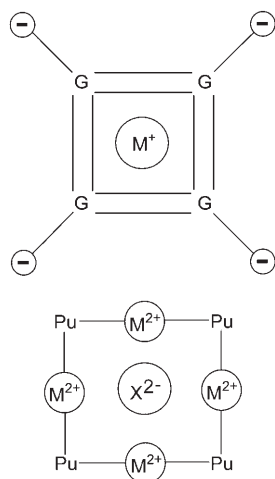


Inversion der Ladungen des natürlich vorkommenden Guanin-Quartetts: ein flaches Platin-Purin-Quartett mit ausgeprägter Affinität für Sulfat**

Michael Roitzsch und Bernhard Lippert*

Die Bildung viersträngiger Nucleinsäurestrukturen der DNA und RNA ist eng mit der Existenz von Guanin-Quartetten (G_4) verbunden. In G_4 sind die vier Purinbasen über acht Wasserstoffbrücken verknüpft und zusätzlich durch ein Kation im Zentrum der Struktur stabilisiert.^[1] Die negativen Ladungen der Phosphatgruppen befinden sich an der Peripherie. Entsprechende Uracil-^[2] und Thymin-Quartette^[3] sind nach ähnlichem Prinzip aufgebaut. Die Rolle viersträngiger DNA in Telomeren und in Steuerungsregionen des Genoms ist derzeit Gegenstand intensiver Studien.^[4]

Hier beschreiben wir ein nichtnatürliches Quartett des 9-Methylpurins, das sich von natürlichen Basenquartetten dahingehend unterscheidet, dass kationische $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}^{\text{II}}]$ -Einheiten an der Peripherie des Quadrats und ein Anion im Zentrum lokalisiert sind (Schema 1). In diesem künstlichen Quartett sind die Wasserstoffbrücken der natürlichen Basenquartette durch koordinative Pt-Nucleobase-Bindungen ersetzt, und die insgesamt negative Ladung der natürlichen

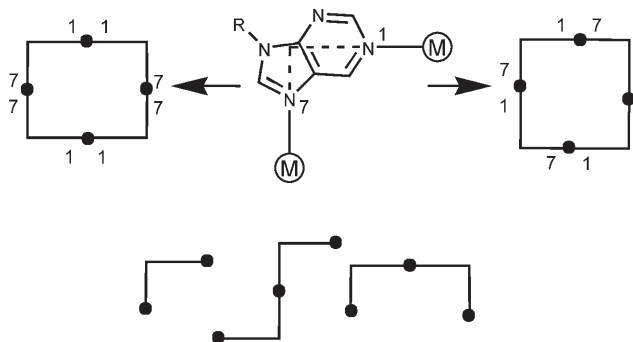


Schema 1. G = Guanin, Pu = 9-Methylpurin, $M^{2+} = trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}^{\text{II}}]^{2+}$.

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

[**] Die Autoren danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung.

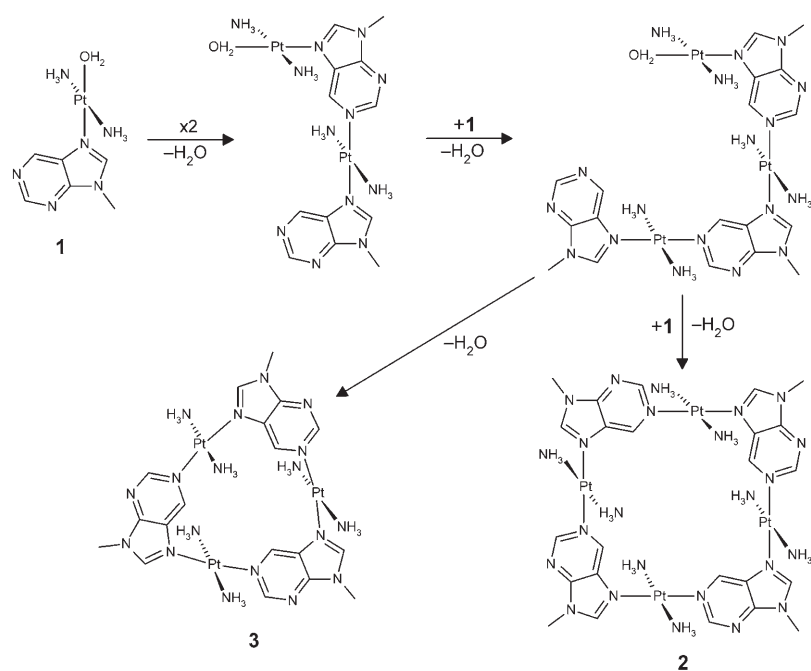
Quartette verkehrt sich zu einer positiven Ladung. Zudem berichten wir über ein molekulares Dreieck, dessen Analogie zu natürlich vorkommenden Purin-Triplets aber weniger offensichtlich ist. Wie wir mehrfach gezeigt haben,^[5] koordinieren Purinbasen in Metallkomplexen mit ihren N1- und N7-Atomen als verbrückende Liganden mit 90°-Winkeln. Mit linearen Metalleinheiten wie $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}^{\text{II}}]$, Ag^+ oder Hg^{2+} lassen sich vielfältige Architekturen mit rechten Winkeln erzeugen, z. B. Rechtecke vom Typ $cyclo\text{-}[(N1\text{-}M\text{-}N1, N7\text{-}M\text{-}N7)_2]$ (Schema 2).



Schema 2. Mögliche Architekturen von Purin-Metallkomplexen.

Mit dem unsubstituierten 9-Methylpurin (Pu) gelang uns nun erstmals die Synthese eines Quadrats, das die Abfolge $cyclo\text{-}[(N1\text{-}Pt\text{-}N7)_4]$ aufweist. Diese Verbindung, all- $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\mu\text{-}N1\text{-}Pu\text{-}N7)]_4^{8+}$ (**2**), bildet sich spontan aus dem 1:1-Komplex $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{Pu}\text{-}N7)(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ (**1**). Die Produktbildung wurde durch ^1H -NMR-Spektroskopie verfolgt. Hierbei zeigt sich, dass zunächst einige Moleküle von **1** zu kurzen Ketten kondensieren, die dann bei Raumtemperatur innerhalb von fünf Tagen vollständig zu zwei unterschiedlichen Komplexen cyclisieren (Schema 3). Neben dem molekularen Quadrat **2** bildet sich ein molekulares Dreieck der Zusammensetzung all- $trans\text{-}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\mu\text{-}N1\text{-}Pu\text{-}N7)]_3^{6+}$ (**3**). Da in beiden Verbindungen die Pu-Liganden jeweils äquivalent sind, kann jeweils nur ein Signalsatz im ^1H -NMR-Spektrum beobachtet werden. Aus den Signalintensitäten folgt, dass **2** und **3** im Verhältnis 0.6:1 gebildet werden. Die Situation ändert sich, wenn die Reaktion in Gegenwart von Sulfat-Ionen ausgeführt wird, die als Template wirken. In 100 mM Na_2SO_4 ist die Bildung von **2** bevorzugt, und das Verhältnis **2/3** steigt auf 2.5:1. Darüber hinaus beschleunigt die Gegenwart der Sulfat-Ionen die Reaktion, sodass die Produktbildung bei Raumtemperatur innerhalb von drei Tagen abgeschlossen ist.

Die Kristallisation von **2** und **3** erwies sich als schwierig, und nur sehr kleine Kristalle konnten erhalten werden. Diese haben die Zusammensetzung $\mathbf{2} \cdot (\text{ClO}_4)_8 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**2a**) und $\mathbf{3} \cdot (\text{PF}_6)_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**3a**).^[6] Die Kationen von **2a** und **3a** sind in Abbildung 1 gezeigt. In beiden Verbindungen bilden die Purinliganden zusammen mit den Pt^{II} -Atomen eine Ebene, auf der die Amminliganden senkrecht stehen. Die Pt-N-Abstände liegen im normalen Bereich. In **2a** betragen die Abstände zwischen gegenüberliegenden Pt^{II} -Atomen 9.03(1) Å (Pt1-Pt1a) und 9.09(1) Å (Pt2-Pt2a). Das Quadrat hat Diagonalen



Schema 3.

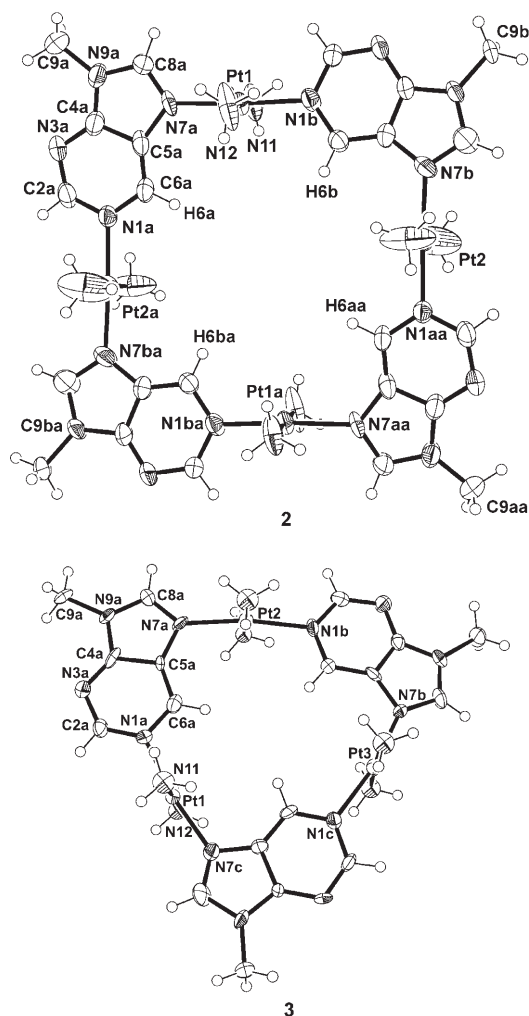


Abbildung 1. Kationen von **2a** und **3a** mit Atomnummerierungen.

zwischen den äußeren C-Atomen von 17.07(4) Å (C9a-C9aa) und 17.24(6) Å (C9b-C9ba). Die inneren Diagonalen betragen 6.08 Å (H6a-H6aa) und 6.24 Å (H6b-H6ba). Die N1-Pt-N7-Winkel weichen mit 176.8(5)° (N1b-Pt1-N7a) und 177.4(5)° (N1aa-Pt2-N7b) etwas vom idealen 180°-Winkel ab. Infolgedessen ist auch der Winkel zwischen den an N1 und N7 koordinierten Pt^{II}-Atomen kleiner als 90°; er beträgt 88.1° (Purin a) und 85.1° (Purin b). In der Kristallstruktur stapeln sich die Kationen leicht versetzt übereinander bei einem Abstand zwischen den Ebenen von 7.5 Å. Einige der Perchlorat-Ionen, die eine erhebliche Fehlordnung aufweisen, befinden sich zwischen den Kationen und koordinieren offenbar nur schwach.

In **3a** liegen die Abstände zwischen den Pt^{II}-Zentren im Bereich 5.91(1)–6.00(1) Å und die Abstände zwischen den C9-Atomen bei 12.67(2)–12.73(3) Å. Die N1-Pt-N7-Winkel in **3a** betragen zwischen 168.8(5) und 170.8(4)°. Die Winkel zwischen den an N1 und N7 koordinierten Pt^{II}-Atomen weichen mit 67.8–70.8° ebenfalls deutlich von 90° ab.

Von den sechs Hexafluorophosphat-Ionen in **3a** befindet sich jeweils eines oberhalb und eines unterhalb jedes Kations, wobei die C₃-Achse des Anions auf das Kation gerichtet ist. Mit der anderen Seite zeigt das PF₆[−]-Ion auf einen Purinliganden an einem parallel orientierten Kation, was zu einer helicalen Anordnung der Kationen in der Kristallpackung führt (Abbildung 2). Die Kristalle sind daher chiral, und der Abstand zwischen übereinander liegenden Kationen beträgt 7.6 Å.

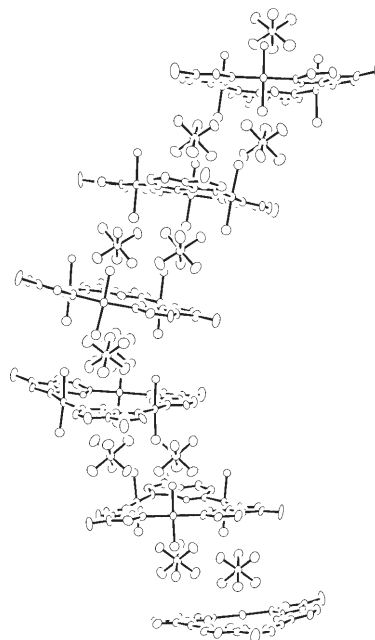


Abbildung 2. Ausschnitt aus der Kristallpackung von **3a**. Die PF₆[−]-Ionen orientieren sich so zwischen den Kationen, dass eine Helix entsteht.

Beide Verbindungen zeigen eine ausgeprägte Affinität für Sulfat-Ionen. Die Bindung von SO_4^{2-} wurde durch konzentrationsabhängige ^1H -NMR-Spektroskopie bei variabler Sulfatkonzentration und konstanter Konzentration von **2** oder **3** verfolgt. Bei einer Lösung von **2** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ tritt bei Zusatz von $n\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ ein neuer Signalsatz mit stark tieffeldverschobenen Signalen der H6-Protonen und der Amminliganden auf, während die übrigen Signale nur wenig beeinflusst werden (Abbildung 3). Auch in D_2O zeigen die H6-Signale

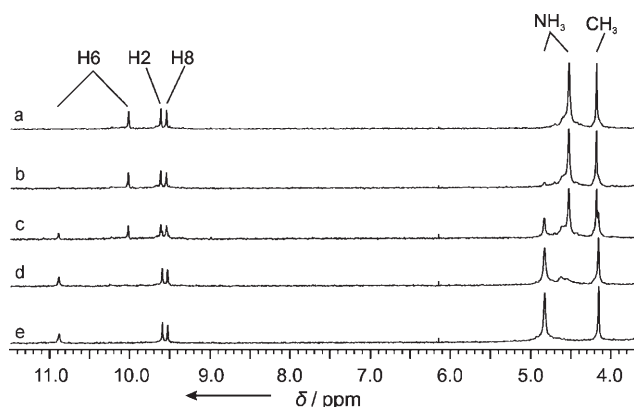


Abbildung 3. ^1H -NMR-Spektren von **2** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$. Das oberste Spektrum wurde ohne Zusatz von Sulfat-Ionen, die darunter liegenden Spektren bei steigenden Konzentrationen von $n\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ aufgenommen: a) ohne HSO_4^- , b) 0.1 Äquiv. HSO_4^- , c) 0.5 Äquiv. HSO_4^- , d) 1.0 Äquiv. HSO_4^- , e) 3.0 Äquiv. HSO_4^- . In Gegenwart von Sulfat wird ein Wirt-Gast-Komplex gebildet, der einen neuen Signalsatz zeigt. Dies deutet auf einen langsamen Austausch der Sulfat-Ionen hin. Während die Signale der H6-Protonen und der Protonen der Amminliganden stark tieffeldverschoben werden, bleiben die übrigen Signale weitgehend unbeeinflusst. Dies stützt die Vorstellung, dass die Sulfat-Ionen im Zentrum des von den Kationen gebildeten Quadrates eingelagert werden und dass die Amminliganden Wasserstoffbrücken zu den Sulfat-Ionen bilden.

mit steigenden Na_2SO_4 -Konzentrationen eine Verschiebung zu tiefem Feld (Abbildung 4), die übrigen Signale der Purinliganden werden dagegen nur sehr geringfügig beeinflusst. Die Resonanzen der Protonen der Amminliganden können in D_2O wegen des Isotopenaustausches mit dem Lösungsmittel nicht beobachtet werden.

Die Konzentrationsabhängigkeit der H6-Signale kann zur Bestimmung der Assoziationskonstanten genutzt werden.^[7] Für die Bindung von Sulfat in D_2O haben wir Assoziationskonstanten von $(7.2 \pm 1.2) \times 10^4 \text{ L mol}^{-1}$ für **2** und $(9.9 \pm 0.6) \times 10^3 \text{ L mol}^{-1}$ für **3** erhalten. Diese Werte belegen eine sehr starke Bindung von Sulfat in Wasser und liegen in der Größenordnung der bei sehr starken Anionenrezeptoren wie Aza-Kronenethern und Aza-Cryptanden beobachteten Werte.^[8,9] Wir führen gegenwärtig Experimente durch, um die Selektivität von **2** und **3** für verschiedene Anionen zu untersuchen. Diese Studien werden durch DFT-Rechnungen begleitet, um den Modus der Anionenbindung aufzuklären. Erste Ergebnisse legen nahe, dass das Anion von **2** über mehrere Wasserstoffbrücken gebunden wird, wobei sich das

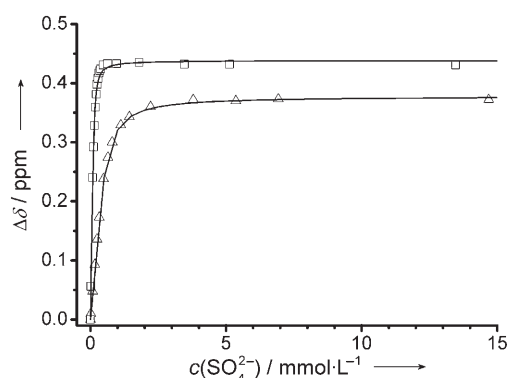


Abbildung 4. Änderung der chemischen Verschiebungen $\Delta\delta$ der H6-Signale von **2** (\square) und **3** (\triangle) in D_2O bei Zugabe von Na_2SO_4 . In beiden Fällen wurden die Perchlorate (**2a** und **3b**) verwendet, da die Perchlorat-Ionen offenbar nur schwach von den Kationen gebunden werden. Die durchgezogenen Linien wurden durch nichtlineare Kurvenanpassung nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate erhalten,^[7] wodurch auch die im Text diskutierten Assoziationskonstanten ermittelt wurden. Die Konzentrationen der Wirtmoleküle waren 0.40 mmol L^{-1} **2** und 0.47 mmol L^{-1} **3**.

Schwefelatom etwa in der Mitte des Hohlraumes befindet. Neben dem Aspekt der Sulfat-Bindung ist der Templat-Effekt des Anions bei der Bildung von **2** bemerkenswert, ebenso wie die übergeordnete Frage nach Faktoren, die die Gleichgewichte beim Aufbau metallo-supramolekularer Aggregate beeinflussen.^[10] Abschließend repräsentiert **2** das erste Beispiel für ein quadratisches Purinquantett mit vier Metalleinheiten an der Peripherie und alternierender N1,N7-Koordination. Zuvor beschriebene Fälle von metallhaltigen Purinquantetten hatten rechtwinklige Formen,^[5a,e] die durch paarweise N7,N7- und N1,N1-Metallkoordination entstanden. Eine weitere interessante Frage ist, ob kationische Nucleobasen-Quadrate in der Lage sind, mit natürlich vorkommenden viersträngigen Nucleinsäureanordnungen Wechselwirkungen einzugehen.^[11]

Experimentelles

Synthese von *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\mu\text{-N7-Pu})\text{Cl}]\text{ClO}_4$ (**1a**): Eine Lösung von 134 mg (1.00 mmol) $\text{Pu}^{[12]}$ in 5 mL 2.4 M HClO_4 wird mit 300 mg (1.00 mmol) *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{OH})\text{Cl}]\cdot\text{H}_2\text{O}^{[13]}$ versetzt. Die Mischung wird 5 min gerührt, dann wird der gelbliche Niederschlag abfiltriert und mit ca. 20 mL 1 M NaClO_4 und 2 mL H_2O gewaschen. Das Produkt wird im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 275 mg (55.2 %); weißes Pulver. C,H,N-Analyse ber. (%): C 14.5, H 2.4, N 16.9; gef.: C 14.2, H 2.4, N 16.7. ^1H -NMR: (D_2O , pD 2.4): δ = 9.56 (s, H6), 9.12 (s, H2), 9.09 (s, H8), 4.06 ppm (s, CH_3).

Synthese von **2a** und *trans*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\mu\text{-N1-Pu-N7})_3](\text{ClO}_4)_6\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**3b**): Eine Lösung von 199 mg (0.400 mmol) **1a** in 15 mL H_2O wird mit 1 mL 1 M HNO_3 und 67.9 mg (0.400 mmol) AgNO_3 versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 Tage bei 45°C im Dunkeln gerührt. Ausgefallenes AgCl wird abfiltriert, und die Lösung wird im Vakuum auf 5 mL eingengt. Es wird 12 Stunden auf 4°C gekühlt, wobei **2a** als Rohprodukt ausfällt, das anschließend abfiltriert wird. Durch Zusatz von 800 μL 1 M NaClO_4 zur Mutterlauge wird das darin verbliebene **3b** als Rohprodukt ausgefällt. Die Rohprodukte werden jeweils zweimal mit je 250 μL H_2O gewaschen und

im Vakuum getrocknet. Zur weiteren Reinigung werden die erhaltenen Rohprodukte in 40 mL (**2a**) oder 20 mL H₂O (**3b**) gelöst und durch Zusatz von 1M NaClO₄ aus diesen Lösungen ausgefällt. Die Feststoffe werden wie zuvor abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeuten der isolierten Endprodukte betragen 38 mg (16%) von **2a** und 39 mg (17%) von **3b**. C,H,N-Analyse für **2a**: ber. (%): C 12.4, H 2.4, N 14.5; gef.: C 12.1, H 2.5, N 14.8; für **3b**: ber. (%): C 12.2, H 2.6, N 14.3; gef.: C 12.1, H 2.5, N 14.3. ¹H-NMR: (**2**, D₂O, pD 2.0): δ = 10.47 (s, H6), 9.81 (s, H2), 9.60 (s, H8), 4.22 ppm (s, CH₃); (**3**, D₂O, pD 2.0): δ = 11.44 (s, H6), 9.49 (s, H2), 9.37 (s, H8), 4.18 ppm (s, CH₃). Das Hexafluorophosphat **3a** wurde durch Ausfällen aus einer wässrigen Lösung von **3b** mit 0.2M KPF₆ erhalten. **3a** wurde kristallographisch charakterisiert.

Eingegangen am 12. August 2005

Online veröffentlicht am 21. November 2005

Stichwörter: Basenquartette · Guanin · Nucleobasen · Platin · Purin

- [1] J. T. Davis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 684; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 668, zit. Lit.
- [2] a) C. J. Cheong, P. B. Moore, *Biochemistry* **1992**, *31*, 8406; b) J. Deng, Y. Xiong, M. Sundaralingam, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 13665; c) B. C. Pan, Y. Xiong, K. Shi, J. P. Deng, M. Sundaralingam, *Structure* **2003**, *11*, 815.
- [3] a) P. K. Patel, R. V. Hosur, *Nucleic Acids Res.* **1999**, *27*, 2457; b) C. Cáceres, G. Wright, C. Gouyette, G. Parkinson, J. A. Subirana, *Nucleic Acids Res.* **2004**, *32*, 1097.
- [4] a) J. Seenisamy, S. Bashyam, V. Gokhale, H. Vankayalapati, D. Sun, A. Siddiqui-Jain, N. Streiner, K. Shin-Ya, E. White, W. D. Wilson, L. H. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2944; b) A. T. Phan, V. Kuryavii, H. Y. Gaw, D. J. Patel, *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 167.
- [5] Siehe z.B.: a) I. B. Rother, M. Willermann, B. Lippert, *Supramol. Chem.* **2002**, *14*, 189; b) M. Roitzsch, I. B. Rother, M. Willermann, A. Erxleben, B. Costisella, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 5946; c) M. S. Lüth, M. Willermann, B. Lippert, *Chem. Commun.* **2001**, 2058; d) M. S. Lüth, E. Freisinger, B. Lippert, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2104; e) M. S. Lüth, E. Freisinger, F. Glahé, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 5044.
- [6] Kristallographische Daten für **2a**: C₂₄H₆₀N₂₄O₃₈Cl₈Pt₄, M_r = 2256.81, farblose Kristalle, monoklin C2/c, a = 20.825(4), b = 18.584(4), c = 16.142(3) Å, α = γ = 90°, β = 98.67(3)°, V = 6176(2) Å³, Z = 2, ρ_{ber.} = 2.419 Mg m⁻³, μ = 9.485 mm⁻¹, T = 150 K. 44983 Reflexe wurden gemessen (7069 unabhängig, 3675 beobachtet, R_{int} = 0.146, 3.08 < θ < 27.52°). R = 0.084 (wR₂ = 0.144, GoF = 1.104). Eine ausgeprägte Fehlordnung von drei der vier kristallographisch unabhängigen Perchlorat-Ionen über zwei bzw. drei Positionen machte den Einsatz zahlreicher Constraints nötig, um die „korrekte“ Geometrie dieser Anionen zu erzwingen. Dies hat vergleichsweise schlechte R-Werte zur Folge und macht die Zuordnung von Kristallwassermolekülen unmöglich. Der in der Summenformel angegebene Gehalt an Kristallwasser basiert auf der Elementaranalyse. Kristallographische Daten für **3a**: C₁₈H₄₈N₁₈O₆F₃₆P₆Pt₃, M_r = 2067.71, farblose Kristalle, hexagonal P6₁, a = 15.085(2), b = 15.085(2), c = 42.280(9) Å, α = β = 90°, γ = 120°, V = 8332(2) Å³, Z = 6, ρ_{ber.} = 2.420 Mg m⁻³, μ = 7.881 mm⁻¹, T = 150 K. 29176 Reflexe wurden gemessen (9153 unabhängig, 7118 beobachtet, R_{int} = 0.068, 3.06 < θ < 27.49°). R = 0.046 (wR₂ = 0.088, GoF = 1.027). Die Reflexe beider Kristalle wurden mit einem KappaCCD-Diffraktometer der Firma Nonius unter Verwendung von Graphit-monochromatisierter MoK_α-Strahlung (λ = 0.71069 Å) gemessen. Es wurde eine empirische Absorptionskorrektur (SADABS: G. M. Sheldrick, Bruker AXS Inc., Madison, WI, **2000**) vorgenommen. Die Reflexe wurden mit dem Programm EVALCCD (Bruker AXS Inc., Madison, WI, **2000**) integriert. Beide Strukturen wurden mit Direkten Methoden gelöst und mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate basierend auf F² mit den Programmen SHELXTL-PLUS (G. M. Sheldrick, Siemens Analytical X-ray Instruments, Inc., Madison, WI, **1990**) und SHELXL-97 (G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland) verfeinert. Mit Ausnahme der Atome der fehlgeordneten Perchlorat-Ionen in **2a** sowie des C6b-Atoms, zwei Fluoratom eines fehlgeordneten PF₆⁻-Ions und der N-Atome der Amminliganden in **3a** wurden alle Nichtwasserstoffatome in den Strukturen anisotrop verfeinert. Die Wasserstoffatome wurden auf geometrisch berechneten Positionen eingesetzt und mit isotropen Verschiebungsparametern verfeinert. CCDC-280955 und -280954 (**2a** und **3a**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [7] H. Sigel, K. H. Scheller, V. M. Rheinberger, B. E. Fischer, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1980**, *7*, 1022.
- [8] D. Grell, E. Grell, P. Bugnon, B. Dietrich, J. M. Lehn, *J. Therm. Anal. Calorim.* **2004**, *77*, 483.
- [9] J. L. Sessler, E. Katayev, G. D. Pantos, Y. A. Ustynyuk, *Chem. Commun.* **2004**, 1276.
- [10] Siehe z.B.: a) A. Sautter, D. G. Schmid, G. Jung, F. Würthner, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5424; b) M. Schweiger, S. R. Seidel, A. M. Arif, P. J. Stang, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2556; c) M. Ferrer, M. Mounir, O. Rossell, E. Ruiz, M. A. Maestro, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5890.
- [11] E. Freisinger, I. B. Rother, M. S. Lüth, B. Lippert, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 3748.
- [12] N. C. Gonnella, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3162.
- [13] J. Arpalähti, R. Sillanpää, M. Mikola, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, 1499.