

1.46 cm⁻¹. Intensitätsmessungen bei Raumtemperatur mit Vierkreisdiffraktometer STOE, Graphitmonochromator, 4564 Reflexe ($2^\circ \leq \theta \leq 25^\circ$), 3521 symmetrieeunabhängige Reflexe mit $|F| \geq 2\sigma$. Strukturbestimmung: direkte Methode, anisotrope Verfeinerung mit positionierten Wasserstoffatomen der THF-Moleküle, andere Wasserstoffatome isotrop, 328 Variable, $R = 0.060$, $R_w = 0.065$ (SHELX-76, SHELX-86); b) Kristallstrukturdaten von $1^\ominus/\text{NBu}_4^\oplus$: Ein Einkristall wurde wie unter a) montiert. Raumgruppe $P2_1/c$, $a = 9.580(5)$, $b = 16.391(5)$, $c = 20.671(6)$ Å, $\beta = 100.47(1)^\circ$, $V = 3191.83$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{calc}} = 1.156$ g cm⁻³, $\mu(\text{Mo}_\text{K}\alpha) = 1.09$ cm⁻¹. Messung wie bei a), 3587 Reflexe ($2^\circ \leq \theta \leq 20^\circ$) vermessen, 2567 Reflexe mit $|F| \geq 2\sigma$, anisotrope Verfeinerung mit positionierten Wasserstoffatomen, 357 Parameter, $R = 0.060$, $R_w = 0.065$ (SHELX-76, SHELX-86). Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-54123, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

- [13] E. Keller, SCHAKAL-88. A FORTRAN Program for the Graphic Representation of Molecular and Crystallographic Models, Freiburg 1988.
- [14] a) R. Taylor, O. Kennard, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5063; b) Z. Berkovitch-Yellin, L. Leiserowitz, *Acta Crystallogr. Sect. B* 40 (1984) 159; c) J. A. P. R. Sarma, G. R. Desiraja, *Acc. Chem. Res.* 19 (1986) 222; d) P. Seiler, G. R. Weisman, E. D. Glending, F. Weinhold, V. B. Johnson, J. D. Dunitz, *Angew. Chem.* 99 (1987) 1216; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 1175; e) A. G. Orpen, T. F. Koetzle, *Acta Crystallogr. Sect. C* 43 (1987) 2084.
- [15] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* 68 (1964) 441.
- [16] Am Koaleszenzpunkt abgeschätzt nach R. J. Kurland, M. B. Rubin, M. B. Wise, *J. Chem. Phys.* 37 (1962) 974.
- [17] Dagegen fand man bei $[\text{PhS}(\text{O})\text{CH}_2]^\ominus \text{M}^\oplus$ eine ausgeprägte Gegenionenabhängigkeit der Topomerisierungsbarriere: G. Chassaing, A. Marquet, J. Corset, F. Froment, *J. Organomet. Chem.* 232 (1982) 293.
- [18] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* 21 (1988) 456, zit. Lit.
- [19] L. A. Avaca, A. Bewick, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* 41 (1973) 405.
- [20] $1^\ominus/\text{NBu}_4^\oplus$ (vgl. Abb. 2): $^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 25 °C, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ($\delta = 2.49$) als Standard]: $\delta = 0.92$ (t, $J = 7.3$ Hz, 1H; 19/23/27/31-H), 1.30 (sext., $J = 7.3$ Hz, 8H; 18/22/26/30-H), 1.46–1.67 (m, 8H; 17/21/25/29-H), 3.04–3.23 (m, 8H; 16/20/24/28-H), 3.50 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H; 9-H), 3.86 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H; 9-H), 6.41 (m, 1H; 6-H), 6.82 (m, 2H; 5/7-H), 7.00–7.10 (m, 3H; 4/8-H, 13-H), 7.17 (m, 2H; 12/14-H), 7.32 (m, 2H; 11/15-H); $^{13}\text{C-NMR}$ [100 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 25 °C, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ($\delta = 39.5$) als Standard]: $\delta = 13.4$ (C-19/23/27/31), 19.1 (C-18/22/26/30), 23.0 (C-17/21/25/29), 35.0 (C-9), 57.5 (C-16/20/24/28), 60.4 (C-2), 116.2 (C-6), 120.7 (C-4/8), 124.8 (C-13), 124.9 (C-1, J(C, F) = 344 Hz), 126.9 (C-5/7), 127.6 (C-12/14), 127.7 (C-11/15), 142.5 (C-3), 144.1 (C-10).
- [21] Die C₆-S-Rotationsbarriere von $[\text{MeSO}_2\text{CH}_2]^\ominus$ wird laut ab-initio-Rechnungen nahezu vollständig von derartigen konjugativen oder nicht-konjugativen Effekten bestimmt; Torsionseffekte spielen praktisch keine Rolle: [7a].
- [22] W. Bauer (Erlangen), persönliche Mitteilung; W. Bauer, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1972.

Das ultimale Carcinogen *O*-Acetyl-*N*-(2-fluorenyl)-hydroxylamin („*N*-Acetoxy-2-aminofluoren“) und seine in-vitro-Reaktion zu 2-[*N*-(Desoxyguanosin-8-yl)amino]fluoren **

Von Ferdinand Bosold und Gernot Boche *

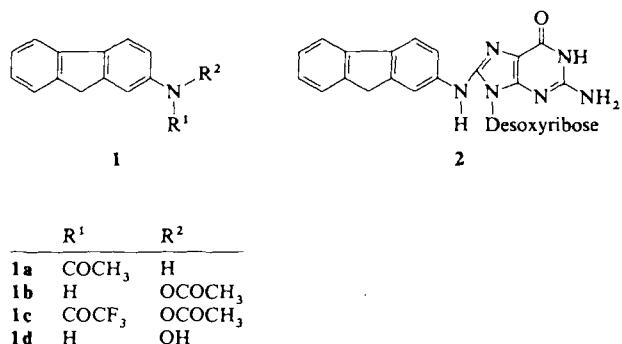
Nachdem 2-Acetylaminofluoren **1a** 1940 als Insektenvernichtungsmittel patentiert worden war (aber nie zur Anwendung kam), wurde es wegen seiner hohen Toxizität zum meist untersuchten Modellcarcinogen für aromatische Amine^[1].

Dabei zeigte sich, daß nicht **1a**, sondern der Metabolit *O*-Acetyl-*N*-(2-fluorenyl)hydroxylamin („*N*-Acetoxy-2-aminofluoren“) **1b** ein wesentliches ultimales Carcinogen sein mußte^[2, 3]. So isolierte man z. B. aus der DNA von Rattenleber (nach Spaltung der DNA) überwiegend (80%) 2-[*N*-(Desoxyguanosin-8-yl)amino]fluoren **2**, d. h. ein DNA-Addukt,

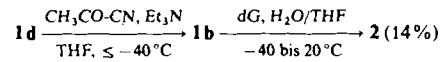
[*] Prof. Dr. G. Boche, F. Bosold

Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG gefördert.



das am Fluorenylamin-N-Atom keine Acetylgruppe mehr trägt^[4]. **2** wurde auch aus der Niere und Brustdrüse von Ratten^[5a] sowie aus der Blase und Leber von Hunden erhalten^[5b]. Von Bedeutung ist auch die hohe in-vivo-Persistenz des DNA-Addukts mit **2** als Strukturteil^[6]. Isomere Addukte, bei denen der Desoxyguanosin(dG)-Teil etwa an die Ring-C-Atome des Aminofluorens gebunden wäre, wurden nicht gefunden. Auch bei der Umsetzung eines Oligonucleotids mit *O*-Acetyl-*N*-(2-fluorenyl)-*N*-(trifluoracetyl)hydroxylamin **1c** wurde (nach Spaltung des Oligonucleotids) nur **2** gefaßt, wobei man **1b** als eigentliches Reagens anzunehmen hat^[7]. Alle Versuche, möglicherweise *in vivo* oder *in vitro* gebildetes **1b** zu isolieren oder gar zu synthetisieren und seine Reaktivität mit (Bio)Nucleophilen zu untersuchen, schlugen bislang jedoch fehl^[8]. Im folgenden berichten wir über die Herstellung der Titelverbindung **1b** und ihre *in-vitro*-Umsetzung mit dG, bei der neben **2** kein weiteres Addukt erhalten wurde^[9].



1b wurde analog zur Vorschrift von *Prabhakar, Lobo* und *Marques*^[10] aus *N*-(2-Fluorenyl)hydroxylamin **1d** und Acetylcyanid in Tetrahydrofuran (THF) bei $\leq -40^\circ\text{C}$ hergestellt. Das kristalline Produkt zerfällt sich oberhalb -40°C rasch^[11], so daß Elementaranalyse und massenspektrometrische Analyse nicht möglich waren und die Charakterisierung auf dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beruht (siehe Arbeitsvorschriften). Zur Umsetzung von **1b** mit dG wurde in Wasser gelöstes dG zu **1b** in THF bei -40°C gegeben. Es ist bemerkenswert, daß das dG-Addukt **2** in einer Ausbeute (14%) anfällt, die mindestens um den Faktor zwei größer ist als das bei entsprechenden dG-Addukten der in^[11] genannten *N*-Acetoxyarylamine der Fall ist.

Fazit: Da *in vivo* und bei der oben erwähnten Reaktion von **1c** mit einem Oligonucleotid auch nur das eine, nicht *N*-acetylierte dG-Addukt **2** erhalten wurde, ist die Umsetzung der erstmals hergestellten und isolierten Titelverbindung **1b** mit dG ausschließlich zu **2** zumindest ein starker Hinweis dafür, daß **1b** das ultimale Carcinogen ist, das auch in diesen Fällen (wenn nicht sogar generell^[3]) zu **2** führt.

Experimentelles

1b: Eine Lösung von 690 mg (10.0 mmol) Acetylcyanid in 25 mL THF wurde tropfenweise und unter heftigem Rühren zu einer auf -40 bis -50°C gekühlten Lösung von 1.97 g (10.0 mmol) **1d** und 1.11 g (11.0 mmol) Et_3N in 50 mL THF gegeben. Die Temperatur darf -40°C nie überschreiten! Nach 2 h wurden ca. 50 mL THF abgezogen und 30 mL -40°C kalter Petrolether ($K_p = 40$ – 60°C) zugegeben. Nach sofortigem Filtrieren (Fritte -78°C) wurde das Filtrat mit 180 mL Petrolether ($K_p = 40$ – 60°C ; -40°C) verdünnt und ca. 1 h bei -78°C gehalten. Die ausgefallenen farblosen Kristalle wurden bei -78°C abfiltriert, mit Petrolether (-78°C) gewaschen, bei -40°C im Vakuum getrocknet und bei -78°C aufbewahrt. Ausb.: 1.43 g (60%). Oberhalb -40°C tritt rasch Zersetzung (Schwarzfärbung) ein. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{THF}$, 233 K): $\delta = 2.18$ (s, 3H, CH_3), 3.84 (s, 2H, CH_2), 6.99 (d, 1H,

Aryl-H), 7.20 (s, 1 H, Aryl-H), 7.21 (d, 1 H, Aryl-H), 7.30 (t, 1 H, Aryl-H), 7.49 (d, 1 H, Aryl-H), 7.70 (d, 1 H, Aryl-H), 7.71 (t, 1 H, Aryl-H), 9.77 (s, breit, 1 H, N-H).

2: Zu 0.72 g (3.00 mmol) **1b**, gelöst in 80 mL THF bei -40°C , wurden 800 mg (3.00 mmol) dG in 30 mL H_2O gegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde H_2O (100 mL) zugesetzt, ausgeetherert und die Etherphase verworfen. Nach Zugabe weiterer 200 mL H_2O wurde achtmal ausgeetherert, wobei **2** aus der Etherphase kristallisierte. Die Reinigung von **2** (und die Suche nach möglichen weiteren Addukten) erfolgte chromatographisch mit einem speziellen DC-Gerät (Chromatotron) ($\text{CHCl}_3, \text{CH}_3\text{OH} = 7:3$ auf Kieselgel 60PF). Ausb.: 190 mg (14%). **2** wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch durch Vergleich mit einer authentischen Probe [4d] charakterisiert.

Eingegangen am 14. August 1989 [Z 3496]

CAS-Registry-Nummern:

1b, 64253-17-4; **1d**, 53-94-1; **2**, 73051-69-1; dG, 961-07-9; Acetylcyanid, 631-57-2.

- [1] T. S. Scott: *Carcinogenic and Chronic Toxic Hazards of Aromatic Amines*, Elsevier, Amsterdam 1962.
- [2] a) C. M. King, I. B. Glowinski, *EHP Environ. Health Perspect.* **43** (1983) 42; b) C. M. King, *Cancer Res.* **34** (1974) 1403; c) W. T. Allaben, C. M. King, *J. Biol. Chem.* **259** (1984) 12128; d) T. J. Flammang, F. F. Kadlubar in A. R. Boobis, J. Caldwell, F. De Matteis, C. R. Elcombe (Hrsg.): *Microsomes and Drug Oxidations*, Taylor and Francis, London 1985, S. 190; e) S. S. Thorgeirsson in H. Greim, R. Jung, M. Kramer, H. Marquardt, F. Oesch (Hrsg.): *Biochemical Basis of Chemical Carcinogenesis*, Raven Press, New York 1984, S. 47; f) C.-C. Lai, E. C. Miller, J. A. Miller, A. Liem, *Carcinogenesis* **9** (1988) 1295.
- [3] In der Leber von jungen männlichen C57B1/6J \times C3H/HeJF₁ (B6C3F₁)-Mäusen sollte *N*-Sulfoxy-2-aminofluoren das hauptsächliche ultimale Carcinogen sein; C.-C. Lai, J. A. Miller, E. C. Miller, A. Liem, *Carcinogenesis* **6** (1985) 1037; siehe auch [2f].
- [4] a) C. C. Irving, R. A. Veazey, *Cancer Res.* **29** (1969) 1799; b) E. Kriek, *Chem. Biol. Interact.* **1** (1969) 3; c) E. Kriek, *Cancer Res.* **32** (1972) 2042; d) E. Kriek, J. G. Westra, *Carcinogenesis* **1** (1980) 459; e) Zusammenfassung: F. A. Beland, F. F. Kadlubar, *EHP Environ. Health Perspect.* **62** (1985) 19; f) Zusammenfassung: H.-G. Neumann, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **112** (1986) 100.
- [5] a) W. T. Allaben, C. C. Weis, N. F. Fullerton, F. A. Beland, *Carcinogenesis* **4** (1983) 1067; b) H. P. Morris, W. H. Eyestone, *J. Nail. Cancer Inst. (US)* **13** (1953) 1139.
- [6] F. A. Beland, K. L. Dooley, C. D. Jackson, *Cancer Res.* **42** (1982) 1348.
- [7] D. L. Johnson, T. M. Reid, M.-S. Lee, C. M. King, L. J. Romano, *Biochemistry* **25** (1986) 449.
- [8] A. C. Huggett, J. L. Cone, S. S. Thorgeirsson, P. P. Roller, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 4933, zit. Lit.; siehe auch [11] und dort zit. Lit.
- [9] Konformation von **2** und Umsetzung von **1b** mit dem Modellnukleophil *N*-Methylanilin: M. Famulok, F. Bosold, H. George, A. Heimböhl, C. Meier, S. Schröder, G. Boche, *Chem. Ber.*, im Druck.
- [10] S. Prabhakar, A. M. Lobo, M. M. Marques, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 1391.
- [11] Die kürzlich von uns auf analogem Wege hergestellten *N*-Acetoxyverbindungen von β -Naphthylamin (M. Famulok, F. Bosold, G. Boche, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 321), 4-Aminobiphenyl (M. Famulok, F. Bosold, G. Boche, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **101** (1989) 349; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **28** (1989) 337) und Anilin (M. Famulok, G. Boche, *ibid.* **101** (1989) 470 bzw. **28** (1989) 468) sind erheblich stabiler als **1b**.

Die Koordinationschemie von Polyoxomolybdaten: Die Struktur eines zwölfkernigen Molybdat-Käfigs mit Hydrogenquadrat-Liganden, $[(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}]_4[\text{Mo}_{12}\text{O}_{36}(\text{C}_4\text{O}_4\text{H})_4] \cdot 10(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}^{**}$

Von Qin Chen, Shuncheng Liu und Jon Zubieta*

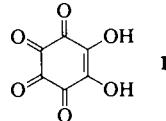
Die Koordinationschemie von Polyoxometallat-Clustern mit organischen Substratmolekülen hat in den letzten Jahren

[*] Prof. J. Zubieta, Q. Chen, S. Liu
Department of Chemistry

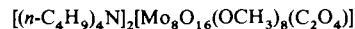
State University of New York at Albany
Albany, NY 12222 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation gefördert (CHE-8815299 für J.Z.).

aufgrund der Strukturverwandtschaft von Polyoxometallaten zu festen Oxiden beträchtliche Aufmerksamkeit erlangt^[1]. Dabei haben sich die Reaktionen von Polyoxomolybdaten mit organischen Verbindungen, die Carbonyl- oder Enolsauerstoffatome enthalten, als besonders fruchtbar erwiesen^[2]. Wir konnten kürzlich zeigen, daß Rhodizonsäure **1** mit dem Octamolybdat **2** zu **3**, einem ungewöhnlichen cyclischen achtkernigen Polyoxomolybdat mit einem von



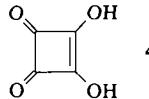
2



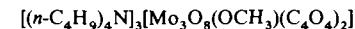
3

Oxalat besetzten Hohlraum, reagiert^[3], und *Haushalter* und *Lai* haben das Aggregat $[\text{Et}_4\text{N}]_6[\text{Na}_{14}\text{Mo}_{24}\text{P}_1\text{O}_{97}(\text{OH})_{31}]$, einen mit einem H_3PO_4 -Molekül besetzten Hohlraumcluster, beschrieben^[4].

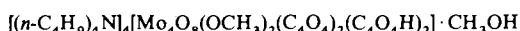
Unser Ergebnis ließ erwarten, daß die Umsetzungen anderer „Oxokohlenstoffe“^[5] (Verbindungen, in denen sämtliche Kohlenstoffatome an Carbonyl- oder Enolsauerstoffatome gebunden sind) mit Polyoxomolybdaten weitere Einblicke in die Wechselwirkung von Polyoxomolybdaten mit Carbonylgruppen sowie in die Aggregatbildung von Ligand-Oxometallat-Einheiten vermitteln würde. Daher begannen wir, die Reaktionen von Quadratsäure **4** mit dem Dimolybdat **5** unter einer Reihe von Bedingungen zu untersuchen. Wir



5

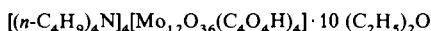


6



7

haben bereits über die Strukturen des dreikernigen Komplexes **6**^[6] und des vierkernigen Komplexes **7**^[7] berichtet und beschreiben nun den ungewöhnlichen zwölfkernigen Oxomolybdat-Hydrogenquadrat-Komplex **8**.



8

Das Produkt der Reaktion von **4** mit **5** ist eine farblose, kristalline, diamagnetische Spezies der Zusammensetzung **8**. Ihr IR-Spektrum zeigt eine Bande bei 1630 cm^{-1} , die von $\text{C}=\text{O}$ -Streckschwingungen stammt, und intensive Banden bei 949 und 919 cm^{-1} , die $\nu_s(\text{Mo}=\text{O}_1)$ - bzw. $\nu_{as}(\text{Mo}=\text{O}_1)$ -Schwingungen ($\text{O}_1 \equiv$ terminales Sauerstoffatom) zugeordnet werden. Die Bande bei 812 cm^{-1} zeigt an, daß Sauerstoffbrücken ($\text{Mo}-\text{O}_6-\text{Mo}$) vorliegen. Ferner kann ein breites Signal bei 3440 cm^{-1} der $\nu(\text{OH})$ -Schwingung zugeschrieben werden, während die Banden bei 1382 und 1080 cm^{-1} von $\text{O}-\text{H}$ - bzw. $\text{C}-\text{OH}$ -Biegeschwingungen herrühren können.