

**COMPLEXATION D'IMINOPYRIDINES PAR LE SEL DE ZEISE:
 VOIE D'ACCES A DES CONJUGUES ESTRADIOL-*cis*-DICHLORO PLATINE.
 ETUDE STRUCTURALE DU COMPLEXE
cis-PtCl₂[C₅H₄NCH₂N=C(CH₃)C₆H₄OH],H₂O**

PHILIPPE POINTEAU, HENRI PATIN *

*Laboratoire de Chimie Organique, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes,
 35000 Rennes Beaulieu (France)*

ABDELHAMID MOUSSER et JEAN-YVES LE MAROUILLE*

*Laboratoire de Chimie du Solide et Inorganique Moléculaire, LA CNRS No. 254, Université de Rennes,
 35042 Rennes Cedex (France)*

(Reçu le 20 février 1986)

Summary

In order to synthesize penta- and hexagonal platinum(II) metallocycles, bidentate ligands such as iminopyridines (L) have been prepared and characterized. The (2-pyridyl)CH=NR¹ and (2-pyridyl)CH₂N=CR¹R² ligands react with Zeise's salt to afford directly the pentagonal chelates PtCl₂L. Their structure and the *cis*-stereochemistry were shown by the usual spectroscopic methods and for *cis*-PtCl₂[C₅H₄NCH₂N=C(CH₃)C₆H₄OH],H₂O by an X-ray diffraction study. On the other hand, the (2-pyridyl)(CH₂)₂N=CR¹R² ligands do not afford the expected hexagonal metallocycles; instead, after complexation at the nitrogen atom of the imine they give rise to the (2-pyridyl)ethylamine complex formed after hydrolysis of the coordinated ligands. Complexes *trans*-[ethylene][(2-pyridyl)(CH₂)₂N=CR¹R²]-PtCl₂ represent when R¹ is estradiol a model for "cytotoxic with delayed activity".

Résumé

Afin de synthétiser des métallocycles penta- ou hexagonaux du platine(II), des ligands bidentates iminopyridines (L) ont été préparés et caractérisés. Les ligands du type (pyridyl-2)CH=NR¹ et (pyridyl-2)CH₂N=CR¹R² réagissent directement avec le sel de Zeise pour donner les chélatés pentagonaux de formule PtCl₂L. Leurs structures et la stéréochimie *cis* sont démontrées par leurs caractéristiques spectroscopiques et grâce à une étude réalisée par diffraction des rayons X. Par contre les

* Associé au CNRS, Groupe de Recherche de Physicochimie Structurale UA No. 704.

ligands (pyridyl-2)(CH₂)₂N=CR¹R² ne conduisent pas aux métallocycles à six chaînons attendus mais au complexe de la (pyridyl-2) éthylamine résultant de l'hydrolyse du ligand, coordiné dans un premier temps par l'azote de l'imine. Les complexes *trans*-[éthylène][(pyridyl-2)(CH₂)₂N=CR¹R²]PtCl₂ constituent, lorsque R¹ est l'estradiol, un modèle "d'estrogène toxique à effet retard".

Introduction

La découverte des propriétés anticancéreuses des dérivés du platine [1] a initié de nouvelles recherches pour préparer et tester l'activité d'un grand nombre de nouveaux composés, permettant ainsi de définir les critères essentiels à leur efficacité thérapeutique [2-5]. Ainsi, la stéréochimie *cis* des ligands anioniques autour du platine est une condition impérative pour l'expression de la cytotoxicité et par conséquent de l'activité antitumorale de ces composés de coordination dont l'ADN constitue la cible [5,6].

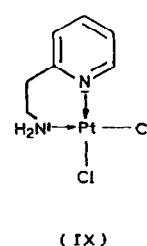
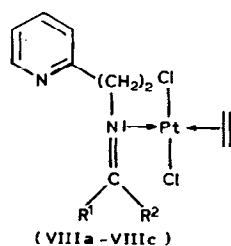
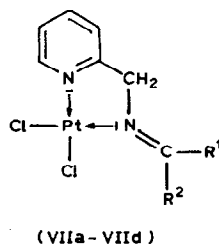
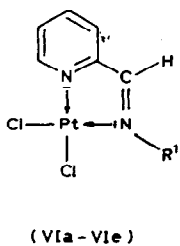
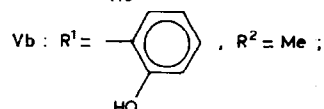
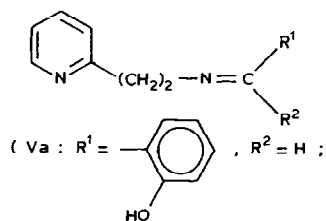
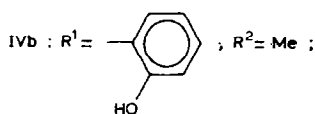
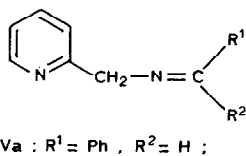
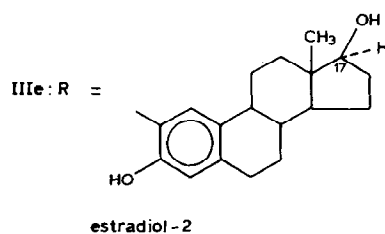
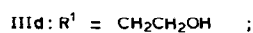
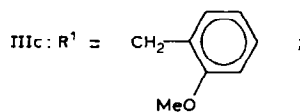
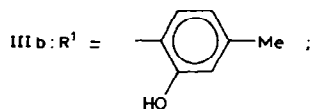
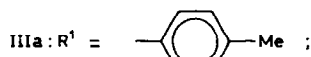
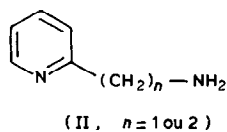
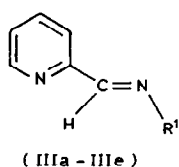
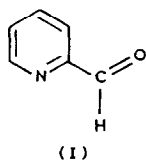
Le travail décrit dans ce mémoire s'inscrit dans un axe de recherche pluridisciplinaire dont la finalité est d'améliorer la sélectivité des drogues utilisées en chimiothérapie anticancéreuse. La stratégie retenue consiste à greffer un cytotoxique sur une hormone qui jouera le rôle de vecteur [7]. Ce type d'association peut prétendre à une sélectivité thérapeutique vis à vis de toute manifestation cancéreuse affectant les organes sous la dépendance de l'hormone à condition qu'ils contiennent suffisamment de récepteurs hormonaux dont le rôle est de concentrer électivement les molécules d'hormone dans les cellules cibles. L'estradiol a été choisi pour cette étude en raison de son implication au niveau des tumeurs hormono dépendantes et de l'existence de nombreux travaux concernant les relations structure-affinité de ses dérivés avec son récepteur cytoplasmique. Par exemple divers cytotoxiques ont été greffés sur l'estradiol [7] le plus souvent en se servant des fonctions existantes (OH en 3 et 17β) ce qui entraîne une perte de reconnaissance totale de l'hormone par son récepteur.

Nos travaux antérieurs [8,9] ont permis de montrer la faisabilité du projet consistant à greffer le cytotoxique dichloroplatine sur l'estradiol en préservant les deux hydroxyles. De plus, la mesure des affinités de liaison des hormones modifiées montre que le greffage en position 2 ou 4 permet de conserver une bonne affinité du conjugué estradiol-platine vis à vis de son récepteur. Cependant, nous constatons que les chemins réactionnels choisis, synthèse de dimères platiniques à pont chloré puis coupure des dimères par des amines, ne permettent pas de contrôler parfaitement la stéréochimie *cis*. C'est pourquoi nous avons mis au point une voie d'accès à des nouveaux complexes du platine dont la stéréochimie *cis*, imposée par la nature du ligand est prouvée grâce à une détermination de structure par diffraction des rayons X.

Résultats et discussion

La nécessité de préparer des conjugués estradiol-dichloroplatine de stéréochimie *cis* nous a conduits, compte-tenu de nos résultats précédents [8,9] à envisager la synthèse de ligands bidentés susceptibles de former de métallocycles à cinq ou six chaînons. Les modifications fonctionnelles de l'estrone, compatibles avec notre

approche, étaient de préparer des diamines via des bases de Schiff accessibles soit par condensation de l'aldéhyde I sur des aminoestradiols (NH_2 en 2, 4, 6α ou 17β), soit par réaction d'une fonction carbonyle (acétyl-2, oxo-6 estradiol, estrone) avec l'amine II.



La préparation des ligands et des complexes du platine a été mise au point en utilisant des modèles. Divers aminophénols, l'acétyl-2 phénol et l'aldéhyde salicylique ont été condensés sur I et II pour conduire aux imines III, IV et V. Le succès de la complexation directe du sel de Zeise par les imines III et IV avec formation des complexes du platine(II) de configuration *cis* permet d'éviter une étape de synthèse supplémentaire d'hydrogénation de la double liaison $>C=N$. Quelques ligands contenant le stéroïde ($R^1 =$ estradiol) ont été préparés; ils conduisent aux conjugués hormone-platine recherchés VIe, VIIc et VIId. Les imines V, par contre, présentent un comportement différent; en effet on obtient les complexes VIII: éthylène-PtCl₂ monocoordinés par l'azote de la fonction imine. Les complexes VIII sont lentement hydrolysés à température ambiante avec libération du dérivé carbonylé et formation du complexe IX.

Etude structurale du complexe VIIb

Le ligand IVb, obtenu par condensation de l'*ortho*-hydroxyacétophénone sur la (pyridyl-2)méthylamine, réagit en solution dans l'acétone avec le sel de Zeise en donnant, après traitement convenable, une poudre de couleur jaune dont les caractéristiques analytiques et spectroscopiques montrent que l'imine IVb est complexée avec PtCl₂. Le complexe VIIb de formule brute C₁₄H₁₄Cl₂O₂Pt mis en solution dans l'éthanol, donne, après évaporation lente du solvant, des cristaux convenables pour une étude structurale par diffraction des rayons X. Le diagramme ORTEP est reproduit sur la Fig. 1; on note la présence d'une molécule d'eau d'hydratation localisée dans le cristal à proximité de l'hydroxyle phénolique. L'étude structurale permet d'établir deux résultats fondamentaux: (i) la configuration autour du métal correspond bien à la structure *cis* recherchée et (ii) la coordination de l'imine s'effectue par le doublet de l'azote. Les principales distances interatomiques et les angles de liaisons sont rassemblés dans les Tableaux 1 et 2. Dans le plan défini par Pt, Cl(1), Cl(2), N(1) et N(2), on relève des valeurs identiques pour les liaisons platine-chlore et platine-azote avec une orthogonalité parfaite de l'angle Cl(1)-Pt-Cl(2). Par contre la tension dans le métallocycle se concrétise par la déformation des autres angles particulièrement sensible pour N(1)-Pt-N(2) qui vaut moins de 80°. Le plan contenant le métal fait un angle dièdre de 22° avec le plan du noyau aromatique de la pyridine; il en résulte pour chaque atome d'hydrogène du méthylène C(9) un environnement différent qui les rend non équivalents en RMN ¹H (vide infra). La coordination de l'imine par le doublet de l'atome N(1) apparaît clairement, sans participation de la double liaison carbone-azote de l'imine. Les contraintes géométriques imposées par la formation du métallocycle à cinq chaînons se manifestent surtout au niveau de la valeur de l'angle C(9)-N(1)-Pt qui vaut seulement 107° alors que l'angle C(9)-N(1)-C(7) respecte parfaitement la valeur attendue pour un système hybridé *sp*². La participation de la fonction imine dans la complexation se situe apparemment au plan électronique. En effet la longueur de la liaison C(7)-N(1) avec une valeur de 1.28 Å est nettement plus courte qu'une double liaison $>C=N$ aromatique (par exemple C(14)-N(2) vaut 1.34 Å) dans laquelle l'azote est lui aussi coordonné au platine. Une distance interatomique voisine de 1.28 Å est également trouvée dans des complexes mono ou bi-dentés de ligands di-imines conjuguées tels que RN=CHCH=NR coordinés au platine [10,11]. On peut également faire remarquer, dans les complexes monodentés, la coordination préférentielle de la fonction imine par rapport à des

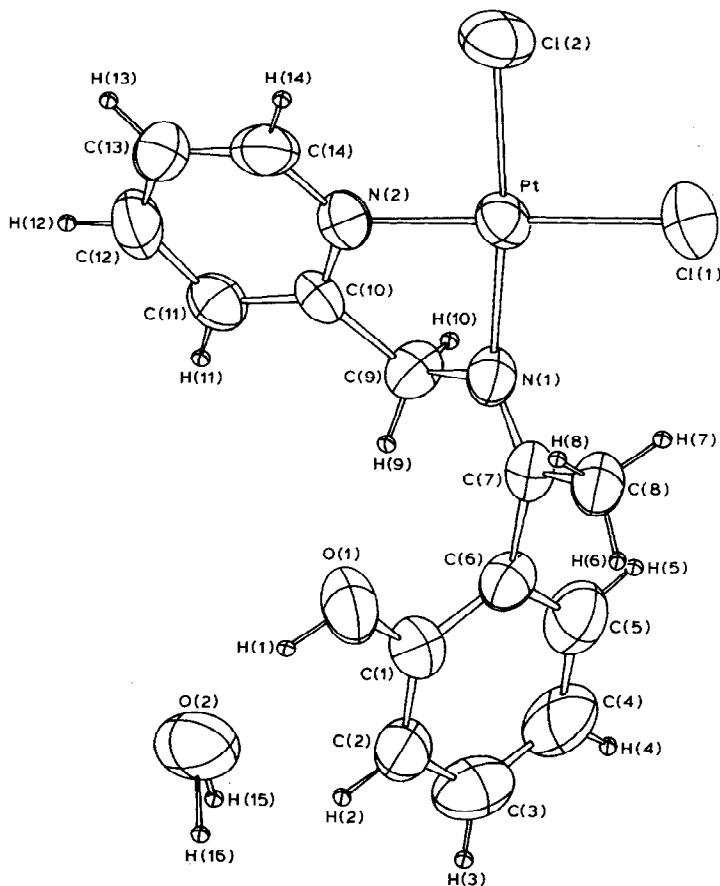


Fig. 1. Structure moléculaire du complexe VIib.

fonctions amines tertiaires ($R = t\text{-Bu}$ versus $R = \text{NMe}_2$). Cette bonne aptitude à la coordination des fonctions imines et la stabilité des complexes ainsi formés pourrait être la conséquence d'un effet π -retour métal-ligand grâce aux orbitales antiliantes de la double liaison.

TABEAU 1

PRINCIPALES LONGUEURS DE LIAISON (Å) DANS VIib

Atom 1	Atom 2	Distance	Atom 1	Atom 2	Distance
Pt	Cl(1)	2.303(1)	C(2)	C(3)	1.341(8)
Pt	Cl(2)	2.301(1)	C(3)	C(4)	1.362(9)
Pt	N(1)	2.018(4)	C(4)	C(5)	1.370(8)
Pt	N(2)	2.015(4)	C(5)	C(6)	1.379(7)
O(1)	C(1)	1.352(5)	C(6)	C(7)	1.507(6)
N(1)	C(7)	1.277(6)	C(7)	C(8)	1.497(6)
N(1)	C(9)	1.479(5)	C(9)	C(10)	1.502(6)
N(2)	C(10)	1.339(6)	C(10)	C(11)	1.357(6)
N(2)	C(14)	1.347(6)	C(11)	C(12)	1.394(7)
C(1)	C(2)	1.364(7)	C(12)	C(13)	1.339(7)
C(1)	C(6)	1.397(7)	C(13)	C(14)	1.358(7)

TABLEAU 2
PRINCIPAUX ANGLES DE LIAISON (°) DANS VIIB

Cl(1)-Pt-Cl(2)	89.2(1)	C(3)-C(4)-C(5)	121.(1)
Cl(1)-Pt-N(1)	97.8(2)	C(4)-C(5)-C(6)	120.(1)
Cl(1)-Pt-N(2)	173.5(2)	C(1)-C(6)-C(5)	119.(1)
Cl(2)-Pt-N(1)	172.9(2)	C(1)-C(6)-C(7)	120.5(9)
Cl(2)-Pt-N(2)	93.2(3)	C(5)-C(6)-C(7)	121.(1)
N(1)-Pt-N(2)	79.8(3)	N(1)-C(7)-C(6)	123.0(9)
Pt-N(1)-C(7)	132.2(8)	N(1)-C(7)-C(8)	123.(1)
Pt-N(1)-C(9)	107.2(6)	C(6)-C(7)-C(8)	114.0(9)
C(7)-N(1)-C(9)	120.3(9)	N(1)-C(9)-C(10)	108.2(8)
Pt-N(2)-C(10)	114.7(7)	N(2)-C(10)-C(9)	114.1(9)
Pt-N(2)-C(14)	126.5(7)	N(2)-C(10)-C(11)	122.(1)
C(10)-N(1)-C(14)	119.(1)	C(9)-C(10)-C(11)	124.0(9)
O(1)-C(1)-C(2)	125.(1)	C(10)-C(11)-C(12)	118.(1)
O(1)-C(1)-C(6)	116.1(9)	C(11)-C(12)-C(13)	119.(1)
C(2)-C(1)-C(6)	119.(1)	C(12)-C(13)-C(14)	120.(1)
C(1)-C(2)-C(3)	121.(1)	N(2)-C(14)-C(13)	121.(1)
C(2)-C(3)-C(4)	120.(1)		

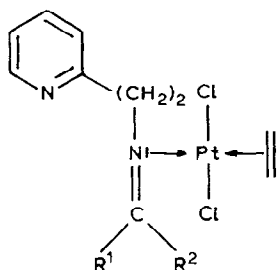
Synthèse et caractérisation des complexes VI et VII

Les ligands III et IV réagissent à l'abri de la lumière avec un équivalent de sel de Zeise, en solution dans l'acétone et à température ambiante, pour donner rapidement un précipité de KCl (ligand IV) ou un solide comprenant à la fois KCl et le complexe formé (ligand III). Après purification les rendements en complexes VI et VII sont excellents. Quelques complexes peuvent être caractérisés par spectrométrie de masse mais le plus souvent l'ion moléculaire n'est pas observé. Les spectres IR enregistrés dans KBr et CsBr montrent un abaissement de la fréquence $\nu(\text{C}=\text{N})$ par rapport au ligand et autour de 320 cm^{-1} une bande large pour les vibreurs Pt-Cl. La stéréochimie *cis* ne peut être attribuée à l'aide des spectres IR à cause de la dissymétrie de nos ligands. La RMN ^1H grâce aux couplages $^{195}\text{Pt}-\text{H}$ (3J et 4J) permet une caractérisation complète des complexes préparés. En particulier le proton *ortho* et les protons *méta* et *para* de la pyridine sont facilement identifiés; les protons en α de la fonction imine sont déplacés vers les champs faibles par rapport à ceux du ligand. Pour les complexes VII le méthylène inclus dans le métallocycle présente toujours le couplage avec le platine mais selon la nature de R^1 on observe un triplet ou un multiplet et pour le complexe VIIb la non-équivalence magnétique de ces deux protons couplés avec le métal se traduit par un système ABX ($J(\text{H}_a\text{H}_b)$ 17.6 Hz, $J(^{195}\text{Pt}-\text{H}_a)$ 41.2 Hz et $J(^{195}\text{Pt}-\text{H}_b)$ 19 Hz). Les protons du radical R^2 sont couplés: $^4J(^{195}\text{Pt}-\text{H})$ 11 Hz ($\text{R}^2 = \text{Me}$) et $^3J(^{195}\text{Pt}-\text{H})$ 96 Hz ($\text{R}^2 = \text{H}$). Pour les complexes VI on trouve toujours vers les champs faibles le triplet caractéristique de l'atome d'hydrogène du métallocycle ($^3J(^{195}\text{Pt}-\text{H})$ 100 Hz). L'examen des spectres de RMN ^1H prouve donc la double coordination des atomes d'azote du cycle et de la fonction imine; les métallocycles ainsi formés possèdent la configuration *cis* par comparaison avec les données spectroscopiques de VIIb.

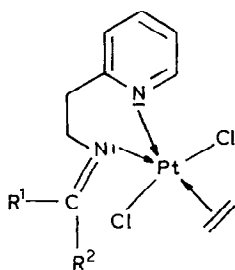
Complexation des ligands V; structure et évolution des complexes VIII

Après quelques minutes de réaction entre les ligands V et le sel de Zeise on observe la formation quantitative d'un précipité de KCl. L'élimination du solvant

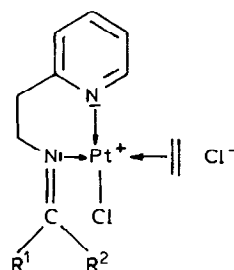
fournit les complexes VIII dont les spectres de RMN ^1H montrent encore la présence d'une molécule d'éthylène coordonnée au métal. Trois formulations peuvent rendre compte de l'allure des spectres (VIII, X et XI).



(VIII)



(X)



(XI)

La structure XI a souvent été proposée comme intermédiaire réactionnel dans la substitution de ligands bidentés (NN) sur le sel de Zeise [12]; la bonne solubilité de nos complexes dans CHCl_3 n'est pas compatible avec une telle structure ionique. Plus récemment des complexes pentacoordinés à 18 électrons analogues à X ont été isolés et caractérisés [11]. Dans les complexes X les protons de l'éthylène résonnent vers 3.4 ppm avec une valeur de $^2J(^{195}\text{Pt}-\text{H})$ 70 Hz. Pour nos complexes la résonance de protons éthyléniques se situe vers 4.8 ppm ($^2J(^{195}\text{Pt}-\text{H})$ 60 Hz); ces valeurs sont caractéristiques de complexes plan-carrés de stéréochimie *trans*. Les caractéristiques physiques et physicochimiques des complexes dérivant de V sont en meilleur accord avec la formule VIII. La coordination au platine de l'azote de la fonction imine est proposée en comparant les valeurs des déplacements chimiques des protons en α de la fonction imine et en α de l'hétérocycle, dans les complexes VIII et les ligands V; d'autre part le couplage avec le platine absent sur la pyridine est visible sur les protons du méthylène en α de la fonction imine.

Les complexes VIII sont stables à l'état solide; cependant nous remarquons leur transformation lente et complète en solution dans le chloroforme. Les complexes VIIIa, VIIIb et VIIIc conduisent tout au même composé IX dont le spectre de RMN ^1H indique la coordination des deux atomes d'azote, la disparition des signaux relatifs à R^1 et R^2 et aux protons éthyléniques et l'apparition d'un triplet à 5.60 ppm caractéristique d'une fonction amine coordonnée.

Le comportement des ligands V précurseurs potentiels de métallocycles à six chaînons diffère totalement de celui des ligands III et IV qui conduisent aux cycles pentagonaux recherchés car le plus grand degré de liberté dans V ne favorise pas la chélation du platine. L'influence de l'éloignement des deux sites de coordination a été étudiée par exemple avec une série de diamines [13]. Il est constaté que la formation d'un métallocycle à cinq chaînons est privilégiée en dépit des contraintes géométriques imposées à la molécule par la faible valeur de l'angle N-Pt-N. Parallèlement, l'expulsion de l'éthylène dans les complexes intermédiaires pentacoordinés est d'autant plus facile que le métallocycle obtenu est petit. Ces observations cadrent bien avec nos résultats; la formation d'un métallocycle à six chaînons n'est pas possible à partir de VIII probablement à cause de la géométrie du complexe et de l'éloignement de l'azote de la pyridine. Par contre, après le changement d'hybridation de l'azote qui résulte de l'hydrolyse de l'imine on se trouve placé dans des conditions où la chélation se fait aisément et probablement

via un intermédiaire pentacoordonné [13] pour conduire au complexe dont la configuration *cis* est imposée par la géométrie du ligand.

La mise en évidence des propriétés originales des ligands V ouvre de nouvelles perspectives pour la synthèse d'estrogènes toxiques "à effet retard". La greffe de l'entité $(C_2H_4)PtCl_2$ sur un stéroïde convenable permettrait de profiter de la sélectivité grâce au concours du récepteur; dans la cellule-cible l'hydrolyse libère un complexe de configuration *cis* qui peut s'accumuler jusqu'à atteindre la dose toxique pour la cellule tandis que l'hormone-vecteur suit la voie métabolique normale. Les recherches sont actuellement poursuivies dans ce sens.

Partie expérimentale

Les points de fusion sont déterminés à l'aide d'un microscope à platine chauffante; la notation $F(^{\circ}C) > 250$ signifie que les complexes se décomposent lentement au-dessus de cette température. Les spectres de RMN 1H sont obtenus à l'aide d'un appareil Bruker WP 80 DS du Centre de Mesures Physiques de l'Ouest. Les spectres IR sont enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer 225 à partir de pastilles réalisées dans CsBr (5 à 10 mg de produit pour 200 mg). Les spectres de masse sont obtenus avec un appareil Varian MAT 311. Les microanalyses sont effectuées par le CNRS-Vernaison et des résultats satisfaisants sont obtenus pour tous les composés nouveaux ($\pm 0.4\%$ pour les éléments C, H, N, Cl). Les chromatographies sont effectuées avec des plaques de gel de silice Merck 60 GF 254. Les ligands I, IIa et IIb, les aminophénols et les amines non stéroïdiques sont des produits commerciaux distillés ou recristallisés avant l'emploi. L'acétyl-2 estradiol et son acétate en 17β sont préparés selon Zhao [14]. L' amino-2 estradiol est obtenu selon Hamacher [15].

Préparation des imines III, IV et V

Dans un ballon de 100 ml on mélange 5×10^{-3} mole de composé carbonylé et 5×10^{-3} mole d'amine avec 5 g de tamis moléculaire 4 Å [16]. Si l'un des réactifs est un solide on réalise une solution dans le minimum de méthanol anhydre. La réaction est exothermique; après 30 minutes d'agitation on ajoute du chloroforme ou du méthanol et on filtre le tamis. La solution est concentrée puis chromatographiée en éluant par des mélanges éther éthylique-méthanol (9/1). Les produits obtenus après distillation du solvant, sont purs en CCM et utilisés sans purification après vérification de leurs caractéristiques spectroscopiques.

IIIa ($R^1 = Me-4$, C_6H_4); $F(^{\circ}C)$: 65, litt. 59 [17]; 97%; $R_f = 0.85$; RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.26 (s, 3H), 7.13 (s, 4H), 7.3–8.5 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J 5 Hz); IR (KBr) $\nu(C=N)$: 1630 cm^{-1} .

IIIb ($R^1 = OH-2$, $Me-4$, C_6H_3); $F(^{\circ}C)$: 105, 95%, $R_f = 0.72$; RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.26 (s, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.98 (système AB, 2H, J 8 Hz), 7.3–8.2 (m, 3H), 8.63 (d, 1H, J 5 Hz), 8.76 (s, 1H); IR (KBr) $\nu(C=N)$: 1630; $\nu(OH)$: 3450 cm^{-1} .

IIIc ($R^1 = MeO-2$, $C_6H_4CH_2$); huile; 91%; $R_f = 0.74$; RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.80 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 6.8–7.1 (m, 4H); 7.3–8.2 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J 5 Hz); IR (KBr) $\nu(C=N)$: 1645 cm^{-1} .

IIId ($R^1 = CH_2CH_2OH$); huile; 96%; $R_f = 0.30$; RMN 1H (CD_3COCD_3) δ (ppm): 3.87 (s, 4H), 4.13 (s, 1H), 7.2–8.1 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J 5 Hz); IR (KBr) $\nu(C=N)$: 1650, $\nu(OH)$: $3300\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$.

IIIe ($R^1 = \text{estradiol-2}$): F($^{\circ}\text{C}$): 218–220 (décomp.); 83%; $R_f = 0.61$; RMN ^1H (CD_3COCD_3) δ (ppm): 0.81 (s, 3H), 1.3–2.6 (m, 15H), 3.62 (t, 1H, J 6.5 Hz), 6.67 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.4 (d, 1H, J 7.7 Hz), 8.7 (d, 1H, J 5 Hz), 8.83 (s, 1H); IR (KBr) $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1615, $\nu(\text{OH})$: 3305 et 3480 cm^{-1} .

IVa ($R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $R^2 = \text{H}$); huile; 93%; R_f : 0.4 (*syn*), 0.61 (*anti*); RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 4.90 (s, 2H), 6.4–8.0 (m, 8H), 8.40 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, J 5 Hz); IR (KBr) $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1630 cm^{-1} .

IVb ($R^1 = \text{OH-2}$, C_6H_4 ; $R^2 = \text{CH}_3$); huile; 81%; R_f : 0.41 (*syn*), 0.69 (*anti*); RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2.23 (s, 3H), 4.76 (s, 2H); 6.4–7.9 (m, 8H), 8.53 (d, 1H, J 5 Hz); IR (KBr) $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1615 cm^{-1} .

IVc ($R^1 = \text{estradiol-2}$; $R^2 = \text{CH}_3$); F($^{\circ}\text{C}$): 117–120; 80%; R_f : 0.3 (*syn*), 0.53 (*anti*); RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0.76 (s, 3H), 1.1–3.1 (m, 15H), 2.41 (s, 3H), 3.76 (t, 1H, J 7.5 Hz), 4.92 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.1–7.9 (m, 3H), 8.60 (d, 1H, J 5 Hz); IR (KBr) $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1620, $\nu(\text{OH})$: 3200–3500 cm^{-1} .

IVd ($R^1 = \text{estradiol-2 acétate-17}\beta$; $R^2 = \text{CH}_3$); F($^{\circ}\text{C}$): 164–166; 78%; R_f : 0.7; RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0.83 (s, 3H), 1.0–2.8 (m, 15H), 2.0 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.60 (t, 1H, J 7.5 Hz), 4.82 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.0–7.7 (m, 3H), 8.45 (d, 1H, J 5 Hz); IR (KBr) $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1620, $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1730, $\nu(\text{OH})$: 3400–3700 cm^{-1} ; \bar{M}^+ pour $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$, trouvé 446.256 calc. 446.255.

Va ($R^1 = \text{OH-2}$, C_6H_4 ; $R^2 = \text{H}$); F($^{\circ}\text{C}$): 48–50; 95%; R_f : 0.8; RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 3.16 (t, 2H, J 7 Hz), 4.02 (t, 2H, J 7 Hz), 6.7–7.3 (m, 8H), 8.27 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, J 4.8 Hz); IR (KBr) $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1625 cm^{-1} .

Vb ($R^1 = \text{OH-2}$, C_6H_4 ; $R^2 = \text{CH}_3$); huile; 97%; R_f : 0.56; RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2.06 (s, 3H), 3.06 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3.83 (t, 2H, J 7 Hz), 6.4–7.6 (m, 8H), 8.45 (d, 1H, J 5 Hz); IR (KBr) $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1615 cm^{-1} .

Vc ($R^1 = \text{estradiol-2 acétate-17}\beta$; $R^2 = \text{CH}_3$); F($^{\circ}\text{C}$): 184–185; 88%; R_f : 0.72; RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0.83 (s, 3H), 1.0–2.8 (m, 15H), 2.06 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.16 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3.96 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4.71 (t, 1H, J 7.5 Hz), 6.63 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.0–7.8 (m, 3H), 8.56 (d, 1H, J 5 Hz); IR (KBr) $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1620, $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1730, $\nu(\text{OH})$: 3240 cm^{-1} .

Préparation des complexes VI

Dans un ballon on dissout 0.5×10^{-3} mole (184 mg) de sel de Zeise [18] dans 10 ml d'acétone et on ajoute une quantité stoechiométrique de ligand III également dissout dans le minimum d'acétone. Le mélange est agité à température ambiante et sous N_2 pendant une heure. Le précipité formé contient les complexes VI et KCl. Ce dernier est éliminé en dissolvant le complexe dans le DMSO et en le reprécipitant de sa solution par le chloroforme. Les complexes VI très polaires ne sont pas élués sur gel de silice par le mélange éther éthylique/méthanol (3/1). En IR (pastilles de CsBr) ils montrent une bande large et intense vers 320 cm^{-1} et deux épaulements dans les régions 270–290 et 360–370 cm^{-1} .

VIa ($R^1 = \text{Me-4}$, C_6H_4 ; F($^{\circ}\text{C}$) > 250; 91% (poudre orange); RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 2.38 (s, 3H), 7.33 (4H, satellites $^4J(^{195}\text{Pt-H})$ 17.8 Hz), 7.9–8.5 (m, 3H), 9.29 (1H, avec $^3J(^{195}\text{Pt-H})$ 93.4 Hz), 9.48 (1H, avec $^3J_{ortho-m\grave{e}ta}$ 5.5 Hz et $^3J(^{195}\text{Pt-H})$ 37.4 Hz); IR (KBr) $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1620 cm^{-1} ; \bar{M}^+ pour $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{194}\text{Pt}$: trouvé 461.997, calc. 461,997 et \bar{M}^+ pour $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}_2^{194}\text{Pt}$: trouvé 460.00, calc. 460.00.

Vib ($R^1 = \text{OH-2}$, Me-4, C_6H_3); F($^{\circ}\text{C}$) > 250; 82% (poudre marron-clair); RMN

^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.28 (s, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.90 (2H, J 7.7 Hz), 7.9–8.5 (m, 3H), 9.26 (1H, avec $^3J(^{195}\text{Pt-H})$ 97.5 Hz), 9.49 (1H, $^3J_{ortho-m\grave{e}ta}$ 5.5 Hz, $^3J(^{195}\text{Pt-H})$ 39.6 Hz), 10.05 (s, OH); IR (KBr) $\nu(\text{C=N})$: 1605 et $\nu(\text{OH})$: 3300, 3600 cm^{-1} ; $[\text{M} - \text{HCl}]^+$ pour $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}^{194}\text{Pt}$: trouvé 440.019, calc. 440.018.

Vic ($\text{R}^1 = \text{MeO-2}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$); $\text{F}(\text{°C}) > 250$; ce complexe insoluble dans le DMSO contient du KCl; IR (KBr) $\nu(\text{C=N})$: 1615 cm^{-1} ; $[\text{M} - \text{HCl}]^+$ pour $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}^{194}\text{Pt}$: trouvé 454.028, calc. 454.034.

Vid ($\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); $\text{F}(\text{°C}) > 250$; 91% (poudre orange); RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.7–4.3 (m, 4H), 5.06 (t, OH, J 5.5 Hz), 7.8–8.4 (m, 3H), 9.05 (1H avec $^3J(^{195}\text{Pt-H})$ 99.7 Hz), 9.39 (1H avec $^3J_{ortho-m\grave{e}ta}$ 5.1 Hz et $^3J(^{195}\text{Pt-H})$ 38.5 Hz); IR (KBr) $\nu(\text{C=N})$: 1620, $\nu(\text{OH})$: 3420 cm^{-1} .

Vie ($\text{R}^1 = \text{estradiol-2}$); $\text{F}(\text{°C}) > 250$; 80% (poudre gris-vert); RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.79 (s, 3H), 1.26–2.3 (m, 15H), 3.69 (t, 1H, J 7.2 Hz), 6.71 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.90–8.5 (m, 3H), 9.29 (1 H avec $^3J(^{195}\text{Pt-H})$ 93.1 Hz), 9.72 (1H, $^3J_{ortho-m\grave{e}ta}$ 5.5 Hz et $^3J(^{195}\text{Pt-H})$ 36.6 Hz); IR (KBr) $\nu(\text{C=N})$: 1605 cm^{-1} , $\nu(\text{OH})$: 3300–3500 cm^{-1} .

Préparation des complexes VII

Comme pour les complexes VI; on observe la précipitation de KCl; les complexes restent en solution, sauf VIIa qui précipite et qui est traité comme les complexes VI. Dans les autres cas, le solvant est éliminé et le résidu solide est redissous dans le minimum d'acétone auquel on ajoute du pentane jusqu'à précipitation totale des complexes VII.

VIIa ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^2 = \text{H}$); $\text{F}(\text{°C}) > 250$; 85% (poudre jaune); RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.2–5.4 (m, 2H), 7.4–8.2 (m, 7H), 8.98 (1H, $^3J(^{195}\text{Pt-H})$ 96 Hz), 9.1 (1H, $^3J_{ortho-m\grave{e}ta}$ 5.9 Hz, $^3J(^{195}\text{Pt-H})$ 38 Hz); IR (KBr) $\nu(\text{C=N})$: 1625 cm^{-1} .

VIIb ($\text{R}^1 = \text{OH-2}$, C_6H_4 ; $\text{R}^2 = \text{Me}$); $\text{F}(\text{°C}) > 250$; 83% (poudre jaune); RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2.84 (3H, $^4J(^{195}\text{Pt-H})$ 11 Hz), 5.21 (m, 2H, ABX, $^2J(\text{H}_a-\text{H}_b)$ 17.2 Hz, $^3J(^{195}\text{Pt-H}_a)$ 41.2 Hz, $^3J(^{195}\text{Pt-H}_b)$ 19 Hz), 6.86–7.84 (m, 8H), 9.15 (1H, $^3J_{ortho-m\grave{e}ta}$ 5 Hz, $^3J(^{195}\text{Pt-H})$ 42.7 Hz); $[\text{M} - \text{HCl}]^+$ pour $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}^{35}\text{Cl}^{194}\text{Pt}$: trouvé 454.034, calc. tr. 454.034.

VIIc ($\text{R}^1 = \text{estradiol-2}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$); $\text{F}(\text{°C}) > 250$; 63% (poudre jaune); RMN ^1H (CD_3COCD_3) δ (ppm): 0.78 (s, 3H), 1.2–2.4 (m, 15H), 2.79 (3H, $^4J(^{195}\text{Pt-H})$ 11 Hz), 3.66 (t, 1H, J 7.5 Hz), 5.11 (2H, $^3J(^{195}\text{Pt-H})$ 24.9 Hz), 6.77 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.4–7.8 (m, 2H), 8.13 (1H, $^4J_{m\grave{e}ta-m\grave{e}ta}$ 1.5 Hz, $^4J(^{195}\text{Pt-H})$ 15.4 Hz), 8.91 (OH), 9.18 (1H, $^3J_{ortho-m\grave{e}ta}$ 5.5 Hz, $^3J(^{195}\text{Pt-H})$ 40 Hz); IR (KBr) $\nu(\text{C=N})$: 1615, $\nu(\text{OH})$: 3200–3600 cm^{-1} .

VIIId ($\text{R}^1 = \text{estradiol-2}$, acétate-17 β et $\text{R}^2 = \text{Me}$); $\text{F}(\text{°C}) > 250$; 70% (poudre jaune); RMN ^1H (CD_3COCD_3) δ (ppm): 0.85 (s, 3H), 1.3–2.3 (m, 15H), 1.99 (s, 3H), 2.78 (3H, $^4J(^{195}\text{Pt-H})$ 11 Hz), 4.66 (t, 1H, J 7.5 Hz), 5.09 (2H, $^3J(^{195}\text{Pt-H})$ 23.8 Hz), 6.78 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.4–7.6 (m, 2H), 8.12 (1H, $^4J_{m\grave{e}ta-m\grave{e}ta}$ 1.5 Hz, $^4J(^{195}\text{Pt-H})$ 14.7 Hz), 9.18 (1H, $^3J_{ortho-m\grave{e}ta}$ 5.5 Hz, $^3J(^{195}\text{Pt-H})$ 41 Hz); IR (KBr) $\nu(\text{C=N})$: 1615, $\nu(\text{OH})$: 3450 cm^{-1} .

Préparation des complexes VIII

Le mode opératoire est identique à ce qui est décrit pour les complexes VI; on observe la précipitation de KCl qui est filtré. Le solvant est éliminé et la poudre jaune soluble dans CHCl_3 est reprécipitée par addition de pentane. Lorsque 0.1 g de

complexe VIIIa, b ou c en solution dans CHCl_3 sont agités à température ambiante, on constate, après une semaine la production quantitative du complexe IX provenant de l'hydrolyse de l'imine. Le complexe IX est filtré et purifié en ajoutant du chloroforme à sa solution dans le DMSO. Les R_f des complexes VIII sont mesurés en éluant par le mélange éther éthylique/méthanol (9/1). Les traces d'eau nécessaires proviennent du solvant et/ou de l'eau associée aux complexes bruts VIII remis en réaction.

VIIIa ($R^1 = \text{OH-2}$, C_6H_4 et $R^2 = \text{H}$); $R_f = 0.96$; $F(^{\circ}\text{C})$: 150; 90% (poudre jaune); RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 3.91 (2H), 4.36 (2H), 4.90 (4H, $^2J(^{195}\text{Pt-H})$ 58 Hz), 6.70–7.8 (m, 8H), 8.36 (s, 1H), 8.76 ($^3J_{\text{ortho-méto}}$ 5 Hz); IR (KBr) $\nu(\text{C=N})$: 1610 cm^{-1} .

VIIIb ($R^1 = \text{OH-2}$, C_6H_4 et $R^2 = \text{Me}$); R_f : 0.87; $F(^{\circ}\text{C})$: 167; 95% (poudre jaune); RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.96 (t, 2H, J 10 Hz), 4.36 (t, 2H, J 10 Hz), 4.87 (4H, $^2J(^{195}\text{Pt-H})$ 60 Hz), 6.6–7.8 (m, 8H), 8.7 (1H, $^3J_{\text{ortho-méto}}$ 5 Hz); IR (KBr) $\nu(\text{C=N})$: 1615 cm^{-1} .

VIIIc ($R^1 = \text{estradiol-2}$, acétate-17 β et $R^2 = \text{Me}$); R_f : 0.91; $F(^{\circ}\text{C})$: 228; 85% (poudre jaune); RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0.8 (s, 3H), 1.2–2.4 (m, 15H), 2.01 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.98 (2H), 4.38 (2H), 4.63 (t, 1H, J 7.5 Hz), 4.84 (4H, $^2J(^{195}\text{Pt-H})$ 60 Hz), 6.66 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.45–7.8 (m, 3H), 8.69 (1H, $^3J_{\text{ortho-méto}}$ 5 Hz); IR (KBr) $\nu(\text{C=N})$: 1622 cm^{-1} .

XI: $F(^{\circ}\text{C}) > 250$ (poudre blanche); RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 2.39 (m, 2H, $J(\text{H-H})$ 7.5 Hz et $^3J(^{195}\text{Pt-H})$ 14 Hz), 3.09 (m, 2H, $J(\text{H-H})$ 7.5 Hz et $^4J(^{195}\text{Pt-H})$ 5.5 Hz), 5.59 (NH_2 , $^2J(^{195}\text{Pt-H})$ 71 Hz), 6.7–7.65 (m, 2H), 8.02 (1H, $^4J_{\text{méto-méto}}$ 1.5 Hz, $^4J(^{195}\text{Pt-H})$ 15.4 Hz), 9.10 (1H, $^3J_{\text{ortho-méto}}$ 5.2 Hz et $^3J(^{195}\text{Pt-H})$ 45 Hz); IR (KBr): 3260, 3190 cm^{-1} .

Collection des données RX et affinement de la structure de VIIb

Des cristaux convenables de VIIb ont été obtenus à partir d'une solution dans l'éthanol à 95% en laissant le solvant s'évaporer lentement à température de la pièce et dans l'obscurité. Le complexe obtenu correspond à $\text{PtCl}_2\text{N}_2\text{O}_1\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{H}_2\text{O}$; $M = 510.29$; cristaux orthorhombiques; groupe d'espace $Pbca$ avec 8 molécules par maille: a 13.104(2); b 19.913(3); c 12.426(1) Å; V 3242.3 Å³; d_{calc} . 2.091 g cm^{-3} ; d_{obs} . 2.073 g cm^{-3} . Les paramètres de maille ont été affinés par moindres carrés en utilisant 25 réflexions réparties de façon homogène dans l'espace réciproque, centrées à l'aide d'un diffractomètre automatique Nonius CAD4 à la longueur d'onde Mo-K_α (λ 0.70926 Å). Un cristal de dimensions 0.10 × 0.15 × 0.20 mm a servi à la mesure de 3233 réflexions non indépendantes. Les conditions d'enregistrement sont les suivantes: balayage $\omega/2\theta$, angle de balayage $(1 + 0.35 \text{tg}\theta)^\circ$ pour une ouverture de compteur de $(2 + 0.50 \text{tg}\theta)$ mm. La mesure de 3 réflexions standard toutes les heures d'exposition n'indique aucune variation significative. La majorité des atomes a été déduite d'une carte de densité électronique calculée à partir du meilleur set du programme MULTAN. Plusieurs cycles d'affinement et de Fourier-différence ont permis de localiser les autres atomes de la molécule ainsi que l'atome d'oxygène de la molécule d'eau de cristallisation. L'affinement par la méthode des moindres carrés et matrice totale des paramètres de position et des facteurs d'agitation thermique anisotrope a conduit à un facteur $R = \sum \|F_0| - |F_c\| / \sum |F_0| = 0.038$ et $R_w = [\sum \omega \|F_0| - |F_c\|^2 / \sum \omega |F_0|^2]^{1/2} = 0.044$ avec un écart type d'une observation de poids unitaire (GOF) égal à 5.2 pour 1712 observables et 191 variables. Au

TABLEAU 3

POSITIONS ATOMIQUES ET FACTEURS D'AGITATION THERMIQUE ANISOTROPES DÉFINIS PAR $\Sigma_{ij}\beta_{ij}h_ih_j$. LES ÉCARTS TYPES ASSOCIÉS SONT DONNÉS ENTRE PARENTHÈSES

Atom	x	y	z	$B_{eq.} (\text{Å}^2)$
Pt	0.38279(3)	0.07529(2)	0.26950(3)	3.552(8)
Cl(1)	0.3457(2)	0.0601(2)	0.0899(2)	5.46(7)
Cl(2)	0.2505(2)	0.0042(2)	0.3125(3)	5.79(7)
O(1)	0.5505(6)	0.2943(4)	0.3326(6)	5.5(2)
O(2)	0.5492(9)	0.4115(4)	0.4420(9)	8.9(3)
N(1)	0.5039(6)	0.1368(5)	0.2511(6)	3.7(2)
N(2)	0.4299(6)	0.0827(4)	0.4235(7)	3.6(2)
C(1)	0.6288(7)	0.2823(6)	0.2645(8)	4.0(2)
C(2)	0.7151(8)	0.3204(6)	0.2582(9)	4.7(3)
C(3)	0.7891(9)	0.3065(7)	0.187(1)	5.9(3)
C(4)	0.7806(9)	0.2518(7)	0.122(1)	6.3(3)
C(5)	0.696(1)	0.2117(7)	0.126(1)	5.6(3)
C(6)	0.6163(7)	0.2283(6)	0.1940(8)	3.8(2)
C(7)	0.5183(8)	0.1888(5)	0.1929(8)	3.6(2)
C(8)	0.4387(8)	0.2165(6)	0.1188(8)	4.4(3)
C(9)	0.5812(7)	0.1164(5)	0.3314(8)	3.7(2)
C(10)	0.5273(7)	0.1017(5)	0.4354(8)	3.2(2)
C(11)	0.5725(8)	0.1045(5)	0.5335(9)	4.1(2)
C(12)	0.5156(9)	0.0860(6)	0.6236(9)	5.1(3)
C(13)	0.4169(9)	0.0703(5)	0.6116(9)	4.3(2)
C(14)	0.3743(7)	0.0692(5)	0.512(1)	4.6(3)

dernier cycle d'affinement aucun paramètre ne variait de plus de 0.02 fois l'écart type correspondant et aucun pic significatif n'apparaissait sur les cartes de Fourier-différence. Tous les calculs ont été effectués sur un ordinateur PDP 11/60 avec la

TABLEAU 4

POSITIONS ATOMIQUES POUR LES ATOMES D'HYDROGÈNE; LE FACTEUR DE TEMPÉRATURE A ÉTÉ FIXÉ À 5 Å².

Atom	x	y	z	$B_{eq.} (\text{Å}^2)$
H(1)	0.5547	0.3304	0.3824	5.0
H(2)	0.7223	0.3579	0.3051	5.0
H(3)	0.8476	0.3345	0.1833	5.0
H(4)	0.8344	0.2413	0.0734	5.0
H(5)	0.6910	0.1726	0.0825	5.0
H(6)	0.4648	0.2550	0.0834	5.0
H(7)	0.4208	0.1834	0.0672	5.0
H(8)	0.3801	0.2285	0.1596	5.0
H(9)	0.6289	0.1518	0.3421	5.0
H(10)	0.6163	0.0774	0.3075	5.0
H(11)	0.6406	0.1192	0.5406	5.0
H(12)	0.5456	0.0854	0.6928	5.0
H(13)	0.3761	0.0599	0.6724	5.0
H(14)	0.3041	0.0587	0.5047	5.0
H(15)	0.6250	0.4160	0.4179	5.0
H(16)	0.5625	0.4648	0.4179	5.0

TABLEAU 5

EQUATIONS DES PLANS MOYENS ET DISTANCES DES ATOMES AU PLAN

(a) Equation du plan Pt, Cl(1), Cl(2), N(1), N(2):

$$0.6089 x - 0.7898 y - 0.0733 z - 1.6775 = 0$$

Distances des atomes au plan (Å)

Pt -0.053	Cl(1) 0.053	Cl(2) -0.029
N(1) -0.036	N(2) 0.065	

(b) Equation du plan N(2), C(10), C(12), C(13), C(14):

$$0.2688 x - 0.9584 y - 0.0962 z + 0.5967 = 0$$

Distances des atomes au plan (Å)

N(2) 0.026	C(10) -0.007	C(11) -0.018
C(12) 0.026	C(13) -0.008	C(14) -0.018
C(9)* 0.027		

(c) Equation du plan C(1), C(2), C(3), C(4), C(5), C(6):

$$-0.4310 x + 0.5808 y - 0.6906 z + 2.5387 = 0$$

Distances des atomes au plan (Å)

C(1) -0.017	C(2) -0.010	C(3) 0.021
C(4) -0.004	C(5) -0.024	C(6) 0.034
O(1)* -0.020		

Les atomes des plans (b) et (c) marqués * sont coplanaires aux atomes définissant les plans moyens.

(d) Angles dièdres entre les plans

a et b: 21.9°

a et c: 132.1°

b et c: 127.3°

bibliothèque de programme SDP [19]. Les listes de facteurs de structure observés et calculés peuvent être obtenues auprès des auteurs. Les facteurs d'agitation thermique et les coordonnées atomiques sont rassemblés dans les Tableaux 3 et 4 et les équations des plans moyens dans le Tableau 5. Les longueurs de liaisons et les principaux angles de liaison sont rassemblés dans les Tableaux 1 et 2. La Fig. 1 montre une vue de la molécule avec la numérotation des atomes.

References

- 1 B. Rosenberg, in T.G. Spiro (Ed.), *Nucleic Acid-metal Ion Interaction*, Wiley New York, 1980, p. 1.
- 2 M.J. Cleare et P.C. Hydes, *Antitumor properties of metal complexes*, in H. Sigel (Ed.), *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. II, Marcel Dekker, New York, 1980, p. 1.
- 3 S.J. Lippard, *Science* 218 (1982) 1075.
- 4 M.J. Cleare, in *Structure Activity Relationships of Antitumor Agents*, Martinus Nijhoff, La Haye, 1983, p. 59.
- 5 A.T.M. Marcellis et J. Reedijk, *Rec. Trav. Chim., Pays-Bas*, 102 (1983) 121.
- 6 J.J. Robert et M.F. Pera, in *ACS Symposium Series No. 209*: S.J. Lippard (Ed.), *Platinum, Gold and other Metal Therapeutic Agents: Chemistry and Biochemistry*, part I, 1983.
- 7 J. Raus, H. Martens et G. Leclercq (Eds.), *Cytotoxic Estrogens in Hormone Receptive Tumors*, Academic Press, London, 1980.
- 8 P. Pointeau, H. Patin, R. Rumin, Y. Letourneux, C. Chesné et C. Roussakis, *Eur. J. Med. Chem.*, 20 (1985) 327.
- 9 C. Chesné, G. Leclercq, P. Pointeau et H. Patin, *Eur. J. Med. Chem.*, sous presse.
- 10 H. van der Poel, G. van Koten et K. Vrieze, *Inorg. Chem.*, 19 (1980) 1145.
- 11 V.G. Albano, F. De Martin, A. De Renzi, G. Morelli et A. Saporito, *Inorg. Chem.*, 24 (1985) 2032.
- 12 U. Belluco, *Organometallic and Coordination Chemistry of Platinum*, Academic Press, London, 1974, p. 127.

- 13 L. Maresca, G. Natile et L. Cattalini, *J. Chem. Soc. Dalton*, (1979) 1140.
- 14 R. Xie, L. Deng, H. Gju, Y. Fan et H. Zhao, *Steroids*, 40 (1982) 389.
- 15 H. Hamacher, *Arzneim-Forsch./Drug Res.*, 29 (1979) 463.
- 16 R. Bonnet et T.R. Emerson, *J. Chem. Soc.*, (1965) 4508.
- 17 G.E. Matsubayashi, M. Okunata et T. Tanaka, *J. Organomet. Chem.*, 56 (1973) 215.
- 18 J. Chatt et M.L. Searle, *Inorg. Synth.*, 5 (1957) 210.
- 19 B.A. Frenz, 1978, M. Schenk et R. Olthof-Hazekamp (Eds.), *Computing in Crystallography*, Enraf-Nonius CAD4-SDP, A real-time system for concurrent X-ray data collection and crystal structure determination.