



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali

Dipartimento di Scienze Chimiche

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN : SCIENZE

MOLECOLARI

INDIRIZZO: SCIENZE CHIMICHE

XX° CICLO

**“Ruolo dei leganti ancillari nella coordinazione delle
nucleobasi modello del DNA a complessi fosfinici di
Platino(II)”**

Direttore della Scuola : Ch.mo Prof. Maurizio Casarin

Supervisore : Ch.mo Prof. Bruno Longato

Dottorando : Diego Montagner

31 Gennaio 2008

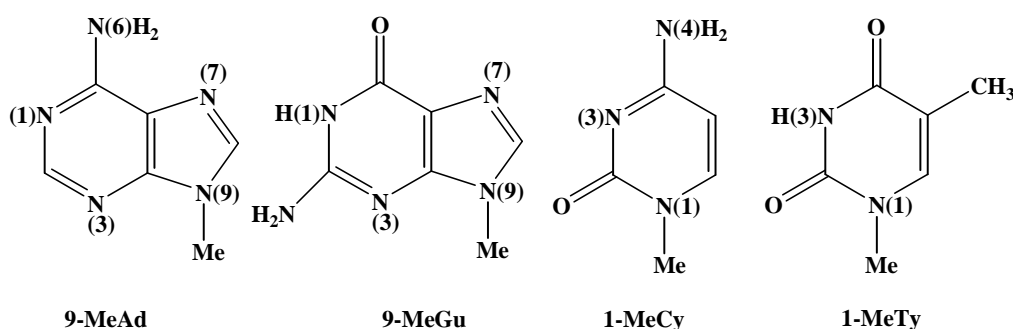
*A mamma
e papà*

*"The reasonable man adapts himself to the world; the
unreasonable one
persists in trying to adapt the world to himself.
Therefore all progress depends on the unreasonable man"
(George Bernard Shaw)*

Sommario

Il *cisplatino*, *cis*-diamminodichloro di platino(II), occupa attualmente un ruolo fondamentale quale farmaco nella terapia contro tumori dei testicoli, ovaie, vescica e collo. Le proprietà biologiche di questa molecola, scoperte casualmente da Rosenberg nel 1965, hanno stimolato da tempo studi sulle interazioni di complessi del Platino (e altri metalli) verso i componenti del DNA (nucleobasi, nucleosidi e nucleotidi).

In questo lavoro di tesi è stato affrontato uno studio sistematico della coordinazione di nucleobasi modello (Schema A) nei confronti di complessi di platino stabilizzati da leganti fosfinici, strutturalmente analoghi al *cisplatino*.



Schema A. Rappresentazione delle 4 nucleobasi modello

L'uso dei leganti fosfinici (L) PMe_3 , PMe_2Ph , PMePh_2 e PPh_3 , caratterizzati da una progressiva diminuzione di basicità e un aumento dell'ingombro sterico, ha permesso di evidenziare alcuni aspetti della chimica di coordinazione delle nucleobasi del tutto peculiari, che riguardano sia il sito di metallazione che la nuclearità degli addotti isolati. Lo studio ha riguardato la reattività dei complessi neutri *cis*- $\text{L}_2\text{Pt}(\text{ONO}_2)_2$ e cationici *cis*- $[\text{L}_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})]_2^{2+}$ nei confronti di 1-MeCy, 1-MeTy, 9-MeAd e 9-MeGu.

E' stato dimostrato che gli idrossido complessi sono in grado di deprotonare il gruppo NH_2 dell'adenina e della citosina, formando addotti polinucleari del tipo *cis*- $[\text{L}_2\text{Pt}\{\text{Nucleobase}(-\text{H})\}]_n^{n+}$ la cui complessità dipende dalla natura di L. Fosfine non particolarmente ingombrate formano specie trinucleari, attraverso intermedi dinucleari che sono sufficientemente stabili da essere isolati quando $\text{L} = \text{PMe}_3$. In questi composti la nucleobase 1-MeCy, agisce da legante a ponte utilizzando l'azoto esociclico deprotonato N4 e l'azoto endociclico N3 formando le specie *cis*- $[\text{L}_2\text{Pt}\{1\text{-MeCy}(-\text{H}), \text{N}^3\text{N}^4\}]_n^{n+}$ ($n = 2, 3$). Con il legante PMe_2Ph è stato possibile caratterizzare un

Summary

intermedio trinucleare non simmetrico, isomero di coordinazione della specie trinucleare termodinamicamente stabile. La fosfina con ingombro più elevato induce un cambiamento della stechiometria della reazione portando alla formazione della specie mononucleare $cis-[L_2Pt\{1-MeCy(-H)\}(1-MeCy)]^+$ in cui due molecole di citosina si coordinano allo stesso centro metallico, una in forma neutra (attraverso l'azoto N3) e l'altra, nella forma deprotonata, attraverso l'azoto esociclico N4.

Un simile effetto della fosfina è stato osservato con l'adenina. Con $L = PMe_3$ si forma esclusivamente la specie dinucleare, $cis-[L_2Pt\{9-MeAd(-H),N^1N^6\}]_2^{2+}$, con la nucleobase coordinata attraverso N1 e N6. Quando $L = PMe_2Ph$ o $PMePh_2$ si ottengono complessi trinucleari dove l'adeninato mantiene lo stesso modo di coordinazione. La presenza della fosfina più ingombrata induce un cambiamento della coordinazione dello ione adeninato, il quale chelando attraverso gli atomi N6 e N7, forma selettivamente l'addotto mononucleare $cis-[L_2Pt\{9-MeAd(-H),N^6N^7\}]^+$. Nelle reazioni di condensazione condotte in acetonitrile, fosfine meno basiche e più ingombrate formano prodotti che costituiscono una nuova classe di complessi acetamidinici, risultanti da una reazione di inserzione di una molecola di CH_3CN in un legame Pt-Nucleobase.

La specie $cis-L_2Pt\{1-MeTy(-H)\}(ONO_2)$ ($L = PPh_3$), ottenuta per deprotonazione della timina, ha permesso di caratterizzare il complesso misto $cis-[L_2Pt\{1-MeTy(-H)\}(1-MeCy,N^4)]^+$ dove la nucleobase 1-MeCy si coordina dapprima attraverso N3 e successivamente all'N4 con trasferimento di un protone del gruppo $N4H_2$ all'azoto N3 stabilizzando così la forma tautomerica immino-osso della nucleobase 1-MeCy.

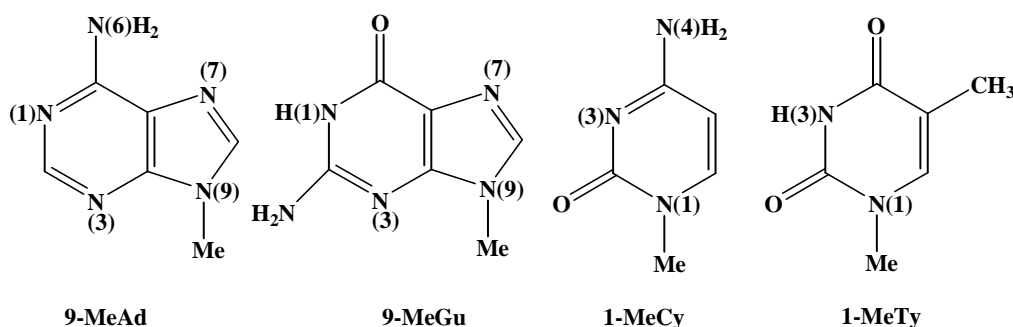
I complessi $cis-L_2Pt(ONO_2)_2$ reagiscono con le nucleobasi coordinandole nella loro forma neutra formando mono- e bis-addotti che sono stati caratterizzati strutturalmente. Anche in questo caso, la presenza della fosfina più ingombrata è risultata determinante nella stabilizzazione dei monoaddotti per i quali l'indagine ai raggi-X ha mostrato importanti interazione $\pi-\pi$ tra gli anelli fenilici della fosfina e gli anelli aromatici delle due nucleobasi. La sostituzione di entrambi i gruppi nitrato in $cis-L_2Pt(ONO_2)_2$ genera gli addotti $cis-[L_2Pt(Nucleobase)_2]^{2+}$ nei quali le nucleobasi assumono invariabilmente una conformazione *testa-coda*.

L'indagine sull'attività biologica dei complessi qui descritti nei confronti di quattro linee cellulari ha finora riguardato solo i precursori dei composti isolati. I risultati acquisiti, confrontati con il *cisplatino*, mostrano solo una modesta citotossicità.

Summary

Cisplatin, *cis*-diamminedichloroplatinum(II), plays an important role as a drug against different tumours (testicle, ovary, bladder and neck). The biological properties of this drug, casually discovered by Rosemberg in 1965, have incited studies on the interactions between Platinum (and other metals) complexes and DNA components (nucleobases, nucleotides and nucleosides).

In this thesis is reported a deep study of the coordination of the model nucleobases (Scheme A) with Platinum(II) complexes, stabilized by phosphine ligands, analogues to *cisplatin*.



Scheme A. Representation of the four model nucleobases

The use of phosphine ligands (L) PMe_3 , PMe_2Ph , PMePh_2 and PPh_3 , characterized by a progressive basicity reduction and steric hindrance increase, led to peculiar and original aspects of the coordination chemistry of the nucleobases concerning the metallation sites and the nuclearity of the isolated compounds. The study is based on the reactivity of neutral complexes $\text{cis-L}_2\text{Pt}(\text{ONO}_2)_2$ and cationic ones $\text{cis-[L}_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})]_2^{2+}$ versus 1-MeCy, 1-MeTy, 9-MeAd and 9-MeGu.

Hydroxo complexes $\text{cis-[L}_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})]_2^{2+}$ can deprotonate the NH_2 exocyclic group of the 1-MeCy and 9-MeAd to form polynuclear adducts such as $\text{cis-[L}_2\text{Pt}\{\text{Nucleobase(-H)}\}]_n^{n+}$, whose nuclearity depends on the nature of L. Low steric hindrance phosphines form very stable trinuclear species (with dinuclear intermediates species with $\text{L} = \text{PMe}_3$). In these compounds, the 1-MeCy nucleobase is coordinated through the exocyclic deprotonated nitrogen N4 and the endocyclic nitrogen N3, forming species such as $\text{cis-[L}_2\text{Pt}\{1\text{-MeCy(-H)}, \text{N}^3\text{N}^4\}]_n^{n+}$ ($n = 2, 3$). With the PMe_2Ph

Summary

ligand we have been able to characterize a trinuclear asymmetric intermediate, a coordination isomer of the analogue trinuclear symmetric one more thermodynamically stable. With PPh₃, characterized by a high steric hindrance, a mononuclear species, *cis*-[L₂Pt{1-MeCy(-H)}(1-MeCy)]⁺ has been obtained where the two nucleobases are coordinated to the same metallic centre with different sites, N3 the neutral cytosine and N4 the deprotonated one.

With the 9-MeAd, the phosphine complexes showed a similar reactivity. PMe₃ stabilizes a dinuclear specie *cis*-[L₂Pt{9-MeAd(-H),N¹N⁶}]₂²⁺ with the nucleobase, bridging two metal centres through the deprotonated exocyclic nitrogen N6 and the exocyclic nitrogen N1. PMe₂Ph and PMePh₂ stabilize the analogues trinuclear species, where the nucleobases maintain the same coordination mode. PPh₃ leads to a change in the coordination mode of the nucleobase and forms a mononuclear specie, where 9-MeAd chelates a Platinum(II) centre through N6 and N7.

In the condensation reactions conducted in acetonitrile, less basic phosphines with a high steric hindrance stabilize a new class of acetamidine compounds, where a solvent molecule of CH₃CN is inserted into a Pt-Nucleobase bond.

The neutral specie *cis*-L₂Pt{1-MeTy(-H)}(ONO₂) (L = PPh₃) with the deprotonated nucleobase 1-MeTy allows to characterize the mixed complex *cis*-[L₂Pt{1-MeTy(-H)}(1-MeCy,N⁴)]⁺, where the neutral nucleobase 1-MeCy is coordinated through the exocyclic nitrogen N4 with a shift of a proton from N4 to N3. This complex stabilizes the rare imino-oxo tautomer of the 1-MeCy.

Complexes *cis*-L₂Pt(ONO₂)₂ react with the nucleobases 1-MeCty and 9-MeGu in their neutral form, leading to the isolation of mono and bis-adducts X-Ray structurally characterized. Also in this case, the biggest PPh₃ phosphine plays an important role in the stabilization of monoadducts. In fact, the X-Ray analysis of these complexes shows a strong π - π interaction between the phenyl rings of the PPh₃ and the aromatic rings of the two nucleobases. The substitution of both the nitrate groups leads to the bisadducts analogues *cis*-[L₂Pt(Nucleobase)₂]²⁺, where the nucleobases are coordinated in a head-to-tail fashion.

The study of biological activity of the complexes has been focused on four cell lines. So far, only the precursors have been investigated and the results are quite modest in comparison to *cisplatin*.

INDICE

Sommario	7
1. Introduzione	13
1.1. Cisplatino e attività antitumorale	13
1.2. Modi di coordinazione delle nucleobasi	21
1.2.1. Legame al gruppo fosfato	23
1.2.2. Legame allo zucchero	23
1.2.3. Legame all'anello eterociclico delle nucleobasi	24
1.2.4. Guanina e relative 6-oxo-purine	24
1.2.5. Adenina	27
1.2.6. Citosina	30
1.2.7. Timina e Uracile	32
1.2.8. Combinazioni	34
1.2.9. Considerazioni finali	36
2. Scopo del lavoro	41
3. Risultati e discussione	45
3.0. Reazione di condensazione tra idrosso complessi e le nucleobasi modello 1-MeCy e 9-MeAd	45
3.1. Reazioni di inserzione di acetonitrile in legami Pt-nucleobasi	62
3.2. Reazione di condensazione tra idrosso complessi e la nucleobase modello 1-MeTy	73
3.3. Reazione tra dinitrato complessi e le nucleobasi modello 1-MeCy e 9-MeGu	77
3.4. Reazioni con i nucleosidi	87

3.5. Attività biologica	91
4. Parte sperimentale	93
4.0. Strumentazione e metodi	93
4.1. Reagenti e solventi	93
4.2. Sigle	93
4.3. Sintesi dei complessi	94
5. Conclusioni	107
6. Appendici	113
7. Bibliografia	117
8. Pubblicazioni e atti dei congressi	125
Rigraziamenti	127

1. INTRODUZIONE

1.1. Cisplatino e attività antitumorale

La chemioterapia per il trattamento dei tumori risale ad oltre mezzo secolo fa, ma solo verso gli anni '70 si è avuto un incremento della sua applicazione. Prima della scoperta di composti antitumorali a base di Platino da parte di Rosemberg e Van Camp nel 1969^[1], l'uso di farmaci contenenti metalli era limitato, in quanto venivano considerati come dei veleni non selettivi. Sebbene l'idea di usare metalli pesanti come agenti citotossici fosse già stata presa in considerazione prima del 1969,^[2] lo studio sistematico dell'attività biologica di questi complessi iniziò dopo pochi anni grazie al successo riportato dai composti di platino con leganti amminici scoperti appunto da Rosemberg .

Come nel caso di molte scoperte scientifiche, il riconoscimento dell'attività antitumorale dei complessi di platino fu fortuito.^[3] Il Professor Rosemberg, fisico dell'Università del Michigan, venne affascinato dal formarsi dei fusi cellulari durante la mitosi (processo di riproduzione cellulare mediante la quale, per fasi successive, da una cellula madre, se ne formano due con lo stesso patrimonio cromosomico) e per il fatto che tali fusi apparivano simili alle linee di forza di un campo magnetico attorno ad un magnete. Iniziò così lo studio per verificare se un campo elettromagnetico avesse influenza sulla divisione cellulare; inizialmente venne fatta passare corrente alternata attraverso il batterio *Escherichia coli* in una camera di crescita equipaggiata con un paio di elettrodi di platino (il platino venne scelto come materiale per la sua inerzia chimica in ambiente biologico); successivamente i batteri vennero mantenuti in un *medium* nutriente contenente cloruro di ammonio come sorgente di azoto. Si notò che tali batteri, che normalmente hanno una lunghezza di circa 2-5 μm , sotto l'influenza della corrente, subivano una crescita filamentosa fino a raggiungere una lunghezza circa 300 volte superiore a quella normale.^[4]

Studi successivi evidenziarono che non era la corrente a causare la crescita filamentosa dei batteri, ma le piccole quantità di platino (ppm) provenienti dagli elettrodi disciolte nella soluzione. La specie formata venne identificata come $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, presente in parte come sale di ammonio. Soluzioni fresche di esacloroplatinato di ammonio avevano infatti carattere batteriostatico e inibivano la crescita cellulare a

concentrazione di circa 10 ppm, mentre soluzioni vecchie di due, tre giorni alla stessa concentrazione provocavano la crescita filamentosa. Ulteriori studi confermarono che la concomitante presenza di ossigeno e luce nella camera elettrolitica dava luogo ad una reazione fotochimica^[5]



che portava alla formazione di una nuova sostanza chimica $[\text{PtCl}_4(\text{NH}_3)_2]$ che influenzava l'allungamento dei batteri. Si trovò che la forma *cis* era un potente inibitore della divisione cellulare e aveva solo deboli effetti sulla velocità di crescita dei filamenti, mentre l'omologo *trans* ebbe esito negativo dal punto di vista dell'attività biologica. Furono testate anche le corrispondenti specie *cis* e *trans* di Pt(II), $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$, e inizialmente fu notato che l'isomero *cis* produceva crescita filamentosa nei batteri.

Gli studi di Rosemberg furono i primi ad identificare il fenomeno della filamentosi batterica per concentrazioni di composto inferiori ai livelli batteriocidi.

Ulteriori test condotti su una serie di complessi di platino con ammine mostrarono che solo le specie neutre con geometria *cis* a differenza di quelle cariche, tendevano ad inibire la divisione cellulare o causavano la crescita filamentosa dei batteri; le specie *trans* erano invece biologicamente inattive. La formazione dei filamenti non fu l'unico evento scoperto: si notò infatti che la rimozione del platino dalla soluzione o il trasferimento dei batteri in un *medium* normale adatto alla crescita, portava alla divisione dei filamenti con generazione di batteri normali.^[6]

Renshaw e Thomson studiarono, attraverso l'irraggiamento coi raggi UV, la distribuzione del platino $[(\text{NH}_4)_2][\text{PtCl}_6]$ nell'*Escherichia coli* e in batteri gram-positivi, trovando che nei gram-positivi il platino era implicato in intermedi metabolici, mentre nel primo era distribuito principalmente tra le proteine citoplasmatiche e in minor quantità negli acidi nucleici.^[7] Un altro aspetto dell'attività battericida fu riportato da Reslova^[8,9] il quale trovò che *Escherichia coli* di tipo lisogeno (preventivamente infettati con un batteriofago), potevano essere indotti dai composti di platino a sviluppare parziale o totale virulenza portando alla lisi della cellula. La capacità di indurre lisi cellulare da parte di certi tipi di batteri venne correlata con l'attività antitumorale.

La capacità di inibire la divisione cellulare, senza bloccare la crescita della cellula, suggerì che tali composti potevano avere carattere antitumorale.

Inizialmente vennero testati i quattro composti di platino, il *cis*-[PtCl₄(NH₃)₂], il *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], il [PtCl₄(en)] e il [PtCl₂(en)] (en = etilendiammina) sul sarcoma murino 180, e sulla leucemia murina L1210 presso l' *U.S. National Cancer Institute*. Prima di iniziare le ricerche si dovette determinare la quantità di sostanza da iniettare (fu trovato che la dose necessaria per uccidere la metà delle cavie era di circa 13 mg per chilogrammo di topo (LD₅₀ = 13 mg·Kg⁻¹ [10]), mentre la dose non letale corrispondeva a 8 mg·Kg⁻¹) e si stabilì che questi composti potevano essere usati nel trattamento dei tumori murini senza portare alla morte dell'animale. Si trapiantò quindi nella zona ascellare del topo (sotto pelle) uno standard del tumore solido del sarcoma 180, lasciando crescere la massa tumorale per 8 giorni fino a raggiungere il peso di 1 g (dimensione più che ragionevole se si considera che il peso di un topo è di circa 20 g). A questo punto vennero iniettati i vari farmaci e il complesso *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] causò una totale regressione del tumore in 6 giorni dal momento della somministrazione.

Questi risultati furono particolarmente sorprendenti in quanto, ai tempi delle ricerche, non era ancora stato scoperto nessun farmaco antitumorale avente tali effetti. Il successo del *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], nella cura dei tumori murini fu tale che la sperimentazione si allargò anche su altri tipi di animali con risultati che lo portarono ad essere considerato un effettivo agente antineoplastico per la cura dei tumori umani.

Prima che un farmaco possa essere approvato come tale negli Stati Uniti, deve essere estensivamente testato in diverse fasi secondo le linee guida dettate dalla *Food and Drug Administration* (FDA). Durante la prima fase di sperimentazione clinica, che per il *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] iniziò nel 1972 presso l' *U.S. National Cancer Institute*, esso venne testato su malati terminali di cancro che non rispondevano più alle terapie correnti. Nonostante le prognosi infauste per molti malati di tumore, alcuni beneficiarono del trattamento con il cisplatino: circa il 20 % ebbe un miglioramento totale o parziale. In particolare generò reazioni nell'80 % dei pazienti con cancro ai testicoli, in più del 90% dei pazienti con carcinoma ovarico, nel 40% di quelli con tumori al collo e alla testa e in circa al 40 % dei pazienti con linfomi; non vi fu alcun tipo di risposta per il tumore al colon.

Nella seconda fase di sperimentazione clinica, il cisplatino venne usato in combinazione con altri farmaci già approvati come agenti chemioterapici nel trattamento di tumori con diagnosi precoce, con lo scopo che essi producessero un effetto sinergico o almeno additivo nella cura dei tumore, senza aumentare gli eventuali effetti collaterali. Il *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] venne testato assieme ad uno, due o più farmaci

con buoni risultati. Un esempio fu la combinazione del cisplatino con il 5-fluoracile per il trattamento, in malati terminali, del tumore al colon. Alcuni studi condotti presso l'Università del Wisconsin dimostrarono che tre pazienti su nove ebbero una riduzione del tumore superiore al 50 % e questo risultato fu incoraggiante in quanto il *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], durante la prima fase di sperimentazione, non aveva dato nessun tipo di risultati verso tale forma cancerogena. In seguito a questi promettenti risultati, nel Dicembre 1978, il *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] venne approvato dall'FDA come farmaco antitumorale per la cura dei tumori ai testicoli e alle ovaie. Nella formulazione finale del farmaco entrarono, oltre al cisplatino, anche NaCl e il mannitolo e fu registrato con il nome di Platinolo. Nel Marzo 1979, venne approvato come farmaco anche in Inghilterra e commercializzato con il nome di Neoplatino.^[11] E' a tutt'oggi uno dei farmaci più comunemente usati e di maggior successo nel trattamento di varie neoplasie.^[12]

Le interazioni che possono avvenire nei tessuti viventi durante il trasporto di farmaci attraverso il corpo, sono di grande importanza per capirne il meccanismo di azione. Dopo la scoperta del cisplatino infatti, le ricerche si indirizzarono verso la comprensione di quale fosse il suo meccanismo d'azione nella distruzione delle cellule cancerose. E' ormai accertato che il principale *target* biologico del cisplatino è il DNA.

Il DNA è una macromolecola costituita da unità ripetitive (nucleotidi) composte da deossiribosiofosfoestere legato tramite lo zucchero all'N9 delle basi puriniche, adenina (A) e guanina (G) o all'N1 delle basi pirimidiniche, citosina (C) e timina (T); l'ordine con cui si susseguono le basi ne definisce la sequenza ovvero la struttura primaria. Catene complementari di DNA vengono stabilizzate da legami idrogeno tra G e C e tra A e T (coppie di Watson-Crick, Figura 1.1) ed esse sono allineate in modo antiparallelo formando una doppia elica che viene stabilizzata dall'interazione tra le basi adiacenti parallele.

La molecola di DNA è in grado di replicare se stessa con un meccanismo relativamente semplice: le due eliche della molecola si aprono e i nucleotidi liberi formano legami ad idrogeno con i nucleotidi delle catene che si sono separate. Un enzima, DNA-polimerasi catalizza la polimerizzazione di tali nucleotidi liberi in un ordine che è quello complementare a ciascuna delle due catene originarie, producendo così due nuove catene di DNA a doppia elica identiche a quella originaria.^[13]

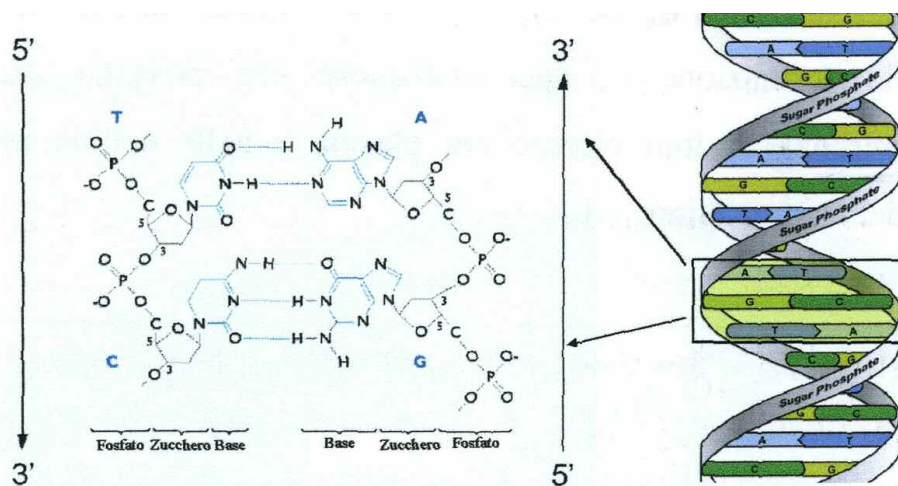


Figura 1.1. Coppie di Watson e Crick.

La replicazione e la trascrizione del DNA sono le funzioni maggiormente inibite dal cisplatino nelle cellule tumorali; infatti la capacità da parte del cis -[PtCl₂(NH₃)₂] di formare addotti con il DNA, bloccando così la funzione della DNA-polimerasi, si traduce nell'inibizione della divisione cellulare e quindi, in un'attività antitumorale.^[14,15] Tale coordinazione, inoltre, conduce anche ad una distruzione programmata della cellula (apoptosi);^[16] però i complessi di Platino non uccidono solamente le cellule tumorali ma hanno contemporaneamente effetti citotossici anche verso tessuti sani.

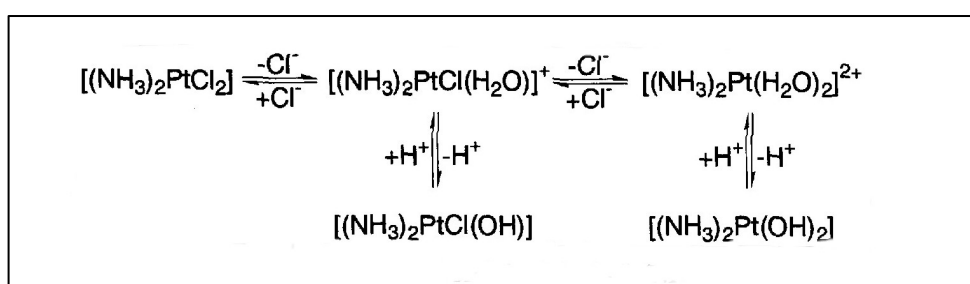
Gli studi hanno dimostrato che non è sufficiente la formazione di qualsiasi composto di coordinazione tra il Platino e il DNA per svolgere un'adeguata attività citotossica: anche il corrispondente isomero *trans* di platino, $trans$ -[PtCl₂(NH₃)₂], forma addotti con il DNA ma, a differenza del cis -[PtCl₂(NH₃)₂], il transplatino non è un efficace agente chemioterapico. A causa della diversa geometria tra il *cis*- e il *trans*-platino, i legami di coordinazione formati dai due complessi con il DNA non sono gli stessi. E' evidente che queste differenze sono importanti nel determinare l'efficacia di un particolare composto nel trattamento del cancro; per questa ragione si è cercato di determinare quali fossero le proteine cellulari specifiche in grado di riconoscere i complessi *cis*-platino-DNA e si è cercato di esaminare come l'interazione di queste proteine con i complessi potesse condurre ad una morte programmata delle cellule tumorali.

Le caratteristiche strutturali di tutti i farmaci a base di Pt(II), che mostrano attività antitumorale, sono interpretabili in relazione alla possibilità di formare addotti

Pt(II)-DNA. In particolare queste caratteristiche (tutte presenti nel cisplatino) sono riassunte di seguito:

- 1) i complessi di Pt(II) devono contenere due gruppi labili e due leganti inerti (rispettivamente ioni cloruro e molecole di ammoniaca nel *cisplatino*);
- 2) sia i legami labili che quelli inerti devono trovarsi reciprocamente in posizione *cis*.

Di seguito è descritta, per passaggi successivi, la reazione idrolitica del *cis*- e del *trans*-platino per la formazione di specie acquose che possono essere deprotonate a pH fisiologico;^[17] la presenza di ioni cloruro nel plasma e nelle cellule modula la diversa reattività del *cis*- e del *trans*-platino.



Il cisplatino, una volta micronizzato e posto in sospensione in una soluzione salina sterile, viene somministrato ai pazienti per via endovenosa; entrato nel circolo sanguigno, mantiene inalterata la sua sfera di coordinazione a causa dell'elevata concentrazione di ioni cloruro (circa 100 mM); essendo abbastanza liposolubile, può attraversare la membrana cellulare tramite diffusione passiva o assorbimento attivo da parte delle cellule stesse. All'interno della cellula, la concentrazione degli ioni cloruro cala drasticamente fino a circa 3-20 mM provocando l'idrolisi del complesso con la formazione di specie cariche positivamente^[18] che sono in grado di reagire con il DNA. Sebbene lo ione cloruro sia un miglior legante *trans* rispetto all'ammoniaca, è anche un miglior gruppo uscente^[19], di conseguenza il prodotto che si viene a formare risulta essere il complesso $[(\text{NH}_3)_2\text{PtCl(H}_2\text{O)}]^+$, piuttosto del complesso $[(\text{NH}_3)(\text{H}_2\text{O})\text{PtCl}_2]$. È stato provato che la formazione degli addotti Pt(II)-DNA e la prima reazione idrolitica del *cis*-platino avvengono con velocità simili, portando nel citoplasma, come forma predominante il complesso $[(\text{NH}_3)_2\text{PtCl(H}_2\text{O)}]^+$.

Come si vede in figura 1.2, una volta attraversata la membrana cellulare, il cisplatino ha più *target* a cui coordinarsi: il DNA, l'RNA, gli enzimi solforati (quali metallotioneine e/o glutazione) e i mitocondri. Gli effetti del cisplatino sui mitocondri non sono ancora del tutto chiari ma sembra che il danno indotto al DNA mitocondriale,

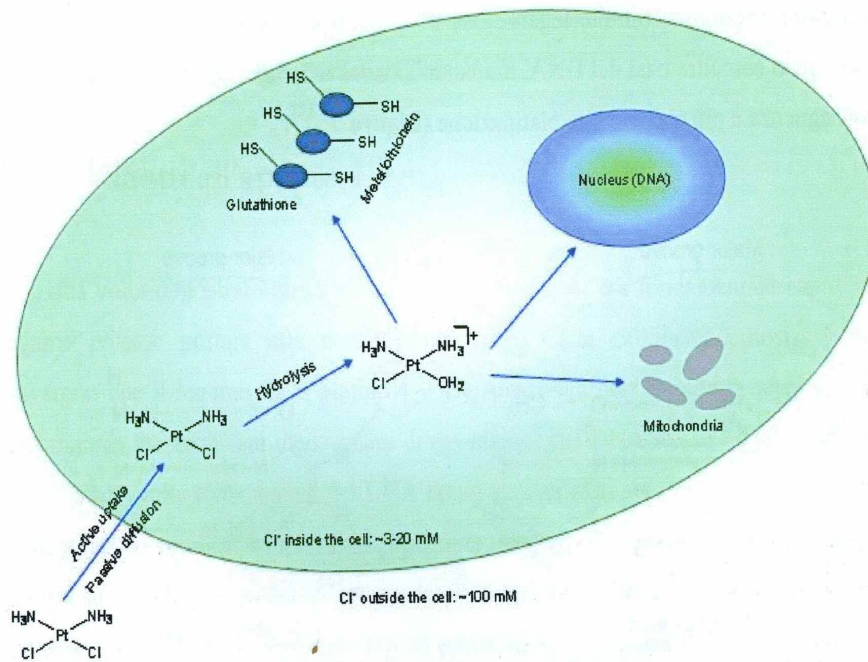


Figura 1.2. Uptake cellulare del *cis*-platino e dei suo target.

risultante dal trattamento con il farmaco, contribuisca alla morte cellulare. Più conosciuta è invece l'interazione del complesso di Pt(II) con enzimi solforati, ritenendo tale processo una delle cause della resistenza delle cellule tumorali al trattamento col cisplatino. Studi più approfonditi sono stati condotti per quanto riguarda gli effetti del farmaco sull'RNA e il DNA e, sebbene esso possa coordinarsi all'RNA, sembra che tale interazione non giochi un ruolo fondamentale nel meccanismo di azione del cisplatino.

Una molecola di DNA danneggiata può essere sostituita con la sintesi di nuovo materiale e il *cisplatino* non ha effetti su tale sintesi; inoltre, quando il farmaco viene somministrato *in vitro*, solo una piccola quantità (dall'1 al 10 %) di molecole di RNA vengono danneggiate.

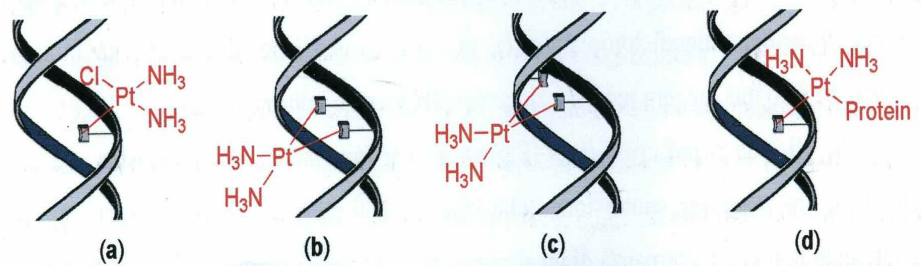


Figura 1.3. Strutture dei vari addotti derivanti dall'interazione tra il *cis*-platino e il DNA: (a) monofunzionale; (b) *intrastrand cross-link*; (c) *interstrand cross-link*; (d) legame intermolecolare DNA-proteina.

Il DNA quindi, è il *target* principale del cisplatino, il quale forma con esso specifici addotti che sono stati ben caratterizzati^[20] come schematizzato in Figura 1.3.

Studi di mappe enzimatiche del DNA platinato dal cisplatino hanno evidenziato una maggiore preferenza per legami con due o più guanosine adiacenti^[21-24], Figura 1.3b). L'ammontare relativo di tali addotti, o di altri meno frequenti, è stato determinato degradando frammenti di DNA coordinato *in vitro*^[25-27] o *in vivo*^[28], e quindi separando e identificando i vari frammenti risultanti tramite cromatografia (studi *in vitro*) o con tecniche immunochimiche (*in vivo*).

Il sito principale di platinazione del DNA (65 %) è caratterizzato da legami *intrastrand* tra due guanosine adiacenti, d(GpG); si formano inoltre addotti *intrastrand* del tipo d(ApG), 20 % e *cross-link* tra due guanosine separate da un terzo nucleoside, d(GpNpG), 9 %. Tutte queste coordinazioni avvengono tramite il legame con l'N7 dell'anello purinico il quale non forma ponti idrogeno con altri basi del DNA, in quanto si trova nel *major groove* della doppia elica. e di conseguenza è più esposto alla platinazione^[29] (Figura 1.4).

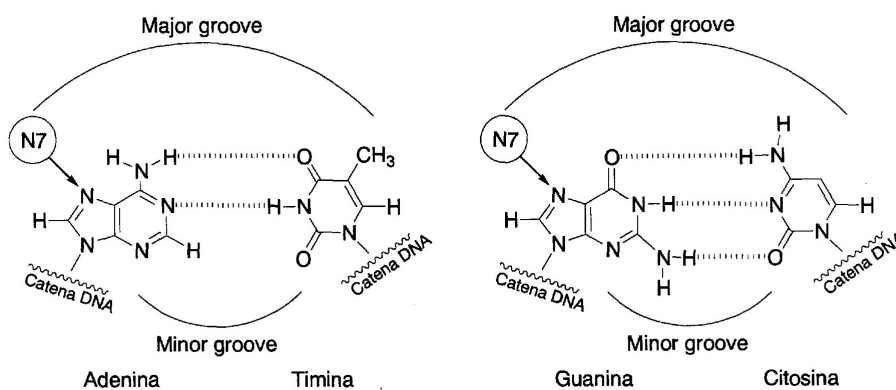


Figura 1.4. Coppie di basi del DNA.

Oltre il 40 % della coordinazione al DNA avviene in pochi minuti tramite la formazione di un addotto monofunzionale (Figura 1.3a), che nel giro di poche ore si riarrangia velocemente per dare i vari addotti bifunzionali^[30]. Gli addotti monofunzionali si formano sia con le specie *cis-* che con quelle *trans-*, ma non evidenziano alcuna attività biologica, provocando solo una leggera modificazione del DNA senza inibirne la sintesi.^[31-33]

Anche gli *interstrand cross-link* si formano tra due guanosine (Figura 1.3c), ma questi richiedono una maggiore contorsione sulla struttura dell'elica del DNA e possono avvenire solo quando non vi è l'alternanza di un'altra purina nello stesso filamento,^[34] questo giustifica la presenza di solo l'1 % di tale tipo di addotti nella platinazione totale al DNA.

Un altro tipo di addotto si ha quando il platino coordina una guanosina dal DNA e una proteina o un amolecola di glutatione (Figura 1.3d): tale specie si può formare dopo l'addotto monofunzionale per rapida coordinazione di una proteina o di una molecola solforata.^[35] E' stato inoltre dimostrato che la formazione dell'addotto monofunzionale è il primo passo della platinazione del DNA, seguito dall'idrolisi del secondo cloruro con il conseguente riarrangiamento in un addotto bifunzionale. In questa seconda fase è determinate la geometria *cis* o *trans* del complesso di Pt(II), dal momento che le reazioni con il DNA avvengono con ritenzione di configurazione.

Infatti il *trans*-[PtCl₂(NH₃)₂] mostra una quasi totale inefficacia terapeutica che può essere addebitata alla sua incapacità, per impedimento sterico, di formare addotti che contengono legami con basi adiacenti appartenenti alla stessa catena (addotti *intrastrand* d(GpG)); si ritiene perciò che tali tipi di addotti siano alla base dell'attività antitumorale del cisplatino stesso.^[21-24]

A partire da queste scoperte, parte della chimica bioinorganica ha rivolto il suo interesse alla chimica di coordinazione delle nucleobasi modello, dei nucleosidi e dei nucleotidi a centri metallici e a come può variare il modo di coordinazione di queste importanti molecole biologiche al variare del metallo e dei leganti ancillari.

1.2. Modi di coordinazione delle nucleobasi

Gli acidi nucleici sono dei polimeri polianionici a pH fisiologico (una carica negativa per ogni gruppo fosfato di ogni nucleotide) e quindi hanno bisogno di cationi per neutralizzare queste cariche. Queste cariche positive possono essere ioni metallici, ammine protonate (per esempio spermidina e spermina) o amminoacidi protonati nelle loro catena laterale (ad esempio lisine o arginina). Ioni alcalini non coordinanti portano ad una neutralizzazione solo parziale della carica nella doppia elica del DNA . Nonostante questa parziale neutralizzazione (76% per cationi monovalenti secondo la teoria di Manning), il DNA mantiene un'alta affinità per i cationi metallici.

I metalli possono interagire con il DNA o con gli acidi nucleici in ciascuna delle due seguenti maniere:

- 1) in *maniera diretta* coordinandosi agli ossigeni dei gruppi fosfato, con gli atomi di ossigeno dello zucchero, con gli atomi delle basi azotate (N, C, O) o con combinazioni di queste;
- 2) in *maniera indiretta* attraverso i leganti. Questa ultima possibilità include la formazione di legami a idrogeno, per esempio tra l'acqua o i leganti amminici e alcuni opportuni accettori degli acidi nucleici che possono essere molto importanti se sono più di uno, oppure l'interazione di π - π stacking tra gli acidi nucleici e il metallo se è coordinato a leganti ancillari che presentano anelli aromatici.

Il secondo tipo di interazione è stato ben discusso in una review;^[36] qui verrà fatto un sunto delle coordinazioni dirette.

Ci sono alcune regole basilari che sono sempre seguite nella coordinazione diretta tra il metallo e l'acido nucleico o il DNA:

1. Tra tutti i modi di coordinazione diretta, nel caso degli ioni alcalini e alcalino terrosi, che sono i "naturali" controioni degli acidi nucleici nelle cellule, il legame con il gruppo fosfato è probabilmente il più importante;
2. La posizione N7 delle nucleobasi puriniche guanina (G) e adenina (A) è quella preferenziale, indipendentemente dalla natura del metallo, in quanto è quella maggiormente accessibile nel *major groove* della doppia elica del DNA così come in una singola catena, come pure in molti RNA. Alcuni esempi di questo modo di coordinazione sono conosciuti sia per quanto riguarda metalli *hard* (Mg(II)) o ioni metallici *soft* (Pt(II));
3. Anche il *minor groove* della doppia elica del DNA presenta alcuni siti di metallazione tra cui la più efficace è la combinazione A-N3 e T-O2;
4. In una singola catena di DNA, così come nell'RNA e nelle nucleobasi isolate, ogni sito della base eterococlica può virtualmente essere metallato, anche gli atomi di carbonio;
5. Il legame di un metallo verso siti che presentano un protone legato (NH, CH, NH₂) è possibile e non richiede necessariamente condizioni di reazione estremamente basiche, come può essere valutato da considerazioni sulle pK_a;
6. La metallazione multipla delle nucleobasi sono alquanto comuni e sono facilitate se avviene una deprotonazione iniziale della nucleobase. Frequentemente i siti di

metallazione delle nucleobasi sono sufficientemente vicini da permettere un'interazione *metallo-metallo*;

7. Sono possibili interazioni anche tra un metallo e le nucleobasi protonate (A e G);

8. I gruppi amminici esociclici nell'A, G e C possono essere siti di metallazione solo se perdono uno o entrambi i protoni, quindi solo dopo previa deprotonazione o previo spostamento di un protone su un altro sito della nucleobase che corrisponde in un cambio della struttura tautomerica;

9. Chelazione di una nucleobase su un metallo è possibile anche se rara;

10. Gli atomi delle nucleobasi che normalmente sono coinvolti nell'accoppiamento Watson-Crick nella doppia elica del DNA possono diventare siti di metallazione in conseguenza di uno *switch anti* → *syn* delle nucleobasi attorno al legame glicosidico.

I siti di metallazione che verranno discussi sono stati stabiliti nella maggior parte dei casi da strutture ai raggi X. In molti casi ed in particolare quando si prendono in considerazione i sistemi modello, vengono studiati sistemi che coinvolgono singole nucleobasi. Studi su miscele complesse di nucleobasi, sono abbastanza rari.^[37-39] Esistono comunque nuovi approcci teorici (dinamiche Browniane, simulazioni...) che, anche in casi di complicati *folding* delle catene di acidi nucleici, permettono di avere una predizione sui più probabili siti di legame.^[40]

1.2.1. Legame al gruppo fosfato

Il legame di cationi metallici *hard* agli atomi di ossigeno dei gruppi fosfato in mononucleotidi o oligonucleotidi isolati è stato ben chiarito e non è affatto sorprendente. Esiste un considerevole numero di esempi di strutture ai raggi X^[41] di complessi di questo tipo, in particolare con cationi dei metalli alcalini e alcalino-terrosi, a volte insieme alla metallazione ad altri siti.

1.2.2. Legame allo zucchero

Gli ossigeni O2' e O3' dei gruppi idrossilici dei ribonucleotidi sono in grado di chelare sia metalli dei gruppi principali, ad esempio Na⁺,^[42] sia metalli di transizione come ad esempio Cu(II),^[43] Sn(IV),^[44] Os(IV).^[45] Di tutti i modi di coordinazione a metalli, questo è in assoluto il meno frequente.

1.2.3. Legame all'anello eterociclico delle nucleobasi

Molti siti di metallazione esistono per le basi eterocicliche. Quando è cominciata la ricerca della chimica di coordinazione delle nucleobasi, anche prima del 1970, pochi siti di coordinazione venivano considerati e molti fraintendimenti esistevano su quanto concerne il legame dei siti ai metalli. La cristallografia ai raggi X e la spettroscopia NMR (per ioni metallici diamagnetici) hanno cambiato notevolmente questo quadro.

1.2.4. Guanina e relative 6-oxo-purine

La coordinazione dei metalli all'azoto in posizione 7 della guanina è, senza dubbio, il sito largamente favorito di metallazione sia per gli acidi nucleici che per le singole basi. Ci sono diversi fattori che favoriscono la metallazione a questo sito, tra tutte la maggior accessibilità nel *major groove* del DNA, il fatto di non essere coinvolto nell'accoppiamento delle nucleobasi della doppia elica (secondo il modello Watson-Crick), la possibilità di fare legami ad idrogeno tra l'O6 e i leganti attorno al centro metallico, una maggior basicità dell' N7 della guanina rispetto all' N7 della adenina e infine, ma non certo per importanza, questo sito presenta un favorevole potenziale elettrostatico.^[46] Il grande momento di dipolo della guanina (> 7 D) e la sua orientazione senza dubbio favorisce l'avvicinamento del metallo a questo sito.^[47]

A pH fisiologico, il residuo isolato della guanina metallata all' N7 è neutro (**1a**, figura 1.5) (l'azoto in posizione 9 è bloccato sia nelle nucleobasi modello che nei nucleosidi e nei nucleotidi). Se il complesso metallico è cineticamente inerte, come in genere nei casi di $M = Pt(II)$, entrambe le protonazioni (all' N3 e/o all' O6 (**1b**)) e la deprotonazione all' N1 (**1c**) della guanina sono possibili senza una veloce migrazione del metallo. Esistono esempi in letteratura per entrambe le situazioni.^[48,49] Con specie cineticamente labili, è presente una spiccata competizione tra gli ioni metallici e il protone; un metallo legato all' N7 a pH acidi, può migrare all' N1 se il pH viene innalzato. Un caso molto particolare si manifesta nel complesso emideprotonato **1d**, formato da una miscela 1:1 di **1a** e **1c**, che dà luogo a tre forti interazioni ad idrogeno intermolecolari.^[50]

Un metallo si può legare anche all' O6 (**2**) ed esempi di questo tipo sono stati riportati con il complesso $[(PPh_3)_2(CO)Rh]^+$.^[51a,b] La coordinazione degli ioni dei metalli alcalini all' ossigeno in posizione 6 è essenziale per mantenere la struttura di quartetto presente nei telomeri.^[51c,d] Il coinvolgimento sia dell' N7 che dell' O6 può avvenire sia in strutture a ponte (**3** e **4**) che in complessi chelati (**5**) anche se quest'ultimo è stato realizzato solo per un complesso ciclico esanucleare formato da unità di $(CH_3)_3Pt(IV)$.^[52]

Nel caso di formazione di ponti, esistono esempi sia con lo stesso metallo M (con possibili interazioni $M \cdots M$, **3**) o con ioni metrallici diversi (ad esempio $M = Pt(II)$, $M' = Na^+$, **4**).

La deprotonazione dell' N1 dà luogo alle corrispondenti specie con il guaninato (**3c**, **4c**).

Il legame del metallo all' N1 in seguito alla deprotonazione di questo stesso sito, può creare un ampio spettro di specie diverse.

Può avvenire la coordinazione all' N1 (**6**)^[53] con la possibilità di una nuova protonazione all' N7 e/o all' O6 formando una specie metallata che è un raro tautomero della guanina (**6a**); oppure esistono esempi dove due metalli sono coordinati simultaneamente all' N1 e all' N7 (**7**)^[54] o all' N1 e all' O6 (in un complesso eteronucleare con la 7,9-dimetillipoxantina, **8**); o addirittura tre metalli legati ai siti N1, N7, N3 (**9**)^[55] o ai siti N1, N7, O6 (**10**).^[56] Per quanto riguarda l'ultimo caso, in un complesso di Cu(II) con l'inosina monofosfato, un atomo di ossigeno del gruppo fosfato è ulteriormente coinvolto nel legame al centro metallico.

Esiste anche un esempio dove tre metalli sono coordinati contemporaneamente alla guanina doppiamente deprotonata (**11**).^[57] Infine, è stata osservata anche la formazione di un legame metallo-carbonio al sito C8 (**12**) per un vario numero di metalli di transizione (Pd, Ru, Os, Hg).^[58]

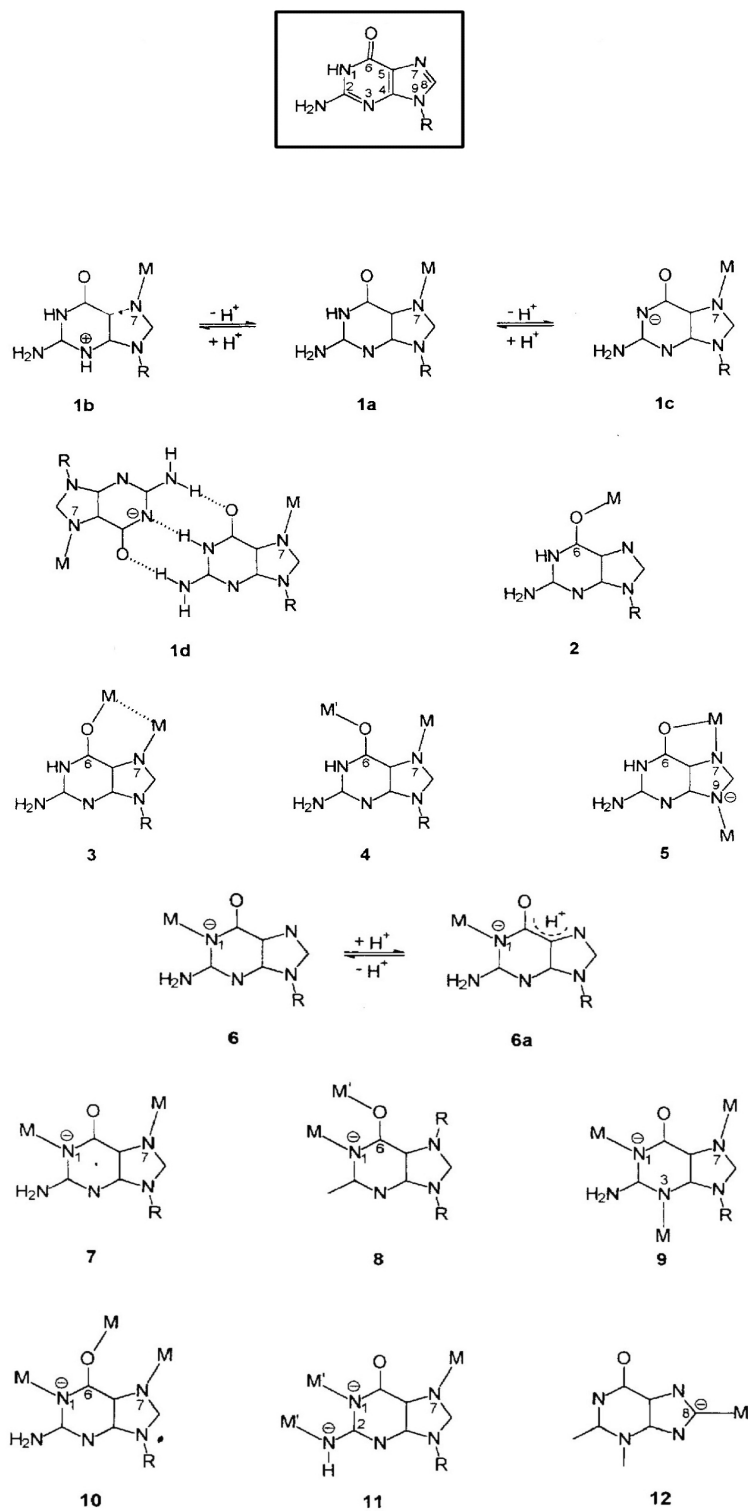


Figura 1.5. Modi di coordinazione della Guanina

1.2.5. Adenina

L'adenina a pH fisiologico presenta tre azoti endociclici che possono essere potenziali siti di metallazione (N1, N3 e N7). L'ordine di basicità intesa come affinità per il protone è $N1 > N7 > N3$. Se mentre nella doppia elica del DNA l' N7 è il sito preferenziale di legame con i metalli, nella nucleobase isolata esiste un'importante dicotomia tra la metallazione all' N1 o all' N7.^[59] Solo in condizioni estremamente acide, dove l' N1 è protonato, l' N7 diventa il sito preferito. La coordinazione degli ioni di metalli alcalini all' azoto in posizione 3 nel *minor groove* del DNA ha ricevuto solo di recente una particolare attenzione.^[60] Il sodio monovalente che si coordina a questo sito in un dinucleotide formato da d(ApT) in una minielica è stato osservato per la prima volta nel 1976.^[61,62] Nella nucleobase isolata, N3 può diventare il sito preferenziale solo per ragioni steriche, ad esempio per completa alchilazione con gruppi ingombranti dell'azoto esociclico N6 che quindi impedisce al metallo di coordinarsi nelle posizioni più vicine N1 e N7.^[63] Agli inizi, situazioni simili potevano essere ravvisate per altre ragioni, per esempio se alcune proteine si coordinavano al DNA nei siti N1 e N7 e quindi prevenivano la coordinazione a questi siti. In letteratura esistono esempi di metallazione a tutti e tre questi siti, **13a**,^[64] **14a**^[65] e **15a**^[60-63] (Figura 1.6). L'esistenza di forme protonate di questi composti, (**13b**, **14b** e **15b**) è ben documentata per metalli di transizione, sia con analisi strutturali ai raggi X, sia attraverso spettroscopie UV e NMR.^[66]

Una coordinazione bimetallica all' N1 e all' N7 è abbastanza comune (**16a**).^[67] In seguito a queste coordinazioni, il gruppo esociclico NH₂ diventa considerabilmente più acido (> 4 unità logaritmiche) e può quindi subire deprotonazione anche in un ambiente non estremamente basico. Il legame ai siti N1 e N7 causa la formazione di due vettori M-N perpendicolari che agevolano la formazione di rettangoli molecolari con angoli di 90°.^[68]

Tre metalli possono coordinarsi contemporaneamente attraverso gli azoti 1, 3 e 7 e questa coordinazione è stata osservata recentemente in un complesso polimerico (**17**).

La metallazione all' azoto esociclico dell'adenina richiede, (così come avviene per la guanina e la citosina) una deprotonazione di questo gruppo. Contrariamente a quanto avviene con le ammine alifatiche e aromatiche, non ci sono doppietti di elettroni spaiati disponibili su questo atomo di azoto che non è in grado di interagire con i metalli e piuttosto questi elettroni sono delocalizzati nell'anello aromatico della nucleobase.

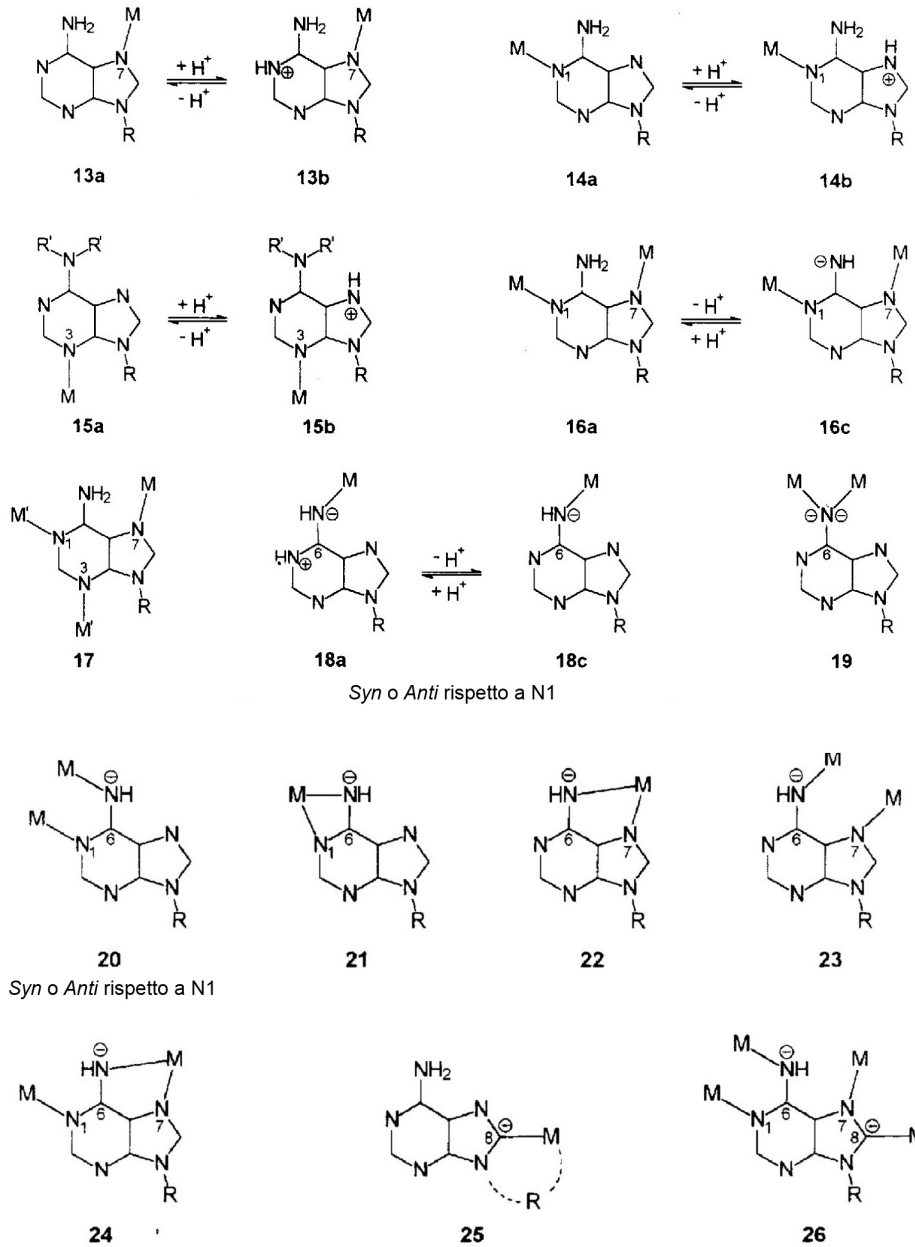
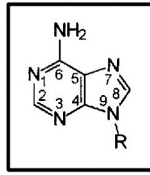


Figura 1.6. Modi di coordinazione della Adenina.

Studi passati che sostenevano l'ipotesi di un legame metallico con il gruppo NH₂ non deprotonato si rivelarono errati, sebbene dei recenti calcoli *ab initio* sostengano, anche in maniera marcata, che il gruppo amminico esociclico possa essere in verità non planare e che alcuni residui basici gli permettano di agire occasionalmente come un accettore di legami idrogeno.^[69] In ogni caso questa situazione non è sufficiente per la formazione di un legame con un metallo. La deprotonazione dell'azoto esociclico prima della coordinazione con un metallo, comunque, non implica necessariamente che la nucleobase debba diventare anionica. Una coordinazione metallica a questo gruppo può essere accompagnata da uno *shift* di uno dei protoni del gruppo NH₂ su un altro azoto, ad esempio N1 (**18a**) generando quindi un complesso metallico stabilizzato da un raro tautomero della nucleobase.^[70] Quindi, non sono richieste condizioni di reazione drasticamente alcaline per la coordinazione a questo azoto, certamente non condizioni di pH che potrebbero risultare da considerazioni sulla pK_a (i gruppi esociclici hanno in genere delle pK_a maggiori di 16). Certamente a pH elevati la nucleobase neutra può essere deprotonata (**18c**) e la metallazione al sito esociclico deriva da una migrazione del metallo dopo un'iniziale coordinazione all' N1 o all' N7. Arpalahti^[70b] ha dimostrato questo tipo di meccanismo nel caso della coordinazione di (dien)Pt(II) che, dopo una prima coordinazione all'N1, migra all' N6. Una volta coordinato all' N6, il metallo può assumere due orientazioni, *syn* o *anti* rispetto all' N1. Esistono esempi per entrambi i casi.^[70a-c] Beauchamp ha dimostrato che la specie con M = CH₃Hg(II) (**18c**) può disproporzionare in certi casi e dare la specie **19** disostituita e la nucleobase libera.

La nucleobase può assumere anche la caratteristica di legante bidentato con gli azoti N1 e N6 agendo o da ponte tra due centri metallici (**20**)^[71a-c,167] o formando composti chelati (**21**).^[72] Quando M = (Cp)₂Mo(IV), **21** è il prodotto cinetico che si forma e che converte poi in quello più stabile termodinamicamente (**22**) che è la specie chelata attraverso gli azoti N7 e N6.^[170] In letteratura è anche presente un composto dove la nucleobase agisce da legante a ponte attraverso gli azoti N6 e N7.

Ci sono diversi esempi del modo di coordinazione **24** con contemporanea coordinazione ai siti N1, N6 e N7^[73,74] formando specie polinucleari cicliche che presentano importanti caratteristiche di recettori.

Il rutenio si può coordinare al C8 dell'adenina (**25**) se questa coordinazione viene rinforzata da una chelazione all' N9.^[75]

1.2.6. Citosina

Un metallo può coordinarsi alla nucleobasi citosina bloccata in posizione 1 in ciascuno dei seguenti modi:^[76] attraverso l' azoto in posizione 3 (**27**,^[77] Figura 1.7), l'ossigeno O2 (**28**),^[78] l'azoto esociclico in posizione 4 (**29**),^[79-82] il carbonio C5 (**30**) e infine con interazioni π attraverso C5 e C6 (**31**).^[83a] Nella nucleobase libera, sia il legame all' N3 che all' O2 sono molto favoriti in dipendenza dal carattere *hard/soft* del metallo e dagli aspetti sterici. Nel B-DNA, l'O2 della citosina nel *minor groove* è il sito per i metalli alcalini. Tra tutti gli azoti endociclici delle quattro nucleobasi, l' N3 della citosina è il più basico e ha la più alta pK_a e la più alta affinità per il protone. Nonostante tutto non è il sito di metallazione preferenziale per gli ioni Pd(II) e Pt(II). La coordinazione all' N4 richiede, come di consueto per tutti gli azoti esociclici, la deprotonazione dell' NH₂ (**29a**) ma la riprotonazione all' N3 è molto comune (**29b**) e porta alla formazione del raro imino-osso tautomero della citosina. La formazione di **29b** è stata studiata molto in dettaglio.^[80,82,84]

La citosina neutra può inoltre coordinare anche più metalli contemporaneamente attraverso l' azoto N3 e l'ossigeno O2 formando sia specie chelate (**32**)^[85] o mettendosi a ponte tra due centri metallici (**33**).^[86] Se la citosina diventa anionica, le possibilità di coordinare più metalli diventano maggiori: una chelazione N3, N4 (**34**) è stata verificata per complessi di Pt(IV)^[84] e per (Cp)₂Mo(IV)^[72] mentre la formazione di ponti N3, N4 (**35**) è stata verificata per una serie di complessi contenenti centri metallici identici (CH₃)₂Hg(II), Pt(II), Pt(III) e Pd(II)^[87-92] o centri metallici diversi (Pt(II), Pd(II); Pt(II), Cu(II); Pt(II), Hg(II)).^[93-97] Il complesso chelato **34** può essere anche un intermedio tra **27** e **29b** nel caso di *trans,trans*- (NH₃)₂(OH)₂Pt(IV).^[80,84] La conversione **27** \rightarrow **29b** è stata seguita attraverso l' ¹H NMR e l' analisi ai raggi X. Oltre all' intermedio **32**, un altro composto che mostra sia il modo di coordinazione **27** che quello **34** è stato isolato e cristallizzato ai raggi X e rappresenta l'esempio madre del processo di migrazione del metallo.^[80,81,84]

La chimica dei composti **35** presenta molti aspetti interessanti che comprendono l'orientazione relativa dei due metalli (*syn* o *anti* l'uno rispetto all'altro),^[82] l'inversione dei due centri metallici (Pt(II) all'N3, Hg(II) all'N4 o viceversa) e addirittura formazione di legami M-M.^[94] Le distanze metallo-metallo (M ... M') dipendono sia dalla

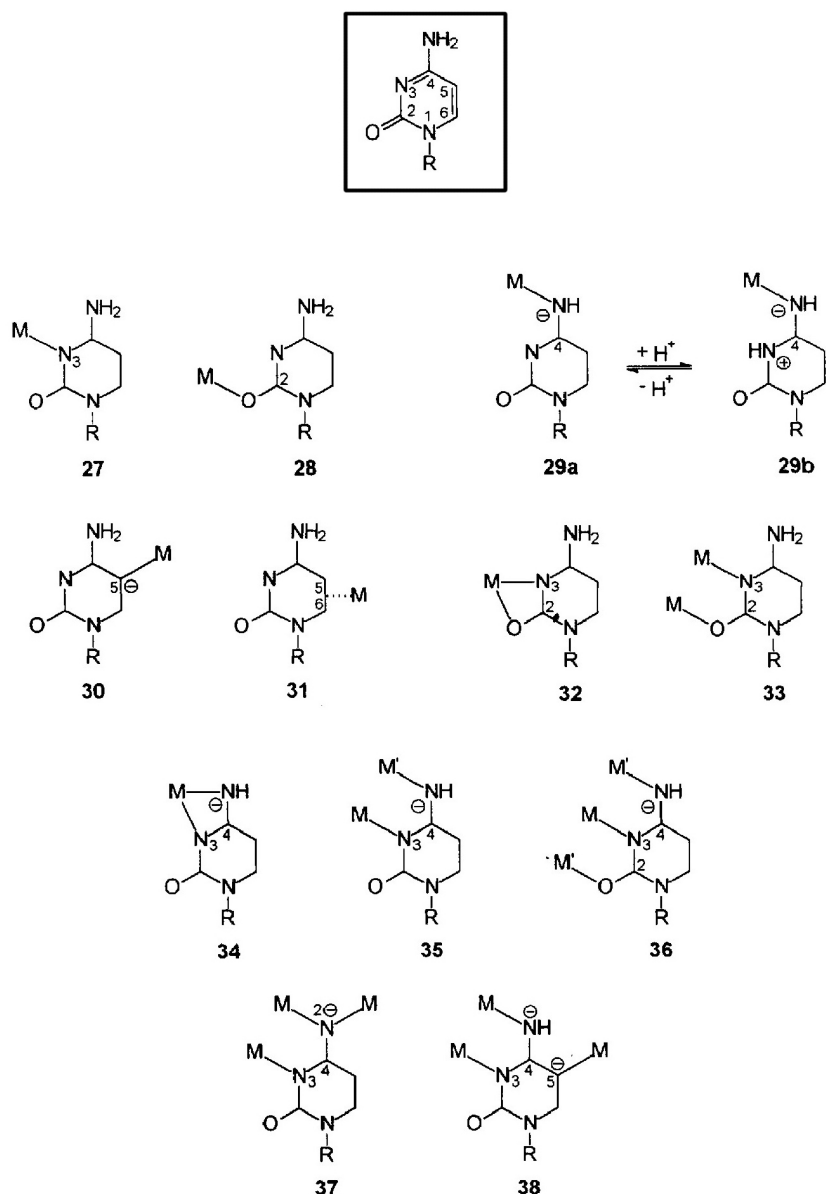


Figura 1.7. Modi di coordinazione della Citosina.

configurazione elettronica dei due metalli (d^8 , d^9 o d^{10})^[96] sia dalla geometria. Così, se l'orbitale d_z^2 degli ioni metallici con configurazione elettronica d^8 (*en*Pd(II),^[90] *cis*-(NH₃)₂Pt(II),^[89] *trpy*Pd(II) e *trpy*Pt(II)^[92]) si trovano uno di fronte all'altro (M = M'), l'ordine di legame è circa 0 e i metalli ritrovano abbastanza lontano tra di loro da non poter interagire (2.9-3.04 Å); in altri casi più favorevoli invece, (con *cis*-(NH₃)₂Pt(II)) esiste la possibilità di togliere un elettrone dall'orbitale d_z^2 ossidando quindi il metallo a Pt(III) portando ad una distanza metallo-metallo discretamente più corta (2.5 Å).^[89,91] D'altro canto, se due ioni metallici d^8 hanno i piani quadrato planare perpendicolari tra

di loro, si può formare anche un legame dativo corto di circa 2.5 Å^[93,96,97] e lo stato d'ossidazione (II) per entrambi i metalli non varia.

Il modo di coordinazione **36** può essere considerato un'estensione del **35** con un terzo metallo coordinato all' O2. Molti esempi con M = Pt(II) e M' = Ag(I)^[98], Pd(II)^[99], Cu (II)^[100], Co(III), Na^{+[100]}, sono stati caratterizzati strutturalmente. Tra tutti questi, la combinazione Cu(II)/Pt(II)/Cu(II)^[100], che deriva dal catione *tetrakis*-(1-metilcitosina-N3)Pt (II) è particolarmente interessante in quanto il Platino centrale funge da mediatore del forte accoppiamento ferromagnetico tra i due centri metallici di rame che distano 5 Å.

Quando la citosina è nella forma dianionica (doppia deprotonazione all'azoto esociclico), possono coordinarsi tre metalli all' N3, N4, N4 (**37**). La struttura **38** infine, dove la citosina è sempre nella sua forma dianionica, coordina tre metalli come nel caso di N3 (Pt(II), N4 (Hg(II)), C5 (Hg(II)^[101]).

1.2.7. Timina e Uracile

Il legame metallico all'ossigeno in posizione 4 della nucleobase neutra (**39**, Figura 1.8) è stata dimostrata per la prima volta in due addotti con HgCl₂ sia con l'uracile che con il 5,6-diidrouracile.^[102] Questo modo di coordinazione a queste nucleobasi modelli protette in posizione 1 è stato successivamente verificato per una vasta serie di metalli dei gruppi principali e per i metalli di transizione.^[103-105] Gli ioni alcalini si coordinano all'O2 (**40**) nel *minor groove* del B-DNA e questa coordinazione è stata osservata anche per composti modello.^[105,106] La stabilità termodinamica di questi complessi è abbastanza bassa se confrontati con i complessi metallici dove il metallo si coordina alla nucleobase deprotonata all' N3 (**41a**). Strutture ai raggi X per questo modo di coordinazione esistono per metalli quali Hg(II)^[107], Pt(II)^[108,109], Pt(IV)^[110], Rh(I)^[111], Au(I)^[112] e Au(III).^[113] E' possibile la protonazione della nucleobase deprotonata all'O4 o all'O2 per formare complessi stabilizzati dalla rara forma tautomerica idrosso-osso di queste nucleobasi (**41b**).^[114]

Complessi con la struttura **41b**, sebbene siano abbastanza instabili in soluzione, sono stati cristallizzati con residui di Pt(II) cineticamente inerti. Il modo di coordinazione **41b** è anche responsabile di tutti i modi di coordinazione **42-45**: la coordinazione all'N3 deprotonato rende più basici gli ossigeni esociclici, in particolare l' O4 e questo è stato stabilito sia da misure di spettroscopia vibrazionale^[115,116] sia da

misure potenziometriche (valori di $pK_a^{[114b]}$). Di conseguenza, gli atomi di ossigeno esocilici diventano generalmente dei migliori donatori di densità elettronica rispetto agli analoghi complessi con la nucleobase neutra e la coordinazione di un secondo metallo a questi siti diventa maggiormente facilitata.

Interazioni di tipo π stacking tra i leganti del metallo e gli anelli etero atomici delle nucleobasi o interazioni metallo-metallo sono responsabili di un'ulteriore stabilizzazione di specie quali **42-45**.^[117,118] Composti tipo **42** sono consistenti per specie dinucleari ($M = M' = Pt(II)$) con differenti stechiometrie (ad esempio Pt_2L_2 , Pt_2L con $L =$ uracile o timina) con differenti conformazioni delle nucleobasi (testa-testa o testa-coda) o con complessi eterometallici ($M = Pt(II)$, $M' =$ sia metalli di transizione sia metalli dei gruppi principali) con differenti stechiometrie (ad esempio PtL_2M' o $PtL_2M'L_2Pt$).

Sempre con la strutture **42**^[119] esistono dei complessi bimetallici di Platino(III) o con valenza mista o anche composti eteronucleari contenenti CH_3Hg e Na^+ .^[120] Un composto di struttura **43** è stato ottenuto con metalli quali $M = Pt(II)$, $M' = Ag^+$, $M'' = Na^+$ derivanti dal complesso *trans*-(NH_3)₂ PtL_2 ($L =$ 1-metiluracilato)^[121]. Composti tipo **44** sono stati osservati per complessi polimerici di Ag^+ ($M = M' = M'' = Ag^+$)^[122] o composti misti di Pt e Ag ($M = M' = Pt(II)$; $M'' = Ag$)^[123] contenenti 1-metiluracile o 1-metiltimina mentre complessi del tipo **45** sono stati visti in complessi polimerici ($M = Pt(II)$; $M' = M'' = Ag^+$), nuovamente derivanti da *trans*-(NH_3)₂ PtL_2 ($L =$ 1-metiluracilato).^[124]

Esistono tre modi di coordinazione (**46-48**) che coinvolgono coordinazione agli atomi di carbonio delle nucleobasi. Tra questi, la coordinazione al carbonio C5 dell'uracile appare la più comune .

La coordinazione **46** era stata osservata una prima volta in reazioni tra $Hg(CH_3COO)_2$ con polinucleotidi ed in seguito è stata confermata anche in complessi con la nucleobase modello in composti dinucleari di $Pt(III)$ ^[124], $Pt(II)$ e $Au(III)$.^[125,126]

La coordinazione η^2 di un complesso anionico di $Ru(II)$ [$Ru(hedta)]^-$ ($hedta =$ N-(idrossietil)etilendiammina triacetato) ai carboni C5 e C6 (**47**) rappresenta tutt'ora un'innovazione per la chimica di coordinazione metallo-nucleobase, sebbene sia invece ben stabilita per altri tipi diversi di eterocicli.^[83a-e] Inoltre, la coordinazione di OsO_4 al doppio legame C5-C6 è una tecnica utilizzata in biologia molecolare per verificare l'accoppiamento o meno della timina nei residui del DNA attraverso la formazione del *cis*-osmato estere **48**, verificata ai raggi X sia per l'1-metiltimina^[127] che per la non

sostituita timina.^[128] MnO_4 sembra reagire in maniera analoga all'osmio ma l'estere che si forma è instabile e dà luogo alla formazione di diverse specie ossigenate.^[130]

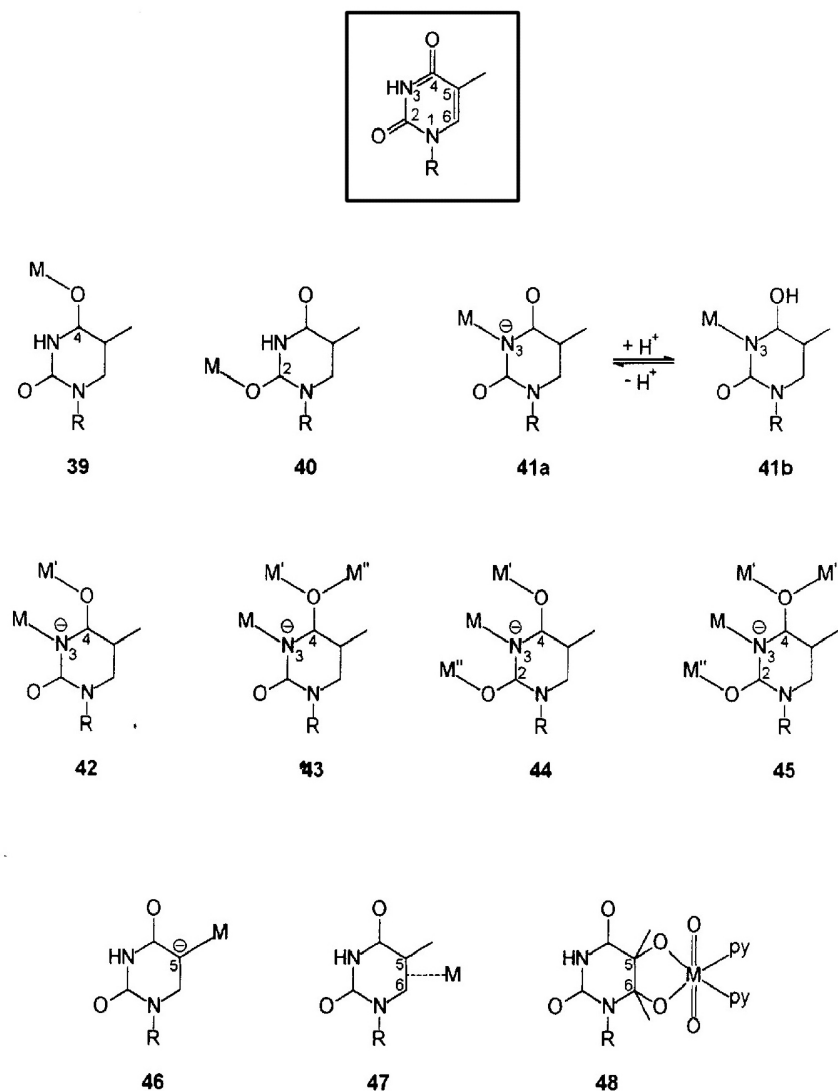


Figura 1.8. Modi di coordinazione della Timina.

1.2.8. Combinazioni

Sono state studiate anche la combinazione di diversi modi di coordinazione, come ad esempio al gruppo fosfato e all'anello eterociclico della nucleobase (complessi macrochelati) o al gruppo fosfato e all'anello dello zucchero. L'ultima possibilità è stata

discussa, sulla base di spettroscopia EPR, per complessi di V(IV).^[131] D'altra parte, la formazione di complessi macrochelati appare molto più comune e può coinvolgere sia le nucleobasi puriniche che pirimidiniche. La prima volta stata questa coordinazione è stata vista da Szent-Gyorgyi^[132] per il Mg^{2+} con l'adenosina trifosfato; in seguito è stata verificata per molti ioni metallici^[133] in complessi con il 5'-monofosfato nucleoside (ad esempio *cis*-(NH_3)₂Pt(II)^[134-136] e (Cp)₂Mo(IV).^[137,138] In questi casi i siti di metallazione delle nucleobasi sono l'N7 della guanina e dell'adenina (**49-50**, Figura 1.9).

Complessi macrochelati sono stati osservati anche per le basi pirimidiniche sempre con i composti descritti precedentemente.^[139] Il metallo in questi casi si coordina all'azoto in posizione 3 sia per la citosina che per la timina (**51-52**), sia all'azoto esociclico deprotonato della citosina (**53**). L'evidenza della formazione di questi

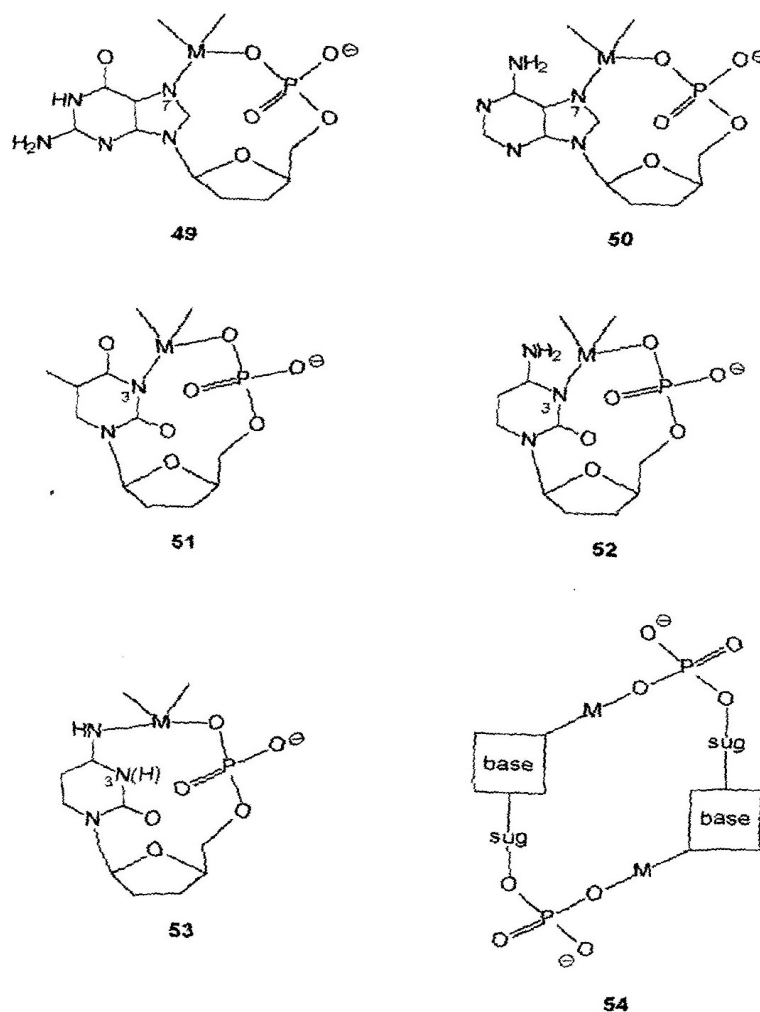


Figura 1.9. Modi di coordinazione dei nucleotidi.

complessi macrochelati è data da una serie di tecniche spettroscopiche e da investigazioni chimico-fisiche in soluzione ma nessuna evidenza è stata data per ora allo stato solido con tecniche di diffrazione ai raggi X. Infatti la struttura di $[(Cp)_2Mo(5'-dGMP)]_2$ rivela in realtà la formazione di un complesso dinucleare con interazioni intermolecolari dove il nucleotide agisce da ponte con gli atomi N7/O (**54**) piuttosto che in maniera chelata. La stessa struttura era stata vista per un complesso di $enPt(II)$ con la 5'-CMP (nucleotide a ponte attraverso gli atomi N3 e l'ossigeno del gruppo fosfato).^[140] In questo lavoro, oramai non più tanto recente, la specie macrociclica monometrica appare esistere in equilibrio con il dimero testa-coda a seconda delle condizioni.

1.2.9. Considerazioni finali

Sono stati elencati e discussi tutti i possibili modi di coordinazione dei metalli alle nucleobasi. A parte piccole eccezioni, i modi di coordinazione sono stati tutti confermati dall'indagine diffrattometrica ai raggi X sia per le nucleobasi puriniche bloccate all'N9 sia per quelle pirimidiniche bloccate all'N1. Una profonda conoscenza dei modi di coordinazione dei metalli a queste molecole (nucleobasi e nucleotidi) è essenziale per comprendere gli effetti che questa coordinazione provoca nei sistemi biologici. A questo punto, dopo più di 50 anni dall'inizio di questi studi e dopo circa 30 anni dalla prima struttura ai raggi X di un addotto metallo-nucleobase, si possono definire le seguenti osservazioni:

i) Modi di coordinazione

Sono stati osservati più di 50 modi di coordinazione dei metalli alle nucleobasi modello adenina, guanina, citosina, timina e uracile e ai relativi nucleosidi e nucleotidi. Queste coordinazioni implicano un legame diretto dello ione metallico alla base azotata.

Questi esempi non comprendono i modi di coordinazione di alcune rare nucleobasi o di derivati di nucleobasi che in molti casi sono stati studiati ai raggi X.^[141] E' difficile da pensare che il numero dei modi di coordinazione possa ulteriormente aumentare in futuro, semplicemente perché quasi tutti i modi ragionevoli sono già stati ottenuti. E' anche plausibile l'ipotesi che solo pochi di tutti i modi descritti siano importanti e plausibili per i cationi "naturali" che sono presenti nelle cellule. Comunque l'interazione metallo-nucleobase diventa sempre più importante in campi quali la

biologia molecolare e la medicina e molti dei modi di coordinazione osservati possono assumere un'importante rilevanza nell'interazione di questi metalli "artificiali".

E' inoltre chiaro ora che ioni metallici o entità metalliche possono coordinarsi a diversi siti a seconda della sequenza nucleotidica e delle condizioni de reazione e che i processi di migrazione del metallo o processi di isomerizzazione di legame avvengono anche con ioni metallici che in genere formano prodotti cineticamente inerti.^[142]

ii) La ricerca nel campo della chimica metallo-acidi nucleici è cominciata come una descrizione fonomenologica degli effetti che questa interazione porta alle caratteristiche chimico fisiche del DNA come ad esempio la viscosità, la fusione... Rimane ancora molto da studiare e da capire quale è la correlazione tra le cause e gli effetti. Ad esempio, anche per i metalli studiati più ampiamente come Hg^{2+} , Ag^+ e Zn^{2+} non esistono considerazioni definitive su come e perché questi ioni metallici manifestino le loro preferenze per sequenze di DNA (A e T per Hg^{2+} , G e C per Ag^+).

Negli studi con le nucleobasi modello inoltre, solo l'interazione con una singola nucleobase è stata presa in considerazione mentre esistono pochi studi dove la coordinazione è stata studiata con almeno due nucleobasi diverse. Studi cristallografici di complessi metallici con frammenti di DNA,^[143] studi di interazione di metalli con alcuni cristalli fatti crescere precedentemente di DNA e non in ultimo studi approfonditi in soluzione con le tecniche NMR dell'interazione tra i metalli e sequenza opportunamente scelte del DNA^[144] sono delle ottime prospettive e potrebbero dare risposte a quesiti fin'ora irrisolti. Tra tutti i cationi metallici, il Pt(II) è quello che è stato investigato maggiormente e molto oramai si conosce della sua interazione con gli acidi nucleici.

Queste conoscenze sono ben applicabili al complesso antitumorale *cisplatino* e al suo legame preferenziale con il DNA (addotti *intrastrand* G,G). Un dettagliato disegno dei cambi strutturali stereochimici che il DNA^[145] subisce dopo la coordinazione con il platino è oramai ben noto anche se tutti gli eventi biochimici che avvengono in cascata dopo l'interazione col metallo rimane ancora ignota.^[146]

Molto poco si conosce sull'importanza e sul ruolo che gli addotti minori che si possono formare col DNA abbiano nell'attività antitumorale. Molto poco ancora si conosce, inoltre, sul secondo tipo di addotti preferenziali che il *cisplatino* forma col DNA (*intrastrand* A,G).^[147,148]

Si è raggiunta invece una buona conoscenza dei cambi spettroscopici che la coordinazione del Pt(II) provoca ai frammenti di DNA. Ad esempio, le risonanze dei

protoni all' ^1H NMR dipendono molto dal comportamento dell'ambiente esterno e dai cambi conformazionali degli addotti e questi sono evidenti dalle variazioni di costanti di accoppiamento e dagli equilibri pseudorotazionali delle entità dello zucchero; il *chemical shift* del ^{31}P NMR del gruppo fosfato inoltre può essere chiaramente razionalizzato sulla base di calcoli computazionali^[150] e sulla base di complesse tecniche NMR.^[149] Per quanto riguarda gli effetti della coordinazione metallica agli acidi nucleici, l'influenza del metallo sulle proprietà acido base delle nucleobasi è stata studiata per molti tipi diversi di metallo.^[151-153] Generalmente la coordinazione di un metallo aumenta l'acidità dei protoni NH e NH_2 mentre diminuisce la basicità degli ossigeni esociclici o degli azoti endociclici. Come ci si può aspettare, il sito di metallazione è molto importante nella regolazione di questi effetti. Clarke^[153] ha determinato che per il complesso di $(\text{NH}_3)_5\text{Ru}(\text{III})$ vi è una correlazione lineare tra la ΔpK_a e r^{-2} (dove r è la distanza tra il centro metallico e il sito di ionizzazione) in un range tra $4.2 < r < 5.6 \text{ \AA}$ in una serie di leganti eterociclici.

Se la coordinazione di un metallo è accompagnata da una deprotonazione della nucleobase, la basicità dell'anello generalmente aumenta. Recentemente è stato stabilito che la coordinazione del Pt(II) all'azoto N7 della guanina,^[154] rinforza il legame idrogeno con la complementare citosina come stabilito da Watson e Crick ed è in accordo con calcoli computazionali.^[155] Cambiamenti degli aspetti elettronici degli anelli eterociclici in seguito alla coordinazione del metallo possono influenzare altre importanti proprietà quali ad esempio la capacità di dare *stacking* π o la possibilità della formazione di strutture tautomeriche.^[156] La questione sull'esistenza di specie deprotonate nel DNA,^[157] che potrebbero essere importanti per la coordinazione metallica, è ancora molto aperta. E' ora ben dimostrato e stabilito che la stabilizzazione di forme tautomeriche per tutte e quattro le nucleobasi è dovuta all'interazione con i metalli; queste considerazioni spesso incontrano molto scetticismo da parte dei chimici organici che probabilmente ignorano le evidenze portate dalla cristallizzazione ai raggi X!

iii) Prospettive future

Sebbene gli ampi progressi fatti nell'area della chimica di coordinazione metallo-acidi nucleici e una buona comprensione degli effetti che questa coordinazione provoca, molto c'è ancora da scoprire e da capire. La ricerca deve cercare di continuare cercando di approfondire lo studio andando ad analizzare l'interazione con degli oligonucleotidi^[158] e con frammenti di acidi nucleici. In parallelo, devono aumentare le

applicazioni che questa chimica può avere in altri campi quali la biologia molecolare^[159], la medicina,^[160] la diagnosi degli acidi nucleici^[161] e la scienza dei materiali.^[162,163]

2. SCOPO DEL LAVORO DI TESI

Il nostro gruppo di ricerca è interessato da alcuni anni alla chimica di coordinazione delle nucleobasi modello nei confronti di complessi di Platino(II) stabilizzati da leganti donatori al fosforo, in particolare fosfine alifatiche e aromatiche.

Le nucleobasi modello (Schema A nel sommario) sono le basi azotate del DNA dove, in posizione 9 per le nucleobasi puriniche e in posizione 1 per quelle pirimidiniche, un gruppo alchilico (Me) sostituisce l'anello dello zucchero. Questo permette un approccio più semplice allo studio di questi sistemi che, nel caso di nucleosidi e nucleotidi, o frammenti di DNA, può essere di particolare complessità dato il grande numero dei potenziali siti di metallazione.

Finora sono state studiate le interazioni di nucleobasi con complessi del tipo *cis*-[L₂Pt(μ-OH)]₂(NO₃)₂ (L = fosfina terziaria) i quali, disponendo di gruppi idrossido a ponte tra centri metallici, sono in grado di deprotonare gli atomi di idrogeno di gruppi NH endociclici delle nucleobasi ma anche quelli di gruppi NH₂ esociclici presenti nelle basi 9-MeAd e 1-MeCy.

La sintesi degli idrossido complessi non è particolarmente impegnativa. Utilizzando come precursori i corrispondenti *cis*-dicloro complessi, si sequestrano i leganti cloruro per reazione con AgNO₃, e quindi si neutralizza con NaOH:

In precedenza erano state ottenute le strutture dei complessi stabilizzati dalle fosfine PMe₃^[88a], PMe₂Ph, PMePh₂^[164] rappresentate nelle figure 2.1 e 2.2. Tutte queste strutture presentano molte analogie sia per quanto riguarda le distanze che gli angoli di legame.

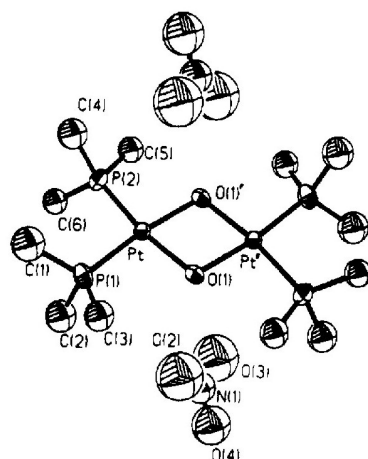


Figura 2.1. Struttura di $cis-[(PMe_3)_2Pt(\mu-OH)]_2(NO_3)_2$

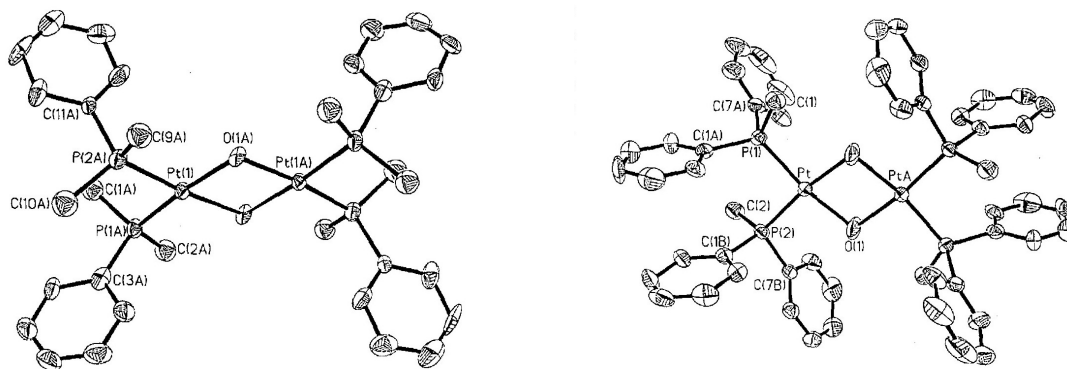


Figura 2.2. Struttura di $cis-[(PMe_2Ph)_2Pt(\mu-OH)]_2^{2+}$ e di $cis-[(PMePh_2)_2Pt(\mu-OH)]_2^{2+}$

Tutti i composti sono stabili in soluzione di diversi solventi ma la loro solubilità è molto variabile a seconda della fosfina; in particolare il derivato contenente PMe_3 ha una solubilità in H_2O molto elevata e questa diminuisce progressivamente con la sostituzione dei gruppi metile con gruppi fenile.

L'idrosso complesso stabilizzato da PMe_3 , in soluzione acquosa, reagisce con 9-MeAd per formare il complesso dinucleare $cis-[(PMe_3)_2Pt\{9-MeAd(-H)\}]_2^{2+}$ in cui la nucleobase agisce da legante a ponte attraverso l'azoto N1 e quello esociclico deprotonato N6.^[165] Gli analoghi complessi stabilizzati dalle fosfine intermedie PMe_2Ph ^[166] e $PMePh_2$ ^[167] portano alla formazione di composti trinucleari dove lo ione adeninato mantiene lo stesso modo di coordinazione. Del complesso con $PMePh_2$ è stata ottenuta la struttura ai raggi X^[167], riportata in figura 2.3.

Questo complesso, in soluzione, lentamente converte nell'analogo complesso trinucleare dove lo ione citosinato mantiene lo stesso modo di coordinazione.

In letteratura esempi di complessi dinucleari di platino con nucleobasi a ponte sono rari mentre i complessi trinucleari sopra menzionati non hanno precedenti.

Il lavoro della mia tesi ha come obiettivo una indagine sistematica delle interazioni di nucleobasi e nucleosidi con complessi fosfinici di Pt(II) allo scopo approfondire gli aspetti che riguardano:

- a) la individuazione dei siti di metallazione delle nucleobasi, nella loro forma neutra e deprotonata;
- b) la caratterizzazione strutturale, sia in fase solida che in soluzione, degli addotti metallo-biomolecola, analizzando il ruolo dei leganti ancillari nella definizione della loro nuclearità.
- c) la valutazione dell'attività biologica dei composti preparati su diverse linee cellulari.

Questa ultima parte del progetto è stata svolta in collaborazione con il gruppo della Prof. C. Marzano del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università degli Studi di Padova.

Le indagini strutturali di diffrazione di raggi-X sono state effettuate dal Prof. E. Zangrando del Dipartimento di Chimica dell'Università di Trieste.

3. RISULTATI E DISCUSSIONE

3.0. Reazione di condensazione tra idrosso complessi e le nucleobasi modello 1-MeCy e 9-MeAd

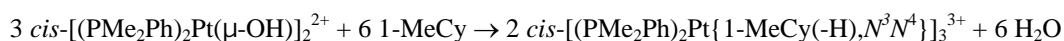
3.0.1. *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt{1-MeCy(-H)}]₃(NO₃)₃ (**2c**)

L'idrosso complesso stabilizzato da PMe₂Ph è in grado di deprotonare il gruppo esociclico in posizione 4 della nucleobase 1-MeCy (Schema A nel sommario).

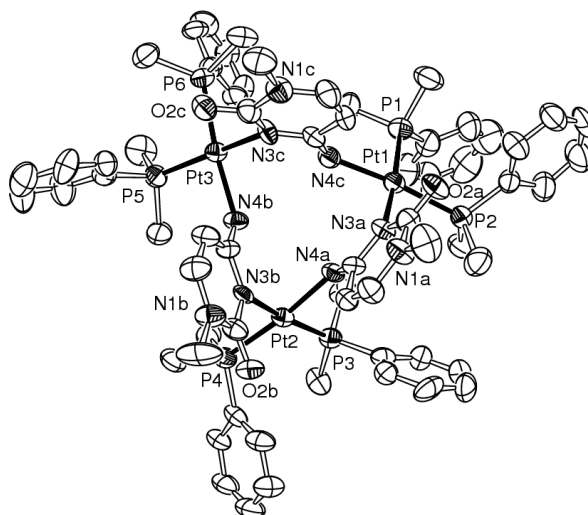
La reazione di condensazione porta alla formazione di una specie trinucleare dove la nucleobase si coordina a ponte tra tre centri metallici attraverso gli azoti N3 e N4 deprotonato.^[168]

Una prima coordinazione all'azoto endociclico N3 causa uno spostamento di densità elettronica verso il metallo che rende il gruppo esociclico NH₂ più acido e quindi più facilmente deprotonabile.

La reazione riportata qui sotto può essere condotta in diversi solventi e in tutti i casi si ottiene il complesso trinucleare *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt{1-MeCy(-H),N³N⁴}]₃³⁺ (**2c**).



In CH₃CN la reazione è completa in 2 h circa con una resa del 95% (dallo spettro ³¹P NMR). Cristalli utili per l'analisi diffrattometrica sono stati ottenuti facendo condensare vapori di Et₂O ad una soluzione in acetonitrile e il solido si presenta come *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt{1-MeCy(-H)}]₃(NO₃)₃·CH₃CN·H₂O. La struttura ai raggi X evidenzia la formazione di una specie trinucleare con una pseudo simmetria terziaria; gli ioni citosinato si coordinano simmetricamente a ponte con tre unità (PMe₂Ph)₂Pt formando un anello composto da 12 atomi. Questo tricatione presenta le nucleobasi coordinate in maniera testa-coda rispetto a ciascun centro metallico come si può vedere dalla struttura riportata in figura 3.1.


Figura 3.1. Struttura di *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt{1-MeCy(-H)}]₃³⁺ in **2c**
Tabella 3.1. Dati strutturali del complesso *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt{1-MeCy(-H)}]₃³⁺

Pt(1)-P(1)	2.254(3)	Pt(2)-N(3b)	2.108(7)
Pt(1)-P(2)	2.281(3)	Pt(2)-N(4a)	2.075(8)
Pt(1)-N(3a)	2.093(8)	Pt(3)-P(5)	2.265(3)
Pt(1)-N(4c)	2.084(7)	Pt(3)-P(6)	2.266(3)
Pt(2)-P(3)	2.267(2)	Pt(3)-N(3c)	2.138(7)
Pt(2)-P(4)	2.259(3)	Pt(3)-N(4b)	2.100(7)
N(3A)-Pt(1)-P(1)	173.1(2)	N(3B)-Pt(2)-P(3)	172.6(2)
N(4C)-Pt(1)-P(2)	174.3(3)	N(3C)-Pt(3)-P(5)	169.3(2)
N(4A)-Pt(2)-P(4)	173.2(2)	N(4B)-Pt(3)-P(6)	172.8(2)

Ogni centro metallico completa la sfera di coordinazione quadrato planare con i due leganti fosfinici PMe₂Ph. Per ciascuna delle tre unità metalliche, le distanze Pt-N3 appaiono più lunghe [2.093(8), 2.107(7) e 2.138(7) Å] rispetto alle corrispondenti Pt-N4 [2.084(7), 2.075(8) e 2.100(7) Å] mentre le distanze Pt-P che variano da 2.254(3) a 2.281(3) Å sono nell'intervallo di valori usuale per i complessi di Platino (Tabella 3.1). I tre centri metallici disegnano un triangolo avente i tre lati lievementi diversi; le distanze intermetalliche Pt1...Pt3 e Pt2...Pt3 sono confrontabili [rispettivamente di 5.301(1) e 5.287(1) Å] mentre la distanza Pt1...Pt2 è più corta, 5.174(2)Å. Il complesso tricationico presenta caratteristiche molto simili ai corrispondenti composti trinucleari *cis*-[(PMe₃)₂Pt{1-MeCy(-H),N³N⁴}]₃³⁺ [88a] e *cis*-[(tmeda)Pd{1-MeCy(-H),N³N⁴}]₃³⁺ (tmeda = N,N,N';N'-tetrametiletilendiammina)^[169], dove le principali distanze

intermetalliche sono rispettivamente di 5.325 e 5.170 Å. Gli anelli pirimidinici delle tre nucleobasi giacciono dalla stessa parte del piano definito dai tre centri metallici e formano degli angoli diedri con il medesimo piano di 73.2(1)° (anella a), 66.3(2)° (anello b) e 54.9(1)° (anello c). Viceversa, i tre piani di coordinazione P₂N₂ attorno ai tre atomi di Platino sono inclinati di 51.5(1), 46.5(1) e 38.2(1)° rispetto al piano formato dai tre metalli e queste caratteristiche strutturali portano il complesso ad assumere una conformazione a doppio cono (Figura 3.2).

L'impaccamento cristallino denota la presenza di un anione nitrato (NO₃⁻) dalla parte del piano dove giacciono gli atomi di fosforo ed interagisce attraverso dei legami idrogeno con i tre protoni esociclici delle tre citosine (le distanze N4-ONO₂ sono rispettivamente di 3.17, 2.96 e 2.99 Å). Si può quindi dire che questo complesso agisce come un recettore di anioni, caratteristiche già evidenziate per i due composti già citati precedentemente contenenti l'anione perclorato *cis*-[(PMe₃)₂Pt{1-MeCy(-H),N³N⁴}]₃³⁺ e *cis*-[(tmeda)Pd{1-MeCy(-H),N³N⁴}]₃³⁺ dove le principali distanze N4-OCIO₃ sono di 3.14 e di 3.08 Å.

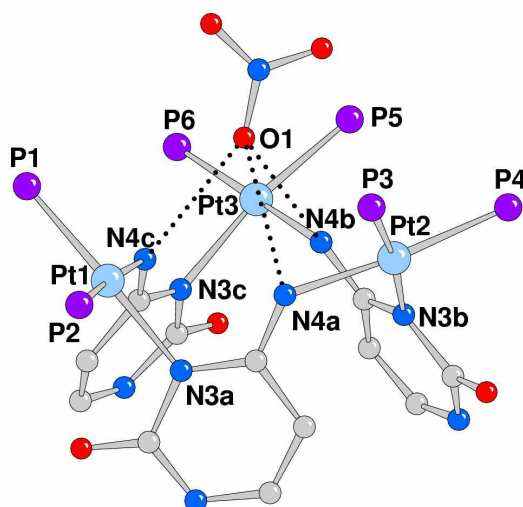


Figura 3.2. Struttura di *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt(1-MeCy(-H))₃]³⁺ dove si vede l'interazione con lo ione nitrato

La struttura trinucleare è mantenuta anche in soluzione di diversi solventi e sia gli spettri NMR protonici che quelli del ³¹P raccolti nelle tabelle 3.2 e 3.3 mostrano la presenza di un singolo set di risonanze appartenenti ad un'unica specie molto stabile termodinamicamente. Gli spettri ³¹P NMR sono tutti caratterizzati da un sistema AB dovuto alla non equivalenza delle due fosfine in *cis* e mostrano delle costanti di accoppiamento con il centro ¹⁹⁵Pt che non variano molto al variare del solvente.

Tabella 3.2. Dati $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, J in Hz) per i composti **2c**, **3c** e **4c** in diversi solventi.

Comp.	Solvente	H(6) ($^3J_{\text{HH}}$)	H(5) ($^3J_{\text{HH}}$); [$^5J_{\text{HP}}$]	N(4)H	NCH ₃	PMe ($^2J_{\text{HP}}$)
2c	DMSO- <i>d</i> ₆	a	6.35 dd (7.1); [1.0]	6.63 br.s	3.22 s	1.87 d (11.5); 1.43 d (11.4) 1.35 d (11.4); 1.16 d (10.8)
2c	CD ₃ CN	7.13 d (7.5)	6.93 d (7.5); [1.5]	5.50 br.s	2.56 s	1.81 d (11.6); 1.36 d (11.4) 1.36 d (11.4); 1.11 d (10.8)
2c	CDCl ₃	7.30 d (7.4)	6.45 dd (7.46); [1.6]	6.82 br.s	3.42 s	1.836 d (8.8) e 1.408 d (12.6) (correla con P _B) 1.449 d (12.1) e 1.18 d (10.5) (correla con P _A)
3c	DMSO- <i>d</i> ₆	7.20 d (7.3)	ca 5.90 d (7.2)	7.03 br.s	3.120 s	2.003 d (10.5); 1.819 d (11.4) 1.518 d (10.5); 1.426 d (11.4)
4c	CDCl ₃	7.57 ^b	6.87 dd (ca 7); [1.7]	6.84 br s	3.32	1.868 d (11.2); ca 1.4 (correla con P _B ^I) 1.680 d (11.2); 1.314 d (10.8) (correla con P _A ^I)
		7.20 d (7.6)	6.79 ^b	ca. 7.5	3.36	1.243 d (11.2); 0.977d (11.2) (correla con P _A ^{II}) 1.235 d (11.2); ca. 1.18 d (correla con P _B ^{II})
		7.6 ^b	6.89 dd (7.4); [1.4]	6.66 br.s.	3.29	1.768 d (10.4); 1.616 d (10.4); 1.599 d (10.8); 1.565 d (10.0) (correla con P _A ^{III} e P _B ^{III})
4c	DMSO- <i>d</i> ₆	a	6.49 dd (6.49); [1.6]	6.60	3.16	1.885 d (11.4); 1.834 d (11.4); 1.640 d (11.2); 1.606 d (10.8); 1.549 d (11.4); 1.517 d (10.2);
		a	6.47 dd (8.0); [1.7]	6.33	3.13	1.389 d (10.8); 1.177 d (10.8) 1.126 d (11.4); 1.097 d (11.2); 1.050 d (11.4); 0.772 d (11.4)
		a	6.53 dd (7.80); [1.5]	a	ca. 3.4	

^a valori non attribuiti, ^b valori determinati attraverso esperimenti COSY

Tabella 3.3. Dati ^{31}P -NMR (δ in ppm, J in Hz, $^1J_{\text{PPt}}$ in parentesi) per i composti **2c**, **3c** e **4c** in diversi solventi

Comp. (Solvente)	$\delta(\text{P}_A)$		$\delta(\text{P}_B)$	$^2J_{\text{PP}}$
2c (DMSO- d_6)	-16.54 (3226)		-19.44 (3327)	24.8
2c (CD $_3$ CN)	-17.48 (3222)		-20.46 (3336)	24.6
2c (D $_2$ O)	-16.64 (3219)		-20.43 (3349)	24.7
2c (CDCl $_3$)	-17.83 (3221)		-21.11 (3334)	24.66
3c (DMSO- d_6)	-22.80 (3360)		- 23.56 (3127)	25.5
4c (CDCl $_3$)	-16.70 (3230)	I ^a	-20.70 (3291)	24.8
	-19.79 (3164)	II	-20.05 (3164)	25.8
	-23.40 (3388)	III	-25.70 (3370)	23.3
4c (DMSO- d_6)	-14.7 (3230)	I ^a	-18.62 (3291)	25.3
	-18.51 (3171)	II	-18.51 (3171)	25.8
	-22.70 (3413)	III	-24.13 (3396)	23.3

Nello spettro protonico si può vedere come la risonanza H5 delle tre citosine sia un doppietto di doppietti in virtù dell'accoppiamento con H6 ($^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz) e con l'atomo di fosforo in *trans* ($^5J_{\text{HP}} = 1.0$ - 1.6 Hz); lo spettro HMBC ^{31}P - ^1H in CDCl $_3$ mostra che H5 correla con il fosforo a $\delta = -21.11$ ppm che quindi è attribuibile alla fosfina in *trans* (P_B) all'azoto N3. Questa attribuzione si basa sull'assunzione che la magnetizzazione attraverso 5 legami sia favorita se passa *via* N3 rispetto che *via* N4. Di conseguenza l'azoto esociclo N4 che, come visto dai dati strutturali, ha una lunghezza di legame inferiore rispetto alla distanza Pt-N3, porta ad un valore di costante di accoppiamento $^1J_{\text{PPt}}$ con la fosfina in *trans* ($\delta(\text{P}_A) = -17.83$ ppm) minore (3221 contro 3334 Hz) di quella in *trans* all'N3.

I due gruppi metile delle fosfine non sono equivalenti come visto dalla struttura ed infatti esibiscono set di risonanze differenti sia per il protone che per il ^{13}C (in parte sperimentale) dato che il piano di coordinazione del centro metallico non presenta alcuna simmetria. E' sempre lo spettro eterocorrelato HMBC ^{31}P - ^1H in CDCl $_3$ che permette di assegnare ogni singolo *PMe* al corrispondente atomo di fosforo e dimostra

che i gruppi metilici appartenenti allo stesso fosforo presentano una differenza in *chemical shift* di 0.43 ppm. L'anisotropia magnetica causata dagli anelli fenilici crea uno spostamento chimico verso campi bassi per un metile e un effetto opposto per l'altro gruppo. La tabella 3.2 mostra che alcune risonanze protoniche della nucleobase sono solvento-dipendenti e questo effetto è particolarmente marcato per N4H che risuona a 6.82 ppm in CDCl₃ e a 5.50 in CD₃CN. Questo è dovuto verosimilmente all'interazione di legame idrogeno esistente tra questo protone e il controanione nitrato come evidenziato allo stato solido. Se vengono aggiunte alla soluzione di questo complesso degli anioni cloruro (come per esempio il sale Ph₄AsCl) le risonanze ³¹P subiscono uno spostamento in direzioni opposte e il segnale del protone N4H si sposta a campi bassi fino a finire sotto la risonanza dei protoni fenilici. H5 e H6 e NCH₃ invece subiscono solo un lieve spostamento (0.02 ppm circa), dimostrando quindi che l'unico protone coinvolto nell'interazione con l'anione è quello esociclico. In particolare, quando ad una soluzione 0.01 M del complesso trinucleare in DMSO-*d*₆ vengono aggiunti ioni Cl⁻ (in modo da avere un rapporto Cl⁻/complesso pari a 2), le differenze di *chemical shift* osservate per gli atomi di fosforo sono di -0.34 e +0.83 ppm. Le costanti di accoppiamento ¹J_{Pt} non variano invece sensibilmente ed escludono quindi una coordinazione dell'anione cloruro con il complesso.

Come già anticipato, la struttura trinucleare di questo composto è molto simile a quella, precedentemente ottenuta dal nostro gruppo di ricerca, in cui il legante è PMe₃.^[88a] Molte analogie esistono anche nel comportamento in soluzione. Quando L = PMe₃, la reazione di condensazione tra l'idrossido complesso e l'1-MeCy, in H₂O e DMSO, conduce alla formazione della specie dinucleare *cis*-[(PMe₃)₂Pt{1-MeCy(-H)}]₂²⁺^[88a] dove la nucleobase si coordina a ponte tra due centri metallici sempre attraverso gli N3 e l'azoto esoclico deprotonato N4. Questa specie, a 80° in diverse ore si converte nell'analogo specie trinucleare *cis*-[(PMe₃)₂Pt{1-MeCy(-H)}]₃³⁺.

Un simile intermedio è stato osservato anche nella formazione di **2c**. Immediatamente dopo la dissoluzione dell'idrossido complesso *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt(μ-OH)]₂(NO₃)₂ e di 1-MeCy in DMSO, lo spettro ³¹P NMR (Figura 3.3a) è caratterizzato da un sistema AB, i cui dati sono raccolti in tabella 3.3, attribuito alla specie dinucleare *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt{1-MeCy(-H)}]₂(NO₃)₂ (**3c**). A temperatura ambiente **3c** (Figura 3.3b e c) converte quantitativamente nel composto trinucleare **2c**, termodinamicamente favorito. E' stato condotto uno studio cinetico della reazione di conversione *via* ³¹P

NMR in DMSO a 50°C. La trasformazione segue una legge cinetica del primo ordine con un $t_{1/2}$ di circa 5 h (Parte sperimentale).

Nella figura 3.3a,b sono visibili anche altre deboli risonanze a δ -16.8 e -17.8 ppm (d, ${}^2J_{PP} = 22.2$ Hz), a -18.1 e -20.3 ppm (d, ${}^2J_{PP} = 24.3$ Hz) e due apparenti singoletti a -23.7 e -24.16 ppm, le cui intensità relative subiscono solo piccole variazioni nel corso della conversione di **3c** in **2c**. Dal momento che questi segnali scompaiono quando la conversione è completa (Figura 3.3c) possiamo ritenere che essi appartengano ad altre specie in equilibrio con la specie dinucleare.

L'attribuzione del multipletto AB centrato a δ -22.68 (Tabella 3) alla specie dinucleare **2c** è basata sul confronto delle variazioni degli spostamenti chimici di ${}^{31}\text{P}$ e ${}^{195}\text{Pt}$ con quelle osservate fra le specie di- e tri-nucleari contenenti PMe_3 , entrambe caratterizzate ai raggi-X. Per esempio, $\Delta\delta$ tra le risonanze ${}^{195}\text{Pt}$ in **3c** e **2c** è di 175 ppm e di 156 ppm negli analoghi con PMe_3 .^[88a]

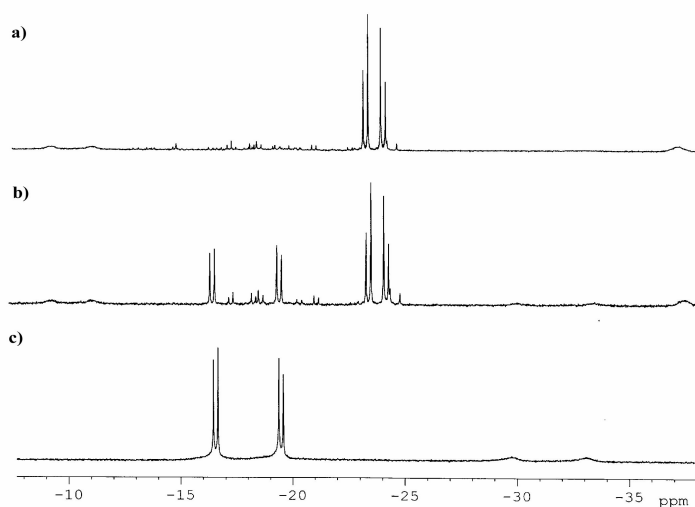
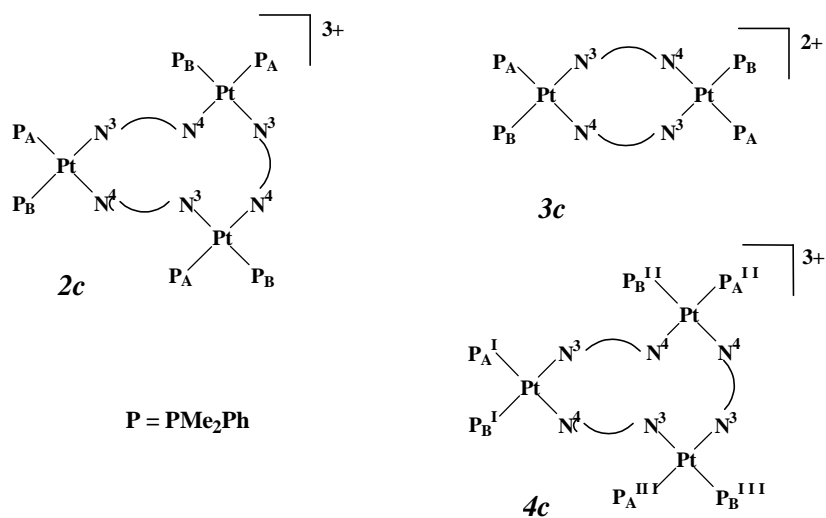


Figura 3.3. Parte centrale dello spettro ${}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR di *cis*-[(PMe_2Ph) $_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})_2(\text{NO}_3)_2$], e 1-MeCy (1:2) in $\text{DMSO-}d_6$ a 27 °C: **a)** soluzione fresca; **b)** dopo 45 h; **c)** dopo tre settimane.

Tentativi di isolare il complesso intermedio **3c**, operando in solventi diversi da DMSO, sono falliti. Infatti, la reazione di condensazione condotta in CH_3CN porta alla diretta formazione di **2c** e lo stesso avviene in H_2O (la reazione è completa in circa 2 ore a temperatura ambiente). Tuttavia, operando in solventi clorurati, è stato possibile caratterizzare spettroscopicamente un diverso intermedio della reazione, la specie trinucleare **4c** (Schema 3.1), isomero di coordinazione del complesso **2c**.



Schema 3.1. Probabili strutture di 2c, 3c e 4c.

Nello spettro ^{31}P NMR la specie **4c** è caratterizzata da tre multipletti AB, di uguale intensità relativa, i cui parametri sono raccolti in Tabella 3.2. In soluzione, **4c** isomerizza quantitativamente nella trinucleare **2c**, come appare dalla Figura 3.5 nella è rappresentato lo spettro ^{31}P NMR di una miscela dell'idrosso complesso e della nucleobase in rapporto 1:2. Dopo 24 ore l'isomerizzazione di **4c** è praticamente completa (Figura 3.5b).

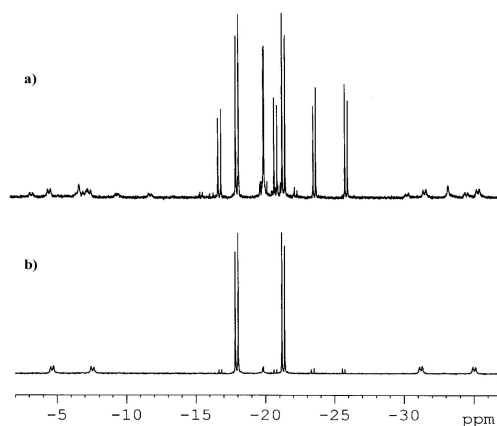


Figura 3.5. Spettro $^{31}P\{^1H\}$ NMR di una soluzione di *cis*- $[(PMe_2Ph)_2Pt(\mu-OH)]_2(NO_3)_2$ e 1-MeCy (1:2) in $CDCl_3$ at $27^\circ C$: a) dopo 50 min; b) dopo 24 h.

La struttura di **4c** è stata attribuita mediante un accurato studio in soluzione attraverso l'analisi degli spettri 2D ^{15}N - ^1H e ^{31}P - ^1H in CDCl_3 . Lo spettro protonico, raccolto al 400 MHz, mostra tre intorni chimici diversi della nucleobase 1-MeCy. Le risonanze H5, si presentano sempre come dei doppietti di doppietti (Tabella 3.2); delle tre risonanze H6, solo una è ben visibile nello spettro monodimensionale. Per attribuire le altre è stato raccolto lo spettro COSY dal quale si conferma che sono sovrapposte a quelle dei protoni fenilici. I segnali N4H che si osservano nello spettro monodimensionale come dei singoletti allargati, sono stati identificati raccogliendo lo spettro ^{15}N - ^1H HMBC dove si vedono gli accoppiamenti diretti N-H. Due di questi NH hanno valori di chemical shift vicini a quelli osservati per la specie **2c** (6.84 e 6.66 ppm) mentre il terzo appare insolitamente deschermato ed è mascherato dalle risonanze dei fenili, a circa 7.5 ppm.

Lo spettro ^{31}P , come già detto, è caratterizzato da tre set di risonanze indicate con $\text{A}^{\text{I}}\text{B}^{\text{I}}$, $\text{A}^{\text{II}}\text{B}^{\text{II}}$ e $\text{A}^{\text{III}}\text{B}^{\text{III}}$ in tabella 3.3. Lo spettro 2D ^{31}P - ^1H in CDCl_3 (Figura 3.4) mostra che due dei protoni H5 correlano con lo stesso sistema $\text{A}^{\text{III}}\text{B}^{\text{III}}$. In particolare le risonanze a -23.40 e -25.70 ppm del fosforo correlano rispettivamente con i protoni H5 a 6.79 e 6.87 ppm che dimostrano come due nucleobasi siano coordinate allo stesso centro metallico attraverso N3. Il rimanente segnale protonico H5 correla $\text{P}_\text{B}^{\text{I}}$ a -20.70 ppm. Il sistema $\text{A}^{\text{II}}\text{B}^{\text{II}}$ invece non correla con nessun H5 quindi il centro metallico associato deve avere due nucleobasi coordiante entrambe attraverso l'azoto esociclico N4.

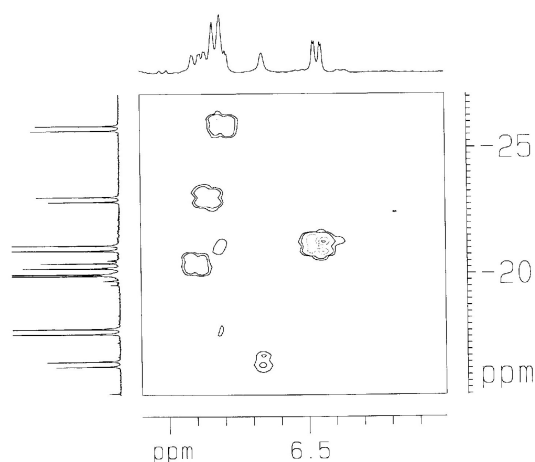
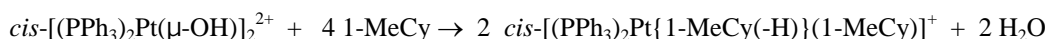


Figure 3.4. Spettro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ - ^1H HMBC (campi bassi) **4c** in CDCl_3

La isomerizzazione di **4c** in **2c** richiede la rottura di due legami Pt-N. Ciò può avvenire per idrolisi essendo l'acqua presente nella miscela di reazione quale prodotto della reazione di condensazione. E' da notare che se l'intermedio **4c** (in miscela con **2c**) viene isolato per aggiunta di Et₂O ad una soluzione in CH₂Cl₂ e ridisciolto in CDCl₃ anidro, l'isomerizzazione è molto più lenta e, dopo 8 giorni a temperatura ambiente, la concentrazione iniziale di **4c** appare diminuita solo del 15%. Inoltre, se l'intermedio **4c** (in miscela con **2c**) viene disciolto in DMSO esso si converte immediatamente nella specie dinucleare **3c** la quale converte lentamente in **2c**, come descritto precedentemente.

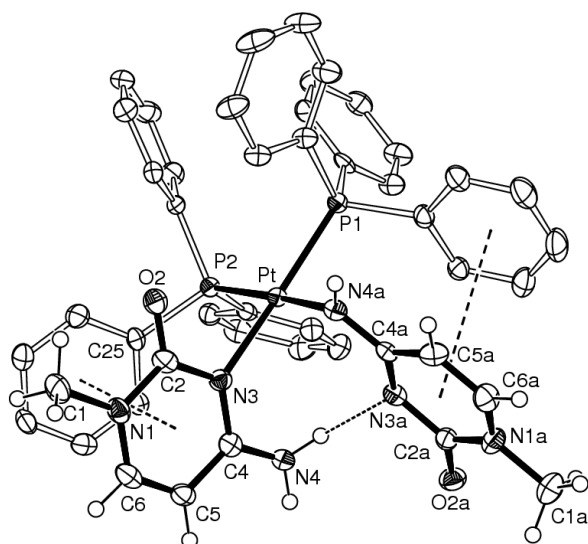
3.0.2. *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeCy(-H)}(1-MeCy)](NO₃)

Contrariamente a quanto osservato con gli idrossi complessi stabilizzati da PMe₃ e PMe₂Ph, che nella reazione di condensazione con l'1-MeCy formano complessi di- e trinucleari, quando il legante ancillare è PPh₃ non si hanno evidenze di formazione di composto polinucleari. In questo caso, infatti, la reazione decorre con un diverso rapporto stechiometrico, formando esclusivamente l'addotto mononucleare **2a**, secondo l'equazione:



Due nucleobasi si coordinano allo stesso centro metallico, una neutra attraverso l'azoto N3 e una deprotonata attraverso l'N4 e rappresenta il primo esempio riportato in letteratura in cui due molecole di citosina si coordinano in *cis* ad un atomo di Pt attraverso due atomi donatori differenti.^[168]

Per diffusione di vapori di Et₂O in una soluzione di **2a** in DMF sono stati isolati cristalli aventi la formulazione *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeCy(-H)}(1-MeCy)](NO₃)·H₂O·DMF, la cui struttura è riprodotta in Figura 3.6. La lunghezza del legame Pt-N3 (tabella 3.4) appare più lunga (2.100(3)Å) rispetto a quella Pt-N4a (2.061(4)) in linea con il *trend* trovato nelle strutture polinucleari precedentemente descritte e con quanto riportato recentemente in letteratura per il complesso neutro *trans*-[PtX₂(1-MeCy, N³)(1-MeCy, N⁴)] (X=Cl).^[169] In **2a** le due nucleobasi formano un angolo diedro di 87.66(7) e 76.35(7)° con il piano di coordinazione del metallo.


Figura 3.6. Struttura dello ione *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeCy(-H)}(1-MeCy)]⁺ in **2a**
Tabella 3.4. Dati strutturali del complesso *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeCy(-H)}(1-MeCy)]⁺

Pt-N(3)	2.100(3)	Pt-P(1)	2.2717(10)
Pt-N(4a)	2.061(4)	Pt-P(2)	2.2730(14)
N(3)-Pt-N(4a)	87.51(13)	N(4a)-Pt-P(1)	84.95(9)
N(3)-Pt-P(1)	169.97(10)	N(4a)-Pt-P(2)	176.48(9)
N(3)-Pt-P(2)	89.16(10)	P(1)-Pt-P(2)	98.22(4)

La nucleobase coordinata attraverso N4 è spostata maggiormente dall'ideale valore di 90° rispetto alla nucleobase coordinata N3, favorendo così l'interazione di legame a idrogeno tra il gruppo NH₂ della citosina neutra e l'N3 di quella deprotonata. La distanza N...N è di 2.843(6) Å e l'angolo N-H...N è di 147(4)°. Entrambi le nucleobasi sono coinvolte in un'interazione tipo π - π *stacking* con gli anelli fenilici delle fosfine che stabilizza ulteriormente la struttura. Gli anelli coinvolti in questo *stacking* distano tra loro 3.347(3) Å in quella coordinata N3 e 3.653(3) Å in quella coordinata N4. L'impaccamento cristallino (Figura 3.7) dimostra come le molecole, disposte lungo l'asse X interagiscano tra loro attraverso una molecola d'acqua che forma dei legami idrogeno con l'O carbonilico di due citosine di due complessi consecutivi. I complessi tra due file adiacenti interagiscono tra loro attraverso legami idrogeno N4-H...O2a e attraverso dei π - π *stacking* che coinvolgono gli anelli delle citosine coordinate N3. Non ultima per importanza è l'interazione di legame a idrogeno che esiste tra l'N4a-H e un atomo ossigeno di un gruppo nitrato.

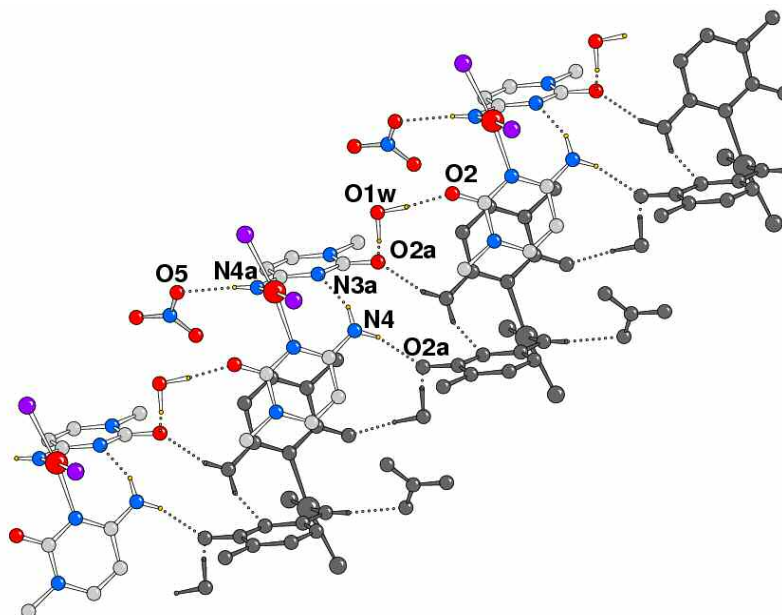


Figura 3.7. Impaccamento cristallino del composto *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeCy(-H)}(1-MeCy)](NO₃)

Questo composto è del tutto insolubile in solventi clorurati e quindi la caratterizzazione è stata fatta in DMSO dove è perfettamente solubile e mantiene la stessa struttura della fase solida. Lo spettro protonico mostra due set di risonanze per tutti i protoni delle nucleobasi che non sono chimicamente equivalenti e l'assegnazione dell' H5 con il corrispondente H6 è stata determinata attraverso un esperimento COSY.

Come già visto in precedenza, solo l'H5 della nucleobase coordinata N3 si presenta come un doppietto di doppietti in virtù dell'accoppiamento con H6 e l'accoppiamento con il fosforo in *trans* ($^5J_{PH} = 1.7$ Hz). I due protoni NH₂ si osservano come segnali allargati a δ 8.34 e 10.63 ppm. La differenza di spostamento chimico e la deschermatura particolarmente elevata di uno di essi è attribuibile all'interazione di legame idrogeno fra le due nucleobasi, come osservato in fase solida. L'attribuzione è stata ottenuta attraverso gli spettri HMBC ^{15}N - 1H (Figura 3.8) dai quali è evidente che entrambi i protoni correlano con lo stesso azoto a δ -261 ppm ($^1J_{NH} =$ ca 80 Hz). Il protone esociclico N4-H della nucleobase deprotonata, a δ 5.07 ppm, mostra accoppiamento con il fosforo in *trans* ($^3J_{HP} = 4.7$ Hz) e correla con l'azoto a δ -275 ppm ($^1J_{NH}$ e $^2J_{NP}$ di circa 85 e 90 Hz).

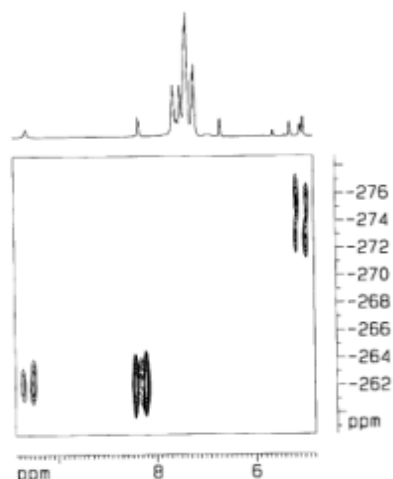
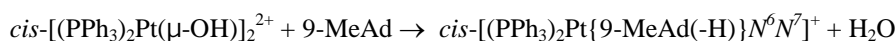


Figure 3.8. Spettro ^{15}N - ^1H HMBC (campi bassi) di *cis*- $[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}\{1\text{-MeCy}(-\text{H})\}(1\text{-MeCy})](\text{NO}_3)$ (**2a**) in $\text{DMSO-}d_6$

Lo spettro ^{31}P NMR è caratterizzato da un sistema AX in cui i due doppietti sono notevolmente separati, essendo centrati a δ 12.34 e 0.21 ppm. Lo spettro 2D ^{31}P - ^1H permette di identificare il nucleo di fosforo (quello a campi più bassi) in *trans* alla nucleobase N4-coordinata in quanto correla con il protone N4H a 5.07 ppm e mostra un accoppiamento Pt-P inferiore all'altro, in linea con le aspettative.

3.0.3. *cis*- $[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}](\text{NO}_3)$

Come accade per la nucleobase modello 1-MeCy, anche la 9-MeAd contiene un gruppo NH_2 esociclico che può essere deprotonato dagli idrossi complessi e diventare un sito di metallazione. La reazione di condensazione tra l'idrosso complesso stabilizzato dalla PPh_3 e la 9-MeAd, condotta in DMSO, DMF o solventi clorurati, avviene secondo l'equazione:



portando alla formazione della specie mononucleare *cis*- $[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}]\text{NO}_3$ (**3a**) dove la nucleobase chela il centro metallico attraverso gli azoti N6 e N7.^[170] Il modo di coordinazione è stato chiarito per ora solo in soluzione in quanto diversi tentativi di cristallizzazione, anche provando a cambiare il controanione (PF_6 invece che NO_3), non hanno portato a risultati soddisfacenti. La caratterizzazione in soluzione è

stata chiarita senza ambiguità attraverso spettri NMR bidimensionali ^{31}P , ^{15}N , ^{13}C e ^{195}Pt .

Lo spettro protonico monodimensionale di **3a** presenta un singolo set di risonanze per la nucleobase e la loro assegnazione è stata fatta analizzando lo spettro ^{15}N - ^1H HMBC in CDCl_3 (Figura 3.9).

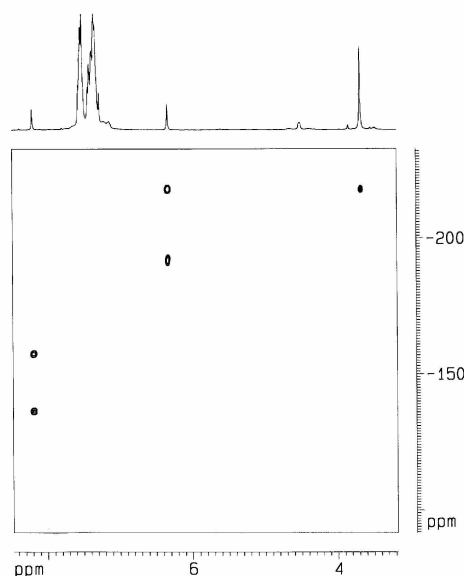


Figure 3.9. Spettro ^{15}N , ^1H HMBC di *cis*- $[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}]\text{NO}_3$ in CDCl_3 (tempo di evoluzione 50 ms)

Il singoletto del gruppo N-CH₃, che risuona a δ 3.775 ppm, correla con un azoto a δ -218.1 ppm che non può che essere l' N9. Questo stesso azoto correla con il protone a 6.442 che risulta essere dunque l' H8 che a sua volta sente l'accoppiamento con l' N7 che risuona a δ -191.9 ppm. Il rimanente singoletto a campi più bassi risulta quindi essere l' H2 che correla infatti con N1 (-135.5 ppm) e N3 (-157.5 ppm).

Il protone esociclico NH(6) nello spettro monodimensionale in $\text{DMSO-}d_6$ appare come un doppietto di doppietti in virtù dell'accoppiamento con i due nuclei di fosforo (con $^3J_{\text{HP}}$ di circa 6 e 3 Hz) e presenta satelliti dovuti all'accoppiamento con il ^{195}Pt , di circa 100Hz, di debole intensità. Lo spettro ^{15}N - ^1H HMBC (Figura 3.10) dimostra che questo segnale correla con l'azoto N6 a -242.7 ppm e mostra gli accoppiamenti $^1J_{\text{NH}} = 80$ Hz e $^2J_{\text{NP}} = 59$ Hz.

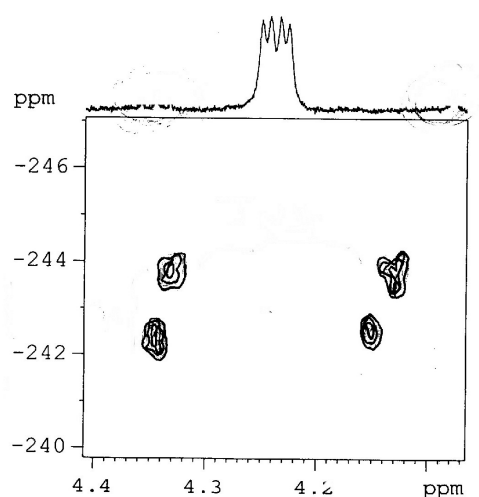


Figure 3.10. Spettro $^{15}\text{N}, ^1\text{H}$ HMQC di $\text{cis}-[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd(-H)}\}]\text{NO}_3$ in $\text{DMSO-}d_6$ (tempo di evoluzione 5.5 ms)

Lo spettro ^{31}P NMR monodimensionale, in una varietà di solventi, è caratterizzato da un sistema unico AB fiancheggiato dai rispettivi satelliti dovuti all'accoppiamento con il platino. Tutti i dati sono raccolti in tabella 3.5.

Tabella 3.5. Dati $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR per il complesso $\text{cis}-[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}(9\text{-MeAd(-H))}](\text{NO}_3)$ in vari solventi (δ in ppm e J in Hz) a 25°C

Solvente	P(A) ; $^1\text{J}_{\text{PPt}}$	P(B) ; $^1\text{J}_{\text{PPt}}$	$^2\text{J}_{\text{PP}}$
CH_2Cl_2^a	8.82 (3863)	6.12 (3108)	19.8
CDCl_3	9.00 (3811)	6.19 (3136)	19.9
DMF^a	9.80 (3879)	6.08 (3125)	20.0
$\text{DMSO-}d_6$	9.20 (3850)	5.57 (3162)	19.9
CD_3CN^b	9.29 (3894)	5.93 (3109)	19.9

^a inserto D_2O

^b soluzione fresca

Lo spettro eterocorrelato $^{31}\text{P-}^1\text{H}$ permette di confermare la coordinazione della nucleobase 9-MeAd. Come si può vedere dalla figura 3.11, entrambi i segnali del fosforo correlano con il protone NH6 (infatti al monodimensionale questo protone appare come un doppietto di doppietti, come detto in precedenza, in virtù appunto dell'accoppiamento con i entrambi i nuclei di fosforo), mentre solo un altro segnale, l'H8 correla con un solo doppietto del fosforo, quello a campi più bassi. Questo

accoppiamento P-H8 permette di affermare quindi che la nucleobase si coordina, oltre che con l'atomo N6, attraverso N7 (e non N1), e che il fosforo a $\delta = 9.00$ ppm è in *trans* a N7.

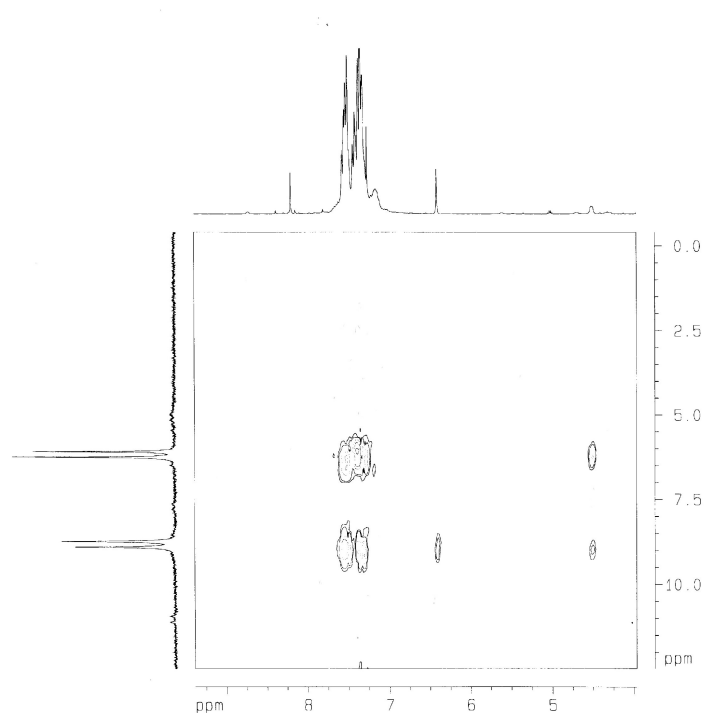


Figure 3.11. Spettro $^{31}\text{P}, ^1\text{H}$ HMBC di *cis*-[(PPh_3) $_2$ Pt{9-MeAd(-H)}]NO $_3$ in CDCl_3

Lo spettro eterocorrelato $^{195}\text{Pt}-^1\text{H}$ (Figura 3.12) conferma la coordinazione attraverso l'N6. Come già anticipato il segnale protonico NH6 mostra al monodimensionale accoppiamenti con il nucleo di platino e dallo spettro bidimensionale si possono anche estrarre gli accoppiamenti Pt-P che sono identici a quelli estratti dallo spettro del fosforo e l'accoppiamento $^2J_{\text{HPt}}$ di 105 Hz.

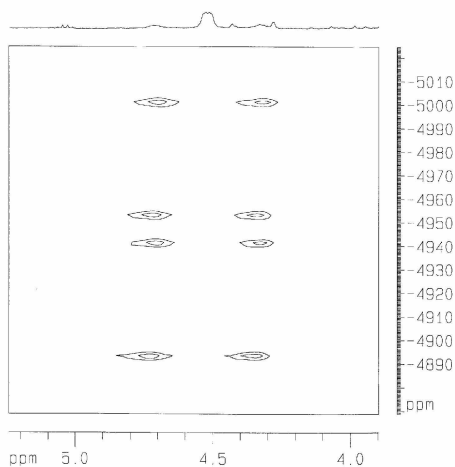


Figure 3.12. Spettro ^{195}Pt - ^1H HMBC di $\text{cis}-[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}](\text{NO}_3)_3$ in CDCl_3

Una volta chiarito che la coordinazione della nucleobase avviene attraverso N6 e N7, è stata definita la nuclearità del complesso **3a** mediante misure di spettrometria di massa.

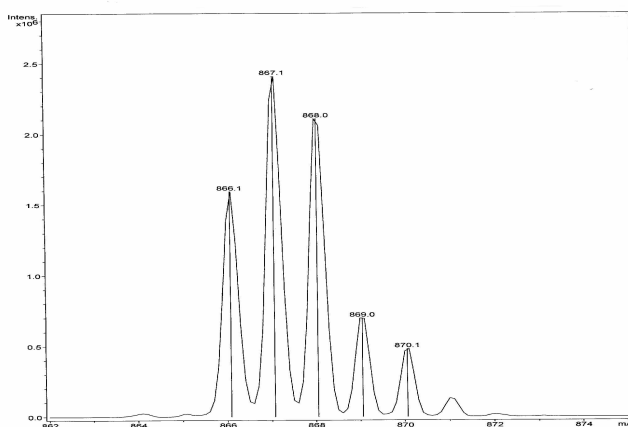


Figure 3.13. Spettro E.S.I. di $\text{cis}-[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}]\text{NO}_3$ in CH_2Cl_2

La conferma della struttura chelata è data dallo spettro E.S.I. in CH_2Cl_2 (Figura 3.13) che mostra il picco a 867.1 m/z con il corrispondente *pattern* isotopico del platino.

Questo modo di coordinazione della 9-MeAd, già documentata in complessi di Rutenio, Molibdeno, Iridio, Rodio e Platino(IV), è il primo esempio per il Pt(II).^[72,73c,74,171]

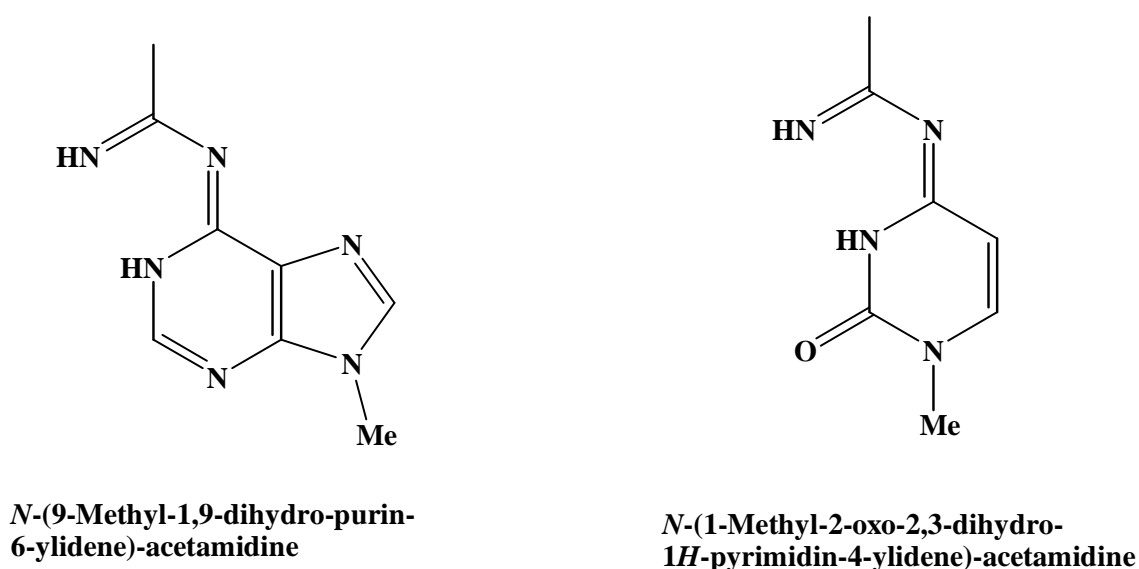
3.1. Reazioni di inserzione di acetonitrile in legami Pt-nucleobasi

Particolarmente interessanti si sono rivelate reazioni di condensazione condotte in acetonitrile. In precedenza si era visto che il complesso $cis\text{-}[\text{L}_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})]_2^{2+}$ stabilizzato da PMePh_2 nella reazione di condensazione con 9-MeAd in CH_3CN portava alla formazione della specie trinucleare $cis\text{-}[\text{L}_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}]_3^{3+}$ ^[167] dove la nucleobase deprotonata agiva da legante a ponte tra due centri metallici attraverso gli azoti N1 e N6. In soluzione a temperatura ambiente questo composto reagisce con il solvente per formare in maniera quantitativa la specie mononucleare $cis\text{-}[\text{L}_2\text{PtNH}=\text{C}(\text{Me})\{9\text{-MeAd}(-2\text{H})\}]^+$ contenente, quale legante anionico, la forma deprotonata della molecola *N*-(9-metil-1,9-diidro-purin-6-ylidene)-acetamidina risultante dalla formale inserzione di una molecola di acetonitrile in un legame Platino-nucleobase.^[172]

La chimica di coordinazione di organonitrili (RCN) attivati dalla coordinazione ad un metallo è attualmente un campo di vasto interesse dovuto alla varietà di prodotti che si possono ottenere per reazioni di addizione al gruppo $\text{C}\equiv\text{N}$.^[173] E' oramai verificato che la coordinazione di un gruppo nitrilico del tipo $\text{R-C}\equiv\text{N}$ ad un centro metallico [M] aumenta la velocità di attacco nucleofilo al carbonio del gruppo CN. A seconda della natura del nucleofilo, i prodotti che si ottengono possono essere degli immino derivati del tipo $[\text{M}]\text{-NH}=\text{C}(\text{Nu})\text{R}$ o delle specie azavinilideniche del tipo $[\text{M}]\text{-N}=\text{C}(\text{Nu})\text{R}$. Queste specie azavinilideniche possono essere ottenute per addizione formale di un frammento metallo-legante ad un triplo legame $\text{C}\equiv\text{N}$. Inserzione di acetonitrile in legami metallo-azoto di metalli di transizione tipo M-NR_2 per formare addotti $[\text{M}]\text{-N}=\text{C}(\text{Me})\text{NR}_2$ è ben documentata in letteratura ($\text{M} = \text{Ta}$ ^[174]) e una reazione simile avviene anche in legami M-PR_2 ($\text{M} = \text{Zr}$ ^[175]).

Nel corso di questo lavoro di tesi sono stati caratterizzati 4 composti di inserzione di una molecola di acetonitrile in un legame Pt-N delle nucleobasi 9-MeAd e 1-MeCy, deprotonate al gruppo NH_2 , risultanti dalla reazione di condensazione tra gli idrosso complessi stabilizzati da PMePh_2 e PPh_3 condotta in soluzione di CH_3CN . Sulla

base di studi di diffrazione di raggi-X ed NMR multinucleare in soluzione, queste specie possono essere formulate come composti azametallaciclici mononucleari *cis*-[L₂PtNH=C(Me){9-MeAd(-2H)}]⁺ e *cis*-[L₂PtNH=C(Me){1-MeCy(-2H)}]⁺ (L = PMePh₂, PPh₃) dove i leganti anionici sono le specie amidiniche deprotonate *N*-(9-metil-1,9-diidro-purin-6-ylidene)-acetamidina e *N*-(1-metil-2-osso-2,3-diidro-1H-pirimidin-4-ylidene)-acetamidina rappresentate nello schema 3.2. La stabilità di queste specie è stata investigata in soluzione e si è visto che in solventi clorurati la molecola di CH₃CN viene rilasciata in maniera reversibile per formare le specie ampiamente caratterizzate e già discusse in precedenza *cis*-[(PMePh₂)₂Pt{9-MeAd(-H)}]₃³⁺,^[167] *cis*-[(PPh₃)₂Pt{9-MeAd(-H)}]⁺ (**3a**)^[170] e *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeCy(-H)}(1-MeCy)]⁺ (**2a**).^[168]



Schema 3.2.

Il ruolo dei leganti ancillari appare fondamentale in questo tipo di reazioni dato che l'inserzione di acetonitrile non avviene nelle analoghe reazioni con complessi stabilizzati da PMe₃ e PMe₂Ph. Infatti specie come *cis*-[(PMe₃)₂Pt{9-MeAd(-H)}]₂²⁺ e *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt{9-MeAd(-H)}]₃³⁺ possono essere preparate in acetonitrile e sono stabili in questo ambiente anche ad alte temperature.^[164,165] L'inserzione di acetonitrile in un legame M-nucleobase ha un solo precedente in letteratura per un composto di Re(IV) con l'adenina.^[176]

Come già anticipato, la reazione di condensazione tra l'idrossido complesso stabilizzato dalla PMePh₂ e la 9-MeAd in acetonitrile porta alla formazione della specie trinucleare *cis*-[(PMePh₂)₂Pt{9-MeAd(-H)}]₃(NO₃)₃ che lentamente nel tempo converte nella specie *cis*-[(PMePh₂)₂PtNH=C(Me){9-MeAd(-2H)}]NO₃ (**4b**) (Schema 3.3). La

stessa reazione condotta nelle medesime condizioni con l'idrosso complesso stabilizzato dalla PPh_3 porta invece direttamente alla formazione della specie *cis*- $[(\text{PPh}_3)_2\text{PtNH}=\text{C}(\text{Me})\{9\text{-MeAd}(-2\text{H})\}]\text{NO}_3$ (**4a**).

L'analisi diffrattometrica ai raggi X dimostra l'avvenuta dell'inserzione di una molecola di CH_3CN in un legame Pt-N(6) con formazione di due azametallacicli a sei atomi (Figura 3.14).

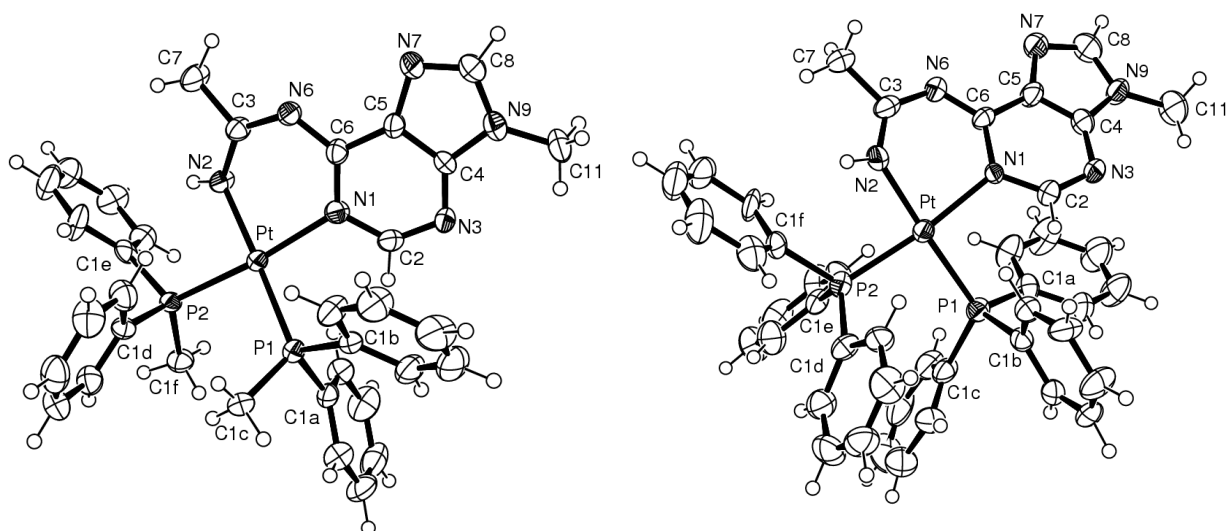
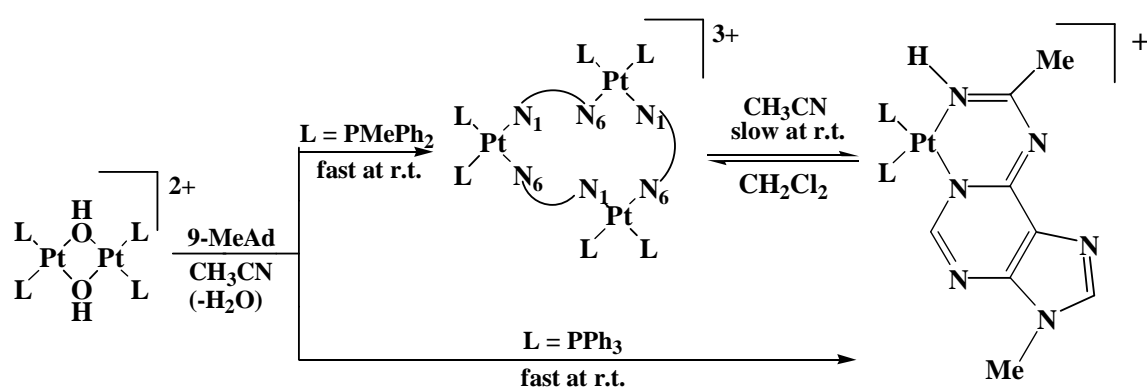


Figura 3.14. Struttura di *cis*- $[(\text{PMePh}_2)_2\text{PtNH}=\text{C}(\text{Me})\{9\text{-MeAd}(-2\text{H})\}]\text{NO}_3$ e di *cis*- $[(\text{PPh}_3)_2\text{PtNH}=\text{C}(\text{Me})\{9\text{-MeAd}(-2\text{H})\}]\text{NO}_3$



Schema 3.3.

Tabella 3.4. Dati strutturali dei complessi *cis*-[(PMePh₂)₂PtNH=C(Me){9-MeAd(-2H)}]NO₃ e di *cis*-[(PPh₂)₂PtNH=C(Me){9-MeAd(-2H)}]NO₃

	4b	4a
Pt-N(1)	2.115(5)	2.124(7)
Pt-N(2)	2.017(5)	2.011(7)
Pt-P(1)	2.290(2)	2.311(3)
Pt-P(2)	2.267(2)	2.281(3)
N(2)-C(3)	1.292(7)	1.279(11)
C(3)-C(7)	1.523(9)	1.509(11)
N(6)-C(3)	1.335(8)	1.358(11)
N(6)-C(6)	1.355(8)	1.319(9)
N(1)-C(2)	1.365(8)	1.349(9)
N(1)-C(6)	1.357(7)	1.397(10)
N(1)-Pt-N(2)	85.1(2)	84.4(3)
N(1)-Pt-P(1)	95.08(15)	93.04(19)
N(1)-Pt-P(2)	172.31(15)	173.5(2)
N(2)-Pt-P(1)	172.43(18)	176.3(3)
N(2)-Pt-P(2)	88.17(16)	89.4(2)
P(1)-Pt-P(2)	92.05(7)	93.08(10)
C(6)-N(1)-C(2)	118.6(6)	119.8(8)
C(6)-N(1)-Pt	122.5(4)	119.1(5)
C(2)-N(1)-Pt	118.9(4)	120.1(6)
C(3)-N(2)-Pt	127.1(5)	128.6(7)
N(2)-C(3)-N(6)	128.0(6)	126.5(8)
N(2)-C(3)-C(7)	117.3(6)	119.6(9)
N(6)-C(3)-C(7)	114.7(6)	113.9(8)
C(3)-N(6)-C(6)	122.4(6)	123.1(8)
N(1)-C(6)-N(6)	127.3(6)	127.7(8)
N(1)-C(6)-C(5)	116.1(6)	113.5(8)
N(6)-C(6)-C(5)	116.6(6)	118.7(8)

Analizzando le distanze e gli angoli di legame (Tabella 3.5) le due strutture sono molto simili. Il centro metallico è coordinato all'azoto N1 della nucleobase, all'azoto della molecola di acetonitrile inserita e completa la sfera di coordinazione con i due atomi di fosforo delle fosfine. I legami Pt-N1 sono rispettivamente di 2.115(5) e 2.124(7) Å in **4b** e **4a** mentre i legami Pt-N2 sono leggermente più corti (2.017(5) e 2.011(7)). Il piano formato dagli atomi coordinati al platino P₂N₂ mostra una lieve distorsione tetraedrica per il complesso **4b** con una deviazione dal piano principale di ±

0.10 Å rispetto al piano principale mentre sono complanari nel complesso con la PPh₃ (**4a**). Il centro metallico è leggermente spostato dal piano quadrato planare in entrambi i complessi di 0.04 Å. In figura 3.15 è riportata una visione della struttura del complesso con la PMePh₂ vista lungo l'asse P1-P2 dove è ben evidente la distorsione che il gruppo adenina-acetonitrile assume rispetto al piano attorno al Platino. Il centro metallico è spostato dal piano formato da N1/C6/C3/N2 di 0.52 e 0.65 Å nei due complessi.

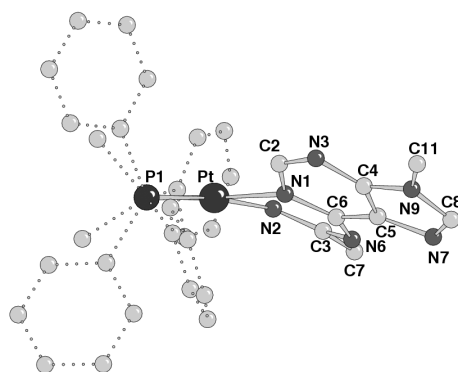


Figura 3.15. Struttura di *cis*-[(PMePh₂)₂PtNH=C(Me){9-MeAd(-2H)}]NO₃ vista lungo l'asse P1-P2.

La mappa di densità elettronica non permette di verificare la posizione del protone esociclico (sull'N6 o sull'N2) e il posizionamento sull'azoto dell'acetonitrile deriva unicamente dagli studi NMR. In soluzione, infatti, questi complessi sono stati ben caratterizzati attraverso tecniche bidimensionali.

In figura 3.16 è riportato lo spettro ³¹P NMR della miscela di reazione ottenuta per condensazione dell'idrosso stabilizzato da PMePh₂ e 9-MeAd in CD₃CN. Il prodotto iniziale è la specie trinucleare *cis*-[(PMePh₂)₂Pt{9-MeAd(-H)}]₃(NO₃)₃, caratterizzata da un sistema AB affiancato dai satelliti dovuto all'accoppiamento con il ¹⁹⁵Pt. In diversi giorni a temperatura ambiente il sistema AB è sostituito da un analogo sistema AB, a campi più bassi, attribuibile al prodotto di inserzione del solvente.

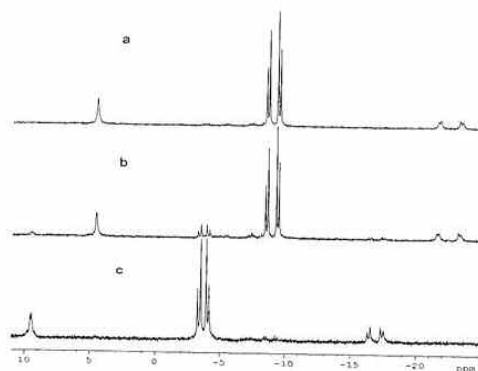


Figura 3.16. Spettri $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra of *cis*-[(PMePh₂)Pt(9-MeAd(-H))₃](NO₃)₃ in CD₃CN a 27°C: a) soluzione fresca; b) dopo 24 h; c) dopo due settimane.

L'inserzione dell'acetonitrile provoca uno spostamento a campi bassi di entrambi i nuclei di fosforo (circa 5.2 ppm) però solo una delle due risonanze cambia il valore della costante $^1J_{\text{PPt}}$ in maniera significativa (da 3372 a 3265 Hz). La risonanza a δ -3.36 ppm, il cui valore di $^1J_{\text{PPt}}$ (3172 Hz) è molto simile a quello trovato nella specie trinucleare iniziale (3192 Hz), può essere attribuita alla fosfina in *trans* all'N1. La lieve variazione del valore di questa costante $^1J_{\text{PPt}}$ è in linea con la lunghezza del legame Pt-N1 che è molto simile per le due specie (2.117(10) e 2.115(5) Å).

Nello spettro protonico i gruppi PCH₃ hanno valori di δ ben distinti (Tabella 3.6), in accordo con la non equivalenza degli atomi donatori in *trans* alle due fosfine, e la loro assegnazione è stata fatta mediante spettri 2D. La discriminazione tra i protoni H2 e H8 della nucleobase risulta dagli spettri eterocorrelati HMBC ^{13}C - ^1H . La coordinazione della nucleobase all'N1 è confermata dallo *splitting* della risonanza di C2 (δ 156.3, $^3J_{\text{CP}}$ 8.5 Hz) e H(2) (δ 8.16, $^4J_{\text{HP}}$ 1.8 Hz), dovuti all'accoppiamento con gli atomi di fosforo. Inoltre lo spettro HMBC ^{15}N - ^1H mostra che le risonanze protoniche a δ 5.84 e 6.11 ppm per i due complessi stabilizzati rispettivamente da PMePh₂ e PPh₃ correlano con gli azoti a δ -233.5 e -234.5 ppm confermando la protonazione dell'azoto dell'acetonitrile (i dati ^{15}N NMR sono riportati in tabella 3.5).

Tabella 3.5. Dati ^{15}N -NMR (δ in ppm, J in Hz) per i complessi **4a** e **4b** in $\text{DMSO-}d_6$.

Comp.	N(1)	N(3)	N(6)	N(7)	N(9)	CH_3CN
4b	-198.0 ($^2J_{\text{NP}}$ 39)	-138.6	-172.1	-127.1	-220.8	-233.5 ($^2J_{\text{NP}}$ 53)
4a	-200.0 ($^2J_{\text{NP}}$ 60)	-138.8	-172.0	-126.7	-221.0	-234.5 ($^2J_{\text{NP}}$ 58)

Tabella 3.6. Dati ^1H -NMR (δ in ppm, J in Hz) per i complessi **4a** e **4b** in diversi solventi e temperature.

Comp.	Solvente ($^{\circ}\text{C}$)	H(2)	H(8)	NH	NCH_3	$\text{N}=\text{CCH}_3$
4b	$\text{DMSO-}d_6$ (25)	8.16 app.t ($^4J_{\text{HP}}$ 1.8)	8.03 s	5.84 br.s	3.52 s	2.01 s
4b	CD_3CN (25)	8.05 app.t ($^4J_{\text{HP}}$ 1.7; $^3J_{\text{HPt}}$ 17.1)	7.87 s	5.39 br.s	3.51 s	1.98 s
4b	CD_3CN (-40)	7.94 app.t ($^4J_{\text{HP}}$ 1.8)	7.89 s	5.36 app.dd ($^3J_{\text{HP}}$ 4-6)	3.45 s	1.92 s
4b	CDCl_3 (25)	7.85 s	8.12 s	5.38 br.s	3.62 s	2.07 s
4a	$\text{DMSO-}d_6$ (25)	8.08 app.t ($^4J_{\text{HP}}$ 1-2)	8.17 s	6.11 dd ($^3J_{\text{HP}}$ 3-7)	3.54 s	1.87 s
4a	CD_3CN (25)	8.08 app.t. ($^4J_{\text{HP}}$ 1.8; $^3J_{\text{HPt}}$ 18)	7.86 s	5.69 br.s	3.46 s	1.89 s
4a	CD_3CN (-40)	7.94 app.t ($^4J_{\text{HP}}$ 1,8)	7.62 s	5.93 app. dd ($^3J_{\text{HP}}$ 5.3)	3.42 s	1.86 s
4a	CDCl_3 (25)	8.11 app.t ($^4J_{\text{HP}}$ 1.5)	7.81 s	5.44 br.s	3.50 s	1.87 s

L'attribuzione della risonanza NH a 6.11 ppm ($\text{L} = \text{PPh}_3$) all'azoto dell'acetonitrile invece che all' N6 è in linea con il fatto che questo segnale è un doppietto di doppietti in virtù dell'accoppiamento attraverso tre legami con i nuclei di fosforo (3-7 Hz). L'analogo segnale nel complesso stabilizzato dalla PMePh_2 a

temperatura ambiente è largo ma abbassando la temperatura fino a -40°C manifesta una struttura analoga alla precedente.

Questi complessi sono stabili solo in soluzione di CH_3CN ; in solventi clorurati come pure in DMSO, essi decompongono formando rispettivamente la specie trinucleare $\text{cis}-[(\text{PMePh}_2)_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd(-H)}\}]_3(\text{NO}_3)_3$ e quella mononucleare $\text{cis}-[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd(-H)}\}](\text{NO}_3)$, rilasciando la molecola di acetonitrile.

Anche la nucleobase 1-MeCy reagisce con gli idrosso complessi $\text{cis}-[\text{L}_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})_2(\text{NO}_3)_2]$ ($\text{L} = \text{PMePh}_2$ e PPh_3) in acetonitrile e forma le specie acetamidiniche $\text{cis}-[\text{L}_2\text{PtNH}=\text{C}(\text{Me})\{1\text{-MeCy}(-2\text{H})\}]\text{NO}_3$ dove una molecola di solvente si inserisce in un legame Pt-N della nucleobase. Questi due composti possono essere separati per precipitazione con Et_2O ($\text{L} = \text{PPh}_3$, **5a**) o per cristallizzazione ($\text{L} = \text{PMePh}_2$, **5b**). La struttura ai raggi X del complesso **5b** (Figura 3.17) mostra che la coordinazione del Platino avviene all' azoto N3 della citosina, all' azoto dell'acetonitrile ed è completata dalle due fosfine. Entrambi i valori delle distanze Pt-P e Pt-N sono comparabili con gli analoghi complessi con la 9-MeAd. Il piano P_2N_2 attorno al centro metallico manifesta una lieve distorsione tetraedrica e l'angolo formato tra i piani P_2Pt e N_2Pt è di 10.7°C .

Nell'anello a sei atomi (Figura 3.17, Tabella 3.7) che si forma per inserzione dell'acetonitrile le deformazioni sono molto più marcate e sia il Platino che l'N4 sono spostati dal piano formato da $\text{N}_2/\text{C}_3/\text{C}_4/\text{N}_3$ rispettivamente di 0.78 e 0.13 \AA .

Quest'ultimo piano forma un angolo di 15.7° con l'anello della citosina.

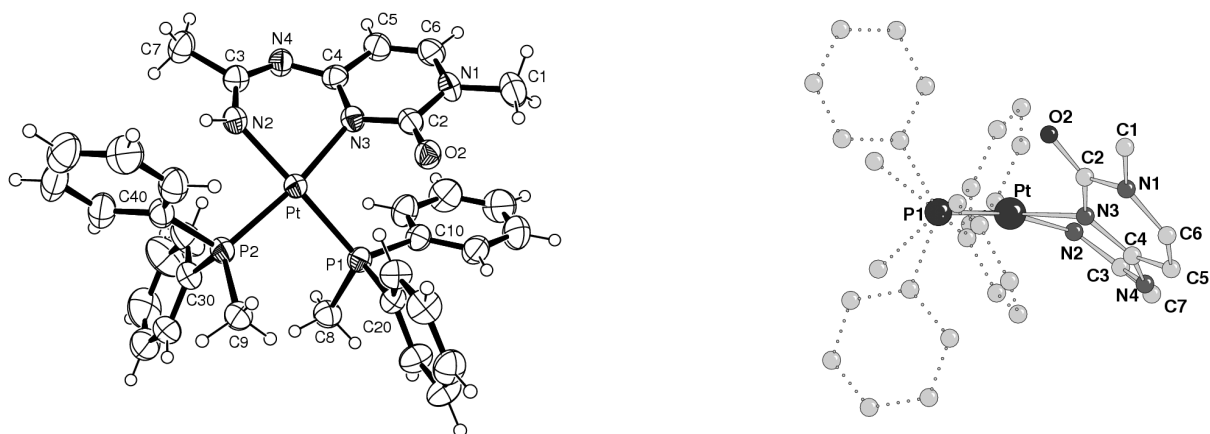


Figura 3.17. Struttura di $\text{cis}-[(\text{PMePh}_2)_2\text{PtNH}=\text{C}(\text{Me})\{1\text{-MeCy}(-2\text{H})\}]^+$

Tabella 3.7. Dati strutturali del complesso *cis*-[(PMePh₂)₂PtNH=C(Me){1-MeCy(-2H)}]⁺

Pt-N(3)	2.097(4)	N(3)-C(4)	1.358(7)
Pt-N(2)	2.036(4)	N(3)-C(2)	1.388(6)
Pt-P(1)	2.279(1)	N(4)-C(3)	1.337(7)
Pt-P(2)	2.262(1)	N(4)-C(4)	1.356(7)
N(2)-C(3)	1.295(7)	C(3)-C(7)	1.503(8)
N(2)-Pt-N(3)	83.12(19)	C(2)-N(3)-C(4)	120.9(4)
N(2)-Pt-P(1)	169.24(14)	C(2)-N(3)-Pt	117.8(3)
N(2)-Pt-P(2)	88.93(15)	C(4)-N(3)-Pt	121.3(4)
N(3)-Pt-P(1)	95.60(12)	N(2)-C(3)-N(4)	126.7(5)
N(3)-Pt-P(2)	172.00(12)	N(2)-C(3)-C(7)	118.7(5)
P(1)-Pt-P(2)	92.37(5)	N(4)-C(3)-C(7)	114.6(5)
C(3)-N(2)-Pt	124.9(4)	N(3)-C(4)-N(4)	125.6(5)
C(3)-N(4)-C(4)	122.6(5)	N(3)-C(4)-C(5)	117.8(5)
		N(4)-C(4)-C(5)	116.6(5)

La caratterizzazione dei due complessi **5a** e **5b** in soluzione è stata studiata in CD₃CN, in DMSO e in solventi clorurati e i dati ¹H NMR sono raccolti in Tabella 3.8.

I protoni dell'anello pirimidinico appaiono come dei doppietti stretti (³J_{HH} 7.8 Hz) e quello attribuito ad H5 presenta un'ulteriore *splitting* dovuto alla costante di accoppiamento con il fosforo in *trans* (⁵J_{HP} 1.3-1.5 Hz). Il protone NH appare come un segnale allargato nel complesso con la PMePh₂ mentre nell' analogo con la PPh₃ assume la forma di un doppietto di doppietti in virtù dell'accoppiamento con i nuclei di fosforo (³J_{HP} 4-6 Hz). Questo risultato supporta l'ipotesi che il protone in realtà non sia sull'N4 ma sull'azoto dell'acetonitrile, come visto per gli analoghi complessi con l'adenina, e quindi il legante può essere descritto come la forma deprotonata dell'amidina *N*-(1-metil-2-osso-2,3-diidro-1H-pirimidin-4-ylidene)-acetamidina rappresentato nello Schema 3.2. Per il composto stabilizzato da PMePh₂ la posizione del protone NH non è stata chiarita. Lo spettro del ³¹P NMR del complesso **5a**, stabilizzato da PPh₃, appare come un sistema AB ben risolto mentre l'analogo con PMePh₂ presenta uno dei due segnali (a δ -8.0, ¹J_{Pt} 3300 Hz) molto allargato e l'altro invece molto stretto a δ -6.5 (¹J_{Pt} 3300 Hz) come mostrato in Figura 3.18a nella quale è riprodotto lo spettro in CD₂Cl₂ di una soluzione di **5b** preparata di fresco.

Tabella 3.6. Dati $^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, J in Hz) per i complessi **5a** e **5b** in diversi solventi e temperature

Comp.	Solvente t ($^{\circ}\text{C}$)	H(5)	H(6)	NH	NCH ₃	N=CCH ₃	PMe	Ph
5b	DMSO- <i>d</i> ₆ (25)	5.84 dd (³ J _{HH} ⁵ J _{HP} 1.3)	7.1; 7.27 d (³ J _{HH} 7.1)	6.29 br.s	3.62 s	1.95 s	2.13 d (² J _{HP} 10.8)	7.64- 7.28
5b	CD ₃ CN (25)	5.81 dd (³ J _{HH} ⁵ J _{HP} 1.4)	7.1; 6.93 d (³ J _{HH} 7.1)	5.50 br.s	2.56 s	1.89 s	1.89 d (² J _{HP} 10.5)	7.60- 7.29
5b	CD ₂ Cl ₂ (25)	5.91 dd (³ J _{HH} ⁵ J _{HP} 1.5)	7.2; 7.92 d (³ J _{HH})	5.53 br.s	2.63 s	2.07 s	1.93 d (² J _{HP} 10.0)	7.62- 7.34
5a	DMSO- <i>d</i> ₆ (25)	5.86 dd (³ J _{HH} 7; ⁵ J _{HP} 0.9)	7.2; 7.26 d (³ J _{HH} 7.3)	7.03 app.t (³ J _{HP} 4-6)	3.50 s	1.85 s	1.84 d (² J _{HP} 10.0) 1.93 d (² J _{HP} 11.0) -	7.67- 7.28
5a	CD ₃ CN (25)	5.83 dd (³ J _{HH} ⁵ J _{HP} 1.2)	7.2; 6.91 d (³ J _{HH} 7.2)	5.84 br.s	2.49 s	1.95 s	-	7.80- 7.23
5a	CDCl ₃ (25)	6.02 dd (³ J _{HH} ⁵ J _{HP} 1.5)	7.0; 7.20 d (³ J _{HH} 7.1)	5.72 br.s	2.71 s	1.92 s	-	7.69- 7.27

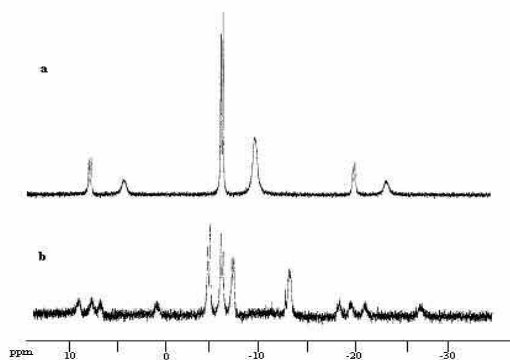


Figure 3.18: Spettri $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR di **5b** in CD_2Cl_2 : a) soluzione fresca a 27°C ; b) a -40°C .

Abbassando la temperatura lo spettro diventa più complesso e a -40°C appaiono due set di risonanze (Figura 3.18b). Anche nello spettro $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ le risonanze di una fosfina appaiono allargate e nello spettro protonico le fosfine mostrano risonanze diverse per i due gruppi metilici, uno stretto (a δ 1.87 con $^2J_{\text{HP}}$ 10.5 Hz e $^3J_{\text{HPt}}$ 36 Hz) e l'altro allargato (a 1.93 ppm $^2J_{\text{HP}}$ circa 10 Hz con i satelliti dovuti all'accoppiamento con ^{195}Pt non risolti). I processi dinamici responsabili delle variazioni spettrali in funzione della temperatura, che si osservano solo per questo composto, non sono state studiati in dettaglio. E' probabile, tuttavia, che essi siano la conseguenza di impedito rotazioni dei leganti fosfinici e/o alle diverse flessibilità che l'anello a 6 atomi può assumere in soluzione.

Come osservato con i composti con l'adenina, i complessi **5a** e **5b** sono indefinitamente stabili solo in soluzione di CH_3CN . In solventi clorurati, o in DMSO, essi decompongono generando specie non identificate.

Il ruolo dei leganti ancillari in questa serie di reazioni di inserzione del nitrile appare quindi fondamentale: con PPh_3 la reazione di inserzione è immediata, con la fosfina leggermente più basica e meno ingombrata, quale PMe_2Ph , la reazione è molto lenta mentre non avviene nel caso della trimetilfosfina..

3.2. Reazione di condensazione tra idrosso complessi e la nucleobase modello 1-MeTy

3.2.1 Caratterizzazione di *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeTy(-H)}(ONO₂)]

L'idrosso complesso *cis*-[(PPh₃)₂Pt(μ-OH)]₂(NO₃)₂ è in grado di deprotonare l'azoto endociclo N3H dell' 1-metiltimina (1-MeTy), e la reazione di condensazione, avviene sia in solventi clorurati che in DMF, porta alla formazione della specie mononucleare neutra *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeTy(-H)}(ONO₂)]. Per condensazione di vapori di Et₂O ad una soluzione del composto in CHCl₃ sono stati ottenuti cristalli adatti all'indagine diffrattometrica ai raggi-X.

La struttura di questo composto, riportata in Figura 3.19, mostra l'atomo di Pt(II) coordinato con una geometria quadrato planare a due PPh₃, la nucleobase deprotonata (timinato) attraverso l'N3 e uno ione nitrato attraverso l'atomo di ossigeno.

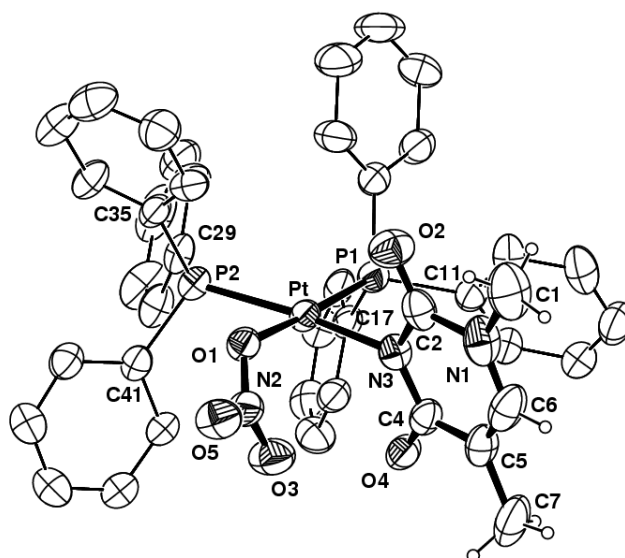


Figura 3.19. Struttura di *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeTy(-H)}(ONO₂)]. Lunghezze di legame (Å) e angoli (°): Pt-N(3) 2.050(6), Pt-O(1) 2.117(4), Pt-P(1) 2.227(2), Pt-P(2) 2.270(2), N(3)-Pt-O(1) 87.14(19), N(3)-Pt-P(1) 91.39(16), O(1)-Pt-P(1) 174.60(13), N(3)-Pt-P(2) 170.32(15), O(1)-Pt-P(2) 83.28(13), P(1)-Pt-P(2) 98.28(7).

L'atomo N3 dello ione timinato è il sito di metallazione preferenziale per questa nucleobase (Pt-N(3) 2.050(6) Å). La distanza Pt-ONO₂ è più lunga (2.117(4) Å) della corrispondente distanza Pt-N(3), con l'angolo Pt-O-N di 120.2(4)°. Conseguentemente, il legame Pt-P con la fosfina in *trans* al nitrato è più corto (2.227(2) Å) rispetto a quello

con la fosfina in *trans* alla nucleobase (2.270(2) Å). L'angolo N(3)-Pt-O(1) di 88.0(2)°, è più stretto rispetto a quello P(1)-Pt-P(2) che è di 96.83(7)°, probabilmente imposto da fattori sterici..

Le distanze Pt-N(3) e Pt-P(2), in *trans* l'una rispetto all'altra, rispettivamente di 2.050(6) e 2.270(2) Å, sono paragonabili con quelle trovate per l'analogo composto *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeTy(-H)}Cl] ^[177] che sono di 2.072(5) and 2.268(2) Å ma la prima è decisamente più corta se paragonata con quella dei composti *cis*-[(PMe₃)₂Pt-{1-MeTy(-H)}(CH₃CN)]⁺ ^[178] e *cis*-[(PMe₃)₂Pt-{1-MeTy(-H)}{CH₃C(NH)NH₂}]⁺, ^[179] (rispettivamente di 2.12(1) e 2.097(9) Å) dove la nucleobase è in *trans* alla PMe₃, meno ingombrata e più basica.

Gli angoli di coordinazione C(2)-N(3)-Pt e C(4)-N(3)-Pt (rispettivamente di 116.3(6) e 119.4(5)°) sono molto simili tra di loro dal momento che la nucleobase presenta una sorta di asse di simmetria binario ed è molto diverso se confrontato con gli analoghi monoaddotti, che verranno discussi in seguito, con le nucleobasi 1-MeCy e 9-MeGu. La nucleobase timinato è circa perpendicolare al piano di coordinazione del metallo e forma un angolo diedro di 78.0(1)°, mentre il gruppo nitrato è più angolato e forma un angolo diedro col medesimo piano di 64.6(2)°. L'anello fenilico C(11) è orientato in maniera tale da favorire un'interazione intramolecolare di *stacking* π-π con la nucleobase (la distanza tra i due centri degli anelli è di 3.677(5) Å e l'angolo diedro tra gli anelli è di 28.0°). Un'altra interazione, un po' più debole, di *stacking* π-π è presente tra i due anelli C(17) e C(29) distanti tra loro 3.795(5) Å.

Questo composto in soluzione mostra un singolo set di risonanze della nucleobase dimostrando che esiste una sola specie in soluzione. I dati ³¹P NMR in vari solventi sono raccolti nella tabella 3.9. Gli spettri sono caratterizzati da un sistema AB dove il doppietto a campi bassi manifesta una costante di accoppiamento ¹J_{Pt} più grande, nel *range* di 4231-4320 Hz, attribuito alla fosfina in *trans* al gruppo nitrato o alla molecola di solvente. Il coinvolgimento di una molecola di solvente nella sfera di coordinazione del Platino è evidente solo in soluzione di CH₃CN dove il *trend* delle risonanze si inverte; il doppietto a campi bassi (δ = 3.73 ppm) manifesta una costante di accoppiamento ¹J_{Pt} più piccola (3050 Hz).

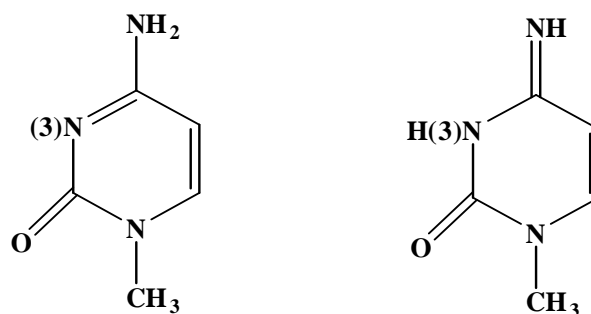
Tabella 3.9. Dati $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR per il complesso $cis\text{-}[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}\{1\text{-MeTy(-H)}\}(\text{ONO}_2)]$ in vari solventi (δ in ppm e J in Hz)

Solvente	P(A) ; $^1J_{\text{PPt}}$	P(B) ; $^1J_{\text{PPt}}$	$^2J_{\text{PP}}$
CH_2Cl_2 (insert D_2O)	7.41 (3294)	4.85 (4230)	21.9
CDCl_3	7.66 (3290)	5.07 (4240)	21.9
DMF (insert D_2O)	8.57 (3257)	5.55 (4320)	22.2
$\text{DMSO-}d_6$	9.30 (3309)	5.72 (4287)	22.3
CD_3CN^a	7.62 (4174)	3.73 (3050)	21.9

Tentativi di isolare l'addotto con l'acetonitrile, $cis\text{-}[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}\{1\text{-MeTy(-H)}\}(\text{CH}_3\text{CN})]^+$, per aggiunta di Et_2O ad una soluzione del composto in CH_3CN porta alla precipitazione del composto neutro con il nitrato coordinato, indicando una reversibilità della coordinazione del solvente.

3.2.2. $cis\text{-}[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}\{1\text{-MeTy(-H)}\}(1\text{-MeCy}, N^4)]\text{NO}_3$.

La reazione di $cis\text{-}[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}\{1\text{-MeTy(-H)}\}(\text{ONO}_2)]$ con un equivalente di 1-MeCy (in DMF o in CH_2Cl_2) porta alla formazione quantitativa del bisaddotto misto $cis\text{-}[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}\{1\text{-MeTy(-H)}\}(1\text{-MeCy}, N^4)]\text{NO}_3$ dove la nucleobase neutra 1-MeCy sostituisce il gruppo nitrato coordinandosi attraverso l'azoto esociclico N4, quindi nella sua forma tautomerica immينو-osso (Schema 3.4).


Schema 3.4.

La stabilizzazione della forma tautomerica mediante coordinazione dell'azoto esocilico N4 è confermata dagli spettri eterocorrelati ^1H - ^{15}N HMBC in soluzione di CD_2Cl_2 , come rappresentato in Figura 3.20. In questo esperimento i protoni

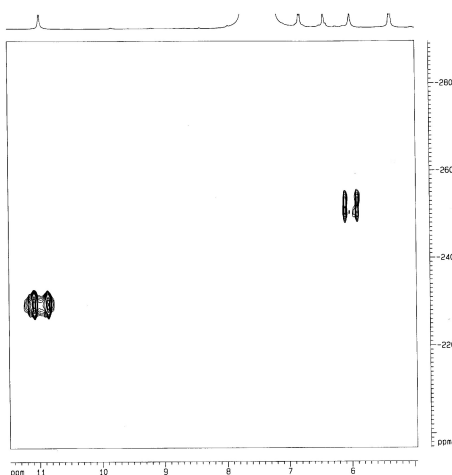
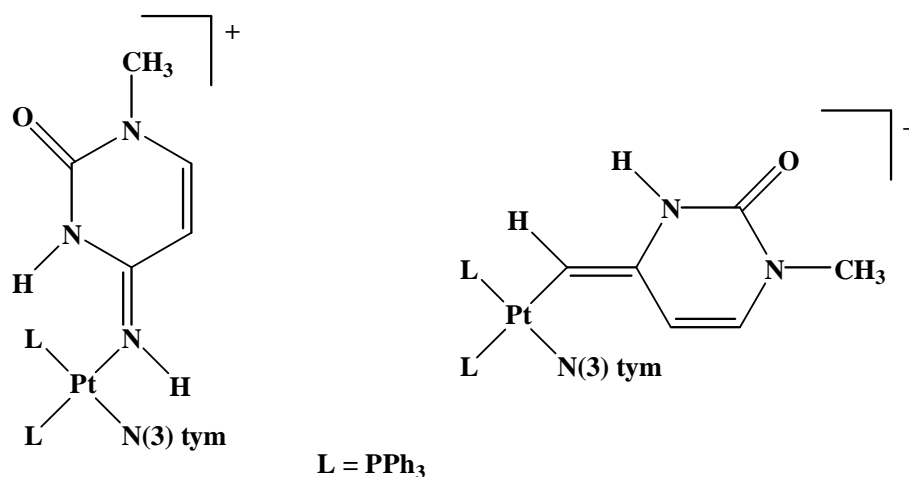


Figura 3.20. Spettro ^{15}N , ^1H HMBC di *cis*-[(PPh_3) $_2$ Pt{1-MeTy(-H)}(1-MeCy, N^4)] NO_3 in CD_2Cl_2 (tempo di evoluzione 5.5 ms)

direttamente legati ad un azoto appaiono come segnali sdoppiati. Dalla figura si vede che esistono due NH, a $\delta = 10.99$ e 5.87 ppm, che però correlano con due azoti diversi, rispettivamente a $\delta = -229.6$ ppm ($\text{N}3$, $^1\text{J}_{\text{NH}} = 89$ Hz) e -252.1 ppm ($\text{N}4$, $^1\text{J}_{\text{NH}} = 78$ Hz, $^2\text{J}_{\text{NP}} = 118$ Hz). Quindi il gruppo NH_2 esociclico della citosina non rimane tale ma uno dei due protoni (quello a campi più bassi) si sposta sull'azoto $\text{N}3$ stabilizzando quindi l'immino-osso tautomero della citosina. Lo stesso risultato è stato ottenuto in DMSO, a conferma della stabilità di questo bisaddotto misto anche in solventi coordinanti.

Gli spettri ^{31}P NMR del composto, ottenuti in solventi differenti, esibiscono due sistemi AB aventi intensità relative diverse al variare del solvente. In particolare in DMSO questi due set di risonanze hanno intensità relativa di circa 3:1 (vedi parte sperimentale) mentre in solventi clorurati uno dei due sistemi è presente solo in tracce.

Si ipotizza, anche da dati in letteratura, che questi due set di segnali siano da attribuire a due possibili conformeri (Schema 3.5) che derivano dal parziale carattere di doppio legame ($\text{C}4 = \text{N}4$) che esiste nella forma tautomerica della citosina. Sono in corso misure attraverso la tecnica NOESY per chiarire questo aspetto strutturale.



Schema 3.5. Possibili conformeri di *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeTy(-H)}(1-MeCy,N⁴)]NO₃

La formazione di questo addotto misto, con la citosina coordinata attraverso l'N4, è il risultato di un lento (circa 1 settimana a temperatura ambiente) processo di riarrangiamento di un intermedio, probabilmente la specie *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeTy(-H)}(1-MeCy,N³)]⁺, che si forma immediatamente dopo il mescolamento dei reagenti *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeTy(-H)}(ONO₂)] e 1-MeCy. In questo intermedio, non del tutto caratterizzato, entrambe le nucleobasi sarebbero coordinate all'azoto N3 e la migrazione del metallo da N3 a N4 della citosina è verosimilmente dovuta a fattori legati all'ingombro sterico dei 4 leganti.

E' interessante notare come il complesso *cis*-[(PMe₃)₂Pt{1-MeTy(-H)}(1-MeCy,N³)]NO₃, che è stato isolato come composto puro (Parte sperimentale), non mostri un simile riarrangiamento della citosina.

3.3. Reazione tra dinitrato complessi e le nucleobasi modello 1-MeCy e 9-MeGu

Un'altra classe di precursori che sono stati utilizzati per lo studio della coordinazione delle nucleobasi modello sono i complessi del tipo *cis*-L₂Pt(ONO₂)₂, dove L = PMe₃, PMe₂Ph, PMePh₂ e PPh₃, che contengono in posizione *cis* due gruppi nitrato facilmente sostituibili da altri leganti essendo degli ottimi gruppi uscenti. In

particolare in questa tesi mi sono interessato dell' interazione tra i di nitrato complessi con $L = \text{PMePh}_2$ e PPh_3 e le nucleobasi modello 9-MeGu e 1-MeCy.

La rimozione degli ioni cloruro in $\text{cis-L}_2\text{PtCl}_2$ per opera di AgNO_3 , porta alla formazione dei corrispondenti dinitrato complessi $\text{cis-L}_2\text{Pt}(\text{ONO}_2)_2$. La reazione, apparentemente semplice, deve essere condotta con solventi anidri, (soprattutto con $L = \text{PPh}_3$) in quanto anche piccole tracce di umidità portano alla formazione dell'idrossido complesso corrispondente. Il composto $\text{cis}-(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}(\text{ONO}_2)_2$ sciolto in DMF (o in CHCl_3), in presenza di vapori di Et_2O cristallizza con una molecola di solvente. La sua struttura, è rappresentata in figura 3.21.

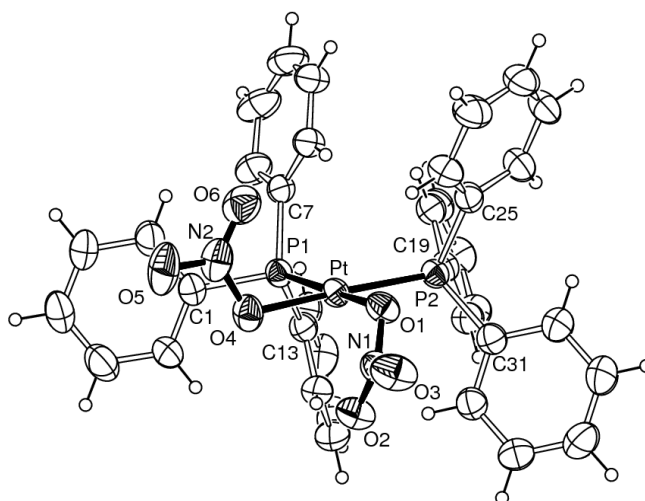


Figura 3.21. Struttura di $\text{cis}-(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}(\text{ONO}_2)_2$ Lunghezze di legame (Å) e angoli (°): Pt-O1 2.093(2), Pt-O4 2.105(3), Pt-P1 2.239(1), Pt-P2 2.248(1), O1-Pt-O4 84.70(10), O1-Pt-P1 174.61(7), O4-Pt-P1 90.89(8), O1-Pt-P2 87.44(8), O(4)-Pt-P2 172.14(7), P1-Pt-P2 96.97(4), N1-O1-Pt1 113.8(6), N2-O4-Pt1 115.6(7).

Il Platino manifesta una geometria quadrato planare coordinando due atomi di P e due di O in geometria *cis*. I gruppi nitrato giacciono da parti opposte rispetto al piano di coordinazione del metallo e formano con esso degli angoli diedri di 69.1(1) e 84.9(1)°. Gli atomi donatori P_2O_2 sono quasi coplanari con una variazione massima di ± 0.03 Å e il centro metallico non manifesta spostamenti significativi da questo piano. Gli anelli fenilici C13 e C19 sono coinvolti in un'interazione di π - π *stacking* (distanza tra i due centri di 3.644(2) Å) ma non sono presenti invece interazioni di questo tipo tra molecole diverse del cristallo. Le lunghezze di legame e gli angoli di coordinazione, così come l'orientazione dei gruppi nitrato, sono molto simili alle analoghe strutture riportate per i complessi stabilizzati da PMePh_2 ^[166,167], PMe_3 ^[180] e PEt_3 .^[181] Al

contrario, nei corrispondenti dinitrato stabilizzati da leganti amminici come ad esempio $cis\text{-}(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{ONO}_2)_2$, i gruppi nitrato giacciono dalla stessa parte del piano di coordinazione del metallo.^[182,183]

Sciolto in solventi coordinanti il complesso è soggetto a lenta solvolisi dei gruppi nitrato che vengono sostituiti dalle molecole del solvente. Questo processo è evidenziato in figura 3.22 dove sono riportati gli spettri del ^{31}P NMR in diversi solventi.

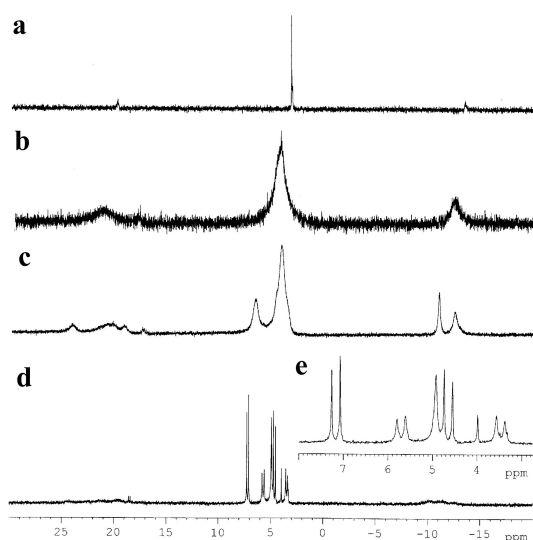


Figura 3.22. Spettri $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (0.1 M) di $cis\text{-}(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}(\text{ONO}_2)_2$ in: a) CDCl_3 ; b) $\text{DMSO-}d_6$; c) $\text{DMF-}d_7$ (25°C); d) $\text{DMF-}d_7$ (-60°C); e) espansione di d.

In CDCl_3 a 27°C. (Figura 3.22a) lo spettro presenta un singoletto stretto a δ 3.35 ppm affiancato dai satelliti del ^{195}Pt ($^1J_{\text{PPt}} = 4018$ Hz) mentre in DMSO (Figura 3.22b) il segnale è molto allargato e spostato a campi più bassi (δ 4.6 ppm, con $^1J_{\text{PPt}} =$ circa 4070 Hz), indicativo di uno scambio di leganti tra il solvente e i gruppi NO_3 . In Figura 3.22c è riportato lo spettro in DMF a temperatura ambiente, caratterizzato da due segnali allargati (a $\delta = 6.68$ e 4.28 ppm, con valori di $^1J_{\text{PPt}}$ nel range 4050-4260 Hz). Raffreddando la soluzione a -60°C (Figura 3.22d) si osservano due multipletti AB, uno stretto (a δ 7.15 e 4.7 ppm, $^2J_{\text{PP}} = 22.9$ Hz, intensità relativa 39%) e un secondo più allargato e meno intenso (27%) (a δ 5.7 e 3.5 ppm, $^2J_{\text{PP}} = 23.3$ Hz). Entrambi questi sistemi possono essere attribuiti a specie contenenti da una molecola di solvente, del tipo $cis\text{-}[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}(\text{ONO}_2)(\text{DMF})]^+$, dove i gruppi nitrato possono comportarsi come leganti monodentati e/o come leganti a ponte in specie polinucleari. Le risonanze rimanenti (Figura 3.22e) a δ 4.93 (singoletto allargato di intensità relativa pari al 26 %)

e a δ 3.99 (singoletto di intensità relativa pari all'8%) possono essere tentativamente attribuite alle specie cis - $[(PPh_3)_2Pt(DMF)_2]^{2+}$ e cis - $(PPh_3)_2Pt(ONO_2)_2$.

L'aggiunta di un equivalente di 1-MeCy ad una soluzione di cis - $(PPh_3)_2Pt(ONO_2)_2$ in DMF seguita dalla condensazione di vapori di Et_2O porta alla formazione di una struttura cristallina avente la composizione cis - $[(PPh_3)_2Pt(1-MeCy)(ONO_2)](NO_3) \cdot 3DMF$ (**7a**). Nell'analogia reazione con un equivalente di 9-MeGu è stata isolata la specie cis - $[(PPh_3)_2Pt(9-MeGu)(ONO_2)](NO_3) \cdot 2DMF$ (**9a**). L'aggiunta di un secondo equivalente di nucleobase porta alla formazione dei corrispondenti bisaddotti cis - $[(PPh_3)_2Pt(1-MeCy)_2](NO_3)_2$ (**8a**) e cis - $[(PPh_3)_2Pt(9-MeGu)_2](NO_3)_2$ (**10a**). Le strutture dei monoaddotti sono riportate in figura 3.23 mentre i dati strutturali sono raccolti in Tabella 3.10.

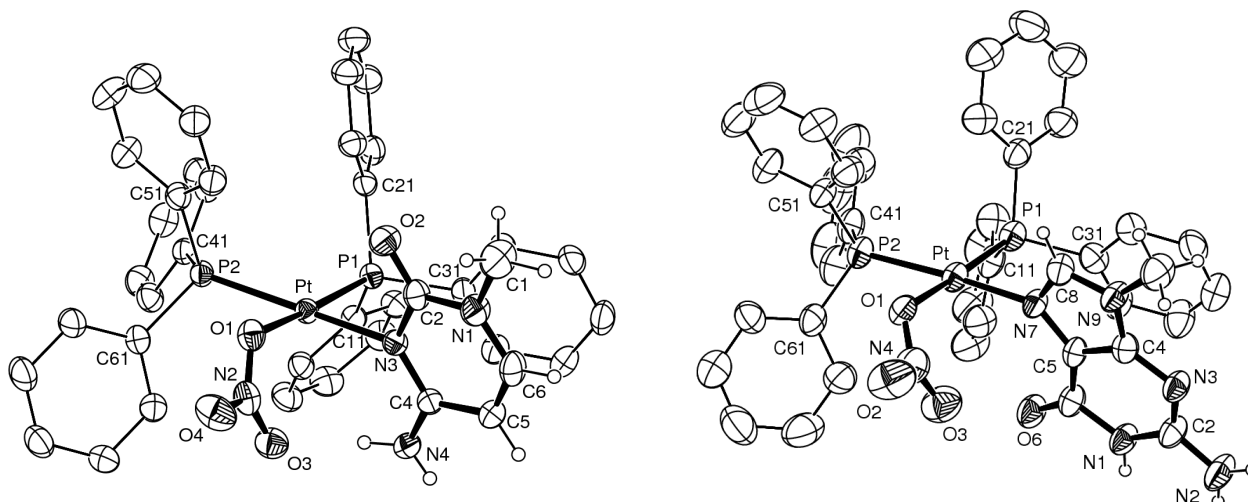


Figura 3.23. Strutture del catione cis - $[(PPh_3)_2Pt(1-MeCy)(ONO_2)]^+$ in **7a** e di cis - $[(PPh_3)_2Pt(9-MeGu)(ONO_2)]^+$ in **9a**.

Il centro metallico assume una geometria quadrata planare attraverso i due atomi di fosforo, l'azoto della nucleobase e l'ossigeno del gruppo NO_3 . L' 1-MeCy si coordina attraverso l'azoto N3 mentre la 9-MeGu attraverso l'azoto N7 che sono i siti di metallazione preferenziali per queste due nucleobasi nella loro forma neutra. Le distanze di legame e gli angoli strutturali non presentano anomalie (Tabella 3.10).

Tabella 3.10. Dati strutturali di *cis*-[(PPh₃)₂Pt(1-MeCy)(ONO₂)](NO₃) (**7a**) e di *cis*-[(PPh₃)₂Pt(9-MeGu)(ONO₂)](NO₃) (**9a**)

	7a	9a
Pt-N(3/7) ^[a]	2.100(2)	2.075(5)
Pt-O(1)	2.117(2)	2.140(5)
Pt-P(1)	2.2508(9)	2.247(2)
Pt-P(2)	2.2846(9)	2.2780(18)
N(3/7)-Pt-O(1)	86.37(10)	86.9(2)
N(3/7)-Pt-P(1)	90.81(7)	90.38(17)
N(3/7)-Pt-P(2)	169.08(7)	171.40(17)
O(1)-Pt-P(1)	173.61(7)	173.88(15)
O(1)-Pt-P(2)	83.53(7)	84.51(13)
P(1)-Pt-P(2)	98.82(3)	98.08(7)
N(2)-O(1)-Pt	116.37(18)	-
C(2)-N(3)-Pt	112.92(19)	-
C(4)-N(3)-Pt	124.9(2)	-
N(4)-O(1)-Pt	-	117.9(5)
C(5)-N(7)-Pt	-	130.0(5)
C(8)-N(7)-Pt	-	123.0(5)
Base / coord piano NOP ₂ (°)	76.38(8)	76.91(9)
NO ₃ / coord piano NOP ₂ (°)	68.3(1)	61.7(2)

^[a] N(3) si riferisce a **7a**, N(7) a **9a**.

La distanza Pt-N3 con l'1-MeCy (2.101(2) Å) è leggermente più lunga della distanza Pt-N7 dell'addotto con la 9-MeGu (2.075(5) Å) è ciò può essere dovuto al fatto che l'angolo endociclico C-N_d-C (N_d azoto donatore) che è più stretto in un anello a 5 atomi (purinico) che in un anello a 6 (pirimidinico), permette un maggior avvicinamento del legante al centro metallico.

Entrambe le nucleobasi presentano una coordinazione asimmetrica al centro metallico, l'angolo C2-N3-Pt della citosina (dalla parte del gruppo esociclico NH₂) e l'angolo C5-N7-Pt della guanina (dalla parte dell'ossigeno carbonilico) sono più larghi di circa 12 e 7° rispetto agli angoli C4-N3-Pt e C8-N7-Pt. Per quanto riguarda le distanze Pt-P, è da notare che in entrambe le strutture il legame Pt-P in *trans* all'ossigeno è più corto del legame Pt-P *trans* all'azoto della nucleobase; l'angolo N-Pt-O1 (86.39(10) e 86.9(2)° nei due complessi è più stretto rispetto all'angolo P1-Pt-P2 (98.83(3) and 98.08(7)°) dovuto probabilmente all'ingombro sterico delle due PPh₃.

Le nucleobasi nei due monoaddotti sono orientate in maniera pressoché ortogonale rispetto al piano di coordinazione del centro metallico e formano un angolo di circa 76° con esso. Al contrario, il gruppo nitrato è molto più distorto dall'ortogonalità e per entrambi i composti forma un angolo diedro con il piano di coordinazione di 65° con l'ossigeno O3 che punta nella direzione del gruppo esociclico NH_2 della citosina (la distanza è nel *range* del legame idrogeno, $\text{O3-N4} = 2.99 \text{ \AA}$) e verso il gruppo carbonilico della guanina ($\text{O3-O6} = 3.09 \text{ \AA}$). In entrambi i complessi il gruppo fenilico C31 della fosfina è orientato in modo tale da favorire un'interazione intramolecolare di π - π *stacking* con gli anelli delle nucleobasi (distanza tra i centri degli anelli di circa 3.5 \AA). E' presente inoltre un'altra interazione intramolecolare di *stacking* tra l'anello fenilico C11 e C41 nel complesso con la citosina (distanze tra i centri $3.587(7) \text{ \AA}$) mentre nell'analogo complesso con la guanina la distanza è leggermente più lunga ($4.007(2) \text{ \AA}$) indicando una differente, se pur modesta, differenza di conformazione dei leganti fosfinici.

Mentre non è stato possibile cristallizzare i bisaddotti **8a** e **10a**, sono state ottenute le strutture ai raggi-X degli analoghi, *cis*- $[(\text{PMePh}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeCy})_2](\text{NO}_3)_2$ (**8b**) e *cis*- $[(\text{PMePh}_2)_2\text{Pt}(9\text{-MeGu})_2](\text{NO}_3)_2$ (**10b**), rappresentate in figura 3.24.

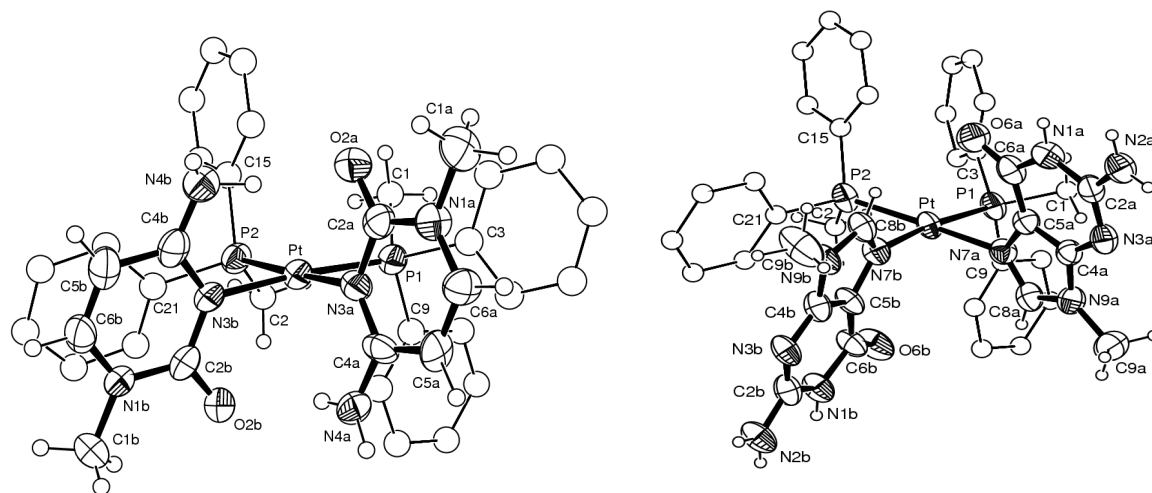


Figura 3.24. Strutture di *cis*- $[(\text{PMePh}_2)_2\text{Pt}(1\text{-MeCy})_2]^{2+}$ (**8b**), e *cis*- $[(\text{PMePh}_2)_2\text{Pt}(9\text{-MeGu})_2]^{2+}$ (**10b**)

Tabella 3.11. Dati strutturali per i complessi *cis*-[(PMePh₂)₂Pt(1-MeCy)₂](NO₃)₂, e *cis*-[(PMePh₂)₂Pt(9-MeGu)₂](NO₃)₂

	8b	10b
Pt-N(3a/7a) ^[a]	2.106(7)	2.087(7)
Pt-N(3b/7b)	2.095(8)	2.082(7)
Pt-P(1)	2.265(2)	2.268(3)
Pt-P(2)	2.275(2)	2.256(3)
N(3a)-Pt-N(3b)	86.3(3)	-
N(7a)-Pt-N(7b)	-	84.7(3)
N(3a/7a)-Pt-P(1)	89.5(2)	89.2(2)
N(3b/7b)-Pt-P(1)	174.3(2)	172.9(2)
N(3a/7a)-Pt-P(2)	176.1(2)	174.7(2)
N(3b/7b)-Pt-P(2)	91.5(2)	90.2(2)
P(1)-Pt-P(2)	92.88(9)	95.91(9)
C(2a)-N(3a)-Pt	113.4(6)	-
C(4a)-N(3a)-Pt	125.2(6)	-
C(2b)-N(3b)-Pt	114.4(7)	-
C(4b)-N(3b)-Pt	123.1(6)	-
C(5a)-N(7a)-Pt	-	121.5(6)
C(8a)-N(7a)-Pt	-	131.1(6)
C(5b)-N(7b)-Pt	-	123.7(6)
C(8b)-N(7b)-Pt	-	130.6(6)
Base <i>a</i> / coord piano N ₂ P ₂ (°)	80.6(2)	79.5(1)
Base <i>b</i> / coord piano N ₂ P ₂ (°)	79.8(2)	86.25(1)
Base <i>a</i> / Base <i>b</i> (°)	77.7(2)	76.99(1)

^[a] N(3a,b) si riferisce a **8b**, N(7a,b) a **10b**.

Le basi, coordinate attraverso N3 e N7, assumono una conformazione testa-coda che è quella più frequente quando due di esse si coordinano in una geometria quadrato planare. Le lunghezze di legame Pt-N e Pt-P seguono il *trend* già osservato per i monoaddotti (Tabella 3.11). Gli angoli C4-N3-Pt e C8-N7-Pt sono significativamente più larghi dei corrispondenti angoli C2-N3-Pt e C5-N7-Pt e confermano una geometria di coordinazione asimmetrica delle nucleobasi. Le distanze di legame Pt-N sono molto simili a quelle trovate negli analoghi complessi con PMe₃ sebbene i dati strutturali di specie *cis*-[(PMe₃)₂Pt(9-MeGu)₂]²⁺ siano meno accurati.^[54b,77c] Le distanze Pt-P appaiono solo leggermente più lunghe pur avendo una fosfina molto più ingombrata (2.270 e 2.262 Å) se confrontate con le corrispondenti distanze negli analoghi complessi con PMe₃ (2.255 e 2.250 Å).

Nel bisaddotto con l'1-MeCy i gruppi metilici delle fosfine giacciono da parti opposte rispetto al piano di coordinazione permettendo così la formazione di un legame

idrogeno tra ciascun gruppo esociclico NH₂ e l'ossigeno carbonilico della nucleobase adiacente (distanze N4...O2 di 2.87, 2.94 Å). Il rimanente H del gruppo NH₂ forma un legame idrogeno con un gruppo nitrato (principale distanza N4-H...O of 2.85 Å). Nel bisaddotto con la 9-MeGu è presente un'interazione di stacking π - π tra l'anello imidazolico della nucleobase e l'anello fenilico C21 (distanze tra i centri di 3.448(7) Å). Tutte queste interazioni sono molto importanti nella stabilizzazione di questi complessi.

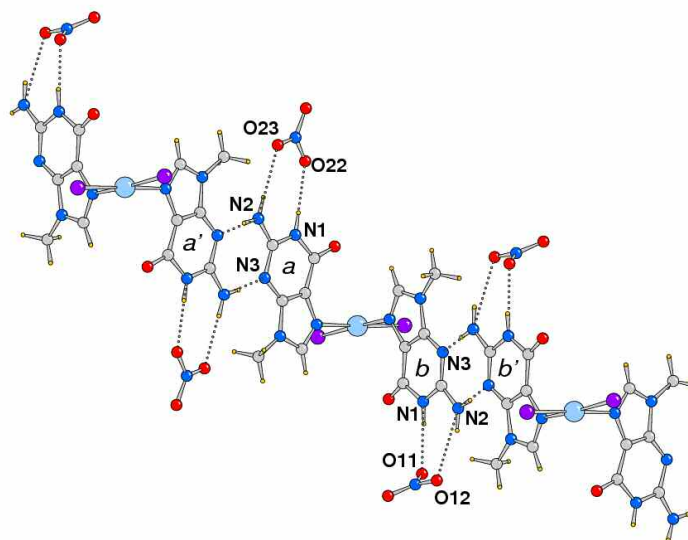


Figura 3.25. Impaccamento cristallino del complesso *cis*-[(PMePh₂)₂Pt(9-MeGu)₂](NO₃)₂

In figura 3.25 è raffigurato l'impaccamento cristallino del bisaddotto con la 9-MeGu dove si può vedere come ogni nucleobase interagisca con dei legami idrogeno tra il gruppo amminico N2 e l'azoto N3 (NH₂...N = 3.03 Å (base *a*) e 2.98 Å (base *b*). N1 e N2 agiscono anche come atomi donatori di legame idrogeno verso il gruppo NO₃.

Dalla struttura ai raggi X di questi bisaddotti si può dire che le due nucleobasi coordinate non determinano un ingombro sterico particolarmente elevato attorno al metallo quando L = PMePh₂ (la somma degli angoli di legame P-Pt-P e N-Pt-N nei due bisaddotti è rispettivamente di 179.2° e di 180.6°). Nonostante l'apparente alta stabilità dei bisaddotti con la PPh₃, una spiegazione al fatto che la loro cristallizzazione non sia stata osservata può essere dovuta al maggior ingombro sterico di PPh₃ (angolo di cono di 145° contro i 136° di PMePh₂^[184]). E' da ricordare che nel bisaddotto *cis*-[(PPh₃)₂Pt(1-MeCy,*N*³)(1-MeCy(-H),*N*⁴)]NO₃ gli angoli P-Pt-P e N3-Pt-N4 sono 98.22° e 87.51°, rispettivamente. E' da supporre che una doppia coordinazione attraverso l'azoto N3 porti ad un valore di questi angoli troppo elevati per esistere allo stato solido.

I bisaddotti del tipo $cis-[L_2Pt(\text{nucleobase})_2]^{2+}$ in soluzione non manifestano particolari caratteristiche. Gli spettri 1H e ^{31}P NMR ottenuti in diversi solventi mostrano un singolo set di risonanze indicative di un'equivalenza chimica delle due nucleobasi coordinate. Come già ampiamente citato, la coordinazione all'N3 della citosina crea uno spostamento a campi bassi delle risonanze del gruppo esociclico NH_2 che si presentano come singoletti allargati, della stessa intensità, a δ 9.04 e 7.93 ppm (per $L = PPh_3$, in $DMSO-d_6$). Analogamente, la platinazione della 9-MeGu all'N7 provoca una deschermatura con conseguente spostamento a campi bassi della risonanza del protone H1 (oltre 0.8 ppm).

La coordinazione di 2 nucleobasi nei complessi $cis-L_2Pt(ONO_2)_2$ (in $DMSO-d_6$) determina uno spostamento a campi alti delle risonanze ^{31}P e una diminuzione della costante di accoppiamento $^1J_{PtP}$. In figura 3.26 è riportato lo spettro ^{31}P NMR ottenuto immediatamente dopo la dissoluzione in $DMSO-d_6$ di quantità equimolari di $cis-(PMePh_2)_2Pt(ONO_2)_2$ e 1-MeCy (o in alternativa la dissoluzione di $cis-(PMePh_2)_2Pt(ONO_2)_2$ e $cis-[(PMePh_2)_2Pt(1-MeCy)_2](NO_3)_2$ in rapporto 1:1).

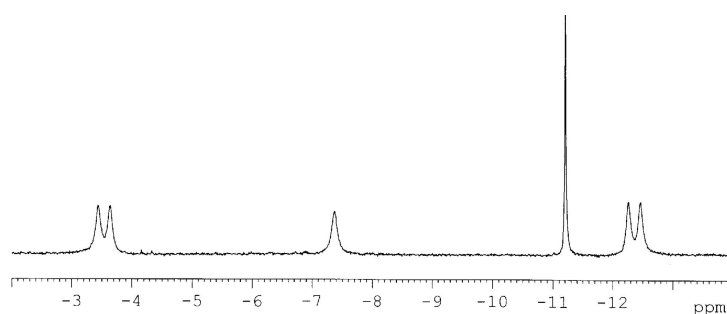


Figura 3.26. Spettro $^{31}P\{^1H\}$ NMR in $DMSO-d_6$ (parte centrale) di una miscela (0.1 M) di $cis-(PMePh_2)_2Pt(ONO_2)_2$ e $cis-[(PMePh_2)_2Pt(1-MeCy)_2](NO_3)_2$ (1:1).

Lo spettro è caratterizzato da due doppietti AX ($^2J_{PP} = 24.3$ Hz), della stessa intensità, a $\delta - 12.36$ ppm ($^1J_{PPt} = 3934$ Hz) e $\delta - 3.54$ ppm ($^1J_{PPt} = 3453$ Hz) attribuibili al monoaddotto $cis-[(PMePh_2)_2Pt(1-MeCy)]^{2+}$, un singoletto allargato a $\delta - 6.90$ appartenente al dinitrato non reagito e un singoletto stretto a $\delta - 11.13$ ppm ($^1J_{PPt} = 3322$ Hz) del bisaddotto. Questo segnale è l'unico che rimane se a questa soluzione aggiungiamo un secondo equivalente di nucleobase. Il doppietto a campi più bassi avente costante di accoppiamento col ^{195}Pt più alta ($^1J_{PPt} = 3934$ Hz) può essere

attribuito alla fosfina in *trans* al gruppo nitrato o più verosimilmente alla fosfina in *trans* alla molecola di solvente. Il doppietto a campi più alti con una $^1J_{PPt} = 3453$ Hz è di conseguenza attribuito alla fosfina in *trans* alla nucleobase. Risultati simili sono stati ottenuti nell'analogia reazione tra *cis*-(PMePh₂)₂Pt(ONO₂)₂ e la nucleobase 9-MeGu (in DMSO-*d*₆: δ - 11.46 ppm ($^1J_{PPt} = 3870$ Hz), -2.72 ppm ($^1J_{PPt} = 3430$ Hz), con $^2J_{PP} = 23.4$ Hz).

In figura 3.27a è rappresentato lo spettro ^{31}P NMR (in DMSO) del complesso *cis*-[(PPh₃)₂Pt(1-MeCy)(ONO₂)]NO₃ nel quale si nota una piccola quantità di bisaddotto in equilibrio (singoletto a δ -0.81, intensità relativa circa al 4%). La risonanza del dinitrato è mascherata da quelle monoaddotto, costituite da due multipletti di tipo AB. Quello più intenso (90 %) a δ 5.36 ($^1J_{PPt} = 4080$ Hz) e 5.12 ($^1J_{PPt} = 3536$ Hz, con $^2J_{PP} = 22.6$ Hz) può essere assegnato al solvente complesso *cis*-[(PPh₃)₂Pt(1-MeCy)(DMSO)]²⁺ mentre il più debole, a δ 4.60 e 4.02 ($^2J_{PP} = 21.4$ Hz), è attribuibile

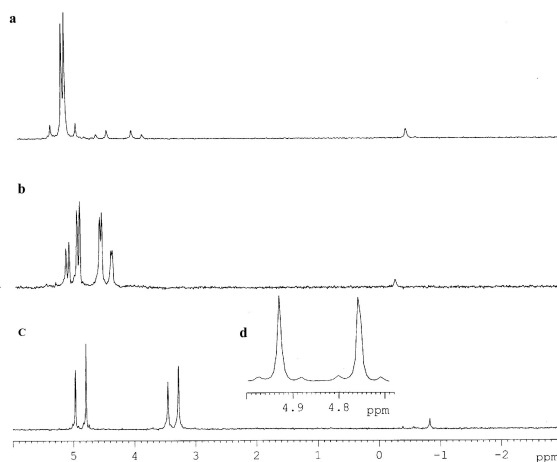


Figura 3.27. Spettri $^{31}P\{^1H\}$ NMR spectra (parte centrale) di *cis*-[(PPh₃)₂Pt(1-MeCy)(ONO₂)]⁺ in: a) DMSO-*d*₆; b) DMF-*d*₇; c) CD₂Cl₂; d) espansione di c.

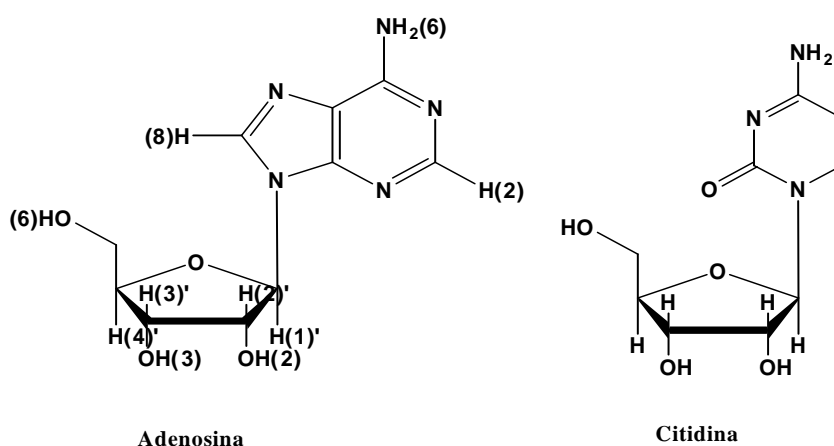
alla specie *cis*-[(PPh₃)₂Pt(1-MeCy)(ONO₂)]⁺ dove il gruppo NO₃ è nella sfera di coordinazione del Platino. Questo multipletto, infatti, aumenta la sua intensità relativa dopo l'aggiunta di ioni NO₃⁻ (come Ph₄AsNO₃).

La formazione di solvento-complessi è confermata dai cambiamenti dello spettro NMR ottenuto in DMF (figura 3.27b) e in solventi clorurati (Figura 3.27c,d).^[185]

3.4. Reazioni con i nucleosidi

Una volta esaminata la chimica di coordinazione delle nucleobasi modello, che sono i sistemi più semplici, l'obiettivo è stato quello di estendere la ricerca ai corrispondenti nucleosidi e nucleotidi.

Qui riporto i risultati preliminari ottenuti usando quale precursore l'idrossido complesso stabilizzato dalla PMe_3 , $\text{cis}-(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})(\text{NO}_3)_2$, che ci ha permesso di seguire la reazione di condensazione con l'adenosina che la citidina (Schema 3.6), operando in acqua nella quale è solubile.



Schema 3.6. Rappresentazione dei nucleosidi adenosina e citidina.

3.4.1. Reazione con adenosina

La reazione di condensazione tra l'idrossido complesso stabilizzato dalla PMe_3 e il nucleoside adenosina, condotta in acqua, all'inizio appare complicata. Lo spettro ^{31}P -NMR, registrato dopo 1 h dal mescolamento dei reagenti, risulta di difficile interpretazione ma dopo due giorni si semplifica notevolmente essendo presente un unico sistema AB molto stretto ($\delta P_A = -30.77$ ppm, $^1J_{\text{P-Pt}} = 3076$ Hz; $\delta P_B = -31.27$ ppm, $^1J_{\text{P-Pt}} = 3178$ Hz).

Lo spettro del solido, isolato per evaporazione del solvente e sciolto in DMSO- d_6 , mostra due sistemi AB, uno con parametri molto simili a quello osservato in acqua, e il secondo sistema, quasi sovrapposto al primo, di pari intensità. Anche nel corrispondente spettro ^1H NMR i segnali protonici dell'anello della nucleobase appaiono tutti sdoppiati (N6H, H2 e H8) e questo è probabilmente da attribuire alle due possibili conformazioni che il complesso può assumere a seconda che l'anello dello zucchero del nucleoside si trovi in posizione *endo* o *exo* rispetto al metallo.^[186,187]

Il sito di metallazione del nucleoside è stato chiarito ottenendo gli spettri ^{15}N - ^1H HMBC (Figura 3.28), ^{15}N - ^1H HMQC e ^{31}P - ^1H HMBC in DMSO- d_6 .

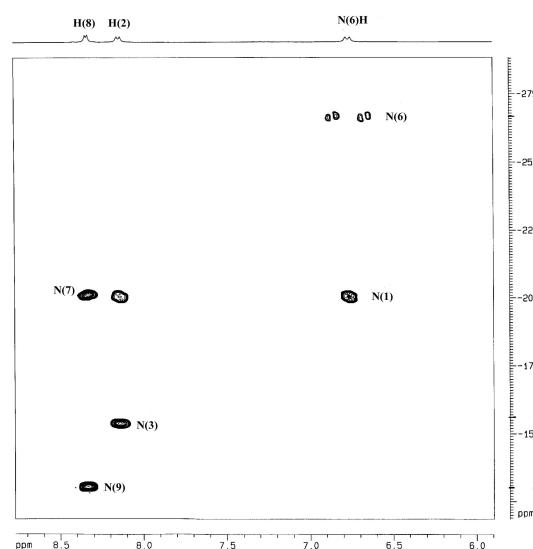


Figura 3.28. Spettro ^{15}N - ^1H HMBC di $\text{cis}-[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}\{\text{adenosina}(-\text{H})\}]_n(\text{NO}_3)_n$ in DMSO- d_6

L'esperimento ^{15}N - ^1H HMBC permette di identificare i protoni legati direttamente ad un azoto in quanto il relativo segnale si sdoppia e la distanza tra i due picchi corrisponde in Hertz alla costante di accoppiamento diretta $^1J_{\text{NH}}$. Dalla figura si può vedere che l'unico segnale sdoppiato è quello relativo al protone che cade a $\delta = 6.78$ e 6.75 ppm (sono due in quanto sono presenti due conformeri come già anticipato) che correla con l'azoto N6 a $\delta = -267$ ppm con una costante di accoppiamento $^1J_{\text{NH}}$ di 90 Hz. Questo protone correla con un altro azoto a $\delta = -201$ ppm che non può che essere N1 che è il nucleo ^{15}N più vicino. Questo nucleo di azoto correla con i protoni a 8.14 e 8.12 ppm che risultano essere quindi gli H2 dei due conformeri. I protoni H2 correlano

poi con un altro azoto, l'N3 a -156 ppm. Il segnali restanti (a δ 8.35 e 8.33 ppm) devono pertanto essere attribuiti ai protoni H8 dei due conformeri che correlano, a loro volta, con i due azoti (N7 e N9) rispettivamente a $\delta -202$ e -130 ppm.

Avendo identificato i protoni H2 e H8, lo spettro eterocorrelato ^{31}P - ^1H HMBC NMR in $\text{DMSO-}d_6$ ha evidenziato che il protone che correla con uno dei due nuclei ^{31}P (quello a campi più alti, vedere la parte sperimentale) è l'H2, permettendo così di concludere che il nucleoside è coordinato al centro metallico attraverso gli azoti N1 e N6.

I segnali protonici dell'anello dello zucchero (riportati nella parte sperimentale) sono stati assegnati analizzando lo spettro COSY riportato in figura 3.29.

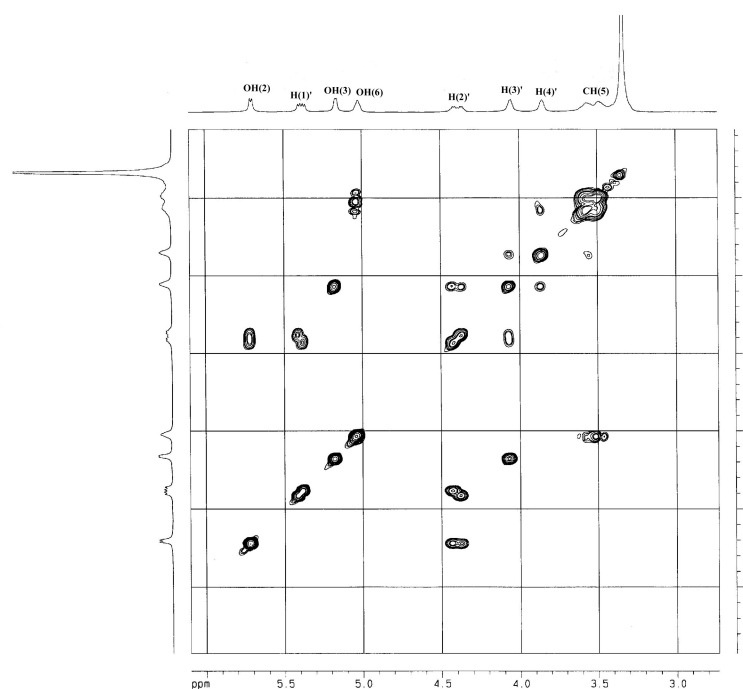


Figura 3.29. COSY di $\text{cis-}[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}\{\text{adenosina}(-\text{H})\}]_n(\text{NO}_3)_n$ in $\text{DMSO-}d_6$

Rimane ora da verificare la nuclearità del complesso isolato. La struttura dinucleare, $\text{cis-}[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}\{\text{adenosina}(-\text{H})\}]_2(\text{NO}_3)_2$, con il nucleoside a ponte tra due atomi di platino, riprodurrebbe quella osservata con la nucleobase modello 9-MeAd.^[165]

3.4.2. Reazione con citidina

La reazione di *cis*-[(PMe₃)₂Pt(μ-OH)](NO₃)₂ con la citidina, in soluzione acquosa, segue un *trend* molto simile a quello visto in con l'adenosina, ovvero passa attraverso una serie di intermedi, non identificati, generando dopo due giorni un'unica specie. In questo caso, tuttavia, la presenza di due conformeri si osserva anche in acqua. Infatti lo spettro ³¹P-NMR è caratterizzato da due sistemi AB, ben risolti, di pari intensità ($\delta P_A = -32.15$ ppm, $^1J_{P-Pt} = 3132$ Hz; $\delta P_B = -32.54$ ppm, $^1J_{P-Pt} = 3324$ Hz; $\delta P_{A'} = -32.24$ ppm, $^1J_{P-Pt} = 3132$ Hz; $\delta P_{B'} = -32.70$ ppm, $^1J_{P-Pt} = 3324$ Hz).

Sempre in analogia con quanto trovato con la corrispondente nucleobase modello 1-MeCy,^[88a] possiamo supporre che la struttura del solido isolato sia dinucleare, *cis*-[(PMe₃)₂Pt{citidina(-H)}]₂(NO₃)₂ con la citidina a ponte tra due centri metallici, coordinata attraverso gli azoti N3 e N4. Tentativi di cristallizzazione sono in atto per ottenere la struttura ai raggi X.

3.5. Attività biologica

Come anticipato nello scopo del lavoro di tesi, in collaborazione con il gruppo della professoressa Marzano, è iniziato uno studio per la valutazione delle proprietà citotossiche dei composti preparati su alcune linee tumorali attraverso l'MTT test (Appendice A).

Come inizio abbiamo analizzato i precursori utilizzati ovvero i dicloro complessi *cis*-L₂PtCl₂, i dinitrato *cis*-L₂Pt(ONO₂)₂ e i corrispondenti idrosso complessi *cis*-[L₂Pt(μ-OH)]₂(NO₃)₂ con L = PMePh₂ e PPh₃.

Questi complessi sono stati testati su quattro linee cellulari: 2008 adenocarcinoma ovarico sensibile al *cisplatino*, C13* adenocarcinoma ovarico resistente al *cisplatino*, MCF-7 adenocarcinoma mammario, e A549 carcinoma polmonare (Appendice B). I risultati sono descritti in Figura 3.30: in ascissa è riportata la concentrazione del complesso e in ordinata la percentuale della vitalità cellulare. Tutti gli studi sono stati realizzati considerando come sostanza di riferimento il *cisplatino*.

Prima di essere testati, i complessi (insolubili in acqua) sono stati sciolti in DMSO e successivamente addizionati ad una soluzione salina di tampone fosfato (PBS, *phosphate buffered saline* : NaCl 0.138 M, KCl 0.0027 M, tampone fosfato pH = 7.4) fino ad una concentrazione finale di DMSO dello 0.5 % alla quale tale solvente non mostra livelli di citotossicità rilevanti.

Si può dire in generale che gli idrosso complessi sono risultati più attivi dei corrispondenti dinitrato e dei dicloro complessi, ma tutti meno attivi del *cisplatino*. E' da supporre che questa scarsa attività sia da attribuire ad un'idrolisi molto rapida del legame Pt-Cl o Pt-ONO₂ che porta il nostro complesso a reagire con altre molecole che trova nel citoplasma e impedendogli di arrivare integro nel nucleo cellulare per coordinarsi al DNA. Gli studi verranno ora estesi a tutti i complessi caratterizzati con le nucleobasi (e i nucleosidi) coordinate. Complessi di questo tipo sono risultati attivi e subiscono reazione di idrolisi meno rapidamente riuscendo ad arrivare al DNA più facilmente di quanto osservato con i precursori.^[188] Inoltre questi complessi con le nucleobasi coordinate potrebbero interagire con il DNA anche in maniera indiretta (il

punto 2 discusso nell'introduzione) con interazioni di tipo π - π stacking o interazione di legame ad idrogeno e quindi risultare più attivi rispetto ai corrispondenti precursori.

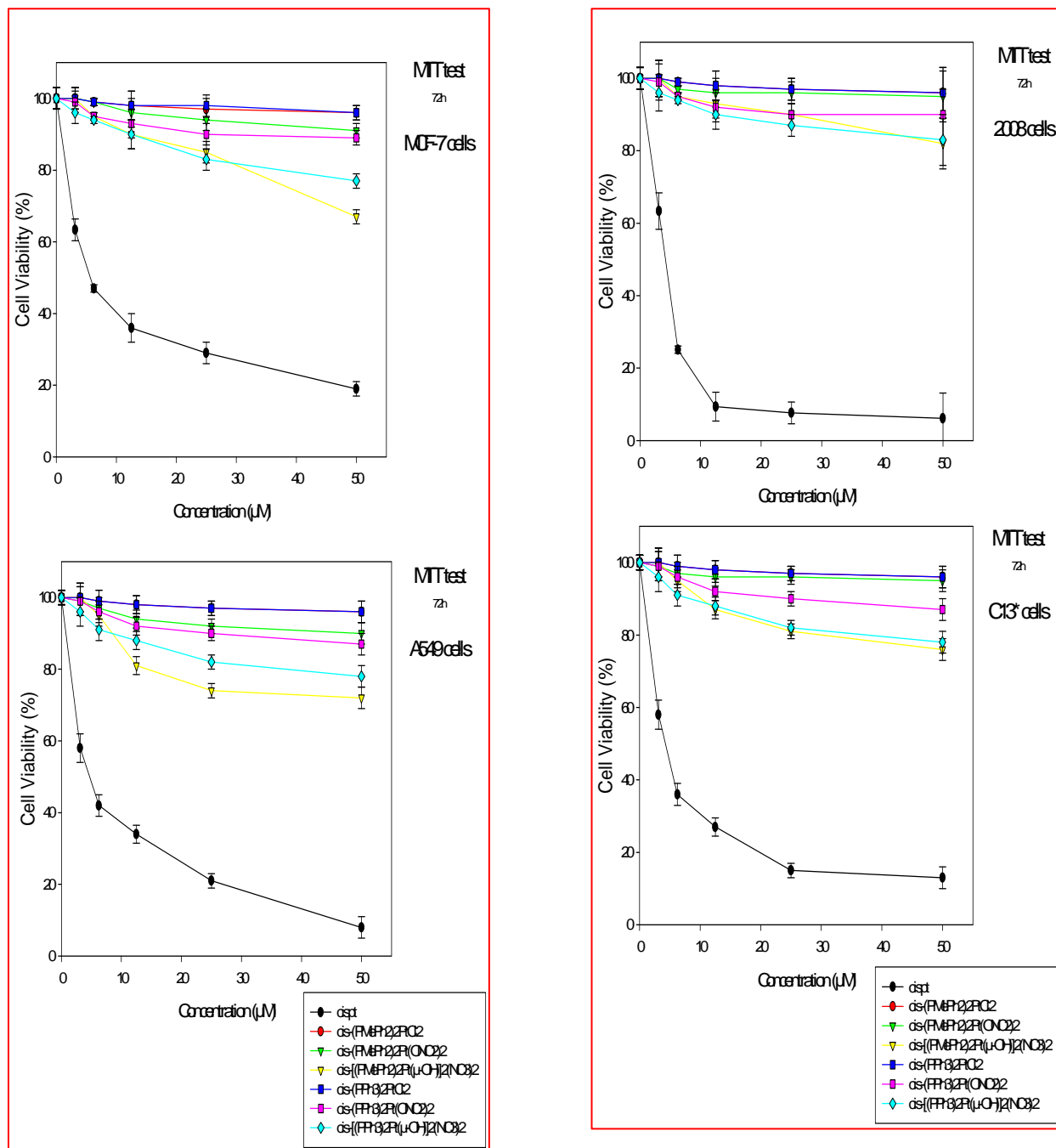


Figura 330. Risultati dell'MTT test dei precursori su quattro linee cellulari.

4. PARTE SPERIMENTALE

4.0. Strumentazione e metodi

Gli spettri NMR sono stati ottenuti in diversi solventi a 300 K, in tubi da 5-mm, utilizzando un Bruker AVANCE 300 MHz per ^1H , ^{31}P and ^{195}Pt (che opera rispettivamente a 300.13, 121.5 e 64.2 MHz) and con uno spettrometro Bruker 400 AMX-WB per ^{13}C e ^{15}N (che opera rispettivamente a 100.6 e 40.6 MHz). Gli spettri ^1H and ^{13}C sono stati calibrati sul picco di impurezza del solvente. Per il fosforo lo standard di riferimento è una soluzione di H_3PO_4 (85% w/w in D_2O), per il Platino Na_2PtCl_4 in D_2O (calibrato a $\delta = -1628$ ppm rispetto a Na_2PtCl_6) e per ^{15}N , CH_3NO_2 (in CDCl_3 50% w/w). Gli spettri bidimensionali sono stati ottenuti attraverso gli esperimenti “heteronuclear multiple bond correlation (HMBC)” utilizzando parametri già tarati in precedenza.^[165] Gli spettri di ESI-MS massa sono stati eseguiti con uno spettrometro MSD (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA) che opera con valori m/z compresi tra 100 e 2200.

4.1. Reagenti e solventi

Tutti i solventi, la 9-MeAd, la 9-MeGu, l'1-MeTy, l'adenosina e la citidina sono stati comprati dall'Aldrich e utilizzati così com'erano.

cis- L_2PtCl_2 ($\text{L} = \text{PMe}_3, \text{PMe}_2\text{Ph}, \text{PMePh}_2$ e PPh_3)^[189,190] e l'1-MeCy^[191] sono stati sintetizzati come riportato in letteratura.

4.2. Sigle

Le sigle dei composti nella parte sperimentale e nella discussione dei dati e quelli nell'introduzione non hanno relazione tra di loro.

9-MeGu = 9-Metilguanina

9-MeAd = 9-Metiladenina

1-MeCy = 1-Metilcitosina

1-MeTy = 1-Metiltimina

DMF = Dimetilformammide

DMSO = Dimetilsolfossido

4.3. Sintesi dei complessi

4.3.1. *cis*-[(PPh₃)₂Pt(μ-OH)]₂(NO₃)₂ (1a**).** Il complesso è stato preparato seguendo la procedura descritta per l'analogo idroso complesso stabilizzato dalla P^oMePh₂, con una resa del 69%.^[166] El. An. Calc. for C₃₆H₃₁NO₄P₂Pt: C, 54.14; H, 3.91, N, 1.75. Trovato: C, 53.69; H, 3.84; N 1.82. ¹H NMR in CDCl₃: 2.12 (br.s., 1H, OH); 7.55-7.11 (c.m., 30H, Ph).{¹H} ³¹P NMR in CDCl₃: singoletto a δ 8.45 (¹J_{Pt} = 3713 Hz).

4.3.2. *cis*-[(PPh₃)₂Pt(μ-OH)]₂(PF₆)₂. Una soluzione in clorurodimetilene (3 mL) di (NBu₄)PF₆ (47.7 mg, 0.123 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia and una soluzione di **1a** (97.5 mg, 0.061 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL). Il solido bianco che si forma viene recuperato per filtrazione, lavato con diverse aliquote di CH₂Cl₂ e asciugato sotto vuoto. La resa è di 88 mg (80 %). El. An. Calc. for C₇₂H₆₂F₁₂O₂P₆Pt₂ (1763.27): C, 49.04; H, 3.55. Trovato: C, 49.11; H, 3.32. ¹H NMR in DMSO-*d*₆: 3.36 br s (1H, OH), 7.66-7.09 c m (30 H, PPh₃); ³¹P{¹H} NMR in DMSO-*d*₆: δ = 6.67 PPh₃ (s, ¹J_{Pt} = 3705 Hz); δ = -143.88 PF₆ (¹J_{PF} = 710.7 Hz).

4.3.3. *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt{1-MeCy(-H),N³N⁴}]₃(NO₃)₃ (2c**).** Una sospensione di *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt(μ-OH)]₂(NO₃)₂, (201 mg, 0.183 mmol) e di 1-MeCy (45.9 mg, 0.366 mmol) è stata fatta agitare in H₂O (5 mL) a temperatura ambiente per *ca* 1 h. Dalla soluzione incolore, lasciata a 10°C per una notte, precipita un solido amorfo che è stato recuperato per filtrazione e ridisciolti in una miscela di H₂O (0.5 mL) and EtOH (1 mL). Una lenta evaporazione della soluzione forma un solido cristallino che è stato recuperato per filtrazione e asciugato sotto vuoto. Le analisi elementari e lo spettro protonico rivela la presenza di una molecola di acqua per ogni platino. Sono stati recuperati 197 mg (55 %). El. An. Calc. per C₂₁H₂₈N₄O₄P₂Pt·H₂O: C, 37.34, H, 4.48, N, 8.30. Trovato: C, 37.70, H, 4.42, N, 8.23. Una miglior resa è stata ottenuta quando la reazione è condotta in acetonitrile. Una sospensione di *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt(μ-OH)]₂(NO₃)₂, (236 mg, 0.214 mmol) e 1-MeCy (53.6 mg, 0.428 mmol) in CH₃CN (6 mL) viene lasciata agitare a temperatura ambiente. In pochi minuti si ottiene una

soluzione incolore che viene lasciata tutta la notte a temperatura ambiente e filtrata per eliminare eventuali tracce di Platino. Aggiunta di Et₂O provoca la formazione di un solido bianco che viene lavato con Et₂O e asciugato sotto vuoto. Per dissoluzione di vapori di Et₂O ad una soluzione del prodotto crudo in CH₃CN forma un solido cristallino (216 mg, yield 81%) che presenta una molecola di acqua e una acetonitrile. I valori di ¹H e di ³¹P NMR data sono raccolti nelle tabelle 3.2 e 3.3. {¹H}¹³C NMR (in CDCl₃ a 27 °C): 165.94 (d, ³J_{CP} 4.5 Hz, C-4), 156.60 (d, ³J_{CP} 2 Hz, C-2), 143.97 (s, C-6), 133.18-130.17 (PMe₂Ph), 99.35 (s, C-5), 38.90 (s, NCH₃); 15.39 (d, ¹J_{CP} 42.6 Hz, PMe₂Ph), 14.44 (d, ¹J_{CP} 43.3 Hz, PMe₂Ph), 13.81 (d, ¹J_{CP} 41.2 Hz, PMe₂Ph), 15.51 (dd, ¹J_{CP} 42.5, ³J_{CP} 1.7 Hz, PMe₂Ph). ¹⁹⁵Pt in CDCl₃ mostra il classico pattern di doppietti di doppietti show a δ -4314 ppm. ¹⁵N (inverse detected) NMR in CDCl₃ (δ, ppm): - 245 N(1); -258 (¹J_{NH} = 75; ²J_{NP} = 70 Hz) N(4).

4.3.4. *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt{1-MeCy(-H)}]₃³⁺ (4c). Una miscela di *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt(μ-OH)]₂(NO₃)₂, (132 mg, 0.12 mmol) e 1-MeCy (30 mg, 0.24 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) viene lasciata agitare a temperatura ambiente per circa 1 h. Una piccola parte di solido non disciolto viene eliminata per filtrazione e l'aggiunta di Et₂O (30 mL) porta alla precipitazione di un solido bianco che è stato isolato per filtrazione e ridisciolto nuovamente in CH₂Cl₂. Una precipitazione frazionata con Et₂O porta alla formazione di due porzioni di precipitato che sono state analizzate al ³¹P NMR, in soluzione di CDCl₃. La composizione della prima frazione (ca. 80 mg), espressa attraverso il contributo degli integrali per ciascuna specie, (Tabella 3.4), è: complesso **4c** (58 %), complesso **2c** (32 %), idrosso complesso non reagito (2 %), risonanze non attribuite (8 %). La composizione della seconda frazione (ca. 50 mg) è: **4c** (72 %), **2c** (14 %), idrosso complesso non reagito (12 %), risonanze non attribuite (2 %). Quest'ultima soluzione è stata utilizzata per raccogliere lo spettro ¹⁹⁵Pt (inverse detected) NMR. (δ, ¹⁹⁵Pt): per Pt^I - 4320 ppm; per Pt^{II} - 4261 ppm.

4.3.5. *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeCy(-H)}(1-MeCy)]NO₃, (2a). 1-MeCy (64 mg, 0.51 mmol) viene aggiunta and una soluzione di *cis*-[(PPh₃)₂Pt(μ-OH)]₂(NO₃)₂, (204 mg, 0.125 mmol) in una miscela di CH₂Cl₂ (4 mL) e CHCl₃ (4 mL) e la sospensione viene lasciata agitare a temperatura ambiente per circa 15 h. Il solido che si forma viene recuperato per filtrazione, lavato due volte con una miscela 1:1 di CHCl₃/CH₂Cl₂ (1:1) e cristallizzato ridisciogliendolo in DMF e successivamente precipitandolo con Et₂O. La

resa del solido asciugato in pompa che presenta una composizione **2a**·H₂O·DMF, è stata di 158 mg (56 %). El. An. Calc. for C₄₆H₄₃N₇O₅P₂Pt·H₂O·DMF: C, 52.45; H, 4.63; N, 9.98. Trovato: C, 52.73; H, 5.43; N, 10.01. ¹H NMR in DMSO-*d*₆ (δ, ppm): 7.89÷7.85 (c.m., 4H, *PPh*), 7.64-7.16 (c.m., 11 H, *PPh* e H(6) di 1-MeCy(-H)); risonanze di 1-MeCy(-H) : 5.07 (d, ³J_{HP} = 4.7 Hz, 1H, *NH*), 4.98 (d, ³J_{HH} 7.3 Hz, 1H, H(5)), 3.11 (s, 3 H, NCH₃); risonanze di 1-MeCy : 10.63 (s, 1H, *NH*), 8.34 (s, 1H, *NH*), 6.66 (d, ³J_{HH} 7.3 Hz, 1H, H(6)), 5.25 (dd, ³J_{HH} 7.3 Hz, ⁵J_{HP} = 1.6 Hz, 1H, H(5)), 3.18 (s, 3 H, NCH₃). {¹H} ³¹P NMR in DMSO-*d*₆: multipletto AB a δ 12.34 (¹J_{Pt} 3241 Hz) e 0.21 (¹J_{Pt} 3452 Hz) con ²J_{PP} 20.1 Hz. ¹⁹⁵Pt (inverse detected) NMR in DMSO-*d*₆ (δ, ppm): -4825 ppm. ¹H NMR in DMF-*d*₇ (δ, ppm): 7.789÷7.24 (c.m., 31H, *PPh* e H(6) di 1-MeCy(-H)); risonanze di 1-MeCy(-H): 5.15 (d, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 1H, H(5)), 5.11 (d, ³J_{HP} 4.4 Hz, 1H, *NH*), 3.27 (s, 3 H, NCH₃); risonanze di 1-MeCy: 10.94 (s, 1 H, *NH*), 8.39 (s, 1 H, *NH*), 6.77 (d, ³J_{HH} 7.2 Hz, 1H, H(6)), 5.49 (dd, ³J_{HH} 7.2 Hz, ⁵J_{HP} = 1.7 Hz, 1 H, H(5)), 3.19 (s, 3 H, NCH₃). {¹H} ³¹P NMR in DMF-*d*₇: multipletto AB a δ 12.74 (¹J_{Pt} 3192 Hz) e 0.90 (¹J_{Pt} 3597 Hz) con ²J_{PP} 20.2 Hz.

4.3.6. Studio cinetico della conversione di *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt{1-MeCy(-H),N³N⁴}]₂(NO₃)₂ (3c**) into *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt{1-MeCy(-H),N³N⁴}]₃(NO₃)₃ (**2c**).** In un tubo NMR di 5 mm è stata inserita una soluzione di *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt(μ-OH)]₂(NO₃)₂ (14.2 mg) e 1-MeCy (3.2 mg) in DMSO-*d*₆ (1 mL). Lo spettro ³¹P NMR, raccolto a 27 °C è simile a quello riportato nella figura 3.3, dove la percentuale di **3c** è di circa 90%. La temperatura della soluzione è stata portata a 50 °C e sono stati raccolti gli spettri ³¹P NMR (1500 scans) ad intervalli di 2÷5 h. La concentrazione relativa delle specie **3c** e **2c** è stata determinata attraverso l'integrale delle specie corrispondenti. Si ottiene una dipendenza lineare del ln([**3c**]/[**2c**]) vs tempo con un tempo di dimezzamento di circa 5 h.

4.3.7. *cis*-[(PPh₃)₂Pt{9-MeAd(-H),N⁶N⁷}](NO₃) (3a**).** 300 mg di **1a** (0.188 mmol) sono stati sciolti in 5 mL di CH₂Cl₂ (circa 30 min. a temperatura ambiente) ed è stata quindi aggiunta la 9-MeAd (56 mg, 0.376 mmol). Si ottiene una soluzione giallo pallido dopo circa 2 h di agitazione. L'aggiunta di Et₂O (15 mL) porta alla formazione di un solido giallino che viene recuperato per filtrazione, lavato con due aliquote di Et₂O (3 mL) e asciugato sotto vuoto per una resa di 250 mg (71 %). El. An. Calc. for C₄₂H₃₆N₆O₃P₂Pt (929.81) : C, 54.25; H, 3.91; N, 9.03. Trovato: C, 53.90; H, 3.84; N,

8.74. ^1H NMR in CDCl_3 : 8.202 s (1H, H(2)), 6.442 s (1H, H(8)), 3.775 s (3H, NCH_3), 4.507 dd (1H, NH, $^3\text{J}_{\text{HP}}$ 6 and 3 Hz ca.), 7.57-7.06 (15H, PPh_3); ^1H NMR in $\text{DMSO}-d_6$: 8.035 s (1H, H(2)), 6.616 s (1H, H(8)), 3.559 s (3H, NCH_3), 4.240 dd (1H, NH, $^3\text{J}_{\text{HP}}$ 6.8 e 2.9 Hz), 7.66-7.24 (15H, PPh_3); ^{13}C HMBC inverse detected NMR (100.61 MHz, tempo di evoluzione 50 ms) in CDCl_3 : $\delta = 30.7$ NCH_3 ($^1\text{J}_{\text{CH}}=143$ Hz); 125.9 C5; 140.0 C8 ($^1\text{J}_{\text{CH}}=215$ Hz); 147.6 C4; 158.2 C2 ($^1\text{J}_{\text{CH}}=202$ Hz); 164.9 C6.

4.3.8. *cis*-[(PPh_3) $_2$ Pt{9-MeAd(-H), N^6 N^7 }](PF_6). 9-MeAd (10.5 mg, 0.070 mmol) viene aggiunta and una soluzione di *cis*-[(PPh_3) $_2$ Pt(μ -OH)] $_2$ (PF_6) $_2$ (61.3 mg, 0.035 mmol) disciolta in DMF calda (4 mL) e la soluzione giallina viene lasciata agitare per 3 h a temperatura ambiente. Aggiunta di Et_2O (12 mL) provoca la formazione di un solido giallo che viene recuperato per filtrazione, lavato con Et_2O (10 mL) e asciugato sotto vuoto (55 mg, resa 77 %). El. An. Calc. for $\text{C}_{42}\text{H}_{36}\text{F}_6\text{N}_5\text{P}_3\text{Pt}$ (1012.77): C, 49.81; H, 3.59; N, 6.91. Trovato: C, 49.97; H, 3.53; N, 6.78. ^1H NMR in $\text{DMSO}-d_6$: 8.047 s (1H, H(2)), 6.675 s (1H, H(8)), 3.667 s (3H, NCH_3), 4.350 dd (1H, NH, $^3\text{J}_{\text{HP}}$ 6.9 e 2.8 Hz), 7.80-7.08 (15H, PPh_3); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR in $\text{DMSO}-d_6$: multipletto AB, $\delta = 9.95$ (d, $^1\text{J}_{\text{PPt}} = 3896$ Hz; $^2\text{J}_{\text{PP}} = 19.76$ Hz); $\delta = 6.16$ (d, $^1\text{J}_{\text{PPt}} = 3091$ Hz; $^2\text{J}_{\text{PP}} = 19.76$ Hz); $\delta = -143.45$ PF_6 ($^1\text{J}_{\text{PF}} = 709.5$ Hz).

4.3.9. *cis*-[(PMePh_2) $_2$ PtNH=C(Me){9-MeAd(-2H)}]NO $_3$ (4b**).** Una sospensione di *cis*-[(PMePh_2) $_2$ Pt(μ -OH)] $_2$ (NO $_3$) $_2$, **1b**, (716 mg, 0.5 mmol) e 9-MeAd (158 mg, 1.1 mmol) in CH_3CN (26 mL) viene lasciata agitare per circa 1 h e la soluzione risultante, di color giallo pallido, viene riscaldata fino a 50 °C per 12 h. Alcune piccole tracce di Platino metallico vengono rimosse per filtrazione e la soluzione viene lasciata evaporare a temperatura ambiente. Dopo 2-3 si formano dei cristalli giallini che sono stati sottoposti and analisi diffrattometrica ai raggi X che vengono separati dalla soluzione e asciugati sotto vuoto (circa 20 mg). L'aggiunta di Et_2O (25 mL) alla restante soluzione causa la precipitazione di un solido giallino che viene recuperato per filtrazione, lavato con Et_2O e asciugato sotto vuoto. Il solido recuperato (600 mg) viene purificato ridisciogliendolo in CH_3CN e riprecipitandolo per aggiunta di etere etilico. La resa di **4b** è del 69%. El. An. Calc. for $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_3\text{P}_2\text{Pt}$: C, 48.23; H, 4.17; N, 11.58. Trovato: C, 48.20; H, 4.10; N, 11.48. I valori di ^1H e ^{15}N NMR sono raccolti rispettivamente nelle tabelle 3.5 e 3.6.. $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR in CD_3CN : multipletto AB a $\delta -3.36$ ($^1\text{J}_{\text{PPt}} 3172$ Hz) e -4.01 ($^1\text{J}_{\text{PPt}} 3265$ Hz) con $^2\text{J}_{\text{PP}} 27.4$ Hz. $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR (in CD_3CN): (risonanze

Capitolo 4. Parte sperimentale

della 9-MeAd) 156.18 (d, $^3J_{CP}$ 8.5 Hz, C-2), 150.42 (s, C-6), 149.56 (s, C-4), 144.16 (s, C-8), 30.05 (s, NCH₃); risonanze di PMePh₂: 133.24 (d, $^3J_{CP}$ 10.3 Hz, C₂ e C₆), 133.05 (d, $^2J_{CP}$ 10.7 Hz, C₂, C₆), 132.89 (d, $^4J_{CP}$ 2.5 Hz, C₄), 132.11 (d, $^4J_{CP}$ 2.3 Hz, C₄), 129.84 (d, $^3J_{CP}$ 11.1 Hz, C₃ and C₅), 129.54 (d, J_{CP} , 10.8 Hz, C₃ e C₅), 128.47 (dd, J_{CP} 60.0 e 3.5 Hz, C₁), 126.80 (dd, J_{CP} 63.3 e 3.5 Hz, C₁), 14.41 (dd, J_{CP} 44.4 e 3.5 Hz, PCH₃), 12.82 (dd, $^1J_{CP}$ 45.8 e 3.7 Hz, PCH₃); risonanze di CH₃CN: 164.96 (s, $^2J_{CPt}$ 12 Hz). $\{^1H\}^{31}P$ NMR in CDCl₃: multipletto AB a δ -3.21 ($^1J_{PPt}$ 3173 Hz) e -3.50 ($^1J_{PPt}$ 3215 Hz) con $^2J_{PP}$ 27.4 Hz. $\{^1H\}^{31}P$ NMR in DMSO-*d*₆: multipletto AB a δ -3.05 ($^1J_{PPt}$ 3182 Hz) e -3.62 ($^1J_{PPt}$ 3264 Hz) con $^2J_{PP}$ 26.8 Hz. **4b**, disciolto in una miscela di CD₃CN and CH₃¹³CN (2:1 v/v), subisce lo scambio della molecola di CH₃CN in poche ore a temperatura ambiente., come dimostra la comparsa della risonanza del ¹³C a 164.3 ppm, affiancato dai satelliti del platino anche se poco risolti ($^2J_{CPt}$ ca. 12 Hz).

4.3.10. cis-[(PPh₃)₂PtNH=C(Me){9-MeAd(-2H)}]NO₃ (4a). Una sospensione di *cis*-[(PPh₃)₂Pt(μ-OH)]₂(NO₃)₂, **1a**, (211 mg, 0.132 mmol) e 9-MeAd (40 mg, 0.27 mmol) in CH₃CN (5 mL) viene lasciata agitare per 2 h a 25 °C. Alla soluzione risultante si aggiungono 20mL di Et₂O (20 mL) e precipita un solido giallino che viene purificato ridisciogliendolo a caldo in CH₃CN e precipitandolo nuovamente con Et₂O. Il solido giallo pallido è stato quindi recuperato per filtrazione, lavato con Et₂O e asciugato sotto vuoto. La resa di **4a** puro è di 169 mg (65%). Sono stati ottenuti dei piccoli cristalli che hanno dato diffrazione ai raggi X per lenta diffusione di vapori di etere etilico in una soluzione di **4a** in CH₃CN. El. An. Calc. for C₄₄H₃₉N₇O₃P₂Pt: C, 54.43; H, 4.05; N, 10.10. Trovato: C, 53.42; H, 3.77; N, 10.08. $\{^1H\}^{31}P$ NMR in CD₃CN: multipletto AB a δ 10.27 ($^1J_{PPt}$ = 3398 Hz) e 11.47 ($^1J_{PPt}$ = 3269 Hz) con $^2J_{PP}$ = 24.5 Hz. Inverse-detected ¹³C NMR (in DMSO-*d*₆): (risonanze di 9-MeAd) 155.5 (C2), 148.3 (C4), 125.2 (C5), 149.0 (C6), 144.1 (C8), 29.4 (NCH₃); risonanze di PPh₃: 133.2- 126.8; risonanze di CH₃CN: δ 163.0 e 27.0. $\{^1H\}^{31}P$ NMR in CDCl₃: multipletto AB a δ 11.33 ($^1J_{PPt}$ = 3385 Hz) e 10.86 ($^1J_{PPt}$ = 3369 Hz) with $^2J_{PP}$ = 24.7 Hz. $\{^1H\}^{31}P$ NMR in DMSO-*d*₆: multipletto AB a δ 10.91 ($^1J_{PPt}$ = 3260 Hz) e 9.47 ($^1J_{PPt}$ = 3428 Hz) con $^2J_{PP}$ = 24.6 Hz.

4.3.11. cis-[(PMePh₂)₂PtNH=C(Me){1-MeCy(-2H)}]NO₃ (5b). Una sospensione di **1b** (233 mg, 0.17 mmol) e 1-MeCy (44 mg, 0.3 mmol) in CH₃CN (7 mL) viene lasciata agitare a temperatura ambiente per 30 min. L'aggiunta di Et₂O alla risultante soluzione gialla pallida porta alla formazione di un solido bianco che viene

separato per filtrazione e ricristallizzato da CH₃CN/Et₂O. La resa per **5b** è di 230 mg (81%). El. An. Calc. for C₃₃H₃₅N₅O₄P₂Pt: C, 48.18, H, 4.29, N, 8.51. Trovato: C, 48.01, H, 4.08, N, 8.47. I valori di ¹H NMR sono raccolti nella tabella 3.8. {¹H}³¹P NMR in CD₂Cl₂ a 27 °C: multipletto AB a δ -6.06 (¹J_{PPt} = 3325 Hz) e -9.43 (¹J_{PPt} = 3311 Hz) con ²J_{PP} = 27.2 Hz; a -40 °C: multipletto AB a δ -4.65 (¹J_{PPt} = 3280 Hz) e -6.00 (¹J_{PPt} = 3270 Hz) con ²J_{PP} = 28. e multipletto AX a δ -7.15 (¹J_{PPt} = 3330 Hz) e -13.05 (¹J_{PPt} = 3330 Hz) con ²J_{PP} = 26.4 Hz, con intensità relativa rispettivamente di 1.2:1. {¹H}¹³C NMR (in CD₂Cl₂ a 27 °C): 165.75 (s, CH₃CN), 161.45 (s, C4), 155.21 (s, C2), 144.37 (s, C6), 104.22 (d, ⁴J_{CP} = 3.5 Hz, C-5), 37.81 (s, NCH₃); 133.0-125.5 (PMePh₂), 12.39 (d, ¹J_{CP} = 42.7 Hz, PMePh₂). {¹H}³¹P NMR in CD₃CN a 27 °C: multipletto AB a δ -5.86 (d, ²J_{PP} = 27.2 Hz, ¹J_{PPt} = 3350 Hz) e -8.80 (s, ¹J_{PPt} = 3345 Hz); a -40 °C: multipletto AB (intensità relativa 58%) a δ -4.34 (¹J_{PPt} = 3290 Hz), -5.33 (¹J_{PPt} = 3280 Hz) con ²J_{PP} = 28.4 Hz e multipletto AX (intensità relativa 42%) a δ -6.31 (¹J_{PPt} = 3360 Hz), -11.16 (¹J_{PPt} = 3360 Hz) con ²J_{PP} = 26.4 Hz; {¹H}³¹P NMR in DMSO-*d*₆ a 27 °C: multipletto AB a δ -5.38 (d, ²J_{PP} = 26.7 Hz, ¹J_{PPt} = 3334 Hz) e -8.38 (s, ¹J_{PPt} = 3310 Hz). Un secondo esperimento condotto in CD₃CN (0.5 mL), una sospensione di 44 mg of **1b** and 1-MeCy (8.1 mg) viene lasciata agitare per 1 h a temperatura ambiente. Per lenta evaporazione della soluzione di color giallo pallido, dopo 24 h precipitano dei cristalli gialli che hanno dato diffrazione ai raggi X (ca. 30 mg).

4.3.12. cis-[(PPh₃)₂PtNH=C(Me){1-MeCy(-2H)}]NO₃ (5a**).** Una sospensione di **1b** (81 mg, 0.05 mmol) e 1-MeCy (12.7 mg, 0.10 mmol) in CH₃CN (4 mL) viene lasciata agitare a temperatura ambiente per 12 h. L'aggiunta di Et₂O alla risultante soluzione gialla pallida porta alla formazione di un solido bianco che viene separato per filtrazione e ricristallizzato da CH₃CN/Et₂O. La resa di **5a** è di 58 mg (61 %). El. An. Calc. for C₄₃H₃₉N₅O₄P₂Pt: C, 54.54; H, 4.16; N, 7.39. Trovato: C, 54.40; H, 4.10; N, 7.29. {¹H}³¹P NMR in CD₃CN a 27 °C: multipletto AB a δ 8.81 (¹J_{PPt} = 3476 Hz) e 8.01 (¹J_{PPt} = 3432 Hz) con ²J_{PP} = 25.0 Hz; in CDCl₃: multipletto AB a δ 8.99 (¹J_{PPt} = 3477 Hz) e 7.77 (¹J_{PPt} = 3419 Hz) con ²J_{PP} = 24.8 Hz; DMSO-*d*₆: multipletto AB a δ 9.48 (¹J_{PPt} = 3444 Hz) e 8.45 (¹J_{PPt} = 3442 Hz) con ²J_{PP} = 25.0 Hz.

4.3.13. Decomposizione di 5b in solventi clorurati. Una soluzione di **5b** (139 mg) in CH₂Cl₂ (5 mL) viene lasciata a temperatura ambiente per due settimane. L'aggiunta di Et₂O porta alla formazione di un solido bianco che viene recuperato per

filtrazione, lavato con Et₂O e asciugato sotto vuoto. Le analisi elementary del solido (71 mg), dopo ricristallizzazione da CH₂Cl₂/Et₂O, mostra una composizione notevolmente diversa dal solido aspettato *cis*-[(PMePh₂)₂Pt{1-MeCy(-H)}]_n(NO₃)_n. Calc. per C₃₁H₃₂N₄O₄P₂Pt: C, 47.63, H, 4.13, N, 7.17. Trovato: C, 45.99; H, 4.13; N, 6.84. ¹H NMR in CDCl₃ at 27 °C (δ, ppm): (1-MeCy(-H)) 6.73 (d, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H(6)), 6.58 (s, 1H, NH), 6.34 (d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H(5)), 2.89 (s, 3 H, NCH₃); PMePh₂ : 8.06-7.04 (c.m. 20 H, PPh), 2.75 (d, ²J_{HP} = 10 Hz, 3 H, PMe), 2.28 (br s, 3 H, PMe). {¹H}³¹P NMR in CDCl₃ a 27 °C: apparente doppietto a δ -11.05 (²J_{PP} = 21 Hz, ¹J_{Pt} = 3356 Hz) e una risonanza estremamente allargata nel range -5 to -10 ppm. Dati spettroscopici analoghi sono stati ottenuti anche in CD₃CN, dopo diversi giorni a 45 °C, quindi il solido isolato non reagisce più con il solvente.

4.3.14. *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeTy(-H)}(ONO₂)]. Ad una soluzione di *cis*-[(PPh₃)₂Pt(μ-OH)]₂(NO₃)₂ (72.6 mg, 4.5•10⁻² mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) viene aggiunta 1-MeTy (12.7 mg, 9.0•10⁻² mmol). In circa 24 h la maggior parte della nucleobase è andata in soluzione e la miscela risultante è stata filtrata per eliminare alcune piccole tracce di solido indisciolto. L'aggiunta di Et₂O (35 mL) alla soluzione porta alla precipitazione di un solido bianco che viene filtrato, lavato con Et₂O e asciugato sotto vuoto. La resa è di 64.3 mg, 77 %. El. An. Calc. per C₄₂H₃₇N₃O₅P₂Pt (920.82): C: 54.78; H: 4.06; N: 4.56. Found: C: 51.58; H: 4.26; N: 4.20. ¹H NMR in CDCl₃ (δ): 6.32 s (1H, H(6)), 2.95 s (3H, NCH₃), 1.65 s (3H, CCH₃), 7.78-6.91 (15H, PPh₃); ³¹P{¹H} NMR in CDCl₃: multipletto AB a δ = 7.66 (¹J_{Pt} = 3290Hz) e 4.85 (¹J_{Pt} = 4230 Hz) con ²J_{PP} = 21.9 Hz. ¹H NMR in DMSO-*d*₆ (δ): 7.72-7.09 (m, 30H, PPh₃), 6.88 (s, 1H, H(6)), 2.96 (s, 3H, NCH₃), 1.49 (s, 3H, CH₃); ³¹P{¹H} NMR in DMSO-*d*₆: multipletto AB a δ = 9.30 (¹J_{Pt} = 3309 Hz) e 5.72 (¹J_{Pt} = 4287 Hz) con ²J_{PP} = 22.3 Hz. ³¹P{¹H} NMR in DMF (inserto D₂O): multipletto AB a δ = 8.57 (¹J_{Pt} = 3257 Hz) e 5.55 (¹J_{Pt} = 4320 Hz) con ²J_{PP} = 22.2 Hz. Per diffusione di vapori di Et₂O ad una soluzione del complesso in CHCl₃ si formano dei cristalli che sono risultati positivi all'indagine diffrattometrica avente composizione *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeTy(-H)}(ONO₂)]•4H₂O.

4.3.15. *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeTy(-H)}(1-MeCy, N⁴)]NO₃. 21 mg di *cis*-[(PPh₃)₂Pt(1-MeTy(-H))(ONO₂)] (2.28•10⁻⁵ mol) sono stati sciolti in 3 mL of DMF (in pochi minuti a temperatura ambiente) e quindi vengono aggiunti 2.9 mg di 1-MeCy

($2.32 \cdot 10^{-5}$ mol). Tutti i reagenti vanno in soluzione in mezz'ora e la miscela viene lasciata ad agitare per una settimana a temperatura ambiente. L'aggiunta di Et₂O provoca la precipitazione di un solido bianco che viene recuperato per filtrazione, lavato con Et₂O e asciugato sotto vuoto (15.7 mg, resa 65 %). Elem. Anal. Calc. per C₄₇H₄₄N₆O₆P₂Pt (1045.92): C, 53.97; H, 4.25; N, 8.03. Trovato: C, 52.86; H, 4.14; N, 7.97. ¹H NMR in DMSO-*d*₆ (conformero principale): 1-MeCy 10.69 (s, 1H, NH(3)), 6.11 (s, 1H, NH(4)), 6.95 (d, 1H, H(6)) ³J_{HH} = 7.0 Hz, 5.43 (d, 1H, H(5)) ³J_{HH} = 7.0 Hz, 3.11 (s, 3H, NCH₃); 1-MeTy(-H): 6.83 (s, 1H, H(6)), 2.94 (s, 3H, NCH₃), 1.42 (s, 3H, CCH₃); 7.60-7.26 (30H, PPh₃). ³¹P{¹H} in DMSO-*d*₆: due multipletti AX a δ (ppm) = 10.31 (¹J_{PPt} = 3529 Hz) e 2.87 (¹J_{PPt} = 3202 Hz, ²J_{PP} = 20.9 Hz, 74 %); δ (ppm) = 9.38 (¹J_{PPt} = 3595 Hz) e 3.54 (¹J_{PPt} = 3240 Hz, ²J_{PP} = 20.6 Hz, 26 %). ³¹P{¹H} in DMF (D₂O): due multipletti AX a δ (ppm) = 10.79 (¹J_{PPt} = 3476 Hz) e 3.55 (¹J_{PPt} = 3195 Hz, ²J_{PP} = 21.0 Hz, 93%); δ (ppm) = 9.96 and 4.11 (²J_{PP} = 20.4 Hz, 7%). ¹H NMR in CD₂Cl₂: 1-MeCy 10.99 (s, 1H, NH(3)), 5.87 (s, 1H, NH(4)), 6.74 (d, 1H, H(6)), ³J_{HH} = 7.1 Hz, 5.28 (d, 1H, H(5)), ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3.20 (s, 3H, NCH₃); 1-MeTy(-H): 6.39 (s, 1H, H(6)), 2.99 (s, 3H, NCH₃), 1.53 (s, 3H, CCH₃); 7.66-7.18 (30H, PPh₃). ³¹P{¹H} in CD₂Cl₂: multipletto AX a δ (ppm) = 9.75 (¹J_{PPt} = 3524 Hz) e 3.87 (¹J_{PPt} = 3194 Hz, ²J_{PP} = 20.9 Hz).

4.3.16. *cis*-[(PMe₃)₂Pt{1-MeTy(-H)}(1-MeCy, N³)]NO₃. Una miscela di *cis*-[(PMe₃)₂Pt(μ-OH)]₂(NO₃)₂ (145.8 mg, $1.71 \cdot 10^{-1}$ mmol) e 1-MeTy (47.6 mg, $3.42 \cdot 10^{-1}$ mmol) in DMF (5 mL) è stata lasciata agitare a temperatura ambiente per 24 h durante il quale la maggior parte del solido va in soluzione. Lo spettro ³¹P NMR della miscela di reazione indica la presenza di diverse specie, ognuna caratterizzata da un multipletto AB nel range δ -29 ÷ -30 ppm e solo tracce di un singoletto a δ -23.8 dovuto all'idrossido complesso iniziale non ancora reagito. La miscela viene lasciata agitare per altre 12 h e quindi viene aggiunto un equivalente di 1-MeCy (42.5 mg, $3.4 \cdot 10^{-2}$ mmol) che provoca l'immediata precipitazione di un solido bianco che viene recuperato per filtrazione e purificato ridisciogliendolo in CH₂Cl₂/DMSO (10:1 vol/vol) per poi precipitarlo con Et₂O. Il solido bianco, recuperato per filtrazione, lavato con Et₂O e asciugato sotto vuoto pesa 43 mg (resa 19%). Elem. Anal. Calc. per C₁₇H₃₂N₆O₆P₂Pt (673.50)·DMSO: C, 30.36; H, 5.11; N, 11.18. Trovato: C, 29.31; H, 5.64; N, 10.87. ¹H NMR in DMSO-*d*₆ at δ (ppm): 1-MeCy 8.38 (s, 1H, NH(4)), 8.03 (s, 1H, NH(4)), 7.76 (d, 1H, H(6)) ³J_{HH} = 7.2 Hz, 5.78 (d, 1H, H(5)) ³J_{HH} = 7.2 Hz, 3.10 (s, 3H, NCH₃); 1-MeTy(-H): 7.37 (s, 1H,

Capitolo 4. Parte sperimentale

H(6)), 3.18 (s, 3H, NCH₃), 1.71 (s, 3H, CCH₃); 1.43 (d, 9H, PMe₃, ²J_{PH} = 43.1 Hz) .
³¹P{¹H} in DMSO-*d*₆: due multipletti AX a δ (ppm) = -28.26 (¹J_{PPt} = 3424 Hz) e -29.34
(¹J_{PPt} = 3185 Hz, ²J_{PP} = 25.4 Hz, 65 %); δ (ppm) = -28.33 (¹J_{PPt} = 3424 Hz) e 29.45
(¹J_{PPt} = 3185 Hz, ²J_{PP} = 25.4 Hz, 35 %).

4.3.17. *cis*-(PPh₃)₂Pt(ONO₂)₂ (6a). 850 mg odi *cis*-(PPh₃)₂PtCl₂ (1.07 mmol) vengono sciolti in 10 mL di CH₂Cl₂; 365 mg di AgNO₃ (2.15 mmol) vengono sciolti a parte in 5 mL di etenolo caldo e questa soluzione viene aggiunta goccia a goccia a quella di and the *cis*-(PPh₃)₂PtCl₂. Si forma immediatamente AgCl, e la sospensione viene lasciata agitare al buio per 24 h e viene quindi filtrata. L'aggiunta di 30 mL di etere etilico causa la precipitazione di un solido bianco che viene recuperato per filtrazione, lavato con Et₂O e asciugato sotto vuoto (659 mgresa 73 %). El. An. Calc. per C₃₆H₃₀N₂O₆P₂Pt (843.67): C, 51.25; H, 3.59; N, 3.32. Trovato: C, 51.64; H, 3.42; N, 3.55. ³¹P{¹H} NMR in CDCl₃: δ = 3.35 (s, ¹J_{PPt} = 4018 Hz).

4.3.18. *cis*-[(PPh₃)₂Pt(1-MeCy)(ONO₂)](NO₃) (7a). Ad una soluzione di 6a ·DMF (73.4 mg, 0.08 mmol) in DMF (3 mL) vengono aggiunti 10.2 mg di 1-MeCy (0.08 mmol), ed dopo 10 minuti di agitazione a temperatura ambiente si ottiene una soluzione. L'aggiunta di Et₂O (10 mL) porta alla formazione di un precipitato bianco che viene recuperato per filtrazione, lavato con Et₂O e asciugato sotto vuoto. La resa del solido, di composizione *cis*-[(PPh₃)₂Pt(1-MeCy)](NO₃)₂·DMF è di 55 mg, (66%). El. anal. Calcd. per C₄₄H₄₄N₆O₈P₂Pt: C, 50.72%, H, 4.26%, N, 8.07%. Trovato: C, 49.76%, H, 4.14%, N: 8.08%. ¹H-NMR in DMSO-*d*₆ (δ): 8.72 (br s, 1H, NH₂); 8.08 (br s, 1H, NH₂); 7.60-7.35 (c. m. 31H, PPh₃ e H6); 5.60 e 5.45 [d, ³J_{HH} = 7.1 Hz H5]; 2.91 e 3.08 (s, 3H, NCH₃); risonanze di DMF: 7.94 (s, 1H, CHO), 2.88 (s, 3H, CH₃), 2.72 (s, 3H, CH₃). ³¹P{¹H} NMR in DMSO-*d*₆ (δ): due multipletti AB multiplets a 5.36 (d, ²J_{PP} = 22.6 Hz, ¹J_{PPt} = 4080 Hz), 5.12 (d, ²J_{PP} = 22.6 Hz, ¹J_{PPt} = 3536 Hz), e 4.60 (d, ²J_{PP} = 21.4 Hz), 4.02 (d, ²J_{PP} = 21.4 Hz) con intensità relative rispettivamente di 9:1. La stessa sintesi condotta in CH₂Cl₂, seguita dalla precipitazione del solido con Et₂O porta alla formazione di **7a**, con una resa del 70%. ¹H-NMR in CD₂Cl₂ (δ): 9.47 (br s, 1H, NH₂); 7.71-7.28 (c. m. 30H, PPh₃); 7.12 (br s, 1H, NH₂); 6.81 (d, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H6); 5.85 [d, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H5]; 3.20 (s, 3H, NCH₃). ³¹P{¹H} NMR in CD₂Cl₂ (δ): multipletto AB a 5.11 (d, ²J_{PP} = 21.3 Hz, ¹J_{PPt} = 3939 Hz), 3.58 (d, ²J_{PP} = 21.3 Hz, ¹J_{PPt} = 3455 Hz). ¹⁹⁵Pt NMR (δ) in CH₂Cl₂: - 4163 (dd, ¹J_{PPt} = 3430 e 3960 Hz). Cristalli

positivi all'indagine diffrattometrica ai raggi X di composizione $7a \cdot 3DMF$, sono stati ottenuti per lenta diffusione di vapori di etere etilico and una soluzione di $7a$ in DMF.

4.3.19. *cis*-[(PPh₃)₂Pt(9-MeGu)(ONO₂)](NO₃)· 2DMF (9a**).** Seguendo la sintesi di $7a$, il complesso $9a$ viene isolato con una resa del 55%. Diffusione di vapori di Et₂O in una soluzione di $9a$ in DMF porta alla formazione di cristalli incolori di composizione *cis*-[(PPh₃)₂Pt(9-MeGu)(ONO₂)](NO₃)·2DMF. El. anal. Calcd. per C₄₂H₃₇N₈O₈P₂Pt: C, 48.56, H, 3.60, N, 10.78. Found: C, 48.91; H, 3.72; N: 10.31. ¹H-NMR in DMSO-*d*₆ (δ): 11.5 (br s, 1H, NH); 8.66 (s, 1H, H8); 7.6-7.3 (c. m. 30 H, PPh₃); 6.95 (br s, 2 H, NH₂) 3.38 (s, 3H, NCH₃); risonanze di DMF: 7.94 (s, 1H, CHO), 2.88 (s, 3H, CH₃), 2.72 (s, 3H, CH₃). ³¹P{¹H} NMR in DMSO-*d*₆ (δ): multipletto AB a 7.94 (d, ²J_{PP} = 22.6 Hz, ¹J_{PPt} = 3482 Hz), 5.12 (d, ²J_{PP} = 22.6 Hz, ¹J_{PPt} = 4048 Hz). ³¹P{¹H} NMR in DMF (δ): Due multipletti AB a 7.12 ppm (d, ²J_{PP} = 22.6 Hz, ¹J_{PPt} = 3465 Hz); 4.99 (d, ²J_{PP} = 22.6 Hz, ¹J_{PPt} = 4032 Hz) e 5.71 ppm (d, ²J_{PP} = 22.6 Hz, ¹J_{PPt} = 3465 Hz); 4.92 (d, ²J_{PP} = 22.6 Hz, ¹J_{PPt} = 4032 Hz). Altre risonanze minori a 5.73 e 5.46 ppm (apparenti singoletti).

4.3.20. *cis*-[(PPh₃)₂Pt(1-MeCy)₂](NO₃)₂ (8a**).** And una soluzione di *cis*-[(PPh₃)₂Pt(NO₃)₂]·DMF (35.3 mg, 0.04 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL), vengono aggiunti 9.8 mg di 1-MeCy (0.08 mmol) e al soluzione viene lasciata agitare a temperatura ambiente per 17 h. Il solido che si forma viene recuperato per filtrazione, lavato con pentano e asciugato sotto vuoto. Il prodotto è stato purificato sciogliendolo in DMF e precipitandolo con Et₂O. La resa di *cis*-[(PPh₃)₂Pt(1-MeCy)₂](NO₃)₂, **8a**, è 28.9 mg (68 %). El. anal. Calcd. per C₄₆H₄₄N₈O₈P₂Pt: C, 50.50, H, 4.05, N, 10.24. Trovato: C, 50.56; H, 4.48; N: 10.49. ¹H-NMR in DMSO-*d*₆ (δ): 9.04 (br s, 1H, NH₂); 7.93 (br s, 1H, NH₂); 7.6-7.3 (c. m. 16H, PPh₃ e H6); 5.78 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H5); 2.91 (s, 3H, NCH₃). ³¹P{¹H} NMR in DMSO-*d*₆ (δ): - 0.81 (s, ¹J_{PPt} = 3525 Hz). ¹⁹⁵Pt NMR (δ) in CH₂Cl₂: - 4198 (s, ¹J_{PPt} = 3540 Hz).

4.3.21. *cis*-[(PMePh₂)₂Pt(1-MeCy)₂](NO₃)₂ (8b**).** Una soluzione di *cis*-[(PMePh₂)₂Pt(ONO₂)₂] (80.8 mg, 0.11 mmol) e 28 mg di 1-MeCy (0.22 mmol) in DMF (4 mL) viene lasciata agitare a temperatura ambiente per 1 h. L'aggiunta di Et₂O (25 mL) porta alla formazione di un solido bianco che viene recuperato per filtrazione, lavato con etere etilico e asciugato sotto vuoto. Il prodotto è stato purificato

sciogliendolo in DMF e precipitandolo con Et₂O. La resa di *cis*-[(PMePh₂)₂Pt(1-MeCy)₂](NO₃)₂ è 69 mg (65 %) . El. anal. Calcd. per C₃₆H₄₀N₈O₈P₂Pt: C, 44.59; H, 4.17; N, 11.55. Trovato: C, 44.34; H, 4.48; N: 11.80. ¹H-NMR in DMSO-*d*₆ (δ): 8.88 (br s, 1 H, NH₂); 7.97 (br s, 1 H, NH₂); 7.6-7.3 (c. m. 10H, P*MePh*₂); 7.35 (d, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H, H6); 5.55 (d, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 1H, H5); 3.06 (s, 3H, NCH₃); 1.89 (d, ²J_{HP} = 9.2 Hz, 3H, P*MePh*₂). ³¹P{¹H} NMR (δ) in DMSO-*d*₆: -11.13 (s, ¹J_{PPt} = 3322 Hz). Cristalli positivi all'indagine diffrattometrica ai raggi X di composizione 8b ·3DMF, sono stati ottenuti per lenta diffusione di vapori di etere etilico and una soluzione di 8b in DMF.

4.3.22. *cis*-[(PPh₃)₂Pt(9-MeGu)₂](NO₃)₂ (10a). And una soluzione di *cis*-[(PPh₃)₂Pt(ONO₂)₂].DMF (50.9 mg, 0.06 mmol) in 3 ml di CH₂Cl₂, vengono aggiunti 18.6 mg di 9-MeGu (0.12 mmol) e la sospensione viene lasciata and agitare per 36 h a temperatura ambiente. Il solido risultato viene separato per filtrazione, lavato con CH₂Cl₂ e asciugato sotto vuoto. Il composto è stato purificato da DMF/Et₂O. La resa di *cis*-[(PPh₃)₂Pt(9-MeGu)₂](NO₃)₂, **10a**, è di 55 mg (84%). El. anal. Calcd. per C₄₈H₄₄N₁₀O₈P₂Pt: C, 49.10; H, 3.78; N, 14.32. Trovato: C, 48.73; H, 3.71; N: 14.29. ¹H-NMR in DMSO-*d*₆ (δ): 11.3 (br s, 1H, N1H); 7.74 (s, 1H, H8); 7.6-7.3 (c. m. 15H, PPh₃); 6.81 (br s, 2H, NH₂); 3.27 (s, 3H, NCH₃); ³¹P{¹H} NMR in DMSO-*d*₆ (δ): 1.54 (s, ¹J_{PPt} = 3507 Hz); ¹⁵N-NMR (inverse detected) in DMSO-*d*₆ (δ): -203 N7, -216 N9, -226 N1H e -297 N2H₂.

4.3.23. *cis*-[(PMePh₂)₂Pt(9-MeGu)₂](NO₃)₂ (10b). 10b è stato preparato con la stessa procedura di 10a con una resa del 67% partendo da **6b** (102 mg, 0.14 mmol) e 9-MeGu (46 mg, 0.28 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL). El. anal. Calcd. per C₃₈H₄₀N₁₂O₈P₂Pt: C, 43.48; H, 3.85; N, 16.00. Trovato: C, 43.52; H, 4.46; N: 15.97. ¹H-NMR in DMSO-*d*₆ (δ): 11.16 (br s, 1H, N1H); 7.87 (s, 1H, H8); 7.7-7.1 (c. m. 10 H, P*MePh*₂); 6.84 (br s, 2H, NH₂); 3.28 (s, 3H, NCH₃); 1.93 (d, ²J_{HP} = 8.7 Hz, 3H, P*MePh*₂). ³¹P{¹H} NMR in DMSO-*d*₆ (δ): - 9.21 (s, ¹J_{PPt} = 3341 Hz); ¹⁵N-NMR (inverse detected) in DMSO-*d*₆ (δ): -198 N7, -216 N9, -227 N1H and -297 N2H₂. Cristalli positivi all'indagine diffrattometrica ai raggi X sono stati ottenuti per lenta diffusione di vapori di etere etilico and una soluzione di 10b in DMF.

4.3.24. *cis*-[(PMe₃)₂Pt{adenosina(-H)}]_n(NO₃)_n. 89 mg di *cis*-[(PMe₃)₂Pt(μ-OH)]₂(NO₃)₂ (0.10 mmol) vengono sciolti in 4 mL di H₂O distillata. 55 mg di adenosina (0.20 mmol) vengono aggiunti e in 5 minuti si ottiene una soluzione incolore. La soluzione viene lasciata agitare per 24 h e quindi viene lasciata evaporare all'aria. Si ottiene un solido che purtroppo non è cristallino (100 mg, resa 71 %) e quindi la nuclearità del composto risulta ignota anche se da analogie con la reazione condotta con la nucleobase modello corrispondente (9-MeAd) si può ipotizzare una struttura dinucleare. El. anal. Calcd. per C₁₆H₃₀N₆O₇P₂Pt·3H₂O: C, 26.34; H, 4.89; N, 11.51. Trovato: C, 26.26; H, 4.56; N: 11.38. ¹H-NMR in DMSO-*d*₆ (δ): 8.35 e 8.33 (s, 1H, H8), 8.14 e 8.12 (s, 1H, H2); 6.78 e 6.76 (s, 1H, N6H); 5.70 (1H, OH2'); 5.36 (1H, H1'); 5.16 (1H, OH3'); 5.01 (1H, OH6'); 4.40 (1H, H2'); 4.05 (1H, H3'); 3.85 (1H, H4'); 3.52 (2H, H5'); 1.86 (3H, PCH₃, ²J_{PH} = 11.1 Hz); 1.43 (3H, PCH₃, ²J_{PH} = 10.3 Hz). ³¹P{¹H} in DMSO-*d*₆: due multipletti AX a δ (ppm) = -29.85 (¹J_{PPt} = 3037 Hz) e -30.51 (¹J_{PPt} = 3221 Hz, ²J_{PP} = 26.2 Hz, 55 %); δ (ppm) = -29.87 (¹J_{PPt} = 3037 Hz) e -30.42 (¹J_{PPt} = 3221 Hz, ²J_{PP} = 26.0 Hz, 45 %). ¹H-NMR in D₂O (δ): 8.16 (s, 1H, H8), 8.14 (s, 1H, H2); 6.34 (s, 1H, N6H); 5.77 (1H, H1'); 4.24 (1H, H2'); 4.10 (1H, H3'); 4.50 (1H, H4'); 3.68 (2H, H5'); 1.89 (3H, PCH₃, ²J_{PH} = 10.8 Hz); 1.43 (3H, PCH₃, ²J_{PH} = 10.3 Hz). ³¹P{¹H} in D₂O: multipletto AX a δ (ppm) = -30.75 (¹J_{PPt} = 3037 Hz) e -31.26 (¹J_{PPt} = 3221 Hz, ²J_{PP} = 25.9 Hz); δ (ppm) = -29.87 (¹J_{PPt} = 3055 Hz) e -30.42 (¹J_{PPt} = 3207 Hz, ²J_{PP} = 26.0 Hz, 45 %). ³¹P{¹H} in DMF (inserto D₂O): due multipletti AX a δ (ppm) = -29.47 (¹J_{PPt} = 3026 Hz) e -30.18 (¹J_{PPt} = 3232 Hz, ²J_{PP} = 26.21 Hz, 55 %); δ (ppm) = -29.49 (¹J_{PPt} = 3026 Hz) e -30.24 (¹J_{PPt} = 3232 Hz, ²J_{PP} = 26.2 Hz, 45 %). ¹⁵N-NMR (inverse detected) in DMSO-*d*₆ (δ): -267 N6, -202 N7, -201 N1; -156 N3, -130 N9.

4.3.25. *cis*-[(PMe₃)₂Pt{citidina(-H)}]_n(NO₃)_n. 78.1 mg di *cis*-[(PMe₃)₂Pt(μ-OH)]₂(NO₃)₂ (0.09 mmol) vengono sciolti in 5 mL di H₂O distillata. 44.3 mg di citidina (0.182 mmol) vengono aggiunti e in 5 minuti si ottiene una soluzione incolore. Ad un controllo al ³¹P NMR il sistema risulta molto complesso e complicato. Lascio agitare la soluzione per 4 giorni fino a che il sistema (sempre controllato al ³¹P NMR) non si stabilizza e si stabilizza mostrando solo due set di segnali. La soluzione viene lasciata evaporare all'aria. Si ottiene un solido che purtroppo non è cristallino (90 mg, resa 59 %) e quindi la nuclearità del composto risulta ignota anche se da analogie con la reazione condotta con la nucleobase modello corrispondente (1-MeCy) si può ipotizzare una struttura dinucleare. El. anal. Calcd. per C₁₆H₃₀N₆O₇P₂Pt: C, 27.65; H, 4.65; N, 8.60.

Capitolo 4. Parte sperimentale

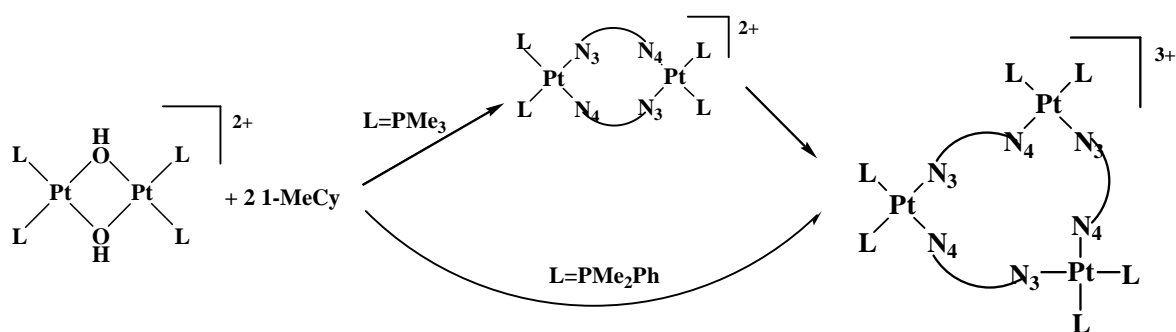
Trovato: C, 25.97; H, 4.81; N: 8.07. $^1\text{H-NMR}$ in $\text{DMSO-}d_6$ (δ): 7.48 (d, 1H, H6, $^3J_{\text{HH}} = 7.62$ Hz), 5.97 (d, 1H, H5, $^3J_{\text{HH}} = 7.62$ Hz); 7.29 e 7.27 (s, 1H, N4H); 5.23 (1H, OH2'); 5.08 (1H, H1'); 5.74 (1H, OH3'); 5.98 (1H, OH6'); 3.87 (1H, H2'); 3.90 (1H, H3'); 3.78 (1H, H4'); 3.57 (2H, H5'); 1.75 (3H, PCH_3 , $^2J_{\text{PH}} = 11.0$ Hz); 1.49 (3H, PCH_3 , $^2J_{\text{PH}} = 10.5$ Hz). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ in $\text{DMSO-}d_6$: due multipletti AX a δ (ppm) = -31.01 ($^1J_{\text{PPt}} = 3095$ Hz) e -31.77 ($^1J_{\text{PPt}} = 3266$ Hz, $^2J_{\text{PP}} = 26.2$ Hz, 50 %); δ (ppm) = -31.20 ($^1J_{\text{PPt}} = 3095$ Hz) e -31.82 ($^1J_{\text{PPt}} = 3266$ Hz, $^2J_{\text{PP}} = 26.0$ Hz, 50 %). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ in H_2O (inserto D_2O): due multipletti AX a δ (ppm) = -32.15 ($^1J_{\text{PPt}} = 3132$ Hz) e -32.54 ($^1J_{\text{PPt}} = 3324$ Hz, $^2J_{\text{PP}} = 26.21$ Hz, 50 %); δ (ppm) = -32.24 ($^1J_{\text{PPt}} = 3132$ Hz) e -32.70 ($^1J_{\text{PPt}} = 3324$ Hz, $^2J_{\text{PP}} = 26.2$ Hz, 45 %). $^{15}\text{N-NMR}$ (inverse detected) in $\text{DMSO-}d_6$ (δ): -247 N4 ($^1J_{\text{NH}} = 75$ Hz, $^2J_{\text{NP}} = 58$ Hz), -225 N3, -230 N1.

5. CONCLUSIONI

Lo scopo di questo lavoro di tesi di dottorato riguardava lo studio del ruolo dei leganti ancillari presenti nella sfera di coordinazione del platino nell'interazione con le nucleobasi modello del DNA. In letteratura gran parte della chimica di coordinazione dei componenti del DNA ha riguardato complessi di Pt(II) e Pt(IV) stabilizzati dai leganti NH_3 ed ammine.

L'uso di leganti fosfinici quali PMe_3 , PMe_2Ph , PMePh_2 e PPh_3 , caratterizzati da una progressiva diminuzione della basicità e da un aumento dell'ingombro sterico, ha permesso di evidenziare alcuni aspetti della chimica di coordinazione delle nucleobasi del tutto peculiari, che riguardano sia il sito di metallazione che la nuclearità degli addotti isolati. I principali risultati possono essere così riassunti:

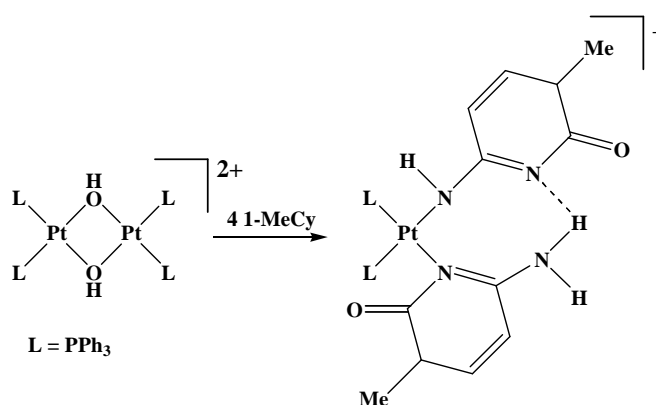
1) Gli idrosso complessi $\text{cis-}[\text{L}_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})_2]^{2+}$ sono in grado di deprotonare il gruppo NH_2 dell'adenina e della citosina, formando addotti ciclici del tipo $\text{cis-}[\text{L}_2\text{Pt}\{\text{Nucleobase}(\text{-H})\}]_n^{n+}$ la cui nuclearità dipende dalla natura di L. Fosfine non particolarmente ingombrate formano specie trinucleari ($n = 3$), attraverso intermedi dinucleari che sono sufficientemente stabili da essere isolati quando $\text{L} = \text{PMe}_3$. La nucleobase 1-MeCy, agisce da legante a ponte utilizzando l'azoto esociclico deprotonato N_4 e l'azoto endociclico N_3 (Schema. 5.1).



Schema 5.1.

Con il legante PMe_2Ph , conducendo la reazione di condensazione in solventi clorurati, è stato possibile caratterizzare un intermedio trinucleare non simmetrico che è un isomero di coordinazione della specie trinucleare termodinamicamente stabile.

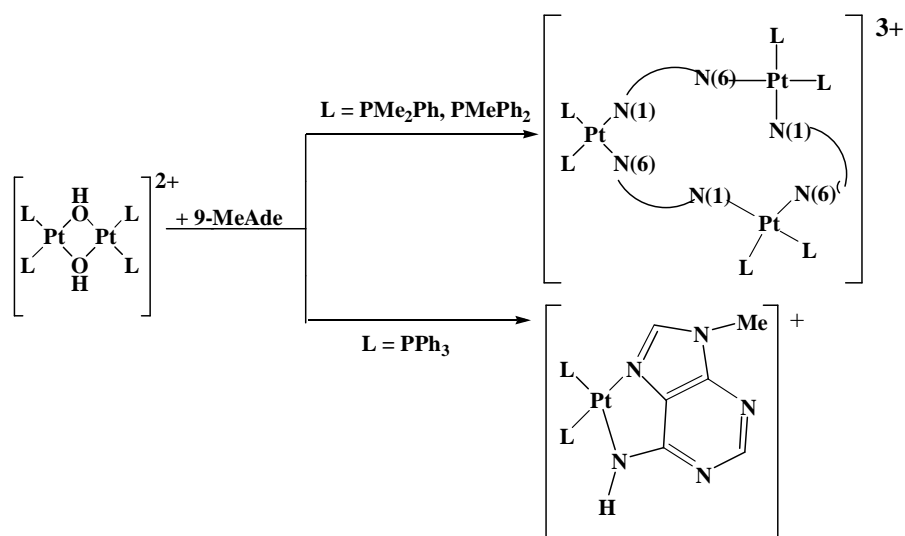
La fosfina con ingombro sterico più elevato l'unico prodotto formato è una specie mononucleare dove due citosine si coordinano allo stesso centro metallico: una in forma neutra, con l'azoto N3, e l'altra deprotonata attraverso l'azoto esociclico N4 (Schema 5.2).



Schema 5.2.

Questo è il primo esempio riportato in letteratura di composto mononucleare dove due citosine sono coordinate in *cis* allo stesso centro metallico attraverso atomi donatori diversi.

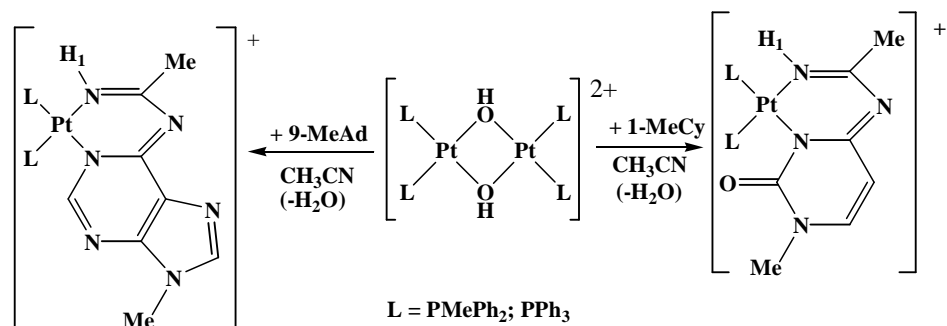
Un simile effetto della fosfina è stato osservato con l'adenina. Con $L = \text{PMe}_3$ si forma esclusivamente la specie dinucleare, con la nucleobase coordinata attraverso N1 e N6. Quando $L = \text{PMe}_2\text{Ph}$ o PMePh_2 si ottengono complessi trinucleari dove l'adeninato mantiene lo stesso modo di coordinazione (Schema 5.3).



Schema 5.3.

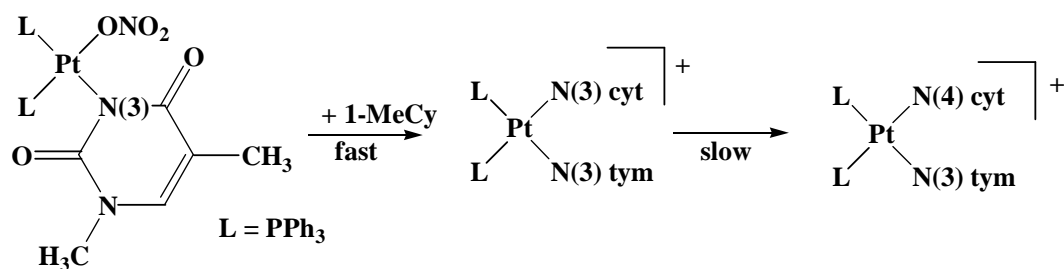
La presenza della fosfina più ingombrata PPh_3 induce un cambiamento degli atomi donatori dello ione adeninato, che si chela attraverso gli azoti N6 e N7, formando selettivamente un addotto mononucleare. Questo modo di coordinazioni dell'adenina non ha precedenti per quanto riguarda il Pt(II).

2) Quando le reazioni di condensazione vengono condotte in acetonitrile, si osserva una attivazione della molecola del solvente che dipende ancora dalla natura della fosfina. Fosfine meno basiche e più ingombrate (PPh_3 e $PMePh_2$) formano una nuova classe di complessi acetamidinici risultanti da una reazione di inserzione di una molecola di solvente in un legame Pt-Nucleobase (Schema 5.4).



Schema 5.4.

3) La deprotonazione dell'1-MeTy promossa dagli idrosso complessi ha portato alla caratterizzazione della specie $cis\text{-}L_2Pt\{1\text{-MeTy}(-H)\}(ONO_2)$ ($L = PPh_3$) che si è rivelata un eccellente precursore per la preparazione di addotti misti. Di particolare interesse è il derivato $cis\text{-}[L_2Pt\{1\text{-MeTy}(-H)\}(1\text{-MeCy}, N^4)]^+$ dove la nucleobase 1-MeCy si coordina dapprima attraverso l'azoto N3 e successivamente all'N4 con trasferimento di un protone del gruppo $N4H_2$ all'azoto N3 (Schema 5.5).



Schema 5.5.

In questo modo si stabilizza la forma tautomerica immينو-ossido della nucleobase 1-MeCy. Si ritiene che questo cambio di coordinazione sia attribuibile all'ingombro sterico elevato delle PPh_3 in *cis* che non permette a due nucleobasi di coordinarsi con atomi donatori endociclici.

4) I complessi del tipo $cis\text{-}L_2Pt(ONO_2)_2$ reagiscono con le nucleobasi coordinandole nella loro forma neutra. La facile sostituzione dei leganti nitrato, ottimi gruppi uscenti, porta alla formazione di mono- e bis-addotti che sono stati caratterizzati strutturalmente. Anche in questo caso, la presenza della fosfina più ingombrata è risultata determinante nella stabilizzazione dei monoaddotti. L'indagine ai raggi-X ha mostrato, infatti, importanti interazione di $\pi\text{-}\pi$ *stacking* tra gli anelli fenilici della fosfina e gli anelli aromatici delle due nucleobasi che contribuiscono alla stabilità dei complessi. La sostituzione di entrambi i gruppi nitrato genera gli addotti $cis\text{-}[L_2Pt(Nucleobase)_2]^{2+}$ nei quali le nucleobasi assumono invariabilmente una conformazione *testa-coda*.

5) I risultati sull'attività biologica dei precursori dei complessi isolati non hanno portato a risultati soddisfacenti se confrontati col *cisplatino*, ma non è da escludere che si possano ottenere risultati interessanti testando i complessi con le nucleobasi già coordinate.

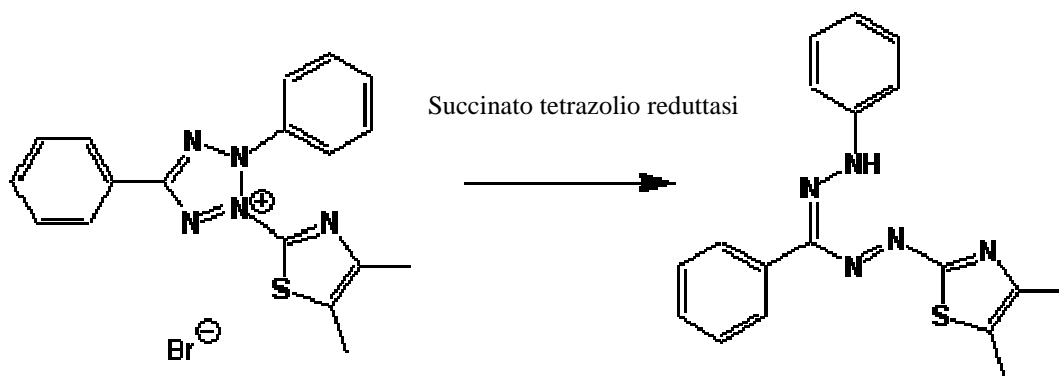
La prospettiva futura per quanto concerne questa linea di ricerca è quella di estendere lo studio della chimica di coordinazione ai corrispondenti nucleosidi e nucleotidi che sono sistemi modello che si avvicinano meglio alla realtà cellulare. La sostituzione di un gruppo alchilico nelle nucleobasi modello con l'anello dello zucchero ribosio, avente un maggiore ingombro sterico, può portare alla stabilizzazione di nuovi tipi di addotti e ad un aumento della solubilità degli stessi in ambiente acquoso.

6. APPENDICE A

6.1. MTT test

Il test dell'MTT è ampiamente utilizzato per la valutazione della vitalità cellulare nei protocolli di “*drug screening*”.^[192]

Questo test si basa sulla capacità delle cellule di ridurre un sale di tetrazolio, 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio bromuro (MTT), ad opera di un enzima respiratorio mitocondriale, la succinato tetrazolio reduttasi^[193]: tale riduzione avviene solo nelle cellule vive e non in quelle morte o danneggiate, nelle quali risulta compromessa la funzione mitocondriale, determinante per la trasformazione dell'indicatore.



La riduzione dell'MTT comporta, oltre che una modifica strutturale, anche un cambiamento di colore dell'indicatore, da giallo a blu-viola.

Le cellule, ($3 \cdot 10^3$ per pozzetto nel caso di 2008 e C13; $5 \cdot 10^3$ nel caso delle altre linee cellulari), vengono seminate in micropiastre da 96 pozzetti (Bibby, Italia) in 90 μl di terreno ed incubate a 37 °C in atmosfera controllata. Dopo 24 ore, le cellule sono trattate in triplo con concentrazioni crescenti del composto da testare e nuovamente incubate. Trascorso il tempo di contatto previsto, a ciascun pozzetto vengono aggiunti 10 μl di una soluzione salina ($5 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ in PBS) di MTT (Sigma). Dopo 5 ore di incubazione, ogni pozzetto è trattato con 100 μl di una soluzione al 10% di SDS in HCl 0.01M. Si lascia quindi incubare *overnight*. Il giorno seguente, la piastra viene letta mediante lettore BioRad 680 a 570 nm.

APPENDICE B

6.2. Colture cellulari

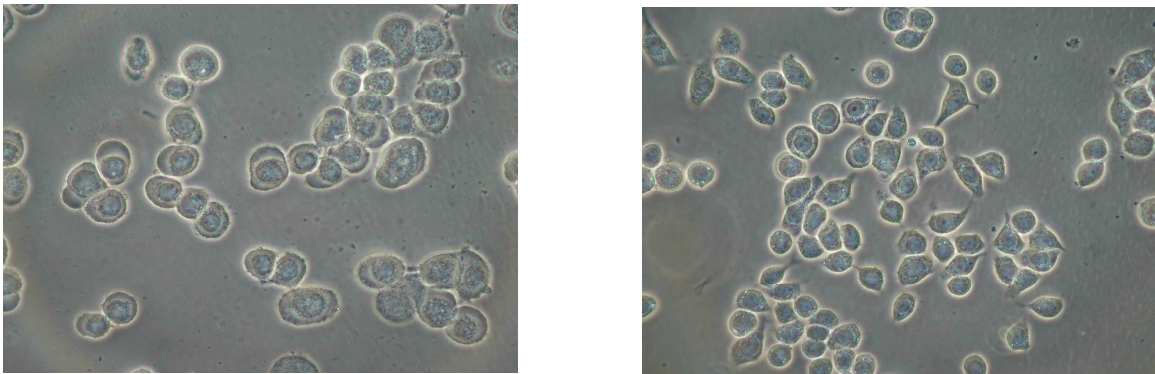
6.2.1. Cellule 2008

La linea cellulare 2008 corrisponde ad una linea cellulare di carcinoma ovarico umano proveniente da un paziente con adenocarcinoma ovarico, non trattato. Queste cellule hanno un tempo di duplicazione di circa 24 ore e crescono distese sul substrato abbastanza aderenti le une alle altre dato che, essendo cellule tumorali, non risentono dell'inibizione da contatto (Figura 6.1). Questa linea cellulare viene mantenuta in coltura con terreno RPMI 1640 (Euroclone) addizionato di antibiotici (penicillina 50 U ml⁻¹, streptomina 50 µg ml⁻¹) e di 10% di siero fetale bovino (Euroclone) privato del complemento, cioè mantenuto per mezz'ora a 57°C allo scopo di denaturare le proteine del complemento. Le colture sono allestite in fiasche Falcon da 25 ml tenute a 37°C in stufa termostatica a flusso continuo di aria arricchita con il 5% di CO₂ e fortemente umidificata. Per l'allestimento delle subcolture e per il conteggio delle popolazioni cellulari, i monostrati vengono staccati mediante incubazione a 37°C con tripsina 0.25% cui segue la neutralizzazione dell'enzima con terreno addizionato di siero al 10%.

6.2.2. Cellule C13*

Questa linea cellulare rappresenta la variante resistente al *cisplatino* della linea 2008 (Figura 6.1). Queste cellule sono state rese resistenti in vitro mediante progressivo incremento della concentrazione di *cisplatino* nel mezzo di coltura, e dopo 13 mesi di selezione dei cloni resistenti, le cellule sono state sottoposte a trattamento cronico con *cis-platino* in concentrazione crescente da 0,25 a 5,25 µM^[193]. Mediante studi che definiscono la concentrazione di *cisplatino* che causa il 50% di inibizione della formazione di colonie in test di crescita clonale, si è constatato che tali cellule sono approssimativamente 15 volte più resistenti al *cisplatino* della variante sensibile. L'allestimento delle colture prevede le stesse procedure seguite per le cellule 2008.

Entrambe le linee cellulari ci sono state gentilmente fornite dal Prof. G. Marverti del Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università di Modena.



(a)

(b)

Figura 6.1. Immagine al microscopio in contrasto di fase di cellule 2008 (a) e C13* (b), ottenute utilizzando un ingrandimento 40x.

6.2.3. Cellule A549

La linea cellulare A549 [American Type Culture Collection (ATCC), Canada] corrisponde ad una linea cellulare umana di carcinoma polmonare "non a piccole cellule", avente tempo di duplicazione di circa 22 ore. Queste cellule crescono in adesione, morfologicamente sono di tipo epiteliale e vengono mantenute in coltura con terreno Ham's- F12 (Euroclone) addizionato di antibiotici e del 10% di siero fetale bovino (Euroclone) scomplementato. L'allestimento delle colture prevede le stesse procedure già descritte per le cellule in adesione.

6.2.4. Cellule MCF-7

La linea cellulare MCF-7 [American Type Culture Collection (ATCC), Canada] corrisponde ad una linea cellulare umana di tumore alla mammella avente tempo di duplicazione di circa 29 ore. Queste cellule crescono in adesione, morfologicamente sono di tipo epiteliale e vengono mantenute in coltura, secondo le modalità previste per le colture in adesione, con terreno RPMI-1640 addizionato di antibiotici e di siero fetale bovino (10%) (Euroclone) scomplementato.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] B. Rosemberg, L. Van Camp, J.E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature*, **222** (1969) 385.
- [2] M. J. Cleare, *Coord. Chem. Rev.* **12** (1974) 349.
- [3] B. Rosemberg, L. Van Camp, T. Krigas, *Nature*, **205** (1965) 698.
- [4] B. Rosemberg in: B. Lippert (Ed.), *Cisplatin,: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, Wiley-VHC, Zurich (1999), p. 3.
- [5] B. Rosemberg, L. Van Camp, E. B. Grimley, A. J. Thomson, *J. Biol. Chem.* **242** (1967) 1347
- [6] B. Rosemberg, *Naturwissenschaften*, **9** (1973) 399.
- [7] E. Renshaw, A. J. Thomson, *J. Bacetriol.* **34** (1967) 1915.
- [8] S. Reslova, *Chem.-Biol. Interact.* **4** (1971) 66.
- [9] A. J. Thomson, R. J. P. Williams, S. Reslova, *Struct. Bonding*, **11** (1972) 1.
- [10] B. Rosemberg in: T. G. Spiro (Ed.), *Nucleic Acid-Metal Ion Interactions*, Vol. **1** John Wiley & Sons, New York (1980) 1.
- [11] M. J. Cleare P. C. Hydes in: Marcel Dekker (Eds.), *Metal Ions in Biological Systems*, New York, **11** (1979) p. 1.
- [12] P. Pil, S. J. Lippard in: J. R. Bertino (Ed.), *Encyclopedia of Cancer*, Vol. **1**, Academic Press, San Diego (1997) p. 392.
- [13] L. Stryer in: Zanichelli (Ed.), *Biochimica*, Italia (1996) p. 87.
- [14] J. J. Roberts, A. J. Thomson, *Prog. Nucl. Acids Res. Mol. Biol.* **22** (1979) 71.
- [15] S. J. Lippard, *Pure Appl. Chem.* **59** (1987) 731.
- [16] A. Eastman, *Cancer Cells*, **2** (1990) 275.
- [17] M. E. Howe Grant, S. J. Lippard, *Met. Ions. Biol. Syst.* **11** (1980) 63.
- [18] M. C. Lim, R. B. Martin, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **38** (1976) 1911.
- [19] M. A. Tucker, C. B. Calvin, D. S. Martin Jr., *Inorg. Chem.* **3** (1964) 1373.
- [20] P. Frit, P. Calsou, Y. Conitrat, C. Muller, B. Salles, *Anticancer Drugs*, **7** (1996) 101.
- [21] G. L. Cohen, J. A. Ledner, W. R. Bauer, R. M. Ushay, C. Carovana, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 1497.
- [22] T. D. Tullius, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 4620.
- [23] B. Rayer Pokora, L. K. Gordon, W. A. Haseltine, *Nucl. Acids Res.* **9** (1981) 4595.
- [24] A. L. Pinto, S. J. Lippard, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **82** (1986) 4616.
- [25] A. M. J. Fichtinger Schepman, P.H.M. Lohman, J. Reedijk, *Nucleic Acids Res.* **9** (1981) 4595.
- [26] A. M. J. Fichtinger Schepman, J. L. Van der Veer, J. H. J. den Hartog, P. H. M. Lohman, J. Reedijk, *Biochem.* **24** (1985) 707.
- [27] A. Eastman, *Biochem.* **25** (1986) 3912.
- [28] A. C. M. Plooy, A. M. J. Fichtinger Schepman; H. H. Schutte, M. Van Dijk, P. H. M. Lohman, *Carcinogenesis*, **6** (1985) 561.
- [29] A. L. Pinto, S. J. Lippard in: T. G. Spiro (Ed.), *Metal Ions in Biology I*, John Wiley & Sons (1980) p. 31.
- [30] A. Eastman in: B. Lippert (Ed.), *Cisplatin,: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, Wiley-VHC, Zurich (1999), p. 111.
- [31] S. J. Berners Price, K. J. Barnham, U. Frey, P. J. Sadler, *Chem. Eur. J.* **2** (1996) 1283.
- [32] F. Reeder, Z. Guo, P. S. Murdoch, T. W. Hambley, S. J. Berners Price, P. J. Sadler, *Eur. J. Biochem.* **249** (1997) 370.
- [33] F. Reeder, F. Gonnet, J. Kozelka, J. C. Chottard, *Chem. Eur. J.* **2** (1996) 1068.
- [34] A. Eastman, *Biochem.* **24** (1985) 5027.
- [35] A. Eastman, *Chem.-Biol. Interact.* **61** (1987) 241.
- [36] J.K. Barton, in: I. Bertini, H.B. Gray, S.J. Lippard, J.S. Valentine (Eds.), *Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, (1994) 455.
- [37] (a) G. Schroder, J. Kozelka, M. Sabat, M. H. Fouchet, R. Beyerle-Pfnur, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **35** (1996) 1647.
- [38] B. Lippert, *Prog. Inorg. Chem.* **37** (1989) 1.
- [39] S. Menzer, M. Sabat, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **114** (1992) 4644.
- [40] T. Hermann, E. Westhof, *Structure*, **6** (1998) 1303.

Capitolo 7. Bibliografia

- [41] (a) K. Aoki, *Met. Ions. Biol. Syst.* **32** (1996) 91. (b) K. Aoki in: J. M. Lehn (Ed.) *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, Vol. **5** (1995) 249.
- [42] T.J. Kistenmacher, C.C. Chiang, P. Chalilpoyil, L.G. Marzilli, *J. Am. Chem. Soc.* **10** (1979) 1143.
- [43] (a) Y.-Y.H. Chao, D.R. Kearns, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 6425. (b) J. Galy, A. Mosset, I. Grenthe, I. Puigdomenech, B. Sjoberg, F. Hultén, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 380.
- [44] A. Jancsó, L. Nagy, E. Moldrheim, E. Sletten, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans* (1999) 1587.
- [45] J.F. Conn, J.J. Kim, F.L. Suddath, P. Blattmann, A. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 7152.
- [46] A. Pullman, B. Pullman, *Q. Rev. Biophys.* **14** (1983) 289.
- [47] J. Sponer, J. Leszczynski, P. Hobza, *J. Phys. Chem.* **100** (1996) 1965.
- [48] (a) A. Terzis, D. Mentzafos, *Inorg. Chem.* **22** (1983) 1140. (b) L. Sindellari, H. Schollhorn, U. Thewalt, G. Raudaschl-Sieber, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **168** (1990) 27.
- [49] G. Schroder, B. Lippert, M. Sabat, C.J.L. Lock, R. Faggiani, B. Song, H. Sigel, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1995) 3767.
- [50] (a) R. Faggiani, C.J.L. Lock, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 5418. (b) R. Faggiani, B. Lippert, C.J.L. Lock, R.A. Speranzini, *Inorg. Chem.* **21** (1982) 3216. (c) C. Meiser, E. Freisinger, B. Lippert, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1998) 2059.
- [51] (a) D.W. Abbott, C. Woods, *Inorg. Chem.* **22** (1983) 2918. (b) D.W. Abbott, C. Woods, *Inorg. Chem.* **22** (1983) 597. (c) C. Kang, X. Zhang, R. Moyzis, A. Rich, *Nature* **356** (1992) 126. (d) G. Laughlan, I.H. Murchie, D.G. Norman, M.H. Moore, P.C.E. Moody, D.M.J. Lilley, B. Luisi, *Science* **265** (1994) 520.
- [52] L. Labib, M. El-Essawi, W. Massa, J. Lorberth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 1160.
- [53] G. Frommer, I. Mutikainen, F.J. Pesch, E.C. Hillgeris, H. Preut, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **31** (1992) 2429.
- [54] (a) G. Frommer, H. Schollhorn, U. Thewalt, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **29** (1990) 1417. (b) B. Longato, G. Bandoli, G. Trovo, E. Marasciulo, G. Valle, *Inorg. Chem.* **24** (1995) 1745
- [55] G. Raudaschl-Sieber, H. Schollhorn, U. Thewalt, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 3591.
- [56] R.W. Gellert, B.E. Fischer, R. Bau, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 7812.
- [57] M.S. Luth, E. Freisinger, F. Glahè, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **37** (1998) 5044.
- [58] (a) A. Romerosa, J. Suarez-Varela, M.A. Hidalgo, J.C. Avila-Roson, E. Colacio, *Inorg. Chem.* **36** (1997) 3784. (b) A. Johnson, L.A. O'Connell, M.J. Clarke, *Inorg. Chim. Acta* **210** (1993) 151. (c) H. Krentzien, M.J. Clarke, H. Taube, *Bioinorg. Chem.* **4** (1975) 143. (d) W. Beck, N. Kottmair, *Chem. Ber.* **109** (1976) 970.
- [59] (a) R.B. Martin, *Acc. Chem. Res.* **18** (1985) 32. (b) R.B. Martin, in S.J. Lippard (Ed.), *Platinum, Gold and other Metal Chemotherapeutic Agents*, ACS Symposium Series 209, American Chemical Society, Washington, DC, (1983) p. 231.
- [60] (a) M.A. Young, B. Jayaram, D.L. Beveridge, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 59. (b) X. Shui, L. McFail-Isom, G.G. Hu, L.D. Williams, *Biochemistry* **37** (1998) 8341. (c) V. Tereshko, G. Minasov, M. Egli, *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 3590.
- [61] N.C. Seeman, J.M. Rosenberg, F.L. Suddath, J.J.P. Kim, A. Rich, *J. Mol. Biol.* **104** (1976) 109.
- [62] R. Lavery, B. Pullman, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **5** (1985) 1021.
- [63] C. Meiser, B. Song, E. Freisinger, M. Peilert, H. Sigel, B. Lippert, *Chem. Eur. J.* **3** (1997) 388.
- [64] (a) E. Sletten, B. Thorstensen, *Acta Crystallogr.* **B30** (1974) 2438. (b) E. Sletten, M. Ruud, *Acta Crystallogr.* **B 31** (1975) 982. (c) D.J. Szalda, T.J. Kistenmacher, L.G. Marzilli, *Inorg. Chem.* **14** (1975) 2623. (d) A.D. Collins, P. de Meester, D.M.L. Goodgame, A.C. Skapski, *Biochim. Biophys. Acta*, **402** (1975) 1. (e) T.J. Kistenmacher, L.G. Marzilli, D.J. Szalda, *Acta Crystallogr.* **B32** (1976) 186. (f) T. Sorrell, L.A. Epps, T.J. Kistenmacher, L.G. Marzilli, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 2174. (g) A. Iakovidis, N. Hadjiliadis, F. Dahan, J.-P. Laussac, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta*, **175** (1990) 57.
- [65] (a) M.J. McCall, M.R. Taylor, *Biochim. Biophys. Acta* **390** (1975) 137. (b) M.J. Olivier, A.L. Beauchamp, *Inorg. Chem.* **19** (1980) 1064. (c) F. Schwarz, B. Lippert, H. Schollhorn, U. Thewalt, *Inorg. Chim. Acta* **176** (1990) 113.
- [66] (a) J.H.J. den Hartog, H. van den Elst, J. Reedijk, *J. Inorg. Biochem.* **21** (1984) 83. (b) B. Lippert, H. Schollhorn, U. Thewalt, *Inorg. Chim. Acta* **198** (1992) 723. (c) K. Inagaki, M. Kuwayama,

- Y. Kidani, *J. Inorg. Biochem.* **16** (1982) 59.
- [67] (a) P. de Meester, D.M.L. Goodgame, A.C. Skapski, Z. Warnke, *Biochim. Biophys. Acta*, **324** (1973) 301. (b) C.J.L. Lock, R.A. Speranzini, G. Turner, J. Powell, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 7865. (c) M.J. McCall, M.R. Taylor, *Acta Crystallogr.* **B32** (1976) 1687. (d) C. Gagnon, A.L. Beauchamp, *Acta Crystallogr.* **B33** (1977) 1448. (e) A. Schreiber, E.C. Hillgeris, B. Lippert, Z. *Naturforsch.* **48b** (1993) 1603. (f) S. Jaworski, S. Menzer, B. Lippert, M. Sabat, *Inorg. Chim. Acta* **205** (1993) 31. (g) M.S. Luth, E. Freisinger, F. Glahè, J. Muller, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **73** (1998) 3195.
- [68] J.A.R. Navarro, B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.* **185–186** (1999) 653.
- [69] (a) J. Sponer, J. Florian, P. Hobza, J. Leszczynski, *J. Biomol. Structure Dynamics* **13** (1996) 827. (b) B. Luisi, M. Orozco, J. Sponer, F.J. Luque, Z. Shakked, *J. Mol. Biol.* **279** (1998) 1123.
- [70] (a) F. Zamora, M. Kunsman, M. Sabat, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **36** (1997) 1583. (b) J. Arpalhti, K.D. Klika, *Eur. J. Inorg. Chem.* (1999) 1199. (c) G. Lowe, T. Vilaivan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1** (1996) 1499. (d) M.J. Clarke, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 5068.
- [71] (a) M.J. Olivier, A.L. Beauchamp, *Acta Crystallogr.* **B38** (1982) 2159. (b) L. Prizant, M.J. Olivier, R. Rivest, A.L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 2765.
- [72] L.Y. Kuo, M.G. Kanatzidis, M. Sabat, A.L. Tipton, T.J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 9027.
- [73] (a) H. Chen, S. Ogo, R. H. Fish, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 4993. (b) H. Chen, M.M. Olmstead, D.P. Smith, M.F. Maestre, R.H. Fish, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34** (1995) 1514. (c) D.P. Smith, E. Baralt, B. Morales, M.M. Olmstead, M.F. Maestre, R.H. Fish, *J. Am. Chem. Soc.* **114** (1992) 10647.
- [74] S. Korn, W.S. Sheldrick, *Inorg. Chim. Acta.* **254** (1997) 85.
- [75] C. Price, M.R.J. Elsegood, W. Clegg, N.H. Rees, A. Houlton, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **36** (1997) 1762.
- [76] B. Lippert, in: J. R. Lusty (Ed.), *Handbook of Nucleobase Complexes*, CRC Press, Boca Raton, Vol. **1**, (1990) 9.
- [77] (a) D. Tran Qui, E. Palacios, *Acta Crystallogr.* **C46** (1990) 1220. (b) D. Tran Qui, M. Bagieu, *Acta Crystallogr.* **C46** (1990) 1645. (c) G. Trovo', G. Valle, B. Longato, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1993) 669.
- [78] G. Cervantes, J.J. Fiol, A. Terron, V. Moreno, J.R. Alabart, M. Aguilo', M. Gomez, X. Solans, *Inorg. Chem.* **29** (1990) 5168.
- [79] B.J. Graves, D.J. Hodgson, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 5608.
- [80] B. Lippert, H. Schollhorn, U. Thewalt, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 6616.
- [81] (a) F. Pichierri, D. Holthenrich, E. Zangrando, B. Lippert, L. Randaccio, *J. Biol. Inorg. Chem.* **1** (1996) 439. (b) L. Randaccio, E. Zangrando, A. Cesaro, D. Holthenrich, B. Lippert, *J. Mol. Struct.* **440** (1998) 221.
- [82] J. Muller, E. Zangrando, N. Pahlke, E. Freisinger, L. Randaccio, B. Lippert, *Chem. Eur. J.* **4** (1998) 397.
- [83] (a) S. Zhang, L.A. Holl, R.E. Shepherd, *Inorg. Chem.* **29** (1990) 1012. (b) R.E. Shepherd, S. Zhang, F-T. Lin, R.A. Kortess, *Inorg. Chem.* **31** (1992) 1457. (c) S. Zhang, R.E. Shepherd, *Inorg. Chim. Acta* **191** (1992) 271. (d) Y. Chen, F.-T. Lin, R.E. Shepherd, *Inorg. Chem.* **36** (1997) 818. (e) Y. Chen, R.E. Shepherd, *Inorg. Chem.* **37** (1998) 1249.
- [84] (a) R. Beyerle-Pfnur, H. Schollhorn, U. Thewalt, B. Lippert, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1985) 1510. (b) H. Schollhorn, R. Beyerle-Pfnur, U. Thewalt, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 3680.
- [85] (a) M. Authier-Martin, A.L. Beauchamp, *Can. J. Chem.* **55** (1977) 1213. (b) C. Gagnon, A.L. Beauchamp, D. Tranqui, *Can. J. Chem.* **57** (1979) 1372. (c) O. Renn, H. Preut, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **188** (1991) 133.
- [86] (a) T.J. Kistenmacher, M. Rossi, L.G. Marzilli, *Inorg. Chem.* **18** (1979) 240. (b) H. Schollhorn, U. Thewalt, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **135** (1987) 155. (c) B. Lippert, U. Thewalt, H. Schollhorn, D.M.L. Goodgame, R. W. Rollins, *Inorg. Chem.* **23** (1984) 2807.
- [87] L. Prizant, R. Rivest, A.L. Beauchamp, *Can. J. Chem.* **59** (1981) 2290.
- [88] (a) G. Trovo', G. Bandoli, U. Casellato, B. Corain, M. Nicolini, B. Longato, *Inorg. Chem.* **29** (1990) 4616. (b) L. Schenetti, G. Bandoli, A. Dolmella, G. Trovo', B. Longato, *Inorg. Chem.* **33** (1994) 3169.
- [89] R. Faggiani, B. Lippert, C.J.L. Lock, R.A. Speranzini, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 1111.

Capitolo 7. Bibliografia

- [90] M. Krumm, I. Mutikainen, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **30** (1991) 884.
- [91] T. Wienkotter, M. Sabat, G. Fusch, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **34** (1995) 1022.
- [92] S. Cosar, M.B.L. Janik, M. Flock, E. Reisinger, E. Farkas, B. Lippert, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1999) 2329.
- [93] (a) M. Krumm, B. Lippert, L. Randaccio, E. Zangrando, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 5129. (b) M. Krumm, E. Zangrando, L. Randaccio, S. Menzer, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **32** (1993) 700
- [94] M. Krumm, E. Zangrando, L. Randaccio, S. Menzer, A. Danzmann, D. Holthenrich, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **32** (1993) 2183.
- [95] G. Fusch, E.C. Fusch, A. Erxleben, J. Hu'ttermann, H.-J. Scholl, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **252** (1996) 167.
- [96] C. Mealli, F. Pichierri, L. Randaccio, E. Zangrando, M. Krumm, D. Holthenrich, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **34** (1995) 3418.
- [97] F. Pichierri, E. Chiarparin, E. Zangrando, L. Randaccio, D. Holthenrich, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **264** (1997) 109.
- [98] D. Holthenrich, M. Krumm, E. Zangrando, F. Pichierri, L. Randaccio, B. Lippert, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1995) 3275.
- [99] D. Holthenrich, E. Zangrando, E. Chiarparin, B. Lippert, L. Randaccio, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1997) 4407.
- [100] A. Hegmans, E. Zangrando, E. Freisinger, F. Pichierri, L. Randaccio, C. Mealli, M. Gerdan, A.X. Trautwein, B. Lippert, *Chem. Eur. J.* **5** (1999) 3010.
- [101] H. Rauter, I. Mutikainen, M. Blomberg, C.J.L. Lock, P. Amo-Ochoa, E. Reisinger, L. Randaccio, E. Zangrando, E. Chiarparin, B. Lippert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **36** (1997) 1296.
- [102] J.A. Carrabine, M. Sundaralingam, *Biochemistry* **10** (1971) 292.
- [103] S. Mansy, R.S. Tobias, *Inorg. Chem.* **14** (1975) 287.
- [104] (a) M. Goodgame, K.W. Johns, *Inorg. Chim. Acta* **30** (1978) L 335. (b) B.A. Cartwright, M. Goodgame, K.W. Johns, A.C. Skapski, *Biochem. J.* **175** (1978) 337.
- [105] B. Fischer, H. Preut, B. Lippert, H. Schollhorn, U. Thewalt, *Polyhedron* **9** (1990) 2199.
- [106] B.L. Kindberg, E.H. Griffith, E.L. Amma, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1975) 195.
- [107] L.D. Kosturko, C. Folzer, R.F. Stewart, *Biochemistry* **13** (1974) 3949.
- [108] G. Bandoli, G. Trovo', A. Dolmella, B. Longato, *Inorg. Chem.* **31** (1992) 45.
- [109] M. Grehl, B. Krebs, *Inorg. Chem.* **33** (1994) 3877.
- [110] F. Lianza, A. Albinati, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **255** (1997) 313.
- [111] H. Chen, M.M. Olmstead, M.F. Meastre, R.H. Fish, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 9097.
- [112] R. Faggiani, H.E. Howard-Lock, C.J.L. Lock, M.A. Turner, *Can. J. Chem.* **65** (1987) 1568.
- [113] W. Micklitz, B. Lippert, G. Muller, P. Mikulcik, J. Riede, *Inorg. Chim. Acta* **165** (1989) 57.
- [114] (a) B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **55** (1981) 5. (b) H. Schollhorn, U. Thewalt, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 7213. (c) O. Renn, B. Lippert, A. Albinati, *Inorg. Chim. Acta* **190** (1991) 285.
- [115] F. Guay, A.L. Beauchamp, C. Gilbert, R. Savoie, *Can. J. Spectrosc.* **28** (1983) 13.
- [116] B. Lippert, D. Neugebauer, *Inorg. Chim. Acta* **46** (1980) 171.
- [117] E. Zangrando, F. Pichierri, L. Randaccio, B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.* **156** (1996) 275.
- [118] L. Randaccio, E. Zangrando, in: B. Lippert (Ed.), *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, VHCA Zurich and Wiley-VCH Weinheim, (1999) 405.
- [119] (a) B. Lippert, in: B. Lippert (Ed.), *Cisplatin. Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, VHCA Zurich and Wiley-VCH Weinheim (1999) 379. (b) G. Natile, F. P. Intini, C. Pacifico, in: B. Lippert (Ed.) *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, VHCA Zurich and Wiley-VCH Weinheim, (1999) 429.
- [120] F. Guay, A.L. Beauchamp, *Inorg. Chim. Acta* **66** (1982) 57.
- [121] F. Zamora, H. Witkowski, E. Reisinger, J. Muller, B. Thormann, A. Albinati, B. Lippert, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1999) 175.
- [122] (a) F. Guay, A.L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 6260. (b) K. Aoki, W. Saenger, *Acta Crystallogr.* **C40** (1984) 775.
- [123] (a) U. Thewalt, D. Neugebauer, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **23** (1984) 1713. (b) B. Lippert, D. Neugebauer, *Inorg. Chem.* **21** (1982) 451. (c) B. Lippert, H. Schollhorn, U. Thewalt, *Inorg. Chem.* **26** (1987) 1736.
- [124] (a) H. Schollhorn, U. Thewalt, B. Lippert, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1984) 769. (b) I. Dieter, B. Lippert, H. Schollhorn, U. Thewalt, *Z. Naturforsch.* **B45** (1990) 731.

- [125] H. Schollhorn, U. Thewalt, B. Lippert, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1986) 258.
- [126] F. Zamora, E. Zangrando, M. Furlan, L. Randaccio, B. Lippert, *J. Organomet. Chem.* **552** (1998) 127.
- [127] F. Zamora, P. Amo-Ochoa, B. Fischer, A. Schimanski, B. Lippert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **38** (1999) 2274.
- [128] T.J. Kistenmacher, L.G. Marzilli, M. Rossi, *Bioinorg. Chem.* **6** (1976) 347.
- [129] S. Neidle, D.I. Stuart, *Biochim. Biophys. Acta* **418** (1976) 226.
- [130] F. Freeman, C.O. Fuselier, C.R. Armstead, C.E. Dalton, P.A. Davidson, E.M. Karchefski, D.E. Krochman, M.N. Johnson, N.K. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 1154.
- [131] G. Micera, A. Dessi, D. Sanna, *Inorg. Chem.* **35** (1996) 6349.
- [132] A. Szent-Gyorgyi, *Bioenergetics*, Academic Press, New York (1957).
- [133] (a) H. Sigel, S.S. Massoud, R. Tribolet, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 6857. (b) H. Sigel, S.S. Massoud, N.A. Corfu, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 2958. (c) H. Sigel, *Chem. Soc. Rev.* **22** (1993) 255. (d) H. Sigel, B. Song, *Met. Ions. Biol. Syst.* **32** (1996) 135.
- [134] (a) M.D. Reily, T.W. Hambley, L.G. Marzilli, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 2999. (b) M.D. Reily, L.G. Marzilli, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 8299.
- [135] (a) M. Green, S.S. Eapen, D.J. Evans, K. Percival, C. Verma, R. M. Wing, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **106** (1987) 194. (b) D.J. Evans, M. Green, R. van Eldik, *Inorg. Chim. Acta* **128** (1987) 27. (c) M. Green, J.M. Miller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1987) 1864 e (1988) 404.
- [136] J. Kozelka, G. Barre, *Chem. Eur. J.* **3** (1997) 1405.
- [137] (a) L.Y. Kuo, G.M. Kanatzidis, T.J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 7207. (b) L.Y. Kuo, A.H. Liu, T.J. Marks, *Met. Ions Biol. Syst.* **33** (1996) 53.
- [138] M.J. Clarke, M. Stubbs, *Met. Ions Biol. Syst.* **32** (1996) 727.
- [139] G. Oswald, I. Rombeck, B. Song, H. Sigel, B. Lippert, *J. Biol. Inorg. Chem.* **3** (1998) 236.
- [140] S. Louie, R. Bau, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 3874..
- [141] (a) E. Dubler, *Met. Ions Biol. Syst.* **32** (1996) 301. (b) R. Cini, R. Bozzi, A. Karaulov, M.B. Hursthouse, A.M. Calafat, L.G. Marzilli, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1993) 899. (c) W.S. Sheldrick, P. Bell, K-J. Hausler, *Inorg. Chim. Acta* **163** (1989) 181. (d) E. Colacio, R. Cuesta, M. Ghazi, M.A. Huertas, J. M. Moreno, A. Navarrete, *Inorg. Chem.* **36** (1997) 1652.
- [142] (a) J. Arpalahiti, in: B. Lippert (Ed.), *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, VHCA Zurich and Wiley-VCH Weinheim, (1999), 207. (b) J. Arpalahiti, K.D. Klika, *Eur. J. Inorg. Chem.* (1999) 1199. (c) K.M. Comess, C.E. Costello, S.J. Lippard, *Biochemistry* **29** (1990) 2102. (d) R. Dalbies, D. Payet, M. Leng, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91** (1994) 8147. (e) R. Dalbies, M. Boundvillain, M. Leng, *Nucl. Acids Res.* **23** (1995) 949.
- [143] N.G.A. Abresica, L. Malinina, L.G. Fernandez, T. Huynh-Dinh, S. Neidle, J.A. Subirana, *Nucl. Acids Res.* **27** (1999) 1593.
- [144] (a) E. Sletten, N.A. Froystein, *Met. Ions Biol. Syst.* **32** (1996) 397. (b) N.A. Froystein, E. Sletten, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 3240.
- [145] U.-M. Ohndorf, M.A. Rould, Q. He, C.O. Pabo, S.J. Lippard, *Nature* **399** (1999) 708.
- [146] D.B. Zamble, S.J. Lippard, in: B. Lippert (Ed.), *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, VHCA Zurich and Wiley-VCH Weinheim, (1999), 73.
- [147] D. Burnouf, C. Gauthier, J.-C. Chottard, R.P.P. Fuchs, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87** (1990) 6087.
- [148] (a) M.-A. Elizondo-Riojas, F. Gonnet, J.-C. Chottard, J.-P. Girault, J. Kozelka, *J. Biol. Inorg. Chem.* **3** (1998) 30. (b) H. Huang, L. Zhu, B.R. Reid, G.P. Drobny, P.B. Hopkins, *Science* **270** (1995) 1842. (c) F. Paquet, C. Perez, M. Leng, G. Lancelot, J.-M. Malinge, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **14** (1996) 67.
- [149] (a) F. Herman, J. Kozelka, V. Stoven, E. Guittet, J.-P. Girault, T. Huynh-Dinh, J. Igolen, J.-Y. Lallemand, J.-C. Chottard, *Eur. J. Biochem.* **194** (1990) 119. (b) J. Kozelka, M.-H. Fouchet, J.-C. Chottard, *Eur. J. Biochem.* **205** (1992) 895. (c) S.O. Ano, F.P. Initini, G. Natile, L.G. Marzilli, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 12017.
- [150] (a) J. Kozelka, in: B. Lippert (Ed.), *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, VHCA Zurich and Wiley-VCH Weinheim, (1999) 537. (b) M.S. Davies, S.J. Berners-Price, T.W. Hambley, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 11380. (c) S. Yao, J. Pl. Plasteras, L.G. Marzilli, *Inorg. Chem.* **33** (1994) 6061.
- [151] (a) H. Sigel, *Eur. J. Biochem.* **3** (1968) 530. (b) H. Sigel, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 3209. (c) R. Tribolet, H. Sigel, *Eur. J. Biochem.* **163** (1987) 353. (d) H. Sigel, B. Lippert, *Pure Appl. Chem.* **70**

Capitolo 7. Bibliografia

- (1998) 845.
- [152] R.B. Martin, Y.H. Mariam, *Met. Ions Biol. Syst.* **8** (1979) 57.
- [153] M.E. Kastner, K.F. Coffey, M.J. Clarke, S.E. Edmonds, E. Eriks, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 5747.
- [154] R.K.O. Sigel, B. Lippert, *Chem. Commun.* (1999) 2167.
- [155] (a) E.H.S. Anwander, M.M. Probst, B.M. Rode, *Biopolymers* **29** (1990) 757 (b) S.R. Gadre, S.S. Pundlik, A.C. Limaye, A.P. Rendell, *Chem. Commun.* (1998) 573. (c) J. Sponer, J.V. Burda, M. Sabat, J. Leszczynski, P. Hobw, *J. Phys. Chem. A.* **102** (1998) 5951.
- [156] (a) J. Sponer, J.V. Burda, P. Mejzlik, J. Leszczynski, P. Hobza, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **14** (1997) 613. (b) J. Sponer, M. Sabat, J.V. Burda, A. M. Doody, J. Leszczynski, P. Hobza, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **16** (1998) 139. (c) V.N. Potaman, V.N. Soyfer, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **16** (1998) 148.
- [157] H. Sigel, B. Song, G. Oswald, B. Lippert, *Chem. Eur. J.* **4** (1998) 1053.
- [158] B. Lippert, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1997) 3971.
- [159] (a) N.H. Williams, B. Takasaki, M. Wall, *J. Chin. Acc. Chem. Res.* **32** (1999) 485. (b) M. Komiyama, N. Takeda, H. Shigekawa, *Chem. Commun.* (1999) 1443. (c) G. Pratviel, J. Bernadou, B. Meunier, *Met. Ions Biol. Syst.* **33** (1996) 399. (d) Special issue of *Chem. Rev.* **98** (1998) 937.
- [160] B. Lippert, M. Leng, in: M.J. Clarke, P.J. Sadler (Eds.), *Metallapharmaceuticals I, DNA Interactions* (Top. Biol. Inorg. Chem.), Springer, Berlin (1999) 117.
- [161] (a) J. Wang, *Chem. Eur. J.* **5** (1999) 1681 (b) P.K.-L. Fu, C. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 1 (c) A. C. Ontko, P.T. Armistead, S.R. Kircus, H.H. Thorp, *Inorg. Chem.* **38** (1999) 1842. (d) B.N. Trawlock, A.T. Daniher, J.H. Bashkin, *Chem. Rev.* **98** (1998) 939 (e) T.A. Oriskovich, P.S. White, H.H. Thorp, *Inorg. Chem.* **34** (1995) 1629. (f) A.M. Pyle, J.K. Barton, *Prog. Inorg. Chem.* **38** (1990) 413.
- [162] (a) J.J. Storhoff, C.A. Mirkin, *Chem. Rev.* **99** (1999) 1849. (b) E. Braun, Y. Eichen, U. Sivan, G. Ben-Yoseph, *Nature* **391** (1998) 775.
- [163] B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.* **200-202** (2000) 487.
- [164] B. Longato, G. Bandoli, A. Dolmella, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2004) 1092.
- [165] L. Schenetti, A. Mucci, B. Longato, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1996) 299.
- [166] B. Longato, L. Pasquato, A. Mucci, L. Schenetti, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2003) 128.
- [167] B. Longato, L. Pasquato, A. Mucci, L. Schenetti, E. Zangrando, *Inorg. Chem.* **24** (2003) 7861.
- [168] B. Longato, D. Montagner, E. Zangrando, *Inorg. Chem.* **45** (2006) 8179.
- [169] W. Z. Shen, D. Gupta, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **44** (2005) 8249.
- [169] P. J. S. Miguel, P. Lax, M. Willermann, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta*, **257** (2004) 4552.
- [170] D. Montagner, B. Longato, *Inorg. Chim. Acta*, (2007) doi:10.1016/j.ica.2007.02.025.
- [171] P. Annen, S. Schildberg, W. S. Sheldrick, *Inorg. Chim. Acta*, 307 (2000) 115.
- [172] B. Longato, D. Montagner, G. Bandoli, E. Zangrando, *Inorg. Chem.* **45** (2006) 1805.
- [173] (a) V. Kukushkin, A. J. L. Pombeiro, *Chem. Rev.* **102** (2002) 1771. (b) R. Michelin, M. Mozzon, R. Bertani, *Coord. Chem. Rev.* **147** (1996) 299. (c) E. Reisner, V. B. Arion, J. Chioresku, W. F. Schmid, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (2005) 2355.
- [174] C. K. Broder, A. E. Goeta, A. K. Howard, A. K. Hoghes, A. L. Johnson, J. M. Malget, K. Wade, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (2000) 2326.
- [175] U. Segerer, S. Blaurock, J. Sieler, E. Hey-Hawkins, *Organometallics* **18** (1999) 2838.
- [176] C. Pearson, A.L. Beauchamp, *Inorg. Chem.* **37** (1998) 1242.
- [177] L. De Napoli, R. Iacovino, A. Messere, D. Montesarchio, G. Piccialli, A. Romanelli, F. Ruffo, M. Saviano, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1999) 1945.
- [178] B. Longato, G. Bandoli, A. Mucci, L. Schenetti, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2001) 3021.
- [179] A. Romanelli, R. Iacovino, G. Piccialli, F. Ruffo, L. De Napoli, C. Pedone, B. Di Blasio, A. Messere *Organometallics*, **24** (2005) 3401.
- [180] Y. Suzuki, T.K. Miyamoto, H. Ichida, *Acta Crystallogr., Sect. C* **49** (1993) 1318.
- [181] C.J. Kuehl, F.M. Tabellion, A.M. Arif, P.J. Stang, *Organometallics* **20** (2001) 1956.
- [182] B. Lippert, C.J.L. Lock, B. Roseberg, M. Zvagulis, *Inorg. Chem.* **16** (1977) 1525.
- [183] M.M. Cerdà, B. Costisella, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta*, **359** (2006) 1485.
- [184] C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **81** (1981) 229.
- [185] D. Montagner, B. Longato, E. Zangrando, Accepted for publication in *Inorg. Chem.*
- [186] M. Mikola, K.D. Klika, J. Arpalahiti, *Chem. Eur. J.* **6** (2000) 3404.
- [187] J. Arpalahiti, K.D. Klika, R. Sillanpaa, R. Kivekas, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1998) 1397.
- [188] A. Messere, E. Fabbri, M. Borgatti, R. Gambari, B. Di Blasio, C. Pedone, A. Romanelli, *J. Inorg. Biochem.* **101** (2007) 254.
- [189] J. M. Jenkins, L. Shaw, *J. Chem. Soc. A* (1966) 773.

Capitolo 7. Bibliografia

- [190] K. A. Z. Jensen, *Anorg. Chem.* **229** (1936) 225.
- [191] T. J. Kistenmacher, M. Rossi, J. P. Caradonna, L. G. Marzilli, *Adv. Mol. Relax. Interact. Processes*, **15** (1979) 119.
- [192] D.T.Vistica, P. Skehan, D.A. Scudiero, A. Monks, A. Pittman, M.R. Boyd, *Cancer Res.*, **51** (1991) 2515.
- [193] G. Marverti, P.A. Andrews, G. Piccinini, S. Ghiaroni, D. Barbieri, M.S. Moruzzi, *Eur. J. Canc* **33** (1997) 669.

Capitolo 7. Bibliografia

8. PUBBLICAZIONI

8.1. Articoli

- “Pyrrolidine dithiocarbamates of Pd(II)”
Giuseppina Faraglia, Diego Montagner, Sergio Sitran;
Inorg. Chim. Acta; 2005; 358; 971-980
- “Platinum(II)-Mediated Coupling Reactions of Acetonitrile with the Exocyclic Nitrogen of 9-Methyladenine and 1-Methylcytosine. Synthesis, NMR Characterization, and X-ray Structures of New Azametallacycle Complexes “
Bruno Longato, Diego Montagner, Giuliano Bandoli, Ennio Zangrando.
Inorg. Chem.; 2006; 45(4); 1805-1814
- “Mono- and Polynuclear Complexes of the Model Nucleobase 1-Methylcytosine. Synthesis and Characterization of *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt{(1-MeCy(-H))₃(NO₃)₃} and *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeCy(-H)}(1-MeCy)]NO₃”
Bruno Longato, Diego Montagner, Ennio Zangrando.
Inorg. Chem.; 2006; 45(20); 8179 – 8187
- “Synthesis and Characterization of *cis*-[(PPh₃)₂Pt{9-MeAd(-H),N⁶N⁷}]X (X⁻ = NO₃, PF₆): the First Example of a Platinum(II) Complex Containing the N⁶,N⁷-Chelated 9-Methyladenine Anion”
Diego Montagner, Bruno Longato.
Inorg. Chim. Acta, (2007) doi:10.1016/j.ica.2007.02.025
- “Role of the phosphine ligands on the stabilization of monoadducts of the model nucleobases 1-methylcytosine and 9-methylguanine in platinum(II) complexes”
Diego Montagner, Ennio Zangrando, Bruno Longato
Accepted for publicatio in *Inorg. Chem.*

8.2 Proceedings

- “Functionalized dithiocarbamato complexes of pt(II) and Pd(II). a new pentanuclear Platinum Complex”.
Diego Montagner, Sergio Sitran, Giuseppina Faraglia, Franco Benetollo.
4° Simposio “Pharmaco-Bio-Metallics” Lecce, 29-31/10/2004, pag. 49.
- “ Formal insertion of acetonitrile into Pt-N bonds of polynuclear platinum(II) nucleobase complexes. characterization of the metallacycles *cis* -[L₂PtN=C(Me){9-MeAd(-H)}]NO₃ and *cis* -[L₂PtN=C(Me){1-MeCy(-H)}]NO₃ (L = PMePh₂)”.

Bruno Longato, Diego Montagner, Giuliano Bandoli, Ennio Zangrando.
4° Simposio "Pharmaco-Bio-Metallics" Lecce, 29-31/10/2004, pag. 83.

- "Polynuclear Complexes of Platinum(II) with 1-Methylcytosine. Synthesis, Characterization and X-ray Structure of the Cyclic Trimer *cis* -[(PMe₂Ph)₂Pt{1-MeCy(-H)}]₃(NO₃)₃".

Bruno Longato, Diego Montagner, Ennio Zangrando.

8th FIGIPAS, Meeting in Inorganic Chemistry, Atene, 6-9/07/2005, pp. 130.

- "Cytotoxic activity of Pd(II) and Pt(II) complexes containing dithiocarbamates and diamines".

Diego Montagner, Sergio Sitran, Giuseppina Faraglia, Frazia Bettio, Cristina Marzano.
X Scuola Nazionale per Dottorandi Chimica Bioinorganica, Catania, 12-14/09/2005, p. 28.

- "Role of the ancillary ligands on the coordination modes of the model nucleobases 1-methylcytosine and 9-methyladenine in platinum(II) phosphino complexes".

Diego Montagner, Bruno Longato.

V Symposium Pharmaco-Bio-Metallics, Bertinoro (FC), 10-13/11/2005, pag. 33.

- "Coordination modes of the model nucleobases 1-MeCy and 1-MeTy in Pt(II) triphenylphosphine complexes".

Montagner Diego, Longato Bruno.

Ninth Isabc (International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry), Napoli, 2-5/12/2006, P.54.

- "Coordination modes of the model nucleobases 1-MeCy and 1-MeTy in Pt(II) triphenylphosphine complexes".

Montagner Diego, Longato Bruno.

6 Symposium Pharmaco-Bio-Metallics, Napoli, 30/11-1/12/2007, P. 11.

- "Role of the phosphine ligands on the stabilization of monoadducts of the model nucleobases

1-methylcytosine and 9-methylguanine in platinum(II) complexes".

Diego Montagner, Ennio Zangrando, Bruno Longato.

7th Workshop on Pharmaco-Bio-Metallics, Palermo, 26-28/10/2007, pag. 96.

...ringraziamenti...

Ed eccoci qui!

Anche quest'esperienza si è conclusa...

Che dire, è stata dura ma ce l'abbiamo fatta!!!

Un sentito ringraziamento va al mio "capo" Prof. Longato che, senza conoscermi, mi ha inserito nel suo gruppo di ricerca e pazientemente e con estrema diligenza mi ha insegnato ad apprezzare la ricerca in quanto tale. Grazie per avermi insegnato ad imparare dagli errori!!!

Grazie di cuore anche alla Prof. Faraglia che, dopo avermi avuto in tesi, mi ha riaccolto nel suo laboratorio e mi ha permesso di lavorare in tranquillità...

Grazie anche al Prof. Pilloni per le belle "chiacchierate" di chimica e non nei momenti di pausa.

Alla Prof. Marzano e alla sua dottoranda Valentina Gandin detta "farmacista" per le prove di attività biologica sui nostri composti e perché con loro ai congressi non ci si annoia mai!!!

Un doveroso grazie al Prof. Zangrando, è in grado di ottenere strutture anche dai sassi!!!

Ad Ileana per il supporto tecnico all'NMR e a Ester per le masse... a Lorena unica che come me "lavora" al terzo piano eh eh...

E ora passiamo alla mia famiglia... mamma, papà, Matteo, questa tesi la dedico a voi perché avete creduto tanto in me e mi avete sempre spinto ad ottenere il meglio... senza di voi sarebbe stato difficile... Vi voglio bene... Grazie.

Al nonno... speriamo che tu abbia ragione per il mio futuro...

Un pensiero anche alla mia nonnina che purtroppo mi ha abbandonato in itinere durante questi tre anni; mi avevi sempre detto che il tuo ultimo desiderio sarebbe stato quello di vedermi laureato... a quella tappa eri arrivata senza non poche difficoltà e ancor'oggi ti ringrazio per questo; a questa ulteriore tappa purtroppo non ce l'hai fatta ma so che mi guardi sempre dall'alto e so che sei fiera di me... un bacione nonna...

Ed ora passiamo agli amici... con voi ho condiviso molto e forse ancora di più...

Ai miei colleghi del XX° ciclo Dolly, Memo e Ricky Baiafa... siamo i migliori...

Al Volto, sempre attivo e operativo in tutte le cose... alla Ire, compagna di casa e di tutto per anni... ora sei un po' lontana ma sei sempre nel mio cuore... a Eddy che nonostante viva in Olanda lo vedo forse più spesso di prima... Davide e Cesco... il viaggio più bello... Alberto fido compagno di merende al lavoro come nelle serate...

A tutti i miei colleghi presenti e passati della Pizzeria Mandrillo (Davide, Trask e Ele in particolare)... è stato bello lavorare con voi...

A tutti quelli che non cito di persona perché altrimenti verrebbe fuori un'altra tesi...

Concludendo...

SI VA!!!! CAMPIONI DEL MONDO!!!

Platinum(II)-Mediated Coupling Reactions of Acetonitrile with the Exocyclic Nitrogen of 9-Methyladenine and 1-Methylcytosine. Synthesis, NMR Characterization, and X-ray Structures of New Azametallacycle Complexes

Bruno Longato,^{*,†,‡} Diego Montagner,[‡] Giuliano Bandoli,[§] and Ennio Zangrando[⊥]

Istituto di Scienze e Tecnologie Molecolari-C.N.R., c/o Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Padova, Via Marzolo 1, 35131-Padova, Italy, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Padova, Via Marzolo 5, 35131-Padova, Italy, and Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Trieste, Via Giorgieri 1, 34127 Trieste, Italy

Received October 10, 2005

The hydroxo complex $cis\text{-}[L_2Pt(\mu\text{-OH})_2](NO_3)_2$ ($L = P\text{MePh}_2$, **1a**), in CH_3CN solution, deprotonates the NH_2 group of 9-methyladenine (9-MeAd) to give the cyclic trinuclear species $cis\text{-}[L_2Pt\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}]_3(NO_3)_3$ ($L = P\text{MePh}_2$, **2a**), in which the nucleobase binds the metal centers through the N(1), N(6) atoms. In solution at room temperature, **2a** slowly reacts with the solvent to form quantitatively the mononuclear azametallacycle $cis\text{-}[L_2PtNH=C(\text{Me})\{9\text{-MeAd}(-2\text{H})\}](NO_3)$ ($L = P\text{MePh}_2$, **3a**), containing as anionic ligand the deprotonated form of molecule *N*-(9-methyl-1,9-dihydro-purin-6-ylidene)-acetamidine. In the same experimental conditions, the hydroxo complex with PPh_3 (**1b**) forms immediately the insertion product **3b**. Single-crystal X-ray analyses of **3a** and **3b** show the coordination of the platinum cation at the N(1) site of the purine moiety and to the N atom of the inserted acetonitrile, whereas the exocyclic amino nitrogen binds the carbon atom of the same CN group. The resulting six-membered ring is slightly distorted from planarity, with carbon–nitrogen bond distances for the inserted nitrile typical of a double bond [$\text{C}(3)\text{--N}(2) = 1.292(7) \text{ \AA}$ in **3a** and $1.279(11) \text{ \AA}$ in **3b**], while the remaining CN bonds of the metalocycle are in the range of $1.335(8)\text{--}1.397(10) \text{ \AA}$. A detailed multinuclear ^1H , ^{31}P , ^{13}C , and ^{15}N NMR study shows that the nitrogen atom of the inserted acetonitrile molecule binds a proton suggesting for **3a,b** an imino structure in solution. In DMSO and chlorinated solvents, **3a** slowly releases the nitrile reforming the trinuclear species **2a**, whereas **3b** forms the mononuclear derivative $cis\text{-}[L_2Pt\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}](NO_3)$ ($L = \text{PPh}_3$, **4b**), in which the adeninate ion chelates the metal center through the N(6) and N(7) atoms. Complex **4b** is quantitatively obtained when **1b** reacts with 9-MeAd in DMSO and can be easily isolated if the reaction is carried out in CH_2Cl_2 . In CH_3CN solution, at room temperature, **4b** slowly converts into **3b** indicating that the insertion of acetonitrile is a reversible process. A similar metal-mediated coupling reaction occurs when **1a,b** react with 1-methylcytosine (1-MeCy) in CH_3CN . The resulting complexes, $cis\text{-}[L_2PtNH=C(\text{Me})\{1\text{-MeCy}(-2\text{H})\}](NO_3)$ ($L = P\text{MePh}_2$, **5a** and PPh_3 , **5b**), contain the deprotonated form of the ligand *N*-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrimidin-4-ylidene)-acetamidine. The X-ray analysis of **5a** shows the coordination of the metal at the N(3) site of the pyrimidine cycle and to the nitrogen atom of the acetonitrile, with features of the six-membered metalocycle only slightly different from those found in **3a** and **3b**. In $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CH}_3^{13}\text{CN}$ solution complexes **5a,b** undergo exchange of the inserted nitrile, while in DMSO or chlorinated solvents they *irreversibly* release CH_3CN to form species not yet fully characterized. No insertion of CH_3CN occurs when the hydroxo complexes are stabilized by PMe_3 and PMe_2Ph .

Introduction

The chemistry of metal-activated organonitriles (RCN) is still intensively investigated owing to the wide variety of products obtainable by addition reactions to the $\text{C}\equiv\text{N}$

functionality.¹ It is now clear that the coordination of $\text{RC}\equiv\text{N}$ to a metal center [M] increases the rate of the nucleophilic attack to the carbon atom of the CN group. Depending on the nature of the nucleophile (Nu)—protic or aprotic—the product is the imino derivative, $[\text{M}]\text{--NH}=\text{C}(\text{Nu})\text{R}$, or the

* To whom correspondence should be addressed. E-mail: longato@chin.unipd.it.

[†] Istituto di Scienze e Tecnologie Molecolari, Università di Padova.

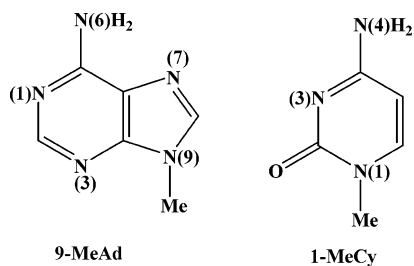
[‡] Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Padova.

[§] Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Padova.

[⊥] Università di Trieste.

(1) (a) Kukushkin, V. Yu.; Pombeiro, A. J. L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1771–1802. (b) Michelin, R. A.; Mozzon, M.; Bertani, R. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *147*, 299–338. (c) Reisner, E.; Arion, V. B.; Chioresku, J.; Schmid, W. F. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2005**, 2355–2364.

Chart 1



azavinyledene species $[M]-N=C(\text{Nu})R$, respectively. As an example of the first type of reaction, we have recently reported the characterization of the amidine complex $cis-[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}\{\text{NH}=\text{C}(\text{Me})\text{NH}_2\}\{1\text{-MeTy}(-\text{H})\}]^+$ in which 1-MeTy(-H) is the anion of the model nucleobase 1-methylthymine, metal coordinated at the N(3) site. The compound was obtained in low yield from the cationic species $cis-[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}(\text{N}\equiv\text{CMe})\{1\text{-MeTy}(-\text{H})\}]^+$, left in acetonitrile containing stoichiometric amounts of water.²

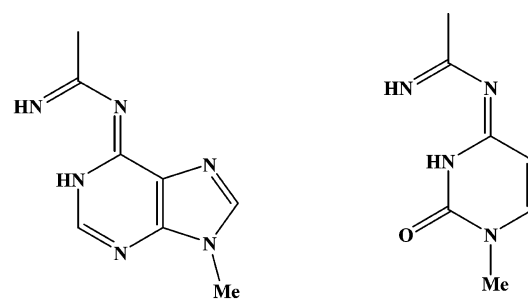
Azavinyledene complexes can be obtained by formal addition of a metal–ligand fragment to a nitrile triple bond. Insertion of acetonitrile into metal–nitrogen bonds of early transition metal amides, $M-\text{NR}_2$, to form the adducts $[M]-N=C(\text{Me})\text{NR}_2$ is well documented ($M = \text{Ta}^3$), and a similar reaction occurs with $M-\text{PR}_2$ bonds ($M = \text{Zr}$), generating phosphorus analogues of *N,N*-dialkylamidinates.⁴

In this Article we report four examples of insertion of acetonitrile into platinum–nitrogen bonds of the NH_2 -deprotonated nucleobases 9-methyladenine (9-MeAd) and 1-methylcytosine (1-MeCy), depicted in Chart 1, observed in the reactions of the hydroxo complexes $cis-[\text{L}_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})_2(\text{NO}_3)_2]$ ($\text{L} = \text{PMePh}_2, \text{PPh}_3$) with the model nucleobases in CH_3CN solution.

The structures of the new complexes have been elucidated by single-crystal X-ray analysis and multinuclear NMR spectroscopy showing that in solution they can be formulated as mononuclear azametallacycle species, $cis-[\text{L}_2\text{PtNH}=\text{C}(\text{Me})\{9\text{-MeAd}(-2\text{H})\}]^+$ and $cis-[\text{L}_2\text{PtNH}=\text{C}(\text{Me})\{1\text{-MeCy}(-2\text{H})\}]^+$ ($\text{L} = \text{PMePh}_2, \text{PPh}_3$), in which the anionic ligands are the deprotonated forms of the amidines *N*-(9-methyl-1,9-dihydro-purin-6-ylidene)-acetamidine and *N*-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrimidin-4-ylidene)-acetamidine, respectively, shown in Chart 2.

The stability in solution of this new class of metalocycles has been also investigated showing that $cis-[\text{L}_2\text{PtNH}=\text{C}(\text{Me})\{9\text{-MeAd}(-2\text{H})\}]^+$ in chlorinated solvents release reversibly the inserted CH_3CN molecule to form the cyclic species $cis-[\text{L}_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}]_n^{n+}$ in which binding modes of the deprotonated nucleobase and nuclearity of resulting cations depend on the nature of L .⁵ To the best of our

Chart 2



N-(9-Methyl-1,9-dihydro-purin-6-ylidene)-acetamidine

N-(1-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrimidin-4-ylidene)-acetamidine

knowledge, the reversible insertion of CH_3CN into a metal–nitrogen bond has been reported only in some tetranuclear Ir_2Ag_2 pyrazolyl amidine complexes.⁶

Moreover, in this Article we show that the insertion of CH_3CN does not occur in platinum nucleobase compounds stabilized by PMe_3 and PMe_2Ph ligands. It turns out that the adenine complexes $cis-[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}]_2^{2+}$ and $cis-[(\text{PMe}_2\text{Ph})_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}]_3^{3+}$, previously characterized,^{7,8} can be prepared in acetonitrile and are indefinitely stable in this solvent, even at high temperature. Similarly, in the reaction of $cis-[(\text{PMe}_2\text{Ph})_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})_2(\text{NO}_3)_2]$ with 1-MeCy in CH_3CN , the deprotonation of the nucleobase affords the trinuclear species $cis-[(\text{PMe}_2\text{Ph})_2\text{Pt}\{1\text{-MeCy}(-\text{H})\}]_3(\text{NO}_3)_3$ which does not react further with the solvent. Insertion reactions of the acetonitrile $\text{C}\equiv\text{N}$ group into metal–nucleobase bonds have been previously reported for a rhenium (IV)–adenine complex.⁹

Experimental Section

Instrumentation and Materials. ^1H , ^{13}C , and ^{31}P NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 300 spectrometer (at 300.13, 75.47, and 121.49 MHz, respectively), equipped with a variable temperature apparatus and were calibrated against the residual signals of the solvent (for ^1H and ^{13}C) and external H_3PO_4 for ^{31}P . ^1H , ^{15}N heterocorrelation experiments were performed on a Bruker 400 MHz spectrometer, and ^{15}N resonances were calibrated with nitromethane. The solvents CD_2Cl_2 , CD_3CN , and $\text{CH}_3^{13}\text{CN}$ (Aldrich) were distilled from CaH_2 .

Reagent grade chemicals were used as received unless otherwise stated. $cis-[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})_2(\text{ClO}_4)_2]$,² (**Caution: Perchlorates are potential explosives!**) $cis-[(\text{PMe}_2\text{Ph})_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})_2(\text{NO}_3)_2]$,⁷ $cis-[(\text{PMePh}_2)_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})_2(\text{NO}_3)_2]$,¹⁰ and 9-MeAd¹¹ were synthesized as previously reported.

Synthetic Work. 1. $cis-[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})_2(\text{NO}_3)_2]$ (**1b**). The complex was prepared following the procedure described for the synthesis of the PMePh_2 analogue, with a yield of 69%.¹⁰ Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{P}_2$: C, 54.14; H, 3.91; N, 1.75.

(2) Longato, B.; Bandoli, G.; Mucci, A.; Schenetti, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 3021–3029.

(3) Broder, C. K.; Goeta, A. E.; Howard, A. K.; Hughes, A. K.; Johnson, A. L.; Malget, J. M.; Wade, K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 3526–3533.

(4) Segerer, U.; Blaurock, S.; Sieler, J.; Hey-Hawkins, E. *Organometallics* **1999**, *18*, 2838–2842.

(5) Longato, B.; Pasquato, L.; Mucci, A.; Schenetti, L.; Zangrando, E. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 7861–7871.

(6) Carmona, D.; Ferrer, J.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A.; Lamata, M. P. *Organometallics* **1996**, *15* (5), 5175–5178.

(7) Schenetti, L.; Mucci, A.; Longato, B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 299–303.

(8) Longato, B.; Pasquato, L.; Mucci, A.; Schenetti, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 128–137.

(9) Pearson, C.; Beauchamp, A. L. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 1242–1248.

(10) Longato, B.; Bandoli, G.; Dolmella, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1092–1099.

(11) Talman, E. G.; Brüning, W.; Reedijk, J.; Spek, A. L.; Veldman, N. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 854–861.

Table 1. Crystal Data and Details of Refinements for Compounds **3a**, **3b**, and **5a**

	3a	3b	5a
formula	C ₃₄ H ₃₅ N ₇ O ₃ Pt	C ₄₄ H ₃₉ N ₇ O ₃ Pt	C ₃₃ H ₃₅ N ₅ O ₄ Pt
fw	846.72	970.85	822.69
crystal syst	triclinic	triclinic	orthorhombic
space group	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>Pna</i> 2 ₁
<i>a</i> (Å)	10.236(2)	9.741(2)	14.933(4)
<i>b</i> (Å)	11.563(2)	12.303(3)	18.888(4)
<i>c</i> (Å)	16.510(3)	17.180(3)	11.860(3)
α (°)	107.79(3)	95.95(3)	90.0
β (°)	93.34(3)	96.78(3)	90.0
γ (°)	110.22(3)	105.30(3)	90.0
vol (Å ³)	1716.40(6)	1952.4(7)	3345.2(14)
Z	2	2	4
<i>D</i> _{calcd} (g cm ⁻³)	1.638	1.651	1.634
λ Mo K α (mm ⁻¹)	4.226	3.727	4.335
<i>F</i> (000)	840	968	1632
unique reflns	6014	8422	9157
reflns <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)	4370	3614	6823
refined params	424	512	406
GOF	0.903	0.965	0.906
Flack param			0.016(6)
R1 (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)) ^a	0.0398	0.0455	0.0322
wR2 ^b	0.0667	0.0652	0.0667
max residuals (e/Å ³)	1.017	0.673	0.476

$$^a R1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|. \quad ^b wR2 = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2]^{1/2}.$$

Found: C, 53.69; H, 3.84; N, 1.82. ¹H NMR in CDCl₃: 2.12 (br s, 1 H, OH); 7.55–7.11 (cm, 30 H, Ph). {¹H}³¹P NMR in CDCl₃: singlet at δ 8.45 (¹J_{Pt} = 3713 Hz). These spectroscopic data compare well with those of the BF₄ analogue.¹²

2. cis-[(PMePh₂)₂PtNH=C(Me){9-MeAd(-2H)}]NO₃ (3a**).** A suspension of *cis*-[(PMePh₂)₂Pt(μ -OH)]₂(NO₃)₂, **1a**, (716 mg, 0.5 mmol) and 9-MeAd (158 mg, 1.1 mmol) in CH₃CN (26 mL) was stirred for ca. 1 h, and the resulting pale yellow solution was heated at 50 °C for 12 h. A trace amount of metallic platinum was removed by filtration, and the solution was left to evaporate at room temperature. In 2–3 days pale yellow crystals, suitable for the X-ray analysis, were formed, which were separated from the solution and dried under vacuum (ca. 20 mg). Addition of Et₂O (25 mL) to the remaining solution caused the precipitation of a very pale yellow solid which was collected by filtration, washed with Et₂O, and dried under vacuum. The recovered solid (600 mg) was purified by dissolution in CH₃CN and precipitated by addition of diethyl ether. The yield of pure **3a** (pale yellow microcrystals) was 69%. Elemental Anal. Calcd for C₃₄H₃₅N₇O₃Pt: C, 48.23; H, 4.17; N, 11.58. Found: C, 48.20; H, 4.10; N, 11.48. ¹H and ¹⁵N NMR data are collected in Tables 3 and 4, respectively. {¹H}³¹P NMR in CD₃CN: AB multiplet at δ -3.36 (¹J_{Pt} = 3172 Hz) and -4.01 (¹J_{Pt} = 3265 Hz) with ²J_{PP} = 27.4 Hz. {¹H}¹³C NMR (in CD₃CN): (9-MeAd resonances) 156.18 (d, ³J_{CP} = 8.5 Hz, C-2), 150.42 (s, C-6), 149.56 (s, C-4), 144.16 (s, C-8), 30.05 (s, NCH₃). PMePh₂ resonances: 133.24 (d, ³J_{CP} = 10.3 Hz, C-2 and C-6), 133.05 (d, ²J_{CP} = 10.7 Hz, C-2', C-6'), 132.89 (d, ⁴J_{CP} = 2.5 Hz, C-4), 132.11 (d, ⁴J_{CP} = 2.3 Hz, C-4'), 129.84 (d, ³J_{CP} = 11.1 Hz, C-3 and C-5), 129.54 (d, ³J_{CP} = 10.8 Hz, C-3 and C-5), 128.47 (dd, ³J_{CP} = 60.0 and 3.5 Hz, C-1), 126.80 (dd, ³J_{CP} = 63.3 and 3.5 Hz, C-1), 14.41 (dd, ³J_{CP} = 44.4 and 3.5 Hz, PCH₃), 12.82 (dd, ¹J_{CP} = 45.8 and 3.7 Hz, PCH₃). CH₃CN resonances: 164.96 (s, ²J_{Cpt} = 12 Hz). {¹H}³¹P NMR in CDCl₃: AB multiplet at δ -3.21 (¹J_{Pt} = 3173 Hz) and -3.50 (¹J_{Pt} = 3215 Hz) with ²J_{PP} = 27.4 Hz. {¹H}³¹P NMR in

Table 2. Selected Bond Lengths (Å) and Angles (Deg) in the Cation of **3a** and **3b**

	3a	3b
Pt–N(1)	2.115(5)	2.124(7)
Pt–N(2)	2.017(5)	2.011(7)
Pt–P(1)	2.290(2)	2.311(3)
Pt–P(2)	2.267(2)	2.281(3)
N(2)–C(3)	1.292(7)	1.279(11)
C(3)–C(7)	1.523(9)	1.509(11)
N(6)–C(3)	1.335(8)	1.358(11)
N(6)–C(6)	1.355(8)	1.319(9)
N(1)–C(2)	1.365(8)	1.349(9)
N(1)–C(6)	1.357(7)	1.397(10)
N(1)–Pt–N(2)	85.1(2)	84.4(3)
N(1)–Pt–P(1)	95.08(15)	93.04(19)
N(1)–Pt–P(2)	172.31(15)	173.5(2)
N(2)–Pt–P(1)	172.43(18)	176.3(3)
N(2)–Pt–P(2)	88.17(16)	89.4(2)
P(1)–Pt–P(2)	92.05(7)	93.08(10)
C(6)–N(1)–C(2)	118.6(6)	119.8(8)
C(6)–N(1)–Pt	122.5(4)	119.1(5)
C(2)–N(1)–Pt	118.9(4)	120.1(6)
C(3)–N(2)–Pt	127.1(5)	128.6(7)
N(2)–C(3)–N(6)	128.0(6)	126.5(8)
N(2)–C(3)–C(7)	117.3(6)	119.6(9)
N(6)–C(3)–C(7)	114.7(6)	113.9(8)
C(3)–N(6)–C(6)	122.4(6)	123.1(8)
N(1)–C(6)–N(6)	127.3(6)	127.7(8)
N(1)–C(6)–C(5)	116.1(6)	113.5(8)
N(6)–C(6)–C(5)	116.6(6)	118.7(8)

DMSO-*d*₆: AB multiplet at δ -3.05 (¹J_{Pt} = 3182 Hz) and -3.62 (¹J_{Pt} = 3264 Hz) with ²J_{PP} = 26.8 Hz.

3a, dissolved in a mixture of CD₃CN and CH₃¹³CN (2:1 v/v), exchanges the inserted CH₃CN molecule in a few hours at room temperature, as shown by the appearance of a ¹³C resonance at 164.3 ppm, flanked by poorly resolved ¹⁹⁵Pt satellites (²J_{Cpt} ca. 12 Hz).²²

3. cis-[(PPh₃)₂PtNH=C(Me){9-MeAd(-2H)}]NO₃ (3b**).** A suspension of *cis*-[(PPh₃)₂Pt(μ -OH)]₂(NO₃)₂, **1b**, (211 mg, 0.132 mmol) and 9-MeAd (40 mg, 0.27 mmol) in CH₃CN (5 mL) was stirred for 2 h at ca. 25 °C. Addition of Et₂O (20 mL) to the resulting solution afforded a pale yellow solid which was purified by dissolution in hot CH₃CN, filtered to eliminate trace amounts of undissolved material, and precipitated with Et₂O. The pale yellow solid was collected by filtration, washed with Et₂O, and dried under vacuum. The yield of pure **3b** was 169 mg, yield 65%. Small crystals, suitable for single-crystal X-ray diffraction, were obtained by vapor diffusion of Et₂O into a CH₃CN solution of **3b**. Elemental Anal. Calcd for C₄₄H₃₉N₇O₃Pt: C, 54.43; H, 4.05; N, 10.10. Found: C, 53.42; H, 3.77; N, 10.08. {¹H}³¹P NMR in CD₃CN: AB multiplet at δ 10.27 (¹J_{Pt} = 3398 Hz) and 11.47 (¹J_{Pt} = 3269 Hz) with ²J_{PP} = 24.5 Hz. Inverse-detected ¹³C NMR (in DMSO-*d*₆): (9-MeAd resonances) 155.5 (C-2), 148.3 (C-4), 125.2 (C-5), 149.0 (C-6), 144.1 (C-8), 29.4 (NCH₃). PPh₃ resonances: 133.2–126.8. CH₃CN resonances: δ 163.0 and 27.0. {¹H}³¹P NMR in CDCl₃: AB multiplet at δ 11.33 (¹J_{Pt} = 3385 Hz) and 10.86 (¹J_{Pt} = 3369 Hz) with ²J_{PP} = 24.7 Hz. {¹H}³¹P NMR in DMSO-*d*₆: AB multiplet at δ 10.91 (¹J_{Pt} = 3260 Hz) and 9.47 (¹J_{Pt} = 3428 Hz) with ²J_{PP} = 24.6 Hz.

4. cis-[(PMePh₂)₂PtNH=C(Me){1-MeCy(-2H)}]NO₃ (5a**).** A suspension of **1a** (233 mg, 0.17 mmol) and 1-MeCy (44 mg, 0.3 mmol) in CH₃CN (7 mL) was stirred at room temperature for 30 min. Addition of Et₂O to the resulting pale yellow solution afforded a white solid which was separated by filtration and recrystallized from CH₃CN/Et₂O. The yield of pure **5a** was 230 mg (yield 81%). Elemental Anal. Calcd for C₃₃H₃₅N₅O₄Pt: C, 48.18; H, 4.29; N,

(12) (a) Bushnell, G. W.; Dixon, K. R.; Hunter, R. G.; McFarland, J. J. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3694–3699. (b) Li, J. J.; Li, W.; James, A. J.; Holbert, T.; Sharp, T.; Sharp, P. R. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1563–1572.

Table 3. ^1H NMR Data (δ in ppm, J in Hz) for Complexes **3a** and **3b** in Various Solvents and Temperatures

compound	solvent (°C)	H(2)	H(8)	NH	NCH ₃	N=CCH ₃	PMe	Ph
3a	DMSO- <i>d</i> ₆ (25)	8.16 app t (⁴ <i>J</i> _{HP} = 1.8)	8.03 s	5.84 br s	3.52 s	2.01 s	2.23 d (² <i>J</i> _{HP} = 10.0) 1.91 d (² <i>J</i> _{HP} = 9.5)	7.64–7.28
3a	CD ₃ CN (25)	8.05 app t (⁴ <i>J</i> _{HP} = 1.7; ³ <i>J</i> _{HPt} = 17.1)	7.87 s	5.39 br s	3.51 s	1.98 s	2.01 d (² <i>J</i> _{HP} = 10.2) 1.81 d (² <i>J</i> _{HP} = 9.6)	7.66–7.30
3a	CD ₃ CN (–40)	7.94 app t (⁴ <i>J</i> _{HP} = 1.8)	7.89 s	5.36 app dd (³ <i>J</i> _{HP} = 4–6)	3.45 s	1.92 s	1.97 d (² <i>J</i> _{HP} = 8.7) 1.76 d (² <i>J</i> _{HP} = 9.3)	7.64–7.22
3a	CDCl ₃ (25)	7.85 s	8.12 s	5.38 br s	3.62 s	2.07 s	2.17 d (² <i>J</i> _{HP} = 9.2) 1.83 (² <i>J</i> _{HP} = 8.6)	7.64–7.28
3b	DMSO- <i>d</i> ₆ (25)	8.08 app t (⁴ <i>J</i> _{HP} = 1–2)	8.17 s	6.11 dd (³ <i>J</i> _{HP} = 3–7)	3.54 s	1.87 s		7.64–7.14
3b	CD ₃ CN (25)	8.08 app t (⁴ <i>J</i> _{HP} = 1.8; ³ <i>J</i> _{HPt} = 18)	7.86 s	5.69 br s	3.46 s	1.89 s		7.61–7.17
3b	CD ₃ CN (–40)	7.94 app t (⁴ <i>J</i> _{HP} = 1.8)	7.62 s	5.93 app dd (³ <i>J</i> _{HP} = 5.3)	3.42 s	1.86 s		7.50–7.16
3b	CDCl ₃ (25)	8.11 app t (⁴ <i>J</i> _{HP} = 1.5)	7.81 s	5.44 br s	3.50 s	1.87 s		7.61–7.17

Table 4. ^{15}N NMR Data (δ in ppm, J in Hz) for Complexes **3a, b, 2a**, and **4b** in DMSO-*d*₆

complex	N(1)	N(3)	N(6)	N(7)	N(9)	CH ₃ CN
3a	–198.0 (² <i>J</i> _{NP} = 39)	–138.6	–172.1	–127.1	–220.8	–233.5 (² <i>J</i> _{NP} = 53)
3b	–200.0 (² <i>J</i> _{NP} = 60)	–138.8	–172.0	–126.7	–221.0	–234.5 (² <i>J</i> _{NP} = 58)
2a	–132.0	–155.3	–244.7 (² <i>J</i> _{NP} = 50)	–190.4 (² <i>J</i> _{NP} = 60)	–217.8	
4b	–131.5	–153.2	–243.1 (² <i>J</i> _{NP} = 56)	–191.5	–216.5	

Table 5. Selected Bond Lengths (Å) and Angles (Deg) in the Cation of **5a**

Pt–N(3)	2.097(4)	N(3)–C(4)	1.358(7)
Pt–N(2)	2.036(4)	N(3)–C(2)	1.388(6)
Pt–P(1)	2.279(1)	N(4)–C(3)	1.337(7)
Pt–P(2)	2.262(1)	N(4)–C(4)	1.356(7)
N(2)–C(3)	1.295(7)	C(3)–C(7)	1.503(8)
N(2)–Pt–N(3)	83.12(19)	C(2)–N(3)–C(4)	120.9(4)
N(2)–Pt–P(1)	169.24(14)	C(2)–N(3)–Pt	117.8(3)
N(2)–Pt–P(2)	88.93(15)	C(4)–N(3)–Pt	121.3(4)
N(3)–Pt–P(1)	95.60(12)	N(2)–C(3)–N(4)	126.7(5)
N(3)–Pt–P(2)	172.00(12)	N(2)–C(3)–C(7)	118.7(5)
P(1)–Pt–P(2)	92.37(5)	N(4)–C(3)–C(7)	114.6(5)
C(3)–N(2)–Pt	124.9(4)	N(3)–C(4)–N(4)	125.6(5)
C(3)–N(4)–C(4)	122.6(5)	N(3)–C(4)–C(5)	117.8(5)
		N(4)–C(4)–C(5)	116.6(5)

8.51. Found: C, 48.01; H, 4.08; N, 8.47. ^1H NMR data are collected in Table 6. $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR in CD₂Cl₂ at 27 °C: AB multiplet at δ –6.06 ($^1J_{\text{Ppt}} = 3325$ Hz) and –9.43 ($^1J_{\text{Ppt}} = 3311$ Hz) with $^2J_{\text{PP}} = 27.2$ Hz; at –40 °C, AB multiplet at δ –4.65 ($^1J_{\text{Ppt}} = 3280$ Hz) and –6.00 ($^1J_{\text{Ppt}} = 3270$ Hz) with $^2J_{\text{PP}} = 28.1$ Hz and AX multiplet at δ –7.15 ($^1J_{\text{Ppt}} = 3330$ Hz) and –13.05 ($^1J_{\text{Ppt}} = 3330$ Hz) with $^2J_{\text{PP}} = 26.4$ Hz, with relative intensities 1.2:1, respectively. $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ NMR (in CD₂Cl₂ at 27 °C): 165.75 (s, CH₃CN), 161.45 (s, C-4), 155.21 (s, C-2), 144.37 (s, C-6), 104.22 (d, $^4J_{\text{CP}} = 3.5$ Hz, C-5), 37.81 (s, NCH₃); 133.0–125.5 (complex multiplets, PMePh₂), 12.39 (d, $^1J_{\text{CP}} = 42.7$ Hz, PMePh₂). $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR in CD₃CN at 27 °C: AB multiplet at δ –5.86 (d, $^2J_{\text{PP}} = 27.2$ Hz, $^1J_{\text{Ppt}} = 3350$ Hz) and –8.80 (s, $^1J_{\text{Ppt}} = 3345$ Hz); at –40 °C, AB multiplet (relative

intensity 58%) at δ –4.34 ($^1J_{\text{Ppt}} = 3290$ Hz), –5.33 ($^1J_{\text{Ppt}} = 3280$ Hz) with $^2J_{\text{PP}} = 28.4$ Hz and AX multiplet (relative intensity 42%) at δ –6.31 ($^1J_{\text{Ppt}} = 3360$ Hz), –11.16 ($^1J_{\text{Ppt}} = 3360$ Hz) with $^2J_{\text{PP}} = 26.4$ Hz. $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR in DMSO-*d*₆ at 27 °C: AB multiplet at δ –5.38 (d, $^2J_{\text{PP}} = 26.7$ Hz, $^1J_{\text{Ppt}} = 3334$ Hz) and –8.38 (s, $^1J_{\text{Ppt}} = 3310$ Hz). In a second experiment, carried out in CD₃CN (0.5 mL), a suspension of 44 mg of **1a** and 1-MeCy (8.1 mg) was stirred for 1 h, at room temperature. The resulting pale yellow solution, after 24 h, separated pale yellow crystals of **5a** (ca. 30 mg) which were used for the X-ray analysis.

5. cis-[(PPh₃)₂PtNH=C(Me){1-MeCy(–2H)}]NO₃ (5b**).** A suspension of **1b** (81 mg, 0.05 mmol) and 1-MeCy (12.7 mg, 0.10 mmol) in CH₃CN (4 mL) was stirred at room temperature for 12 h. Addition of Et₂O to the resulting pale yellow solution afforded a pale yellow solid which was separated by filtration and recrystallized from CH₃CN/Et₂O. The yield of pure **5b** was 58 mg (yield 61%). Elemental Anal. Calcd for C₄₃H₃₉N₅O₄P₂Pt: C, 54.54; H, 4.16; N, 7.39. Found: C, 54.40; H, 4.10; N, 7.29. $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR in CD₃CN at 27 °C: AB multiplet at δ 8.81 ($^1J_{\text{Ppt}} = 3476$ Hz) and 8.01 ($^1J_{\text{Ppt}} = 3432$ Hz) with $^2J_{\text{PP}} = 25.0$ Hz; in CDCl₃, AB multiplet at δ 8.99 ($^1J_{\text{Ppt}} = 3477$ Hz) and 7.77 ($^1J_{\text{Ppt}} = 3419$ Hz) with $^2J_{\text{PP}} = 24.8$ Hz; DMSO-*d*₆, AB multiplet at δ 9.48 ($^1J_{\text{Ppt}} = 3444$ Hz) and 8.45 ($^1J_{\text{Ppt}} = 3442$ Hz) with $^2J_{\text{PP}} = 25.0$ Hz.

6. Decomposition of 5a in Chlorinated Solvents. A solution of **5a** (139 mg) in CH₂Cl₂ (5 mL) was left at room temperature for 2 weeks. Addition of Et₂O afforded a white precipitate which was recovered by filtration, washed with Et₂O, and dried under vacuum. The elemental analysis of the solid (71 mg), after recrystallization from CH₂Cl₂/Et₂O, shows a composition significantly different from the values calculated for the expected cytosine complex [(PMePh₂)₂Pt{1-MeCy(–H)}]_n(NO₃)_n. Calcd for C₃₁H₃₂N₄O₄P₂Pt: C, 47.63; H, 4.13; N, 7.17. Found: C, 45.99; H, 4.13; N, 6.84. ^1H NMR in CDCl₃ at 27 °C (δ , ppm): (1-MeCy(–H)) 6.73 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, 1 H, H(6)), 6.58 (s, 1 H, NH), 6.34 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 1 H, H(5)), 2.89 (s, 3 H, NCH₃); PMePh₂, 8.06–7.04 (cm 20 H, PPh), 2.75 (d, $^2J_{\text{HP}} = 10$ Hz, 3 H, PMe), 2.28 (br s, 3 H, PMe). $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR in CDCl₃ at 27 °C: apparent doublet at δ –11.05 ($^2J_{\text{PP}} = 21$ Hz, $^1J_{\text{Ppt}} = 3356$ Hz) and an extremely broad resonance in the range

Table 6. ^1H NMR Data (δ in ppm, J in Hz) for Complexes **5a** and **5b** in Various Solvents and Temperatures

compound	solvent T ($^{\circ}\text{C}$)	H(5)	H(6)	NH	NCH_3	$\text{N}=\text{CCH}_3$	PMe	Ph
5a	DMSO- d_6 (25)	5.84 dd ($^3J_{\text{HH}} = 7.1$; $^5J_{\text{HP}} = 1.3$)	7.27 d ($^3J_{\text{HH}} = 7.1$)	6.29 br s	3.62 s	1.95 s	2.13 d ($^2J_{\text{HP}} = 10.8$)	7.64–7.28
5a	CD_3CN (25)	5.81 dd ($^3J_{\text{HH}} = 7.1$; $^5J_{\text{HP}} = 1.4$)	6.93 d ($^3J_{\text{HH}} = 7.1$)	5.50 br s	2.56 s	1.89 s	ca. 2 br s 1.89 d ($^2J_{\text{HP}} = 10.5$) 1.93 d ($^2J_{\text{HP}} = 10.0$)	7.60–7.29
5a	CD_2Cl_2 (25)	5.91 dd ($^3J_{\text{HH}} = 7.2$; $^5J_{\text{HP}} = 1.5$)	7.92 d ($^3J_{\text{HH}} = 7.2$)	5.53 br s	2.63 s	2.07 s	1.84 d ($^2J_{\text{HP}} = 10.0$) 1.93 d ($^2J_{\text{HP}} = 11.0$)	7.62–7.34
5b	DMSO- d_6 (25)	5.86 dd ($^3J_{\text{HH}} = 7$; $^5J_{\text{HP}} = 0.9$)	7.26 d ($^3J_{\text{HH}} = 7.3$)	7.03 app t ($^3J_{\text{HP}} = 4-6$)	3.50 s	1.85 s		7.67–7.28
5b	CD_3CN (25)	5.83 dd ($^3J_{\text{HH}} = 7.2$; $^5J_{\text{HP}} = 1.2$)	6.91 d ($^3J_{\text{HH}} = 7.2$)	5.84 br s	2.49 s	1.95 s		7.80–7.23
5b	CDCl_3 (25)	6.02 dd ($^3J_{\text{HH}} = 7.0$; $^5J_{\text{HP}} = 1.5$)	7.20 d ($^3J_{\text{HH}} = 7.1$)	5.72 br s	2.71 s	1.92 s		7.69–7.27

of -5 to -10 ppm. Similar data were obtained in CD_3CN , even after several days at 45 $^{\circ}\text{C}$, indicating that the isolated solid does not react with the solvent.

7. Reaction of $cis\text{-}[\text{L}_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})_2]^{2+}$ ($\text{L} = \text{PMe}_3, \text{PMe}_2\text{Ph}$) with 9-MeAd and 1-MeCy in Acetonitrile. A suspension of $cis\text{-}[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})_2](\text{ClO}_4)_2$ (46 mg, 0.05 mmol) and 9-MeAd (15 mg, 0.1 mmol) in 1 mL of CD_3CN was stirred at room temperature for 4 h obtaining a colorless solution. The ^{31}P NMR of the reaction mixture showed the presence of two AB multiplets, flanked by $^{195}\text{-Pt}$ satellites, at $\delta -27.34$ ($^1J_{\text{PPt}} = 3260$ Hz) and -28.56 ($^1J_{\text{PPt}} = 3117$ Hz, $^2J_{\text{PP}} = 25.1$ Hz) ppm and $\delta -29.66$ ($^1J_{\text{PPt}} = 3021$ Hz) and -30.86 ($^1J_{\text{PPt}} = 3218$ Hz, $^2J_{\text{PP}} = 26.1$ Hz) ppm, with relative intensities ca. 5:1, respectively. In 2 weeks at room temperature the first multiplet quantitatively converted in the second one, attributable to the dinuclear species $cis\text{-}[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}]_2(\text{ClO}_4)_2$. The solution was then heated at 50 $^{\circ}\text{C}$ for 5 days. Further changes on the ^{31}P NMR spectrum were not observed. Addition of Et_2O afforded a white precipitate which was recovered by filtration and dried under vacuum to give 25 mg of solid which was further characterized by elemental analysis, mass spectrometry, and NMR spectroscopy. Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{ClO}_4\text{P}_2\text{Pt}$: C, 24.23; H, 4.07; N, 11.77. Found: C, 24.17; H, 4.01; N, 11.69. ESI mass spectrum in CH_3CN : m/z 1089 due to the monovalent cation $[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}]_2(\text{ClO}_4)^+$. ^1H and $\{^1\text{H}\}^{31}\text{P}$ NMR data (in DMSO- d_6) of the isolated complex were in agreement those reported for $cis\text{-}[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}]_2(\text{NO}_3)_2$.⁷ With similar procedures, complexes $cis\text{-}[(\text{PMe}_2\text{Ph})_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}]_3(\text{NO}_3)_3$ and $cis\text{-}[(\text{PMe}_2\text{-Ph})_2\text{Pt}\{1\text{-MeCy}(-\text{H})\}]_3(\text{NO}_3)_3$ ¹³ were prepared reacting $cis\text{-}[(\text{PMe}_2\text{Ph})\text{Pt}(\mu\text{-OH})_2](\text{NO}_3)_2$ with 9-MeAd and 1-MeCy, respectively, in CH_3CN . No reaction with the solvent was observed, even at 50 $^{\circ}\text{C}$ within 1 week.

X-ray Structure Determinations. Diffraction data were collected on a Stoe & Cie diffractometer equipped with a STADI4 CCD detector (compounds **3a,b**) and on a Nonius DIP-1030H system (**5a**) graphite-monochromatized Mo $K\alpha$ radiation. Cell refinement, indexing, and scaling of the data sets were carried out using the program X-RED¹⁴ (compounds **3a,b**) and by programs Denzo and Scalepack for **5a**.¹⁵ The structures were solved by direct methods (SHELX86 and SHELXTL NT) and Fourier analyses and

were refined by the full-matrix least-squares method based on F^2 with all observed reflections.¹⁶ In **3b** the nitrate oxygen atoms were found disordered over two positions with occupancy factors refined at 0.43(2) and 0.57(2). The final cycles with fixed contribution of hydrogen atoms at calculated positions converged to final R1 and wR2 factors reported in Table 1.

All the calculations were performed using the WinGX System, version 1.64.05.¹⁷

Results and Discussion

Synthesis and Characterization of $cis\text{-}[\text{L}_2\text{PtNH}=\text{C}(\text{Me})\{\text{9-MeAd}(-2\text{H})\}]\text{NO}_3$ ($\text{L} = \text{PMePh}_2$, **3a; PPh_3 , **3b**).** We have recently shown that the hydroxo complex $cis\text{-}[(\text{PMePh}_2)_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})_2](\text{NO}_3)_2$, **1a**, reacts with the 9-substituted methyladenine (9-MeAd) to give the cyclic trimer $cis\text{-}[(\text{PMePh}_2)_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}]_3(\text{NO}_3)_3$, **2a**, containing the NH_2 -deprotonated adenine bridging the metal centers through the N(1) and N(6) atoms.⁵ When the reaction is carried out in CH_3CN , the initially formed complex **2a**, slowly converts into the mononuclear species $cis\text{-}[(\text{PMePh}_2)_2\text{PtNH}=\text{C}(\text{Me})\{9\text{-MeAd}(-2\text{H})\}]\text{NO}_3$, **3a**, according to the reaction shown in Scheme 1.

In the same experimental conditions, complex **1b** forms immediately the insertion product $cis\text{-}[(\text{PPh}_3)_2\text{PtNH}=\text{C}(\text{Me})\{9\text{-MeAd}(-2\text{H})\}]\text{NO}_3$, **3b**. Both the complexes have been isolated in fairly good yield. X-ray analyses of **3a,b** show that the insertion of a CH_3CN molecule into the adenine Pt–N(6) bond had occurred, with formation of a six atoms metalocycle, as depicted in Figures 1 and 2, respectively.

A selection of bond distances and angles for these structures is collected in Table 2, indicating a close similarity

(13) Longato, B.; Montagner, D.; Zangrando, E. Manuscript in preparation.

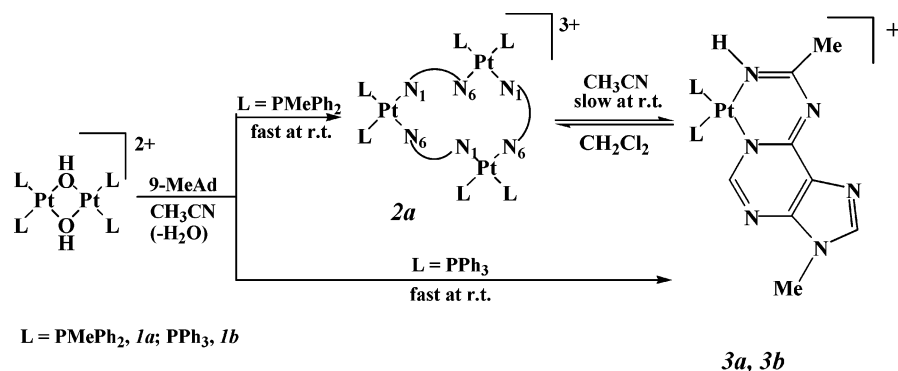
(14) X-RED, version 1.22; Stoe & Cie: Darmstadt, Germany, 2001.

(15) Otwinowski, Z.; Minor, W. Processing of X-ray Diffraction Data Collected in Oscillation Mode. In *Methods in Enzymology*; Carter, C. W., Jr., Sweet, R. M., Eds; Macromolecular Crystallography, Part A; Academic Press: New York, 1997; Vol. 276, pp 307–326.

(16) (a) Sheldrick, G. M. SHELXTL, NT, version 5.10; Bruker Analytical X-ray System: Madison WI, 1999. (b) Sheldrick, G. M. SHELX97 Programs for Crystal Structure Analysis, release 97-2; University of Göttingen: Göttingen, Germany, 1998.

(17) Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837–838.

Scheme 1



of the metal coordination sphere in the two adducts. The platinum is bound to the nucleobase at the N(1) site, to the inserted acetonitrile nitrogen N(2), and completes the square planar coordination through phosphorus donors. The Pt–N(1) bond lengths are 2.115(5), 2.124(7) Å, in **3a** and **3b**, respectively, while Pt–N(2), of 2.017(5) and 2.011(7) Å, are slightly shorter. The Pt–P bond distances average to 2.287(2) Å, a value comparable to that found in the parent complex **2a** (2.280(4) Å).⁵ The coordination N₂P₂ donors show a slight tetrahedral distortion in **3a**, with deviations of ca. ±0.10 Å from its mean plane, while they are coplanar in **3b**, with the Pt ion slightly displaced by 0.04 Å in both complexes. Figure 3 displays a side view along the P(1)–P(2) vector in **3a** (a similar conformation is also exhibited by **3b**), showing the bending orientation assumed by the adenine–acetonitrile moiety with respect to the coordination plane. The dihedral angle formed by the mean planes through these atoms is of 29.2(2)° and 34.7(2)°, in **3a** and **3b**, respectively. The metal displacement from the plane defined by N(1)/C(6)/C(3)/N(2) is of 0.52 and 0.65 Å in the two complexes.

In all the structures reported the H atom at acetonitrile nitrogen N(2) was included considering the evidences achieved from ¹H, ¹⁵N NMR experiments, since the electron density maps did not allow us to definitely locate this hydrogen atom. The values of bond distance inside the chelating unit (Table 2) indicate a significant π electron delocalization, similar to that found in a related platinum(II) metallacycle.¹⁸ In particular, the C(3)–N(2) bond distances for the inserted CH₃CN molecule present a value typical for a double bond,¹⁹ being of 1.292(7) and 1.279(11) Å in **3a** and **3b**, respectively. In the C(3)–N(6)–C(6)–N(1)–C(2) fragment the distances are slightly longer varying in a range from 1.335(8) to 1.397(10) Å. All other bond lengths and angles inside the nucleobase are in the usual range.²⁰ Compound **3b** shows an intramolecular phenyl stacking occurring between rings of ipso carbon C(1c) and C(1d).

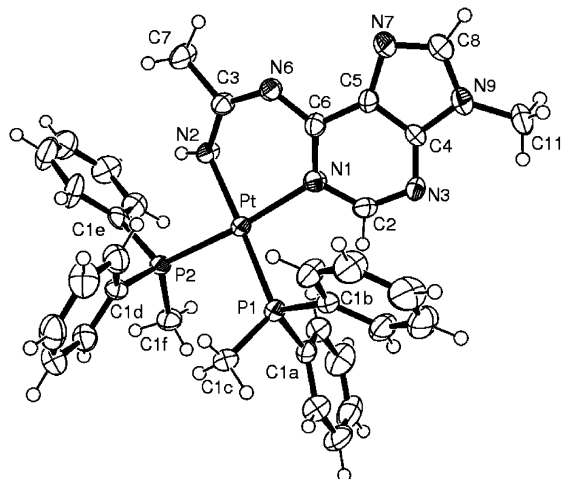


Figure 1. ORTEP drawing (ellipsoid 40% probability level) of the cation of **3a**.

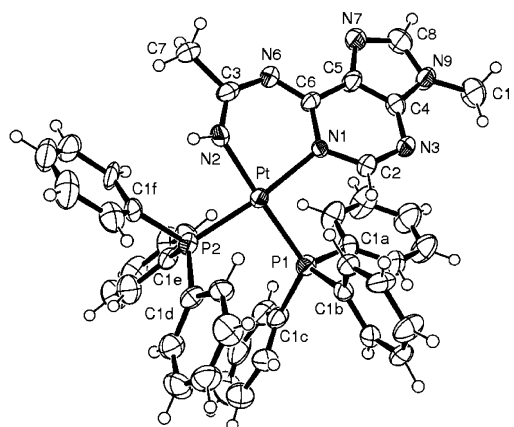


Figure 2. ORTEP drawing (ellipsoid 40% probability level) of the cation of **3b**.

NMR Studies in Solution. The reaction with acetonitrile has been followed by NMR spectroscopy. Figure 4 shows the changes of the ³¹P NMR spectra of a CD₃CN solution of **2a** in the course of the transformation to **3a**.

A freshly prepared solution of **2a** (trace a) exhibits a sharp AB multiplet, flanked by the ¹⁹⁵Pt satellites, whose parameters are similar to those obtained in chlorinated solvents in which **2a** maintains the trinuclear structure found in the solid state.⁵ In several days at room temperature, the multiplet is replaced by a new AB multiplet at lower field, attributable

(18) Guedes da Silva, M.; Ferreira, C. M. P.; Branco, E. M. P. R. P.; Fraústo da Silva, J. J. R.; Pombeiro, A. J. L.; Michelin, R.; Belluco, U.; Bertani, R.; Mozzon, M.; Bombieri, G.; Benetollo, F.; Kukushkin, V. Y. *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *265*, 267–270.

(19) Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, S1.

(20) Velders, A. V.; van der Geest, B.; Kooijman, H.; Spek, A.; Haasnoot, J. G.; Reedijk, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 369–372.

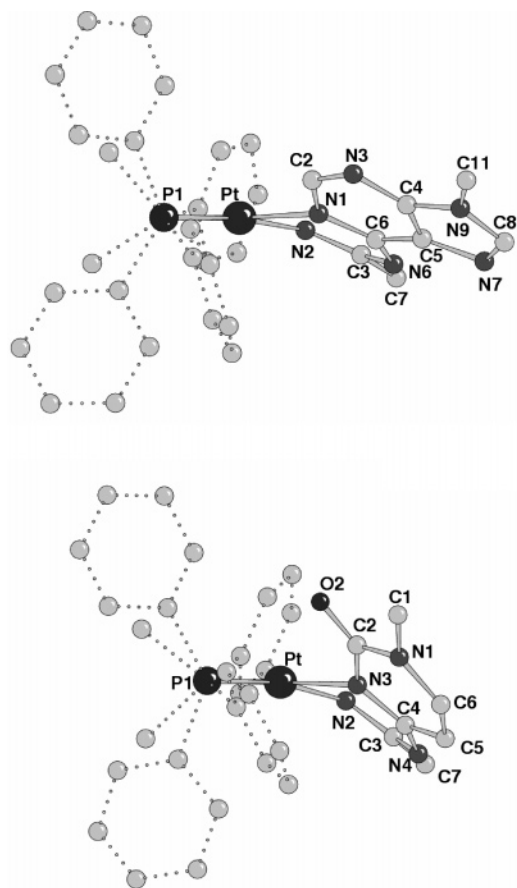


Figure 3. Perspective view of the complexes **3a** and **5a** along the P1–P2 direction showing the orientation of the nucleobase moiety with respect to the coordination plane.

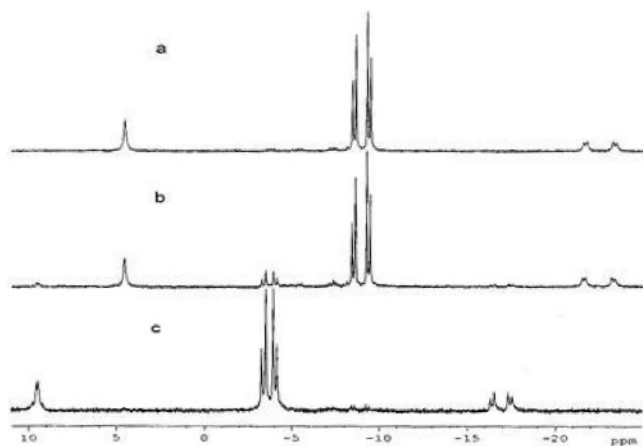
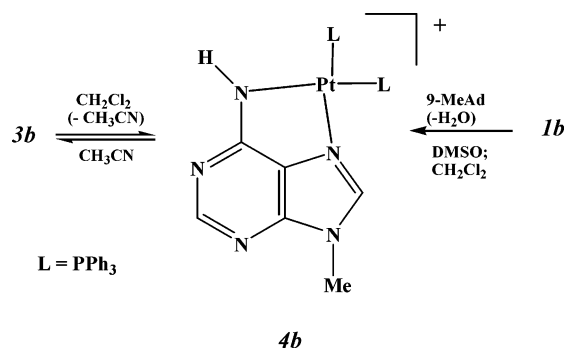


Figure 4. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra of **2a** in CD_3CN at 27°C : (a) fresh solution; (b) after 24 h; (c) after 2 weeks at room temperature.

to complex **3a**. The reaction appears complete in 3 weeks (trace c), and no intermediates are detectable during the transformation (trace b).

The formation of **3a** causes a downfield shift of both the ^{31}P nuclei (ca. 5.2 ppm), whereas only one of the $^1J_{\text{PPt}}$ values changes significantly (from 3372 Hz in **2a** to 3265 Hz in **3a**). The resonance at -3.36 ppm, whose value of $^1J_{\text{PPt}}$ (3172 Hz) is very similar to one of those found in the parent complex **2a** (3192 Hz), can be attributed to the phosphine in trans to the adenine N(1) atom. The small change of $^1J_{\text{PPt}}$ for this phosphine reflects the invariance of the Pt–N(1) bond

Scheme 2



length found in the two complexes (Pt–N(1) = 2.117(10) Å (average)⁵ in **2a**, and 2.115(5) Å in **3a**).

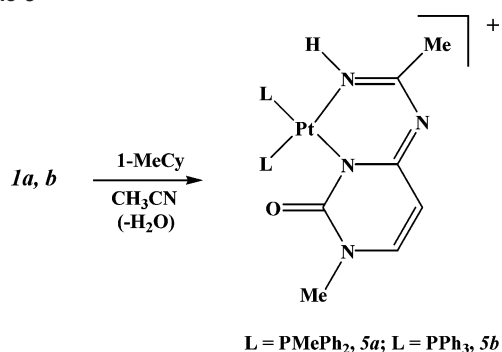
In the spectrum of **3a**, the methyl protons of the phosphines exhibit distinct and well-resolved resonances, in agreement with the chemical inequivalence of the two ligands. The ^1H NMR data, in various solvents and temperatures, are collected in Table 3.

For thorough ^1H and ^{13}C resonance assignments the routine 1- and 2-D NMR techniques have been employed. Discrimination between the adenine H(2) and H(8) protons was achieved by heteronuclear multiple bond correlations (HMBC) C/H experiments. Coordination of the adenine at the N(1) position is confirmed by the splitting of the resonances C(2) (δ 156.3, $^3J_{\text{CP}} = 8.5$ Hz) and H(2) (δ 8.16, $^4J_{\text{HP}} = 1.8$ Hz), due to the coupling with ^{31}P nuclei, in the $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ and ^1H spectra of **3a**. Moreover, HMBC ^{15}N , ^1H experiments show that the resonances at δ 5.84 in **3a** and 6.11 ppm in **3b** correlate with the ^{15}N resonances at δ -233.5 (**3a**) and -234.5 ppm (**3b**), indicating that the nitrogen atom of the inserted CH_3CN is protonated. The pertinent ^{15}N NMR data are collected in Tables 4, while the spectra are available as Supporting Information.

These attributions are in line with the observation that the NH resonance at δ 6.11 in **3b** occurs as a doublet of doublets, due to coupling with ^{31}P nuclei, separated by 3–7 Hz, typical values for three-bonds ^1H – ^{31}P interactions. Similarly, in **3a** the NH resonance is a broad singlet at ambient temperature but exhibits fine structure at -40°C (See Table 3). The process responsible of these changes with the temperature was not investigated in detail. However, the possible exchanges of the NH proton between the N(2) and the N(6) atoms for **3a** in $\text{DMSO}-d_6$ was ruled out through a ROESY experiment. The whole of these data supports the conclusion that the anionic ligand in **3a** and **3b**, abbreviated as $\text{NH}=\text{C}(\text{Me})\{9\text{-MeAd}(-2\text{H})\}$, is the deprotonated form of the amidine *N*-(9-methyl-1,9-dihydro-purin-6-ylidene)-acetamidine (see Chart 2).

In solution complexes **3a,b** are stable only in acetonitrile, in which the inserted CH_3CN molecule exchanges with the solvent (see experimental). In chlorinated solvents at room temperature, **3a** slowly releases the inserted CH_3CN molecule reforming the trinuclear species **2a** (Scheme 1). The reaction leads to an equilibrium mixture in ca. 4 weeks and, in a solution ca. 3.0×10^{-2} M (in CDCl_3) the relative intensities of the ^{31}P NMR signals of **2a** and **3a** are ca. 3:1. On the

Scheme 3



contrary, **3b** in CH_2Cl_2 (and DMSO) undergoes a complete decomposition with formation of the mononuclear species **4b** (Scheme 2) in which the NH_2 -deprotonated nucleobase chelates the metal center at the N(6), N(7) sites.²¹

The PMePh_2 analogue of this complex was previously characterized as the main component the mixture of products obtained when **2a** is dissolved in DMSO.⁵ Complex **4b** can be isolated as pure product by reacting **1b** with 9-MeAd in dichloromethane.²¹ In CH_3CN solution **4b** slowly regenerates **3b**, indicating a complete reversibility in the insertion reaction of acetonitrile.

Synthesis and Characterization of *cis*-[$\text{L}_2\text{PtNH}=\text{C}(\text{Me})\{1\text{-MeCy}(-2\text{H})\}]\text{NO}_3$ ($L = \text{PMePh}_2, \mathbf{5a}; L = \text{PPh}_3, \mathbf{5b}$). A similar metal-promoted coupling of CH_3CN with the exocyclic nitrogen of 1-methylcytosine (1-MeCy) is observed when complexes **1a,b** react with the nucleobase in acetonitrile (Scheme 3).

Mixtures of **1a** or **1b** and 1-MeCy (molar ratio 1:2) in CH_3CN , in a few hours at room temperature, form pale yellow solutions from which the compounds *cis*-[$\text{L}_2\text{PtNH}=\text{C}(\text{Me})\{1\text{-MeCy}(-2\text{H})\}]\text{NO}_3$ ($L = \text{PMePh}_2, \mathbf{5a}; L = \text{PPh}_3, \mathbf{5b}$) can be separated by crystallization (**5a**) or precipitation with Et_2O (**5b**). The NMR analysis of the reaction mixture, performed before the separation of the solid, showed the quantitative formation of **5b**, whereas for **5a** the yield was ca. 90%. The remaining product is a species, not yet completely characterized, that can be isolated when **5a** is dissolved in chlorinated solvents (see the Experimental Section).

The X-ray structure analysis of complex **5a** (Figure 5) shows the platinum bound to the phosphines and to the nitrogen donors of the adduct obtained from cytosine with a MeCN solvent molecule, the cytosine coordination site being N(3).

Both the Pt–P and Pt–N bond lengths are comparable to those measured in **3a** and **3b** within 2σ (Table 5). The P_2N_2 square planar geometry exhibits a slight tetrahedral distortion (atom displacement of about $\pm 0.10 \text{ \AA}$) with the P_2Pt and N_2Pt planes forming a dihedral angle of 10.7° . But more severe deformations are detected in the six-membered ring with Pt and N(4) located above the mean plane passing through N(2), C(3), C(4), and N(3) atoms by 0.78 and 0.13 Å , respectively. The latter plane forms an angle of 15.7° with

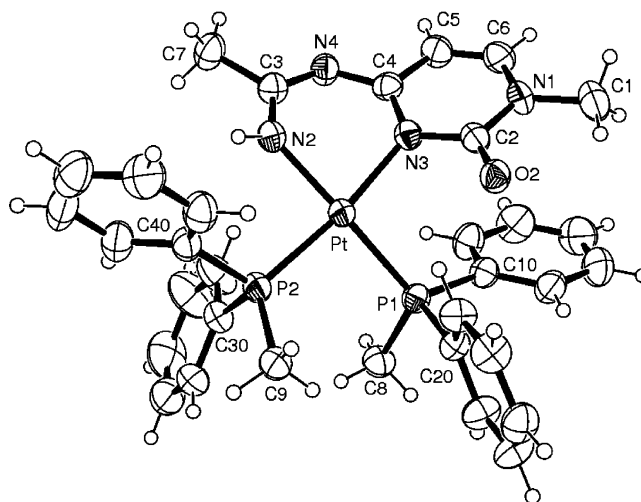


Figure 5. ORTEP drawing (ellipsoid 40% probability level) of the cation of **5a**.

the cytosine ring. The overall complex conformation, as well as the bond distances, are close to those detected in the adenine derivatives, indicating a similar geometry in the fragment resulting from the binding of the acetonitrile molecule to the exocyclic amino nitrogen N(4). The perspective view of **5a** (Figure 3) shows the orientation assumed by the chelating ligand with respect to the coordination plane (dihedral angle of $40.8(1)^\circ$).

The characterization of **5a,b** in solution was performed in CD_3CN , $\text{DMSO-}d_6$ and chlorinated solvents, and the pertinent ^1H NMR data are collected in Table 6.

The pyrimidinic protons occur as sharp doublets ($^3J_{\text{HH}} = 7.8 \text{ Hz}$), and that attributed to H(5) shows a further splitting due to the coupling with a ^{31}P nucleus ($^5J_{\text{HP}} = 1.3\text{--}1.5 \text{ Hz}$). The NH proton in **5a** exhibits a broad singlet (in $\text{DMSO-}d_6$), while in **5b** this signal has a fine structure (apparent triplet, $^3J_{\text{HP}} = 4\text{--}6 \text{ Hz}$) due to coupling with ^{31}P nuclei. This finding supports the protonation on the inserted acetonitrile nitrogen, as found in **3a** and **3b**. Thus, the anionic ligand in **5b** can be described as the deprotonated form of the amidine *N*-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrimidin-4-ylidene)-acetamidine (Chart 2).

The location of the NH proton in **5a** remains unresolved. Its resonance, observed at room temperature as broad singlet at $\delta 6.29$ in $\text{DMSO-}d_6$, is shifted at $\delta 5.50$ and 5.53 ppm in CD_3CN and CD_2Cl_2 , respectively, and attempts to observe a fine structure by lowering the temperature were unsuccessful. Moreover, whereas ^{31}P NMR spectra of **5b** are characterized by a sharp AB multiplet, those of the PMePh_2 analogue show that one part of the expected AB multiplet (at $\delta -8.0$, $^1J_{\text{PPt}} = 3300 \text{ Hz}$) is broad, in contrast with the sharp resonance at $\delta -6.5$ ($^1J_{\text{PPt}} = 3300 \text{ Hz}$) as depicted in Figure 6 (trace a), in which the spectrum of a fresh solution of **5a** in CD_2Cl_2 is reported.

As the temperature decreases, the spectrum becomes more complex, a series of changes leading to the appearance of two sets of resonances at -40°C (Figure 6, trace b). Similar temperature dependence and spectral patterns were observed in CD_3CN . In addition, in the $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ spectrum of **5a** the

(21) Montagner, D.; Longato, B. Unpublished results.

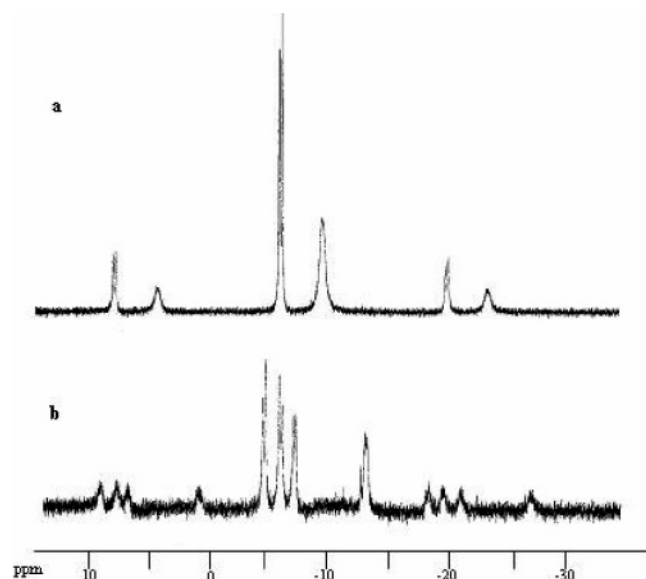


Figure 6. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra of **5a** in CD_2Cl_2 : (a) fresh solution at 27 °C; (b) at -40 °C.

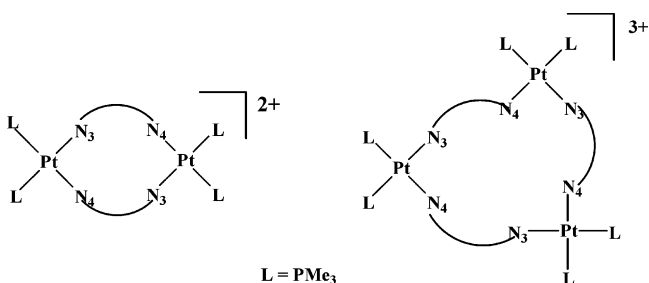
resonances of one phosphine appear broad (phenyl region) or undetectable (methyl region), while in the proton spectrum the two phosphines exhibit distinct signals for methyl groups, one sharp (at δ 1.87 with $^2J_{\text{HP}} = 10.5$ Hz and $^3J_{\text{HPt}} = 36$ Hz) and the other one broad (at 1.93 ppm $^2J_{\text{HP}}$ ca. 10 Hz with unresolved ^{195}Pt satellites).

These spectral features, not observed in the spectra of **3a**, are consistent with the presence of different conformations, related to restricted rotation of one phosphine around the Pt–P bond in complex **5a** and/or a different flexibility of the metallacycle. It is to be noted that in **3a** the $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ spectrum of the phenyl groups on the same phosphorus exhibits chemical equivalence (see experimental). This requires free rotation of phosphine ligands around the Pt–P bonds and/or the presence of a symmetry plane which can be obtained if the six atom metallacycle and the adjacent purine ring are coplanar. From a detailed analysis of the crystal structures of the two complexes it is apparent that there is a stacking interaction between the cytosine and the C(10) phenyl ring in **5a** (see Figure 5): the distance between their centroids is 3.86 Å, with torsion angle N(3)–Pt–P(1)–C(10) of -18.3° . The corresponding values in **3a** are 4.20 Å and 32.0° (N(1)–Pt–P(1)–C(1b)), respectively, with a tilting of the phenyl which does not provide a suitable stacking. It seems likely that the more bulkier carboxyl oxygen O(2) and methyl C(1) in the cytosine of **5a** might hamper or reduce the free rotation in solution of the adjacent phosphine group, when compared with that of the C(2)H environment in **3a**.

As shown for **3a,b**, complexes **5a** and **5b** in solution are stable only in acetonitrile. **5a** dissolved in a mixture of $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CH}_3^{13}\text{CN}$ slowly (several hours at room temperature) exchanges the inserted acetonitrile molecule, indicating a kinetic lability of the chelated ligand.²² Moreover, **5a** and **5b** in chlorinated solvents lose acetonitrile to give species not yet completely characterized.

Role of the Phosphine Ligands in the Activation of CH_3CN . Previous studies showed that $\text{cis}[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}(\mu-$

Chart 3



$\text{OH})_2(\text{NO}_3)_2$, in water or DMSO, deprotonates the exocyclic NH_2 group of 1-MeCy affording the cyclic species $\text{cis}[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}\{1\text{-MeCy}(-\text{H})\}]_2(\text{NO}_3)_2$ with the cytosinate ion bridging two metal centers through the N(3) and N(4) atoms (Chart 3).²³ At 80 °C, it converts quantitatively in the corresponding trinuclear derivative, $\text{cis}[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}\{1\text{-MeCy}(-\text{H})\}]_3(\text{NO}_3)_3$, in which the nucleobase maintains the same coordination mode.²⁴

Some of the polynuclear cyclic complexes, previously characterized, have been now prepared in acetonitrile and their stability in this solvent verified. We find that the perchlorate salt $\text{cis}[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}]_2(\text{ClO}_4)_2$ (soluble in CH_3CN , unlike its nitrate derivative),⁷ can be prepared in good yield from $\text{cis}[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})_2(\text{ClO}_4)_2]$ and 9-MeAd in acetonitrile, and it is indefinitely stable in this solvent, even at 50 °C for a week. A similar stability is exhibited by the trinuclear species $\text{cis}[(\text{PMe}_2\text{Ph})_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}]_3(\text{NO}_3)_3$ and $\text{cis}[(\text{PMe}_2\text{Ph})_2\text{Pt}\{1\text{-MeCy}(-\text{H})\}]_3(\text{NO}_3)_3$ which are quantitatively formed when $\text{cis}[(\text{PMe}_2\text{Ph})_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})_2(\text{NO}_3)_2]$ reacts with 9-MeAd and 1-MeCy, respectively, in CD_3CN .^{10,13}

The formation of the insertion products **3a,b** and **5a,b** seems therefore related to the presence of the PMePh_2 and PPh_3 ligands in the starting hydroxo complex. However, the relative importance of steric and/or electronic factors of the phosphines on the metal coordination of CH_3CN and the following nucleophilic attack of the deprotonated nucleobase have to be elucidated. We observe that the trinuclear cation **2a** can be isolated from acetonitrile while the formation of its PPh_3 analogue is prevented, also in chlorinated solvents. As previously noticed, **2a** in $\text{DMSO}-d_6$ undergoes a complete and rapid rearrangement with formation of the mononuclear cation **4a** as the major component of the resulting mixture.⁵ On the contrary, in the same solvent, $\text{cis}[(\text{PMe}_2\text{Ph})_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}]_3^{3+}$ maintains almost completely its trinuclear structure.⁸ Similarly, the cytosine complex $\text{cis}[(\text{PMe}_2\text{Ph})_2\text{Pt}\{1\text{-MeCy}(-\text{H})\}]_3^{3+}$ appears stable in DMSO, whereas we were unable to characterize similar species stabilized by PMePh_2 and PPh_3 .²¹

Conclusions

The formation of compounds **3** and **5** here described represents a rare example of a reaction in which a platinum–

- (22) Wagner, G.; Pakhomova, T. B.; Bokack, N. A.; Fraústo da Silva, J. J. R.; Vicente, J.; Pombeiro, A. J. L.; Kukushkin, V. Yu. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1683–1689.
- (23) Trovò, G.; Bandoli, G.; Casellato, U.; Corain, B.; Nicolini, M.; Longato, B. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 4616–4621.
- (24) Schenetti, L.; Bandoli, G.; Dolmella, A.; Trovò, G.; Longato, B. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3169–3176.

nitrogen bond is *formally* added to a nitrile triple bond. The quality of the structural data obtained in the solid phase for these metallacycles does not allow us to discriminate between the azavinylidene complexes $cis\text{-}[L_2PtN=C(Me)\{\text{nucleobase}(-H)\}]^+$ and the imino structures $cis\text{-}[L_2PtNH=C(Me)\{\text{nucleobase}(-2H)\}]^+$, in which the hydrogen on the N(6) (or N(4)) atom of the NH_2 -deprotonated nucleobase is located on the nitrogen of the inserted CH_3CN molecule. This latter structure appears to be only detectable on the solutions of **3a,b** and **5b**. The existence of a possible tautomeric equilibrium between the two forms seems also ruled out on the basis of a detailed analysis of the NMR spectra obtained in various solvents. This possibility, however, cannot be excluded for complex **5a**.

All these metallacycles are stable only in acetonitrile solution. In chlorinated solvents, **3a** loses the inserted molecule of CH_3CN to give the trinuclear species **2a**, whereas **3b**, having the bulkier PPh_3 ligands, forms the mononuclear complex **4b**, stabilized by the chelation of the adenine at

the N(6), N(7) sites. For **2a** and **4b**, the insertion of CH_3CN into the platinum–nucleobase bond is a *reversible* reaction. On the contrary, for the cytosine derivatives **5a** and **5b**, the relatively low stability of the trinuclear species $cis\text{-}[L_2Pt\{1\text{-MeCy}(-H)\}]_3^{3+}$, when L is a $PMePh_2$ and PPh_3 , make the loss of acetonitrile an *irreversible* process.

Acknowledgment. This work was financially supported by the Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica, PRIN 2004. Thanks are due to Consorzio Interuniversitario di Ricerca in Chimica dei Metalli nei Sistemi Biologici for a Grant to D.M. We are in debt with Professor L. Schenetti for the assistance on the $^{15}N, ^1H$ NMR experiments.

Supporting Information Available: Crystallographic data for the structures reported in this Article. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

IC051755F

Mono- and Polynuclear Complexes of the Model Nucleobase 1-Methylcytosine. Synthesis and Characterization of *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt{(1-MeCy(-H))₃(NO₃)₃} and *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeCy(-H)}(1-MeCy)]NO₃

Bruno Longato,^{*,†,‡} Diego Montagner,[‡] and Ennio Zangrando[§]

Istituto di Scienze e Tecnologie Molecolari, CNR, c/o Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Padova, Via Marzolo 1, 35131 Padova, Italy, Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Padova, Via Marzolo 1, 35131 Padova, Italy, and Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Trieste, Via Giorgieri 1, 34127 Trieste, Italy

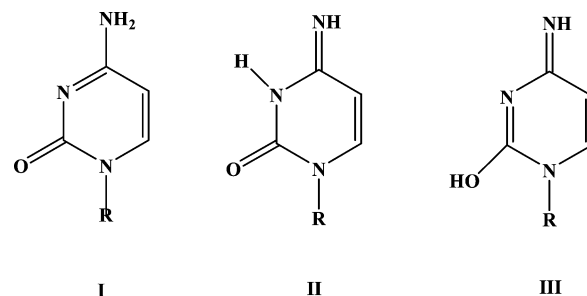
Received May 15, 2006

The hydroxo complex *cis*-[L₂Pt(μ-OH)]₂(NO₃)₂ (L = PMe₂Ph), in various solvents, reacts with 1-methylcytosine (1-MeCy) to give as the final product the cyclic species *cis*-[L₂Pt{1-MeCy(-H), N³N⁴}₃(NO₃)₃] (1) in high or quantitative yield. X-ray analysis of 1 evidences a trinuclear species with the NH₂-deprotonated nucleobases bridging *symmetrically* the metal centers through the N3 and N4 donors. A multinuclear NMR study of the reaction in DMSO-*d*₆ reveals the initial formation of the dinuclear species *cis*-[L₂Pt{1-MeCy(-H), N³N⁴}₂]²⁺ (2), which quantitatively converts into 1 following a first-order kinetic law (at 50 °C, *t*_{1/2} = 5 h). In chlorinated solvents, the deprotonation of the nucleobase affords as the major product (60–70%) the linkage isomer of 1, *cis*-[L₂Pt{1-MeCy(-H)}₃]³⁺ (3), in which three cytosinate ligands bridge *unsymmetrically* three *cis*-L₂Pt²⁺ units. In solution, 3 slowly converts quantitatively into the thermodynamically more stable isomer 1. No polynuclear adducts were obtained with the hydroxo complex stabilized by PPh₃. *cis*-[(PPh₃)₂Pt(μ-OH)]₂(NO₃)₂ reacts with 1-MeCy, in DMSO or CH₂Cl₂, to give the mononuclear species *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeCy(-H)}(1-MeCy)](NO₃) (4) containing one neutral and one NH₂-deprotonated 1-MeCy molecule, coordinated to the same metal center at the N3 and N4 sites, respectively. X-ray analysis and NMR studies show an intramolecular H bond between the N4 amino group and the uncoordinated N3 atom of the two nucleobases.

Introduction

Cytosine, as a neutral molecule, can exist in six tautomeric forms. Structural, spectroscopic, and theoretical studies indicate that tautomer **I** (Chart 1, R = H) is largely the most dominant.¹ Alkylation at N1 reduces the number of possible tautomers to three (**I**–**III** in Chart 1). The basicity of N3 (p*K*_a = 4.6) favors this cytosine atom as the primary site for metal coordination.² However, examples of the rare imino-

Chart 1



oxo tautomer (**II** in Chart 1) of 1-methylcytosine, through N4 coordination to Pt^{IV}³ and Pt^{II},⁴ are also known.

* To whom correspondence should be addressed. E-mail: bruno.longato@unipd.it.

[†] Istituto di Scienze e Tecnologie Molecolari, CNR.

[‡] Università di Padova.

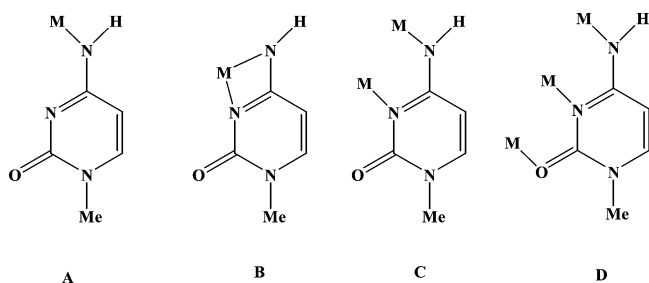
[§] Università di Trieste.

- (1) Taylor, R.; Kennard, O. *J. Mol. Struct.* **1982**, 78, 1. Bandekar, J.; Zundel, G. *Spectrochim. Acta, Part A* **1983**, 39, 343. Scanlan, M. J.; Hillier, I. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3737.
(2) Lippert, B. *Prog. Inorg. Chem.* **1989**, 37, 1.

- (3) Lippert, B.; Schöllhorn, H.; Thewalt, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6616.

- (4) Pichierri, F.; Holthenrich, D.; Zangrando, E.; Lippert, B.; Randaccio, L. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1996**, 1, 439.

Chart 2

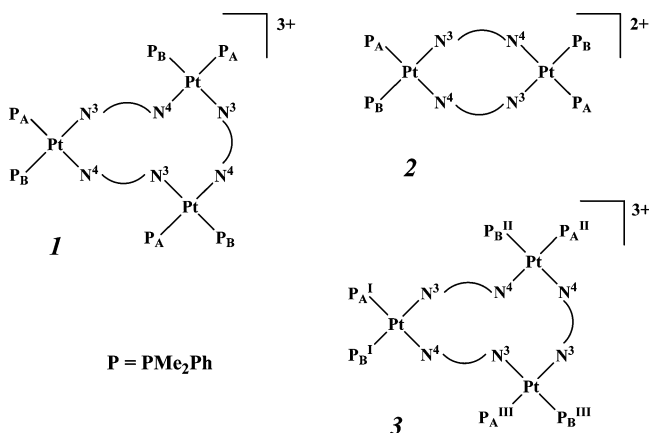


Deprotonation of the exocyclic NH_2 group ($\text{p}K_{\text{a}} = 16.7$)⁵ leads the anion to behave as mono-, bi-, and tridentate ligands, as shown in Chart 2, which summarizes the binding modes of the 1-methylcytosinate ion [1-MeCy(-H)]. The anion has been found to act as a monodentate ligand through N4 (A mode), binding metal centers in high oxidation states such as Pt^{IV} ⁶ and Ru^{III} ⁷ or, more frequently, as a bidentate ligand, coordinating the same metal ion in a chelating fashion (B mode) or bridging two metal centers through N3 and N4 donors (C mode).⁸ Cytosinate anions have been shown to act also as tridentate ligands (D mode) in trinuclear PtPd_2 and PtAg_2 complexes.⁹

We have found that if deprotonation of 1-MeCy is performed through the hydroxo complex $\text{cis}[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})_2]^{2+}$, the cytosinate ion binds two metal centers exclusively through the N3 and N4 atoms (C mode) to form the dinuclear species $\text{cis}[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}\{1\text{-MeCy}(-\text{H}), \text{N}^3\text{N}^4\}]_2^{2+}$, with the nucleobases bridging the metal centers in a *head-to-tail* fashion.¹⁰ This complex, in dimethyl sulfoxide (DMSO) or H_2O at 80 °C, converts into the corresponding trinuclear derivative $\text{cis}[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}\{1\text{-MeCy}(-\text{H}), \text{N}^3\text{N}^4\}]_3^{3+}$, in which the anionic ligands maintain the same *head-to-tail* arrangement.¹¹ Cyclic trimers of Pt^{II} stabilized by phosphines are rare,¹² and this derivative of 1-MeCy appears to be the only one structurally characterized.¹³ Very recently, a Pd analogue, stabilized by N,N,N',N' -tetramethylethylenediamine, has been described by Lippert et al.¹⁴

In this paper, we report a detailed analysis of the interactions of the hydroxo complexes $\text{cis}[\text{L}_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})_2]^{2+}$ ($\text{L} =$

Chart 3



PMe_2Ph and PPh_3), with 1-MeCy showing that the cytosinate anion forms trinuclear adducts when L is PMe_2Ph . The thermodynamically stable product is the cyclic species $\text{cis}[(\text{PMe}_2\text{Ph})_2\text{Pt}\{1\text{-MeCy}(-\text{H}), \text{N}^3\text{N}^4\}]_3^{3+}$ (**1**; Chart 3), characterized by a single-crystal X-ray analysis structurally similar to that of the PMe_3 complex.¹¹ When the condensation reaction is monitored in DMSO, the cyclic intermediate $\text{cis}[(\text{PMe}_2\text{Ph})_2\text{Pt}\{1\text{-MeCy}(-\text{H}), \text{N}^3\text{N}^4\}]_2^{2+}$ (**2**) has been identified and its conversion to **1** investigated. However, when the condensation reaction is performed in chlorinated solvents, the main product is the linkage isomer of **1**, i.e., the cyclic species $\text{cis}[(\text{PMe}_2\text{Ph})_2\text{Pt}\{1\text{-MeCy}(-\text{H})\}]_3^{3+}$ (**3**; Chart 3), where the bridging nucleobases bind the metal centers *unsymmetrically*. A complete characterization of this unprecedented trinuclear species has been obtained by multinuclear NMR analysis and its stability in solution investigated. Moreover, the extension of this study to the hydroxo complex stabilized by PPh_3 shows that similar polynuclear complexes of 1-MeCy are unstable. Instead, the mononuclear bis-adduct $\text{cis}[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}\{1\text{-MeCy}(-\text{H})\}(1\text{-MeCy})]^+$ (**4**) is formed in high yield. This compound, structurally characterized by single-crystal X-ray analysis, represents the first example of a 1-MeCy complex where one neutral and one NH_2 -deprotonated nucleobase are coordinated to the same metal center.

Experimental Section

Instrumentation and Materials. ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, and $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra were recorded at 27 °C on a Bruker AVANCE 300 and/or Bruker 600 MHz, while 2D $^{15}\text{N}-^1\text{H}$ and $^{31}\text{P}-^1\text{H}$ NMR spectra were recorded at 27 °C on a Bruker 400 AMX-WB spectrometer (at 40.56, 75.47, and 161.49 MHz, respectively) and were calibrated against the residual signals of the solvent (for ^1H and ^{13}C NMR) and external H_3PO_4 for ^{31}P NMR. The external references for ^{155}Pt and ^{15}N were Na_2PtCl_4 in D_2O (adjusted to $\delta = -1628$ ppm from Na_2PtCl_6) and CH_3NO_2 , respectively. Inverse-detected spectra were obtained through heteronuclear multiple-quantum or multiple-bond correlation (HMQC or HMBC) experiments, using parameters similar to those previously reported.¹⁵ Deuterated solvents (from Aldrich) were used as received. 1-MeCy,¹⁶

- (5) Lippert, B. *Handbook of Nucleobase Complexes*; Lusty, J. R., Ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, 1990; Vol. 1, p 9.
- (6) Randaccio, L.; Zangrando, E.; Cesàro, A.; Holthenrich, D.; Lippert, B. *J. Mol. Struct.* **1998**, *440*, 221.
- (7) Graves, B. J.; Hodgson, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5608.
- (8) Zangrando, E.; Pichierri, F.; Randaccio, L.; Lippert, B. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *156*, 275.
- (9) (a) Holthenrich, D.; Krumm, M.; Zangrando, E.; Pichierri, F.; Randaccio, L.; Lippert, B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 3275. (b) Holthenrich, D.; Zangrando, E.; Chiarparin, E.; Lippert, B.; Randaccio, L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 4407.
- (10) Trovò, G.; Bandoli, G.; Casellato, U.; Corain, B.; Nicolini, M.; Longato, B. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 4616.
- (11) Schenetti, L.; Bandoli, G.; Dolmella, A.; Trovò, G.; Longato, B. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3169.
- (12) (a) Schweiger, M.; Seidel, S. R.; Arif, A. M.; Stang, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3467. (b) Schweiger, M.; Seidel, S. R.; Arif, A. M.; Stang, P. J. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2556. (c) Longato, B.; Pasquato, L.; Mucci, A.; Schenetti, L.; Zangrando, E. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 7861.
- (13) Randaccio, L.; Zangrando, E. In *Cisplatin—Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*; Lippert, B., Ed.; VHC: Zürich, Switzerland, 1999; pp 405–428.
- (14) Shen, W.-Z.; Gupta, D.; Lippert, B. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8249.

(15) Schenetti, L.; Mucci, A.; Longato, B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 299.

(16) Kistenmacher, T. J.; Rossi, M.; Caradonna, J. P.; Marzilli, L. G. *Adv. Mol. Relax. Interact. Processes* **1979**, *15*, 119.

cis-[(PMe₂Ph)₂Pt(*μ*-OH)]₂(NO₃)₂,¹⁷ and *cis*-[(PPh₃)₂Pt(*μ*-OH)]₂(NO₃)₂¹⁸ were synthesized as previously reported.

Synthetic Work. 1. *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt{1-MeCy(-H)₂N³N⁴}]₃(NO₃)₃ (**1**). A suspension of *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt(*μ*-OH)]₂(NO₃)₂ (201 mg, 0.183 mmol) and 1-MeCy (45.9 mg, 0.366 mmol) in H₂O (5 mL) was stirred at room temperature for ca. 1 h. The resulting colorless solution, stored overnight at 10 °C, separated a white amorphous solid, which was recovered by filtration and dissolved in a mixture of H₂O (0.5 mL) and EtOH (1 mL). Slow evaporation of the solution afforded a crystalline solid, which was recovered by filtration and dried under vacuum. The elemental analysis and ¹H NMR indicate the presence of a molecule of water for each Pt atom. The yield of **1**·3H₂O was 197 mg (55%). Elem anal. Calcd for C₂₁H₂₈N₄O₄P₂Pt·H₂O: C, 37.34; H, 4.48; N, 8.30. Found: C, 37.70; H, 4.42; N, 8.23. A better yield of **1** was obtained when the reaction was carried out in acetonitrile as follows. A suspension of *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt(*μ*-OH)]₂(NO₃)₂ (236 mg, 0.214 mmol) and 1-MeCy (53.6 mg, 0.428 mmol) in CH₃CN (6 mL) was stirred at room temperature. In a few minutes, a colorless solution was obtained and was left to stand overnight at room temperature and then filtered to eliminate trace amounts of Pt. The addition of Et₂O afforded a white solid, which was filtered, washed with Et₂O, and dried under vacuum. Dissolution of the crude product in CH₃CN followed by slow condensation of Et₂O vapors afforded a crystalline solid (216 mg, yield 81%) having the composition **1**·H₂O·CH₃CN. ¹H and ³¹P NMR data are collected in Tables 3 and 4, respectively. {¹H}¹³C NMR (in CDCl₃ at 27 °C): 165.94 (d, ³J_{CP} = 4.5 Hz, C-4), 156.60 (d, ³J_{CP} = 2 Hz, C-2), 143.97 (s, C-6), 133.18–130.17 (complex set of overlapping doublets, PMe₂Ph), 99.35 (s, C-5), 38.90 (s, NCH₃); 15.39 (d, ¹J_{CP} = 42.6 Hz, PMe₂Ph), 14.44 (d, ¹J_{CP} = 43.3 Hz, PMe₂Ph), 13.81 (d, ¹J_{CP} = 41.2 Hz, PMe₂Ph), 15.51 (dd, ¹J_{CP} = 42.5 Hz, ³J_{CP} = 1.7 Hz, PMe₂Ph). The inverse-detected ¹⁹⁵Pt NMR resonance in CDCl₃ showed the expected doublet of doublets pattern at δ -4314 ppm, with ¹J_{PtP} values consistent with those measured in the corresponding ³¹P NMR spectrum. ¹⁵N (inverse-detected) NMR data in CDCl₃ (δ, ppm): -245 N(1); -258 (¹J_{NH} = 75 Hz, ²J_{NP} = 70 Hz) N(4). [The electrospray ionization (ESI) spectrum is depicted in the Supporting Information, Figure S1].

2. *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt{1-MeCy(-H)}]₃³⁺ (**3**). A mixture of *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt(*μ*-OH)]₂(NO₃)₂ (132 mg, 0.12 mmol) and 1-MeCy (30 mg, 0.24 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was stirred at room temperature for ca. 1 h at 0 °C. A small amount of the solid phase was eliminated by filtration, and the addition of Et₂O (30 mL) afforded a white precipitate, which was collected by filtration and dissolved again in CH₂Cl₂. Fractional precipitation with Et₂O afforded two portions of precipitate, which were analyzed by ³¹P NMR, in fresh prepared CDCl₃ solutions. The composition of the first fraction (ca. 80 mg), expressed as a contribution of the integrals of each species (see Table 4), was as follows: complex **3** (58%), complex **1** (32%), unreacted hydroxo complex (2%), and unattributed resonances (8%). The composition of the second fraction (ca. 50 mg) was as follows: **3** (72%), **1** (14%), unreacted hydroxo (12%), and unattributed resonances (2%). This latter sample was used for the ¹⁹⁵Pt (inverse-detected) NMR experiment. (δ, ¹⁹⁵Pt): for Pt^I, -4320 ppm; for Pt^{II}, -4261 ppm.

3. *cis*-[(PPh₃)₂Pt{1-MeCy(-H)}(1-MeCy)]NO₃ (**4**). 1-MeCy (64 mg, 0.51 mmol) was added to a solution of *cis*-[(PPh₃)₂Pt(*μ*-OH)]₂(NO₃)₂ (204 mg, 0.125 mmol) in a mixture of CH₂Cl₂ (4 mL) and CHCl₃ (4 mL), and the suspension was stirred at room

temperature for ca. 15 h. The resulting solid was recovered by filtration, washed twice with CHCl₃/CH₂Cl₂ (1:1), and purified by dissolution in *N,N*-dimethylformamide (DMF) and precipitation with Et₂O. The yield of the dried solid, having the composition **4**·H₂O·DMF, was 158 mg (56%). Elem anal. Calcd for C₄₆H₄₃N₇O₅P₂Pt·H₂O·DMF: C, 52.45; H, 4.67; N, 9.98. Found: C, 52.73; H, 4.53; N, 10.01. ¹H NMR in DMSO-*d*₆ (δ, ppm): 7.89–7.85 (c.m., 4H, *PPh*), 7.64–7.16 (c.m., 11H, *PPh* and H6 of 1-MeCy(-H)), 1-MeCy(-H) resonances: 5.07 (d, ³J_{HP} = 4.7 Hz, 1H, *NH*), 4.98 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H5), 3.11 (s, 3H, NCH₃). 1-MeCy resonances: 10.63 (s, 1H, *NH*), 8.34 (s, 1H, *NH*), 6.66 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H6), 5.25 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁵J_{HP} = 1.6 Hz, 1H, H5), 3.18 (s, 3H, NCH₃). {¹H}³¹P NMR in DMSO-*d*₆: AB multiplet at δ 12.34 (¹J_{PtP} = 3241 Hz) and 0.21 (¹J_{PtP} = 3452 Hz) with ²J_{PP} = 20.1 Hz. ¹⁹⁵Pt (inverse-detected) NMR data in DMSO-*d*₆ (δ, ppm): -4825 ppm.

¹H NMR in DMF-*d*₇ (δ, ppm): 7.789–7.24 (c.m., 31H, *PPh* and H6 of 1-MeCy(-H)). 1-MeCy(-H) resonances: 5.15 (d, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 1H, H5), 5.11 (d, ³J_{HP} = 4.4 Hz, 1H, *NH*), 3.27 (s, 3H, NCH₃). 1-MeCy resonances: 10.94 (s, 1H, *NH*), 8.39 (s, 1H, *NH*), 6.77 (d, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H, H6), 5.49 (dd, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ⁵J_{HP} = 1.7 Hz, 1H, H5), 3.19 (s, 3H, NCH₃). {¹H}³¹P NMR in DMF-*d*₇: AB multiplet at δ 12.74 (¹J_{PtP} = 3192 Hz) and 0.90 (¹J_{PtP} = 3597 Hz) with ²J_{PP} = 20.2 Hz.

4. Kinetic Study of the Conversion of *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt{1-MeCy(-H)₂N³N⁴}]₂(NO₃)₂ (2**) into **1**.** A 5-mm NMR tube was loaded with a solution of *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt(*μ*-OH)]₂(NO₃)₂ (14.2 mg) and 1-MeCy (3.2 mg) in DMSO-*d*₆ (1 mL). The ³¹P NMR spectrum, obtained at 27 °C, was similar to that reported in Figure 3a, where the content of **2** was ca. 90%. The temperature of the sample was then brought to 50 °C, and the ³¹P NMR spectra (1500 scans) were obtained at intervals of 2–5 h. The relative molar concentrations of **1** and **2** were measured from the integrals of the pertinent species. A linear dependence of ln([**1**]/[**2**]) vs time was obtained (see the Supporting Information, Figure S2), and the calculated value of *t*_{1/2} was ca. 5 h.

X-ray Structure Determinations. Diffraction data for compound **1** were collected on a Nonius DIP-1030H system equipped with Mo Kα radiation [λ = 0.710 73 Å; T = 293(2) K] and those of **4** at the RX diffraction beamline [λ = 1.000 00 Å; T = 100(2) K] of Elettra synchrotron (Trieste, Italy). Cell refinement, indexing, and scaling of the data sets were carried out using Denzo and Scalepack.¹⁹ Both of the structures were solved by direct method and subsequent Fourier analyses and refined by the full-matrix least-squares methods based on F² with all observed reflections.²⁰ The ΔF maps evidenced some residuals interpreted as a water O and an acetonitrile molecule in **1**, while the crystal of **4** contained a water and a DMF molecule per complex unit. The program VOID (Platon package) evidenced in **1** a residual potential solvent volume that accounts for the 14.2% of the unit cell. H atoms were located at geometrical positions; those of cytosine exocyclic amino groups and of water of **4** were derived from the Fourier map. H atoms of the disordered solvent species of **1** were not included. All of the calculations were performed using the WinGX System, version 1.70.05.²¹ Crystallographic data are collected in Table 1.

(17) Longato, B.; Pasquato, L.; Mucci, A.; Schenetti, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 128.

(18) Longato, B.; Montagner, D.; Bandoli, G.; Zangrando, E. *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 1805.

(19) Otwinowski, Z.; Minor, W. Processing of X-ray Diffraction Data Collected in Oscillation Mode. *Methods in Enzymology, Volume 276: Macromolecular Crystallography*; Carter, C. W., Jr., Sweet, R. M., Eds.; Academic Press: New York, 1997; Part A, pp 307–326.

(20) SHELX97, *Programs for Crystal Structure Analysis*, release 97-2; University of Göttingen: Göttingen, Germany, 1998.

(21) Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, 32, 837.

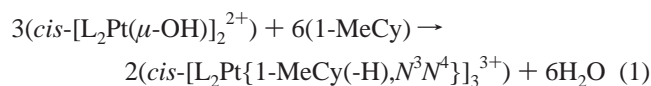
Table 1. Crystallographic Data and Details of Structure Refinements for Compounds **1** and **4**

	1 ·H ₂ O·CH ₃ CN	4 ·H ₂ O·DMF
formula	C ₆₅ H ₈₉ N ₁₃ O ₁₃ P ₆ Pt ₃	C ₄₉ H ₅₂ N ₈ O ₇ P ₂ Pt
<i>M_r</i>	2031.58	1122.02
cryst syst	triclinic	monoclinic
space group	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	14.969(4)	13.190(3)
<i>b</i> (Å)	15.766(4)	38.648(5)
<i>c</i> (Å)	21.517(5)	9.754(3)
α (deg)	74.31(3)	
β (deg)	74.71(2)	110.30(2)
γ (deg)	62.19(2)	
<i>V</i> (Å ³)	4267.4(19)	4663.5(19)
<i>Z</i>	2	4
<i>D</i> _{calcd} (g cm ⁻³)	1.581	1.598
Mo K α (mm ⁻¹)	5.078	4.712
<i>F</i> (000)	1996	2264
θ _{max} (deg)	28.41	31.72
reflns collected	26 464	22 826
unique reflns	17 974	5073
<i>R</i> _{int}	0.0589	0.0313
obsd <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)	9314	4744
no. of param	887	619
GOF (<i>F</i> ²)	0.870	1.070
<i>R</i> 1 [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] ^a	0.0566	0.0288
w <i>R</i> 2 ^a	0.1256	0.0773
residuals (e Å ⁻³)	1.666, -2.387	0.562, -0.894

$$^a R1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|; wR2 = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2]^{1/2}.$$

Results and Discussion

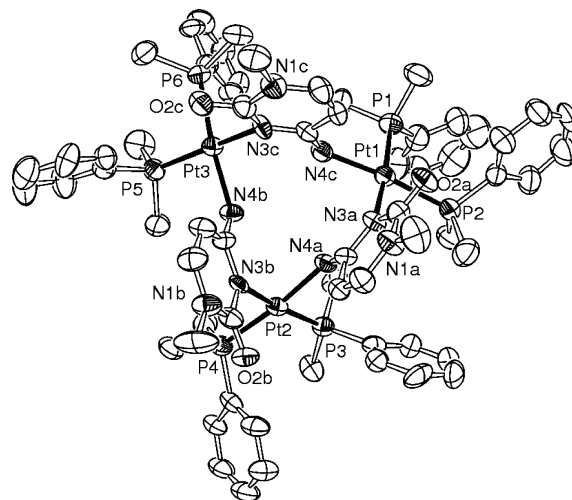
Synthesis and Characterization of *cis*-[L₂Pt{1-MeCy(-H),N³N⁴}]₃(NO₃)₃ (L = PMe₂Ph, **1).** The hydroxo complex *cis*-[L₂Pt(μ -OH)]₂(NO₃)₂ (L = PMe₂Ph) reacts with 1-MeCy, in a variety of solvents, to give the trinuclear species *cis*-[L₂Pt{1-MeCy(-H),N³N⁴}]₃(NO₃)₃ (**1**), according to reaction 1. In CH₃CN at room temperature, the reaction is



complete in 2–3 h, with 95% yield of **1** (by NMR). In H₂O, DMSO, or chlorinated solvents, a longer reaction time is required (several hours or days), and the yield is virtually quantitative.

Crystals separated from CH₃CN have the composition **1**·H₂O·CH₃CN. The X-ray structure analysis evidences the formation of a trinuclear cyclic species of pseudo 3-fold symmetry, having (PMe₂Ph)₂Pt units symmetrically bridged by the cytosinate ligands through the N3 and N4 atoms, thus forming a 12-membered ring as shown in Figure 1. The formation of the cyclic cation is attained, for each nucleobase, through an anti orientation of the metal at N4 with respect to that bound to N3.

Each Pt atom completes the distorted square-planar coordination geometry through two phosphine ligands. The Pt–N3 bond distances [2.093(8), 2.108(7), and 2.138(7) Å] appear to be slightly longer with respect to the Pt–N4 ones [2.084(7), 2.075(8), and 2.100(7) Å], while the Pt–P bond distances fall in the usual range for Pt complexes and vary from 2.254(3) to 2.281(3) Å (Table 2). The metals outline a triangle with slightly different edges, with the intermetallic Pt1⋯Pt3 and Pt2⋯Pt3 distances being comparable within

**Figure 1.** ORTEP drawing (ellipsoid at the 40% probability level) of the cation of **1**. C atoms are not labeled for the sake of clarity.**Table 2.** Selected Coordination Bond Distances (Å) and Angles (deg) for **1**

Pt1–P1	2.254(3)	Pt2–N3b	2.108(7)
Pt1–P2	2.281(3)	Pt2–N4a	2.075(8)
Pt1–N3a	2.093(8)	Pt3–P5	2.265(3)
Pt1–N4c	2.084(7)	Pt3–P6	2.266(3)
Pt2–P3	2.267(2)	Pt3–N3c	2.138(7)
Pt2–P4	2.259(3)	Pt3–N4b	2.100(7)
N3a–Pt1–P1	173.1(2)	N3b–Pt2–P3	172.6(2)
N4c–Pt1–P2	174.3(3)	N3c–Pt3–P5	169.3(2)
N4a–Pt2–P4	173.2(2)	N4b–Pt3–P6	172.8(2)

their estimated standard deviations [5.308(1) and 5.287(1) Å, respectively], while Pt1⋯Pt2 appears to be slightly shorter, at 5.174(2) Å. The whole complex presents structural features very similar to those of the *cis*-[(PMe₃)₂Pt{1-MeCy(-H),N³N⁴}]₃³⁺ analogue¹¹ and of [(tmeda)Pd{1-MeCy(-H),N³N⁴}]₃³⁺ (tmeda = *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine),¹⁴ where the mean intermetallic distances are 5.325 and 5.170 Å, respectively.

The pyrimidine rings lie on the same side of the plane defined by the metals, making dihedral angles with the Pt₃ plane of 79.2(1)° (ring a), 66.3(2)° (ring b), and 54.9(1)° (ring c). Conversely, the N₂P₂ mean coordination planes of Pt1, Pt2, and Pt3 are inclined by 51.5(1), 46.5(1), and 38.2(1)°, respectively, with respect to the metal plane, and the cation can be regarded as a double-pinned cone (Figure 2). The crystal packing evidences a nitrate anion inside the area delimited by the coordination metal planes on the side of the P atoms, with an O pointing toward the center of the complex, interacting with the exocyclic N4 nucleobase atoms. The N4–ONO₂ distances are 3.17, 2.96, and 2.99 Å, with H atoms (at calculated geometrical positions) of N4 pointing toward this O. Thus, these complexes act as anion receptors, and a similar interaction has been detected for the perchlorate anion in the crystal structures of *cis*-[(PMe₃)₂Pt{1-MeCy(-H),N³N⁴}]₃³⁺ and of [(tmeda)Pd{1-MeCy(-H),N³N⁴}]₃³⁺, where the measured N4–OCIO₃ mean distances are 3.14 and 3.08 Å, respectively. This feature was also observed in the two crystallographically independent cations of *cis*-[(PMePh)₂Pt{9-MeAd(-H),N¹N⁶}]₃³⁺, where a nitrate was found to approach each trinuclear complex.^{12c}

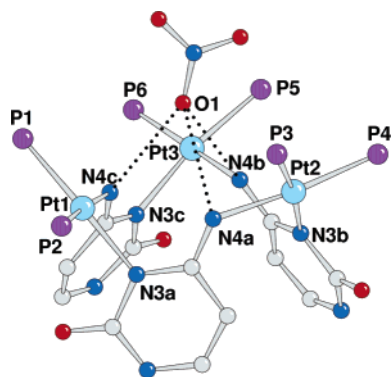


Figure 2. View of the nitrate anion interacting with N4–H atoms of the cation **1** (methyl and phenyl groups at P are not shown for clarity).

The trinuclear structure of **1** is maintained in solution, as indicated by mass spectrometry and multinuclear NMR analyses (^1H , ^{13}C , ^{31}P , and ^{15}N). The ESI spectrum in CH_3CN (shown in Figure S1 of the Supporting Information) exhibits a pattern with the corrected isotopic distribution, at m/z value of 1909, attributable to the monocation $\{[(\text{PMe}_2\text{Ph})_2\text{Pt}\{1\text{-MeCy}(-\text{H})\}]_3(\text{NO}_3)_2\}^+$. ^1H and $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR data in various solvents, collected in Tables 3 and 4, respectively, show the presence of a single species, indicating a high stability of the trinuclear cation. In the ^{31}P NMR spectra, the two chemically inequivalent phosphines display an AB pattern with distinct $^1J_{\text{PPt}}$ values, which change only to a minor extent with the solvent.

In the proton spectra (Table 3), the cytosine ligands exhibit a doublet of doublets pattern for H5, resulting in a coupling with H6 ($^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz) and with one of the ^{31}P nuclei ($^5J_{\text{HP}} = 1.0\text{--}1.6$ Hz). 2D $^{31}\text{P}\text{--}^1\text{H}$ NMR experiments in CDCl_3 indicate that H5 correlates with the resonance at $\delta -21.11$ ppm, attributable to the phosphine (P_B) in the trans position to the cytosine N3 atom. This attribution stems on the assumption that the magnetic interaction $^1\text{H}\text{--}^{31}\text{P}$ through five bonds is favored via the N3 atom rather than the N4 atom. Consequently, the exocyclic N having a shorter distance ($\text{Pt}\text{--}\text{N4} = 2.086$ Å, average) is trans to the phosphine that experiences the lower coupling with the metal (P_A , $\delta -17.83$ ppm, $^1J_{\text{PPt}} = 3221$ Hz).

As expected on the basis of the X-ray structure, the two methyl groups on the same phosphine exhibit distinct ^1H and ^{13}C NMR resonances (see the Experimental Section) because the coordination planes of the Pt atoms lack any symmetry. The 2D $^{31}\text{P}\text{--}^1\text{H}$ NMR spectrum, obtained in CDCl_3 , allows the assignment of each PMe signal to a specific P atom, showing that the methyl groups on the same P experience chemical shift differences up to 0.43 ppm. Moreover, the magnetic anisotropy due to the presence of phenyl rings causes a marked deshielding of a methyl group in a phosphine and an opposite effect in the other one.

From Table 3, it is clear that some resonances of the nucleobases exhibit a remarkable solvent effect, in particular for the N4–H proton, observed at $\delta 6.82$ ppm in CDCl_3 and at $\delta 5.50$ ppm in CD_3CN . This is likely related to H bond interactions between the N4–H protons and the counterions, as shown in the solid state of **1** and as recently reported for

the structurally similar Pd^{II} complex.¹⁴ We observe, in fact, that the addition of chloride (as $[\text{AsPh}_4]\text{Cl}$) to solutions of **1** determines an immediate shift, in opposite directions, of the ^{31}P NMR resonances concomitant with the disappearance of the N4–H signal (shifted on the phenyl region of PMe_2Ph and $[\text{AsPh}_4]^+$) and only minor shifts (ca. 0.02 ppm) for H5 and H6 and for methyl resonances of the phosphino ligands. As an example, a solution of ca. 10^{-2} M of **1** in $\text{DMSO-}d_6$ containing Cl^- (molar ratio $\text{Cl}^-/\mathbf{1} = 2$), the observed chemical shift differences were -0.34 and $+0.83$ ppm for the ^{31}P NMR resonances at $\delta -16.54$ and -19.44 ppm, respectively. The fact that the values of $^1J_{\text{PPt}}$ change only a few hertz upon the addition of Cl^- seems to exclude the coordination of the chloride at the metal center.

Characterization of the Head-to-Tail Dimer 2. Previous studies showed that the reaction of $\text{cis-}[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})]_2(\text{NO}_3)_2$ with 1-MeCy, in water or DMSO, affords the dinuclear complex $\text{cis-}[(\text{PMe}_3)_2\text{Pt}\{1\text{-MeCy}(-\text{H})\text{N}^3, \text{N}^4\}]_2(\text{NO}_3)_2$, in which the cytosinate ligands bridge the metal centers through the N3 and N4 atoms in a *head-to-tail* fashion.¹⁰ This species, in H_2O or DMSO, at 80°C in several hours, converts into the corresponding trinuclear derivative, structurally analogous to **1**.¹¹ A similar dimer, **2**, is an intermediate in the formation of **1**. The ^{31}P NMR spectrum of a freshly prepared solution of $\text{cis-}[(\text{PMe}_2\text{Ph})_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})]_2(\text{NO}_3)_2$ and 1-MeCy in $\text{DMSO-}d_6$ is shown in Figure 3a. The AB multiplet of **2**, whose data are collected in Table 4, with a relative intensity of ca. 90%, is quantitatively replaced by the resonances of **1** in several days at ambient temperature (Figure 3b,c). A kinetic study of this transformation, carried out at ca. 50°C , indicates a first-order kinetic law, with $t_{1/2}$ ca. 5 h. In addition, parts a and b of Figure 3 show the presence of weak resonances [at $\delta -16.8$ (d) and -17.8 ppm (d, $^2J_{\text{PP}} = 22.2$ Hz) and $\delta -18.1$ (d) and -20.3 ppm (d, $^2J_{\text{PP}} = 24.3$ Hz) and apparent singlets at $\delta -23.7$ and -24.16 ppm], whose relative intensities undergo only small changes during the conversion of **2** into **1**. Because these signals disappear when the conversion of **2** is complete (Figure 3c), they are attributable to minor species in equilibrium with the kinetic product **2**.

Attempts to obtain a pure sample of **2** were unsuccessful. The use of CH_3CN as a solvent led a mixture of 1-MeCy and $\text{cis-}[(\text{PMe}_2\text{Ph})_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})]_2(\text{NO}_3)_2$ (molar ratio 2:1) to dissolve in ca. 2 h at ambient conditions. The ^{31}P NMR spectrum of the resulting solution showed the presence of **1** in a yield of 95%. The remaining resonances were those of an AB multiplet at $\delta -18.09$ and -19.5 ppm ($^2J_{\text{PP}} = 27.3$ Hz), due to a yet unknown species, not observed after crystallization of the isolated crude product. Similarly, the ^{31}P NMR spectrum of the mixture obtained a few hours after mixing the reagents in D_2O indicated that complex **1** was the major component. In addition to the signals of **1** (Table 4), a very complex set of resonances in the range $\delta -18$ to -24 ppm and an AB multiplet at $\delta -25.27$ and -23.28 ppm ($^2J_{\text{PP}} = 25.6$ Hz), tentatively attributed to the intermediate **2**, were detectable. In a few hours at ambient conditions, only the resonances of **1** were seen, as a result of the relatively fast conversion of **2**, and of others species in

Table 3. ^1H NMR Data (δ in ppm; J in Hz) for Complexes **1–3** in Various Solvents at 27 °C

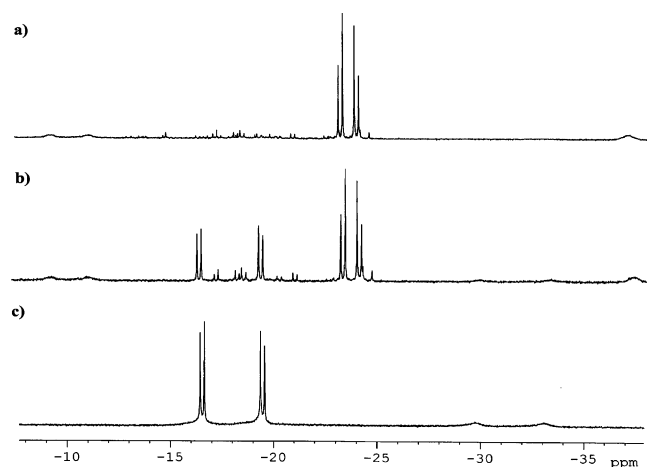
compd	solvent	H6 ($^3J_{\text{HH}}$)	H5 ($^3J_{\text{HH}}$); [$^5J_{\text{HP}}$]	N4–H	NCH ₃	PMe ($^2J_{\text{HP}}$)
1	DMSO- d_6	<i>a</i>	6.35 dd (7.1); [1.0]	6.63 br s	3.22 s	1.87 d (11.5); 1.43 d (11.4); 1.35 d (11.4); 1.16 d (10.8)
1	CD ₃ CN	7.13 d (7.5)	6.93 d (7.5); [1.5]	5.50 br s	2.56 s	1.81 d (11.6); 1.36 d (11.4); 1.36 d (11.4); 1.11 d (10.8)
1	CDCl ₃	7.30 d (7.4)	6.45 dd (7.46); [1.6]	6.82 br s	3.42 s	1.836 d (8.8) and 1.408 d (12.6) (correlate with P _B); 1.449 d (12.1) and 1.18 d (10.5) (correlate with P _A)
2	DMSO- d_6	7.20 d (7.3)	ca. 5.90 d (7.2)	7.03 br s	3.12 s	2.003 d (10.5); 1.819 d (11.4); 1.518 d (10.5); 1.426 d (11.4)
3	CDCl ₃	7.57 ^b	6.87 dd (ca 7); [1.7]	6.84 br s	3.32	1.868 d (11.2); ca. 1.4 (correlate with P _B ^I); 1.680 d (11.2); 1.314 d (10.8) (correlate with P _A ^I)
		7.20 d (7.6)	6.79 ^b	ca. 7.5	3.36	1.243 d (11.2); 0.977d (11.2) (correlate with P _A ^{II}); 1.235 d (11.2); ca. 1.18 d (correlate with P _B ^{II})
		7.6 ^b	6.89 dd (7.4); [1.4]	6.66 br s	3.29	1.768 d (10.4); 1.616 d (10.4); 1.599 d (10.8); 1.565 d (10.0) (correlate with P _A ^{III} and P _B ^{III})
3	DMSO- d_6	<i>a</i>	6.49 dd (6.49); [1.6]	6.60	3.16	1.885 d (11.4); 1.834 d (11.4); 1.640 d (11.2); 1.606 d (10.8); 1.549 d (11.4); 1.517 d (10.2)
		<i>a</i>	6.47 dd (8.0); [1.7]	6.33	3.13	1.389 d (10.8); 1.177 d (10.8); 1.126 d (11.4); 1.097 d (11.2); 1.050 d (11.4); 0.772 d (11.4)
		<i>a</i>	6.53 dd (7.80); [1.5]	<i>a</i>	ca. 3.4	

^a Not attributed. ^b Values determined through COSY experiments.

Table 4. ^{31}P NMR Data (δ , in ppm; J in Hz; $^1J_{\text{PP}}$ in Parentheses) for Complexes **1–3** in Various Solvents at 27 °C

complex (solvent)	$\delta(\text{P}_A)$	$\delta(\text{P}_B)$	$^2J_{\text{PP}}$
1 (DMSO- d_6)	−16.54 (3226)	−19.44 (3327)	24.8
1 (CD ₃ CN)	−17.48 (3222)	−20.46 (3336)	24.6
1 (D ₂ O)	−16.64 (3219)	−20.43 (3349)	24.7
1 (CDCl ₃)	−17.83 (3221)	−21.11 (3334)	24.7
2 (DMSO- d_6)	−22.80 (3360)	−23.56 (3127)	25.5
3 (CDCl ₃)	−16.70 (3230) I ^a	−20.70 (3291)	24.8
	−19.79 (3164) II	−20.05 (3164)	25.8
	−23.40 (3388) III	−25.70 (3370)	23.3
3 (DMSO- d_6)	−14.7 (3230) I ^a	−18.62 (3291)	25.3
	−18.51 (3171) II	−18.51 (3171)	25.8
	−22.70 (3413) III	−24.13 (3396)	23.3

^a I–III refer to P_A and P_B in Chart 3.

**Figure 3.** $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra (central part) of *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt(μ -OH)₂(NO₃)₂] and 1-MeCy (1:2 molar ratio) in DMSO- d_6 at 27 °C: (a) fresh solution; (b) after 45 h; (c) after 3 weeks at room temperature.

equilibrium, into the thermodynamically more stable trinuclear complex.

Although we were unable to obtain a suitable crystal of **2** for X-ray analysis, the comparison of the ^{31}P and ^{195}Pt NMR data with those of **1**, and with those found for the PMe₃ analogues,¹¹ strongly supports for **2** a dinuclear nature. As a matter of fact, the chemical shift difference of the ^{195}Pt NMR resonances in **1** (δ −4314 ppm) and **2** (δ −4139 ppm) is very similar to that found in the related PMe₃ analogues ($\Delta\delta$ 156 ppm).

Characterization of the Linkage Isomer of 1, 3. When the condensation reaction between *cis*-[(PMe₂Ph)₂Pt(μ -OH)₂(NO₃)₂] and 1-MeCy is carried out in chlorinated solvents, the main reaction product is the cyclic trinuclear complex **3**, the linkage isomer of **1** depicted in Chart 3. The structure of **3** has been elucidated through a detailed multinuclear NMR study, carried out in CDCl₃ and DMSO- d_6 . The pertinent ^1H and ^{31}P NMR data are collected in Tables 3 and 4, respectively. At 600 MHz, the cytosinate ligands exhibit three sets of signals, in agreement with the presence of a different chemical environment for each nucleobase. Moreover, the methyl groups of each PMe₂Ph ligand show distinct resonances, giving a total of 12 doublets. As observed for complex **1**, the H5 resonances are characterized by doublets of doublets, while the N4–H protons show broad singlets in the range δ 6.6–7.5 ppm. Only one of the H6 resonances (doublet at δ 7.20 ppm, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz) was directly detectable in the 1D ^1H NMR spectrum. The remaining H6 resonances were obtained through COSY experiments. The attribution of the N4–H signals has been obtained on the basis of ^{15}N – ^1H HMBC experiments (see the Supporting Information, Figure S3 and S4). Two N4–H protons (at δ 6.84 and 6.66 ppm, in CDCl₃) have chemical shifts very similar to that found for **1**, while the third (at ca. 7.5 ppm, overlapped by the phenyl resonances) appears to be particularly deshielded.

In the corresponding ^{31}P NMR spectrum, the phosphine ligands show three AB multiplets, labeled as A^IB^I, A^{II}B^{II}, and A^{III}B^{III} (see Table 4), having the same relative intensities. 2D ^{31}P – ^1H NMR heterocorrelated experiments indicate that *each* ^{31}P nucleus of the A^{III}B^{III} multiplet correlates with a H5 proton, as shown in Figure 4 for the spectrum obtained in CDCl₃. In particular, the ^{31}P NMR resonances at δ −23.40 and −25.70 ppm correlate with the protons δ 6.79 and 6.87 ppm, respectively, indicating the presence of two nucleobases bonded at the same metal center, *both* coordinated at the N3 site. The remaining H5 proton shows correlation with the resonance at δ −20.70 ppm (P_B^I). The same results were obtained in DMSO- d_6 . The two ligands labeled P_A^{II}P_B^{II} (Chart 3), having chemical shifts only slightly different in chlorinated solvents (Table 4) or coincident (in DMSO- d_6 , at 121

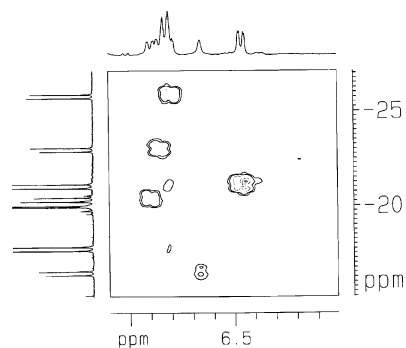


Figure 4. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}-^1\text{H}$ HMBC spectra (low field) of **3** in CDCl_3 .

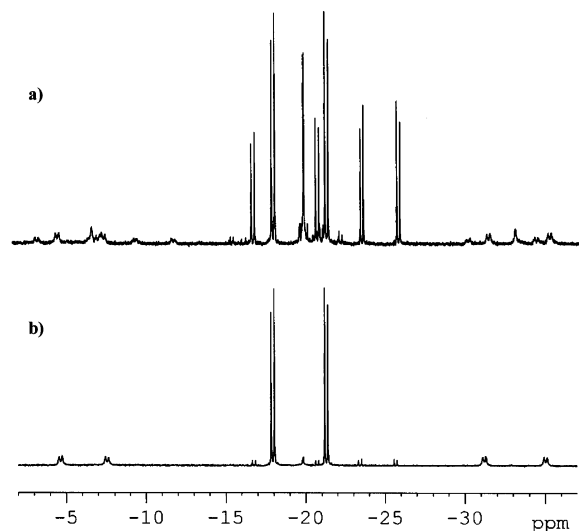


Figure 5. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra of a solution of $[(\text{PMe}_2\text{Ph})_2\text{Pt}(\mu\text{-OH})_2(\text{NO}_3)_2]$ and 1-MeCy (1:2) in CDCl_3 at room temperature: (a) after 50 min; (b) after 24 h.

MHz), exhibit the lowest values of $^1J_{\text{PPt}}$ (3164 Hz in CDCl_3), as expected for phosphines in the trans position to N4-coordinated nucleobases.

In chlorinated solvents, complex **3** slowly isomerizes to **1**. Figure 5a shows the ^{31}P NMR spectrum of the mixture obtained 50 min after mixing the reagents in CDCl_3 . The spectrum of the same solution, obtained after 24 h at ambient conditions (Figure 5b), shows that the isomerization of **3** is almost complete. Conversely, if the reaction is carried out on a larger scale (see the Experimental Section) in CH_2Cl_2 , followed by the precipitation of the product with the addition of Et_2O , the ^{31}P NMR spectrum of the resulting solid, dissolved in CDCl_3 , shows that the rate of conversion of **3** into **1** appears to be much decreased. The removal of water formed from the condensation reaction (eq 1) determines a sharp increase on the stability of **3**, whose initial concentration decreased only 15% after 8 days at room temperature. Because the isomerization of **3** requires dissociation of two Pt–N bonds (one Pt–N3 and one Pt–N4 bond), it is possible that in anhydrous solvents such a reaction is prevented. Moreover, a different pathway for the transformation of **3** into the stable isomer **1** is found in DMSO. In fact, when the isolated solid containing a mixture of **3** (65%) and **1** (35%) is dissolved in $\text{DMSO}-d_6$, we observe the progressive

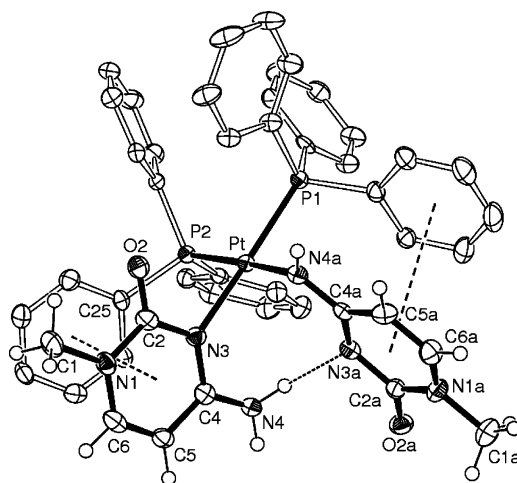


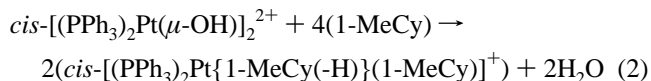
Figure 6. ORTEP drawing (ellipsoid at the 50% probability level) of the complex cation of **4** showing the intramolecular H bond and π - π ring interactions.

Table 5. Selected Coordination Bond Distances (Å) and Angles (deg) for **4**

Pt–N3	2.100(3)	Pt–P1	2.2717(10)
Pt–N4a	2.061(4)	Pt–P2	2.2730(14)
N3–Pt–N4a	87.51(13)	N4a–Pt–P1	84.95(9)
N3–Pt–P1	169.97(10)	N4a–Pt–P2	176.48(9)
N3–Pt–P2	89.16(10)	P1–Pt–P2	98.22(4)

appearance of the dinuclear species **2** (not observed in chlorinated solvents), followed by its slow conversion into **1**.

Characterization of the Bis-adduct 4. Unlike the PMe_3 and PMe_2Ph analogues, the hydroxo complex containing PPh_3 reacts with 1-MeCy, in DMSO and chlorinated solvents, according to eq 2. The elemental analysis and X-ray structure



determination of the isolated solid, after crystallization from DMF, is consistent with the formula $\text{cis}-[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}\{1\text{-MeCy}(\text{-H})\}(1\text{-MeCy})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{DMF}$ (**4**· H_2O ·DMF). The RX diffraction analysis, performed on a crystal of small dimensions, evidences that compound **4** is comprised of cationic complexes, NO_3^- anions, lattice water, and DMF molecules. The Pt metal exhibits the expected square-planar geometry, with a cytosine base coordinated through the endocyclic nitrogen N3 and the other through the deprotonated exocyclic amino group N4a, as shown in Figure 6 and Table 5. To the best of our knowledge, this is the first example of a structurally characterized Pt complex with N3 and N4 coordinated nucleobases in the cis position.²² The Pt–N3 bond length of 2.100(3) Å appears to be significantly longer than the Pt–N4a one [2.061(4) Å], confirming the trend also found in the trinuclear complex **1** and in the neutral complexes $\text{trans}-[\text{PtX}_2(1\text{-MeCy}, \text{N}^3)(1\text{-MeCy}, \text{N}^4)]$ (X = Cl, I) recently described. The N3 and N4a coordinated bases form dihedral angles of 87.66(7) and 76.35(7)°, respectively,

(22) Miguel, P. J. S.; Lax, P.; Willermann, M.; Lippert, B. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 4552.

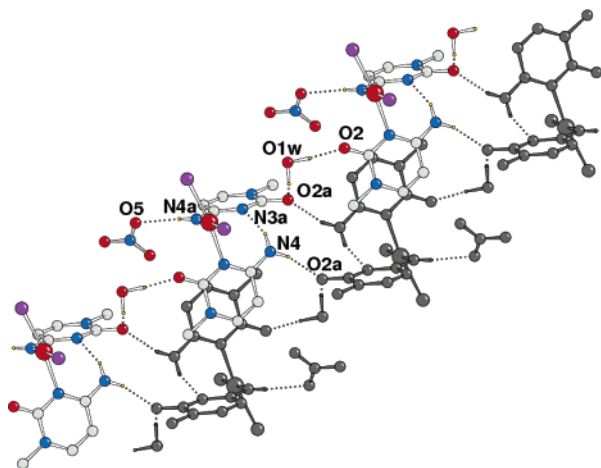


Figure 7. Crystal packing with an indication of H bonds (dotted lines) occurring along and between two arrays of complexes **4** (phosphine phenyl rings are not depicted for clarity).

with the mean coordination plane N_2P_2 , with the larger tilting of the second (from the ideal perpendicular position) likely being assumed in order to favor the intramolecular H bond (see below).

As is evident from Figure 6, both of the bases are involved in π - π interaction with an adjacent PPh_3 phenyl ring, with the distances between the ring centroids being 3.347(3) and 3.653(3) Å for the N3 and N4a coordinated bases, respectively. Moreover, the complex appears to be stabilized by an intramolecular H bond occurring between the N4 amino group and the uncoordinated nitrogen N3a [$N\cdots N$ distance 2.843(6) Å, $N-H\cdots N$ 147(4)°].

The crystal packing (Figure 7) shows complexes running along the a axis and bound by the lattice water molecules that join carbonyl groups of two consecutive complexes. The complexes of adjacent arrays are connected through H bonds occurring via $N4-H\cdots O2a$ and through π - π interactions involving symmetry-related N3 coordinated bases, with the distance between the ring centroids being 3.619(3) Å. Finally, N4a acts as a H donor toward the nitrate oxygen O5. The DMF molecules are far apart and do not interact with the metal complexes.

Compound **4**, virtually insoluble in chlorinated solvents, has been characterized in $DMSO-d_6$ and $DMF-d_7$. The 1H NMR spectrum shows two sets of resonances for the nucleobases: the H5 proton of the N3 platinated molecule (attributed through the COSY experiment; see the Supporting Information, Figure S5) exhibits a long-range 1H - ^{31}P coupling ($^5J_{HP} = 1.6$ Hz) (not observed when the nucleobase is N4-coordinated), while the exocyclic amino protons appear as broad singlets at δ 8.34 and 10.63 ppm. Their attribution stems on the ^{15}N - 1H HMBC spectrum, shown in Figure 8, where these signals show a correlation with the same ^{15}N nucleus (at δ -261 ppm, $^1J_{NH} = ca. 80$ Hz). The imino proton of 1-MeCy(-H), at δ 5.07 ppm, exhibits coupling with one of the ^{31}P nuclei ($^3J_{HP} = 4.7$ Hz) and correlates with the ^{15}N NMR resonance at δ -275 ppm ($^1J_{NH}$ and $^2J_{NP} = ca. 85$ and 90 Hz, respectively). In the ^{31}P NMR spectrum, the two phosphines exhibit two well-separated doublets at δ 12.34 and 0.21 ppm, the first of which shows a correlation

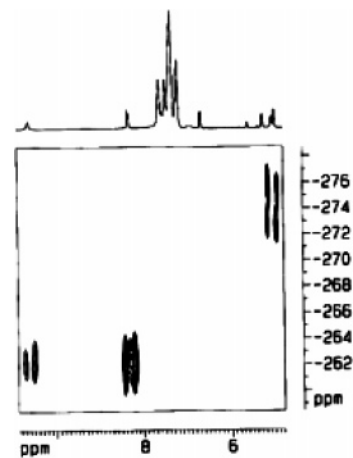


Figure 8. ^{15}N - 1H HMBC spectra (low field) of **4** in $DMSO-d_6$.

with the N4-H proton at δ 5.07 ppm, indicating a trans configuration of this phosphine with the N4-platinated nucleobase. As is observed in **1**, this ligand is at a lower field and experiences the lower J_{PPT} value.

One of the exocyclic NH_2 protons appears particularly deshielded (δ 10.94 ppm, in $DMF-d_7$) when compared with the values found for N3-bonded 1-MeCy ligands in the bis-adducts cis - $[L_2Pt(1-MeCy)_2]^{2+}$ ($L = PMe_2Ph$, δ 7.85 and 8.84 ppm)¹⁵ and related complexes.²² This result is in line with the presence of a strong intramolecular H bond as observed in the solid state.

No stable polynuclear complexes can be obtained with a lower nucleobase/Pt ratio. Complex **4**, in fact, is the main component of the reaction mixture even if the molar ratio is that of eq 1. This is likely due to the higher steric hindrance of the PPh_3 ligands, which prevent the 1-MeCy(-H) anion from behaving as bridging (or chelating ligand), leaving the fourth position around the metal ion available for coordination of a neutral molecule of the nucleobase.

Conclusions

The results here described lead to the conclusion that the deprotonation of the model nucleobase 1-MeCy promoted by the hydroxo ligands in cis - $[L_2Pt(\mu-OH)]_2(NO_3)_2$ generates cytosinate ions that behave as mono- or bidentate ligands toward the metal center, depending on the ancillary ligands L . The more basic phosphines (PMe_3 and PMe_2Ph) form adducts in which the nucleobase acts as a bidentate ligand, bridging the metals through the N3 and N4 atoms. The resulting products are the relatively stable ($L = PMe_3$) or scarcely stable ($L = PMe_2Ph$) *head-to-tail* dinuclear intermediates cis - $[L_2Pt\{1-MeCy(-H), N^3N^4\}]_2^{2+}$ that undergo rearrangement to the stable trinuclear cyclic analogues cis - $[L_2Pt\{1-MeCy(-H), N^3N^4\}]_3^{3+}$.

A linkage isomer of these trinuclear cycles has been characterized when the condensation reaction between the hydroxo complex stabilized by PMe_2Ph and the nucleobase is carried out in chlorinated solvents. In this case, the fast self-assembly of the $\{cis-L_2Pt^{2+}\}$ units with the cytosinate ions leads exclusively to *trinuclear* cyclic adducts, with the kinetically favored formation of the *unsymmetrical* isomer **3**. The subsequent quantitative conversion of **3** into the

Complexes of the Model Nucleobase 1-Methylcytosine

thermodynamically stable isomer **1** is a clear indication of the more favorable arrangement of the ligands when the nucleobases bridge the metals *symmetrically*.

In contrast, the presence of the sterically demanding PPh₃ ligands in *cis*-[L₂Pt(μ -OH)]₂(NO₃)₂ favors a monodentate behavior of the cytosinate ion, which binds the metal at the N4 site. The concomitant coordination of a second molecule of cytosine stabilizes the mononuclear adduct *cis*-[(PPh₃)₂-Pt{1-MeCy(-H)}(1-MeCy)]⁺ through a strong intramolecular H bond.

Acknowledgment. This work was financially supported by the Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica (PRIN 2004). We are indebted to Dr. E. Marotta for mass spectra.

Supporting Information Available: X-ray crystallographic data in CIF format, ESI and COSY spectra, and kinetic study of the conversion of **2** into **1**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

IC060831R



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

Inorganica Chimica Acta xxx (2007) xxx–xxx

**Inorganica
Chimica Acta**

www.elsevier.com/locate/ica

Synthesis and characterization of *cis*-[(PPh₃)₂Pt{9-MeAd(-H),N⁶N⁷}]X⁻ (X⁻ = NO₃, PF₆): The first example of a platinum(II) complex containing the N⁶,N⁷-chelated 9-methyladenine anion

Diego Montagner^{a,*}, Bruno Longato^{a,b}^a Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Padova, Via Marzolo 1, 35131 Padova, Italy^b Istituto di Scienze e Tecnologie Molecolari – C.N.R., clo Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Padova, Via Marzolo 1, 35131 Padova, Italy

Received 27 December 2006; received in revised form 9 February 2007; accepted 15 February 2007

Dedicated to Prof. Piero Zanello.

Abstract

Reaction between the binuclear hydroxo complex *cis*-[(PPh₃)₂Pt(μ-OH)]₂X₂ (X⁻ = NO₃, **1a**; PF₆⁻, **1b**) and the model DNA base 9-methyladenine (9-MeAd) leads to the formation of the mononuclear species *cis*-[(PPh₃)₂Pt{9-MeAd(-H),N⁶N⁷}]X⁻ (X⁻ = NO₃, **2a**; PF₆, **2b**), in which the nucleobase chelates the Pt(II) ion with the N6 and N7 atoms. The coordination mode of the nucleobase has been determined through a multinuclear (¹H, ³¹P, ¹³C, ¹⁵N and ¹⁹⁵Pt) NMR analysis and the nuclearity of the complex has been obtained by E.S.I. mass spectrometry. **2** represents the first example of an isolated platinum complex in which the NH₂-deprotonated adenine exhibits this binding mode.

© 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Platinum(II) complexes; 9-Methyladenine; Multinuclear NMR; Phosphine

1. Introduction

Although the coordination modes of the DNA nucleobases in particular toward platinum (II and IV) centres [1–3] have been investigated in great detail over the years, some aspects dealing with the role of the ancillary ligands on the site of metallation of these model biomolecules are still unexplored. In this contest, we have shown that the reaction of the hydroxo complexes *cis*-[L₂Pt(μ-OH)]₂(NO₃)₂ (L = tertiary phosphine) with 9-substituted adenines affords the polynuclear cyclic species *cis*-[L₂Pt{adenine(-H),N¹N⁶}]_n(NO₃)_n in which the NH₂-deprotonated nucleobases bridge selectively the metal centres through the N(1) and N(6) atoms. The nuclearity of the adeninate complexes appears to be dependent on the nature of the neutral ligands L. PMe₃ stabilizes the

dinuclear species (*n* = 2 [4,5]), while the trinuclear analogues (*n* = 3) are formed when L are PMe₂Ph [6] and PMePh₂ [7]. With the latter phosphine the cation *cis*-[(PMePh₂)₂Pt{9-MeAd(-H),N¹N⁶}]₃³⁺ is stable only in chlorinated solvents. In fact, when dissolved in DMSO or DMF, it immediately converts into a complex mixture of products, among them the mononuclear derivative *cis*-[(PMePh₂)₂Pt{9-MeAd(-H),N⁶N⁷}]⁺ in which the nucleobase acts as a chelating ligand through the N(6) and N(7) atoms [7].

More recently, we reported the structural characterization of the azametallacycle *cis*-[L₂PtNH=C(Me){9-MeAd(-2H)}]⁺ (L = PPh₃) depicted in Chart 1 [8].

This acetamide complex releases in chlorinated solvents the inserted CH₃CN molecule to give quantitatively the new adeninato species *cis*-[L₂Pt{9-MeAd(-H),N⁶N⁷}]⁺ (L = PPh₃, **2**), which has been now obtained by reacting *cis*-[(PPh₃)₂Pt(μ-OH)]₂X₂ (X⁻ = NO₃, **1a**; PF₆, **1b**) with 9-MeAd. In this paper, we report the synthesis and the

* Corresponding author. Tel.: +39 049 8275197; fax: +39 049 8275161.
E-mail address: diego.montagner@unipd.it (D. Montagner).

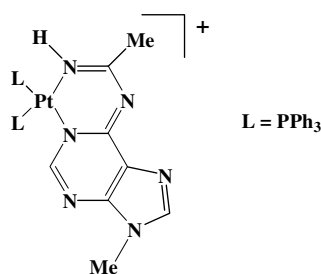


Chart 1.

characterization of this complex, isolated as nitrate (**2a**) and hexafluorophosphate (**2b**) salts. The N^6, N^7 -chelation of the nucleobase in **2** has been established through a complete multinuclear NMR analysis and the nuclearity of the complex has been proved by E.S.I. mass spectrometry. This binding mode of the adeninate ion has been previously described only for Mo(IV) [9], Rh(III) [10,11], Ir(III) [12] and Ru(II) [13,14] complexes.

2. Experimental

2.1. Materials

cis-[(PPh₃)₂Pt(μ-OH)]₂(NO₃)₂ (**1a**) [8] and 9-MeAd [15] has been prepared as previously reported. (NBu₄)PF₆ and all the solvents (CH₂Cl₂, DMF, DMSO-*d*₆, CDCl₃, CD₃CN, Et₂O) were used as supplied (Aldrich products).

2.2. Measurements

NMR spectra were obtained in solution of various solvents at 300 K, in 5-mm sample tubes, with a Bruker AVANCE 300 MHz for ¹H, ³¹P and ¹⁹⁵Pt (operating at 300.13, 121.5 and 64.2 MHz, respectively) and with a Bruker 400 AMX-WB spectrometer for ¹³C and ¹⁵N (operating at 100.6 and 40.6 MHz, respectively). The ¹H and ¹³C chemical shifts were referenced to the residual impurity of the solvent. The external references were H₃PO₄ (85% w/w in D₂O) for ³¹P, Na₂PtCl₄ in D₂O (adjusted to δ = -1628 ppm from Na₂PtCl₆) for ¹⁹⁵Pt and CH₃NO₂ (in CDCl₃ at 50% w/w) for ¹⁵N. Inverse detected spectra were obtained through heteronuclear multiple bond correlation (HMBC) experiments, using parameters similar to those previously reported [6]. ESI-MS spectra were performed with a MSD SL Trap mass spectrometer (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA) operating in positive ion mode from *m/z* 100–2200. A 5 × 10⁻⁶ M solution of compound **2a** dissolved in dichloromethane was directly infused into the ion source at a flow rate of 10 μL min⁻¹ by a syringe pump.

2.3. Preparation of the complexes

2.3.1. Synthesis of *cis*-[(PPh₃)₂Pt{9-MeAd(-H),N⁶,N⁷}]- (NO₃) (**2a**)

300 mg of **1a** (0.188 mmol) were dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂ (in ca 30 min. at room temp.) and 9-MeAd

(56 mg, 0.376 mmol) was then added. After 2 h under stirring a yellow solution was obtained. Addition of Et₂O (15 mL) afforded a pale yellow solid that was recovered by filtration, washed with two different amounts of Et₂O (3 mL) and dried under vacuum to give 250 mg of **2a** (yield: 71 %). Elem. Anal. Calc. for C₄₂H₃₆N₆O₃P₂Pt (929.81): C, 54.25; H, 3.91; N, 9.03. Found: C, 53.90; H, 3.84; N, 8.74%. ¹H NMR in CDCl₃: 8.202 s (1H, H(2)), 6.442 s (1H, H(8)), 3.775 s (3H, NCH₃), 4.507 dd (1H, NH, ³J_{HP} 6 and 3 Hz ca.), 7.57–7.06 (15H, PPh₃); ¹H NMR in DMSO-*d*₆: 8.035 s (1H, H(2)), 6.616 s (1H, H(8)), 3.559 s (3H, NCH₃), 4.240 dd (1H, NH, ³J_{HP} 6.8 and 2.9 Hz), 7.66–7.24 (15H, PPh₃); ¹³C HMBC inverse detected NMR (100.61 MHz, evolution time 50 ms) in CDCl₃: δ = 30.7 NCH₃ (¹J_{CH} = 143 Hz); 125.9 C5; 140.0 C8 (¹J_{CH} = 215 Hz); 147.6 C4; 158.2 C2 (¹J_{CH} = 202 Hz); 164.9 C6.

2.3.2. Synthesis of *cis*-[(PPh₃)₂Pt(μ-OH)]₂(PF₆)₂ (**1b**)

A solution of (NBu₄)PF₆ (47.7 mg, 0.123 mmol) in dichloromethane (3 mL) was dropwise added to a solution of **1a** (97.5 mg, 0.061 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL). The white solid formed was recovered by filtration, washed with several aliquots of CH₂Cl₂ and dried under vacuum. The yield of **1b** was 88 mg (80%). Elem. Anal. Calc. for C₇₂H₆₂F₁₂O₂P₆Pt₂ (1763.27): C, 49.04; H, 3.55. Found: C, 49.11; H, 3.32%. ¹H NMR in DMSO-*d*₆: 3.36 br s (1H, OH), 7.66–7.09 cm (30H, PPh₃); ³¹P{¹H} NMR in DMSO-*d*₆: δ = 6.67 PPh₃(s, ¹J_{PPt} = 3705 Hz); δ = -143.88 PF₆ (¹J_{PF} = 710.7 Hz).

2.3.3. Synthesis of *cis*-[(PPh₃)₂Pt{9-MeAd(-H),N⁶,N⁷}]- (PF₆) (**2b**)

9-MeAd (10.5 mg, 0.070 mmol) was added to a solution of **1b** (61.3 mg, 0.035 mmol) dissolved in hot DMF (4 mL) and the solution was stirred for 3 h at room temperature. Addition of Et₂O (12 mL) to the resulting yellow solution afforded a pale yellow solid of **2b**, which was recovered by filtration, washed with Et₂O (10 mL) and dried under vacuum (55 mg, yield 77%). Elem. Anal. Calc. for C₄₂H₃₆F₆N₃P₃Pt (1012.77): C, 49.81; H, 3.59; N, 6.91. Found: C, 49.97; H, 3.53; N, 6.78%. ¹H NMR in DMSO-*d*₆: 8.047 s (1H, H(2)), 6.675 s (1H, H(8)), 3.667 s (3H, NCH₃), 4.350 dd (1H, NH, ³J_{HP} 6.9 and 2.8 Hz), 7.80–7.08 (15H, PPh₃); ³¹P{¹H} NMR in DMSO-*d*₆: AB multiplet, δ = 9.95 (d, ¹J_{PPt} = 3896 Hz; ²J_{PP} = 19.76 Hz); δ = 6.16 (d, ¹J_{PPt} = 3091 Hz; ²J_{PP} = 19.76 Hz); δ = -143.45 PF₆ (¹J_{PF} = 709.5 Hz).

2.3.4. Synthesis of *cis*-(PPh₃)₂Pt(ONO₂)₂

850 mg of *cis*-(PPh₃)₂PtCl₂ (1.07 mmol) was dissolved in 10 mL of CH₂Cl₂; 365 mg of AgNO₃ (2.15 mmol) was dissolved in 5 mL of hot ethanol and the solution was added dropwise to that of *cis*-(PPh₃)₂PtCl₂. The suspension has been stirred for 24 h in the dark and then was filtered to remove AgCl. Addition of 30 mL of diethyl ether to the solution afforded a white solid which was recovered by filtration, washed with Et₂O and dried under vacuum

(659 mg, yield 73%). Elem. Anal. Calc. for $C_{36}H_{30}N_2O_6P_2Pt$ (843.67): C, 51.25; H, 3.59; N, 3.32. Found: C, 51.64; H, 3.42; N, 3.55%. $^{31}P\{^1H\}$ NMR in $CDCl_3$: $\delta = 3.35$ (s, $^1J_{PPt} = 4018$ Hz). The X-ray structure of this complex [16] will be reported elsewhere.

3. Results and discussion

The reaction between the hydroxo complexes $cis-[L_2Pt(\mu-OH)]_2X_2$ ($L = PPh_3$; $X^- = NO_3$, **1a**; PF_6 , **1b**) and 9-MeAd, in various solvents, leads to the quantitative formation of the mononuclear species $cis-[L_2Pt\{9-MeAd(-H),N^6N^7\}]X$, which has been isolated with good yield from CH_2Cl_2 ($X^- = NO_3$, **2a**) and DMF ($X^- = PF_6$, **2b**) solutions, respectively (Chart 2).

The coordination mode of the NH_2 -deprotonated adenine has been studied through a multinuclear (1H , ^{13}C ; ^{31}P ; ^{15}N and ^{195}Pt) NMR analysis in $CDCl_3$ and $DMSO-d_6$. A single set of resonances for the nucleobase protons were detectable in the 1H NMR spectrum of **2** and their attribution was performed through $^{15}N,^1H$ HMBC experiments. The pertinent ^{15}N NMR data are collected in Table 1.

As seen in Fig. 1, the adenine methyl protons at δ 3.775 correlate with the nitrogen resonance at -218.1 ppm, attributed to N(9) atom, which is also in resonance with the singlet at δ 6.442, which is therefore attributed to the H(8) proton. This proton shows correlation with the N(7) resonance at -191.9 ppm. As a consequence, the singlet at 8.202 is attributable to the H(2) proton which, in fact, shows correlations with the nitrogen resonances at δ -135.5 and -157.5 ppm, due to N(1) and N(3) atoms, respectively.

In the 1H NMR spectrum the resonance of the exocyclic H(6) proton appears as a poorly resolved doublet of doublets at δ 4.507, as a result of the coupling with the ^{31}P nuclei ($^3J_{HP}$ ca. 6 and 3 Hz), flanked by very broad ^{195}Pt satellites ($^2J_{HPt}$ ca. 100 Hz). A better resolution of this resonance was found in $DMSO-d_6$, as shown in Fig. 2, in which the $^{15}N,^1H$ HMQC spectrum is shown. The N(6) resonance, centered at δ -242.7 , exhibits $^1J_{NH}$ and $^2J_{NP}$ values of ca. 80 and 59 Hz, respectively.

The $^{31}P\{^1H\}$ NMR spectra in various solvents of **2a** are characterized by a sharp AB multiplet flanked by ^{195}Pt satellites and these data are collected as shown in Table 2. A

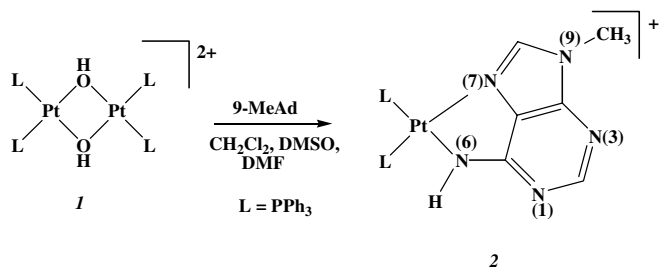


Chart 2.

Table 1
 ^{15}N NMR inverse detected data for complex **2a** in various solvents (δ in ppm, J in Hz) at 25 °C

Solvent	N(1)	N(3)	N(6)	N(7)	N(9)
$DMSO-d_6$	-131.5	-153.2	-243.1 ($^1J_{NH}$ 80 Hz)	-191.5	-216.8
$CDCl_3$	-135.5	-157.5	-242.7 ($^1J_{NH}$ 85 Hz)	-191.9	-218.1

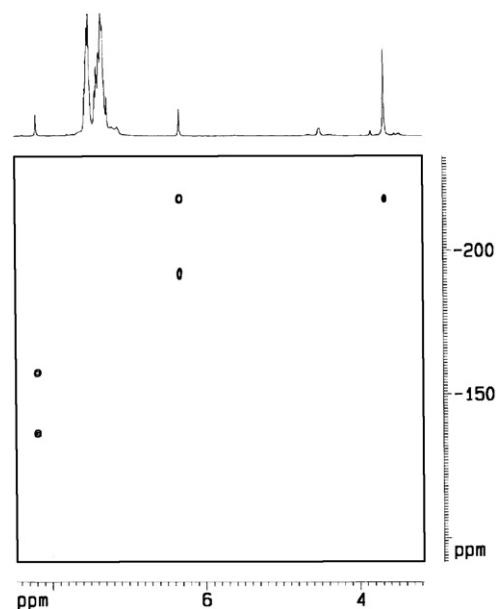


Fig. 1. $^{15}N,^1H$ HMBC spectrum of **2a** in $CDCl_3$ (evolution time 50 ms).

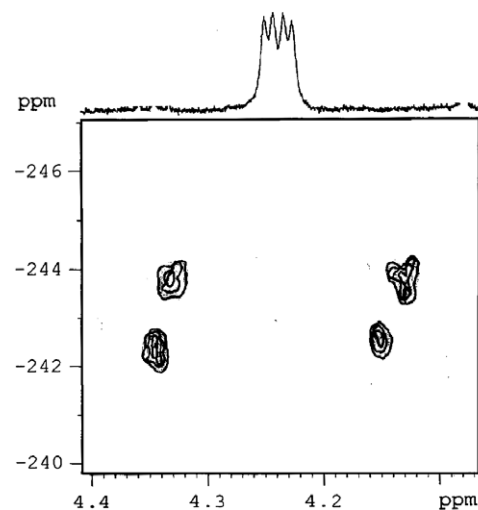


Fig. 2. $^{15}N,^1H$ HMQC spectrum of **2a** in $DMSO-d_6$ (evolution time 5.5 ms).

$^{31}P,^1H$ HMBC NMR experiment confirms the N^6,N^7 -chelation of the nucleobase. As shown in Fig. 3, both the AB doublets of the two chemically different ^{31}P nuclei correlate with the H(6) resonance at δ 4.507 ppm, but only one of these (at δ 9.00 ppm) correlates with the H(8) resonance, at 6.442 ppm.

Table 2
 $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR data for complex **2a** in various solvents (δ in ppm and J in Hz) at 25°C

Solvent	P(A); $^1J_{\text{PPt}}$	P(B); $^1J_{\text{PPt}}$	$^2J_{\text{PP}}$
$\text{CH}_2\text{Cl}_2^{\text{a}}$	8.82 (3863)	6.12 (3108)	19.8
CDCl_3	9.00 (3811)	6.19 (3136)	19.9
DMF^{a}	9.80 (3879)	6.08 (3125)	20.0
$\text{DMSO-}d_6$	9.20 (3850)	5.57 (3162)	19.9
$\text{CD}_3\text{CN}^{\text{b}}$	9.29 (3894)	5.93 (3109)	19.9

^a D_2O capillary for lock signal.

^b Fresh solution.

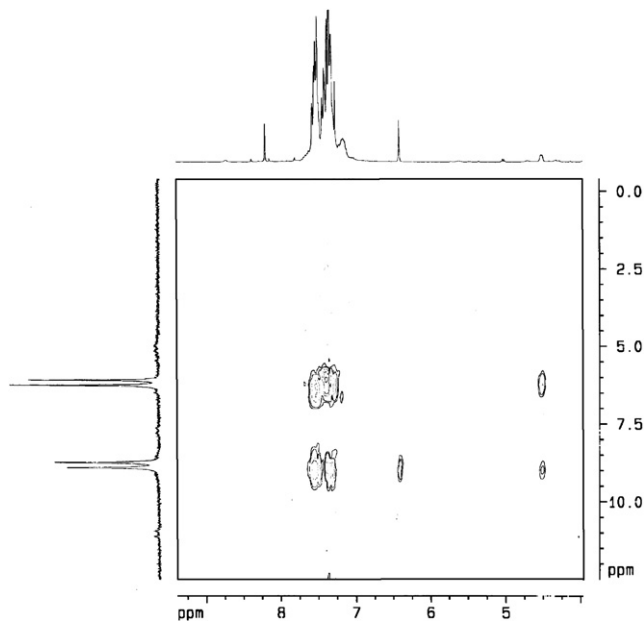


Fig. 3. $^{31}\text{P},^1\text{H}$ HMBC spectrum of **2a** in CDCl_3 .

This last correlation allows the attribution of the ^{31}P resonance with the higher $^1J_{\text{PP}}$ value to the phosphine in trans to the N(7) atom.

As anticipated, in the 300 MHz ^1H NMR spectrum of **2a** in CDCl_3 , the H(6) resonance exhibits very broad ^{195}Pt satellites. A better evidence of this two-bond ^1H - ^{195}Pt interaction comes from a ^{195}Pt , ^1H HMBC experiment (shown in Fig. 1 of the Supplementary Material). The ^{195}Pt resonance, at $\delta -4948$, in addition to the coupling with the ^{31}P nuclei, appears in resonance with the proton at $\delta 4.507$, with $^2J_{\text{PtH}} = 105$ Hz.

The coordination mode of the 9-substituted adenine found in **2**, structurally authenticated in Ru, Mo, Ir and Rh complexes [9–14], has only a few precedents in the Pt chemistry [7]. We have monitored the condensation reaction between the hydroxo complex **1** and 9-MaAd in a variety of solvents. In all the cases, the ^{31}P NMR spectrum of the reaction mixture exhibits only the resonances due to chelated complex **2** (Table 2), indicating the relatively high thermodynamic stability of this species. When the reaction is carried out in CH_3CN , the azametallacycle $\text{cis}[(\text{PPh}_3)_2\text{PtNH}=\text{C}(\text{Me})\{9\text{-MeAd}(-2\text{H})\}]^+$ (Chart 1) is formed, as a

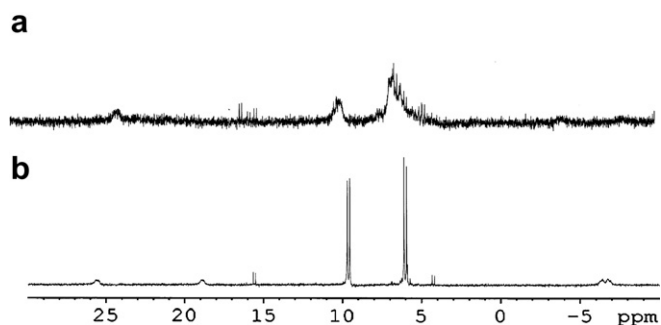


Fig. 4. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra of the mixture of (a) $\text{cis}-(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}(\text{ONO}_2)_2$ and 9-MeAd (molar ratio 1:1) in $\text{DMSO-}d_6$; (b) after addition of proton sponge.

result of the formal addition of the exocyclic N(6)H bond of the adeninate ion into a metal-coordinated solvent molecule [8]. However complex **2**, dissolved in acetonitrile, is stable enough to be characterized also in this solvent, since the insertion reaction of CH_3CN occurs in ca. 2 h at room temperature.

The stability of species **2a** is further suggested by the observation that a solution of $\text{cis}-(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}(\text{ONO}_2)_2$ containing 1 equiv. of 9-MeAd, in the presence of proton sponge, is almost quantitatively converted into **2a**. As shown in Fig. 4a, the ^{31}P NMR spectrum of a $\text{DMSO-}d_6$ solution of $\text{cis}-(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}(\text{ONO}_2)_2$ and 9-MeAd exhibits a broad signal at 6 and 10 ppm ca. likely due to a mixture of isomers resulting on the platination of the nucleobase at the N(1)- and/or N(7) sites. Deprotonation of the nucleobase, obtained by addition of proton sponge, causes the appearance of the sharp multiplet typical of **2a** (Fig. 4b).

Since we were unable to grow crystals of **2a** and **2b** suitable for X-ray analyses, the nuclearity of the complex has been confirmed by E.S.I. mass spectrometry. The spectrum of **2a** (shown in Fig. 2 of the Supplementary Material), recorded in CH_2Cl_2 , shows only the peak at 867.1 m/z , with the correct isotopic pattern, corresponding to the monocation $[(\text{PPh}_3)_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H})\}]^+$.

4. Conclusions

The deprotonation of the exocyclic amino group in the model nucleobase 9-MeAd leads to the formation of the adeninate anion that behaves *selectively* as N^6, N^7 -chelating ligand toward the cation $\text{cis}-(\text{L}_2\text{Pt})^{2+}$ when L is PPh_3 . In contrast, the less hindered phosphines PMe_3 [4,5] and PMe_2Ph [6] stabilize polynuclear adducts in which the same anion acts as a bridging ligand through the N1, N6 atoms. Both of the binding modes of the adenine are observed with $\text{L} = \text{PMePh}_2$ [7]: the trinuclear cyclic cation $\text{cis}[(\text{PMePh}_2)_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H}), \text{N}^1\text{N}^6\}]_3^{3+}$ is stable in the solid state, whereas in DMSO solution the main species appears to be the chelated species $\text{cis}[(\text{PMePh}_2)_2\text{Pt}\{9\text{-MeAd}(-\text{H}), \text{N}^6\text{N}^7\}]^+$, analogous to complex **2**.

Similar effects of the ancillary ligands on the coordination modes of the NH_2 -deprotonated 1-methylcytosine

toward the same *cis*-{L₂Pt}²⁺ units have been recently documented by our group [17]. Also in this case the presence of the steric demanding PPh₃ ligands favors the formation of mononuclear adducts.

Acknowledgements

This work was financially supported by the Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica (PRIN 2004). We thank Dott. Ester Marotta for experimental help and technical assistance in E.S.I. Mass Experiments.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.ica.2007.02.025](https://doi.org/10.1016/j.ica.2007.02.025).

References

- [1] B. Lippert, *Prog. Inorg. Chem.* 1 (1989) 371.
- [2] E. Zangrando, F. Pichierri, L. Randaccio, B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.* 156 (1996) 275.
- [3] B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.* 182 (1999) 263.
- [4] G. Trovò, G. Bandoli, M. Nicolini, B. Longato, *Inorg. Chim. Acta* 211 (1993) 95.
- [5] L. Schenetti, A. Mucci, B. Longato, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1996) 299.
- [6] B. Longato, L. Pasquato, A. Mucci, L. Schenetti, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2003) 128.
- [7] B. Longato, L. Pasquato, A. Mucci, L. Schenetti, E. Zangrando, *Inorg. Chem.* 42 (2003) 7861.
- [8] B. Longato, D. Montagner, G. Bandoli, E. Zangrando, *Inorg. Chem.* 45 (2006) 1805.
- [9] L.Y. Kuo, M.G. Kanatzidis, M. Sabat, A.L. Tipton, T.J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 9027.
- [10] R.H. Fish, *Coord. Chem. Rev.* 185–186 (1999) 569.
- [11] D.P. Smith, E. Baralt, B. Morales, M.M. Olmstead, M.F. Maestre, R.H. Fish, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 10647.
- [12] P. Annen, S. Schildberg, W.S. Sheldrick, *Inorg. Chim. Acta* 307 (2000) 115.
- [13] S. Korn, W.S. Sheldrick, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1997) 2191.
- [14] S. Korn, W.S. Sheldrick, *Inorg. Chim. Acta* 254 (1997) 85.
- [15] E.G. Talman, W. Bruning, J. Reedijk, A.L. Spek, N. Veldman, *Inorg. Chem.* 36 (1997) 854.
- [16] E. Zangrando, unpublished results.
- [17] B. Longato, D. Montagner, E. Zangrando, *Inorg. Chem.* 45 (2006) 8179.