

UNIVERSITÄT
BAYREUTH

Seminar „Übungen im Vortragen – AC“

Cis-Platin –
Muss es wirklich Platin sein?

Katharina Herbert, WS 12/13

Gliederung

[1 Cis-Platin als Medikament gegen Krebs 1](#_Toc64981779)

[2 Platin, Nickel und Palladium im Preis-Vergleich 2](#_Toc64981780)

[3 Die Koordinationsgeometrie 2](#_Toc64981781)

[3.1 Die Ligandenfeld-Theorie 2](#_Toc64981782)

[3.2 Spektrochemische Reihen 4](#_Toc64981783)

[3.3 Wirk-Mechanismus von Cis-Platin 4](#_Toc64981784)

[4 Der Trans-Effekt 4](#_Toc64981785)

[4.1 Die Synthese von Cis-Platin 4](#_Toc64981786)

[4.2 Modell-Experiment zur Cis- und Trans-Koordination 5](#_Toc64981787)

1. **Einstieg**: Cis-Platin (PtCl2(NH3)2) ist ein sehr effektives und weit verbreitetes Antitumor-Mittel in der Krebs-Therapie. Neben seiner herausragenden Wirkung in diesem Medikament fällt Platin aber auch durch seinen extrem hohen Preis auf. Dass man anstatt Platin nicht ein billigeres Metall der Platin-Gruppe wie Palladium oder Nickel verwenden kann, hat mehrere Gründe.

# Cis-Platin als Medikament gegen Krebs

Jährlich erkranken zahlreiche Menschen an Krebs, wobei sehr viele unterschiedliche Formen dieser Krankheit auftreten. Die Komplex-Verbindung Cis-Platin ist eines der wichtigsten Antitumor-Mittel gegen Lungen-, Harnblasen-, Kehlkopf-, Mund- und Rachen-, Eierstock- und Hoden-Krebs. Am Beispiel Hoden-Krebs kann man seinen großen Erfolg gut nachvollziehen: Während Hoden-Krebs vor Einsatz von Cis-Platin Ende der 70er Jahre noch tödlich endete, gibt es heute dank Cis-Platin eine Heilungschance von 80% bis 90% [1].



Abb. 1: Cis-Platin

# Platin, Nickel und Palladium im Preis-Vergleich

Platin, Nickel und Palladium befinden sich alle in der 10. Hauptgruppe (= Platin-Gruppe). Man würde also annehmen, dass die drei Metalle ähnliche chemische Eigenschaften aufweisen und kann sich deshalb fragen, wieso man nicht Nickel (13 Euro/kg) oder wenigstens Palladium (16.500 Euro/kg) anstatt des teuren Edel-Metalls Platin (40.100 Euro/kg) in einem so gefragten Medikament verwendet [2].

# Die Koordinationsgeometrie

## Die Ligandenfeld-Theorie

Nach der Ligandenfeld-Theorie stellen das kationische Metall-Zentrum eine positive Punkt-Ladung und die Liganden negative Punkt-Ladungen dar. Die Liganden werden also vom Zentral-Atom angezogen, bis abstoßende Kräfte zwischen den Liganden und den Elektronen in den d-Orbitalen des Zentral-Atoms auftreten [3].



Abb. 2: Die fünf d-Orbitale der Nebengruppen-Elemente

In Anwesenheit der Liganden befindet sich das Metall-Zentrum zunächst in einem Sphärischen Ligandenfeld, in dem die fünf d-Orbitale aufgrund der Abstoßungskräfte um die Energie „Δε0“ angehoben werden. Durch das Koordinieren der Liganden folgt die Ligandenfeld-Aufspaltung, wobei die fünf d-Orbitale je nach Ihrer räumlichen Ausrichtung bezüglich der Liganden unterschiedliche Energie-Niveaus einnehmen. Die Ligandenfeld-Aufspaltung ist bei jedem Koordinationspolyeder verschieden [3].

Im Beispiel von Cis-Platin wird das Metall2+-Ion von vier Liganden koordiniert. Koordinieren die vier Liganden tetraedrisch zwischen den Koordinationsachsen, so kommt es zu einer energetischen Absenkung der auf den Achsen liegenden Orbitale dz2 und dx2-y2 und zu einer energetischen Erhöhung der zwischen den Achsen liegenden Orbitale dxy, dxz unddyz. Diese Aufspaltung hat insgesamt nur eine recht kleine Energie-Differenz [3].



Abb. 3: Tetraedrische Koordination der vier Liganden am Beispiel des dyz-Orbitals.
Jeweils zwischen den Koordinationsachsen liegend kommen sich das negativ geladene Orbital und negativ geladenen Liganden räumlich sehr nah. Durch die Abstoßung wird das dyz-Orbital energetisch angehoben.

Koordinieren die vier Liganden quadratisch planar auf den zwei Koordinationsachsen x und y, wird dx2-y2 stark und dxy ein wenig angehoben, während dz2 etwas und dxz und dyz sehr stark abgesenkt werden. Die Aufspaltung hier ist wesentlich größer [3].



Abb. 4: Quadratisch-planare Koordination der vier Liganden am Beispiel des dyz-Orbitals. Das zwischen den Achsen liegende negativ geladene Orbital und die auf den Achsen liegenden negativ geladenen Liganden sind räumlich voneinander  entfernt. Die Abstoßung ist sehr gering und dyz-Orbital wird energetisch abgesenkt.



Abb. 5: Die Ligandenfeld-Aufspaltung im tetraedrischen, sphärischen und quadratisch-planaren Ligandenfeld

Die Aufspaltung ist im tetraedrischen Ligandenfeld sehr viel kleiner als im quadratisch-planaren Ligandenfeld.

## Spektrochemische Reihen

Welchen Koordinationspolyeder die Liganden einnehmen, hängt sowohl vom Zentral-Atom als auch vom Liganden ab. In den spektrochemischen Reihen der Metall-Ionen und Liganden sind die Aufspaltungen jeweils im Vergleich zueinander aufgestellt, wobei links die kleinen Aufspaltungen (Schwachfeld) und rechts die großen Aufspaltungen (Starkfeld) stehen [3].

**Spektrochemische Reihe der Liganden:**

$$Mn\left(II\right) < Ni\left(II\right) < Co\left(II\right) < Fe\left(III\right) < Cr\left(III\right) < Ru\left(III\right) < Mo\left(III\right) $$

$$< Rh\left(III\right) < Pd\left(II\right) < Ir\left(III\right) < Pt\left(IV\right)$$

**Spektrochemische Reihe der Metall-Ionen.**

$$I^{-} < Br^{-} < Cl^{-} < \left(OH\right)^{-} < H\_{2}O < NH\_{3} < en < bipy < \left(Cn\right)^{-} ≈ CO$$

Platin und Palladium bewirken eine große Aufspaltung und die Liganden bilden einen quadratisch-planaren Koordinationspolyeder. Nickel erzeugt dagegen nur eine kleine Aufspaltung, wodurch die Liganden in Form eines tetraedrischen Polyeders koordinieren. Einzig mit einem Starkfeld-Liganden wie CN- liegt auch der Nickel-Komplex quadratisch-planar vor, nicht aber mit den für das Medikament nötigen Liganden Cl- und NH3 [3].

## Wirk-Mechanismus von Cis-Platin

Gelangt der Komplex Cis-Platin in den Körper, so spalten sich die Chlorid-Liganden ab und an die freigewordenen Koordinationsstellen binden stattdessen DNA-Basen, vor allem Guanin. Diese Bindung ist aufgrund eines Reparationsdefekts in Tumor-Zellen oft irreversibel, wodurch während der Zell-Teilung der Schritt der Replikation, in der sich der DNA-Doppelstrang in zwei Einzel-Stränge teilt, nicht mehr stattfinden kann. Die unkontrolliert schnelle Zell-Teilung der Tumor-Zellen kann damit eingedämmt werden [3].

Zum Einbau in die DNA sind durch ihre flache Form nur quadratisch-planare Komplexe perfekt in der Lage. Nickel kann durch seine Ausbildung von tetraedrischen Komplexen also nicht an Stelle von Platin eingesetzt werden

# Der Trans-Effekt

## Die Synthese von Cis-Platin

Betrachtet man den Cisplatin-Komplex genauer, fällt die Lage von den Chlorid-Ionen auf der einen und den Ammoniak-Molekülen auf der anderen Seite des Komplexes auf. Diese Cis-Koordination, die dem Komplex auch seinen Namen verleiht, ist dem für Platin typischen Trans-Effekt zu verdanken. Dabei ist folgende Liganden-Reihe zur Stärke des Trans-Einflusses wichtig:

$$Cn^{-} > CO > NO\_{2}^{-} > SCN^{-} > I^{-} > Cl^{-} > NH\_{3} > py >OH^{-} > H\_{2}O$$

Dank dieses Effekts lässt sich Cisplatin ausgehend von Tetrachloridoplatinat(II) sehr leicht synthetisieren [3].



Abb. 6: Darstellung von Cis-Platin aus Tetrachloridoplatinat(II)

Cl- mit dem stärkeren Trans-Effekt dirigiert das neu eintretende Ammoniak-Molekül in beiden Schritten in seine Trans-Position, so dass automatisch ein Platin-Komplex mit Cis-Koordination entsteht.

Chemischer Hintergrund dazu ist die Konkurrenz zweier gegenüberliegender Liganden um ein gemeinsames p-Orbital. Der Ligand mit stärkerem Trans-Einfluss dirigiert den schwächeren Liganden in die Trans-Stellung, um zu größerem Anteil über das p-Orbital zu verfügen [3].

## Modell-Experiment zur Cis- und Trans-Koordination

Dass es für das chemische Verhalten entscheidend ist, ob eine Cis- oder eine Trans-Koordination vorliegt, kann mit einem Modell-Experiment gezeigt werden.

Der Komplex trans-[CoCl2(en)2]Cl zeigt in Wasser gelöst eine grüne Farbe. Durch Erhitzen über dem Brenner kommt es zu einer Koordinationsänderung von trans nach cis, was durch einen Farb-Wechsel von grün nach rosa sichtbar wird. Die verschiedene Farbigkeit stellt nur eine der unterschiedlichen chemischen Eigenschaften dar und verdeutlicht, dass zwischen Cis- und Trans-Komplexen durchaus große Unterschiede im chemischen Verhalten vorliegen können. Man kann deswegen nicht einfach davon ausgehen, dass „Trans-Platin" dieselben therapeutischen Fähigkeiten in der Krebs-Bekämpfung besitzt wie Cis-Platin.



Abb. 7: Änderung der Farbigkeit durch Wechsel der Koordination von trans nach cis

Die Cis-Koordination ist für die Wirkung des Cis-Platins von Bedeutung und der Palladium-Komplex müsste sich für einen guten Ersatz zu Cis-Platin ebenso einfach und verlässlich als Cis-Isomer herstellen lassen. Forschungen haben zwar gezeigt, dass auch bei Palladium ein Trans-Effekt theoretisch vorhanden ist [4], doch medizinisch gesehen ist der Einsatz von Palladium-Komplexen durch eine leichtere Abbaubarkeit in der Zelle nicht vielversprechend genug, um die hohen Forschungskosten und die lange Entwicklungsdauer eines passenden Medikaments zu rechtfertigen oder in Kauf zu nehmen.

1. **Zusammenfassung.** fehlt
2. **Abschluss**: Platin kann im Chemo-Therapeutikum Cis-Platin nicht durch die billigeren Metalle Palladium und Nickel ersetzt werden, da es als einziges die quadratisch-planare Koordination und dank seines Trans-Effekts die einfache, zuverlässige Synthese des Cis-Isomeres garantiert. Diese beiden Aspekte sind wichtige Voraussetzungen für Wirksamkeit des lebensrettenden Medikaments.

**Quellen:**

1. Gosepath, E., „Cisplatin-Resistenz von Tumorzellen: Identifizierung neuer Kanditatengene und Evaluierung der Rolle von DKK1“ (Dissertation), Bonn 2007
<http://hss.ulb.uni-bonn.de/2007/1206/1206.pdf>; (online am 24.11.2012)

1. <http://www.finanzen.net/rohstoffe/nickelpreis>, <http://www.finanzen.net/rohstoffe/platinpreis/euro>, <http://www.finanzen.net/rohstoffe/palladiumpreis/euro>; 24.11.12
2. Weber, B. „Koordinationschemie / Metallorganische Chemie aus dem Modul AC III“ (Vorlesungsskript), Bayreuth 2011
3. Toldina, O., Berezin, D., Berezin, B. „Ligand trans-effect in octahedral complexes of 3d metals and its manifestation in the synthesis of metalloporphyrins in solution“, Russian Journal of Inorganic Chemistry, 2009, Volume 54, Issue 7, pp 1090-1094 [http://link.springer.com/article/10.1134%2FS003602360907016X?LI=true#page-2](http://link.springer.com/article/10.1134/S003602360907016X?LI=true#page-2); (online am 24.11.2012)
4. <http://www.cisplatin.org/>; (online am 24.11.2012)
5. Housecroft, C., Sharpe, A. „Anorganische Chemie“, 2. Auflage, Pearson Studium, München 2006