

Abstract

This work deals with the synthesis and characterization of platinum(II) complexes with aromatic, biscyclometalated tris-chelating 2,6-bis- and 2,4,6-tris(aryl)pyridine (CNC) ligands. In addition to the spectroscopic and electrochemical properties, the complexes were also investigated for their antiproliferative properties with respect to various cell lines.

Reaction of $K_2[PtCl_4]$ with a number of CNC ligands containing different lateral arenes as well as phenyl-benzoquinoline or dibenzoacridine derivatives in their protonated forms HCNCH leads to monocyclometalated, chloride-bridged, binuclear complexes $[Pt(HCNC)]_2(\mu-Cl)_2$. 1D and 2D NMR experiments showed that the first cyclometalation preferably takes place at the stronger σ -donor phenyl compared to naphthyl. Heating these binuclear complexes in DMSO with later coligand exchange ($L = DMSO, MeCN, pyridine$) yielded the bis-cyclometalated complexes $[Pt(CNC)(L)]$. The compounds were analyzed using mass spectrometry and NMR spectroscopy; the photophysical and electrochemical properties were investigated by UV/Vis absorption and emission spectroscopy, cyclic voltammetry (CV) and combined UV/Vis spectroelectrochemical (SEC) measurements. Some crystal and molecular structures could additionally be determined by single crystal X-ray diffraction experiments. The first electrochemical reduction occurred reversibly during the CV experiment, whereas UV/Vis-SEC measurements revealed the formation of a secondary species thus impeding re-oxidation to the parent complex. UV/Vis-SEC spectra point to a disproportionation ($2 [Pt(CNC^{3-})(L)]^{\bullet-} \rightarrow [Pt^{II}(CNC^4)(L)]^{2-} + [Pt^{II}(CNC^2)(L)]$) following the reduction, which can be assigned to a ligand based CNC^{2-}/CNC^{3-} couple, based on DFT calculations. One-electron oxidations occur irreversibly and were assigned to a Pt(II)/Pt(III) couple.

Selected $[Pt(CNC)(L)]$ complexes showed antiproliferative activity against HT-29 and MDA-MB-231 cancer cells. The size of the cyclometalated CNC ligands has a considerable influence on cytotoxicity. Complexes with small, rigid ligands such as 2,6-diphenylpyridine (ph(py)ph) have a significantly higher toxicity than complexes with sterically more demanding ligands. Furthermore, the compounds $[Pt(ph(py)ph)(L)]$ ($L = DMSO, MeCN$) were added as non-covalent complexes together with the cell penetrating peptide ALD5_sC18, which has a mitochondria driving sequence, on cell lines HT-29 and MCF-7, to test an increase in toxicity. As a result, the cytotoxicity of the complex $[Pt(ph(py)ph)(MeCN)]$ could be drastically increased.

Kurzzusammenfassung

Diese Arbeit behandelt die Synthese und Charakterisierung von Platin(II)-Komplexen mit aromatischen, biscyclometallierten 2,6-Bis- und 2,4,6-Tris(aryl)pyridin-Tris-Chelatliganden. Neben den spektroskopischen und elektrochemischen Eigenschaften wurden die Komplexe auch auf ihre antiproliferativen Eigenschaften gegenüber verschiedenen Zelllinien untersucht.

Die Reaktion von $K_2[PtCl_4]$ mit einer Reihe an CNC-Liganden mit unterschiedlichen lateralen Aromaten sowie Phenyl-benzochinolin und Dibenzoacridin-Derivaten, in ihren protonierten Formen HCNCH, führt zu monocyclometallierten, zweikernigen, Chlorid-verbrückten Komplexen $[Pt(HCNC)]_2(\mu-Cl)_2$. 1D- und 2D-NMR-Experimente zeigen, dass die erste Cyclometallierung bevorzugt an dem stärkeren σ -Donor Phenyl im Vergleich zu Naphthyl abläuft. Das Heizen dieser zweikernigen Komplexe in DMSO mit späterem Coligandenaustausch ($L = DMSO, MeCN, Pyridin$), führte zu den biscyclometallierten $[Pt(CNC)(L)]$ -Komplexen. Die Charakterisierung der Verbindungen erfolgte hauptsächlich über Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie; die photophysikalischen und elektrochemischen Eigenschaften wurden über UV/Vis-Absorptions- und Emissionsspektroskopie, Cyclovoltammetrie (CV) und UV/Vis-Spektroelektrochemische (SEC) Messungen untersucht. Einige Kristall- und Molekülstrukturen konnten über Röntgenbeugungsexperimente am Einkristall bestimmt werden. Die erste elektrochemische Reduktion verlief in den CV-Experimenten reversibel, doch bildete sich in den UV/Vis-SEC-Messungen eine zweite Spezies, die eine Rückoxidation in das Ausgangsprodukt verhindert. Die UV/Vis-Absorptionsspektren deuten auf eine Disproportionierung $(2 [Pt(CNC^{3-})(L)]^+ \rightarrow [Pt^{II}(CNC^4-)(L)]^{2-} + [Pt^{II}(CNC^{2-})(L)])$ nach der Reduktion hin, die DFT-Berechnungen zufolge ligandenzentriert (CNC^{2-}/CNC^{3-}) abläuft. Die Einelektronen-Oxidation verläuft irreversibel und wird einem Pt(II)/Pt(III)-Redoxpaar zugeschrieben.

Ausgewählte $[Pt(CNC)(L)]$ -Komplexe zeigten antiproliferative Aktivitäten gegenüber HT-29 und MDA-MB-231 Krebszellen. Die Größe der cyclometallierten CNC-Liganden hat einen erheblichen Einfluss auf die Zytotoxizität. Dabei zeigen Komplexe mit kleinen, rigiden Liganden wie 2,6-Diphenylpyridin (ph(py)ph) deutlich höhere Aktivität. Weiterhin wurden die Verbindungen $[Pt(ph(py)ph)(L)]$ ($L = DMSO, MeCN$) als nicht kovalente Komplexe mit dem zell-penetrierenden Peptid ALD5_sC18, welches eine Mitochondrien ansteuernde Sequenz aufweist, auf die Zelllinien HT-29 und MCF-7 gegeben, um eine Erhöhung der Toxizität zu überprüfen. Daraus ergab sich, dass die Zytotoxizität des Komplexes $[Pt(ph(py)ph)(MeCN)]$ drastisch erhöht werden konnte.