

Antitumor-aktive *cis*-Platin(II)-Komplexe mit α -Aminosäureestern und Peptidestern. Struktur von *cis*-Dichlorobis(glycylglycin-ethylester)platin(II)¹⁾

Wolfgang Beck*, Herbert Bissinger, Michael Girnth-Weller,
Bernhard Purucker, Gerhard Thiel, Horst Zippel, Horst Seidenberger^a,
Beate Wappes^a und Helmut Schönenberger^a

Institut für Anorganische Chemie der Universität München,
Meiserstr. 1, D-8000 München 2, und

Institut für Pharmazie der Universität Regensburg^a,
Universitätsstr. 31, D-8400 Regensburg

Eingegangen am 3. November 1981

Eine Reihe von *cis*-Platin(II)-Komplexen X_2PtL_2 (1–4) (X = Halogenid, $2X$ = Oxalat, Malonat; L = α -Aminosäureester, Peptidester) wird aus PtX_4^{2-} und L erhalten. Entsprechende Komplexe mit Dipeptidester-Liganden sind auch durch Peptidsynthese am Komplex aus $Cl_2Pt(NH_2CHRCO_2H)_2$ und α -Aminosäureestern mit Carbodiimid als Kupplungskomponente und Platin als Aminoschutzgruppe zugänglich. Die Verbindungen Cl_2PtL_2 mit α -Aminosäureester-Liganden lassen sich auch aus den Bis(chelat)-Komplexen *cis*- $Pt(NH_2CHRCO_2)_2$ und Alkohol in Gegenwart von HCl gewinnen. Die *cis*-Struktur der Verbindungen wurde spektroskopisch, die von $Cl_2Pt(GlyGlyOEt)_2$ (**2a**) durch Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen.

Antitumor Active *cis*-Platinum(II) Complexes with α -Amino Acid Esters and Peptide Esters. X-Ray Structure of *cis*-Dichlorobis(glycylglycine ethyl ester)platinum(II)¹⁾

A series of *cis*-platinum(II) complexes X_2PtL_2 (1–4) (X = halide, $2X$ = oxalate, malonate; L = α -amino acid ester, peptide ester) has been obtained from PtX_4^{2-} and L . The dipeptide ester complexes are also accessible via peptide synthesis at the complex from $Cl_2Pt(NH_2CHRCO_2H)_2$ and α -amino acid esters using carbodiimide as coupling agent and the platinum atom as amino protecting group. The complexes Cl_2PtL_2 with α -amino acid ester ligands have also been prepared from the bis(chelate) compounds *cis*- $Pt(NH_2CHRCO_2)_2$ and alcohol in the presence of HCl. The complexes have been characterized by their spectroscopic data, *cis*- $Cl_2Pt(GlyGlyOEt)_2$ (**2a**) by an X-ray analysis.

Seit der Entdeckung der Antitumor-Aktivität von Platin(II)-Komplexen durch Rosenberg²⁾ finden Platin-Verbindungen des Typs *cis*- X_2PtL_2 (X = z. B. Halogenid, L = z. B. Amin) starke Beachtung³⁾. *cis*- $Cl_2Pt(NH_3)_2$, eine der klassischen Komplex-Verbindungen⁴⁾, ist heute als Arzneimittel eingeführt. In Fortführung unserer Arbeiten mit Platin-Komplexen von α -Aminosäuren⁵⁾ berichten wir im folgenden über eine Reihe von *cis*-Platin-Verbindungen mit α -Aminosäureestern und Peptidestern. Dabei lassen wir uns von der Vorstellung leiten, daß biologisch wichtige Liganden wie α -Aminosäuren, Peptide oder Zucker als Carrier für den selektiven Transport der cytostatisch

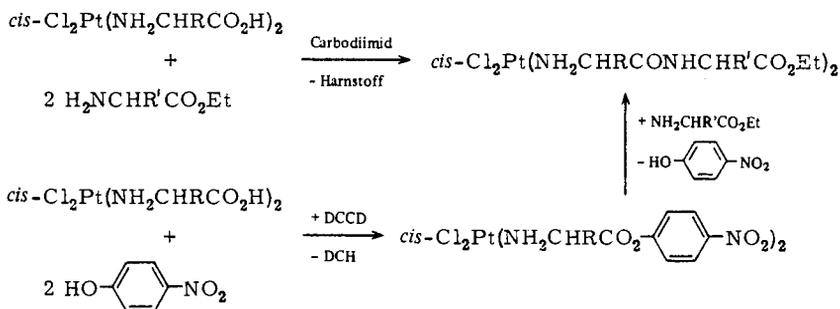
wirksamen *cis*-PtX₂-Gruppe fungieren könnten⁶⁾. Damit erscheint eine Anreicherung von Platin in der Tumorzelle möglich. Wir konnten die Antitumor-Aktivität von *cis*-Cl₂Pt(GlyGlyOEt)₂ (**2a**) *in vitro* und *in vivo* nachweisen⁷⁾. Mit Hilfe der Neutronen-Aktivierungsanalyse wurde eine verstärkte Aufnahme dieser Verbindung durch Tumorzellen – im Vergleich zu anderen Zellen – festgestellt⁸⁾. **2a** erwies sich im Vergleich zu *cis*-Cl₂Pt(NH₃)₂ als weit weniger toxisch⁷⁾. Vor kurzem wurde die Antitumorwirkung einiger Dipeptid – speziell Methionin – enthaltenden Komplexe von Platin(II) und Platin(IV) beschrieben⁹⁾.

Darstellung

a) Peptidsynthese am Komplex

Platin erwies sich als wirksame Amino-Schutzgruppe für Reaktionen an koordinierten α -Aminosäuren⁵⁾. Aufgrund der Stabilität der Pt – N-Bindung lassen sich Peptidsynthesen an der freien Carboxylgruppe von *N*-koordinierten α -Aminosäuren durchführen. Die dabei verwendeten Komplexe X₂Pt(NH₂CHRCO₂H)₂ sind durch die grundlegenden Arbeiten von *Volshstein* und Mitarbb.¹⁰⁾ schon länger bekannt.

Nach der üblichen Peptidsynthese mit Carbodiimid als Kupplungsreagens werden die *cis*-Dichloro-peptidester-Komplexe wie die entsprechenden *trans*-Isomeren^{5,11)} aus *cis*-Cl₂Pt(NH₂CHRCO₂H)₂ und dem α -Aminosäureester oder über die Komplexe mit aktivierten α -Aminosäure-*p*-nitrophenylester-Liganden erhalten.



Auf diesem Weg wurden *cis*-Cl₂Pt(Gly-L-SerOEt)₂ (**2d**) und *cis*-Cl₂Pt(GlyGlyGlyOEt)₂ (**3a**) dargestellt.

b) Direkte Synthesen

cis-Diamindichloroplatin(II)-Komplexe entstehen bei der direkten Umsetzung von Aminen mit PtCl₄¹²⁾. Der im Vergleich zum Amin stärkere *trans*-Effekt des Chloro-Liganden dirigiert dabei den Angriff des zweiten eintretenden Amins in die *cis*-Position zum ersten. Meist endet die Reaktion bei der Stufe des Neutral-Komplexes *cis*-Cl₂Pt(Amin)₂.

Entsprechend wurden in wäßriger Lösung stöchiometrische Mengen von K₂PtCl₄ und dem α -Aminosäureester- bzw. Dipeptidester-hydrochlorid eingesetzt. Während

Komplexe entstehen. Diese werden nicht isoliert, sondern gleich zu den entsprechenden Chloro-, Oxalato- bzw. Malonato-Verbindungen **4** umgesetzt. Die *cis*-Struktur bleibt bei diesen Reaktionen erhalten.

Die Komplexe **1** mit den α -Aminosäureester-Liganden können auch – analog zu einer Synthese nach Wallin¹³⁾ für *trans*-Verbindungen – aus *cis*-Bis(chelat)-Komplexen durch Umsetzung mit Chlorwasserstoff in dem betreffenden Alkohol erhalten werden. Dabei erfolgt Öffnung des Chelatrings und Veresterung der Carboxylgruppe.

Die *cis*-Struktur einiger Dipeptidester-Komplexe wurde chemisch mit Hilfe des „Kurnakov-Tests“¹⁴⁾, d. h. durch Reaktion mit Thioharnstoff nachgewiesen. Dabei entstanden gelbe Niederschläge von $\{\text{Pt}[(\text{NH}_2)_2\text{CS}]_4\}\text{Cl}_2$, während nach Kurnakov mit *trans*-Struktur farblose Verbindungen von $\{\text{Pt}(\text{peptidester})_2[(\text{NH}_2)_2\text{CS}]_2\}\text{Cl}_2$ auftreten sollten.

Der *cis*-Dichloroplatin(II)-Komplex mit Glycin-methylester^{15a)} wurde bereits früher, entsprechende Komplexe mit Phenylglycin-^{15b)} und Diaminocarbonsäureestern^{15c)} wurden vor kurzem beschrieben.

c) IR-Spektren (Tab. 1)

Mit Hilfe der IR-Spektren lassen sich die *cis*- von den *trans*-Isomeren unterscheiden. Bei *cis*-Isomeren sind wegen der geringeren Symmetrie die $\nu(\text{NH})$ - und $\nu(\text{C}=\text{O})$ -Banden sowie weitere Absorptionen gegenüber dem *trans*-Isomeren deutlich aufgespal-

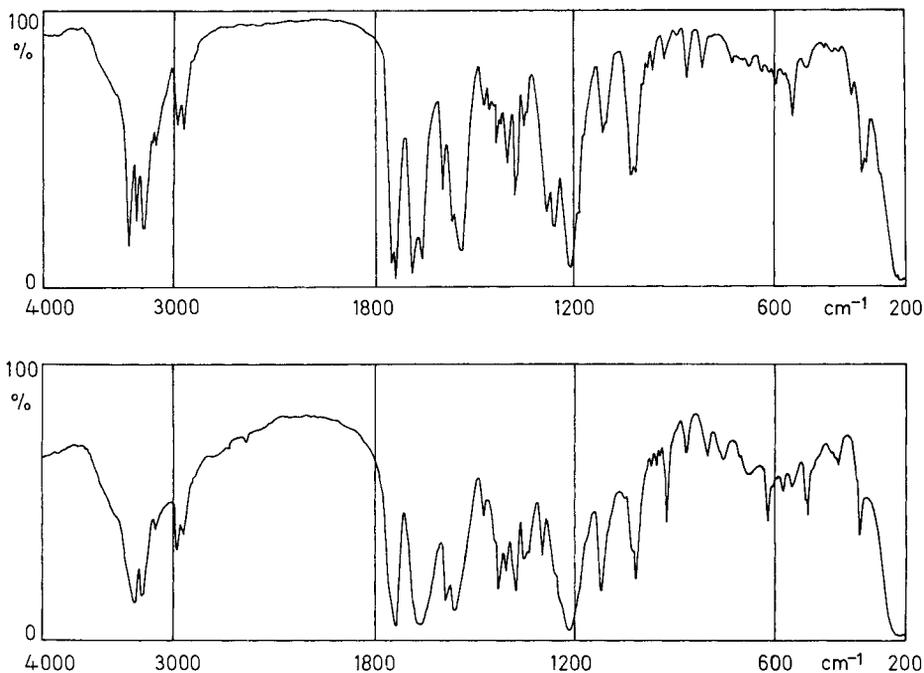


Abb. 1. IR-Spektren (fest in KBr) von *cis*- $\text{Cl}_2\text{Pt}(\text{GlyGlyOEt})_2$ (oben) und *trans*- $\text{Cl}_2\text{Pt}(\text{GlyGlyOEt})_2$ ⁵⁾ (unten)

Tab. 1. Charakteristische IR-Absorptionen (cm^{-1}) (in KBr)

Verbindung	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$ Ester	$\nu(\text{C}=\text{O})$ Amid	$\delta(\text{NH})$	$\nu(\text{P}(\text{Cl}))$
1a	3280 m	1755 s	—	1593 m	330 sh
	3210 s	1731 s	—	1580 s	323 s
1b	3270 sh	1755 s	—	1595 sh	322 m
	3202 s	1731 m	—	1576 s	317 sh
1c	3255 sh	1732 s	—	1576 m	331 sh
	3140 w	—	—	1558 sh	323 m
1d	3270 sh	1743 s	—	1584 sh	323 m
	3182 m	1730 sh	—	1566 m	314 m
1e	3280 sh	1735 sh	—	1582 sh	337 sh
	3185 s	1727 s	—	1558 m	323 m
1f	3255 m	1713 s	—	1590 m	333 m
	3135 s	—	—	1558 sh	322 sh
2a	3339 s	1744 s	1683 s	1592 m	331 m
	3217 m	1732 s	1654 s	1534 s	320 m
2b	3358 sh	1752 s	1675 sh	1573 sh	334 m
	3255 s	1734 sh	1661 s	1545 s	322 sh
2c	3318 m	1734 s, br	1671 s, br	1546 s, br	327 m, br
	3140 w	—	—	—	—
2d	3355 m	1735 s	1680 sh	1581 m	336 m
	3241 m	1726 s	1659 s	1540 s	323 w
2e	3090 sh	1735 s	1680 sh	1589 sh	331 sh
	3324 sh	1726 sh	1671 s	1543 s	321 m
2f	3218 m	1748 s	1685 s	1576 m	335 sh
	3080 sh	1738 sh	1666 s	1540 s	325 m
2g	3315 s	1729 s	1688 m	1572 m	336 m
	3200 m	1718 s	1671 s	1543 s, br	322 m
	3309 m	—	—	—	—
	3225 m	—	—	—	—
	3065 w	—	—	—	—

Tab. 1 (Fortsetzung)

Verbindung	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$ Ester	$\nu(\text{C}=\text{O})$ Amid	$\delta(\text{NH})$	$\nu(\text{PtCl})$
2h	3320 m 3235 m 3150 w	1735 s 1726 s	1684 s 1665 s	1581 m 1542 s	332 m 323 m
3a	3362 s 3240 m 3140 w 3080 w	1739 s 1727 s	1683 s 1654 s	1578 m 1549 s 1523 s	341 w 330 w
3b	3370 m 3200 m 3109 w	1745 sh 1733 s	1671 sh 1656 s	1580 sh 1544 s	329 m 317 m
3c	3310 m 3195 m	1737 s	1681 s 1663 s	1585 sh 1551 s	332 sh 327 m
4a	3328 s 3235 sh 3215 s 3105 w	1743 s 1737 s	1685 sh 1659 s	1557 s, br	—
4b	3309 s 3228 s 3158 s	1733 s 1717 s	1665 s 1649 sh	1608 s 1556 s 1536 s	—
4c	3305 m 3189 m 3120 sh 3095 sh	1746 s 1732 sh	1691 s* 1665 s, br* 1646 sh*	1582 s, br 1541 m	—
4d	3261 sh 3210 sh 3188 s 3085 m	1746 s 1728 s	1683 s* 1654 s* 1641 sh*	1607 s 1594 m 1567 m 1550 m	—
4e	3335 sh 3245 sh 3232 m 3060 w	1733 s 1717 s	1678 s 1662 m	1576 m 1542 s, br	—
4f	3355 m 3220 sh 3086 w	1734 s 1722 s	1683 s* 1653 s* 1619 s*	1573 m 1555 s 1536 w	—
4g	3325 m 3222 m 3150 w	1734 s 1727 s	1678 sh 1666 s	1573 m 1538 s	—
4h	3380 sh 3218 sh 3095 m	1742 sh 1728 s	1676 sh 1653 s	1578 sh 1535 s	—

* Kombiniert mit $\nu(\text{C}=\text{O})$ von Oxalat bzw. Malonat.

ten (vgl. Abb. 1). Insbesondere erscheinen in den *cis*-Isomeren (Punktgruppe C_{2v} mit den Liganden als Punktmassen) zwei $\nu(\text{PtCl})$ -Valenzschwingungen, während bei den *trans*-Verbindungen (Punktgruppe D_{2h}) nur eine solche Schwingung IR-aktiv ist.

d) NMR-Spektren

Die Verbindungen *cis*- $\text{Cl}_2\text{Pt}(\text{GlyOEt})_2$ (**1a**) und *cis*- $\text{Cl}_2\text{Pt}(\text{GlyGlyOEt})_2$ (**2a**) wurden durch ihre ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren (Tab. 2) charakterisiert. Die Resonanzsignale wurden durch Vergleich mit Literaturangaben zugeordnet¹⁶⁾. Die Signale der $\alpha\text{-CH}_2$ -Protonen sind von schwachen ^{195}Pt -Seitenbanden umgeben (Kopplungskonstante etwa 42 Hz). Die Signale der Aminprotonen sind durch das Quadrupolmoment des ^{14}N -Kerns sehr breit. Die Protonensignale von **1a** und **2a** sind von denen der entsprechenden *trans*-Isomeren nur wenig verschieden (Tab. 2).

Im ^{13}C -NMR-Spektrum wurden die Signale aller C-Atome gefunden.

Tab. 2. ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten (in ppm rel. zu TMS) von **1a** und **2a** (in $[\text{D}_6]$ Aceton mit diesem Lösungsmittel als internem Standard)

		^1H	^{13}C
1a	H_2N	4.96 s, br	H_2NCH_2 48.97
	H_2NCH_2	3.80 t; $^3J(^1\text{H}\text{-}^1\text{H}) = 7.35$ Hz	$\text{C}=\text{O}$ 171.64
	OCH_2	4.20 q	OCH_2 62.56
	CH_3	1.25 t	CH_3 14.78
2a	H_2N	4.37 s, br	H_2NCH_2 48.88
	H_2NCH_2	3.55 t; $^3J(^1\text{H}\text{-}^1\text{H}) = 7.35$ Hz	CONH 169.11
	CONH	7.75 s, br	CH_2CO_2 42.01
	CH_2COO	4.00 d	CO_2CH_2 170.57
	OCH_2	4.13 q	OCH_2 61.87
	CH_3	1.22 t	CH_3 14.84
$\text{GlyOEt} \cdot \text{HCl}^{\text{a)}$	H_2NCH_2	4.04 s	
	OCH_2	4.40 q	
	CH_3	1.38 t	
<i>trans</i> - $\text{PtCl}_2(\text{GlyOEt})_2^{13)}$	H_2N	4.40 s, br	
	H_2NCH_2	3.58 t; $^3J(^1\text{H}\text{-}^1\text{H}) = 7.33$ Hz	
	OCH_2	4.19 q	
	CH_3	1.24 t	
$\text{GlyGlyOEt} \cdot \text{HCl}^{\text{a)}$	H_2NCH_2	3.98 s	
	CH_2CO_2	4.13 s	
	OCH_2	4.28 q	
	CH_3	1.31 t	
<i>trans</i> - $\text{PtCl}_2(\text{GlyGlyOEt})_2^{\text{5)}$	H_2N	4.35 s, br	
	H_2NCH_2	3.54 t; $^3J(^1\text{H}\text{-}^1\text{H}) = 7.44$ Hz	
	CONH	b)	
	CH_2CO_2	4.05 d	
	OCH_2	4.15 q	
	CH_3	1.23 t	

a) In D_2O ; rascher H/D-Austausch bei den N-gebundenen Protonen.

b) Wurde nicht beobachtet.

Röntgenstruktur von **2a** (Tab. 3–6)

Kristalle von **2a** wurden auf dem Syntheseweg über den Iodokomplex **4b** erhalten. Die Elementarzelle von **2a** enthält 2 Moleküle, die durch ein Inversionszentrum miteinander verknüpft sind. Dabei wird ein relativ kurzer intermolekularer Pt–Pt-Abstand

Tab. 3. Kristallographische Daten von **2a**^{a)}

Formel	$C_{12}H_{24}Cl_2N_4O_6Pt$; Molmasse 586.3
Raumgruppe	$P\bar{1}$
Zellkonstanten	$a = 887.2 (2) \text{ pm}$, $b = 928.2 (3) \text{ pm}$, $c = 1421.2 (5) \text{ pm}$; $\alpha = 78.01 (3)^\circ$, $\beta = 82.58 (3)^\circ$, $\gamma = 60.24 (2)^\circ$
Zellvolumen	$993.34 \cdot 10^6 \text{ pm}^3$, $Z = 2$
Dichte (röntgenogr.)	$1.96 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$
Strahlung	Mo- K_α 71.073 pm (mit Graphitmonochromator)
Absorptionskoeffizient	$\mu 74.4 \text{ cm}^{-1}$
Datensammelmethode	ω -scan, $\delta_\omega 0.6^\circ$
2θ Grenzen	$0 - 40^\circ$
Gemessene Reflexe	2147
Beobachtete Reflexe	$(F_o > 3 \sigma(F_o)) 1859$
$R_1 = 0.039$ $R_2 = 0.039$	

a) Die Reflexintensitäten wurden auf einem Vierkreisdiffraktometer Synthex P 2₁ gemessen und mit dem ShelXTL-Programm ausgewertet. Die Wasserstoffatome wurden in die berechneten Positionen eingesetzt. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 50104, des Autors und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

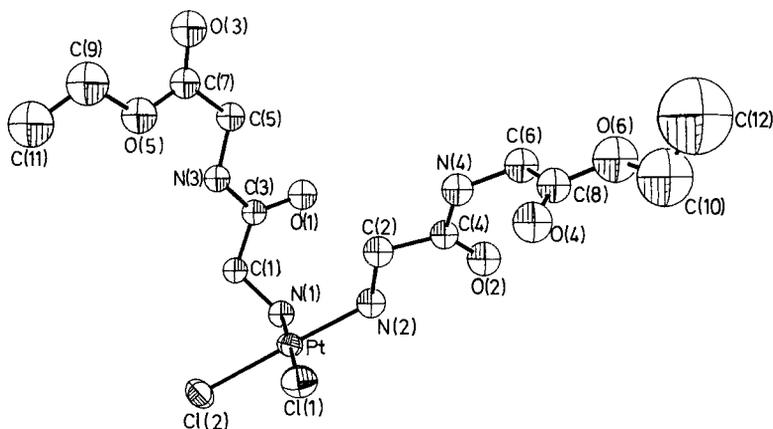


Abb. 2. Struktur von **2a**. Die thermischen Schwingungsellipsoide geben 50% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Atome wieder

von 340 pm gefunden. Die Röntgenstruktur bestätigt die *cis*-planare Anordnung der Liganden (Abb. 2). Die Pt–N- und Pt–Cl-Abstände entsprechen denen in *cis*- $Cl_2Pt(NH_3)_2$ ¹⁷⁾ (Pt–N 201; Pt–Cl 233 pm) und in $Pt(\text{glycinat})_2$ ¹⁸⁾ (Pt–N 204 pm)*). Die Abstände und Winkel in den beiden Dipeptidesterliganden sind von denen entsprechender Bindungen im freien GlyGlyOH · HCl¹⁹⁾ und in $Pt(\text{glycinat})_2$ ¹⁸⁾ nur wenig verschieden. Innerhalb der Fehlergrenzen sind die Peptidgruppen $C_\alpha - C(O) - N$ planar. Die relativ kurzen Abstände N(1)–O(1) (280 pm) und N(2)–O(2) (272 pm) weisen auf Wasserstoffbrückenbindungen innerhalb der beiden GlyGlyOEt-Liganden hin.

* Inzwischen wurde die Röntgenstruktur von *cis*- $Cl_2Pt(NH_2CH_2CO_2H)_2$ (I. A. Baidina, N. V. Podberezkaya und S. V. Borisov, Zh. Strukt. Khim. 22, 185 (1981) (russ.) [Chem. Abstr. 95, 106 748 (1981)]) beschrieben, die sehr ähnliche Pt–N-(208 pm) und Pt–Cl-(229 pm) Abstände zeigt.

Tab. 4. Atomparameter von 2a

Atom	X/a	Y/b	Z/c	U
Pt	0.30809 (5)	0.11913 (5)	0.55587 (3)	
Cl (1)	0.3857 (4)	0.3252 (4)	0.5030 (2)	
Cl (2)	0.4499 (4)	0.0397 (4)	0.6986 (2)	
N (1)	0.236 (1)	-0.062 (1)	0.6047 (6)	0.038 (2)
N (2)	0.190 (1)	0.182 (1)	0.4285 (6)	0.044 (2)
C (1)	0.107 (1)	-0.022 (1)	0.6867 (7)	0.036 (3)
C (2)	0.041 (2)	0.355 (1)	0.4073 (8)	0.045 (3)
C (3)	-0.069 (1)	0.107 (1)	0.6502 (7)	0.035 (3)
C (4)	-0.007 (1)	0.402 (1)	0.3042 (7)	0.039 (3)
O (1)	-0.121 (1)	0.0955 (9)	0.5771 (5)	0.049 (2)
O (2)	0.063 (1)	0.300 (1)	0.2483 (6)	0.057 (2)
N (3)	-0.168 (1)	0.229 (1)	0.6994 (6)	0.038 (2)
N (4)	-0.129 (1)	0.560 (1)	0.2770 (6)	0.046 (2)
C (5)	-0.350 (1)	0.342 (1)	0.6752 (8)	0.044 (3)
C (6)	-0.193 (2)	0.622 (2)	0.1808 (9)	0.053 (3)
C (7)	-0.440 (2)	0.483 (1)	0.7315 (8)	0.048 (3)
C (8)	-0.137 (2)	0.741 (1)	0.1240 (8)	0.049 (3)
O (3)	-0.591 (1)	0.587 (1)	0.7213 (6)	0.066 (2)
O (4)	-0.043 (1)	0.787 (1)	0.1471 (6)	0.064 (2)
O (5)	-0.344 (1)	0.481 (1)	0.7935 (6)	0.065 (2)
O (6)	-0.203 (1)	0.794 (1)	0.0367 (7)	0.088 (3)
C (9)	-0.427 (2)	0.614 (2)	0.854 (1)	0.089 (5)
C (10)	-0.154 (3)	0.907 (3)	-0.036 (2)	0.128 (7)
C (11)	-0.314 (2)	0.562 (2)	0.938 (1)	0.104 (6)
C (12)	-0.301 (4)	1.036 (4)	-0.075 (2)	0.22 (1)

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Pt	0.0271 (3)	0.0334 (3)	0.0366 (3)	-0.0076 (2)	-0.0029 (2)	-0.0130 (2)
Cl (1)	0.050 (2)	0.048 (2)	0.062 (2)	-0.008 (2)	0.001 (2)	-0.029 (2)
Cl (2)	0.045 (2)	0.053 (2)	0.048 (2)	-0.009 (1)	-0.014 (1)	-0.021 (2)

Der Temperaturfaktor ist gegeben durch den Ausdruck: $T = \exp[-2\eta^2 (U_{11}h^2a^{*2} + U_{22}k^2b^{*2} + U_{33}l^2c^{*2} + 2U_{23}klb^{*}c^{*} + 2U_{13}hla^{*}c^{*} + 2U_{12}hka^{*}b^{*})]$.

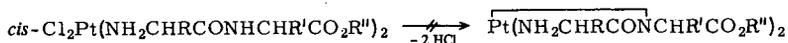
Tab. 5. Bindungsabstände in 2a

Pt-C1 (1)	229.6 (4)	Pt-C1 (2)	231.5 (3)
Pt-N (1)	204 (1)	Pt-N (2)	204 (1)
N (1)-C (1)	149 (1)	N (2)-C (2)	148 (1)
C (1)-C (3)	150 (1)	C (2)-C (4)	149 (2)
C (3)-O (1)	124 (2)	C (4)-O (2)	123 (1)
C (3)-N (3)	131 (1)	C (4)-N (4)	133 (1)
N (3)-C (5)	146 (1)	N (4)-C (6)	144 (2)
C (5)-C (7)	149 (2)	C (6)-C (8)	147 (2)
C (7)-O (3)	120 (1)	C (8)-O (4)	121 (2)
C (7)-O (5)	129 (2)	C (8)-O (6)	133 (2)
O (5)-C (9)	147 (2)	O (6)-C (10)	150 (3)
C (9)-C (11)	150 (3)	C (10)-C (12)	135 (3)

Tab. 6. Bindungswinkel in 2a

C1 (1)-Pt-C1 (2)	91.6 (1)	C1 (1)-Pt-N (2)	88.9 (3)
N (1)-Pt-N (2)	91.4 (4)	N (1)-Pt-C1 (2)	88.1 (3)
Pt-N (1)-C (1)	113.3 (8)	Pt-N (2)-C (2)	116.7 (8)
N (1)-C (1)-C (3)	109.6 (8)	N (2)-C (2)-C (4)	112.0 (9)
C (1)-C (3)-O (1)	120.6 (9)	C (2)-C (4)-O (2)	121.7 (8)
O (1)-C (3)-N (3)	121.1 (9)	O (2)-C (4)-N (4)	122 (1)
C (1)-C (3)-N (3)	118 (1)	C (2)-C (4)-N (4)	116 (1)
C (3)-N (3)-C (5)	120 (1)	C (4)-N (4)-C (6)	122 (1)
N (3)-C (5)-C (7)	114 (1)	N (4)-C (6)-C (8)	114 (1)
C (5)-C (7)-O (3)	122 (1)	C (6)-C (8)-O (4)	129 (1)
C (5)-C (7)-O (5)	115 (1)	C (6)-C (8)-O (6)	110 (1)
O (3)-C (7)-O (5)	123 (1)	O (4)-C (8)-O (6)	121 (1)
C (7)-O (5)-C (9)	117 (1)	C (8)-O (6)-C (10)	119 (2)
O (5)-C (9)-C (11)	109 (1)	O (6)-C (10)-C (12)	107 (2)

Es ergibt sich die Frage, warum einzählige N(Amino)-koordinierte Dipeptidkomplexe stabil sind und warum hier nicht spontan wie bei Kupfer(II)-, Nickel(II)- und Palladium(II)-Dipeptidkomplexen²⁰⁾ Deprotonierung an der Peptid-NH-Bindung unter Bildung von Chelat-Komplexen erfolgt:



Der Chelatkomplex *trans*-Pt(NH₂CH₂CONCH₂CO₂)₂ wurde nach langem Erhitzen von *trans*-Cl₂Pt(GlyGlyOH)₂ im alkalischen Medium in geringer Ausbeute erhalten²¹⁾. Sehr leichte Deprotonierung der Peptidbindung erfolgt bei der Bildung eines Dipeptid-verbrückten Komplexes²²⁾ sowie von Pt(Gly(-H⁺)MetOH)Cl mit „kondensierten“ Chelat-5- und -6-Ringen²³⁾.

Über Struktur-Wirkungs-Untersuchungen zur Antitumor-Aktivität der beschriebenen Verbindungen wird an anderer Stelle berichtet²⁴⁾.

Der *Wilhelm-Sander-Stiftung* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Förderung unserer Arbeiten. W. B. dankt Herrn Prof. Dr. H. Nöth, Herrn Dr. A. T. Christensen, Fa. Syntex Analytical Instruments, Herrn Dr. U. Nagel und Herrn M. Steimann für die Unterstützung bei der Röntgenstrukturanalyse. Herrn Dipl.-Chem. G. Urban danken wir für die Aufnahme von NMR-Spektren und Fräulein C. Zimmermann für experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Analysenwerte, Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte und Ausbeuten sind in Tab. 7 aufgeführt. Es wurde nicht versucht, die Ausbeuten zu optimieren. – Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte: Mel-Temp-Apparat der Firma Laboratory Devices, nicht korrigiert. – IR-Spektren: Perkin-Elmer IR-Doppelstrahlphotometer 325. – NMR-Spektren: Bruker WP 200 und Varian FT 80 A.

Methode A: Peptidsynthese am Komplex: Die Komplexe *cis*-Cl₂Pt(Gly-L-SerOEt)₂ (**2d**) und *cis*-Cl₂Pt(GlyGlyGlyOEt)₂ (**3a**) wurden ausgehend von *cis*-Cl₂Pt(NH₂CH₂CO₂H)₂ über den *p*-Nitrophenylester-Komplex nach bekannter Methode^{5b,7)} dargestellt. Man erhält blaßgelbe Pulver in 25–30proz. Ausb.

Methode B: Direkte Synthese

Beispiel: cis-Dichlorobis(glycin-ethylester)platin(II) (1a): Man löst 1.04 g (2.5 mmol) K₂PtCl₄ und 0.70 g (5.0 mmol) Glycin-ethylester-hydrochlorid in 4 ml Wasser. Innerhalb von 2–3 h tropft man eine Lösung von 0.28 g (5.0 mmol) KOH in 2 ml Wasser zu. Nach 1 d Rühren sammelt man den gelbgrünen Niederschlag auf einer Fritte, wäscht mit einigen ml Wasser und 10 ml Ether und trocknet i. Hochvak. Ausb. 0.87 g (74%).

Bemerkungen zur Darstellung der übrigen Komplexe: Sollte sich das α -Aminosäureester- bzw. Dipeptidester-hydrochlorid schlecht lösen, erwärmt man leicht vor dem Zutropfen der Kalilauge bis zur klaren Lösung. Fällt das Produkt als zäher Niederschlag an, so wird das Wasser i. Hochvak. abgezogen. Nach Verrühren des Rückstandes mit CH₂Cl₂ frittet man ab. Die klare Lösung wird i. Hochvak. zur Trockne eingengt, der Rückstand mit Ether verrührt, bis er pulverig wird, dann abgefrittet und i. Hochvak. getrocknet. Nach Methode B wurden die Verbindungen **1a–c**, **1e**, **2a–c**, **2e–g** dargestellt, wobei K₂PtCl₄ und das α -Aminosäureester- bzw. Dipeptidester-hydrochlorid im Molverhältnis 1:2 eingesetzt wurden.

Methode C: Bromo- und Iodokomplexe

Beispiel: cis-Dibromobis(glycylglycin-ethylester)platin(II) (4a) und cis-Diodobis(glycylglycin-ethylester)platin(II) (4b): Man löst 1.04 g (2.5 mmol) K₂PtCl₄ und 0.98 g (5.0 mmol) Glycylglycin-ethylester-hydrochlorid in 4 ml Wasser. Nach Zugabe von 15.0 mmol KBr bzw. KI rührt man die bräunliche Lösung 30 min unter Lichtausschluß. Dann tropft man 0.28 g (5.0 mmol) KOH in 2 ml Wasser innerhalb von 2–3 h zu. Die Weiterverarbeitung erfolgt wie unter B.

Der Bromokomplex **4a** fällt als gelbes, der Iodokomplex **4b** als ockergelbes Pulver an, beide mit 71% Ausb. Analog wurden **4e**, **g** und **h** hergestellt.

Methode D: Synthese der Chloro- aus den Iodokomplexen

Beispiel: cis-Dichlorobis(glycyl-L-phenylalanin-ethylester)platin(II) (2h): Man versetzt 0.95 g (1.0 mmol) *cis*-I₂Pt(Gly-L-PheOEt)₂ (**4g**) mit einer Lösung von 0.32 g (1.9 mmol) Silbernitrat in 15 ml Wasser und rührt 1 d unter Lichtausschluß. Dann wird der braune Niederschlag abgefrittet und mit einigen ml Wasser gewaschen. Zur klaren blaßgrünen Lösung gibt man 0.88 g (15.0 mmol) NaCl und rührt kräftig. Nach wenigen min bildet sich ein blaßgelber Niederschlag, der nach 3 h abgefrittet, mit je 2 ml Wasser und Ether gewaschen und i. Hochvak. getrocknet wird. Ausb. 0.58 g (80%). Ebenso wurden **3b** und **c** gewonnen.

Tab. 7. Analytische Daten der dargestellten Komplexe 1-4

Verbindung	Farbe	Schmp. (°C)	Summenformel (Molmasse)	C	H	N	Me- thode	Ausb. (%)
<i>cis</i> -PtCl ₂ (GlyOEt) ₂	gelb- grün	184-185	C ₈ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₄ Pt (472.3)	Ber. 20.34 Gef. 20.63	3.85 3.93	5.93 5.95	B	74
<i>cis</i> -PtCl ₂ (GlyO-nBu) ₂	blau- grün	155	C ₁₂ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₄ Pt (528.4)	Ber. 27.28 Gef. 26.55	4.97 4.76	5.30 5.17	B	77
<i>cis</i> -PtCl ₂ (GlyO-tBu) ₂	blau- grün	148-152a)	C ₁₂ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₄ Pt (528.4)	Ber. 27.28 Gef. 27.36	4.97 5.14	5.30 5.17	B	60
<i>cis</i> -PtCl ₂ (AlaOEt) ₂	gelb- grün	123-131	C ₁₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₄ Pt (500.3)	Ber. 24.00 Gef. 24.16	4.44 4.33	5.60 5.83	F	51
<i>cis</i> -PtCl ₂ (LeuOEt) ₂	gelb- grün	132-139	C ₁₆ H ₃₄ Cl ₂ N ₂ O ₄ Pt (584.5)	Ber. 32.88 Gef. 32.91	5.88 5.53	4.79 4.71	B	66
<i>cis</i> -PtCl ₂ (cLeuOEt) ₂	gelb- grün	154-157	C ₁₆ H ₃₀ Cl ₂ N ₂ O ₄ Pt (580.5)	Ber. 33.10 Gef. 32.75	5.22 5.35	4.83 4.79	F	62
<i>cis</i> -PtCl ₂ (GlyGlyOEt) ₂	gelb- grün	166-168a)	C ₁₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₆ Pt (586.3)	Ber. 24.58 Gef. 24.23	4.13 4.06	9.56 9.35	B	85
<i>cis</i> -PtCl ₂ (GlyGlyO-nBu) ₂	blau- grün	181-182a)	C ₁₆ H ₃₂ Cl ₂ N ₄ O ₆ Pt (642.5)	Ber. 29.91 Gef. 29.99	5.03 5.13	8.72 8.69	B	37
<i>cis</i> -PtCl ₂ (GlyGlyO-tBu) ₂	blau- grün	103-107	C ₁₆ H ₃₂ Cl ₂ N ₄ O ₆ Pt (642.5)	Ber. 29.91 Gef. 28.05	5.03 4.93	8.72 8.45	B	25
<i>cis</i> -PtCl ₂ (GlySerOEt) ₂	blau- gelb	141-142a)	C ₁₄ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₈ Pt (644.4)	Ber. 26.09 Gef. 25.86	4.07 4.12	8.70 8.64	A	30
<i>cis</i> -PtCl ₂ (GlyLeuOEt) ₂	blau- gelb	99-102a)	C ₂₀ H ₄₀ Cl ₂ N ₄ O ₆ Pt (698.6)	Ber. 34.39 Gef. 34.54	5.77 5.89	8.02 8.06	B	85
<i>cis</i> -PtCl ₂ (LeuGlyOEt) ₂	blau- gelb	135-139a)	C ₂₀ H ₄₀ Cl ₂ N ₄ O ₆ Pt (698.6)	Ber. 34.39 Gef. 33.36	5.77 5.82	8.02 8.04	B	85
<i>cis</i> -PtCl ₂ (Gly-cLeuOEt) ₂	blau- gelb	159-163	C ₂₀ H ₃₆ Cl ₂ N ₄ O ₆ Pt (694.6)	Ber. 34.58 Gef. 34.89	5.23 5.23	8.07 8.03	B	70
<i>cis</i> -PtCl ₂ (GlyPheOEt) ₂	blau- gelb	140-142a)	C ₂₂ H ₃₆ Cl ₂ N ₄ O ₆ Pt (766.6)	Ber. 40.73 Gef. 40.61	4.73 4.56	7.31 7.02	D	80

Tab. 7 (Fortsetzung)

Verbindung	Farbe	Schmp. (°C)	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H N	Me- thode	Ausb. (%)
<i>cis</i> -PtCl ₂ (GlyGlyOEt) ₂ (3a)	blau- gelb	188 – 189a)	C ₁₉ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O ₈ Pt (700.5)	Ber. 27.43 4.32 12.00 Gef. 27.15 4.50 11.75	A	30
<i>cis</i> -PtCl ₂ (AlaAlaOMe) ₂ (3b)	blau- gelb	197 – 201 a)	C ₂₀ H ₃₈ Cl ₂ N ₆ O ₈ Pt (736.6)	Ber. 31.75 5.06 11.11 Gef. 31.15 5.50 10.58	D	80
<i>cis</i> -PtCl ₂ (LeuGlyOEt) ₂ (3c)	blau- gelb	140 – 142a)	C ₂₄ H ₄₆ Cl ₂ N ₆ O ₈ Pt (812.7)	Ber. 35.47 5.71 10.34 Gef. 35.00 5.41 10.13	D	45
<i>cis</i> -PtBr ₂ (GlyGlyOEt) ₂ (4a)	gelb	190 – 201 a)	C ₁₂ H ₂₄ Br ₂ N ₄ O ₆ Pt (675.3)	Ber. 21.34 3.59 8.30 Gef. 21.29 3.91 8.00	C	71
<i>cis</i> -PtI ₂ (GlyGlyOEt) ₂ (4b)	ocker- gelb	202 – 205 a)	C ₁₂ H ₂₄ I ₂ N ₄ O ₆ Pt (769.3)	Ber. 18.73 3.15 7.28 Gef. 18.73 3.24 7.21	C	71
Pt(Ox)(GlyGlyOEt) ₂ (4c)	farb- los	182 – 186a)	C ₁₄ H ₂₄ N ₄ O ₁₀ Pt (603.5)	Ber. 27.86 4.02 9.29 Gef. 27.99 4.16 9.11	E	64
Pt(Mal)(GlyGlyOEt) ₂ (4d)	farb- los	210 – 221 a)	C ₁₅ H ₂₆ N ₄ O ₁₀ Pt (617.5)	Ber. 29.17 4.25 9.07 Gef. 29.43 4.33 8.98	E	41
<i>cis</i> -PtI ₂ (Gly-cLeuOEt) ₂ (4e)	ocker- gelb	b)	C ₂₀ H ₃₆ I ₂ N ₄ O ₆ Pt (877.5)	Ber. 27.37 4.14 6.39 Gef. 27.30 4.10 6.30	C	75
Pt(Mal)(Gly-cLeuOEt) ₂ (4f)	farb- los	90 – 93	C ₂₃ H ₃₈ N ₄ O ₁₀ Pt (725.7)	Ber. 38.06 5.29 7.72 Gef. 37.81 6.16 7.65	E	70
<i>cis</i> -PtI ₂ (GlyPheOEt) ₂ (4g)	ocker- gelb	b)	C ₂₆ H ₃₆ I ₂ N ₄ O ₆ Pt (949.6)	Ber. 32.88 3.82 5.90 Gef. 33.39 3.86 6.18	C	85
<i>cis</i> -PtI ₂ (AlaAlaOMe) ₂ (4h)	ocker- gelb	b)	C ₂₀ H ₃₈ I ₂ N ₆ O ₈ Pt (939.5)	Ber. 25.57 4.08 8.95 Gef. 24.51 4.14 8.35	C	70

a) Unter Zersetzung. – b) Wurde nicht bestimmt.

Methode E: Oxalato- und Malonatokomplexe

Beispiel: cis-Bis(glycylglycin-ethylester)oxalatoplatin(II) (4c) und cis-Bis(glycylglycin-ethylester)malonatoplatin(II) (4d): Zu 0.77 g (1.0 mmol) *cis*-I₂Pt(GlyGlyOEt)₂ (**4b**) gibt man eine Lösung von 1.0 mmol Oxalsäure-dihydrat bzw. Malonsäure in 10 ml Wasser und schließlich 0.28 g (1.0 mmol) Silbercarbonat. Man rührt 1 d unter Lichtausschluß, erwärmt dann 15 min auf dem Wasserbad und filtriert heiß. Beim langsamen Abkühlen des Filtrats bilden sich farblose Kristalle. Diese werden abgefrittet, zweimal mit 5 ml Ether gewaschen und i. Hochvak. getrocknet. Der Malonatokomplex **4d** läßt sich aus Ethanol umkristallisieren. Man erhält dann farblose, glänzende Blättchen. Ausb. **4c**: 0.39 g (64%); **4d**: 0.25 g (41%). Analog wurde **4f** synthetisiert.

cis-Bis(cycloleucinato)platin(II): Man versetzt 1.04 g (2.5 mmol) K₂PtCl₄ und 1.29 g (10.0 mmol) Cycloleucin mit einer Lösung von 0.56 g (10.0 mmol) KOH in 15 ml Wasser und erwärmt bis zum Verschwinden der Rotfärbung. Der Niederschlag ist durch geringe Mengen an elementarem Pt grau gefärbt. Man frittet ab, verrührt mit 5 ml Wasser und frittet erneut ab. Dies wird noch einmal wiederholt, so daß das Pt in Form einer kolloidalen Lösung ausgewaschen wird. Das nahezu farblose Produkt wird schließlich mit 5 ml Ether gewaschen und i. Hochvak. getrocknet. Ausb. 0.61 g (54%), Zers. 210–215 °C. – IR (KBr): 3218, 3115 (νNH), 1632 (νCO), 1595, 1576 cm⁻¹ (δNH₂).

C₁₂H₂₀N₂O₄Pt (451.4) Ber. C 31.93 H 4.47 N 6.21 Gef. C 31.64 H 4.47 N 6.18

Methode F: α -Aminosäureester-Komplexe nach Wallin¹³⁾

Beispiel: cis-Dichlorobis(cycloleucin-ethylester)platin(II) (1f): Man suspendiert 0.90 g (2.0 mmol) *cis*-Bis(cycloleucinato)platin(II) in 50 ml Ethanol und erwärmt zum Sieden. Dann leitet man langsam ca. 1 h trockenes HCl durch die Suspension, bis man eine gelbgrüne, schwach trübe Lösung erhält. Man erwärmt noch 30 min und filtriert heiß. Beim langsamen Abkühlen des Filtrats kristallisieren gelbgrüne Nadeln aus. Diese werden auf einer Fritte gesammelt, zweimal mit 10 ml Ether gewaschen und i. Hochvak. getrocknet. Ausb. 0.72 g (62%). Ebenso wurde **1d** gewonnen.

- 1) XXI. Mitteilung über Metallkomplexe mit biologisch wichtigen Liganden; XX. Mitteil.: *W. Petri, J. Meder, M. Girth-Weller, K. Bartel, V. Bejenke, G. Huttner und W. Beck*, Chem. Ber. **115**, 846 (1982).
- 2) *B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Trosko und V. H. Mansour*, Nature (London) **222**, 385 (1969).
- 3) Vgl. z. B. *cis*-Platin – Current Status and New Developments, ed. *A. W. Prestayko, S. T. Crooke und S. K. Carter*, Academic Press, New York 1980; Metal Ions in Biological Systems, ed. *H. Sigel*, Vol. 11, M. Dekker, New York 1980.
- 4) *M. Peyrone*, Ann. Chem. Pharm. **51**, 1 (1844).
- 5) ^{5a)} *B. Purucker und W. Beck*, Z. Naturforsch., Teil B **27**, 1140 (1972). – ^{5b)} *W. Beck, B. Purucker und E. Strissel*, Chem. Ber. **106**, 1781 (1973). – ^{5c)} *B. Purucker und W. Beck*, Chem. Ber. **107**, 3476 (1974). *W. Beck* in Transition Metal Chemistry, ed. *A. Müller und E. Diemann*, Verlag Chemie, Weinheim, 1981, S. 307–335.
- 6) Vgl. z. B. *H. Busch*, An Introduction to the Biochemistry of the Cancer Cell, Academic Press, New York 1962.
- 7) *W. Beck, B. Purucker, M. Girth, H. Schönenberger, H. Seidenberger und G. Ruckdeschel*, Z. Naturforsch., Teil B **31**, 832 (1976).
- 8) *R. Zeisler, F. Lux, H. Seidenberger, H. Schönenberger und W. Beck*, Nuclear Activation Techniques in the Life Sciences 1978, Int. Atomic Energy Agency Vienna 1979, IAEA-SM-227/27, 467 [Chem. Abstr. **92**, 104038 (1980)].
- 9) *M. F. Mogilevkina, E. P. Sidorik, E. V. Gruntenko, O. A. Sidorik, L. M. Korchevaya, L. F. Maliseva und V. P. Nikolov*, Onkologiya **14**, 40 (1979) [Chem. Abstr. **93**, 142672 (1980)].
- 10) Vgl. z. B. *L. M. Volshtein und I. O. Volodina*, Russ. J. Inorg. Chem. **5**, 949 (1960); *L. M. Volshtein*, Koord. Khim. **1**, 595 (1975) (russ.) [Chem. Abstr. **83**, 107416f (1975)].

- 11) *M. Castillo Martos, E. Ramirez Carrasco und F. Gonzalez Vilchez*, *An. Quim.* **75**, 468 (1979).
- 12) Vgl. z. B. *K. P. Beaumont und C. A. McAuliffe*, *Inorg. Chim. Acta* **8**, 105 (1974).
- 13) *G. Wallin*, *Öfvers. Akad. Stockholm* **49**, 21 (1892).
- 14) *N. S. Kurnakov*, *J. Prakt. Chem.* **50**, 480 (1894).
- 15) ^{15a)} *M. P. Springer und C. Curran*, *Inorg. Chem.* **2**, 1270 (1963). – ^{15b)} *S. Mylonas, A. Valavanidis, V. Voukouvalidis und M. Polyssiou*, *Inorg. Chim. Acta* **55**, 125 (1981). – ^{15c)} *K. Inagaki, Y. Kidani, K. Suzuki und T. Tashiro*, *Chem. Pharm. Bull.* **28**, 2286 (1980).
- 16) ^{16a)} *L. E. Erickson, J. W. McDonald, J. K. Howie und R. P. Clow*, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6371 (1968). – ^{16b)} *L. E. Erickson, J. E. Sarneski und C. N. Reilley*, *Inorg. Chem.* **17**, 1701 (1978).
- 17) *G. H. W. Milburn und M. R. Truter*, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1609.
- 18) *H. C. Freeman und M. L. Golomb*, *Acta Crystallogr., Sect. B* **25**, 1203 (1969); *H. C. Freeman*, *Adv. Protein Chem.* **22**, 256 (1967).
- 19) *M. Parthasarathy*, *Acta Crystallogr., Sect. B* **25**, 509 (1969).
- 20) *H. C. Freeman* in: *G. L. Eichhorn*, *Inorganic Biochemistry*, Elsevier, Amsterdam 1973.
- 21) *M. F. Mogilevkina, V. I. Bessonov und I. M. Cheremisina*, *Russ. J. Inorg. Chem.* **18**, 1396 (1973).
- 22) *L. E. Nance und H. G. Frye*, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **38**, 637 (1976).
- 23) *H. C. Freeman und M. L. Golomb*, *J. Chem. Soc. D* **1970**, 1523.
- 24) *H. Seidenberger, G. Kranzfelder, B. Wappes, H. Schönenberger, W. Beck und M. Girnth-Weller*, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **314**, 955 (1981); *H. Seidenberger, B. Wappes, H. Schönenberger, W. Beck, M. Girnth-Weller und G. Ruckdeschel*, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, im Druck; *H. Seidenberger, H. Schönenberger, W. Beck, M. Girnth-Weller, F. Lux und R. Zeisler*, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, im Druck.

[383/81]