

sehr kleiner sekundärer Amine wie $\text{F}_2\text{NH}^{[10]}$ eine Zickzack-Anordnung – ABAB – der Moleküle vorliegt, folgen die Ketten des Aziridins einem – ABCABC – Muster mit drei Molekülen pro repetitiver Einheit, obwohl ein idealer $\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}$ -Winkel von 180° so nicht zu verwirklichen ist (die Winkel $\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}$ betragen 157, 179 und 161°). Dabei sind je zwei Moleküle nach einer Seite der Kettenachse hin orientiert, das dritte zeigt grob in die entgegengesetzte Richtung. Die so entstehende Lücke auf Seiten des letzteren Moleküls wird durch ein symmetriäquivalentes Molekül einer zweiten Kette aufgefüllt.

Ein Vergleich der Struktur von Azirindin im Kristall und in der Gasphase (siehe auch Tabelle 1), zeigt, daß das Molekül durch den Einbau in das Kristallgitter nicht signifikant verzerrt wird. Selbst die Maxima der Elektronendichte, welche grob die Positionen der N-gebundenen Wasserstoffatome wiedergeben, sind durch Winkel C-N-H charakterisiert, die kaum von denen in der Gasphase abweichen.

Tabelle 1. Vergleich der mit verschiedenen Methoden (RSA = Röntgenstrukturanalyse, MW = Mikrowellenspektroskopie, EBA = Elektronenbeugungsanalyse) bestimmten Struktur von Aziridin (Abstände in Ångström, Winkel in Grad).

RSA [a]	MW [1]	EBA [2]	Rechnungen		
			SCF	QCISD/ 6-31G(d) [3]	6-311 + G**
C-C	1.462(2)	1.481(1)	1.48(1)	1.471	1.487
C-N	1.467(2)	1.475(1)	1.49(1)	1.449	1.477
C-H	0.96(2)	1.084(1)	1.08(3)	1.077	1.087
N-H	0.89(2)	1.016(1)	1.05(7)	1.001	1.017
C-C-N	60.1(1)	59.86(1)	60.2	59.5	59.8
C-N-C	59.8(1)	60.25(1)	59.6	61.0	60.5
H-C-H	116.8(20)	115.72(1)	117	114.4	115.2
C-N-H	109.3(10)	109.31(1)	–	111.7	109.3

[a] Mittelwerte aus den drei unabhängigen Molekülen in der asymmetrischen Einheit.

Die bisher besten Ab-initio-Rechnungen zur Struktur des Aziridins sind 1989 auf SCF/6-31G(d)-Niveau ausgeführt worden^[3] und ergaben signifikante Abweichungen von den experimentellen Werten in den C-C- und C-N-Bindungslängen (Tabelle 1). Wir haben deshalb Rechnungen auf bedeutend höherem Niveau durchgeführt. Tatsächlich verringert sich die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen von Rechnung und Experiment, wenn die Effekte der Elektronenkorrelation mit in die Rechnungen einbezogen werden. Bereits auf MP2/6-31G*-Niveau werden gute Ergebnisse erreicht, die von denen auf QCISD/6-311 + G**-Niveau (Tabelle 1) erhaltenen nur geringfügig abweichen. Besonders der C-N-Abstand und der Winkel C-N-H werden erheblich realistischer berechnet.

Eine „Rigid-body-Korrektur“^[11] der Ergebnisse der Kristallstrukturanalyse mit den Temperaturparametern aller Atome eines Aziridinmoleküls ergibt C-N- und C-C-Bindungslängen (gemittelt) von 1.474 und 1.469 Å, die sehr nahe an die berechneten und die aus den Rotationskonstanten bestimmten herankommen. Auch nach Anwendung dieser Korrektur ist die C-C-Bindung von Aziridin im Kristall etwas kürzer als die C-N-Bindung, während die Mikrowellenspektren und Rechnungen übereinstimmend den C-C-Abstand als den längeren ausweisen. Die verbleibenden Differenzen können zumindest zum Teil damit erklärt werden, daß die Röntgenbeugungsanalyse nicht direkt die Kernpositionen, sondern die Maxima der Elektronendichte bestimmt, die bei Verbindungen mit leichten Atomen und extremen Bindungssituationen signifikant von den Kernpositionen abweichen können. Insgesamt ergibt sich jedoch nun für die Struktur des einfachsten Stickstoffheterocyclus

im festen Zustand, in der Gasphase und für seine theoretische Beschreibung ein stimmiges Bild.

Eingegangen am 26. März 1997 [Z 10282]

Stichwörter: Ab-initio-Rechnungen · Aziridin · Heterocyclen · Strukturaufklärung

- [1] B. Bak, S. Skarup, *J. Mol. Struct.* **1971**, *10*, 385–391.
- [2] M. Igarashi, *Bull. Soc. Chim. Jpn.* **1961**, *34*, 369–373.
- [3] J. A. Boatz, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 3025–3029.
- [4] Beispiele: a) J. A. Deyrup („Aziridines“) in *Small Ring Heterocycles* (Hrsg.: A. Hassner), Part I, Kap. 1, S. 4 ff., Wiley, New York, **1983**; b) E. S. Gould, R. A. Pasternak, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2658; c) T. Skarzynski, T. Olszak, R. Bartyk, G. Młostow, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1988**, *44*, 205; d) J. Portas, P. Courtois, A. El Gadi, *ibid.* **1989**, *44*, 205.
- [5] *Dictionary of Organic Compounds*, 6. Ausg., Chapman & Hall, London, **1996**.
- [6] C. F. H. Allen, F. W. Spangler, E. R. Webster, *Org. Synth. Coll. Vol. 4*, **1963**, 433–435.
- [7] Kristallsystem triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$, $Z = 6$, $a = 4.795(1)$, $b = 8.042(1)$, $c = 11.210(2)$ Å, $\alpha = 76.85(1)$, $\beta = 85.77(1)$, $\gamma = 76.98(1)^\circ$, $V = 410.0(1)$ Å³ bei 145 K. Diffraktometer: Enraf-Nonius-Turbo-CAD4, Mo_{Kα}-Strahlung, Graphitmonochromator, $2\theta_{\max.} = 54.08^\circ$, ω/θ -Scan, 1734 unabhängige Reflexe davon 1732 mit $F_o > 4\sigma(F_o)$. Direkte Methoden mit SHELXTL-PC [12], Verfeinerung mit SHELXL-93 [13], 142 variierte Parameter, $R(F)$ (beob.) = 0.048, $wR(F^2) = 0.130$, Restelektronendichtemaxima 0.27 und -0.15 eÅ⁻³. Alle Nichtwasserstoffatome mit anisotropen thermischen Verschiebungsparametern verfeinert, alle Wasserstoffatome lokalisiert und mit isotropen thermischen Verschiebungsparametern verfeinert. Die kristallographischen Daten (ohne Struktur faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-100303“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. +1223(336-033; E-mail: deposit@chemcrys.cam.ac.uk)).
- [8] P. Luger, C. Zaki, R. Rudert, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 254–255.
- [9] D. Nijveldt, A. Vos, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1988**, *44*, 289–296.
- [10] M. F. Klapdor, H. Willner, W. Poll, D. Mootz, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 336; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 320.
- [11] V. Schomaker, K. N. Trueblood, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1968**, *24*, 63–76.
- [12] *SHELXTL PLUS, Structure Determination System – Revision 4.21/V*, Siemens Analytical X-Ray Instruments, Madison, WI, USA, **1990**.
- [13] G. M. Sheldrick, *Program for the Refinement of Crystal Structures*, Universität Göttingen, **1993**.

Kationische Metallatricarbaboranyl-Analoga von Metallocen-Cytostatica: Synthese, Struktur und antineoplastische Aktivitäten von $[1-(\eta^5-\text{C}_5\text{H}_5)\text{Fe-2-Me-2,3,4-C}_3\text{B}_7\text{H}_9]^+$ -Salzen (Gegenionen: AsF_6^- , SbF_6^-)**

Michael D. Wasczak, Christian C. Lee, Iris H. Hall,* Patrick J. Carroll und Larry G. Sneddon*

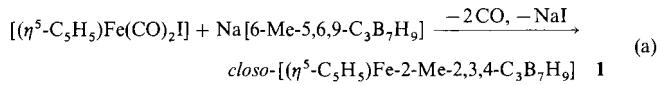
Der Erfolg von Cisplatin^[11] hat die Suche nach neuen Metallkomplexen mit cytotoxischen Eigenschaften stimuliert. Die Ergebnisse von Untersuchungen mit Metallocenen der allgemei-

[*] Prof. L. G. Sneddon, M. D. Wasczak, Dr. P. J. Carroll
Department of Chemistry, University of Pennsylvania
Philadelphia, PA 19104-6323 (USA)
Telefax: Int. +215/573-2112
E-mail: sneddon@chem.upenn.edu
Prof. I. H. Hall, C. C. Lee
Division of Medical Chemistry and Natural Products
School of Pharmacy, University of North Carolina
Chapel Hill, NC 27599-7360 (USA)
Telefax: Int. +919/966-6919

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (Univ. of Pennsylvania) und durch den North Carolina Biotechnology Fund (Univ. of North Carolina) unterstützt.

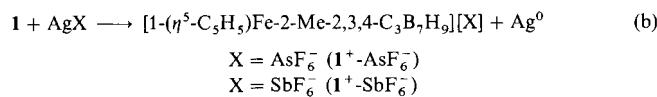
nen Formeln $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2\text{MX}_2]$ und $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2\text{M}]^+[\text{X}]^-$ ^[2] sind ermutigend. Wir berichten hier über die Synthese sowie Struktur- und Bioaktivitätsuntersuchungen neuer hybridartiger kationischer Ferratricarbaboranyl-Analoga von Ferrocenkomplexen, die signifikante Cytotoxizitäten aufweisen und die Topoisomerase-II-Aktivität inhibieren.

Wie an der Synthese des Ferrocen-Analogons **1** [Gl. (a)] deutlich wird, kann der *nido*-[6-Me-5,6,9-C₃B₇H₉]-Tricarbaboranyl-



boranylkäfig ebenso wie der Cyclopentadienylring als einfach negativ geladener Sechs-Elektronen-Donor an Übergangsmetallzentren koordinieren.

Allerdings sind Tricarbaboranylkomplexe chemisch und thermisch stabiler und nicht so leicht oxidierbar wie ihre Cyclopentadienyl-Analoga.^[3] Auch neigen sie weniger zu hydrolytischen Metall-Ligand-Spaltungen, die Metallocene unter biologischen Bedingungen deaktivieren können. Dieser Gründe wegen könnten Ferratricarbaboranylkomplexe wie das Ferroceniumion^[4, 5] bedeutende Bioaktivitäten aufweisen. Die Oxidation von **1** mit Silberionen lieferte quantitativ das paramagnetische Ferratricarbaboranyl-Kation [Gl. (b)].



Wie in Abbildung 1 anhand von $\mathbf{1}^+\text{-AsF}_6^-$ ^[6] gezeigt ist, ergaben die kristallographischen Strukturbestimmungen beider Salze, daß die Komplexbildungen Hybride des Ferroceniumions

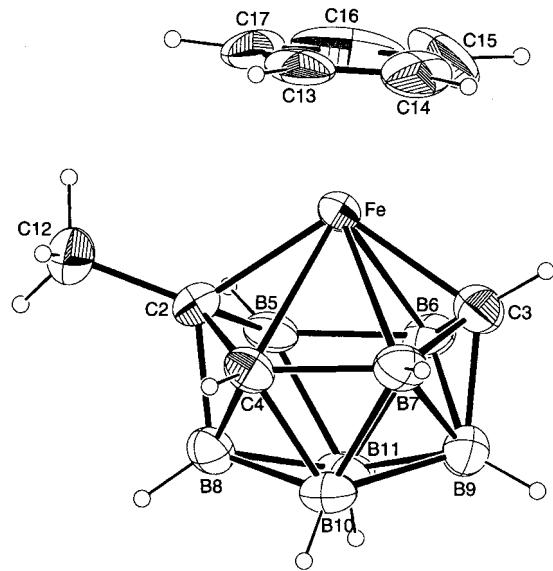


Abb. 1. ORTEP-Darstellung der Struktur des Kations von $\mathbf{1}^+\text{-AsF}_6^-$ im Kristall.

sind, nämlich Ferratricarbaboranyl-Analoga, in denen sich das Eisenzentrum zwischen dem planaren Cyclopentadienylring und der gefalteten sechsgliedrigen Fläche des Tricarbaboranylringen befindet. Die Käfigstruktur von $\mathbf{1}^+$ ist der von $\mathbf{1}^{[3]}$ bemerkenswert ähnlich, und nur die Fe-C3-, die Fe-C4- und die Fe-B7-Bindung sind um 0.02, 0.04 bzw. 0.05 Å kürzer. Die Vergrößerung des Abstands zwischen dem Eisenzentrum und dem Zentrum des C₅H₅-Rings von 1.69 Å in 1 auf 1.75 Å in $\mathbf{1}^+$ weist darauf hin, daß ein Elektron eines bindenden Molekülorbitals der Fe-C₅H₅-Bindung entfernt wurde.^[7]

Die beiden Salze von $\mathbf{1}^+$ verhielten sich bezüglich bestimmter kultivierter Tumorzelllinien selektiv cytotoxisch und lieferten effizientere ED₅₀-Werte als 5-Fluoruracil (5-FU), 6-Mercaptopurin (6-MP), Arabinosylcytosin (Ara-C), Etoposid (VP-16) und Hydroxyharnstoff-Standards.^[8] Die besten ED₅₀-Werte ergaben sich für $\mathbf{1}^+\text{-AsF}_6^-$ bei humanen HeLa-Uterin-Karzinom ($0.90 \mu\text{g mL}^{-1}$), humanen Lungen-Bronchogen-MB-9812 ($1.83 \mu\text{g mL}^{-1}$) und A431-Hautzellen ($1.32 \mu\text{g mL}^{-1}$), während $\mathbf{1}^+\text{-SbF}_6^-$ die besten Aktivitäten bei Murin-L-1210-Leukämie ($0.75 \mu\text{g mL}^{-1}$) und P388-Lymphozyten-Leukämiezellen ($1.49 \mu\text{g mL}^{-1}$) zeigte. Beide Salze wiesen mit 2.39 bzw. $2.59 \mu\text{g mL}^{-1}$ auch ausgezeichnete Aktivitäten bei der Tmolt₃-Leukämiezelllinie auf. Die Neutralverbindung **1** war auch signifikant aktiv bei P388- ($1.80 \mu\text{g mL}^{-1}$), HL-60-Lymphoma ($2.41 \mu\text{g mL}^{-1}$), Tmolt₃- ($2.41 \mu\text{g mL}^{-1}$), HeLaS³- ($1.50 \mu\text{g mL}^{-1}$) und A431-Hautzellen ($2.73 \mu\text{g mL}^{-1}$). Es ist interessant, daß die Neutralverbindung andere Aktivitäten aufweist als die Salze und als Ferrocen.^[9]

$\mathbf{1}^+\text{-SbF}_6^-$ und $\mathbf{1}^+\text{-AsF}_6^-$ wurden hinsichtlich ihrer Wirkung auf die DNA-, die RNA- und die Proteinsynthese in L-1210-Zellen untersucht. Mit $\mathbf{1}^+\text{-SbF}_6^-$ ($100 \mu\text{M}$, 1 h) wurde der Einbau von ³H-Thymidin in DNA um 92 %, der von ³H-Uridin in RNA um 59 % und der von ³H-Leucin in das Protein um 32 % verringert. $\mathbf{1}^+\text{-AsF}_6^-$ ($100 \mu\text{M}$, 1 h) verringerte die RNA-Synthese um 22 %, nicht aber die DNA- und die Proteinsynthese.^[9]

Am bedeutendsten ist die Inhibition der L-1210-DNA-Topoisomerase-Aktivität in Gegenwart der beiden Salze. Mit $\mathbf{1}^+\text{-SbF}_6^-$ wurde unter Inhibition der DNA-Synthese ein IC₅₀-Wert von $68.7 \mu\text{M}$ erhalten, und mit $\mathbf{1}^+\text{-AsF}_6^-$ $78.17 \mu\text{M}$. Diese Werte liegen im Bereich des Wertes des VP-16-Standards ($22.5 \mu\text{M}$), aber die Komplexe wirken auf eine andere Weise; bei einer Konzentration von $100 \mu\text{M}$ sind die in der L-1210-DNA induzierten Strangbrüche andere als die vom Protein induzierten. Inkubierte man in Gegenwart der Salze ($c = 100 \mu\text{M}$) und VP-16 ($40 \mu\text{M}$), führte das zu einer gegenüber der ausschließlichen Verwendung von VP-16 25 %igen Erhöhung an Strangbrüchen. Die $\mathbf{1}^+$ -Salze inhibieren die Topoisomerase-II-Phosphorylierung durch Protein-Kinase-C in 30 min zwischen 59 % und 64 %. Die Unterdrückung der Topoisomerase-II-Phosphorylierung ist auf positive Weise mit einer erhöhten DNA-Fragmentierung und Apoptose verbunden. Mit diesen Metallsalzen läßt sich daher die Topoisomerase-II-Aktivität auf eine andere Weise regulieren.

Diesen ersten Ergebnissen der biologischen Studien zufolge sollten die Tricarbaboranyl-Analoga von anderen, noch aktiveren Metallocen-Cytostatica, wie den $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2\text{MX}_2]$ -Verbindungen^[2] der frühen Übergangsmetalle, signifikante und selektive Antitumoraktivitäten aufweisen. Die Synthesen und biologischen Aktivitäten der entsprechenden Metallatricarborane, darunter $[(\text{RC}_3\text{B}_7\text{H}_9)_2\text{MX}_2]$ und $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2\text{MX}_2]$, werden derzeit untersucht.

Experimentelles

$\mathbf{1}^+\text{-AsF}_6^-$ und $\mathbf{1}^+\text{-SbF}_6^-$: Unter Stickstoff wurden 0.122 g (0.41 mmol) AgAsF_6 bzw. 0.221 g (0.61 mmol) AgSbF_6 in 10 mL trockenem Et_2O suspendiert und diese Suspensionen tropfenweise zu Lösungen aus 0.016 g (0.06 mmol) bzw. 0.024 g (0.09 mmol) **1** in 10 mL Et_2O gegeben. Die Niederschläge wurden filtriert und mit Et_2O und CH_2Cl_2 gewaschen. Nach Umkristallisation aus CH_2Cl_2 wurden luftstabile, violette Kristalle von $\mathbf{1}^+\text{-AsF}_6^-$ (0.026 g , 0.06 mmol) bzw. $\mathbf{1}^+\text{-SbF}_6^-$ (0.043 g , 0.09 mmol) quantitativ erhalten (Korrekte Elementaranalysen). $\mathbf{1}\text{-AsF}_6^-$ IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3122\text{s}$, 2579s , 2554s , 1450m , 1428s , 1391m , 1273m , 1196w , 1164w , 1122m , 1105m , 1096m , 1061w , 1015w , 967m , 954w , 932w , 904w , 875m , 860m , 830m , 705vs ; UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} [nm] ($\epsilon [\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}]$) = 538 (1060), 360 (2894), 242 (25265).

Cytotoxizitätsassay: Die vier Salze ($\mathbf{1}^+\text{-AsF}_6^-$, $\mathbf{1}^+\text{-SbF}_6^-$, $[\text{Cp}_2\text{Fe}]^+\text{AsF}_6^-$, $[\text{Cp}_2\text{Fe}]^+\text{SbF}_6^-$), die Kontrollansätze, die Standards und die neutrale Verbindung **1** wurden auf ihre cytotoxische Aktivität durch Auflösen der Verbindungen in 1 mM

Lösungen in 0.05%igem Tween-80/H₂O untersucht. Die Lösungen wurden durch Filtration durch ein Acrodisc-Filter (0.45 µ) sterilisiert. Die Zelllinien wurden nach Standardtechniken gezüchtet und versorgt. Zur Bestimmung der Cytotoxizität wurde das National Cancer Institute(NCI)-Protokoll verwendet [10]. Die Cytotoxizität wird als ED₅₀ in µg mL⁻¹ angegeben, d. h. als die Konzentration der Verbindung die nach drei Tagen 50% des Zellwachstums inhibiert hat. Das Wachstum fester Tumorzelllinien wurde mit Kristallviolet/Methanol durch Messung bei 580 nm in einem Plättchenzähler [11] bestimmt.

Einbaustudien: ³H-markierte Vorstufen (2 µCi) wurden in 10⁶ L-1210-Lymphoid-Leukämiezellen während 60 min eingebaut. Die Reaktion wurde mit kalten Säuren gestoppt und die Lösung filtriert [12]. Der Einbau in DNA, RNA oder Protein wird in dpm pro 10⁶ Zellen angegeben. Die Verbindungen wurden bei Konzentrationen von 25, 50 und 100 µM inkubiert.

Untersuchung der Topoisomerase-Inhibierung: Die DNA des P4-Phagen wurde nach der Methode von Liu et al. [13] isoliert. L1210-Topoisomerase-II wurde isoliert und die Enzymaktivität nach Miller et al. [14] bestimmt. Die Wirkstoffe wurden in Konzentrationen zwischen 0 und 100 µM während 1 h gemessen und VP-16 als Standard verwendet. IC₅₀-Werte (50% Inhibition der Proteinkonzentration) wurden densitometrisch bestimmt.

Eingegangen am 23. Januar,
ergänzte Fassung am 21. April 1997 [Z 10029]

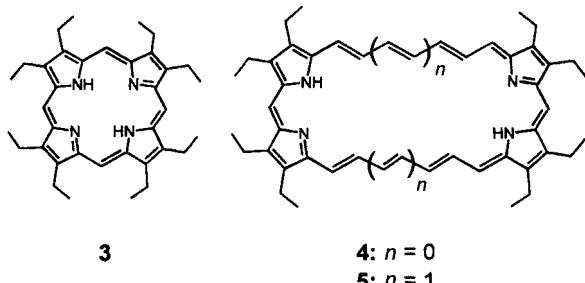
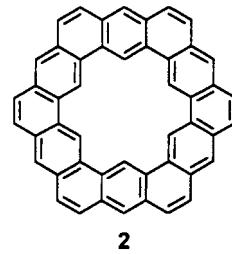
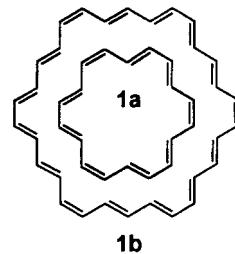
Stichwörter: Bor · Cytostatica · Eisen · Sandwichkomplexe · Topoisomerasen

- [1] S. E. Sherman, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1153–1181, zit. Lit.
- [2] a) K. E. Dombrowski, W. Baldwin, J. E. Sheats, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *302*, 281–306; b) P. Köpf-Maier, H. Köpf, *Struct. Bonding*, **1988**, *70*, 103–185.
- [3] a) C. A. Plumb, P. J. Carroll, L. G. Sneddon, *Organometallics* **1992**, *11*, 1665–1671; b) *ibid.* **1992**, *11*, 1672–1680.
- [4] a) P. Köpf-Maier, H. Köpf, E. W. Neuse, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 446; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 456–457; b) E. W. Neuse, B. S. Mojapelo, J. Ensling, *Transition Met. Chem.* **1985**, *10*, 135–141; c) N. Motohashi, R. Meyer, S. R. Gollapudi, K. R. Bhattacharjee, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *398*, 205–217; d) C.-W. Ong, J.-Y. Jeng, S.-S. Juang, C.-F. Chen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 929–932; e) L. V. Popova, Y. N. Babin, Y. A. Belousov, Y. S. Nekrasov, A. E. Snegireva, N. P. Borodina, G. M. Shaposhnikova, O. B. Bychenko, P. M. Raevskii, N. B. Morozova, A. I. Ilyina, K. G. Shitkov, *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, *7*, 85–94; f) V. J. Fiorina, R. J. Dubois, S. Brynes, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 393–395.
- [5] A. Houlton, R. M. G. Roberts, J. Silver, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *418*, 107–112.
- [6] Kristallstrukturanalyse von $\mathbf{1}^+ \text{-AsF}_6^-$: $M_r = 445.66$, $0.40 \times 0.12 \times 0.03 \text{ mm}^3$; monoklin, $P2_1/n$, $a = 8.4551(4)$, $b = 27.945(2)$, $c = 7.0102(3) \text{ \AA}$, $\beta = 92.405(5)^\circ$, $V = 1654.9(1) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.789 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 29.44 \text{ cm}^{-1}$, $2\theta_{\text{max}} = 49.7^\circ$, $T = 295 \text{ K}$, 11105 gemessene, davon 2836 unabhängige Reflexe, $1868 > 3.0 \sigma$, 254 Parameter, Restelektronendichte $+0.77/-0.77 \text{ e\AA}^{-3}$. Die Intensitätsdaten wurden mit einem MSC/RAXIS-IIc-Flächendetektor unter Verwendung von graphitmonochromatisierter MoK α -Strahlung ($\lambda = 0.7107 \text{ \AA}$) vermessen. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst (SIR92) und mit Volle-Matrix-kleinste-Quadrat-Methoden (teXsan-Programmpaket, Molecular Structure Corp.) gegen F verfeinert um den Ausdruck $\Sigma w(|F_o| - |F_c|)^2$ mit $w = 1/\sigma^2(F)$ zu minimieren. Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert, und Wasserstoffatome wurden in Form konstanter Beiträge zu den Strukturfaktoren berücksichtigt und nicht verfeinert. $R_1 = 0.0612$, $R_2 = 0.0650$. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-100113“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, CB21EZ (Telefax: Int. +1223/336033; E-mail: deposit@camcryst.cam.ac.uk)
- [7] Y.-K. Yan, D. M. P. Mingos, T. E. Müller, D. J. Williams, M. Kurmoo, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, 1735–1741.
- [8] Verbindungen mit ED₅₀-Werten von weniger als 4 µg mL⁻¹ nach drei Tagen werden bezüglich Reduktion des Tumorzellwachstums als signifikant aktiv angesehen.
- [9] Na⁺- und K⁺/AsF₆⁻- sowie –SbF₆⁻-Salze waren als cytotoxische Wirkstoffe gegenüber L-1210-Zellen bei gleichen molaren Anionenkonzentrationen wie bei $\mathbf{1}^+ \text{-AsF}_6^-$ und $\mathbf{1}^+ \text{-SbF}_6^-$ inaktiv. Auch unterdrückten sie weder DNA- noch RNA-Synthesen (60 min bei 100 µM).
- [10] R. I. Geran, N. H. Greenberg, M. M. Macdonald, A. M. Schumacher, B. J. Abbott, *Cancer Chemother. Rep. Part 3* **1972**, *3*, 7–24.
- [11] A. Leibovitz, J. C. Stinson, W. B. McCombs III, C. E. McCoy, K. C. Mazur, N. D. Mabry, *Cancer Res.* **1976**, *36*, 4562–4569.
- [12] L.-L. Liao, S. M. Kupchan, S. B. Horwitz, *Mol. Pharmacol.* **1976**, *12*, 167–176.
- [13] L. F. Liu, J. L. Davis, R. Calendar, *Nucleic Acids. Res.* **1981**, *9*, 3979–3989.
- [14] K. G. Miller, L. F. Liu, P. T. Englund, *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 9334–9339.

Hexavinylogene Porphyrine mit aromatischen 30 π-Elektronensystemen**

Christian Eickmeier und Burchard Franck *

Bei Pionierarbeiten über cyclisch konjugierte Verbindungen gelang es Sondheimer et al.^[11] nach der Synthese des aromatischen [18]Annulens **1a** bis zum [30]Annulen der Struktur **1b** vorzustoßen. Obwohl dessen π -Elektronenzahl der $(4n+2)$ -Regel^[22] für aromatische Systeme entspricht, war es nicht stabil. Eine perfekte konformativ stabilisierte des äußeren C_{30} -Perimeters liegt im Kekulen **2** von Staab und Diederich^[33] vor. Darin lassen jedoch die anellierte benzoiden π -Elektronen-sextets keine Konjugation zu einem 30π -Perimeter zu. Wie in neuerer Zeit zahlreiche Beispiele zeigten, können planare Cyclo-polyene unter Erhaltung der peripheren Konjugation durch Eingliederung von Pyrroleinheiten^[4–7] stabilisiert werden, doch wurde noch keine dem [30]Annulen **1b** entsprechende aromatische Verbindung synthetisiert.



3

4: n = 0

5: n = 1

Nachdem wir gefunden hatten, daß das *tetravinylogene* Porphyrin **4** ein stabiles, aromatisches 26π -Elektronensystem hat,^[8] stellte sich die Frage, ob die stabilisierende Wirkung der Pyrroleinheiten darüber hinaus für ein *hexavinylogenes* Porphyrin **5**, das dem [30]Annulen **1b** von Sondheimer et al.^[11] in der Größe seines Perimeters entspräche, ausreichen würde. Erschwerend kam hinzu, daß die Synthese von **5** über ein hochreaktives Pyrrolpolyen **11** (Schema 1) verlaufen müßte.

Hier berichten wir über die erste Synthese eines hexavinylogenen Porphyrins mit einem aromatischen 30π -Elektronensystem (**5**). Diesem Octaethyl[30]porphyrin kommt außer seiner Bedeutung für das Verständnis der Aromatizität auch prak-

[*] Prof. Dr. B. Franck
Organisch-chemisches Institut der Universität
Corrensstraße 40, D-48149 Münster
Telefax: Int. +231/83 39972
E-mail: franck@uni-muenster.de

Dr. C. Eickmeier
Boehringer Ingelheim KG
D-55216 Ingelheim am Rhein

[**] Neuartige Porphyrinoide, 16. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG (Ludwigshafen) gefördert. – 15. Mitteilung: [7].