
$\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{OP}_2\text{PtS}_2\text{Si} \cdot \frac{1}{2} \text{CHCl}_3$  (956.12 g/mol)

ber.: C 53.80, H 5.01, S 6.31 %

gef.: C 53.50, H 5.14, S 6.29 %

**$^1\text{H-NMR}$  (400.25 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = -0.03$  (s, 6H, 8,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.80 (s, 9H, 9,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.81-2.91 (m, 2H, 6, S- $\text{CH}_2$ ), 2.92-3.10 (m, 2H, 6, S- $\text{CH}_2$ ), 4.04-4.10 (m, 1H, 7, CH), 7.11 (m, 12H, 4, Aromat), 7.24 (m, 8H, 5, Aromat), 7.41 (m, 12H, 3, Aromat)

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.65 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = -4.5$  (8,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 18.4 (10,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.0 (9,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 33.4 (s mit Pt-Satelliten, 6, S- $\text{CH}_2$ ,  $^2J_{\text{Cpt}} = 17.5$  Hz), 75.2 (7, CH), 127.4 (4, Aromat), 130.0 (5, Aromat), 130.9 (2, Aromat), 134.8 (3, Aromat)



**$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (81.01 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 27.1$  ( $^1J_{\text{Ppt}} = 2848$  Hz)

**MS (ESI):**  $m/z = 978.3$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3054 (m,  $\nu_{\text{CH}}$ , Aromat), 2956 (m,  $\nu_{\text{asCH}_3}$ ), 2927 (m,  $\nu_{\text{asCH}_2}$ ), 2854 (m,  $\nu_{\text{sCH}_3/\text{CH}_2}$ ), 1480 (m,  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ), 1436 (s,  $\nu_{\text{P-Ph}}$ ), 1254 (m,  $\nu_{\text{Si-C}}$ ), 835 (m,  $\nu_{\text{Si-C}}$ ), 744 (m,  $\nu_{\text{C-S}}$ )

### Bis(triphenylphosphin)-1,3-dithiolato-propan-2-on-platin(II) 48

Synthese nach AAV 15; Ausbeute: 42 %

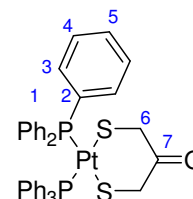
mobile Phase: Dichlormethan/Aceton 10:0.25;  $R_F = 0.3$

gelber Feststoff, Zersetzungspunkt: 186 °C

$\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{OP}_2\text{PtS}_2$  (839.84 g/mol)

ber.: C 55.77, H 4.08, S 7.64 %

gef.: C 54.93, H 4.09, S 7.60 %



**$^1\text{H}$ -NMR (400.25 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 3.49$  (d mit Pt-Satelliten, 4H, 6, S- $\text{CH}_2$ ,  $^4J_{\text{HP}} = 4.82$  Hz,  $^3J_{\text{HPt}} = 58.3$  Hz), 7.15 (m, 12H, 4, Aromat), 7.28 (m, 8H, 5, Aromat), 7.41 (m, 12H, 3, Aromat)

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.65 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 35.7$  (s mit Pt-Satelliten, 6, S- $\text{CH}_2$ ,  $^2J_{\text{Cpt}} = 18.3$  Hz), 127.6 (4, Aromat), 130.2 (2, Aromat), 130.3 (5, Aromat), 134.7 (3, Aromat), 210.4 (s mit Pt-Satelliten, 7, CO,  $^3J_{\text{Cpt}} = 23.9$  Hz)

**$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (81.01 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 26.0$  ( $^1J_{\text{Ppt}} = 2885$  Hz)

**MS (ESI):**  $m/z = 861.9$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3053 (m,  $\nu_{\text{CH}}$ , Aromat), 1686 (s,  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ), 1480 (m,  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ), 1435 (s,  $\nu_{\text{P-Ph}}$ ), 744 (m,  $\nu_{\text{C-S}}$ )

### AAV 17

0.20 mmol des entsprechenden Dichloro-Bisphosphin-Komplexes und 55 mg (0.40 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  werden in 50 ml EtOH und 1 ml  $\text{H}_2\text{O}$  suspendiert. 1.1 Moläquivalente (0.22 mmol) des entsprechenden Dithiolates werden hinzugegeben und die Suspension wird 6 h am Rückfluss erwärmt. EtOH wird unter vermindertem Druck entfernt, und das erhaltene Rohprodukt wird mit  $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$  extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das resultierende gelbe Öl wird säulenchromatographisch gereinigt, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Pentan}$  umgefällt und im Vakuum getrocknet.

**Bis(triphenylphosphin)-(2,3-dithiolato-propan-1-ol)platin(II) 49**

Synthese nach AAV 13; Ausbeute: 41 %

Synthese nach AAV 17; Ausbeute: 60 %

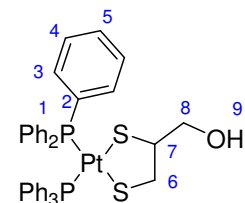
mobile Phase: Dichlormethan/Aceton 10:0.25;  $R_F = 0.1$

gelber kristalliner Feststoff, Zersetzungspunkt: 196 °C

$C_{39}H_{36}OP_2PtS_2 \cdot CH_2Cl_2$  (926.79 g/mol)

ber.: C 51.84, H 4.13, S 6.92 %

gef.: C 52.30, H 4.17, S 6.95 %



**$^1H$ -NMR (400.25 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 2.23$  (br m, 1H, 9, OH), 2.53-2.74 (m, 1H, 6, S- $CH_2$ ), 2.89-2.99 (m, 1H, 6, S- $CH_2$ ), 3.02-3.24 (m, 1H, 7, CH), 3.52-3.58 (m, 1H, 8,  $CH_2$ -O), 3.73-3.78 (m, 1H, 8,  $CH_2$ -O), 7.14 (m, 12H, 4, Aromat), 7.26 (m, 8H, 5, Aromat), 7.41 (m, 12H, 3, Aromat)

**$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.65 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 40.6$  (dd, 6, S- $CH_2$ ,  $^3J_{CPA} = 12.2$  Hz,  $^3J_{CPB} = 14.4$  Hz), 55.8 (dd, 7, CH,  $^3J_{CPA} = 11.1$  Hz,  $^3J_{CPB} = 12.6$  Hz), 65.3 (s mit Pt-Satelliten, 8,  $CH_2$ -O,  $^3J_{CPT} = 18.7$  Hz), 127.5 (4, Aromat), 130.2 (5, Aromat), 131.0 (2, Aromat), 134.7 (3, Aromat)

**$^{31}P\{^1H\}$ -NMR (81.01 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 23.4$  (AB-Spinsystem,  $^1J_{PPT} = 2929$  Hz), 24.6 (AB-Spinsystem,  $^1J_{PPT} = 2855$  Hz),  $^2J_{PP} = 24$  Hz

**MS (ESI):** m/z = 863.9 (M+Na)<sup>+</sup>

**IR (KBr,  $cm^{-1}$ ):** 3436 (br,  $\nu_{OH}$ ), 3053 (m,  $\nu_{CH, Aromat}$ ), 2922 (w,  $\nu_{as,s CH_2}$ ), 1481 (m,  $\nu_{C=C}$ ), 1435 (s,  $\nu_{P-Ph}$ ), 744 (m,  $\nu_{C-S}$ )

**Bis(triphenylphosphin)-1,2-dithiolato-3-ethoxypropan-platin(II) 50**

Synthese nach AAV 13; Ausbeute: 18 %

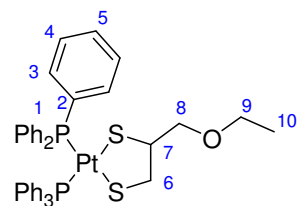
mobile Phase: Dichlormethan/Aceton 10:0.25;  $R_F = 0.4$

gelber kristalliner Feststoff, Zersetzungspunkt: 192 °C

$C_{39}H_{36}OP_2PtS_2 \cdot CH_2Cl_2$  (926.79 g/mol)

ber.: C 52.83, H 4.43, S 6.72 %

gef.: C 52.20, H 4.61, S 6.31 %



**$^1H$ -NMR (400.25 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 1.09$  (t, 3H, 10,  $CH_3$ ,  $^3J_{HH} = 7.0$  Hz), 2.69-2.76 (m, 1H, 6, S- $CH_2$ ), 2.95-3.02 (m, 1H, 6, S- $CH_2$ ), 3.15-3.32 (m, 1H, 7, CH), 3.35-3.50 (m, 3H, 9 (2H), 8 (1H),  $CH_2$ - $CH_3$ ,  $CH_2$ -O), 3.75 (dd, 1H, 8,  $CH_2$ -O,  $^2J_{HH} = 20.0$  Hz,  $^3J_{HH} = 10.0$  Hz), 7.13 (m, 12H, 4, Aromat), 7.24 (m, 8H, 5, Aromat), 7.41 (m, 12H, 3, Aromat)

**$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.65 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 15.3$  (10,  $CH_3$ ), 41.1 (d, 6, S- $CH_2$ ,  $^3J_{CP} = 15.9$  Hz), 51.9 (d, 7, CH,  $^3J_{CP} = 15.8$  Hz), 65.7 (9,  $CH_2$ - $CH_3$ ), 73.2 (s mit Pt-Satelliten, 8,  $CH_2$ -O,  $^3J_{CPT} = 30.1$  Hz), 127.5 (4, Aromat), 130.1 (5, Aromat), 131.2 (2, Aromat), 134.8 (3, Aromat)

**$^{31}P\{^1H\}$ -NMR (81.01 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 24.2$  (AB-Spinsystem,  $^1J_{PPT} = 2906$  Hz), 24.8 (AB-Spinsystem,  $^1J_{PPT} = 2853$  Hz),  $^2J_{PP} = 24$  Hz

**MS (ESI):** m/z = 892.0 (M+Na)<sup>+</sup>

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3053 (m,  $\nu_{\text{CH, Aromat}}$ ), 2970 (w,  $\nu_{\text{asCH}_3}$ ), 2915 (w,  $\nu_{\text{asCH}_2}$ ), 1481 (m,  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1436 (s,  $\nu_{\text{P-Ph}}$ ), 1095 (s,  $\nu_{\text{C-O-C}}$ ), 743 (s,  $\nu_{\text{C-S}}$ )

### 3.2.4.4 Synthesen der 1,2-Bis(diphenylphosphin)methan-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe 51-52

#### AAV 18

0.15 mmol des 1,2-Bis(diphenylphosphino)methan-dichloro-platin(II)-Komplexes werden in 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. 41 mg (0.30 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und 1.1 Moläquivalente (0.17 mmol) des entsprechenden Dithiolates werden hinzugegeben und die Suspension wird 15 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Base  $\text{K}_2\text{CO}_3$  durch Extraktion mit  $\text{H}_2\text{O}$  aus der organischen Phase entfernt, die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Pentan umgefällt und im Vakuum getrocknet.

#### 1,2-Bis(diphenylphosphino)methan-1,3-dithiolato-propan-2-ol-platin(II) 51

Synthese nach AAV 18; Ausbeute: 54 %

mobile Phase:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Aceton 10:0.25;  $R_f = 0.2$

gelber kristalliner Feststoff, Zersetzungspunkt: 204 °C

$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{OP}_2\text{PtS}_2 \cdot 0.5 \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (744.14 g/mol)

ber.: C 46.00, H 3.93, S 8.62 %

gef.: C 45.83, H 3.87, S 8.03 %

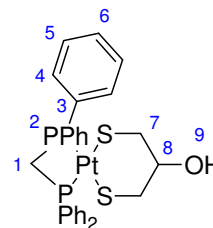
**$^1\text{H-NMR}$  (400.25 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.75$  (br, 1H, 9, OH), 2.92-3.09 (m, 4H, 7, S- $\text{CH}_2$ ), 4.37 (t mit Pt-Satelliten, 2H, 1, P- $\text{CH}_2$ -P,  $^2J_{\text{HP}} = 10.3$  Hz,  $^3J_{\text{HPt}} = 46.1$  Hz), 4.43-4.50 (m, 1H, 8, CH), 7.41 (m, 12H, 5/6, Aromat), 7.81 (m, 8H, 4, Aromat)

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.65 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 29.8$  (s mit Pt-Satelliten, 7, S- $\text{CH}_2$ ,  $^2J_{\text{Cpt}} = 24.9$  Hz), 45.3 (t, 1,  $\text{CH}_2$ ,  $^1J_{\text{CP}} = 30.8$  Hz), 70.5 (s mit Pt-Satelliten, 8, CH,  $^3J_{\text{Cpt}} = 53.3$  Hz), 129.0 (m, 6, Aromat), 131.1 (m, 3, Aromat), 131.5 (m, 5, Aromat), 132.9 (m, 4, Aromat)

**$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (81.01 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = -47.0$  ( $^1J_{\text{Ppt}} = 2331$  Hz)

**MS (ESI):**  $m/z = 723.9$  (M+Na) $^+$

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3435 (br,  $\nu_{\text{OH}}$ ), 3051 (m,  $\nu_{\text{CH, Aromat}}$ ), 2907 (m,  $\nu_{\text{as, s -CH}_2}$ ), 1483 (m,  $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1436 (s,  $\nu_{\text{P-Ph}}$ ), 736 (s,  $\nu_{\text{C-S}}$ )



**1,2-Bis(diphenylphosphino)methan-2,3-dithiolato-propan-1-ol-platin(II)****52**

Synthese nach AAV 18; Ausbeute: 67 %

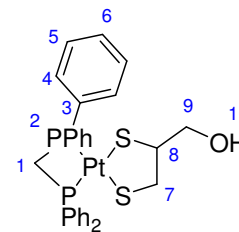
mobile Phase: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton 10:0.25; R<sub>F</sub> = 0.2

gelber kristalliner Feststoff, Zersetzungspunkt: 204 °C

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>OP<sub>2</sub>PtS<sub>2</sub> (701.68 g/mol) C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>OP<sub>2</sub>PtS<sub>2</sub>

ber.: C 47.93, H 4.02, S 9.14 %

gef.: C 48.08, H 3.85, S 8.85 %



**<sup>1</sup>H-NMR (400.25 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.34 (dd, 1H, 10, OH, <sup>3</sup>J<sub>HH1</sub> = 3.82 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH2</sub> = 3.88 Hz), 2.69-2.86 (m, 2H, 7, S-CH<sub>2</sub>), 3.21 (m, 1H, 8, CH), 3.61-3.73 (m, 2H, 9, CH<sub>2</sub>-O), 4.51 (t mit Pt-Satelliten, 2H, 1, P-CH<sub>2</sub>-P, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HPt</sub> = 42.5 Hz), 7.40 (m, 12H, 5, 6, Aromat), 7.80 (m, 8H, 4, Aromat)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100.65 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 39.1 (br s, 7, S-CH<sub>2</sub>), 45.1 (t, 1, CH<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 30.8 Hz), 54.4 (dd, 8, CH, <sup>3</sup>J<sub>CPA</sub> = 6.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CPB</sub> = 5.9 Hz), 65.1 (s mit Pt-Satelliten, 9, CH<sub>2</sub>-O, <sup>3</sup>J<sub>CPt</sub> = 21.1 Hz), 129.0 (m, 6, Aromat), 131.5 (m, 5, Aromat), 132.8 (m, 4, Aromat)

**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (81.01 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -39.8 (AB-Spinsystem, <sup>1</sup>J<sub>PtP</sub> = 2329 Hz), -40.8 (AB-Spinsystem, <sup>1</sup>J<sub>PtP</sub> = 2348 Hz), <sup>2</sup>J<sub>PP</sub> = 70 Hz

**MS (ESI):** m/z = 723.8 (M+Na)<sup>+</sup>, 683.9 (M-OH)<sup>+</sup>

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3433 (br, ν<sub>OH</sub>), 3051 (m, ν<sub>CH, Aromat</sub>), 2922 (m, ν<sub>as,s CH2</sub>), 1483 (m, ν<sub>C=C</sub>), 1436 (s, ν<sub>P-Ph</sub>), 733 (s, ν<sub>C-S</sub>)

**3.2.4.5 Synthesen der Bis(1,3,5-Triazaphosphaadamantan)-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe 53-57****AAV 19**

114 mg (0.20 mmol) des *cis*-[(PTA)<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>] und 55 mg (0.40 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> werden in 50 ml EtOH und 1 ml H<sub>2</sub>O suspendiert. 27 mg (0.22 mmol) des Liganden 1,3-Dithiolpropan-2-on **35** werden hinzugefügt und die Suspension wird 6 h unter Rückfluss erhitzt. EtOH wird unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt wird mit CHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O extrahiert. Das Wasser wird unter vermindertem Druck abdestilliert und anschließend wird der Zielkomplex mittels einer Soxhlet-Apparatur in CHCl<sub>3</sub> extrahiert. CHCl<sub>3</sub> wird unter vermindertem Druck destilliert und das Produkt wird an einer Mittelvakuumpumpe getrocknet.

**Bis(1,3,5-Triazaphosphaadamantan)-1,3-dithiolato-propan-2-ol-platin(II)****53**

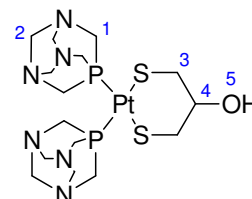
Synthese nach AAV 19; Ausbeute: 77 %

hellgelber Feststoff, Zersetzungspunkt: 250 °C

$C_{15}H_{30}N_6OP_2PtS_2$  (631.59 g/mol)

ber.: C 28.52, H 4.79, N 13.31, S 10.15 %

gef.: C 26.78, H 4.94, N 12.09, S 10.20 %



$^1H$ -NMR (400.25 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  = 2.63-2.81 (m, 2H, 3, S- $CH_2$ ), 2.93-3.11 (m, 2H, 3, S- $CH_2$ ), 4.12 (m, 1H, 4, CH), 4.23 (s, 6H, 1, PTA, P- $CH_2$ -N), 4.46 (s, 6H, 2, PTA, N- $CH_2$ -N)

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.65 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  = 28.8 (s mit Pt-Satelliten, 3, S- $CH_2$ ,  $^2J_{Cpt} = 19.6$  Hz), 49.3 (t, 1, PTA, P- $CH_2$ -N,  $^1J_{CP} = 11.8$  Hz), 70.4 (br s, 2, PTA, N- $CH_2$ -N), 71.6 (4, CH)

$^{31}P\{^1H\}$ -NMR (81.01 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  = -56.0 ( $^1J_{Ppt} = 2539$  Hz)

HRMS (ESI): m/z: ber.: 653.0924 für  $C_{15}H_{30}N_6OP_2^{194}PtS_2Na$

gef.: 653.0922 ( $C_{15}H_{30}N_6O^{194}PtS_2Na$ )<sup>+</sup>

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3435 (br,  $\nu_{OH}$ ), 2935 (m,  $\nu_{as,s-CH_2}$ ), 743 (m,  $\nu_{C-S}$ )

## AAV 20

114 mg (0.20 mmol) *cis*-[(PTA)<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>] und 55 mg (0.40 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> werden in 50 ml EtOH und 1 ml H<sub>2</sub>O suspendiert. 50 mg (0.21 mmol) des Liganden 2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propan-1,3-dithiol **36** werden hinzugefügt und die Suspension wird 6 h unter Rückfluss erwärmt. EtOH wird unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt wird mit CHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O extrahiert. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und CHCl<sub>3</sub> unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Zielprodukt wird nach Umkristallisation von CHCl<sub>3</sub>/Pentan, anschließender Filtration und Waschen mit Pentan an einer Mittelvakuumpumpe getrocknet.

**Bis(1,3,5-Triazaphosphaadamantan)-1,3-dithiolato-2-oxy-*tert*-butyl-dimethyl-silyl-propan-platin(II) 54**

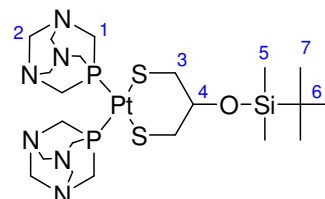
Synthese nach AAV 20; Ausbeute: 70 %

hellgelber Feststoff

$C_{21}H_{44}N_6OP_2PtS_2Si$  (745.85 g/mol)

ber.: C 33.82, H 5.95, N 11.27, S 8.60 %

gef.: C 32.49, H 5.81, N 9.82, S 9.08 %



$^1H$ -NMR (400.25 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.00 (s, 6H, 5, Si( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 0.82 (s, 9H, 7, C( $CH_3$ )<sub>3</sub>), 2.80-3.04 (m, 4H, 3, S- $CH_2$ ), 4.04-4.09 (m, 1H, 4, CH), 4.26 (s, 12H, 1, PTA, P- $CH_2$ -N), 4.45 (m, 12H, 2, PTA, N- $CH_2$ -N)

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.65 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = -4.6 (5, Si( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 18.2 (6, C( $CH_3$ )<sub>3</sub>), 25.9 (7, C( $CH_3$ )<sub>3</sub>), 31.5 (s mit Pt-Satelliten, 3, S- $CH_2$ ,  $^2J_{Cpt} = 18.9$  Hz), 52.2 (t, 1, PTA, P- $CH_2$ -N,

$^1J_{CP} = 10.8$  Hz), 73.1 (t, 2, PTA, N-CH<sub>2</sub>-N,  $^3J_{CP} = 2.9$  Hz), 74.4 (s mit Pt-Satelliten, 4, CH,  $^3J_{CPT} = 9.0$  Hz)

$^{31}P\{^1H\}$ -NMR (81.01 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -60.8$  (s mit Pt-Satelliten,  $^1J_{Ppt} = 2461$  Hz)

MS (ESI): m/z = 768.0 (M+Na)<sup>+</sup>

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2934 (s,  $\nu_{asCH_3}$ ), 2931 (s,  $\nu_{asCH_2}$ ), 2856 (m,  $\nu_{sCH_3/CH_2}$ ), 1242 (s,  $\nu_{Si-C}$ ), 836 (m,  $\nu_{Si-C}$ ), 742 (m,  $\nu_{C-S}$ )

### AAV 21

100 mg (0.13 mmol) des Komplexes **54** werden an Kieselgel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOH (10:1) gereinigt. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Produkt wird an einer Mittelvakuumpumpe getrocknet.

### [(PTA)<sub>2</sub>Pt<sub>2</sub>( $\mu$ -C<sub>9</sub>H<sub>22</sub>OS<sub>2</sub>Si)<sub>2</sub>] **55**

Synthese nach AAV 21; Ausbeute: 54 %

hellgelber Feststoff, Zersetzungspunkt: 275 °C

C<sub>30</sub>H<sub>64</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>Pt<sub>2</sub>S<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> (1177.40 g/mol)

ber.: C 30.60, H 5.48, N 7.14, S 10.89 %

gef.: C 30.51, H 5.26, N 7.03, S 10.69 %

$^1H$ -NMR (400.25 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.05$  (s, 12H, 6, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.86 (s, 18H, 8, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.43-2.56 (m, 4H, 5, S-CH<sub>2</sub>), 2.70-2.82 (m, 2H, 3,  $\mu$ S-CH<sub>2</sub>), 3.11-3.37 (m, 2H, 3,  $\mu$ S-CH<sub>2</sub>), 3.96 (m, 1H, 4, CH), 4.18 (s, 12H, 1, PTA, P-CH<sub>2</sub>-N), 4.43 (m, 12H, 2, PTA, N-CH<sub>2</sub>-N)

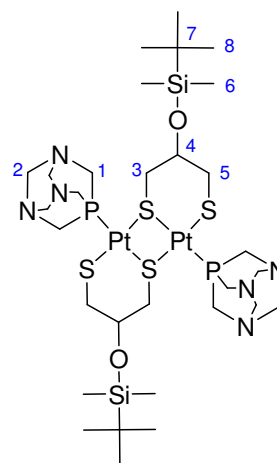
$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.65 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -4.7, -4.3$  (6, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.1, 18.1 (7, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (8, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1, 29.5 (m, 5, S-CH<sub>2</sub>), 40.6 (m, 3,  $\mu$ S-CH<sub>2</sub>), 50.3 (m, 1, PTA, P-CH<sub>2</sub>-N), 73.3 (m, 2, PTA, N-CH<sub>2</sub>-N), 74.7 (4, CH)

$^{31}P\{^1H\}$ -NMR (81.01 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -61.1$  (s mit Pt-Satelliten,  $^1J_{Ppt} = 3083$ -3109 Hz); -60.5 (s mit Pt-Satelliten,  $^1J_{Ppt} = 3072$ -3099 Hz)

HRMS (ESI): m/z: ber.: 1197.2142 für C<sub>30</sub>H<sub>64</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub><sup>194</sup>Pt<sub>2</sub>S<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>Na

gef.: 1197.2153 (C<sub>30</sub>H<sub>64</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub><sup>194</sup>Pt<sub>2</sub>S<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>Na)<sup>+</sup>

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2935 (s,  $\nu_{asCH_3}$ ), 2932 (s,  $\nu_{asCH_2}$ ), 2856 (m,  $\nu_{sCH_3/CH_2}$ ), 1241 (s,  $\nu_{Si-C}$ ), 837 (m,  $\nu_{Si-C}$ ), 741 (m,  $\nu_{C-S}$ )

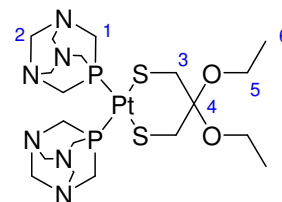




### Bis(1,3,5-Triazaphosphaadamantan)-1,3-dithiolato-2,2-diethoxy-propanplatin(II) 56

Synthese nach AAV 15; hellgelber Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (400.25 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.14$  (t, 6H, 6,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz), 3.05 (d mit Pt-Satelliten, 4H, 3,  $\text{S-CH}_2$ ,  $^4J_{\text{HP}} = 5.7$  Hz,  $^3J_{\text{HPt}} = 62.7$  Hz), 3.47 (q, 4H, 5,  $\text{O-CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz), 4.26 (s, 6H, 1, PTA,  $\text{P-CH}_2\text{-N}$ ), 4.47 (m, 6H, 2, PTA,  $\text{N-CH}_2\text{-N}$ )



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$  (100.65 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15.2$  (6,  $\text{CH}_3$ ), 31.7 (s mit Pt-Satelliten, 3,  $\text{S-CH}_2$ ,  $^2J_{\text{Cpt}} = 18.7$  Hz), 51.9 (t, 1, PTA,  $\text{P-CH}_2\text{-N}$ ,  $^1J_{\text{CP}} = 10.8$  Hz), 55.5 (5,  $\text{O-CH}_2$ ), 72.9 (br s, 2,  $\text{N-CH-N}$ ), 107.6 (s, mit Pt-Satelliten, 4,  $(\text{CH}_2)_2\text{-C}(\text{OEt})_2$ ,  $^3J_{\text{Cpt}} = 9.9$  Hz)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$  (81.01 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -60.8$  ( $^1J_{\text{ppt}} = 2554$  Hz)

**MS (ESI):**  $m/z = 726.0$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$

### Bis(1,3,5-Triazaphosphaadamantan)-2,3-dithiolato-propan-1-ol-platin(II) 57

Synthese nach AAV 19; Ausbeute: 45 %

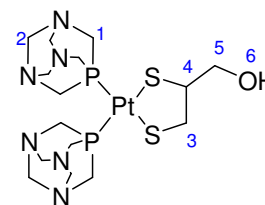
hellgelber Feststoff, Zersetzungspunkt: 220 °C

$\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OP}_2\text{PtS}_2$  (631.59 g/mol)

ber.: C 28.52, H 4.79, N 13.31, S 10.15 %

gef.: C 28.78, H 5.12, N 12.89, S 10.46 %

$^1\text{H-NMR}$  (400.25 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 2.54\text{-}6.61$  (m, 1H, 3,  $\text{S-CH}_2$ ), 2.66-6.80 (m, 1H, 3,  $\text{S-CH}_2$ ), 2.94-3.15 (m, 1H, 4, CH), 3.44-3.54 (m, 2H, 5,  $\text{O-CH}_2$ ), 4.22 (s, 6H, 1, PTA,  $\text{P-CH}_2\text{-N}$ ), 4.49 (s, 6H, 2, PTA,  $\text{N-CH}_2\text{-N}$ )



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$  (100.65 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 37.8$  (d, 3,  $\text{S-CH}_2$ ,  $^3J_{\text{CP}} = 11.8$  Hz), 50.6 (dd, 1, PTA,  $\text{P-CH}_2\text{-N}$ ,  $^1J_{\text{CP}} = 22.0$  Hz,  $^3J_{\text{CP}} = 11.0$  Hz), 52.6 (d, 4, CH,  $^3J_{\text{CP}} = 11.4$  Hz), 63.7 (s mit Pt-Satelliten, 5,  $\text{O-CH}_2$ ,  $^3J_{\text{Cpt}} = 32.4$  Hz), 70.6 (d, 2,  $\text{N-CH-N}$ ,  $^3J_{\text{CP}} = 7.2$  Hz)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$  (81.01 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = -55.6$  (AB-Spinsystem,  $^1J_{\text{ppt}} = 2546$  Hz), -56.3 (AB-Spinsystem,  $^1J_{\text{ppt}} = 2568$  Hz),  $^2J_{\text{pp}} = 59$  Hz

**MS (ESI):**  $m/z = 632.0$  ( $\text{M}^+$ )

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3435 (br,  $\nu_{\text{OH}}$ ), 2933 (m,  $\nu_{\text{as,s CH}_2}$ ), 743 (m,  $\nu_{\text{C-S}}$ )

### 3.2.4.6 Zytotoxizitätsuntersuchungen in HeLa-Zellen

Die Zytotoxizität wurde mittels kolorimetrischen XTT-Assay bestimmt.<sup>[157]</sup> Menschliche Epithelzellen eines Zervixkarzinoms (HeLa) wurden in Dulbecco´s Modified Eagle Medium (DMEM) kultiviert. Vor dem Gebrauch werden 10 % hitzeinaktiviertes Rinderserum zugegeben.

Die Zellsuspension wird in Aliquoten von 100 µL in eine Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen ausgesät. Eine Stammlösung ( $10^{-2}$  M) der getesteten Verbindungen wurde in DMSO hergestellt, aus der eine Verdünnungsreihe hergestellt wurde.

Die HeLa Zellen wurden in verschiedenen Konzentrationen (0, 0.3, 1, 3, 10, 30 und 100 µM) mit der gelösten Testverbindungen in vollständigen Nährmedien jeder Vertiefung hinzugeführt. Die Zellen wurden 72 h im Brutschrank (37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>) inkubiert. Nach der Inkubation wird der Wirkstoff entfernt und die Zellen gewaschen. Am Ende werden 100 µL einer XTT-Lösung zu jeder Versuchsreihe hinzugefügt und weitere 2 h bei einer Temperatur von 37 °C inkubiert (37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>). Die optischen Dichten wurde bei 450 und 620 nm und mit einem Spektrometer (Amersham, Biotrak II Visible Plate Reader) gemessen.

Die Zellzahl der behandelten Zellen wurde in Prozent zur Zellzahl der Kontrolle angegeben (T/C). Die Versuche wurden 3x unabhängig voneinander durchgeführt.

## 4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Zuge dieser Arbeit wurden vorrangig Synthesestrategien neuartiger sowie bereits bekannter Platin(II)-Komplexe entwickelt, die hinsichtlich ihrer Zytotoxizität getestet werden sollen. Hierbei kamen schwefel- bzw. selenhaltige Aminosäuren, Thiole, Thioether, Phosphin- und Diaminliganden zum Einsatz. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Kapitel 2.1-2.4 kurz zusammengefasst und ausgewertet.

### 1. (*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)Platin(II) mit schwefel- und selenhaltigen Aminosäuren 1-4

Bei dem bereits bekannten (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-((*S*)-methionin-*N,S*)platin(II)-Komplekation in **1** handelt es sich um ein Stoffwechselprodukt, welches bei Verabreichung des Zytostatikums Oxaliplatin entsteht.

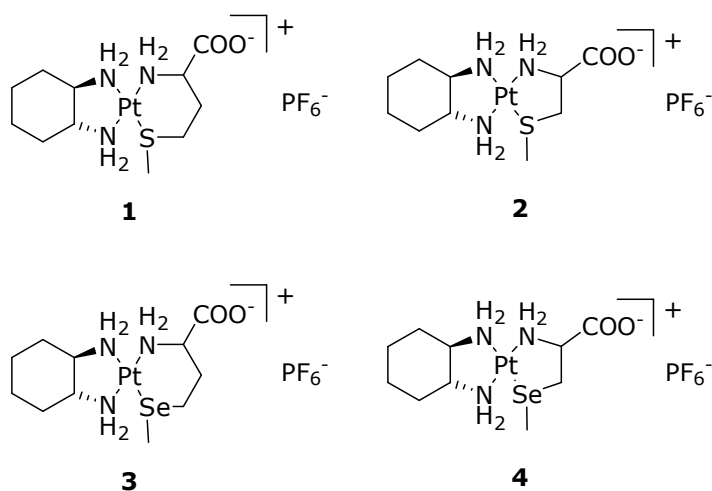


Abbildung 71: (*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)Platin(II)-Komplexe mit schwefel- und selenhaltigen Aminosäuren **1-4**

Das Metallkation in Komplex **1** wird hierbei mit dem Wirkmechanismus von Oxaliplatin in Zusammenhang gebracht. Auf der einen Seite wird es hinsichtlich der Inaktivierung des Therapeutikums besprochen.<sup>[35],[42],[43],[44],[45]</sup> Auf der anderen Seite werden Mechanismen vorgeschlagen, die eine Involvierung dieser

Spezies vorschlagen.<sup>[27],[32],[33],[39],[66],[67]</sup> Dieser Metabolit in **1** wird oft in Lösung, gewöhnlich im NMR-Maßstab, diskutiert. Dennoch entwickelte bisher niemand eine Synthese dieses bedeutenden Komplexes, bei der die gewünschte Verbindung in entsprechenden Ausbeuten und in reiner Form isoliert werden kann. Lediglich einmal wurde eine aufwendige Synthese, einschließlich zweier präparativen HPLC-Stufen, beschrieben, wobei eine Ausbeute von 1.2 % erreicht wurde.<sup>[77]</sup> Zudem wurde der Metabolit nicht in der erforderlichen Reinheit isoliert. Hierbei traten Diskrepanzen in der Elementaranalyse auf.

Im Rahmen dieser Arbeit gelang es, eine neue Synthese zu entwickeln, die eine saubere Isolation des Komplexes erlaubt. Zudem konnte die Reproduzierbarkeit durch die Synthese des (*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)-(S-methyl-(S)-cystein-N,S)platin(II)hexafluorophosphats **2** sowie der neuartigen analogen Selenoaminosäurenkomplexe **3** und **4** gezeigt werden. In Abbildung 72 wird die Synthesestrategie veranschaulicht. Die Reagenzien Silbercarbonat und Hexafluorophosphorsäure nehmen dabei die Schlüsselstellen ein, weil durch ihre Verwendung ausschließlich leicht entfernbare Nebenprodukte wie Kohlendioxid und Wasser entstehen.

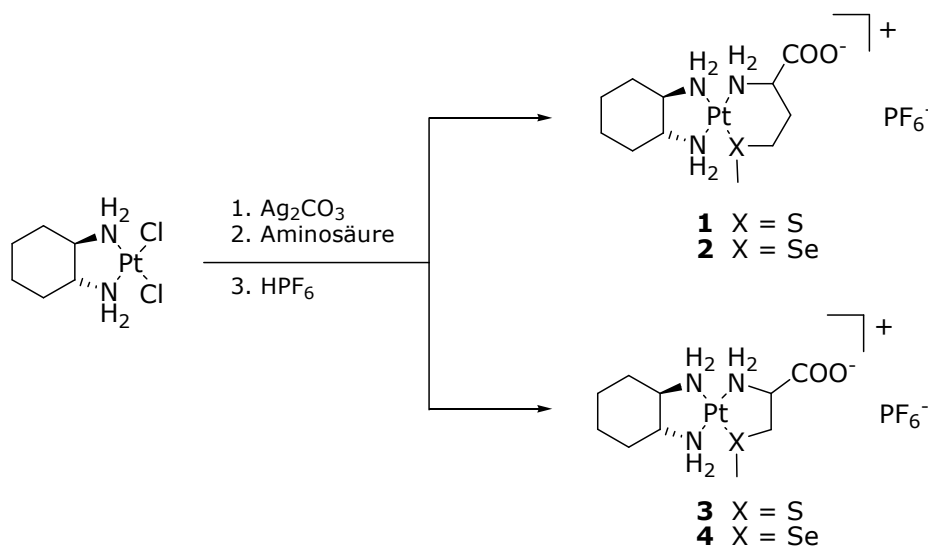


Abbildung 72: Allgemeiner Überblick der Synthesen der Komplexe **1-4**

Die Komplexe wurden durch multinukleare NMR-, ESI-MS-, IR-Spektroskopie und Elementaranalyse charakterisiert. Weiterhin konnte nicht nur die Struktur des (*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)-((S)-methionin)platin(II)-Komplexes **1** sondern auch die

des (*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)-(S)-selenomethionin)platin(II)-Komplexes **3** mittels Einkristallstrukturanalyse erstmals bestimmt werden.

Erste Zytotoxizitätstests der Komplexe **1** und **2** an den humanen Kolonzelllinien SW480 und HT29 wurden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Keppler in Wien durchgeführt. Die ermittelten IC<sub>50</sub>-Werte der Verbindungen zeigen, dass der Komplex **1** höher antiproliferierende Effekte besitzt als der ähnliche Komplex **2**. Nach Expositionszeiten von 24 und 92 Stunden konnten für die humane Kolonzelllinie SW480 IC<sub>50</sub>-Werte unter 50 µM für den Komplex **1** ermittelt werden (45.2 und 44.3 µM). Demgegenüber konnte in den HT29 Zellen nach 24 stündiger Inkubation ein hoch signifikanter Effekt des Komplexes **1** festgestellt werden. Hier reduzierte sich der IC<sub>50</sub>-Wert innerhalb eines Zeitfensters von 24 zu 92 Stunden von 157 auf 65.5 µM. Dieses Verhalten stützt die Theorie, nach der die Ausbildung dieses Metaboliten im Mechanismus als Reservoir dienen könnte. Die Hypothese beinhaltet, dass der Komplex **1** als langlebige stabile Zwischenstufe wirkt und eine langsame DNA-Platinierung erfolgen könnte.<sup>[44],[45]</sup>

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Kolonzelllinie SW480 gegenüber beiden Komplexen empfindlicher als die HT29 Zelllinie ist. Dennoch liefern die beiden Zelllinien verschiedene Konzentrations-Effekt-Kurven für den Komplex **1**. Beispielsweise zeigte sich bei den HT29 Zellen im Vergleich zu den SW480 Zellen, dass oberhalb von 125 µM keine Zunahme des antiproliferierenden Effektes beobachtbar war. Gründe für den unterschiedlichen Verlauf sind bis dato unklar. Eine Evaluierung weiterer Zelllinien könnte hier mehr Klarheit verschaffen. Eine Ausweitung der Zytotoxizitätstests der Komplexe **3** und **4** stehen noch aus.

## 2. Synthese und Charakterisierung von Diamin-Platin(II)-Komplexen mit den Liponsäurederivaten 10-19

Die *cis*-Diamin-Liponsäurederivat-Platin(II)-Komplexe **10-19** wurden aus den Diaminen *trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan (*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH) und Ethylendiamin (en) sowie den Liponsäurederivate **6-9** hergestellt. Die Synthese der Komplexe **10-19** erfolgte aus den entsprechenden Diamin-Dichloro-Platin(II)-Edukten *cis*-[(*trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)PtCl<sub>2</sub>] und *cis*-[(en)PtCl<sub>2</sub>]. Diese wurden mit Silbercarbonat in wässriger Lösung aktiviert, wobei ein Austausch der Chloro durch die Aqualiganden stattfand. Dieser aktivierten Spezies wurden dann die Verbindungen **5-9** zugeführt. Die kationischen Diamin-Dithioether-Komplexe **12-19** wurden als Hexafluorophosphate isoliert.



### 3. Kationische (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-dithioacrylsäureester-*O,S*)platin(II)-Komplexe **28-34**

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit stellte die Synthese der kationischen (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-(3-oxo-dithioacrylsäureester-*O,S*)platin(II)-Komplexe **28-34** dar. Im Vordergrund stehen hier einerseits die Pyridin-funktionalisierten Komplexe und andererseits die Synthese ionischer Komplexe, um die Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln wie beispielsweise Wasser und DMSO zu gewährleisten. Die Koordination der deprotonierten 3-Hydroxy-dithioacrylsäureester **20-26** an Diamin-Platin(II)-Komplexe konnte im Rahmen dieser Arbeit erstmals erzielt werden.

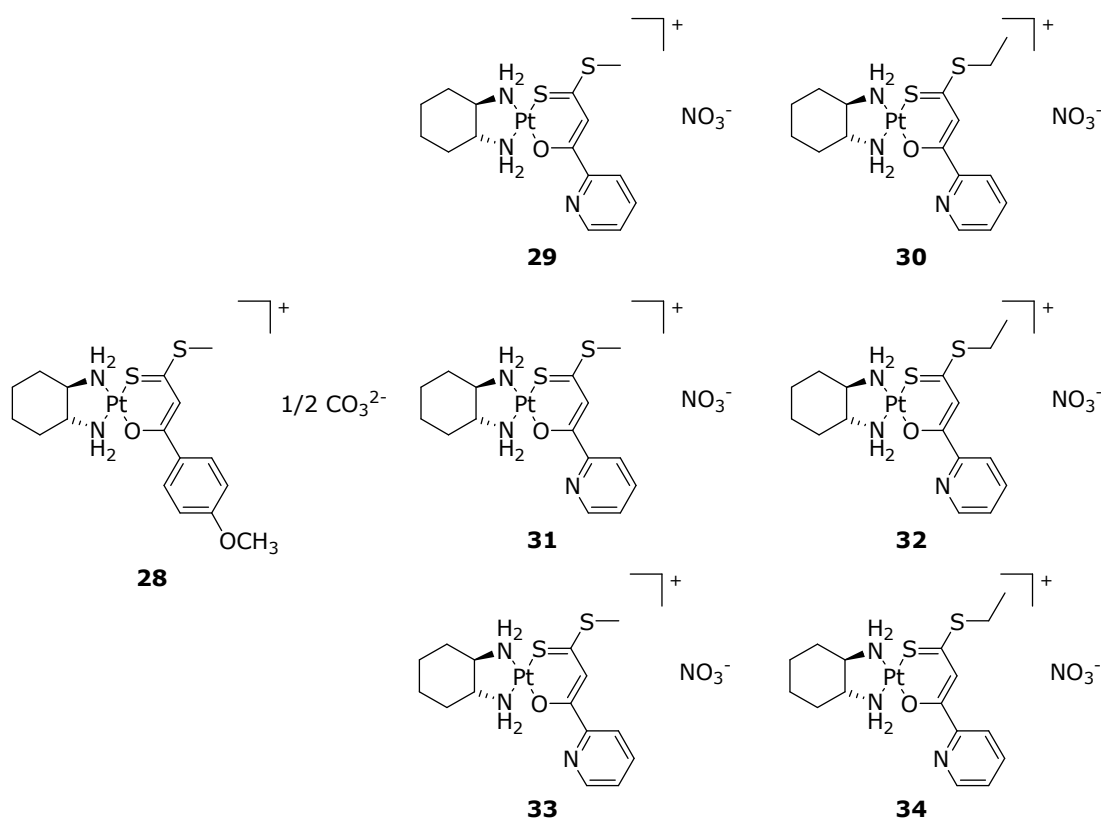


Abbildung 74: Komplexe **28-34**

Hierfür wurden die neuartigen Verbindungen 3-Hydroxy-3-pyridyl-dithioacrylsäureester **21-26** isoliert. Sie wurden vollständig durch multinukleare NMR- und IR-Spektroskopie, MS-Spektrometrie sowie Elementaranalyse charakterisiert.

Die Synthese der Komplexe **28-34** erfolgt aus dem *cis*-[*(trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)PtCl<sub>2</sub>] Komplex, der mittels Silbercarbonat bzw. Silbernitrat aktiviert und in die reaktive *cis*-[*(trans*-(1*R*,2*R*)-DACH)Pt(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]CO<sub>3</sub> (2 NO<sub>3</sub>) Spezies überführt wird. Dieser kann anschließend unmittelbar mit den Verbindungen **20-26** umgesetzt werden. Die Verbindungen **20-26** werden durch die basischen Anionen Carbonat bzw. Nitrat deprotoniert und können als *O,S*-Chelatliganden an das Platin(II)-Ion koordinieren.

Die Komplexe **29-34** konnten durch multinukleare NMR- und IR-Spektroskopie sowie HRMS-Spektrometrie charakterisiert werden. Bis jetzt konnte nur von der Verbindung **28** eine korrekte Elementaranalyse erzielt werden. Aus diesem Grund wurden positive hochauflösende ESI-Massenspektren angefertigt, die die Existenz der Metallkationen nachweisen. Zudem indizieren sowohl die <sup>1</sup>H- als auch die <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektren die Reinheit der Komplexe. Die Gegenionen Nitrat bzw. Carbonat konnten durch ihre intensiven Schwingungsbanden IR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Weitere Versuche wie beispielsweise Ausfällen mit großen Anionen sind hier noch ausstehend.

Die Komplexe **28-34** könnten eine große Bedeutung im Hinblick auf ihre biologische Aktivität besitzen. Zum einen ist das wirksame Komplexfragment (*trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan)-Platin(II) enthalten, welches in dem etablierten Zytostatika Oxaliplatin gezeigt hat, dass es Antitumoraktivität besitzt. Zum anderen ist zusätzlich eine Pyridineinheit anwesend, die bereits Bestandteil vieler Therapeutika ist.<sup>[102],[103],[104],[105]</sup> Diesbezügliche biologische Tests sind in Planung.

#### 4. Bisphosphin-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe 41-57

Folgende neue Bisphosphin-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe mit unterschiedlichen Phosphinliganden und funktionalisierten Dithiolen hergestellt werden. Als Liganden wurden einzähnige (PPh<sub>3</sub>, PTA) und zweizähnige (dppe, dppm) Phosphin- und 1,3- bzw. 1,2-Dithiolatliganden verwendet.

Die Synthese der Komplexe erfolgte im Allgemeinen durch Substitutionsreaktionen der deprotonierten Dithiole **35**, **36**, **38**, **39** aus den Dichloro- bzw. Carbonato-Bisphosphin-Platin(II)-Ausgangskomplexen.



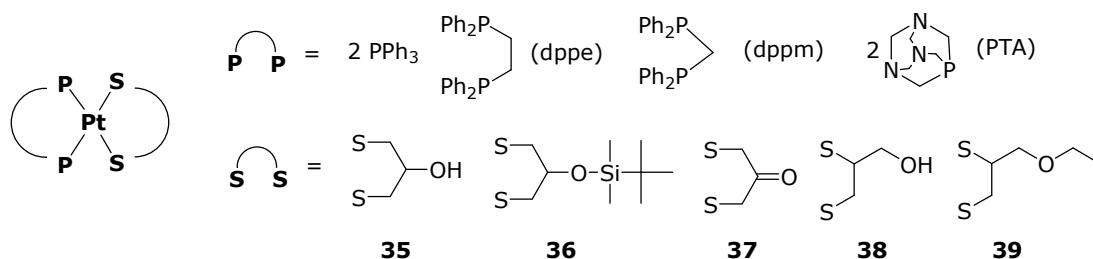


Abbildung 75: Synthetisierte neuartige einkernige Bisphosphin-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe

Zu einem unerwarteten Ergebnis führte die Umsetzung des 1,3-Dithiolpropan-2-ol **35** mit *cis*-[(dppe)PtCl<sub>2</sub>]. Es bildeten sich dabei zwei unterschiedliche Komplexe **41** und **45** (Abbildung 76). Das Hauptprodukt **45**, welches säulenchromatographisch isoliert und vollständig mittels <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-, <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR-, Massen-, IR-Spektroskopie, Elementaranalyse und Röntgenstrukturanalyse charakterisiert wurde, enthält dabei den 1,2-Dithiololigan **39**, der durch Umlagerung des 1,3-Dithiolpropan-2-ols **35** entstanden sein musste.

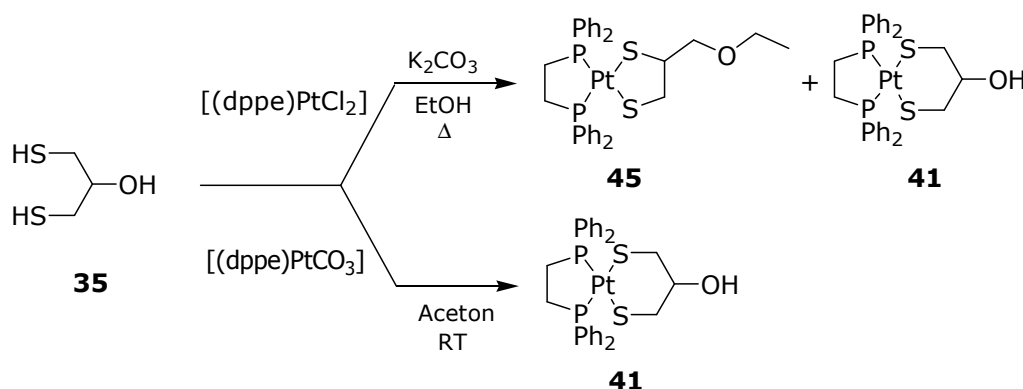


Abbildung 76: Reaktion des Dithiols **35** mit den verschiedenen Ausgangskomplexen [(dppe)PtCl<sub>2</sub>] und [(dppe)Pt(CO<sub>3</sub>)]

Obwohl bei den Synthesen der entsprechenden (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Dithiolato-Platin(II) **46** und (PTA)<sub>2</sub>-Dithiolato-Platin(II) **53** Komplexe mit den Dichloro-Diphosphin-Platin(II)-Komplexen ähnliche Reaktionsbedingungen gewählt wurden und das Lösungsmittel Ethanol verwendet wurde, konnten bei diesen Reaktionen keine Umlagerungsprodukte beobachtet werden. Zahlreiche Untersuchungen der Reaktionen haben gezeigt, dass die Umlagerung nicht aus dem gebildeten Komplex **6** erfolgt, sondern direkt aus dem Dithiol **35**. Der Grund für diese Umlagerung ist in der geringen Löslichkeit des Ausgangskomplexes

*cis*-[(dppe)PtCl<sub>2</sub>] zu suchen. Optimierungsstudien, wie Zugabe von Wasser, Verwendung anderer Lösungsmittel oder Hinzufügen des Dithiols in der Wärme, konnten eine Umlagerung mit dem *cis*-[(dppe)PtCl<sub>2</sub>]-Komplex nicht vollständig vermeiden. Demgegenüber konnte die Isolierung des Komplexes **6** in hohen Ausbeuten (71 %) durch die Verwendung des besser löslichen *cis*-[(dppe)PtCO<sub>3</sub>] erzielt werden.

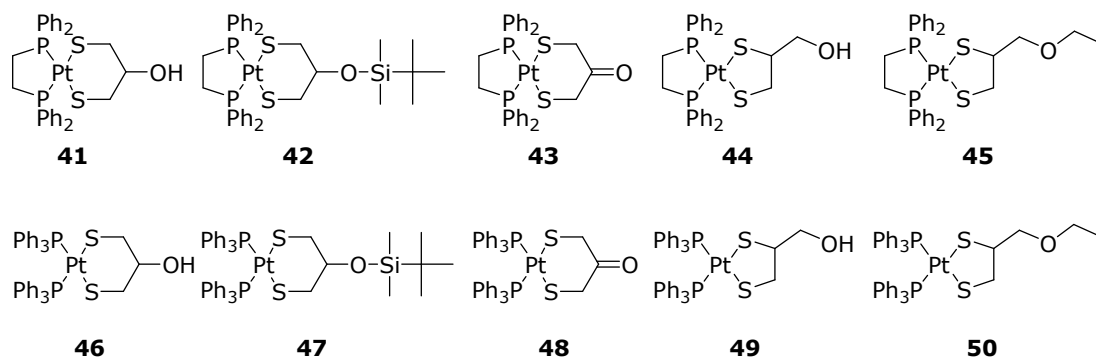


Abbildung 77: Bisphosphin-Dithiolato-Platin(II) Komplexe **41-50**

Alle (dppe)-Dithiolato-Platin(II)- (**41-45**) und (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Dithiolato-Platin(II)-Komplexe (**46-50**) weisen sowohl als Feststoff als auch in Lösung eine hohe Stabilität auf. Die Komplexe wurden vollständig durch multinukleare NMR-, Massen-, IR-Spektroskopie und Elementaranalyse charakterisiert. Zudem konnten Kristallstrukturanalysen der Komplexe **41-47** und **49-50** erhalten werden.

Die synthetisierten einkernigen dppm- (**51, 52**) und (PTA)<sub>2</sub>-Platin(II)-Komplexe (**53, 54, 56, 57**) sind zwar als Feststoffe stabil, aber in Lösung neigen sie zur Ausbildung zwei- bzw. mehrkerniger Komplexe. Ein zweikerniger Komplex **55** wurde isoliert und dessen Zusammensetzung konnte mit multinuklearer NMR-, HRMS- und IR-Spektroskopie sowie Elementaranalyse bewiesen werden.

Die dppm-Komplexe **51** und **52** besitzen ähnliche Löslichkeiten wie die Komplexe **41-50** und konnten vollständig mit multinuklearer NMR-, Massen-, IR-Spektroskopie und Elementaranalyse charakterisiert werden.

Die Zusammensetzung und Struktur der (PTA)<sub>2</sub>-(2,3-dithiolato-propan-1-ol)platin(II)-Komplex **57** wurde ebenfalls vollständig mittels <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}- und <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR, IR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse beschrieben, wobei die Charakterisierung der einkernigen Verbindungen **53, 54**

und **56** mittels multinuklearer NMR- und Massen-Spektroskopie erfolgte. Die einkernigen Konstitutionsisomeren **53** und **57** tendieren dazu, unlösliche zwei- bzw. mehrkernige Komplexe zu bilden.

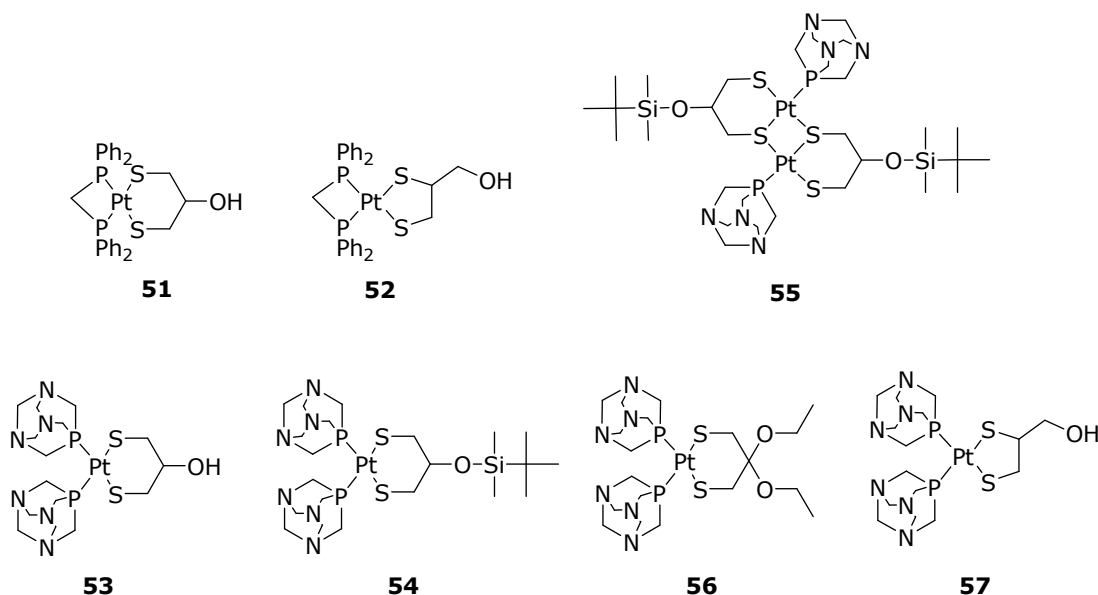


Abbildung 78: Bisphosphin-Dithiolato-Platin(II) Komplexe **51-57**

Der wasserlösliche Phosphinligand PTA, der sich strukturell von den anderen verwendeten Phosphinen  $\text{PPh}_3$ , dppe und dppm unterscheidet, ist als Ligand für Platin(II)-Komplexe im Hinblick auf Antitumoraktivität vielversprechend. Ein Rutheniumkomplex RAPTA-C, welcher den Liganden PTA enthält, befindet sich derzeit in den klinischen Testphasen.<sup>[129]</sup> Die zytotoxische Wirkung dieses Ruthenium-Komplexes wird auf die Anwesenheit des PTA-Liganden zurückgeführt.<sup>[158]</sup> Aufgrund dessen wurden erste zytotoxische Tests des isolierten Komplexes **57** an der HeLa Zelllinie ausgeführt. Diese Tests wurden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Messori in Florenz durchgeführt. Wegen Löslichkeitsproblemen  $> 0.1 \text{ mM}$  in DMSO konnte der  $\text{IC}_{50}$ -Wert des Komplexes **57** vorerst nicht bestimmt werden. Vor dem Ausführen der Tests wurden Stammlösungen hergestellt. Jedoch ist zu vermuten, dass sich aus dem einkernigen Komplex **57** höhermolekulare unlösliche Produkte bilden, die keine verwertbaren Ergebnisse liefern. Wiederholungen der Tests, bei denen der Komplex unmittelbar vor Ausführung der Zytotoxizitätstests in Lösung gebracht wird, sind in Planung.

Gleichwohl sind erste Zytotoxizitätsergebnisse der Komplexe **41**, **44** und **49** in HeLa Zellen auswertbar. Wie zu erwarten ist, weist der  $(\text{PPh}_3)_2$ -(2,3-dithiolatopropan-1-ol)platin(II) Komplex **49** gegenüber den (dppe)-Dithiolato-Platin(II)-Verbindungen **41** und **44** eine höhere Zytotoxizität auf. Erstaunlich ist jedoch, dass Cisplatin im Vergleich zu den weitaus stabileren Komplexen **49** und **44** nur eine zwei- bis maximal fünffach verbesserte antiproliferierende Aktivität gegenüber dieser Zelllinie besitzt. Unklar ist das abweichende zytotoxische Verhalten der Konstitutionsisomere **41** und **44**. Um die Relevanz der Komplexe als mögliche Therapeutika zu betrachten, ist eine Ausweitung der Zelltests auf verschiedene Zelllinien sowie Screenings mit Modellproteinen geplant.

## 5 Literaturverzeichnis

- [1] RKI, Gesundheitsberichterstattung, **2007**
- [2] M. Galanski, B.K. Keppler, *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, 2, 118
- [3] M. Peyrone, *Ann. Chem. Pharm* **1844**, 51,1
- [4] B. Rosenberg, *Cisplatin - Helvetica Chimica Acta* **1999**, 3-27, B. Lippert (Hrsg.) Wiley-VCH, Zürich/Weinheim
- [5] B. Rosenberg, L. Van Camp, T. Krigas, *Nature* **1965**, 205, 698
- [6] W.I. Sundquist, D.P. Bancroft, L. Chassot, S.J. Lippard, *J. Amer. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8559
- [7] R. De Wit, *Semin. Surg. Oncol.* **1999**, 17, 250
- [8] G. Giaccone, *Drugs* **2000**, 59, 9
- [9] M. Kleine, D. Wolters, W.S. Sheldrick, *J. Inorg. Biochem.* **2003**, 97, 354
- [10] L. Pendyala, Y. Kidani, R. Perez, J. Wilkes, R.J. Bernacki, P.J. Creaven, *Cancer Lett.* **1995**, 97, 177
- [11] M.A. Bruck, R. Bau, M. Noji, K. Inagaki, Y. Kidani, *Inorg. Chim. Acta* **1984**, 92, 279
- [12] M.A. Jakupec, M. Galanski, B.K. Keppler, *Rev. Physiol., Biochem. and Pharmacol.* **2003**, 146, 153
- [13] F.R. Guo, S.D. Wyrick, S.G. Chaney, *Oncol. Res.* **1998**, 10, 595
- [14] R.E.T. Smith, R.C. Renaud, E. Hoffman, *Nature Rev. Drug Discov.* **2004**, 3, 471
- [15] I. Ott, R. Gust, *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, 35, 124
- [16] T. Yoshioka, M. Gamoh, R. Shineha, S. Ishibashi, H. Shibata, T. Suzuki, Y. Murakawa, S. Kato, H. Shimodaira, S. Kato, C. Ishioka, R. Kanamaru, *Intern. Med.* **1999**, 38, 844
- [17] J.H. Ahn, Y.K. Kang, T.W. Kim, H. Bahng, H.M. Chang, W.C. Kang, W.K. Kim, J.S. Lee, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2002**, 50,104
- [18] M. Galanski, V.B. Arion, M.A. Jakupec, B.K. Keppler, *Curr. Pharm. Des.* **2003**, 9, 2078
- [19] H. Choy, *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2006**, 6, 973
- [20] T.W. Hambley, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, 166, 181
- [21] E.R. Jamieson, S.J. Lippard, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2467

- [22] P.A. Andrews, *Plat.-Based Drugs Cancer Therapy* **2000**, 89 Kelland, L.R., Lloyd, R., Farrell, N.P. (Hrsg.) Humana Press Totawa, New Jersey
- [23] D. Wang, S.J. Lippard, *Nature Rev. Drug Discov.* **2005**, 4, 307
- [24] I. Seiko, L. Jaekwon, D.J. Thiele, I. Herskowitz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 14298
- [25] S.J. Berners-Price, T.G. Appleton, *Plat.-Based Drugs in Cancer Therapy* **2000**, Kelland, L.R., Lloyd, R., Farrell, N.P. (Hrsg.) Humana Press Totawa, New Jersey
- [26] A. Gelasco, S.J. Lippard, *Top. Biol. Inorg. Chem.* **1999**, 1, 1
- [27] M.A. Fuertes, C. Alonso, J.M. Pérez, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 645
- [28] A. Eastman, *Pharmacol. Ther.* **1987**, 34, 155
- [29] D.M.J Lilley, *J. Biol. Inorg. Chem.* **1996**, 1, 189
- [30] E.D. Scheeff, J.M. Briggs, S.B. Howell, *Mol. Pharmacol.* **1999**, 56, 633
- [31] C.P. Saris, P.J.M. vandeVaart, R.C. Rietbroek, F.A. Blommaert, *Carcinogenesis* **1996**, 17, 2763
- [32] M. Hahn, D. Wolters, W.S. Sheldrick, F.B. Hulsbergen, J. Reedijk, *J. of Biol. Inorg. Chem.* **1999**, 4, 412
- [33] V. Marchán, V. Moreno, E. Pedroso, A. Grandas, *Chem.* **2001**, 7, 808
- [34] J.D. Bell, R.E. Norman, P.J. Sadler, *J. Inorg. Biochem.* **1987**, 31, 241
- [35] K.M. Williams, C. Rowan, M. Jeremiah, *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 1190
- [36] J. Reedijk, *Chem.Rev.* **1999**, 99, 2499
- [37] R.E. Norman, J.D. Ranford, P.J. Sadler, *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 877
- [38] B.V. Petrovic, Z.D. Bugarcic, *J. Coord.Chem.* **2001**, 53, 35
- [39] X. Wang, Z. Guo, *Anticancer Agents Med. Chem.* **2007**, 7, 19
- [40] O. Heudi, S. Mercier-Jobard, A. Cailleux, P. Allain, *Biopharm. & Drug Dispos.* **1999**, 22, 107
- [41] V. Marchan, V. Moreno, E. Pedroso, A. Grandas, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 7, 808
- [42] K.J. Barnham, M.I. Djuran, P.S. Murdoch, J.D. Ranford, P.J. Sadler, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 22, 3721
- [43] S. Fakih, V.P. Munk, M.A. Shipman, P.S. Murdoch, J.A. Parkinson, P.J. Sadler, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 6, 1206
- [44] S.S.G.E. van Boom, J. Reedijk, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 18, 1397
- [45] S.S.G.E. van Boom, B.W. Chen, J.M. Teuben, J. Reedijk, *Inorg. Chem.*

- 1999**, 38, 1450
- [46] G. Chu, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 787
- [47] P.T. Daley-Yates, D. C. H. McBrien, *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 3063
- [48] A.K. Godwin, A. Meister, P.J. O'Dwyer, C.S. Huang, T.C. Hamilton, M.E. Anderson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, 89, 3070
- [49] J. Kozelka, F. Legendre, F. Reeder, J.C. Cottard, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 190-192, 61
- [50] M.H. Weiss, M. Fresneau, G.P. Camenisch, O. Kretz, G. Gross, *Drug Metab. Dispos.* **2006**, 34, 971
- [51] N. Nagai, R. Okuda, M. Kinochita, H. Ogata, *J. Pharm. Pharmacol.* **1996**, 48, 918
- [52] A.R. Timbaev, S.S. Aleksenko, K. Polec-Pawlak, R. Ruzik, O. Semenova, C.G. Hartinger, S. Oszwaldowski, M. Galanski, M. Jarosz, B.K. Keppler, *Electrophoresis* **2004**, 25, 1988
- [53] P.T. Daley-Yates, D.C.H. McBrien, *Chem. Biol. Interact.* **1982**, 40, 325
- [54] W. Wesley Alden, A.J. Repta, *Chem. Biol. Interact.* **1984**, 48, 121
- [55] S.L. Kelley, A. Baus, B.A. Teicher, M.P. Hacker, D.H. Hamer, J.S. Lazo, *Science* **1988**, 241, 1813
- [56] E. Volckova, L.P. Dudones, R.N. Bose, *Pharm. Res.* **2002**, 19, 124
- [57] A. Pattaniak, G. Bachowski, J. Laib, *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 16121
- [58] T. Sasada, S. Iwata, N. Sato, Y. Kitaoka, K. Hirota, K. Nakamura, A. Nishiyama, Y. Taniguchi, A. Takabayashi, J. Yodoi, *Clin. Inves.* **1996**, 97, 2268
- [59] P. Mistry, S.Y. Loh, L.R. Kelland, *Int. J. Cancer* **1993**, 55, 849
- [60] T. Ishikawa, F. Ali-Osman, *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 20116
- [61] T. Ishikawa, C.D. Wright, H. Ishizuka, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 29085
- [62] S.M. Cohen, S.J. Lippard, *Prog. Nucleic Acid. Res. Mol. Biol.* **2001**, 67, 96
- [63] Z.S. Chen, M. Mutoh, T. Sumizawa, T. Furukawa, M. Haraguchi, A. Tani, N. Saijo, T. Kondo, S. Akiyama, *Exp. Cell Res.* **1998**, 240, 312
- [64] V. Brabec, J. Kasparkova, *Drug. Resist. Updat.* **2002**, 5, 147
- [65] L. Pendyala, S. Velagapudi, K. Toth, J. Zdanowicz, D. Graves, H. Slocum, R. Perez, R. Huben, P.J. Creaven, D. Raghavan, *Clin. Cancer Res.* **1997**, 3, 793
- [66] M.A. Fuertes, C. Alonso, J.M. Pérez, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 645

- [67] J.O. Boles, W.H. Tolleson, J.C. Schmidt, R.B. Dunlap, J.D. Odom, *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 22217
- [68] S.V. Pizzo, M.W. Swaim, P.A. Roche, S.L. Gonias, *J. Inorg. Biochem.* **1988**, 33, 67
- [69] G.C.M. Vreeburg, P.M. Stell, J.D. Holding, W.E. Lindup, *J. Laryngol. Otol.* **1992**, 106, 832
- [70] J. Reedijk, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, 100, 3611
- [71] J.M. Teuben, J. Reedijk, *J. Biol. Inorg.* **2000**, 5, 463
- [72] D.B. Zamable, S.J. Lippard, *Cisplatin - Helvetica Chimica Acta* **1999**, 73-110 Lippert B. (Hrsg.), Wiley-VCH, Zürich/Weinheim
- [73] P.C. Billings, R.J. Davis, B.N. Engelsberg, K.A. Skoy, E.N. Hughes, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1992**, 188, 1286
- [74] L.P. Rybak, K. Husain, C. Whitworth, S.M. Somani, *Toxicol. Sci.* **1999**, 47, 195
- [75] R.G. Pearson, *J. Amer. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533
- [76] C. Rothenburger, M. Galanski, V. B. Arion, H. Görls, W. Weigand, B.K. Keppler, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 18, 3746
- [77] S.K. Mauldin, M. Plescia, F.A. Richard, S.D. Wyrick, R.D. Voyksner, S.G. Chaney, *Biochem. Pharmacol.* **1988**, 37, 3321
- [78] A. Burgos, G.J. Ellames, *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **1998**, 41, 443
- [79] J.F. Vollano, S. Al-Baker, J.C. Dabrowiak, J.E. Schurig, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 716
- [80] Y. Kidani, M. Iigo, K. Inagaki, A. Hoshi, K. Kuretani, *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 1315
- [81] M.I. Djuran, E.L.M. Lempers, J. Reedijk, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 2648
- [82] T.G. Appleton, J.W. Connor, J.R. Hall, *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 130
- [83] M. El-Khateeb, T.G. Appleton, R.L. Gahan, B.G. Charles, S.J. Berners-Price, A.M. Bolton, *J. Inorg. Biochem.* **1999**, 77, 13
- [84] A.M. Masdeu-Bulto, M. Dieguez, E. Martin, M. Gomez, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 242, 159
- [85] C. Wilson, M.L. Scudder, T.W. Hambley, H.C. Freeman, *Acta Cryst.* **1992**, C48, 1012
- [86] Q. Liu, J. Lin, P. Jiang, J. Zhang, L. Zhu, Z. Guo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 8, 2170
- [87] I.P. Clement, *J. Nutr.* **1998**, 128, 1845



- [88] Q. Liu, J. Zhang, X. Ke, Y. Mei, L. Zhu, Z. Guo, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 6, 911
- [89] S. Cao, F.A. Durrani, Y.M. Rustum, *Clin. Cancer Res.* **2004**, 10, 2561
- [90] P.B. Caffrey, G.D. Frenkel, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2000**, 46, 74
- [91] M. Carland, B.F. Abrahams, T. Rede, J. Stephenson, V. Murray, W.A. Denny, W. D. McFadyen, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, 359, 3252
- [92] R. Zimmer, U. Hain, M. Berndt, R. Gewalt, H.U. Reissig, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 879
- [93] K. Wessel, J. Engel, H. Ulrich, H. Hettche, S. Szelenyi, Patent, DE 4343647 (**1995**)
- [94] R. Gewalt, Patent, WO 02 2002010113 (**2002**)
- [95] A.F. Wagner, E. Walton, G.E. Boxer, M.P. Pruss, F.W. Holly, K. Folkers, *J. Amer. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5079
- [96] C.M. Huwe, H. Kunzer, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 683
- [97] S.E. Muto, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 24, 4635
- [98] S.I. Ohsugi, K. Nishide, K. Oono, K. Okuyama, M. Fudesaka, S. Kodama, M. Node, *Tetrahedron* **2003**, 59, 8393
- [99] K. Nishide, S.I. Ohsugi, T. Miyamoto, K. Kumar, M. Node, *Monatshefte für Chemie* **2004**, 135, 189
- [100] M. Lissel, S. Schmidt, B. Neumann, *Synthesis* **1986**, 5, 382
- [101] Y.Q. Liu, L. Yang, X. Tian, *Med. Chem. Res.* **2007**, 16, 319
- [102] A. Bolognese, G. Correale, M. Manfra, A. Lavecchia, O. Mazzoni, E. Novellino, V. Barone, P. La Colla, R. Loddo, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5217
- [103] G.H. Kuo, C. Prouty, A. Wang, S. Emanuel, A. DeAngelis, Y. Zhang, F. Song, L. Beall, P.J. Connolly, P. Karnachi, X. Chen, R.H. Gruninger, J. Sechler, A. Fuentes-Pesquera, S.A. Middleton, L. Jolliffe, W.V. Murray, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4892
- [104] A. Tiwari, J.M. Riordan, W.R. Waud, R.F. Struck, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1079
- [105] T. Straub, C. Boesenberg, V. Gekeler, F. Boege, *Biochem.* **1997**, 36, 10777
- [106] K. Schubert, R. Saumweber, H. Görls, W. Weigand, *Z. Allg. Anorg. Chem.* **2003**, 629, 2091
- [107] K. Schubert, H. Goerls, W. Weigand, *Heteroatom Chem.* **2005**, 16, 369
- [108] K. Schubert, T. Alpermann, T. Nicksch, H. Görls, W. Weigand, *Z. Allg. Anorg. Chem.* **2006**, 632, 1033

- [109] K. Schubert, H. Görls, W. Weigand, *Z. Naturforsch. B* **2007**, 62, 475
- [110] K. Schubert, *Dissertation* **2006**, Jena
- [111] S. E-Zayed, A.-El Fattah A. Harb., *Mans. J. Pharm. Sci. 2* **1988**, 118
- [112] R. Gompper, W. Töpfl, *Chem. Ber.* **1962**, 95, 2861
- [113] R. Gompper, H. Schaefer, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 591
- [114] A. Thullier, J. Vialle, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 1398
- [115] A. Thullier, J. Vialle, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 2182
- [116] F.C.V. Larson, S.O. Lawesson, *Tetrahedron* **1972**, 28, 5341
- [117] L. Dalgaard, H. Kolindandersen, S.O. Lawesson, *Tetrahedron* **1973**, 29, 2077
- [118] Simulation mit *ChemDraw Ultra*, Version 8.0.3
- [119] R.G. Parr, R.G. Pearson, *J. Amer. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7512
- [120] C.J. Adams, N. Fey, M. Parfitt, S.J.A. Popeb, J.A. Weinstein, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2007**, 4446
- [121] E.A.M Geary, N. Hirata, J. Clifford, J.R. Durrant, S. Parsons, A. Dawson, L.J. Yellowlees, N. Robertson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2003**, 3757
- [122] A. Islam, H. Sugihara, K. Hara, L.P. Singh, R. Katoh, M. Yanagida, Y. Takahashi, S. Murata, H. Arakawa, G. Fujihashi, *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 5371
- [123] A. Islam, H. Sugihara, K. Hara, L.P. Singh, R. Katoh, M. Yanagida, Y. Takahashi, S. Murata, H. Arakawa, *New J. Chem.* **2000**, 24, 343
- [124] J.A. Weinstein, M.T. Tierney, E.S. Davies, K. Base, A.A. Robeiro, M.W. Grinstaff, *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 4544
- [125] A.R. Khokhar, Q. Xu, Z.H. Siddik, *J. Inorg. Biochem.* **1990**, 39, 117
- [126] C.K. Mirabelli, D.T. Hill, L.F. Faucette, F.L. McCabe, G.R. Girard, D.B. Bryan, B.M. Sutton, J. O'Leary Bartus, S.T. Crooke, R.K. Johnson, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 2181
- [127] V. Scarcia, A. Furlani, B. Longato, B. Corain, G. Pilloni, *Inorg. Chim. Acta* **1988**, 153, 67
- [128] R.J. Puddephatt, *Chem. Soc. Rev.* **1983**, 99
- [129] W.H. Ang, E. Daldini, C. Scolaro, R. Scopelliti, L. Juillerat-Jeannerat, P.J. Dyson, *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 9006
- [130] V.E. Petrun'kin, N.M. Lysenko, *Zh. Obs. Khimii* **1959**, 29, 309
- [131] R.F. Cunico, L. Bedell, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4797

- [132] W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, third Edition, Johns & Sons Inc. New York, **1999**, 273
- [133] J.J.H. Edema, J. Buter, F.S. Schoonbeek, A. Meetsma, F. van Bolhuis, R.M. Kellog, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5624
- [134] L.W.C. Miles, L.N. Owen, *J. Chem. Soc.* **1951**, 817
- [135] T.B. Rauchfuss, D.M. Roundhill, *J. Amer. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3386
- [136] A.K. Fazlur-Rahman, J.G. Verkad, *Inorg. Chem.* **1992**, *32*, 5331
- [137] H.C. Clark, L.E. Manzer, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *59*, 411
- [138] M.A. Andrews, G.L. Gould, W.T. Klooster, K.S. Koenig, E.J. Voss, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5478
- [139] W. Clegg, N.A. Huhes, C.J Wood, *Chem. Commun.* **1975**, *8*, 300
- [140] U.P. Apfel, Y. Halpin, H. Görls, H. Voss, W.B. Schweizer, G. Linti, W. Weigand, *Chem. & Biodiv.* **2007**, *4*, 2138
- [141] D. Chong, I.P. Georgakaki, R. Mejia-Rodriguez, J. Sanabria-Chinchilla, M.P. Soriaga, M.Y. Darensbourg, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2003**, 4158
- [142] M.P. Brown, R.J. Puddephatt, M. Rashidi, R. Seddon, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1977**, 951
- [143] C. Albrecht, S. Schwieger, C. Bruhn, C. Wagner, R. Kluge, H. Schmidt, D. Steinborn, *J. Amer. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4551
- [144] C. Albrecht, S. Schwieger, C. Bruhn, C. Wagner, R. Kluge, H. Schmidt, D. Steinborn, *J. Amer. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4551
- [145] A. Singhal, V.K. Jain, B. Varghese, E.R.T. Tiekink, *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *258*, 190
- [146] R.J. Puddephatt, *Chem. Soc. Rev.* **1983**, 99
- [147] V.K. Jain, S. Kannan, R.J. Butcher, J.P. Jasinski, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, *10*, 1509
- [148] T.S. Cameron, P.A Gardner, K.R. Grundy, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *212*, C19
- [149] D.A. Krogstad, S.B. Owens, J.A. Halfen, V.G. Young Jr., *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, *8*, 65
- [150] P.T. Daley-Yates, D.C.H. McBrien *Chem. Biol. Interact.* **1982**, *40*, 325
- [151] A. Wagner, L. Vigo, R. Oilunkaniemi, R.S. Laitinen, W. Weigand, *Chem. Commun.* **2008**, im Druck
- [152] T.G. Appleton, M.A. Bennett, I.B. Tomkins, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1976**, 439

- [153] V.K. Jain, S. Kannan, R.J. Butcher, J.P. Jasinski, *J. Chem.Soc., Dalton Trans.* **1993**, 10, 1509
- [154] F.J. Ramos-Lima, A.G. Quiroga, B.García-Serrelde, F. Blanco, A. Carnero, C. Navarro-Ranninger, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 2194
- [155] A.D. Phillips, L. Gonsalvi, A. Romerosa, F. Vizza, M. Peruzzini, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 955
- [156] C.G. Hartinger, W.H. Ang, A. Casini, L. Messori, B.K. Keppler, P.J. Dyson, *J. Anal. Atomic Spectro.* **2007**, 22, 960
- [157] A.De Logu, R. Borgna, P. Uda, A. Sanna, M.L. Pellarano, B. Saggi, *Clin. Lab.* **2003**, 7-8, 357
- [158] C. Scolaro, A. Bergamo, L. Brescacin, R. Delfino, M. Cocchietto, G. Laurency, T.J. Geldbach, G. Sava, P.J. Dyson, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4161

## Anhang

Tabelle 1: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel in den Komplexen **1** und **3**

	<b>1</b>	<b>3</b>		<b>1</b>	<b>3</b>
Pt-N1	2.051(2)	2.056( 7)	C7-C8	1.539(3)	1.533 (13)
Pt-N2	2.051(2)	2.061 (7)	C7-C9	1.522(4)	1.537 (13)
Pt-N3	2.062(2)	2.079 (7)	C9-C10	1.521(4)	1.511 (13)
Pt-S/Se	2.261(7)	2.3777 (10)	S/Se-C10	1.810(3)	1.948 (9)
N1-C1	1.493(3)	1.476 (11)	S/Se-C11	1.803(3)	1.920 (11)
N2-C6	1.487(3)	1.488 (11)	C8-O1	1.236(4)	1.225 (12)
C1-C6	1.522(4)	1.526 (14)	C8-O2	1.279(3)	1.297 (10)
N3-C7	1.487(3)	1.463(12)			
N1-Pt-N2	82.74(9)	82.8 (3)	N3-C7-C8	111.5(2)	111.2 (7)
N1-Pt-N3	91.54(9)	91.6 (3)	N3-C7-C9	112.9(2)	113.7 (8)
N2-Pt-N3	173.99(8)	174.0 (3)	C8-C7-C9	110.6(2)	112.2 (8)
N1-Pt-S/Se	172.92(6)	173.2 (2)	C7-C9-C10	115.8(2)	115.1 (8)
N2-Pt-S/Se	90.34(6)	90.46 (19)	C9-C10-S/Se	115.36(18)	115.8 (7)
N3-Pt-S/Se	95.42(6)	95.20 (19)	Pt-S/Se-C10	108.06(9)	105.2 (3)
Pt-N1-C1	110.49(16)	107.5 (5)	C10-S/Se-C11	102.25(13)	99.6 (5)
N1-C1-C6	107.10(19)	106.5 (8)	Pt-S/Se-C11	104.90(10)	101.5 (4)
N2-C6-C1	106.30(2)	107.7 (7)	O1-C8-C7	120.7(2)	121.2 (9)
Pt-N2-C6	107.52(16)	110.0 (5)	O2-C8-C7	112.9(2)	112.4 (9)
Pt-N3-C7	118.71(16)	119.6 (5)	O1-C8-O2	126.4(2)	126.3 (10)

Tabelle 2: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel in den Komplexen **41-43** und **64-47**

	<b>46</b>	<b>47</b>	<b>41</b>	<b>42</b>	<b>43</b>
Pt-P1	2.295(4)	2.2973(16)	2.250(2)	2.240(5)	2.2520(18)
Pt-P2	2.278(4)	2.2850(14)	2.250(2)	2.258(5)	2.257(2)
Pt-S1	2.341(4)	2.3539(17)	2.328(3)	2.361(5)	2.335(2)
Pt-S2	2.331(3)	2.3324(17)	2.348(3)	2.339(5)	2.3102(19)
S1-C1	1.71(2)	1.799(9)	1.838(13)	1.848(18)	1.771(10)
S2-C3	1.79(3)	1.834(7)	1.807(12)	1.797(19)	1.807(10)
C1-C2	1.64(3)	1.516(10)	1.494(18)	1.49(3)	1.456(14)
C2-C3	1.42(3)	1.465(10)	1.449(16)	1.51(3)	1.509(14)
C2-O1	1.31(3)	1.410(8)	1.35(2)	1.22(3)	1.252(12)
C2-O1A	1.35(3)		1.31(4)	1.22(3)	
O1-Si		1.642(5)		1.71(3)	
O1A-Si				1.77(2)	

P1-Pt-P2	98.34(13)	97.22(5)	85.79(9)	86.31(17)	86.07(7)
P2-Pt-S2	89.13(12)	87.16(6)	94.50(9)	88.90(17)	89.31(7)
S2-Pt-S1	90.66(13)	90.04(6)	91.99(10)	91.69(18)	93.98(8)
S1-Pt-P1	82.29(14)	85.39(6)	87.85(9)	93.05(18)	91.46(8)
P1-Pt-S2	171.51(14)	172.57(5)	175.39(10)	175.07(17)	172.34(8)
P2-Pt-S1	174.49(18)	176.75(6)	173.36(9)	177.77(15)	171.31(8)
Pt-S1-C1	104.3(9)	106.4(3)	106.5(5)	104.9(7)	105.8(4)
S1-C1-C2	112.9(15)	117.2(6)	113.5(9)	113.0(16)	119.1(8)
C1-C2-C3	110.4(18)	114.0(7)	117.6(10)	115.6(18)	118.5(10)
C2-C3-S2	123.9(18)	113.1(5)	116.0(9)	115.3(14)	106.3(7)
C3-S2-Pt	107.7(9)	106.2(3)	104.2(4)	104.6(7)	107.5(3)
C1-C2-O1	114.6(18)	108.6(6)	114.8(14)	111(2)	120.6(10)
C1-C2-O1A	90.3(18)		108(2)	123(3)	
C3-C2-O1	116.4(19)	114.6(6)	106.4(13)	125(3)	120.8(10)
C3-C2-O1A	156(2)		120(2)	113(2)	
C2-O1-Si		127.2(5)		131(3)	
C2-O1A-Si				126(2)	

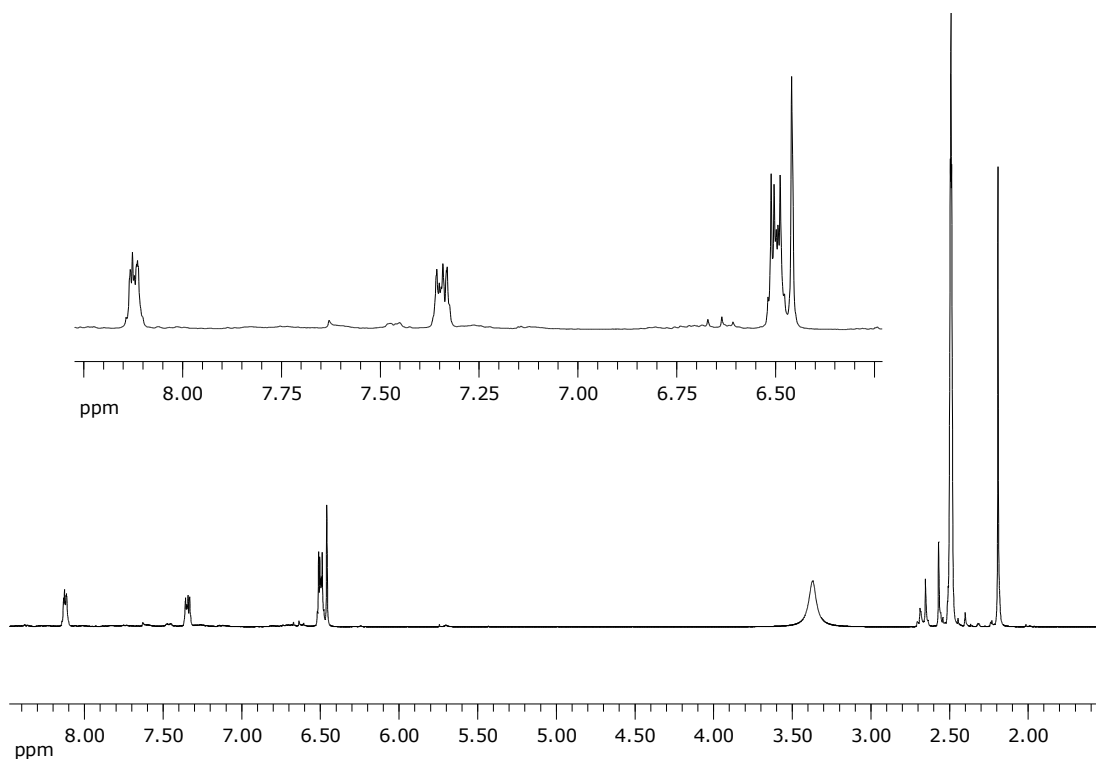
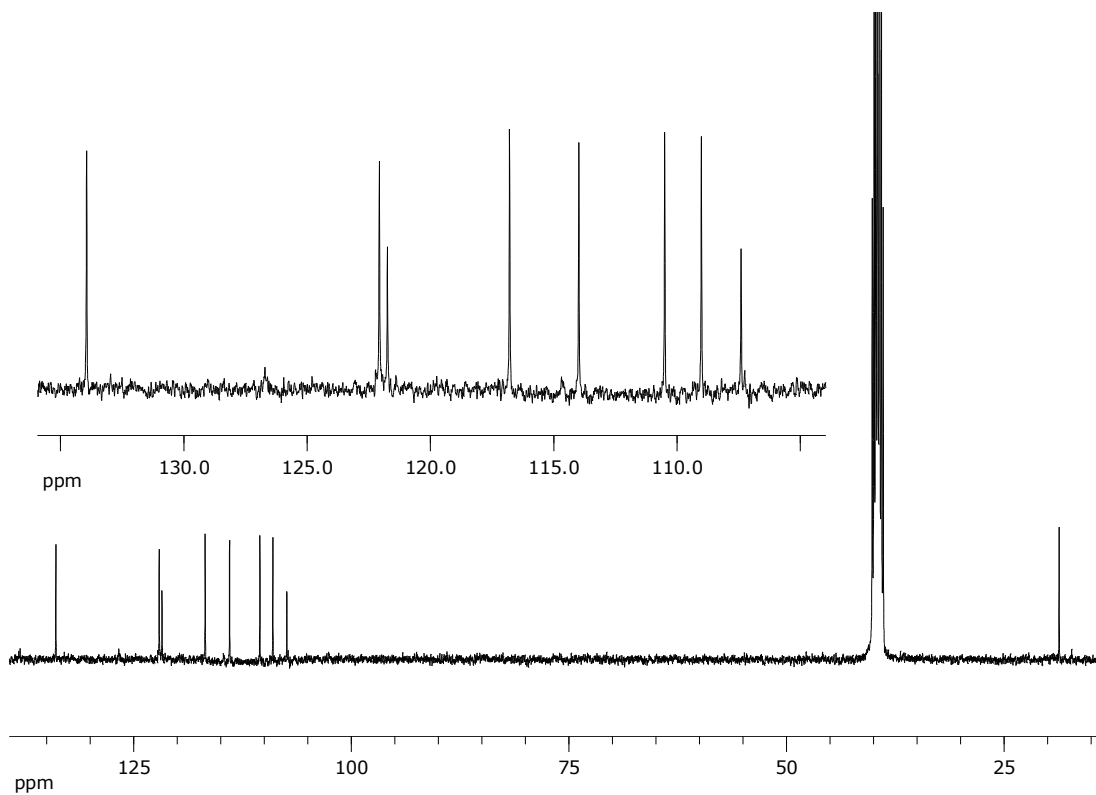
Tabelle 3: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel in den Komplexen **4,5, 9** und **10**

	<b>49</b>	<b>50</b>	<b>44</b>	<b>45</b>
Pt-P1	2.271(3)	2.276(2)	2.260(2)	2.2527(13)
Pt-P2	2.293(3)	2.286(2)	2.247(2)	2.2590(13)
Pt-S1	2.316(3)	2.319(2)	2.316(3)	2.3356(14)
Pt-S2	2.393(5)		2.329(4)	
Pt-S2A	2.382(6)	2.332(3)	2.337(6)	2.3124(16)
S1-C1	1.99(3)	1.94(3)	1.773(19)	
S1-C1A	1.88(3)	1.80(2)	2.03(3)	1.790(8)
S2-C2	1.820(13)	1.77(3)	1.92(3)	1.998(12)
S2(A)-C2(A)	1.916(14)	1.85(2)	1.93(3)	1.71(2)
C1-C2	1.61(3)	1.54(5)	1.49(3)	1.439(15)
C1(A)-C2(A)	1.41(3)	1.54(4)	1.36(3)	1.58(2)
C2-C3	1.41(3)	1.65(4)	1.75(5)	1.576(18)
C2(A)-C3(A)	1.57(4)	1.63(4)	1.83(5)	1.63(4)
C3-O1		1.41(3)	1.57(5)	
C3(A)-O1(A)	1.41(3)			1.423(12)
C3A-O1A	1.52(4)			1.72(2)
O1-C4		1.58(6)	1.61(5)	
O1A-C4A		1.50(4)		1.442(16)
		1.48(4)		

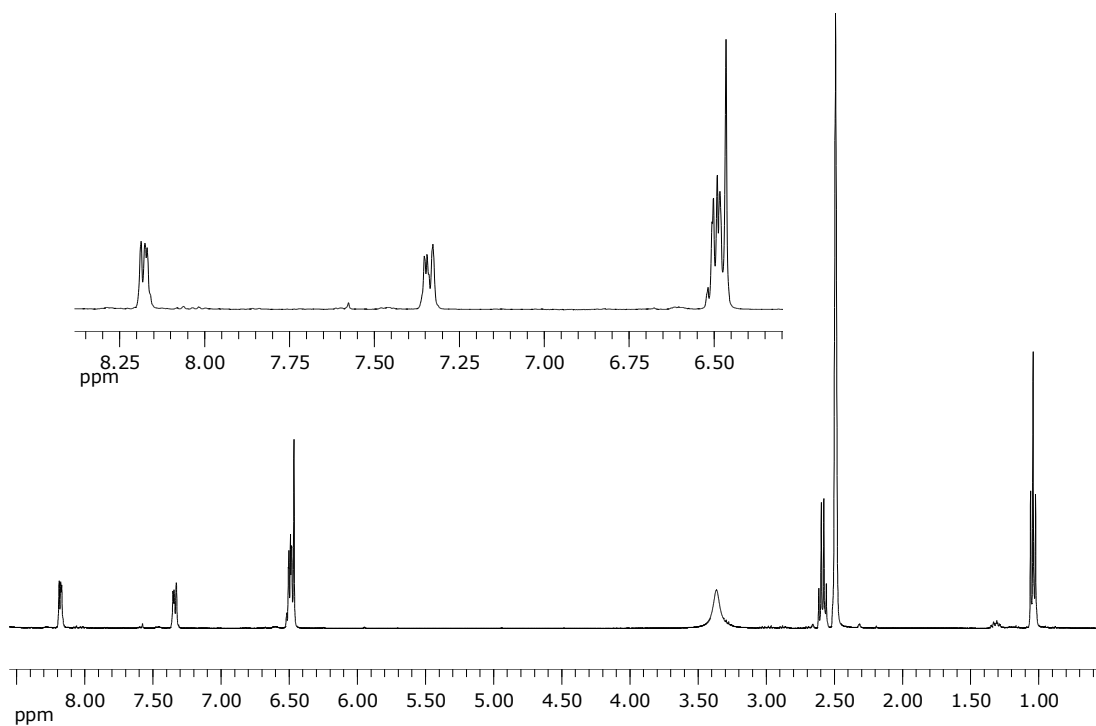
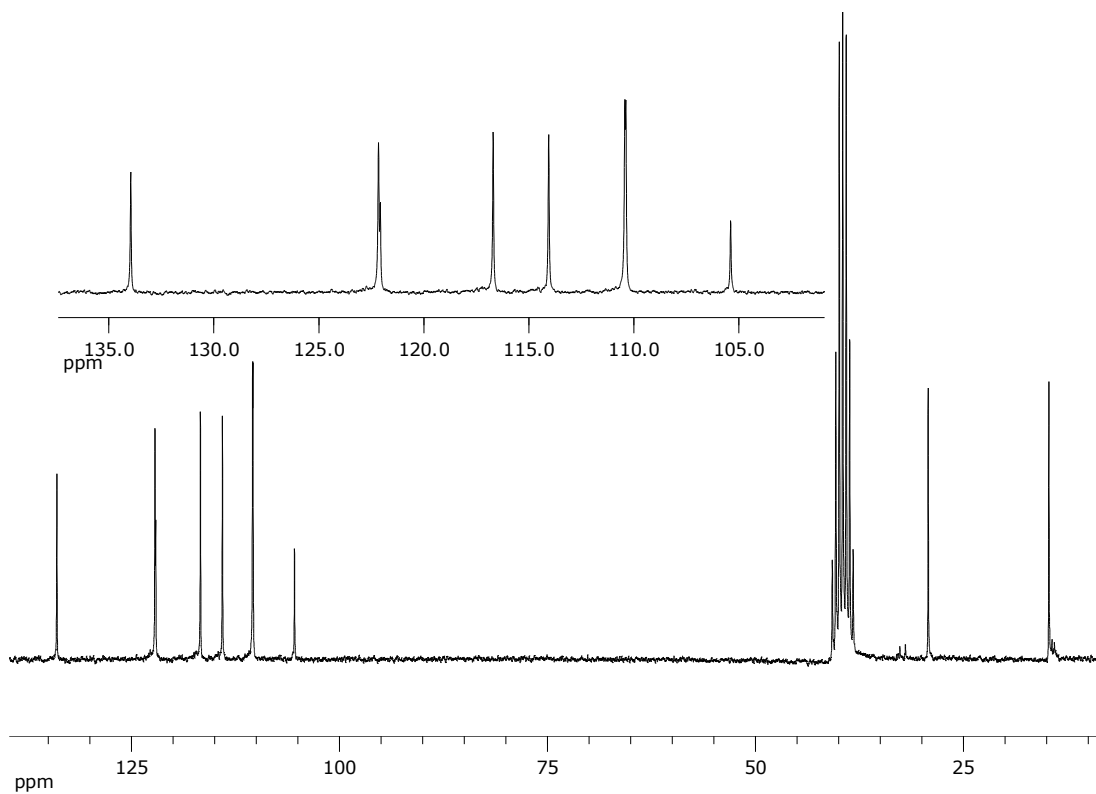
---

P1-Pt-P2	97.22(10)	98.04(8)	85.55(8)	85.35(5)
P2-Pt-S2	87.67(14)		89.69(12)	
P2-Pt-S2(A)	85.34(17)	84.46(9)	89.04(15)	93.26(6)
S2-Pt-S1	86.86(15)		88.17(12)	
S2(A)-Pt-S1	88.97(18)	87.74(10)	88.01(15)	87.97(7)
S1-Pt-P1	88.54(10)	89.99(9)	96.98(8)	93.91(5)
P1-Pt-S2	162.43(18)		170.67(12)	
P1-Pt-S2(A)	168.7(2)	175.53(9)	168.38(16)	172.99(7)
P2-Pt-S1	174.23(11)	171.28(9)	176.37(10)	175.85(5)
Pt-S1-C1	105.1(6)	98.8(10)	104.4(6)	
Pt-S1-C1(A)	102.1(9)	105.8(8)	103.7(8)	104.2(2)
S1-C1-C2	99.2(14)	116(2)	122.9(16)	103.7(7)
S1-C1(A)-C2(A)	112.5(19)	107.0(17)	108.0(19)	120.8(10)
				106.7(8)
C1-C2-S2	108.0(12)	102(2)	110.7(17)	
C1A-C2-S2	124.4(13)			
C1-C2-S2A	128.1(11)			
C1(A)-C2(A)-S2A	109.1(17)	111.0(15)	128(2)	115.1(15)
C2-S2-Pt	100.4(5)	102.5(11)	101.9(8)	95.8(4)
C2(A)-S2(A)-Pt	98.0(5)	100.6(8)	99.6(7)	110.4(8)
				110.6(10)
C1-C2-C3	116.5(16)	84(2)	94(2)	
C1-C2-C3A	56.7(18)			
C1A-C2-C3	65(2)			
C1A-C2(A)-C3A	109(3)	87(3)	82(2)	82.4(16)
		104(2)		104.8(8)
C3-C2-S2	116.0(13)		83(2)	
C3A-C2-S2	74.7(16)			
C3-C2-S2A	80.1(12)			
C3A-C2(A)-S2	110.7(17)		80.7(19)	
C3A-C1A-S1		108(2)		101.2(16)
C2-C3-O1		116(2)	106(3)	
C2-C3A-O1A	109.3(18)			104.2(16)
C1A-C3A-OA	102(3)	115(4)	103(3)	

---

Abbildung 1:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **21a** in  $\text{D}_6$ -DMSOAbbildung 2:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum von **21a** in  $\text{D}_6$ -DMSO



Abbildung 3:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **22a** in  $\text{D}_6$ -DMSOAbbildung 4:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum von **21a** in  $\text{D}_6$ -DMSO

**Kristallographische Daten zu den Röntgenstrukturanalysen**

Verbindung	<b>1</b>	<b>3</b>
Summenformel	C <sub>11</sub> H <sub>24</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> PPtS	C <sub>11</sub> H <sub>24</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> PPtSe
Molmasse [g/mol]	602.45	649.35
Messtemperatur [° C]	-153(2)	-90(2)
Kristallgröße [mm]	0.03 x 0.02 x 0.01	0.03 x 0.03 x 0.03
Kristallsystem	orthorhombisch	orthorhombisch
Kristallfarbe	farblos	farblos
Raumgruppe	P2(1)2(1)2(1)	P2(1)2(1)2(1)
Gitterparameter		
a [Å]	6.5660(10)	6.6369(4)
b [Å]	12.485(2)	12.5878(7)
c [Å]	22.114(4)	22.0958(16)
α [°]	90	90
β [°]	90	90
γ [°]	90	90
Volumen der EZ V [Å <sup>3</sup> ]	1812.8(5)	1846.0(2)
Moleküle pro EZ Z	4	4
berechnete Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	2.207	2.336
Wellenlänge λ [Å]	0.71073	0.71073
Absorptionskoeff. μ [cm <sup>-1</sup> ]	80.13	97.28
F(000)	1160	1232
Θ Bereich [°]	2.46 < Θ < 30.49	3.20 < Θ < 27.44
Vollständigkeit Θ <sub>max</sub> [%]	99.9	97.6
Indexbereich	h (-9/9) k (-17/17) l (-31/31)	h (-7/8) k (-16/15) l (-28/27)
gem. Refl.	4786	9639
symmetrieunabh. Refl.	4786	4050
beobachtete Refl.	4749	3258
Anz. verfeinerter Parameter	323	226/0
R <sub>1_</sub> obs	0.0127	0.0434
wR <sub>2_</sub> obs	0.0299	0.0790
Elektronendichte (max/min) [eÅ <sup>-3</sup> ]	0.613/-0.735	1.328/-1.400
R <sub>1_</sub> all	0.0129	0.0697
wR <sub>2_</sub> all	0.0299	0.0880
GOOF	1.110	1.030

Verbindung		<b>46</b>	<b>47</b>
Summenformel		C <sub>39</sub> H <sub>35</sub> OP <sub>2</sub> PtS <sub>2</sub>	C <sub>45</sub> H <sub>50</sub> OP <sub>2</sub> PtS <sub>2</sub> Si * CHCl <sub>3</sub>
Molmasse [g/mol]		840.82	1075.46
Messtemperatur [° C]		-90(2)	-90(2)
Kristallgröße [mm]		0.04 x 0.04 x 0.04	0.05 x 0.05 x 0.04
Kristallsystem		monoklin	triklin
Kristallfarbe		farblos	farblos
Raumgruppe		P-2(1)/n	P-1
Gitterparameter	a [Å]	9.6820(19)	11.6368(6)
	b [Å]	21.048(4)	12.5618(13)
	c [Å]	16.901(3)	15.784(2)
	α [°]	90.00	87.969(8)
	β [°]	99.62(3)	78.924(7)
	γ [°]	90	64.993(4)
Volumen der EZ V [Å <sup>3</sup> ]		3395.7(12)	2296.8(2)
Moleküle pro EZ Z		4	2
berechnete Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]		1.645	1.555
Wellenlänge λ [Å]		0.71073	0.71073
Absorptionskoeff. μ [cm <sup>-1</sup> ]		43.80	34.50
F(000)		1668	1080
Θ Bereich [°]		2.27 < Θ < 27.51	1.37 < Θ < 27.53
Vollständigkeit Θ <sub>max</sub> [%]		98.4	96.0
Indexbereich		h (-12/12)	h (-12/14)
		k (-27/23)	k (-17/18)
		l (-21/21)	l (-19/19)
gem. Refl.		22928	15241
symmetrieunabh. Refl.		7684	10166
beobachtete Refl.		4284	7561
Anz. verfeinerter Parameter		139/0	505/0
R <sub>1obs</sub>		0.0891	0.0525
wR <sub>2obs</sub>		0.2113	0.1038
Elektronendichte (max/min) [eÅ <sup>-3</sup> ]		2.010/-1.455	1.587/-1.636
R <sub>1all</sub>		0.1665	0.0872
wR <sub>2all</sub>		0.2522	0.1178
GOOF		1.020	1.025

Verbindung		<b>49</b>	<b>50</b>
Summenformel		$C_{39}H_{36}OP_2PtS_2 \cdot CHCl_3$	$C_{41}H_{40}OP_2PtS_2 \cdot 0.5 CHCl_3$
Molmasse [g/mol]		961.20	929.56
Messtemperatur [° C]		-90(2)	-90(2)
Kristallgröße [mm]		0.03 x 0.03 x 0.03	0.03 x 0.03 x 0.03
Kristallsystem		trikin	trikin
Kristallfarbe		farblos	hellgelb
Raumgruppe		P-1	P-1
Gitterparameter	a [Å]	11.1603(6)	11.4976(9)
	b [Å]	14.0295(9)	14.7254(13)
	c [Å]	15.1869(7)	14.8133(10)
	$\alpha$ [°]	77.856(3)	115.864(5)
	$\beta$ [°]	86.531(3)	107.998(5)
	$\gamma$ [°]	81.290(3)	91.902(5)
Volumen der EZ V [Å <sup>3</sup> ]		1919.4(4)	2104.6(3)
Moleküle pro EZ Z		2	2
berechnete Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]		1.663	1.467
Wellenlänge $\lambda$ [Å]		0.71073	0.71073
Absorptionskoeff. $\mu$ [cm <sup>-1</sup> ]		40.88	36.34
F(ooo)		952	926
$\Theta$ Bereich [°]		1.97 < $\Theta$ < 27.53	2.29 < $\Theta$ < 27.48
Vollständigkeit $\Theta_{max}$ [%]		93.5	95.4
Indexbereich		h (-15/14)	h (-14/13)
		k (-16/15)	k (-15/19)
		l (-19/17)	l (-18/18)
gem. Refl.		12394	13748
symmetrieunabh. Refl.		8227	9206
beobachtete Refl.		4729	6100
Anz. verfeinerter Parameter		478/0	454/0
R1 <sub>obs</sub>		0.0897	0.0620
wR2 <sub>obs</sub>		0.1493	0.1448
Elektronendichte (max/min) [eÅ <sup>-3</sup> ]		1.434/-1.694	1.494/-1.291
R1 <sub>all</sub>		0.1705	0.1117
wR2 <sub>all</sub>		0.1760	0.1697
GOOF		1.130	1.032

Verbindung		<b>41</b>	<b>42</b>
Summenformel		$C_{29.5}H_{34}O_{2.5}P_2PtS_2$	$C_{35}H_{44}OP_2PtS_2Si$
Molmasse [g/mol]		749.72	829.94
Messtemperatur [° C]		-90(2)	-90(2)
Kristallgröße [mm]		0.04 x 0.04 x 0.01	0.05 x 0.05 x 0.03
Kristallsystem		monoklin	orthorhombisch
Kristallfarbe		farblos	farblos
Raumgruppe		P2(1)/n	Pbca
Gitterparameter	a [Å]	17.8444(14)	17.8444(14)
	b [Å]	13.7455(11)	13.7455(11)
	c [Å]	28.9636(18)	28.9636(18)
	$\alpha$ [°]	90	90
	$\beta$ [°]	90	90
	$\gamma$ [°]	90	90
Volumen der EZ V [Å <sup>3</sup> ]		3069.16(16)	7104.2(9)
Moleküle pro EZ Z		4	8
berechnete Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]		1.623	1.552
Wellenlänge $\lambda$ [Å]		0.71073	0.71073
Absorptionskoeff. $\mu$ [cm <sup>-1</sup> ]		48.39	42.18
F(000)		1484	3328
$\Theta$ Bereich [°]		3.17 < $\Theta$ < 27.47	2.34 < $\Theta$ < 27.42
Vollständigkeit $\Theta_{max}$ [%]		98.4	83.6
Indexbereich		h (-11/11)	h (-23/18)
		k (-36/35)	k (-16/15)
		l (-16/14)	l (-31/34)
gem. Refl.		18527	19282
symmetrieunabh. Refl.		6922	6757
beobachtete Refl.		4638	3924
Anz. verfeinerter Parameter		333/0	393/0
R1 <sub>obs</sub>		0.0638	0.0876
wR2 <sub>obs</sub>		0.1612	0.2150
Elektronendichte (max/min) [eÅ <sup>-3</sup> ]		2.846/-2.206	2.655/-2.228
R1 <sub>all</sub>		0.1072	0.1576
wR2 <sub>all</sub>		0.1845	0.2660
GOOF		1.014	1.018

Verbindung		<b>43</b>	<b>44</b>
Summenformel		C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> OP <sub>2</sub> PtS <sub>2</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> OP <sub>2</sub> PtS <sub>2</sub>
Molmasse [g/mol]		713.66	715.68
Messtemperatur [° C]		-90(2)	-90(2)
Kristallgröße [mm]		0.03 x 0.03 x 0.03	0.06 x 0.06 x 0.02
Kristallsystem		monoklin	monoklin
Kristallfarbe		farblos	farblos
Raumgruppe		P2(1)/c	P2(1)/n
Gitterparameter	a [Å]	9.7010(2)	9.1382(3)
	b [Å]	30.8048(9)	25.8648(9)
	c [Å]	9.9666(3)	12.1756(4)
	α [°]	90	90
	β [°]	115.759(2)	106.278(2)
	γ [°]	90	90
Volumen der EZ V [Å <sup>3</sup> ]		2682.43(13)	2762.43(16)
Moleküle pro EZ Z		4	4
berechnete Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]		1.767	1.721
Wellenlänge λ [Å]		0.71073	0.71073
Absorptionskoeff. μ [cm <sup>-1</sup> ]		55.27	53.68
F(000)		1400	1408
Θ Bereich [°]		1.32 < Θ < 27.49	2.45 < Θ < 27.49
Vollständigkeit Θ <sub>max</sub> [%]		98.8	97.6
Indexbereich		h (-10/12) k (-37/40) l (-12/9)	h (-11/11) k (-33/26) l (-15/14)
gem. Refl.		16417	15833
symmetrieunabh. Refl.		6089	6188
beobachtete Refl.		4002	4081
Anz. verfeinerter Parameter		316/0	311/0
R1 <sub>obs</sub>		0.0527	0.0569
wR2 <sub>obs</sub>		0.0989	0.1359
Elektronendichte (max/min) [eÅ <sup>-3</sup> ]		0.862/-1.534	1.924/-1.797
R1 <sub>all</sub>		0.1054	0.1019
wR2 <sub>all</sub>		0.1160	0.1598
GOOF		1.034	1.023

Verbindung	<b>45</b>	
Summenformel	C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> OP <sub>2</sub> PtS <sub>2</sub>	
Molmasse [g/mol]	743.73	
Messtemperatur [° C]	-90(2)	
Kristallgröße [mm]	0.05 x 0.05 x 0.03	
Kristallsystem	monoklin	
Kristallfarbe	farblos	
Raumgruppe	P2(1)/c	
Gitterparameter	a [Å]	15.6013(6)
	b [Å]	18.2591(7)
	c [Å]	10.9863(4)
	α [°]	90
	β [°]	104.966(2)
	γ [°]	90
Volumen der EZ V [Å <sup>3</sup> ]	3023.5(2)	
Moleküle pro EZ Z	4	
berechnete Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.634	
Wellenlänge λ [Å]	0.71073	
Absorptionskoeff. μ [cm <sup>-1</sup> ]	49.08	
F(000)	1472	
Θ Bereich [°]	2.61 < Θ < 27.48	
Vollständigkeit Θ <sub>max</sub> [%]	98.2	
Indexbereich	h (-20/19)	
	k (-23/23)	
	l (-14/12)	
gem. Refl.	20310	
symmetrieunabh. Refl.	6808	
beobachtete Refl.	5116	
Anz. verfeinerter Parameter	333/0	
R <sub>1obs</sub>	0.0386	
wR <sub>2obs</sub>	0.0869	
Elektronendichte (max/min) [eÅ <sup>-3</sup> ]	1.396/-1.953	
R <sub>1all</sub>	0.0633	
wR <sub>2all</sub>	0.0979	
GOOF	1.007	

## Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
Å	Angström
COD	<i>cis, cis</i> -1,5-CyclooctadienCycloocta-1,5-dien
d	Dublett
DACH	Diaminocyclohexan
dd	Dublett von Dubletts
DEI	Direkte Elektronenstoßionisierung
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acids)
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)-ethan
dppm	1,2-Bis(diphenylphosphino)-methan
ESI	Electronen-Spray-Ionisation
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
gef.	gefunden
5'-GMP	5'-Guanosinmonophosphat
GSH	Gluthathion
HeLa	Henrietta Lacks (menschliche Epithelzellen eines Zervixkarzinoms)
HMBC	Hetero Multiple Bond Correlation
HMG	High Mobility Group
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (High Performance Liquid Chromatography)
HSA	Human Serum Albumin
HSAB	harten und weichen Säuren und Basen (hard and soft acids and bases)
HSQC	hetero single quantum correlation
HT29	humane Kolonadenokarzinomzelllinie
H <sub>2</sub> O	Wasser
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Kaliumcarbonat
KOH	Kaliumhydroxid
m	Multipllett



---

Me	Methyl
MeOH	Methanol
MS	Massenspektrometrie
MT	Metallotheonin
MTT	3-(4,5-Dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazoliumbromid
m/z	Masse-Ladungsverhältnis
n.b.	nicht bestimmbar
NaHCO <sub>3</sub>	Natriumhydrogencarbonat
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Natriumsulfat
NMR	Kernspinresonanz (Nuclear Magnetic Resonance)
PBS-Puffer	Phosphatpuffer (Phosphate buffered saline)
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
PTA	1,3,5-Triazaphosphaadamantan
quin	Quintett
R <sub>F</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SW480	Humane Kolonkarzinomzelllinie
t	Triplett
tert	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
XTT	2,3-Bis(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-5-((phenylamino)- carbonyl)-2H-tetrazoliumhydroxid
δ	chemische Verschiebung

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Zu allererst möchte ich Herrn Prof. Dr. W. Weigand für die interessante und vielseitige Aufgabenstellung sowie für sein Vertrauen meinen besonderen Dank aussprechen. Er stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite und ermöglichte mir die Arbeit in einem wissenschaftlich anregenden wie auch menschlichen sehr angenehmen Umfeld. Darüber hinaus erlaubte er mir durch Forschungsaufenthalte und Teilnahmen an wissenschaftlichen Veranstaltungen meinen Horizont nicht nur akademisch zu erweitern.

Ebenso danke ich in besonderem Maße Prof. Dr. Dr. B. Keppler nicht nur für die Übernahme meines Zweitgutachtens. Vielmehr bin ich ihm auch zu besonderem Dank verpflichtet für die gebotene Möglichkeit zwei akademische und persönliche sehr wertvolle Aufenthalte an seinem Institut für Anorganische Chemie an der Universität Wien verbringen zu können.

Prof. Dr. M. Galanski danke ich herzlich für seine immer freundliche und äußerst kompetente Unterstützung. Seine Hilfe und Anregung halfen mir oft so manche Hürde zu nehmen.

Für die Durchführung von Zelltests möchte ich Prof. Dr. Messori und Dr. A. Casini von der Universität Florenz und Dr. M. Jakupec von der Universität Wien danken.

Dr. H. Görls sowie Prof. Dr. V. Arion soll an dieser Stelle ebenso gedankt werden für die Anfertigung der Kristallstrukturanalysen.

Für die Aufnahme der NMR- Spektren und ihren vielen weiteren Bemühungen danke ich Prof. Dr. M. Galanski, Herrn Dr. Friedrich, Frau Rambach und Frau Blayer.

Herrn Dr. Poppitz, Frau Schönau und Frau Heineck danke ich für die Betreuung und für die Anfertigung der Massen- sowie IR-Spektren.

Frau Schönfeld und Frau Lentvoigt danke ich für die Messung der Elementaranalysen.

Recht herzlich möchte ich mich auch bei Frau Jacob bedanken, die für die Instandhaltung der Glasgeräte sorgte.

Der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. W. Weigand sowie Frau Müller ist nicht nur für das sehr angenehme Arbeitsklima zu danken sondern auch für die fachliche Unterstützung und die privaten Hilfeleistungen.

Besonderer Dank gilt an dieser Stelle vor allem meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und mir die ganzen Jahre immer hilfreich und mit viel Geduld zu Seite standen.

Zu guter Letzt dürfen auch jene nicht vergessen werden, die mir in allen Lagen hilfreich und geduldig beistanden und am Gelingen dieser Arbeit großen Anteil haben. Dies sind insbesondere Tobias Vogt, Karsten Schubert, Andreas Krech und Peter Looschelders und viele nicht namentlich Erwähnten.

## Lebenslauf

**Claudia Rothenburger**  
**Novalisstrasse 15**  
**07747 Jena**  
**geboren am 06. September 1979 in Meiningen**  
**Nationalität: deutsch**  
**Familienstand: ledig**

### Schulausbildung:

09.1986 – 07.1991 Grundschule  
09.1991 – 07.1998 Gymnasium

### Hochschulausbildung

07.1998 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife  
10.1998 – 10.2003 Diplomstudium an der Friedrich–Schiller–Universität Jena,  
Fachrichtung Chemie  
10.2003 Abschluss: Diplom Chemie  
11.2003 – 05.2004 Forschungsaufenthalt an der Universität Wien  
ab 07.2004 Beginn der Promotion an der Friedrich–Schiller–Universität Jena  
05.2004 Forschungsaufenthalt an der Universität Wien

### Internationale Vorträge

10.2005 „The Role of Sulfur Containing Ligands in Platinum Chemotherapy“ (Rimini  
Italien)  
06.2006 „Synthesis and Characterization of (*trans*-(1*R*,2*R*)-diaminocyclohexane)platin-  
um(II) coordinated to sulfur and selenium amino acids“ (Brünn – Tschechien)  
06.2006 „Synthesis and Characterization of (*trans*-(1*R*,2*R*)-diaminocyclohexane)platin-  
um(II) coordinated to sulfur and selenium amino acids“ (Jena – Deutschland)  
11.2007 „Synthesis and Characterization of Phosphine Containing Platinum(II) Complexes  
(Verona – Italien)

### Publikation

C. Rothenburger, M. Galanski, V. B. Arion, H. Görls, W. Weigand, B.K. Keppler, "Synthesis and Characterization of (*trans*-1*R*,2*R*-DACH)Pt(II) coordinated to *S*-methionine, a metabolite of the important anticancer drug oxaliplatin, as well as its *S*-methyl-*S*-cysteine, *S*-selenomethionine and *Se*-methyl-seleno-*S*-cysteine analogs", *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 18,3746

Jena, den 30.09.2008

## **Selbständigkeitserklärung**

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen angefertigt habe.

Jena, den 30.09.08

Claudia Rothenburger