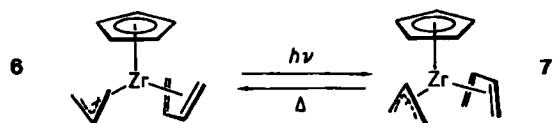


Die NMR-Spektren von **6**<sup>[8]</sup> sowie die <sup>1</sup>H-NMR-NOE-Differenzspektren weisen **6** eine analoge Struktur in Lösung zu. Dynamisches Verhalten des Allylliganden wird durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (60 MHz) bei erhöhter Temperatur aufgedeckt (AA'BB'X → A<sub>4</sub>X-Aufspaltungsmuster, ΔG<sup>‡</sup><sub>105°C</sub> = 19.1 ± 0.3 kcal/mol, abgeschätzt aus der Koaleszenz der Methylenprotonen<sup>[4a]</sup>).

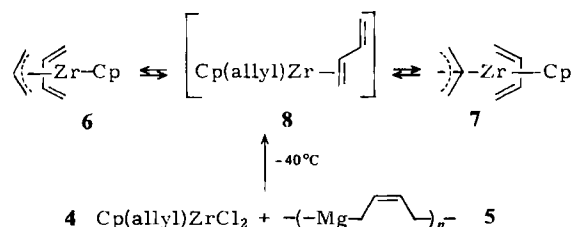
Die Photolyse (Philips HPK 125, Pyrex-Filter, Toluol, -40°C) von **6** führt praktisch quantitativ zu **7**. Die Bildung dieses Isomers kann am Auftreten des neuen, zu kleineren δ-Werten verschobenen Cp-Singulets im NMR-Spektrum verfolgt werden. Man erkennt den (s-cis-η<sup>4</sup>-Butadien)-Liganden sowie die π-Allyleinheit<sup>[8]</sup>. Nach den NMR-Daten sowie den <sup>1</sup>H-NMR-NOE-Differenzspektren unterscheiden sich **6** und **7** in erster Linie durch die Anordnung der Allyl- und der Butadien-Einheit zur Cp-Gruppe: Die offenkettigen π-Liganden sind in **7** zur Basis des pyramidalen Gerüsts geöffnet (Schema 2)<sup>[1a,9]</sup>.



Schema 2.

**7** wird nur bei hinreichend tiefer Temperatur beobachtet. Beim Erwärmen bildet sich **6** in glatter Reaktion zurück. Die thermisch induzierte Isomerisierung **7** → **6** folgt einem Geschwindigkeitsgesetz erster Ordnung mit ΔG<sup>‡</sup><sub>10°C</sub> = 22.1 ± 0.2 kcal/mol.

Die Reaktion von CpZr(allyl)Cl<sub>2</sub> **4** mit „Butadien-Magnesium“ **5** unterhalb -30°C hat ein etwas anderes Resultat: Auch in der Dunkelreaktion entsteht **7** im Gemisch mit **6** (55:45). Es ist anzunehmen, daß diese Reaktion über eine Zwischenstufe **8** verläuft<sup>[10]</sup>, die sich bei kinetischer Kontrolle mit nahezu gleicher Wahrscheinlichkeit unter Bildung der Isomere **6** und **7** stabilisiert (Schema 3). Möglicherweise erfolgt auch die thermisch induzierte Isomerisierung **7** ⇌ **6** über **8**. Nach den experimentellen Befunden kann jedoch zwischen diesem Weg der Dienrotation und einem Ringinversionsmechanismus<sup>[7,11]</sup> nicht entschieden werden.



Schema 3.

Wie das Beispiel der isolierten Komplexe **6** und **7** zeigt, ist nach Schema 1 ein System isomerer Mono(η-cyclopentadienyl)zirkonium(II)-Verbindungen mit quadratisch-pyramidalen Struktur gut zugänglich geworden. Durch Substitution an C1, C2 oder C3 (siehe Abb. 1) werden diese Verbindungen chiral<sup>[12]</sup> und somit für katalytische CC-Verknüpfungsreaktionen vom Ziegler-Natta-Typ besonders interessant.

Eingegangen am 13. Februar 1984 [Z 708]

[1] a) H.-J. Kablitz, R. Kallweit, G. Wilke, *J. Organomet. Chem.* **44** (1972) C49; H.-J. Kablitz, G. Wilke, *ibid.* **51** (1973) 241; L. Stehling, G. Wilke,

- unveröffentlicht, zit. in G. Wilke, *Fundam. Res. Homogen. Catal.* **3** (1979) 1; G. Wilke, *J. Organomet. Chem.* **200** (1980) 349; b) J. Blenkins, H. J. deLiefde Meijer, J. Teuben, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **99** (1980) 216; *J. Organomet. Chem.* **218** (1981) 383; *Organometallics* **2** (1983) 1483; c) P. T. Wolczanski, J. E. Bercaw, *ibid.* **1** (1982) 793; J. R. Wengrovius, R. R. Schrock, *J. Organomet. Chem.* **205** (1981) 319.
- [2] G. Erker, K. Berg, L. Treschanke, K. Engel, *Inorg. Chem.* **21** (1982) 1277.
- [3] **3**, <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>8</sub>]Toluol, -78°C): δ = 5.10 (s, 5 H, Cp), 2.95 (d, 12 H), 5.27 (m, 3 H, Allyl-dynamisch); IR (Cyclohexan, komp., 7°C): ν = 1535 (π-Allyl), 1595 cm<sup>-1</sup> (σ-Allyl), vgl. [4a].
- [4] a) E. G. Hoffmann, R. Kallweit, G. Schroth, K. Seevogel, W. Stempfle, G. Wilke, *J. Organomet. Chem.* **97** (1975) 183; b) K. Fujita, Y. Ohnuma, H. Yasuda, H. Tani, *ibid.* **113** (1976) 201.
- [5] a) A. Immirzi, G. Allegra, *Acta Crystallogr. B* **25** (1969) 120; C. Krüger, Y.-H. Tsay, *J. Organomet. Chem.* **33** (1971) 59; D. A. Whiting, *Cryst. Struct. Commun.* **1** (1972) 379; C. van Soest, A. van der Ent, E. C. Rooyers, *ibid.* **3** (1973) 527; G. Huttner, D. Neugebauer, A. Razavi, *Angew. Chem.* **87** (1975) 353; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **14** (1975) 352; S. S. Wreford, J. F. Whitney, *Inorg. Chem.* **20** (1981) 3918; J.-Z. Liu, R. D. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 3737; R. L. Harlow, P. J. Krusic, R. J. McKinney, S. S. Wreford, *Organometallics* **1** (1982) 1506; b) Ausnahmen: A. N. Nesmeyanov, I. I. Kritskaya, *J. Organomet. Chem.* **14** (1968) 387; A. Bond, B. Lewis, M. Green, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1975**, 1109; H. Yasuda, K. Mashima, T. Okamoto, A. Nakamura, *XI. Int. Conf. Organomet. Chem.*, Pine Mountain, GA (USA) 1983, Abstr. 79.
- [6] G. Erker, K. Engel, U. Dorf, J. L. Atwood, W. E. Hunter, *Angew. Chem.* **94** (1982) 915; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 913; *Angew. Chem. Suppl.* **1982**, 1974; Y. Kai, N. Kanehisa, K. Miki, N. Kasai, K. Mashima, K. Nagasuna, H. Yasuda, A. Nakamura, *Chem. Lett.* **1982**, 1979; D. J. Brauer, C. Krüger, *First European Crystallogr. Conf. (Bordeaux)* **1973**, A5.
- [7] G. Erker, K. Engel, C. Krüger, A.-P. Chiang, *Chem. Ber.* **115** (1982) 3311; R. Benn, G. Schroth, *J. Organomet. Chem.* **228** (1982) 71; G. Erker, K. Engel, C. Krüger, G. Müller, *Organometallics* **3** (1984) 128.
- [8] **6**, <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>8</sub>]Toluol): δ = 6.04 (Cp), -0.67 (H1A), 2.15 (H1S), 5.34 (H2), 1.23 (H3A), 1.81 (H3S), 6.05 (H4); <sup>2</sup>J(H1A,H1S) = -7.6 Hz, <sup>3</sup>J(H2,H2\*) = 8.7, <sup>3</sup>J(H1S,H2) = 9.4, <sup>3</sup>J(H1A,H2) = 11.0, <sup>2</sup>J(H3A,H3S) = 1.4, <sup>3</sup>J(H3S,H4) = 9.1, <sup>3</sup>J(H3A,H4) = 14.6; <sup>13</sup>C-NMR: δ = 108.8 (Cp), 45.8 (dd, 143, 154 Hz, C1), 112.5 (d, 160, C2), 56.8 (dd, 160, 146, C3), 125.5 (d, 153, C4). - **7**, <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>8</sub>]Toluol, -50°C): δ = 4.62 (Cp), -1.57 (H1A), 3.62 (H1S), 5.12 (H2), 0.94 (H3A), 3.26 (H3S), 6.08 (H4); <sup>2</sup>J(H1A,H1S) = -7.4 Hz, <sup>3</sup>J(H2,H2\*) = 9.0, <sup>3</sup>J(H1S,H2) = 9.6, <sup>3</sup>J(H1A,H2) = 14.0, <sup>2</sup>J(H3A,H3S) = 1.8 Hz, <sup>3</sup>J(H3S,H4) = 8.7, <sup>3</sup>J(H3A,H4) = 15.8; <sup>13</sup>C-NMR: δ = 100.2 (Cp), 48.4 (dd, 142, 158 Hz, C1), 99.9 (d, 156, C2), 55.6 (dd, 150, 160 Hz, C3), 117.2 (d, 148, C4).
- [9] Vgl. W. J. Highcock, R. M. Mills, J. L. Spencer, P. Woodward, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 128.
- [10] U. Dorf, K. Engel, G. Erker, *Organometallics* **2** (1983) 462.
- [11] J. W. Faller, A. M. Rosan, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 4858.
- [12] K. Berg, G. Erker, *J. Organomet. Chem.* **263** (1984) 37, zit. Lit.

## Ferroceniumsalsze – die ersten tumorhemmenden Eisenverbindungen\*\*

Von Petra Köpf-Maier\*, Hartmut Köpf und Eberhard W. Neuse

Professor Ernst Otto Fischer gewidmet

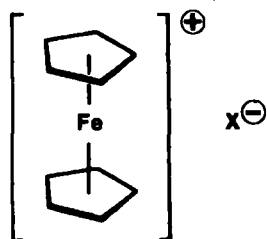
Metalloceen-dihalogenide d-elektronenarmer Übergangsmetalle wie (η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>MX<sub>2</sub> mit M = Ti, V, Nb, Mo<sup>[1,2]</sup> oder oktaedrische Titankomplexe wie *cis*-Dihalogenobis(1-phenyl-1,3-butandionato)titan(IV)<sup>[3]</sup>, für die bisher tumorhemmende Aktivität nachgewiesen wurde, sind Neutralkomplexe und enthalten eine *cis*-konfigurierte MX<sub>2</sub>-Gruppe; sie vermögen am Wirkungsort zwei benachbarte Koordina-

\* Priv.-Doz. Dr. P. Köpf-Maier  
Institut für Anatomie der Freien Universität  
Königin-Luise-Straße 15, D-1000 Berlin 33  
Prof. Dr. H. Köpf  
Institut für Anorganische und Analytische Chemie  
der Technischen Universität Berlin  
Prof. Dr. E. W. Neuse  
Department of Chemistry, University of the Witwatersrand  
Johannesburg (Südafrikanische Republik)

\*\* Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

tionsstellen freizugeben und erfüllen damit strukturelle Bedingungen, die als wesentlich für die cytotatische Aktion erkannt wurden und die auch bei anderen anorganischen oder metallorganischen Cytostatica verwirklicht sind<sup>[4,5]</sup>.

Hingegen repräsentieren die Ferroceniumsalsen  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2\text{Fe}]^+\text{X}^-$  **1**<sup>[6,7]</sup> mit dem d-elektronenreicheren Übergangsmetall Eisen als Zentralatom einen andersartigen, koordinativ weitgehend gesättigten Komplextyp, bei dem die Cyclopentadienyl-Liganden nicht gekippt, sondern parallel angeordnet sind<sup>[8]</sup>. Wir haben jetzt überraschenderweise gefunden, daß das Kation in den Salzen **1** tumorhemmend aktiv ist.



**1a**:  $\text{X}^- = \text{Cl}_3\text{CCOO}^- \cdot 2\text{Cl}_3\text{CCOOH}$ <sup>[9]</sup>

**1b**:  $\text{X}^- = 2,4,6\text{-(NO}_2)_3\text{C}_6\text{H}_2\text{O}^-$ <sup>[17]</sup>

**1c**:  $\text{X}^- = \text{FeCl}_4^-$ <sup>[10]</sup>

Zur Prüfung der Antitumor-Aktivität implantierten wir weiblichen CFI-Mäusen etwa  $6 \cdot 10^6$  Ehrlich-Ascites-Tumorzellen intraperitoneal (i.p.). Nach 24 h wurden die Tiere mit **1a**, **1b** oder **1c** in unterschiedlichen Dosen (20, 40, 60, ... 500 mg/kg; pro Dosis sechs Tiere) behandelt; die sehr gut wasserlöslichen Salze wurden in physio-

logischer Kochsalz-Lösung i.p. appliziert. Zwölf Kontrolltiere erhielten 24 h nach Tumorumplantation eine i.p.-Injektion von 0.5 mL reiner Kochsalz-Lösung. Die Tiere wurden bis zum Tag 90 nach Tumortransplantation beobachtet; die Versuchsauswertung erfolgte nach<sup>[4]</sup>.

Alle drei untersuchten Ferroceniumsalsen wirken hemmend gegenüber Ehrlich-Ascites-Tumor und führen in optimalen Dosen zur Heilung bei 60 bis 100% der behandelten Tiere (vgl. Abb. 1 und Tabelle 1; zum Vergleich *cis*-( $\text{NH}_3$ )<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>, 10 mg/kg; 100% Heilungen<sup>[4]</sup>); im optimalen Dosisbereich ist die Verlängerung der mittleren Überlebensrate bis zum Stichtag im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren (15.3 d) statistisch hochsignifikant (zweiseitiger U-Test nach Wilcoxon). Für Ferrocen ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ )<sub>2</sub>Fe **2** selbst, das gleichfalls gegenüber Ehrlich-Ascites-Tumor getestet wurde, konnten tumorhemmende Eigenschaften ebenso wenig wie für die Tetrachloroferrate(III)  $[(\text{CH}_3)_4\text{N}]^+[\text{FeCl}_4]^-$  **3a** und  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}]^+[\text{FeCl}_4]^-$  **3b** nachgewiesen werden.

Unsere Ergebnisse lassen die Schlußfolgerungen zu: 1. Nicht nur Metallocene „früher“, sondern auch „mittlerer“ Übergangselemente wie Eisen können cytotatisch aktiv sein. 2. Eine Koordinationslücken freigebende MX<sub>2</sub>-Gruppe ist nicht unbedingt für das Zustandekommen tumorhemmender Eigenschaften von Metallkomplexen erforderlich. 3. Das Vorliegen als Neutralkomplex ist hierfür gleichfalls keine *conditio sine qua non*; im Gegenteil erweist sich die durch den ionischen Charakter von **1** bedingte hervorragende Wasserlöslichkeit der Salze für die Anwendung in biologischen Systemen als vorteilhaft.

Eingegangen am 10. Februar,  
ergänzt am 9. April 1984 [Z 707]

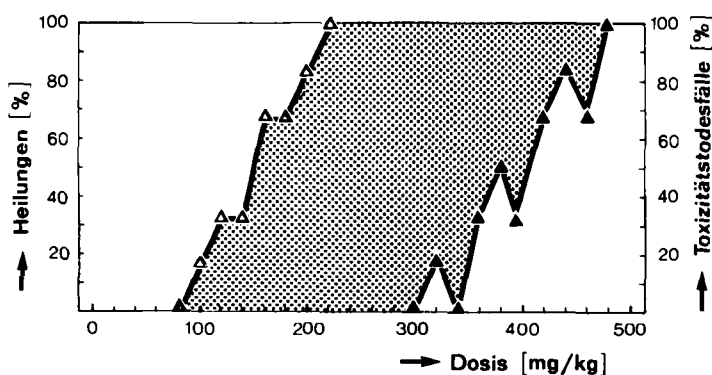


Abb. 1. Dosis-Wirkungs-Kurve ( $\Delta - \Delta$ ) und Dosis-Letalitäts-Kurve ( $\blacktriangle - \blacktriangle$ ) für **1a**; gerasterter Bereich: Dosisbereich, in dem überlebende Tiere am Tag 90 auftreten. LD<sub>50</sub> von **1a**: 400 mg/kg.

- [1] H. Köpf, P. Köpf-Maier, *Angew. Chem.* 91 (1979) 509; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 477.
- [2] Übersicht: H. Köpf, P. Köpf-Maier, *ACS Symp. Ser.* 209 (1983) 315.
- [3] H. J. Keller, B. Keppler, D. Schmähl, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 105 (1983) 109.
- [4] P. Köpf-Maier, B. Hesse, H. Köpf, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 96 (1980) 43.
- [5] M. J. Cleare, J. D. Hoeschele, *Bioinorg. Chem.* 2 (1973) 187; M. J. Cleare, P. C. Hydes, B. W. Malerbi, D. M. Watkins, *Biochimie* 60 (1978) 835; A. J. Crowe, P. J. Smith, G. Atassi, *Chem.-Biol. Interact.* 32 (1980) 171.
- [6] E. O. Fischer, W. Pfab, *Z. Naturforsch. B* 7 (1952) 377.
- [7] G. Wilkinson, M. Rosenblum, M. C. Whiting, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* 74 (1952) 2125.
- [8] M. R. Churchill, A. G. Landers, A. L. Rheingold, *Inorg. Chem.* 20 (1981) 849 und zit. Lit.
- [9] D. N. Hendrickson, Y. S. Sohn, D. M. Duggan, H. B. Gray, *J. Chem. Phys.* 58 (1973) 4666.
- [10] A. N. Nesmejanow, E. G. Perewalowa, L. P. Jurjewa, *Chem. Ber.* 93 (1960) 2729.

Tabelle 1. Pharmakologische Daten der untersuchten Eisenkomplexe gegenüber Ehrlich-Ascites-Tumor der Maus.

Verbindung	Solvens [a]	Untersuchter Dosisbereich [mg/kg]	Optimaler Dosisbereich (= OD) [mg/kg]	Heilungsrate im OD [%]	Mittlere Überlebensdauer im OD [d]	LD <sub>50</sub> [mg/kg]
<b>1a</b>	s	20, 40, ... 500	220–300	100	90	400
<b>1b</b>	s	20, 40, ... 500	220–240	100	90	340
<b>1c</b>	s	20, 40, ... 500	180–200	67	65	240
<b>2</b>	p	20, 40, ... 500	—	—	—	440
<b>3a</b>	s	4, 8, 12, 16; 20, 40, ... 500	—	—	—	80
<b>3b</b>	s	4, 8, 12, 16; 20, 40, ... 500	—	—	—	120

[a] s = 0.9proz. NaCl-Lösung (max. 0.4 mL/Maus); p = Propylenglycol (max. 0.1 mL/Maus).