

- Sáez, J. C. del Amo, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6812. c) Die Beteiligung von Chrombiscarbenkomplexen an der thermischen Dimerisierung wurde schon 1975 vorgeschlagen: C. P. Casey, R. L. Anderson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 895.
- [11] Rhodiumcarbenkomplexe wurden als Zwischenstufen vorgeschlagen: a) I. Göttker-Schnetmann, R. Aumann, *Organometallics* **2001**, *20*, 346; b) R. Aumann, I. Göttker-Schnetmann, R. Fröhlich, O. Meyer, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2545.
- [12] B. F. Straub, P. Hofmann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1328; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1288.
- [13] Zur nichtkatalysierten Kreuzkupplung muss der Chromkomplex in Gegenwart von mindestens 5 Äquiv. EDA auf 60 °C erhitzt werden. Diene dieses Typs können auch aus Phosphor-Yliden hergestellt werden.<sup>[3]</sup>
- [14] Die Signale der Vinylwasserstoffatome des Carbenliganden in **4** sind im Vergleich zu denen des Komplexes **1d** ca. 1 ppm tieffeldverschoben. HMBC-NMR-Experimente weisen eindeutig auf eine Korrelation zwischen dem olefinischen C<sub>β</sub>-Wasserstoff- und dem Carbenkohlenstoffatom hin.
- [15] Kristallstrukturdaten für **5** (C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>CuF<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>P, *M<sub>r</sub>* = 584.05): orangefarbene Scheibchen, Abmessungen 0.45 × 0.20 × 0.10 mm, orthorhombisch, Raumgruppe *P*2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>1 (ermittelt anhand systematisch fehlender Reflexe), *a* = 7.3757(1), *b* = 14.2948(2), *c* = 26.6661(3) Å, *V* = 2811.52(6) Å<sup>3</sup>, *λ* = 1.5418 Å, *Z* = 4, *ρ*<sub>ber.</sub> = 1.380 Mg m<sup>-3</sup>, *F*(000) = 1216, *μ*(Cu<sub>Kα</sub>) = 2.207 mm<sup>-1</sup>. Die Kristalle sind extrem luftempfindlich. Die in einem passenden Kryoloop montierte Probe wird daher vollständig mit Mineralöl bedeckt. Der Kristall wurde bei 120(2) K in einem Oxford Cryosystem Cryostream Cooler aufbewahrt. Die Daten wurden an einem Nonius-KappaCCD-Einkristalldiffraktometer (verschlossenes Fine-focus-Röhrchen, horizontal eingebauter Graphitkristall, 95-mm-CCD-Kamera) gemessen. Der Abstand zwischen Kristall und Detektor betrug 29 mm, und insgesamt 1018 Bilder wurden mit Hilfe der Oszillationsmethode aufgenommen (*φ*- und *ω*-Scans; 1°-Oszillation, Belichtungszeit pro Bild 30 s). Der Datensatz wurde mit dem Programm COLLECT berechnet. Die Datenreduzierung und die Zellverfeinerung wurden mit den Programmen HKL DENZO und SCALEPACK durchgeführt. Die Elementarzellenparameter wurden anhand von 30381 Reflexen zwischen *θ* = 1.473° und 70.076° bestimmt. Insgesamt wurden 20320 Reflexe (*θ*<sub>min</sub> = 3.51°, *θ*<sub>max</sub> = 69.79°;  $-8 \leq h \leq 8$ ,  $0 \leq k \leq 17$ ,  $0 \leq l \leq 32$ ) gemessen. Mehrere wurden gemittelt (*R*<sub>int</sub> = 0.059), was zu 5197 unabhängigen Reflexen und 4910 mit *I* > 2σ(*I*) führte. Die abschließende Mosaizität betrug 0.616(1)°, die Vollständigkeit aller Daten 98.7%. Das Intensitäts-Fehler-Verhältnis betrug für alle Reflexe 413.0:17.6. Die Struktur wurde durch Patterson-Methoden und Phasenexpansion unter Verwendung des Programms DIRDIF-99.2 gelöst. Unter Verwendung des Programms XABS2 wurde eine empirische Absorptionskorrektur (*T*<sub>min</sub> = 0.450, *T*<sub>max</sub> = 1.000) durchgeführt und die Kleinste-Fehlerquadrate-Verfeinerung mit dem Programm SHELXL-97. Alle Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert. Die Wasserstoffatome wurden nach dem Reitermodell geometrisch platziert, wobei die isotropen Verschiebungsparameter auf das 1.2fache des *U*<sub>eq</sub>-Wertes der Atome, an die sie gebunden sind, gesetzt wurden (1.5 für Methylgruppen). Der letzte Zyklus der Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Verfeinerung von 5197 Reflexen und 317 Parametern konvergierte bei *R*1(besichtigt) = 0.0405, *R*1(alle Daten) = 0.0445, *wR*2(alle Daten) = 0.1024, *S* = 1.083, (*Δ*/*σ*)<sub>max</sub> = 0.003, Gewichtungsschema *w* = 1/[σ<sup>2</sup>(*F*<sub>o</sub>) + (0.0000 *P*)<sup>2</sup> + 2.6320 *P*], mit *P* = (*F*<sub>o</sub><sup>2</sup> + 2 *F*<sub>c</sub><sup>2</sup>)/3. Max./min. Restelektronendichte 0.366/−0.288 e Å<sup>-3</sup>. Flack-Parameter 0.00(3). Die geometrischen Berechnungen wurden mit dem Programm PARST97 durchgeführt, die Darstellungen wurden mit dem Programm PLATON erstellt. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-163238“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [16] Über die Kristallstruktur von zwei Chlor(1,3-thiazolin-2-yliden)-Kupferkomplexen wurde berichtet: a) H. G. Raubenheimer, S. Cronje, P. H. van Rooyen, P. J. Olivier, J. G. Toerien, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 687; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 672; b) H. G. Raubenheimer, S. Cronje, P. J. Olivier, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 313.
- [17] Für diese Art von Wechselwirkung bei Chromkomplexen siehe: J. Barluenga, F. Aznar, A. Martín, S. García-Granda, E. Pérez-Carreño, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11191.
- [18] Ausgewählte NMR-Signale von **5** (Nummerierung siehe Abbildung 1): <sup>1</sup>H-NMR: *δ* = 8.15 (1H, d, *J* = 15 Hz; C3-H), 7.1 (1H, d, *J* = 15 Hz; C2-H), 3.4 (4H, q, *J* = 7 Hz; C20-H, C21-H), 2.35 (3H, s; C19-H), 1.1 (6H, t, *J* = 7 Hz; C22-H, C23-H); <sup>13</sup>C-NMR: *δ* = 276.5 (C1), 152.4, 152.2, 150.5, 133.3, 126.1, 115.6 (C1–C7), 119.6 (C18), 66.5 (C20, C21), 3.1 (C19).

## Pt<sup>II</sup>-Koordination an N1 von Cytosin: Verstärkung des Watson-Crick-Basenpaares mit Guanin bei gleichzeitiger Einschränkung seines pH-Existenzbereichs\*\*

Wolfgang Brüning, Roland K. O. Sigel, Eva Freisinger und Bernhard Lippert\*

Die Koordination eines Metallions an ein Donoratom einer Nucleobase, welches nicht an der Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen beteiligt ist, verhindert weder das Zustandekommen von Basenpaaren noch verringert es ihre Stärke. Im Gegenteil, sie erhöht sogar deren Stabilität. Dieser Effekt, der von Theoretikern vorhergesagt und auf den polarisierenden Einfluss des Metallions sowie auf elektrostatische Anziehung zurückgeführt wurde,<sup>[1]</sup> konnte unlängst auch in Lösung nachgewiesen werden, und zwar anhand der Bildung eines Basenpaares aus an N7 platinisiertem Guanin und freiem Cytosin.<sup>[2]</sup> Mehrere Röntgenstrukturanalysen stützen diesen Befund.<sup>[2a, 3]</sup>

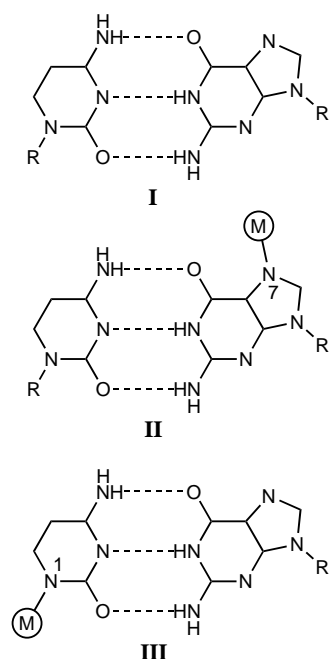
Wie im Folgenden gezeigt werden wird, erfolgt die Bildung eines Watson-Crick-Basenpaares aus an N1 platinisiertem Cytosin und freiem Guanin analog zu dem bereits erwähnten Fall von an N7 platinisiertem Guanin und freiem Cytosin (Schema 1). Die Stabilität der Basenpaare nimmt in DMSO in der Reihe **II** ≈ **III** > **I** ab; die synthetischen (platinieren) Basenpaare sind somit stabiler als die natürlich vorkommenden.

[\*] Prof. Dr. B. Lippert, Dr. W. Brüning  
Fachbereich Chemie der Universität Dortmund  
44221 Dortmund (Deutschland)  
Fax: (+49) 231-755-3797  
E-mail: lippert@pop.uni-dortmund.de

Dr. R. K. O. Sigel  
Department of Biochemistry and Molecular Biophysics  
Columbia University  
New York, NY 10032 (USA)

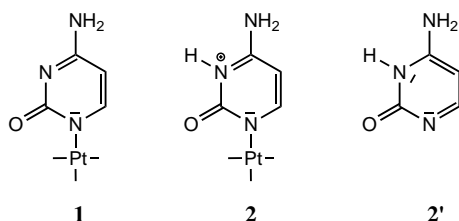
Dr. E. Freisinger  
Department of Pharmacological Sciences  
State University of New York at Stony Brook  
Stony Brook, NY 11794 (USA)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.



Schema 1. Die Watson-Crick-Basenpaare C/G, C/G-Pt und Pt-C/G.

Wir haben kürzlich die beiden neuen Komplexe *trans*-[(CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Pt(C-NI)<sub>2</sub>] **1** und *trans*-[(CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Pt(CH-NI)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> **2** (C = Cytosin-Anion, CH = neutrales Cytosin; Schema 2) synthetisiert und charakterisiert (Röntgenstrukturanalyse, NMR).<sup>[4]</sup> Der Cytosinligand in **2** ist eine platierte Form des seltenen Cytosintautomers **2'**. Die Cokristallisation des neutralen Komplexes **1** mit 9-Ethylguanin (9-EtGH) lieferte für eine Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle der Verbindung *trans*-[(CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Pt(C-NI)<sub>2</sub>] · 2[9-EtGH] · 8H<sub>2</sub>O **3** (Abbildung 1).<sup>[5]</sup> Die beiden Cytosinatligenanden nehmen im Kristall eine Kopf-Schwanz-Anordnung ein. Die jeweils durch einen Liganden beschriebene Ebene ist mit 70.6(2)° stark gegenüber der Pt-Koordinationsebene geneigt, was allerdings nicht unüblich für diese Art von Verbindungen ist. Die Geometrie der Cytosinliganden ähnelt der in **1**.<sup>[4]</sup> Die beiden Cytosinbasen in **3** bilden mit 9-EtGH Watson-Crick-Basenpaare. Die komplementären Basen sind annähernd coplanar (2.9(2)°). Die Längen der H-Brücken des Basenpaars betragen 2.882(5) (N4...O6'), 2.930(4) (N3...N1') und 2.833(4) Å (O2...N2') und folgen somit dem Trend der Wasserstoffbrückenbindungs-längen im nichtmetallierten Watson-Crick-Basenpaar,<sup>[6]</sup> weichen jedoch etwas von den



Schema 2.

lyse, NMR).<sup>[4]</sup> Der Cytosinligand in **2** ist eine platierte Form des seltenen Cytosintautomers **2'**. Die Cokristallisation des neutralen Komplexes **1** mit 9-Ethylguanin (9-EtGH) lieferte für eine Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle der Verbindung *trans*-[(CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Pt(C-NI)<sub>2</sub>] · 2[9-EtGH] · 8H<sub>2</sub>O **3** (Abbildung 1).<sup>[5]</sup> Die beiden Cytosinatligenanden nehmen im Kristall eine Kopf-Schwanz-Anordnung ein. Die jeweils durch einen Liganden beschriebene Ebene ist mit 70.6(2)° stark gegenüber der Pt-Koordinationsebene geneigt, was allerdings nicht unüblich für diese Art von Verbindungen ist. Die Geometrie der Cytosinliganden ähnelt der in **1**.<sup>[4]</sup> Die beiden Cytosinbasen in **3** bilden mit 9-EtGH Watson-Crick-Basenpaare. Die komplementären Basen sind annähernd coplanar (2.9(2)°). Die Längen der H-Brücken des Basenpaars betragen 2.882(5) (N4...O6'), 2.930(4) (N3...N1') und 2.833(4) Å (O2...N2') und folgen somit dem Trend der Wasserstoffbrückenbindungs-längen im nichtmetallierten Watson-Crick-Basenpaar,<sup>[6]</sup> weichen jedoch etwas von den

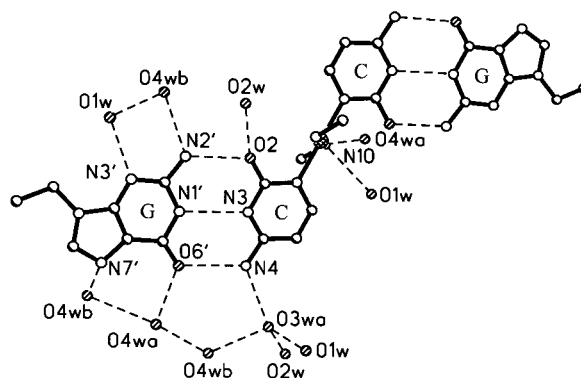


Abbildung 1. Struktur von *trans*-[(CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Pt(C-NI)<sub>2</sub>] · 2[9-EtGH] · 8H<sub>2</sub>O **3** im Kristall.

Abständen in Basenpaaren mit Beteiligung von an N7 platierten Guaninbasen ab.<sup>[3e,f]</sup> Die Kristallstruktur von **3** zeigt ausgeprägte Stapelwechselwirkungen zwischen den Nucleobasen in Richtung der *x*-Achse: Je zwei Watson-Crick-Basenpaare bilden durch Stapelwechselwirkungen verbundene Dimere (3.4 Å), welche darüber hinaus untereinander derart gestapelt sind (3.5 Å), dass sich unendlich wiederholende Einheiten bestehend aus vier Basen (Pt-C, 9-EtGH, 9-EtGH, Pt-C) ergeben.

Durch konzentrationsabhängige <sup>1</sup>H-NMR-Messungen mit **3** in [D<sub>6</sub>]DMSO konnte die Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen Cytosin und 9-EtGH nachgewiesen werden. Während das Signal des N1H-Protons von 9-EtGH in einer Verdünnungsreihe (0.18–0.0056 M) um ca. 1 ppm zu hohem Feld verschoben wird, beträgt die Änderung der chemischen Verschiebungen der exocyclischen NH<sub>2</sub>-Gruppen von Cytosin und Guanin nur etwa 0.5 ppm. Diese Signalverschiebungen sind charakteristisch für die Bildung eines Watson-Crick-Basenpaars, da hierbei nur jeweils eines der beiden Aminoprotonen in einer Wasserstoffbrücke gebunden ist, man aber ein gemittelt Signal beider Protonen einer Aminogruppe beobachtet. Stapelwechselwirkungen zwischen Komplexen können ausgeschlossen werden, da die chemischen Verschiebungen der aromatischen Protonen konzentrationsunabhängig sind. Unter der Annahme, dass die beiden Cytosinliganden in **3** voneinander unabhängige Bindungsstellen für 9-EtGH sind, lässt sich eine Stabilitätskonstante  $K = 10.0 \pm 1.7 \text{ M}^{-1}$  (3σ) für die Bildung des Watson-Crick-Basenpaars berechnen. Dieser Wert ist etwas höher als derjenige für das nichtplatierte Basenpaar 9-EtGH/1-MeC (1-MeC = 1-Methylcytosin;  $K = 6.9 \pm 1.3 \text{ M}^{-1}$ ) und liegt in der gleichen Größenordnung wie bei verschiedenen [Pt(9-EtGH-N7)]-Komplexen mit 1-MeC.<sup>[2]</sup>

Eine Quantifizierung der Hoogsteen-Basenpaarung des CH-Liganden in **2** mit 9-EtGH in DMSO ist nicht möglich, da analog zu Thymin/Adenin-Basenpaaren nur zwei Wasserstoffbrücken gebildet werden und eine Assoziation nicht auftritt. Hingegen lässt sich die Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen dem CH-Liganden in **2** und freiem 1-MeC durch konzentrationsabhängige <sup>1</sup>H-NMR-Messungen nachweisen. Dieses Basenpaar ist ein metalliertes Analogon zum hemiprotonierten Cytosinium/Cytosin-Paar und weist eine Stabilitätskonstante von  $K = 24 \pm 8 \text{ M}^{-1}$  auf.

Neben der Stabilität ist auch der pH-Bereich, in dem ein Basenpaar vorliegt, von entscheidender Bedeutung. In erster Näherung geben die  $pK_a$ -Werte der Purinnucleobase die Grenzen des pH-Bereiches vor, in dem Guanin/Cytosin-Basenpaare in wässriger Lösung stabil sind.<sup>[7]</sup> So wird eine Watson-Crick-Basenpaarung zum einen unmöglich, wenn Guanin als Anion vorliegt ( $pH > pK_a \approx 9$ ), und zum anderen bei einer Protonierung von Cytosin an N3 ( $pH < pK_a \approx 4$ ). Im zweiten Fall kann jedoch immer noch ein Hoogsteen-Paar mit neutralem Guanin gebildet werden, und zwar bis hinunter zu dem pH-Wert, bei dem Guanin an N7 protoniert wird ( $pK_a(\text{Guaninium}) \approx 3$ ). Folglich können Guanin/Cytosin-Basenpaare **I** im pH-Bereich von etwa 3 bis 9 vorliegen (Abbildung 2a). Der gleiche pH-Existenzbereich gilt auch für Guanin/Cytosin-Basenpaare **III** mit einem an N1 platiniierten Pyrimidinliganden, jedoch wird der Stabilitätsbereich des Watson-Crick-Paars ( $pH = 7-9$ ) auf Kosten des Hoogsteen-Bereichs kleiner, wobei letzterer nun eine Spanne von pH 3 bis 7 umfasst (Abbildung 2b). Die Ursache hierfür ist der erhöhte  $pK_a$ -Wert von ca. 7 für  $[\text{Pt}(\text{CH-NI})]$ .<sup>[4]</sup> Ähnlichen Argumenten folgend ergibt sich, dass an N7 platiniiertes Guanin und freies Cytosin zwar immer noch in einem Bereich von  $pH = 4-9$  ein Watson-Crick-Basenpaar **II** bilden können, aber Hoogsteen-Paare aufgrund der Position der Platinierung nun unmöglich werden (Abbildung 2c). Schließlich folgt, dass  $[\text{Pt}(\text{CH-NI})]$  in einem größeren pH-Bereich Wasserstoffbrückenbindungen mit freiem Cytosin eingehen kann ( $pH 4-7$ , Abbildung 2e) als zwei freie hemiprotonierte Cytosinbasen (Abbildung 2d).<sup>[7]</sup>

Die hier vorgestellten Experimente belegen, dass die Stabilität des G/C-Watson-Crick-Basenpaares durch eine Metallkoordination sowohl an N7 von Guanin als auch an N1 von Cytosin erhöht werden kann. Allerdings liegen die Stabilitätskonstanten der erhaltenen Komplexe deutlich unter dem kürzlich veröffentlichten Rekordwert eines Homobasenpaares aus hemideprotonierten, an N7 platiniierten Guaninen.<sup>[8]</sup>

Unsere Ergebnisse brachten uns auf den Gedanken, die Synthese einer neuen Art künstlicher Oligonucleotidanaloga anzustreben. Diese bestehen aus einem Rückgrat aus Metallionen und verbrückenden Liganden, an welches über die

Metallzentren Nucleobasen über N1 (bei unsubstituierten Pyrimidinen), N9 (bei unsubstituierten Purinen) oder N7 (bei substituierten Purinen) koordiniert sind. Entsprechende Koordinationspolymere können somit als verwandt zu rein organischen, neutralen<sup>[9]</sup> und kationischen Oligonucleotidanaloga<sup>[10]</sup> betrachtet werden. Kristallstrukturen derartiger oligomerer oder polymerer Metallverbindungen wurden bereits beschrieben,<sup>[11]</sup> diese bestehen allerdings durchweg aus kinetisch labilen Einheiten. Die Verwendung von  $\text{Pt}^{\text{II}}$  könnte von entscheidendem Vorteil sein, da sie nicht nur zu kinetisch inerten Verbindungen führen sollte, sondern hierdurch auch eine mehr oder weniger parallele Anordnung der koordinierten Nucleobasen erzwungen wird (solange die Koordination ausschließlich über endocyclische Bindungsstellen erfolgt; Schema 3). Die hier beschriebene Fähigkeit zur Bildung von stabileren Wasserstoffbrückenbindungen und deren Existenz über einen breiten pH-Bereich hinweg macht die Herstellung platinierter Nucleobasen zu einem attraktiven Syntheseziel.

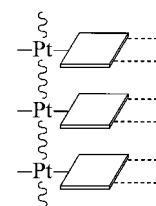
### Experimentelles

9-EtGH wurde von Chemogen (Konstanz) bezogen, **1** und **2** wurden wie in Lit.<sup>[4]</sup> beschrieben synthetisiert.

9-EtGH (20 mg, 116  $\mu\text{mol}$ ) wurde zu einer Lösung von 30 mg (58  $\mu\text{mol}$ ) **1** in 10 mL Wasser gegeben. Diese Lösung wurde kurz auf 70 °C erwärmt und anschließend bei 4 °C durch Verdunstung langsam eingeeengt. Farblose Kristalle von **3** wurden in 55 % Ausbeute isoliert. Elementaranalyse (%): ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{52}\text{N}_{18}\text{O}_{12}\text{Pt}$  (979.8634): C 29.4, H 5.3, N 25.7; gef.: C 29.2, H 5.4, N 25.7.

NMR-Experimente: Alle  $^1\text{H}$ -NMR-Messungen wurden an einem Bruker-AC200-Gerät bei 20 °C in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  mit TMS als internem Standard durchgeführt. Die Berechnung der Stabilitätskonstanten wurde analog der Methode in Lit. [2a] durchgeführt und basierte auf der Annahme, dass die beiden Cytosinliganden als unabhängige Bindungsstellen für ihre Partner vorliegen. Die Stabilitätskonstante  $K = 10.0 \pm 1.7 \text{ M}^{-1}$  (**3c**) für **3** entspricht dem gewichteten Mittel der individuell berechneten Werte für die  $\text{NH}_2$ - ( $K = 10.14 \pm 2.37 \text{ M}^{-1}$ ,  $\delta_0 = 6.472 \pm 0.023$ ,  $\delta_\infty = 7.432 \pm 0.055$ ; der Index 0 steht für eine hohe Verdünnung, der Index  $\infty$  für eine hohe Konzentration) und  $\text{N1H}$ -Protonen ( $K = 9.89 \pm 2.51 \text{ M}^{-1}$ ,  $\delta_0 = 10.576 \pm 0.051$ ,  $\delta_\infty = 12.541 \pm 0.125$ ) von 9-EtGH. Für die Aminogruppe des Cytosinliganden konnte nur ein grober Schätzwert erhalten werden, da das Signal bei hohen Konzentrationen nicht mehr beobachtet werden konnte. Dieser Wert stimmt aber innerhalb der angegebenen Grenzen mit jenen für die Guanin-Protonen überein.

Ein äquimolares Gemisch aus **2** (120 mM) und 1-MeC wurde schrittweise verdünnt und jeweils  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch untersucht. Die Stabilitätskonstante  $K = 24 \pm 8 \text{ M}^{-1}$  entspricht dem gewichteten Mittel der individuell berechneten Werte für die  $\text{N3H}(\text{C})$ - ( $K = 37.8 \pm 14.0 \text{ M}^{-1}$ ,  $\delta_0 = 11.899 \pm 0.035$ ,  $\delta_\infty = 13.127 \pm 0.143$ ),  $\text{N4H}_2(1\text{-MeC})$ - ( $K = 16.8 \pm 4.0 \text{ M}^{-1}$ ,  $\delta_0 = 6.925 \pm 0.012$ ,  $\delta_\infty = 7.577 \pm 0.046$ ) und  $\text{N4H}_2(\text{C})$ -Protonen ( $K = 29.6 \pm 3.7 \text{ M}^{-1}$ ,  $\delta_0 = 7.184 \pm 0.018$ ,  $\delta_\infty = 8.887 \pm 0.059$ ). Das  $\text{N3H}(\text{C})$ -Signal kann bei hohen Konzentrationen



Schema 3. Vereinfachte Darstellung von über  $\text{Pt}^{\text{II}}$  verknüpften Nucleobasen.

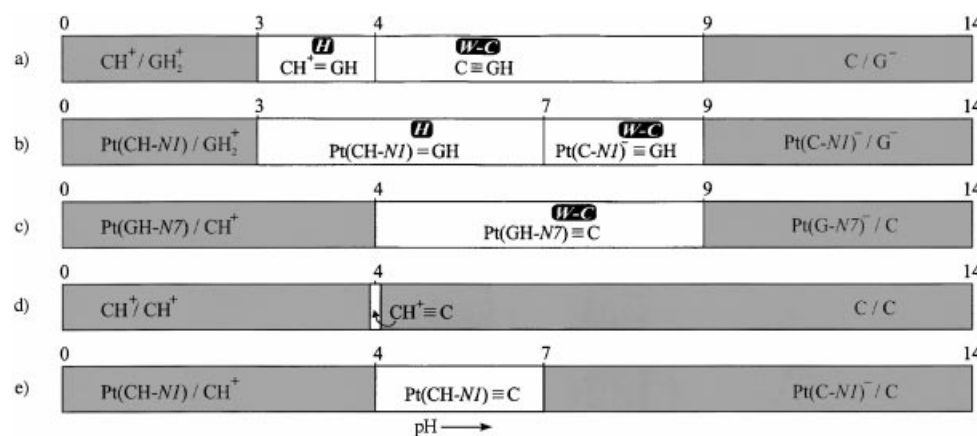


Abbildung 2. Ungefähre Existenzbereiche von Hoogsteen(H)- (=) und Watson-Crick(W-C)-Basenpaaren (≡) unter Berücksichtigung der verschiedenen Protonierungsstufen von freien und platiniierten Cytosin- (C) und 9-Ethylguanin-Nucleobasen (G) (siehe auch Text).

nicht beobachtet werden, und das der Aminogruppe des Pt-gebundenen Cytosins wird in zwei Signale aufgespalten, von denen nur eines konzentrationsabhängig ist. Da das Kristallwasser in beiden Fällen nicht entfernt wurde, können diese Stabilitätskonstanten als untere Grenzwerte betrachtet werden, denn in Lösung vorhandene Wassermoleküle können die Wasserstoffbrückenbindungsstellen besetzen.

Eingegangen am 30. April 2001 [Z17017]

- [1] Siehe z.B.: a) E. H. S. Anwender, M. M. Probst, B. M. Rode, *Bio-polymers* **1990**, 29, 757–769; b) J. V. Burda, J. Sponer, J. Leszczynski, P. Hobza, *J. Phys. Chem. B* **1997**, 101, 9670–9677; c) J. Sponer, J. V. Burda, M. Sabat, J. Leszczynski, P. Hobza, *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 5951–5957; d) J. Sponer, M. Sabat, L. Gorb, J. Leszczynski, B. Lippert, *J. Phys. Chem. B* **2000**, 104, 7535–7544.
- [2] a) R. K. O. Sigel, E. Freisinger, B. Lippert, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2000**, 5, 287–299; b) R. K. O. Sigel, B. Lippert, *Chem. Commun.* **1999**, 2167–2168.
- [3] a) H.-K. Choi, S. K.-S. Huang, R. Bau, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1988**, 156, 1125–1129; b) I. Dieter-Wurm, M. Sabat, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 357–359; c) P. M. Takahara, A. Frederick, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12309–12321; d) R. K. O. Sigel, S. M. Thompson, E. Freisinger, B. Lippert, *Chem. Commun.* **1999**, 19–20; e) E. Freisinger, S. Meier, B. Lippert, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 3274–3280; f) M. S. Lüth, E. Freisinger, B. Lippert, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2104–2113.
- [4] W. Brüning, E. Freisinger, M. Sabat, R. K. O. Sigel, B. Lippert, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [5] Kristallstrukturdaten von **3**:  $C_{12}H_{27}N_9O_{6.5}Pt_{0.5}$ ,  $M_r = 498.97$ , triklin, Raumgruppe  $P\bar{1}$ ,  $a = 8.949(2)$ ,  $b = 11.177(2)$ ,  $c = 11.889(2)$  Å,  $\alpha = 101.06(3)$ ,  $\beta = 103.87(3)$ ,  $\gamma = 113.07(3)^\circ$ ,  $V = 1006.3(3)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.647$  g cm<sup>-3</sup>,  $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung,  $\lambda = 0.71069$  Å,  $\mu = 3.566$  cm<sup>-1</sup>,  $T = 298$  K. 7013 Reflexe (davon 3526 unabhängig,  $R_{\text{int}} = 0.0238$ ,  $\theta < 25.63^\circ$ ) wurden an einem Nonius-KappaCCD-Diffraktometer gesammelt. Die Strukturlösung erfolgte durch Patterson-Synthese (G. M. Sheldrick, SHELXS-86, **1990**). Die Strukturverfeinerung von 3476 Reflexen mit  $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$  gegen  $F^2$  nach der Kleinste-Fehlerquadrat-Methode (G. M. Sheldrick, SHELXL-93, **1993**) konvergierte gegen  $wR2 = 0.0621$  und  $R1 = 0.0268$  für 286 Parameter. Max./min. Restelektronendichte 0.508/–0.853 e Å<sup>-3</sup>. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-162162“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [6] J. M. Rosenberg, N. C. Seeman, R. O. Day, A. Rich, *J. Mol. Biol.* **1976**, 104, 145–167.
- [7] Wir sind uns bewusst, dass dieses Kriterium im Fall von Oligonucleotiden nicht streng befolgt wird: So ist das von hemiprotonierten Cytosinbasen gebildete i-Motiv trotz eines  $pK_a$ -Wertes von 4.5 im Fall von 5'-Cytosinmonophosphat auch bei neutralem pH-Wert existent. Wir sind uns auch darüber im klaren, dass der tatsächliche pH-Bereich noch einmal um ca. eine pH-Einheit breiter ist, da bei  $pH = pK_a$  diejenige Spezies, die an der Watson-Crick-Basenpaarung beteiligt ist, immer noch zu 50% vorliegt, und dass folglich die Bereiche der Watson-Crick- und der Hoogsteen-Basenpaarung überlappen.
- [8] R. K. O. Sigel, S. M. Thompson, E. Freisinger, F. Glahé, B. Lippert, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1968–1980.
- [9] Siehe z.B.: B. Hyrup, P. E. Nielsen, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 5–23.
- [10] Siehe z.B.: a) D. P. Arya, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10680–10684; b) D. A. Barawkar, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10418–10419; c) R. L. Letsinger, C. N. Singman, G. Hstand, M. Salunkhe, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4470–4471.
- [11] Siehe z.B.: a) M. A. Shipman, C. Price, M. R. J. Elsegood, W. Clegg, A. Houlton, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2450–2452; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2360–2362; b) E. C. Fusch, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7204–7209; c) S. Menzer, E. C. Hillgeris, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **1993**, 211, 221.

## Katalytische C-C-Bindungsknüpfung durch selektive Aktivierung von C-F-Bindungen\*\*

Volker P. W. Böhm, Christian W. K. Gstöttmayr, Thomas Weskamp und Wolfgang A. Herrmann\*

Professor Ludwig L. Böhm zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Aktivierung von C-F-Bindungen ist in der metallorganischen Chemie, insbesondere für die Entwicklung neuer Katalysatoren, von großem Interesse, weil diese Reaktion zum Verständnis der Reaktivität stabiler Bindungen beiträgt und weil der selektive Austausch von Fluoratomen und die Synthese von partiell fluorierten Molekülen noch immer eine Herausforderung ist.<sup>[1]</sup> Obwohl die *stöchiometrische* Aktivierung und Funktionalisierung von C-F-Bindungen mit Übergangsmetallkomplexen mittlerweile selbst unter milden Bedingungen möglich ist,<sup>[2]</sup> bleibt die *homogenkatalytische* Transformation aromatischer C-F-Bindungen<sup>[3]</sup> auf Defluorierungen beschränkt.<sup>[4–7]</sup>


Vom präparativen Standpunkt aus gesehen ist die intermolekulare C-C-Bindungsknüpfung durch Kreuzkupplungsreaktionen von größerem Interesse, aber bisher nur in stöchiometrischen Reaktionen möglich.<sup>[2]</sup> Die zirkoniumaktivierte radikalische Homokupplung von Hexafluorbenzol, die zu einer Mischung linearer Oligomere führt, ist die einzige katalytische  $sp^2$ -C- $sp^2$ -C-Bindungsknüpfung.<sup>[8]</sup> Die Nützlichkeit der Kreuzkupplungschemie für die Herstellung unsymmetrischer Biaryle ist unbestritten, und das Interesse an dieser Chemie wurde zweifellos von der Entwicklung immer leistungsfähigerer Katalysatorsysteme getrieben, die nacheinander die Aktivierung von Aryliodiden, -bromiden und schließlich -chloriden selbst bei Raumtemperatur erlaubten.<sup>[9]</sup> Dennoch sind Arylfluoride aufgrund ihrer Inertheit als Substrate bisher ungeeignet. Nur die Kupplung eines  $sp^3$ -mit einem  $sp^2$ -Kohlenstoffzentrum konnte am Beispiel der durch  $[\text{Ni}(\text{dmpe})\text{Cl}_2]$  ( $\text{dmpe} = 1,2$ -Bis(dimethylphosphanyl)-

[\*] Prof. Dr. W. A. Herrmann, Dr. V. P. W. Böhm,<sup>[+]</sup>  
Dipl.-Chem. C. W. K. Gstöttmayr, Dr. T. Weskamp<sup>[++]</sup>  
Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München  
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching bei München (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-289-13473  
E-mail: lit@arthur.anorg.chemie.tu-muenchen.de

[+] Derzeitige Adresse:  
Department of Chemistry  
University of North Carolina at Chapel Hill  
Chapel Hill, NC 27599-3290 (USA)

[++] Derzeitige Adresse:  
Symyx Technologies  
3100 Central Expressway, Santa Clara, CA 95051 (USA)

[\*\*] N-Heterocyclische Carbene, 30. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), vom Bayerischen Forschungsverbund Katalyse (FORKAT) und vom Fonds der Chemischen Industrie (Stipendien für V.P.W.B. und T.W.) unterstützt. Wir danken K. Öfele, TU München, für hilfreiche Diskussionen. – 29. Mitteilung: W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C. W. K. Gstöttmayr, M. Grosche, C.-P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617/618, 616–628.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.