

2 Synthetischer Teil

2.1. Übersicht der synthetisierten Platin(II)-Komplexe

Wie im einleitenden Teil bereits dargestellt, war es erforderlich, im Rahmen dieser Arbeit verschiedene Strukturvariationen von Platin(II)-Komplexen herzustellen und zu untersuchen. Alle Verbindungen werden durch Abkürzungen gekennzeichnet, um eine leichtere Zuordnung zu ermöglichen (s. auch Kap.9).

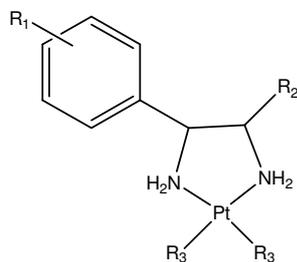
2.1.1. Symmetrische und asymmetrische Platin(II)-Komplexe

Zur Darstellung dieser Verbindungen wurden sowohl Platinkomplexe mit symmetrischen als auch asymmetrischen Neutralliganden ausgewählt. Als Leitstruktur für symmetrische Liganden wurde das etablierte 1,2-Bis(4-fluorphenyl)ethyldiamin verwendet.

Die enantiomerenreinen 1-Aryl-2-alkylethyldiamine wurden im Arbeitskreis Gelbcke synthetisiert (Institut de Pharmacie, Université Libre de Bruxelles) und freundlicherweise zur weiteren Umsetzung zur Verfügung gestellt. Neben der Änderung an der C2-Alkylkette des Neutralliganden der asymmetrischen Komponenten wurden äquivalent den symmetrischen Komplexen die Abgangsgruppen variiert.

Eine Übersicht der untersuchten Platin(II)-Komplexe zeigen die **Tab.2.1** bis **2.3**.

2.1.1.1. [1-Aryl-2-alkylethyldiamin]platin(II)-Komplexe mit Halogeniden als Abgangsgruppen



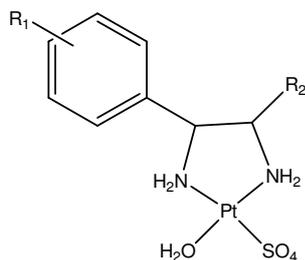
<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Konfiguration</u>	<u>Verbindung</u>
H	-CH ₃	I	<i>1R,2S</i>	RS-Ph/Met-I ₂
H	-CH ₃	I	<i>1S,2R</i>	SR-Ph/Met-I ₂
H	-CH ₃	I	<i>1R,2R</i>	RR-Ph/Met-I ₂
H	-CH ₃	I	<i>1S,2S</i>	SS-Ph/Met-I ₂

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Konfiguration</u>	<u>Verbindung</u>
H	-C(CH ₃) ₃	I	<i>1R,2R</i>	RR-Ph/tBut-I ₂
H	-C(CH ₃) ₃	I	<i>1S,2S</i>	SS-Ph/tBut-I ₂
4F	-CH ₂ CH ₃	I	<i>1R,2S</i>	RS-4F-Ph/Et-I ₂
4F	-CH ₂ CH ₃	I	<i>1S,2R</i>	SR-4F-Ph/Et-I ₂
4F	-CH ₂ CH ₃	I	<i>1R,2R</i>	RR-4F-Ph/Et-I ₂
4F	-CH ₂ CH ₃	I	<i>1S,2S</i>	SS-4F-Ph/Et-I ₂
4F	-CH(CH ₃) ₂	I	<i>1R,2S</i>	RS-4F-Ph/iProp-I ₂
4F	-CH(CH ₃) ₂	I	<i>1S,2R</i>	SR-4F-Ph/iProp-I ₂
4F	-CH(CH ₃) ₂	I	<i>1R,2R</i>	RR-4F-Ph/iProp-I ₂
4F	-CH(CH ₃) ₂	I	<i>1S,2S</i>	SS-4F-Ph/iProp-I ₂
4F	-C(CH ₃) ₃	I	<i>1R,2R</i>	RR-4F-Ph/tBut-I ₂
4F	-C(CH ₃) ₃	I	<i>1S,2S</i>	SS-4F-Ph/tBut-I ₂
2-OH	-C(CH ₃) ₃	I	<i>1R,2R</i>	RR-OH-Ph/tBut-I ₂
2-OH	-C(CH ₃) ₃	I	<i>1S,2S</i>	SS-OH-Ph/tBut-I ₂
2-MeO	-C(CH ₃) ₃	I	<i>1R,2R</i>	RR-MeO-Ph/tBut-I ₂
2-MeO	-C(CH ₃) ₃	I	<i>1S,2S</i>	SS-MeO-Ph/tBut-I ₂
H	-CH ₃	Cl	<i>1R,2S</i>	RS-Ph/Met-Cl ₂
H	-CH ₃	Cl	<i>1S,2R</i>	SR-Ph/Met-Cl ₂
H	-CH ₃	Cl	<i>1R,2R</i>	RR-Ph/Met-Cl ₂
H	-CH ₃	Cl	<i>1S,2S</i>	SS-Ph/Met-Cl ₂
H	-C(CH ₃) ₃	Cl	<i>1R,2R</i>	RR-Ph/tBut-Cl ₂
H	-C(CH ₃) ₃	Cl	<i>1S,2S</i>	SS-Ph/tBut-Cl ₂
4F	-CH ₂ CH ₃	Cl	<i>1R,2S</i>	RS-4F-Ph/Et-Cl ₂
4F	-CH ₂ CH ₃	Cl	<i>1S,2R</i>	SR-4F-Ph/Et-Cl ₂
4F	-CH ₂ CH ₃	Cl	<i>1R,2R</i>	RR-4F-Ph/Et-Cl ₂
4F	-CH ₂ CH ₃	Cl	<i>1S,2S</i>	SS-4F-Ph/Et-Cl ₂
4F	-CH(CH ₃) ₂	Cl	<i>1R,2S</i>	RS-4F-Ph/iProp-Cl ₂
4F	-CH(CH ₃) ₂	Cl	<i>1S,2R</i>	SR-4F-Ph/iProp-Cl ₂
4F	-CH(CH ₃) ₂	Cl	<i>1R,2R</i>	RR-4F-Ph/iProp-Cl ₂
4F	-CH(CH ₃) ₂	Cl	<i>1S,2S</i>	SS-4F-Ph/iProp-Cl ₂
4F	-C(CH ₃) ₃	Cl	<i>1R,2R</i>	RR-4F-Ph/tBut-Cl ₂
4F	-C(CH ₃) ₃	Cl	<i>1S,2S</i>	SS-4F-Ph/tBut-Cl ₂
2-OH	-C(CH ₃) ₃	Cl	<i>1R,2R</i>	RR-OH-Ph/tBut-Cl ₂

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Konfiguration</u>	<u>Verbindung</u>
2-OH	-C(CH ₃) ₃	Cl	<i>1S,2S</i>	SS-OH-Ph/tBut-Cl ₂
2-MeO	-C(CH ₃) ₃	Cl	<i>1R,2R</i>	RR-MeO-Ph/tBut-Cl ₂
2-MeO	-C(CH ₃) ₃	Cl	<i>1S,2S</i>	SS-MeO-Ph/tBut-Cl ₂

Tab.2.1 Synthetisierte [1-Aryl-2-alkylethylendiamin]dihaloplatin(II)-Komplexe

2.1.1.2. [1-Aryl-2-alkylethylendiamin]platin(II)-Komplexe mit Sulfat als Abgangsgruppe

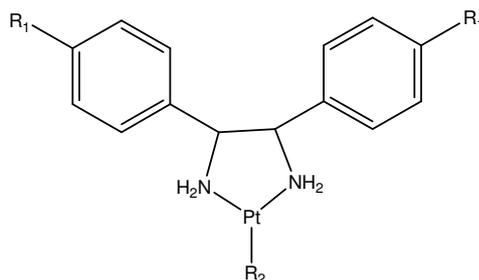


<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>Konfiguration</u>	<u>Verbindung</u>
H	-CH ₃	<i>1R,2S</i>	RS-Ph/Met-SO ₄
H	-CH ₃	<i>1S,2R</i>	SR-Ph/Met-SO ₄
H	-CH ₃	<i>1R,2R</i>	RR-Ph/Met-SO ₄
H	-CH ₃	<i>1S,2S</i>	SS-Ph/Met-SO ₄
H	-C(CH ₃) ₃	<i>1R,2R</i>	RR-Ph/tBut-SO ₄
H	-C(CH ₃) ₃	<i>1S,2S</i>	SS-Ph/tBut-SO ₄
4F	-CH ₂ CH ₃	<i>1R,2S</i>	RS-4F-Ph/Et-SO ₄
4F	-CH ₂ CH ₃	<i>1S,2R</i>	SR-4F-Ph/Et-SO ₄
4F	-CH ₂ CH ₃	<i>1R,2R</i>	RR-4F-Ph/Et-SO ₄
4F	-CH ₂ CH ₃	<i>1S,2S</i>	SS-4F-Ph/Et-SO ₄
4F	-CH(CH ₃) ₂	<i>1R,2S</i>	RS-4F-Ph/iProp-SO ₄
4F	-CH(CH ₃) ₂	<i>1S,2R</i>	SR-4F-Ph/iProp-SO ₄
4F	-CH(CH ₃) ₂	<i>1R,2R</i>	RR-4F-Ph/iProp-SO ₄
4F	-CH(CH ₃) ₂	<i>1S,2S</i>	SS-4F-Ph/iProp-SO ₄
4F	-C(CH ₃) ₃	<i>1R,2R</i>	RR-4F-Ph/tBut-SO ₄
4F	-C(CH ₃) ₃	<i>1S,2S</i>	SS-4F-Ph/tBut-SO ₄
2-OH	-C(CH ₃) ₃	<i>1R,2R</i>	RR-OH-Ph/tBut-SO ₄
2-OH	-C(CH ₃) ₃	<i>1S,2S</i>	SS-OH-Ph/tBut-SO ₄

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>Konfiguration</u>	<u>Verbindung</u>
2-MeO	-C(CH ₃) ₃	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>	RR-MeO-Ph/tBut-SO ₄
2-MeO	-C(CH ₃) ₃	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>	SS-MeO-Ph/tBut-SO ₄

Tab.2.2 Synthetisierte Aqua[1-Aryl-2-alkylethylendiamin]sulfatoplatin(II)-Komplexe

2.1.1.3. Komplexe mit chelatgebundenen Dicarbonsäuren als Abgangsgruppen



<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>Konfiguration</u>	<u>Verbindung</u>
4F	-OOC-CH(OH)-COO-	meso	m-4F-OH-Mal
4F	-OOC-CH(OH)-COO-	D,L	D,L-4F-OH-Mal
4F	-OOC-CH(COOCH ₃)-COO-	meso	m-4F-Mal-Ester
4F	-OOC-CH(NHCOCH ₃)-COO-	meso	m-4F-AM-Mal
4F	-OOC-CH(NH ₂)-COO-	meso	m-4F-NH ₂ -Mal
4F	-OOC-CH(CH ₃ O)-COO-	meso	m-4F-MeO-Mal
4F		meso	m-4F-SM-Mal

Tab.2.3 Synthetisierte [1,2-Bis(4-fluorphenyl)ethylenediamin]platin(II)-Komplexe mit Malonsäurederivaten als Abgangsgruppen

2.1.2. Mono-, Di- und Tetranukleare Platin(II)-Alkylamin-Komplexe

Zur Synthese der Platin(II)-Alkylamin-Verbindungen wurde ebenfalls der bekannte 1,2-Bis(4-fluorphenyl)ethylendiaminneutraligand verwendet. Als Abgangsgruppen dienten Dimethylsulfoxid (DMSO) sowie Chlor. Eine tabellarische Übersicht dieser Komplexe geben die **Tab.3.1** bis **3.3** in Kapitel 3.

2.1.3. Platin(II)-Dendrimer-Konjugate

Die verwendeten Dendrimere wurden von Frau Sabine Fuchs und Herrn Stephan Müller im Arbeitskreis Schlüter (Freie Universität Berlin, Bereich Anorganische Chemie) synthetisiert und freundlicherweise zur Umsetzung zur Verfügung gestellt. Dabei ließ sich zwischen Konjugaten mit Halogen-Abgangsgruppen wie Iodid und Chlorid unterscheiden sowie solchen mit dem Dendrimer als Abgangsgruppe, welche durch ihre Carbonsäureenden mit dem 4F-Phenyl-Komplex gekoppelt werden konnten.

Im Folgenden wird zuerst das jeweilige Dendrimer in vollständiger Struktur dargestellt. In den anschließenden Tabellen dient eine Abkürzung zur übersichtlicheren Gestaltung.

Beide Dendrimerarten wurden sowohl mit als auch ohne dansylierter Fluoreszenzmarker-Gruppe verwendet.

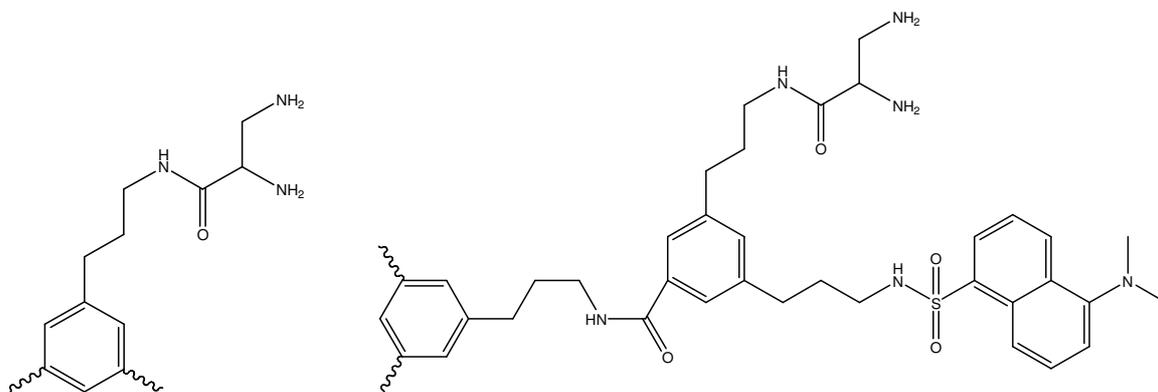


Abb.2.1 Dendrimere mit Ethylendiamin-Einheiten; rechts mit koordinierter Dansylgruppe als Fluoreszenzmarker

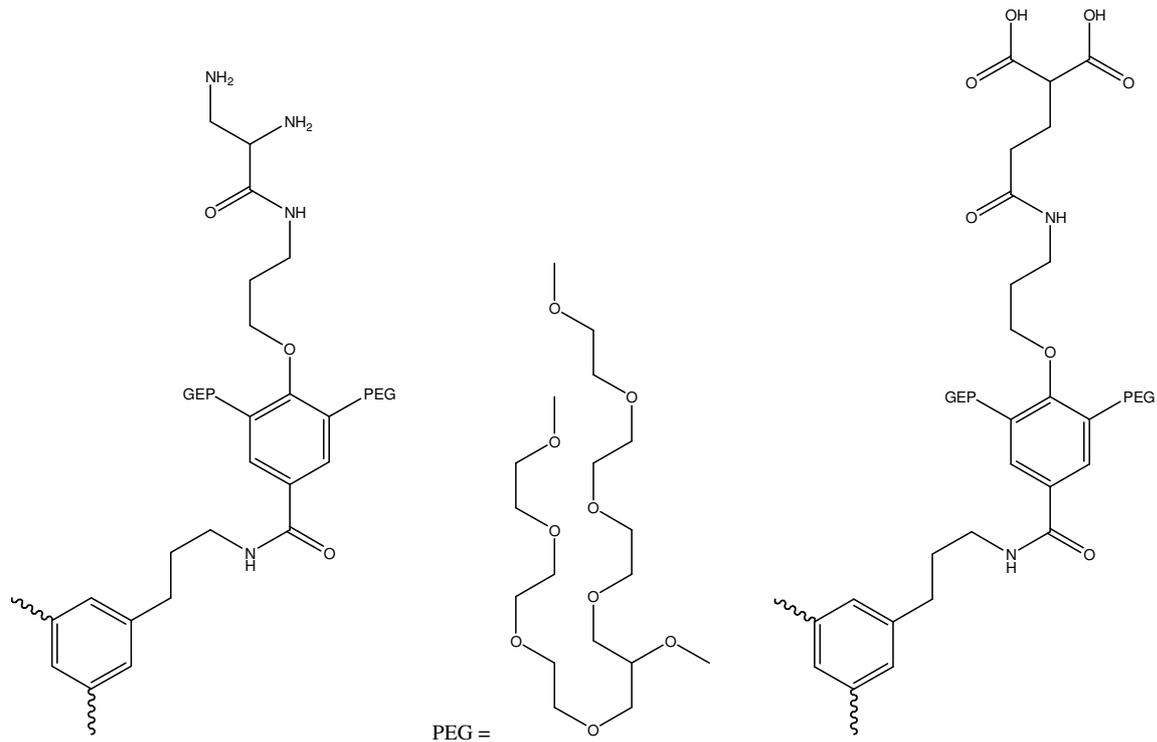


Abb.2.2 Dendrimere mit PEG-Einheiten; links mit terminalen Ethylendiamin-, rechts mit Dicarbonsäure-Einheiten

Die für die jeweiligen Verbindungen verwendeten Abkürzungen setzen sich wie folgt zusammen (vgl. auch **Abb.2.1** und **Abb.2.2**):

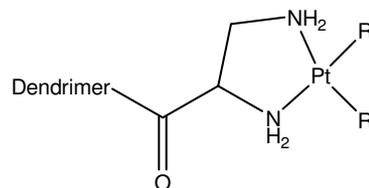
DAP = Diaminopropionsäureamid

DAN = Dansylgruppe als Fluoreszenzmarker

PEG = Polyethylenglycol

G_0 bzw. G_1 = beschreiben die schalenartigen Verzweigungen des Dendrimers, die sogenannten Generationen

SM = Synthese des Makromoleküls erfolgt durch Herrn Stephan Müller



Dendrimer

$G_0(\text{DAP})_3$

$G_0(\text{DAP})_3$

Platinatome

2

2

R

I

Cl

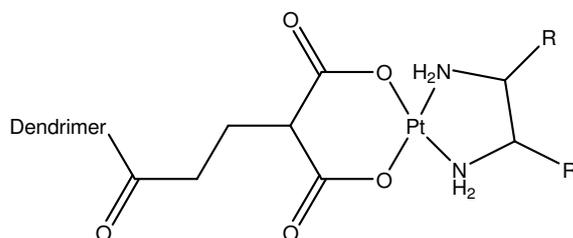
Verbindung

$G_0(\text{DAP-PtI}_2)_2(\text{DAP})$

$G_0(\text{DAP-PtCl}_2)_2(\text{DAP})$

<u>Dendrimer</u>	<u>Platinatome</u>	<u>R</u>	<u>Verbindung</u>
$G_1(\text{DAN})_3(\text{DAP})_3$	2	I	$G_1(\text{DAN})_3(\text{DAP-PtI}_2)_2(\text{DAP})$
$G_1(\text{DAN})_3(\text{DAP})_3$	2	Cl	$G_1(\text{DAN})_3(\text{DAP-PtCl}_2)_2(\text{DAP})$
$\text{SM-G}_2(\text{DAP})_3$	3	I	$\text{PEG}(\text{DAP-PtI}_2)_3$
$\text{SM-G}_2(\text{DAP})_3$	3	Cl	$\text{PEG}(\text{DAP-PtCl}_2)_3$
$\text{SM-G}_2(\text{DAN})_3(\text{DAP})_3$	3	I	$\text{PEG}(\text{DAN})_3(\text{DAP-PtI}_2)_3$
$\text{SM-G}_2(\text{DAN})_3(\text{DAP})_3$	3	Cl	$\text{PEG}(\text{DAN})_3(\text{DAP-PtCl}_2)_3$

Tab.2.4 Ethylendiamin-Dendrimer-Platin(II)-Konjugate mit Halogen-Abgangsgruppen



<u>Dendrimer</u>	<u>Platinatome</u>	<u>R</u>	<u>Verbindung</u>
$\text{SM-G}_1(\text{Mal})_3$	3	4F-Phenyl	$\text{SM-G}_1(\text{Mal-m-4F-Pt})_3$
$\text{SM-G}_2(\text{DAN})_3(\text{Mal})_3$	3	4F-Phenyl	$\text{SM-G}_2(\text{DAN})_3(\text{Mal-m-4F-Pt})_3$

Tab.2.5 Carbonsäureterminierte Dendrimere mit dem Dendrimer selbst als Abgangsgruppe

2.2. Synthese der Platin(II)-Verbindungen

Die Synthese und entsprechende Analytik des 1,2-Bis(4-fluorphenyl)ethylenediamins ist ausführlich bei Krauser [46] beschrieben. Die enantiomerenreinen 1-Aryl-2-alkylethylenediamine wurden im Arbeitskreis Gelbcke (Institut de Pharmazie, Université Libre de Bruxelles) synthetisiert [58,59,216,217].

2.2.1. Symmetrische und asymmetrische Neutralliganden

2.2.1.1. Koordination an Platin

In der Literatur ist die Umsetzung eines stickstoffhaltigen Liganden mit einem Platin(II)-Salz bereits beschrieben [112,113].

Die Synthese der Diiodoplatin(II)-Komplexe geschieht im Wässrigen. Die stickstoffhaltigen Neutralliganden sind meist schlecht wasserlöslich. Um eine zufrieden stellende Umsetzung erreichen zu können, muss man daher entweder die jeweiligen Dihydrochloride verwenden oder freies Amin mit 0.1N HCl als Hydrochlorid in Lösung bringen. Unter Rühren wird mit K_2PtI_4 versetzt, das aus K_2PtCl_4 und 10fachem KI-Überschuss hergestellt wird. Eine Umsetzung mit reinem K_2PtCl_4 zum Dichloroplatin(II)-Komplex ist ungünstig, da besonders die meso-konfigurierten Komplexe dann nur in schlechter Ausbeute erhalten werden. I⁻ besitzt einen stärkeren *trans*-Effekt als Cl⁻, so dass die Bindung des zum I⁻ *trans* stehenden Liganden länger und schwächer wird. Dadurch ist die Substitution im Vergleich zu Cl⁻ begünstigt und eine vollständige Umsetzung kann erzielt werden. Während der Komplexbildung wird der pH-Wert zwischen 5.5 und 6.5 gehalten. Bei einem sauren pH unter 5 fällt das rötliche Diammoniumtetra-chloroplatin(II) aus. Im Alkalischen hydrolysiert der entstehende Komplex, wobei Cl⁻ bzw. I⁻ gegen OH⁻ ausgetauscht werden [114,115]. Die schwerlöslichen Diiodoplatin(II)-Komplexe, die meist bräunlich gefärbt sind, fallen nach mehrstündigem Rühren aus. Nach 24 Stunden wird der pH mit 0.1N HCl auf 2 gestellt, um nicht umgesetzten Neutralligand in Lösung zu bringen, eine weitere Stunde gerührt und entstehender Niederschlag schließlich abgesaugt.

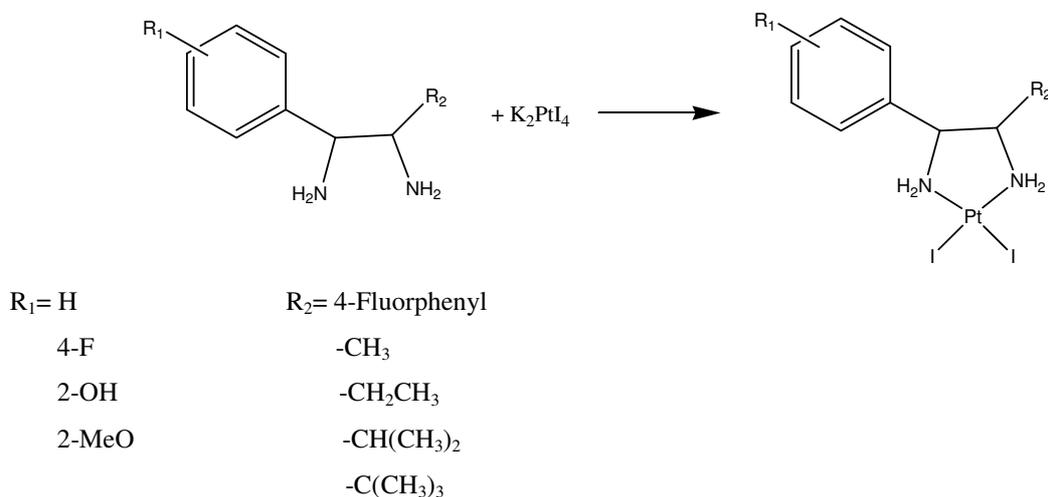
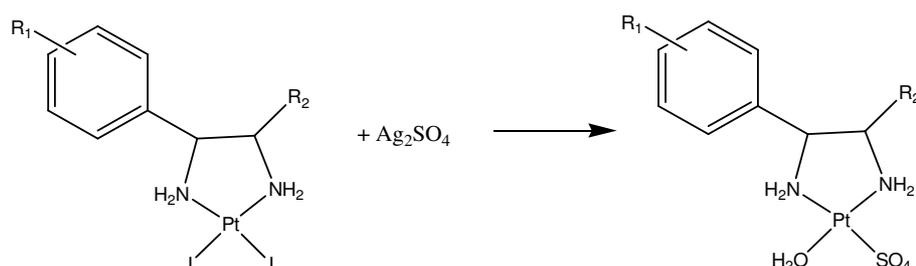


Abb.2.3 Komplexierung der Diamine mit K_2PtI_4

2.2.1.2. Herstellung der Aquasulfatoplatin(II)-Komplexe aus Diiodoplatin(II)-Komplexen

Setzt man Diiodoplatin(II)-Komplexe mit Silbersalzen wie Silbernitrat oder besser Silbersulfat um, erhält man gut wasserlösliche und reaktive Zwischenprodukte. Da Iodid als

bessere Abgangsgruppe im Vergleich zum Chlorid gilt, setzt man unter 2.2.1.1. beschriebene Diiodverbindungen ein. Bei der Reaktion wird Iodid frei, welches als schwerlösliches Silbersalz ausfällt. Das benötigte Silbersulfat wird in etwas geringerer als äquimolarer Menge zugegeben, um das Produkt nicht durch überschüssige Silberionen zu verunreinigen. Nachdem man das ausgefallene Silberiodid abfiltriert hat, wird der entstandene Aquasulfatokomplex durch Gefriertrocknung aus der klaren Lösung isoliert oder sofort weiter umgesetzt.

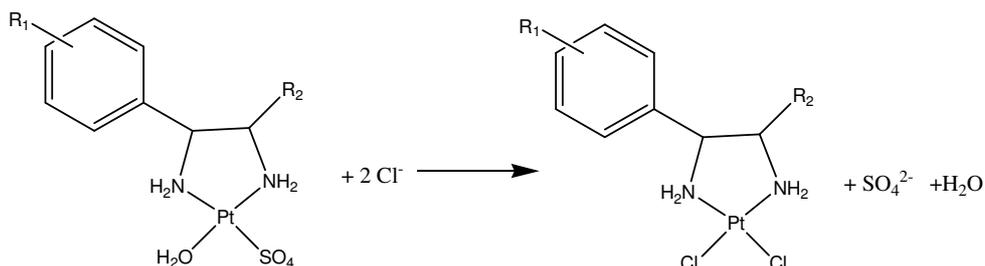


$R_1 = \text{H}$	$R_2 = \text{4-Fluorphenyl}$
4-F	-CH ₃
2-OH	-CH ₂ CH ₃
2-MeO	-CH(CH ₃) ₂
	-C(CH ₃) ₃

Abb.2.4 Umsetzung der Diiodoplatin(II)-Komplexe mit Silbersulfat

2.2.1.3. Herstellung der Dichloroplatin(II)-Komplexe aus der Aquasulfatoplatin(II)-Verbindung

Aus dem reaktiven Aquasulfatoplatin(II)-Komplex kann durch Umsetzen mit 0.1N HCl die jeweilige Dichloroplatin(II)-Verbindung erhalten werden. Dazu löst man den Sulfatokomplex in Wasser, gibt die Säure dazu und lässt mehrere Stunden rühren. Das ausgefallene Produkt wird durch Filtration isoliert und über P₂O₅ getrocknet.



R ₁ = H	R ₂ = 4-Fluorphenyl
4-F	-CH ₃
2-OH	-CH ₂ CH ₃
2-MeO	-CH(CH ₃) ₂
	-C(CH ₃) ₃

Abb.2.5 Umsetzung der Aquasulfatoplatin(II)-Komplexe mit 0.1N HCl

2.2.1.4. Herstellung der Platin(II)-Komplexe mit chelatgebundenen Abgangsgruppen

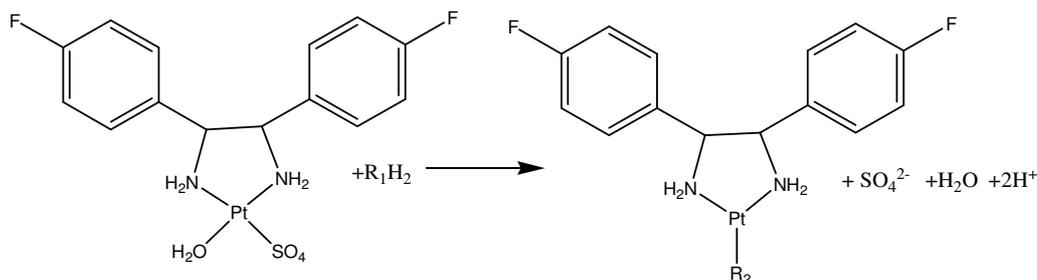
Die Komplexe mit den chelatgebundenen symmetrischen Abgangsgruppen werden durch die Umsetzung der unter 2.2.1.2. erhaltenen Sulfatoplatin(II)-Verbindung mit einer äquimolaren Menge an entsprechender Dicarbonsäure erhalten [116].

Die jeweilige Menge an Dicarbonsäure wird dazugegeben und über Nacht unter Lichtausschluss rühren gelassen. Nach 24 Stunden kann das Produkt durch Filtration in fester Form erhalten und über P₂O₅ im Vakuum getrocknet werden. Die Komplexe werden in guter Ausbeute und Reinheit erhalten.

Allerdings ist diese Methode nur möglich, wenn der entstandene Komplex relativ schwer löslich ist und sich aus wässriger Lösung durch Filtration isolieren lässt (*Methode A*).

Mit steigender Wasserlöslichkeit der Produkte wird die Abtrennung schwieriger, und es werden schlechtere Ausbeuten erhalten.

Im Fall der Aminomalonsäure wird der Aquasulfatoplatin(II)-Komplex nicht wie beschrieben durch Gefriertrocknung gewonnen, sondern zum Filtrat wird nach Abzentrifugation des Silbersalzes sofort die äquivalente Menge oder besser ein geringer Überschuss des entsprechenden Malonsäurederivates zugesetzt. Nach mindestens 24 Stunden Rühren unter Lichtausschluss kann nun der Komplex durch Filtration und anschließendem Trocknen über P₂O₅ in reiner Form erhalten werden (*Methode B*).



$R_2 =$ OH-Mal (A) NH_2 -Mal (B)

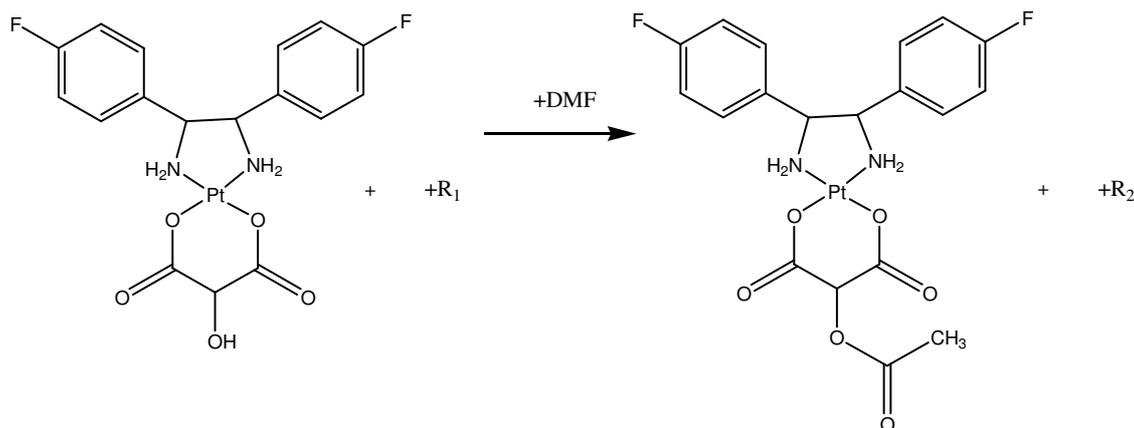
AM-Mal (A)

MeO-Mal (A)

SM-Mal (A)

Abb.2.6 Umsetzung des Aquasulfatoplatin(II)-Komplexes mit chelatisierenden Malonsäurederivaten als Abgangsgruppen. In Klammern steht die jeweils angewandte Methode.

Das Esterderivat **m-4F-Mal-Ester** ließ sich durch Acetylierung des Komplexes mit chelatgebundener Hydroxymalonsäure, **m-4F-OH-Mal**, gewinnen. Hierzu wurde in DMF-haltiger Lösung Acetanhydrid oder Acetylchlorid zur Ausgangsverbindung gegeben. Die Mischung wurde unter Lichtausschluss mindestens 24 Stunden gerührt. Der Niederschlag ließ sich entweder durch Abtrennen des Lösungsmittels unter Vakuum oder Filtration erhalten. Beide Reaktionswege führten in guter Reinheit und Ausbeute zum gewünschten Produkt.



$R_1 =$ a) $\text{CH}_3(\text{COOC})\text{CH}_3$

b) CH_3COCl

$R_2 =$ a) CH_3COOH

b) HCl

Abb.2.7 Acetylierung des **m-4F-OH-Mal**-Platin(II)-Komplexes mit Acetanhydrid oder Acetylchlorid in DMF-haltiger Lösung

2.3. Platin(II)-Alkylamin-Komplexe

Zur Synthese der mono-, di- und tetranuklearen Platin(II)-Alkylamin-Komplexe wurde als Ausgangsverbindung der Aquasulfatokomplex **m-4F-PtSO₄** (s. 2.2.1.2.) verwendet und in wenigen ml DMSO gelöst, um den korrespondierenden DMSO-Komplex zu erhalten. Diese Lösung musste mindestens zwei Stunden gerührt werden. Bessere Ergebnisse der Umsetzung wurden erhalten, sobald der entstandene DMSO-Komplex durch Abziehen des Lösungsmittels in fester Form isoliert werden konnte. Das jeweilige Diamin löste man in 1-2 ml Methanol, gab es zur DMSO-Verbindung, ließ über Nacht rühren und erhielt dann letztendlich einen weißen Feststoff, der aufgrund der geringen, eingesetzten Mengen nur durch Zentrifugation isoliert werden konnte. Nach Trocknen bei 50°C im Vakuum stand der Platin(II)-Alkylamin-DMSO-Komplex den weiteren Untersuchungen zur Verfügung.

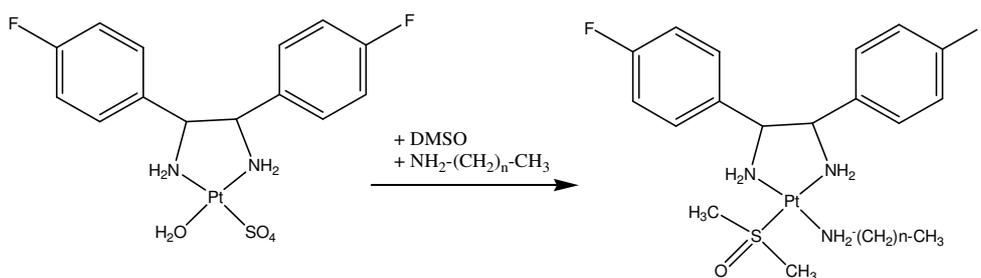


Abb.2.8 Umsetzung des Sulfatplatin(II)-Komplexes mit Alkylamin in DMSO am Beispiel einer mononuklearen Verbindung, stellvertretend für alle unter Abschnitt 2.3. verwendeten Alkylamine

Den korrespondierenden Chlorokomplex erhielt man, indem der jeweilige DMSO-Komplex in wenig Wasser gelöst und mit 0.1N HCl versetzt wurde. Nach mindestens einem Tag Rühren bei Raumtemperatur konnten die Alkylamin-Chloroplatin(II)-Verbindungen durch Zentrifugation und anschließendem Trocknen isoliert werden.

Der Austausch der DMSO-Abgangsgruppe gegen ein Chlorid ist erleichtert. Die Bindung des Cl⁻ zum Platinzentrum wird geschwächt, und ein Angriff von anderen Nukleophilen wie Iodid oder Thiocyanat kann begünstigt werden [117,118].

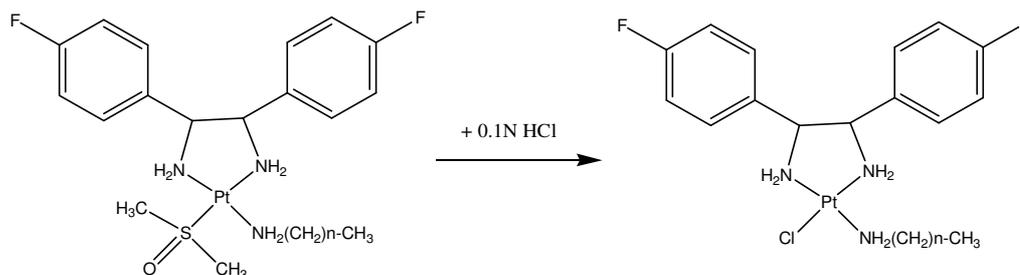


Abb.2.9 Umsetzung des Platin(II)-Alkylamin-DMSO-Komplexes zum korrespondierenden Chlorokomplex. Das Reaktionsschema steht stellvertretend für alle im Abschnitt 2.3. verwendeten Alkylamine.

2.4. Umsetzung der Dendrimere

2.4.1. Komplexierung mit Platin(II)-Salzen

Wie bei den symmetrischen und asymmetrischen Neutralliganden bereits beschrieben, erfolgt die Koordination an Platin(II) über die Umsetzung mit K_2PtCl_4 oder K_2PtI_4 .

Die Dendrimere mit einer terminalen Ethylendiamineinheit werden mit dem jeweiligen Tetrahaloplatinat in Wasser gelöst. Im Falle der nicht-pegylierten Komponenten erfolgt die Komplexierung mit zwei Platinatomen pro Molekül von drei möglichen Bindungsstellen. Bei den pegylierten Makromolekülen sind alle drei Koordinierungsstellen mit Platin belegt. Diese entstandenen Komplexe ließen sich aus der wässrigen Lösung aufgrund ihrer Ambiphilie nur durch wiederholte Zugabe von Dichlormethan extrahieren, während die nicht-pegylierten Verbindungen durch Filtration des unlöslichen Komplexes gewonnen werden konnten.

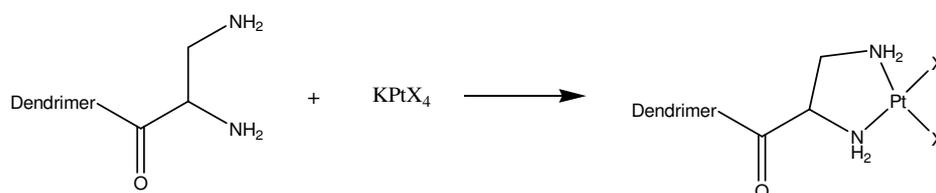


Abb.2.10 Umsetzung der Dendrimere mit terminalen Ethylendiamin-Endgruppen zu den halogenierten Konjugaten mit X = Chlorid oder Iodid als Abgangsgruppe

2.4.2. Umsetzung der carboxyterminierten Dendrimere

Die Umsetzung der carboxyterminierten Dendrimere mit dem Aquasulfatoplatin(II)-Komplex geschieht in Anlehnung an die Umsetzung mit Malonsäurederivaten (s. 2.2.1.4). Im

Unterschied dazu sind die resultierenden Verbindungen aufgrund der hohen Anzahl von PEG-Ketten bedeutend besser wasserlöslich. Zur Isolierung muss daher die Extraktion mit Dichlormethan durch wiederholtes Ausschütteln der wässrigen Phase durchgeführt werden. Die Konjugate sind als viskose Produkte in nur geringer Ausbeute aber ausreichender Reinheit erhältlich.

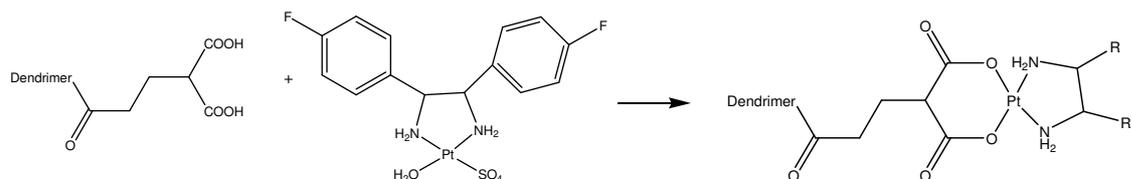


Abb.2.11 Umsetzung der Carbonsäureterminierten Dendrimere mit dem unter 2.2.1.2. erhaltenen Aqua-sulfatokomplex