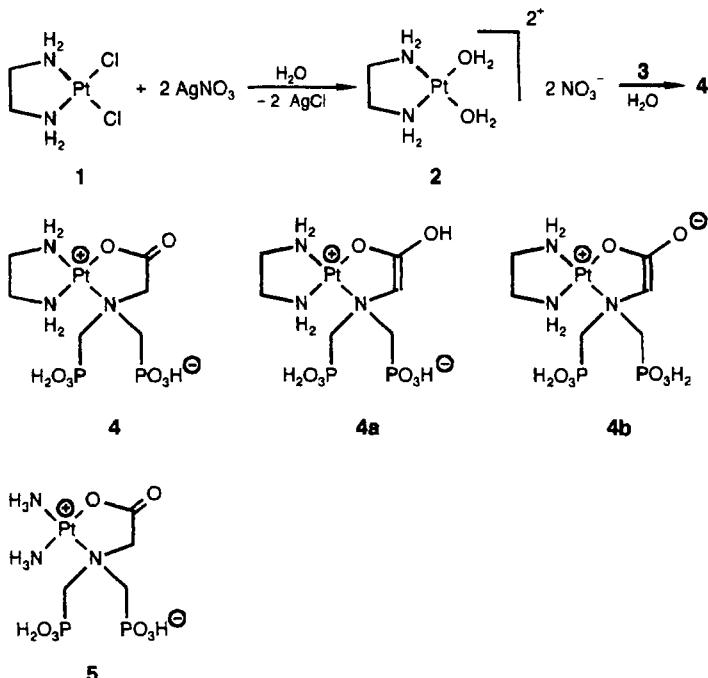


- beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [12] Übersichtsartikel: E. Weiss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1565; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1501; K. Gregory, P. von R. Schleyer, R. Snaith, *Adv. Inorg. Chem.* **1991**, *37*, 47; R. E. Mulvey, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 167.
- [13] N. P. Lorenzen, J. Kopf, F. Olbrich, U. Schümann, E. Weiss, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1481; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1441.
- [14] M. Geissler, J. Kopf, B. Schubert, E. Weiss, W. Neugebauer, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 569; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 587.
- [15] T. Clegg, K. W. Henderson, R. E. Mulvey, P. A. O'Neil, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 769.
- [16] P. G. Williard, G. B. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 462.
- [17] L. M. Jackman, M. M. Petrei, B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3451.
- [18] R. A. Alton, D. Barr, A. J. Edwards, M. A. Paver, P. R. Raithby, M. A. Renne, C. A. Russell, D. S. Wright, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1481.
- [19] L. A. Paquette, W. Bauer, M. R. Sivik, M. Bühl, M. Freigel, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8776; L. M. Jackman, E. F. Rakiewicz, *ibid.* **1991**, *113*, 1202; F. E. Romesberg, J. H. Gilchrist, A. T. Harrison, D. J. Fuller, D. B. Collum, *ibid.* **1991**, *113*, 5751; N. A. Petasis, K. A. Teets, *ibid.* **1992**, *114*, 10328; P. G. Williard, Q.-Y. Lui, *ibid.* **1993**, *115*, 3380.



Schema 1. Synthese von **4** sowie Enol- und Keto-Isomere der komplexierten α -Aminocarbonsäure und die möglichen Zwitterionen **4a** und **4b** des Enol-Isomers.

Erstmalige Isolierung des Enols einer Carbonsäure durch Komplexbildung an eine (Ethan-1,2-diamin)platin(II)-Einheit**

Markus Galanski, Bernhard Klaus Keppler* und Bernhard Nuber

Enol-Isomere einfacher Aldehyde und Ketone sind schon lange bekannt^[1], über die Enole anderer Carbonylverbindungen wie Carbonsäuren und Carbonsäureestern weiß man jedoch nur sehr wenig. Aufgrund der hohen thermodynamischen Instabilität bezüglich des Carbonsäure-Isomers gelang es bislang nicht, ein geminales Endiol oder dessen Metall-Derivat zu isolieren. Uns sind nur wenige Enole von Carbonsäuren in Lösung bekannt, und zwar die zwei sterisch gehinderten Derivate der enolisierten Essigsäure^[2], 2,2-Bis(pentamethylphenyl)ethan-1,1-diol und 2,2-Bis(mesityl)ethan-1,1-diol, das Enol der Mandelsäure^[3], Fulven-6,6-diol^[4], das Enol der α -Cyano- α -phenylsägsäure^[5] sowie Enole von Indencarbonsäuren^[6]. Die Synthese der geminalen Endiole erfolgte ausnahmslos durch Hydratisierung der entsprechenden Ketene. Dilithium- und Organo-magnesium-Derivate von 1,1-Endiolen sind bisher nur in Lösung als reaktive Zwischenstufen erzeugt und in situ weiter umgesetzt worden.

Mit der Synthese osteotroper (knochenaffiner) Analoga^[7] von *cis*-Diammincinnichloroplatin(II), Cisplatin^[8], eines der erfolgreichsten tumorhemmenden Medikamente bei der Behandlung maligner Tumoren, wurde neben Ethan-1,2-diamin-[*(bis*(phosphonatomethyl)amino)acetato(2-) - O^1, N^1]platin(II) **4** (Schema 1) das Enol-Tautomer **4a** erhalten (siehe Abb. 1)^[9]. Somit konnte erstmals ein geminales Endiol-Derivat einer Carbonsäure in Festsubstanz isoliert werden.

Die Synthese von **4** erfolgt ausgehend vom Dichlorokomplex **1** über die Aktivierung mit Silbernitrat zum Aquakomplex **2**, der anschließend in situ mit *N,N*-Bis(phosphonomethyl)

aminoessigsäure (BPMAA) **3** umgesetzt wird (Schema 1). Komplex **4** wird mit Aceton als weißer Feststoff gefällt. Beim Umkristallisieren aus Wasser (pH = 1) wurde der Lösung nach vier Wochen ein farbloser, klarer Kristall entnommen. Zusätzlich zur Kristallstrukturanalyse wurde von einem Bruchstück des Kristalls ein IR-Spektrum aufgenommen. Mit *cis*-Diammin-[*(bis*(phosphonatomethyl)amino)acetato(2-) - O^1, N^1]platin(II) **5** wurde vor einiger Zeit in unserer Arbeitsgruppe die Struktur des Keto-Isomers im Kristall erhalten^[7, 10] (siehe Abb. 2). Die Komplexbildung von **3** an die *cis*-Diam(m)inplatin(II)-Einheiten ermöglicht somit einen direkten Strukturvergleich beider Isomere des Keto-Enol-Gleichgewichts einer Carbonsäure.

Die Liganden umgeben die Platinzentren erwartungsgemäß quadratisch-planar mit einer Winkelsumme von 360.1° bei **4a**

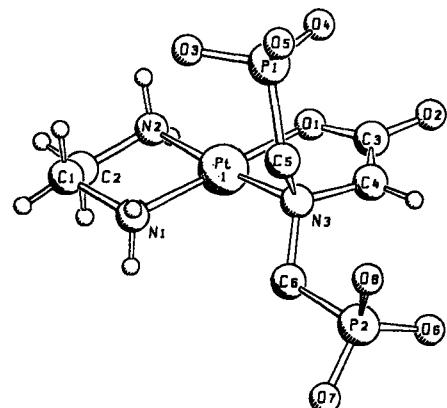


Abb. 1. Molekülstruktur von **4a** im Kristall. Ausgewählte Abstände [pm] und Winkel [°]: Pt1-N1 203.1(12), Pt1-N2 205.0(13), Pt1-N3 205.9(12), Pt1-O1 198.9(10), O1-C3 129.9(19), O2-C3 127.8(20), C3-C4 138.6(22), P1-O3 154.0(10), P1-O4 146.8(12), P1-O5 152.1(12), P2-O6 150.1(12), P2-O7 150.1(13), P2-O8 151.6(12); N1-Pt1-N2 84.0(5), N1-Pt1-N3 98.2(5), N2-Pt1-O1 93.7(5), N3-Pt1-O1 84.2(4), O3-P1-O4 114.4(6), O3-P1-O5 105.3(6), O4-P1-O5 113.3(6), O6-P2-O7 113.8(7), O6-P2-O8 110.5(6), O7-P2-O8 112.4(7); O1-C3-C4-N3 8.54, Pt1-O1-C3-C4 0.24.

[*] Doz. Dr. Dr. B. K. Keppler, Dipl.-Chem. M. Galanski, Dr. B. Nuber
Anorganisch-chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 270, D-69120 Heidelberg
Telefax: Int. + 6221/56-4955

[**] Diese Arbeit wurde von der Europäischen Gemeinschaft im Rahmen der HCM- und COST-Programme (COST Action D1, Project D1-92-002), der Deutschen Krebshilfe, Dr. Mildred-Scheel-Stiftung für Krebsforschung, Bonn, und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

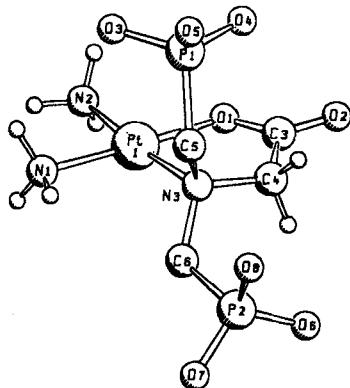


Abb. 2. Molekülstruktur von 5 im Kristall. Ausgewählte Abstände [pm] und Winkel [%]: Pt1-N1 205.4(7), Pt1-N2 204.3(8), Pt1-N3 208.0(7), Pt1-O1 201.5(5), O1-C3 129.9(10), O2-C3 121.5(10), C3-C4 150.1(13), P1-O3 155.1(6), P1-O4 150.9(6), P1-O5 153.9(7), P2-O6 153.9(9), P2-O7 154.1(7), P2-O8 152.0(6); N1-Pt1-N2 88.7(3), N1-Pt1-N3 97.1(3), N2-Pt1-O1 89.0(3), N3-Pt1-O1 85.2(2), O3-P1-O4 113.6(4), O3-P1-O5 106.8(3), O4-P1-O5 113.4(3), O6-P2-O7 112.0(4), O6-P2-O8 110.1(3), O7-P2-O8 113.1(4); O1-C3-C4-N3 16.45, N3-Pt1-O1-C3 1.69.

und 360.0° bei 5. Die N1-Pt1-N2-, N1-Pt1-N3- und O1-Pt1-N3-Winkel weichen mit $84.0(5)$ – $98.2(5)^\circ$ stark vom idealen 90° -Wert ab. Die Pt-N- ($203.1(12)$ – $208.0(7)$ pm) und Pt-O-Bindungslängen ($198.9(10)$ – $201.5(5)$ pm) liegen im üblichen Bereich. Die Winkelsumme im Pt1-N1-C1-C2-N2-Fünfring von 4a unterscheidet sich mit 513.7° erwartungsgemäß stark von der Winkelsumme (540°) eines planaren Fünfrings. Die Bestimmung der Diederwinkel ergab Werte zwischen 13.4 und 56.3° . Die Winkelsumme im Pt1-O1-C3-C4-N3-Fünfring von 4a beträgt 538.7° mit Diederwinkeln von 0.2 – 11.9° , diejenige im Fünfring von 5 538.1° mit Diederwinkeln von 1.7 – 16.5° .

Die unerwartet kurze C3-C4-Bindungslänge von 4a entspricht mit $138.6(22)$ pm einer Doppelbindung. Dagegen belegt die Länge der C3-C4-Bindung von 5 ($150.1(13)$ pm) das Vorliegen einer Einfachbindung. Bei Doppelbindungen erwartet man im Idealfall einen Diederwinkel von 0° ; in der Struktur von 4a im Kristall beträgt er jedoch 8.5° , d. h. die Bindung ist leicht verdrillt. Dieser Umstand ist durch die Komplexierung über das N3-Stickstoffatom an das Platinzentrum erklärbar, wenn man berücksichtigt, daß Pt1, O1, C3 und C4 coplanar angeordnet sind (Diederwinkel 0.2° !). Der Unterschied zum O1-C3-C4-N3-Diederwinkel von 5 an der C3-C4-Einfachbindung ist mit 16.5° sehr deutlich; hier liegen die Atome N3, Pt1, O1 und C3 fast in einer Ebene (Diederwinkel 1.7°).

Daß das Enol-Isomer 4a synthetisiert wurde, belegt ein Vergleich der IR-Spektren von 4 und 4a. Komplex 4 zeigt bei 1655 cm^{-1} eine starke Carbonylbande, während 4a zwei scharfe Banden bei 1633 und 1603 cm^{-1} aufweist. Die Bande bei 1633 cm^{-1} wird der Valenzschwingung der enolischen Doppelbindung zugeordnet^[21], die Absorption bei 1603 cm^{-1} der N-H-Deformationschwingung.

Eine direkte Aussage darüber, ob das Zwitterion 4a oder 4b (Abb. 1) im Kristall vorliegt, ist aufgrund der Strukturanalyse nicht möglich. Vergleicht man die Bindungslängen und -winkel der beiden Phosphonsäuregruppen mit den Daten von Phosphonsäure (P=O 154, P=O 147 pm; O=P=O 113 und 116° , O-P=O 102°) und denen eines Bis(phosphonsäurediethyl-ester)-Derivats (P=O 154 und 153, P=O 144 pm; O=P=O 116, O-P=O 101 und 102°), so deuten diese auf das Vorliegen von 4a hin. Die Daten der Struktur von 4a im Kristall zeigen, daß der Phosphonsäurerest P2 zum Ladungsausgleich am Platin einfach deprotoniert vorliegt.

Experimentelles

Alle Reaktionen wurden in destilliertem Wasser und unter Lichtausschluß durchgeführt.

4: 946 mg (2.90 mmol) 1 werden in 40 mL Wasser suspendiert, mit 937 mg (5.52 mmol) Silbernitrat versetzt und einen Tag bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abfiltrieren des entstandenen Silberchlorids wird die gelbe Lösung auf 10 mL eingeeignet. Danach werden 750 mg (2.85 mmol) 3 zugegeben, eine Stunde bei 50°C und einen Tag bei Raumtemperatur gerührt. 4 wird mit Aceton gefällt, abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 77.3% (bezogen auf die eingesetzte Menge Silbernitrat). Falls 4 mit freiem Ligand verunreinigt ist, so kann es aus Wasser umkristallisiert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 25°C , 200 MHz): $\delta = 2.42$ (m, 4H, $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}$), 3.1–3.6 (m, 4H, $2\text{CH}_2-\text{P}$), 4.04 (s, 2H, CH_2-COO), 5.0–6.0 (2 breite Signale, 2 NH_2); $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 25°C , 50 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 47.1$, 47.8, 61.7 (d, $^1\text{J}(\text{C}, \text{P}) = 149$ Hz, 2C), 66.2, 184.5; $^{31}\text{P-NMR}$ (D_2O , 25°C , 81 MHz, 85% H_3PO_4): $\delta = 11.73$; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1655\text{ cm}^{-1}$ ($\text{C}=\text{O}$); korrekte C,H,N-Analyse.

Eingegangen am 22. Dezember 1994 [Z 7571]

Stichworte: Endiole · Keto-Enol-Tautomerie · Platinverbindungen

- [1] H. Hart, *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 515; B. Capon, B.-Z. Guo, F. C. Kwok, A. R. Siddhanta, C. Zucco, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 135; Z. Rappoport, S. E. Biali, *ibid.* **1988**, *21*, 442; A. J. Kresge, *ibid.* **1990**, *23*, 43.
- [2] P. O'Neill, A. F. Hegarty, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 744; B. M. Allen, A. F. Hegarty, P. O'Neill, M. T. Nguyen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 927.
- [3] Y. Chiang, A. J. Kresge, P. Pruszynsky, N. P. Schepp, J. Wirz, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 810; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 792.
- [4] B. Urwyler, J. Wirz, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 807; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 790.
- [5] J. Andraos, Y. Chiang, A. J. Kresge, I. G. Pojarlieff, N. P. Schepp, J. Wirz, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 73.
- [6] J. Andraos, Y. Chiang, C.-G. Huang, A. J. Kresge, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1065.
- [7] T. Klenner, P. Valenzuela-Paz, F. Amelung, H. Münch, H. Zahn, B. K. Keppeler, H. Blum in *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy* (Hrsg.: B. K. Keppeler), VCH, Weinheim, **1993**, S. 85.
- [8] J. Reedijk, P. H. M. Lohman, *Pharm. Weekbl.* **1985**, *7*, 173; S. J. Lippard, *Science* **1982**, *218*, 1075.
- [9] a) Kristalldaten von 4a: Kristallabmessungen [mm]: $0.5 \times 0.7 \times 0.9$, monokline Raumgruppe $C2/c$ (Nr. 15), $a = 18.83(2)$, $b = 10.029(8)$, $c = 14.41(1)$ Å, $\beta = 94.57(8)^\circ$, $V = 2708.9$ Å 3 , $Z = 8$, $\rho_{\text{ber.}} = 2.60\text{ g cm}^{-3}$. $F(000) = 2008$: 3808 Reflexe mit $3 < 2\theta < 57.5^\circ$, Reflexe mit $I > 2.0 \sigma(I)$ nicht ermittelt. Strukturlösung und Verfeinerung mit 2830 unabhängigen Reflexen mit $I > 2.5 \sigma(I)$ für 91 Parameter. Absorptionskorrektur empirisch, 9 Reflexe, $8.0 < 2\theta < 51.0^\circ$, $R = 0.068$, $R(w) = 0.064$. Restelektronendichte max. 6.50, min. $-3.30\text{ e}\text{\AA}^{-3}$, sehr hohe Restelektronendichte am Platinatom verursacht durch die starke Absorption des Schwermetalls. SynTex-R3-Diffraktometer, Mo $K\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å), Graphitmonochromator. Strukturlösung und -verfeinerung erfolgte auf einer Microvax II mit SHELXTL PLUS Release 4.11/V und der Patterson-Fourier-Methode. Die Wasserstoffatome wurden in ihre berechneten Positionen (HFIX) eingesetzt. b) Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-58895 angefordert werden.
- [10] Kristalldaten von 5: Kristallabmessungen [mm]: $0.17 \times 0.17 \times 0.51$, monokline Raumgruppe $C2/c$ (Nr. 15), $a = 18.386(8)$, $b = 9.978(3)$, $c = 14.385(4)$ Å, $\beta = 103.64(3)^\circ$, $V = 2564.58$ Å 3 , $Z = 8$, $\rho_{\text{ber.}} = 2.67\text{ g cm}^{-3}$. $F(000) = 1976$: 4031 Reflexe mit $3 < 2\theta < 60.0^\circ$, davon 3066 $I > 2.0 \sigma(I)$. Strukturlösung und -verfeinerung mit 2857 unabhängigen Reflexen mit $I > 2.5 \sigma(I)$ für 178 Parameter. Absorptionskorrektur empirisch, 8 Reflexe, $5.8 < 2\theta < 51.4^\circ$, $R = 0.034$, $R(w) = 0.036$. Restelektronendichte max. 2.4, min. $-1.54\text{ e}\text{\AA}^{-3}$. SynTex-R3-Diffraktometer. Mo $K\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å), Graphitmonochromator, Strukturlösung und -verfeinerung erfolgte auf einer Microvax II mit SHELXTL PLUS und der Patterson-Fourier-Methode. Die Wasserstoffatome wurden in ihre berechneten Positionen (HFIX) eingesetzt [9b].