

Synthese und Antitumoraktivität neuer Porphyrin-Platin(II)-Komplexe mit an den Porphyrin-Seitenketten gebundenem cytostatischen Platin-Rest

Henri Brunner*, Friedrich Maiterth und Barbara Treitinger

Institut für Anorganische Chemie der Universität Regensburg,
Universitätsstraße 31, D-93040 Regensburg, F.R.G.

Eingegangen am 6. Juni 1994

Key Words: Accumulation of porphyrins / Platinum(II) complexes / Antitumor activity

Synthesis and Antitumor Activity of New Porphyrin-Platinum(II) Complexes with the Cytostatic Platinum Fragment Attached to the Porphyrin Side Chains

Fifteen ligands of the porphyrin type, all derived from natural porphyrins, and their platinum(II) complexes, in which the Pt fragment is attached to the porphyrin side chains, were synthesized and characterized. Two different kinds of ligands were prepared: eight compounds with propionic acid substituents in the positions 6 and 7 of the porphyrin skeleton and seven ligands with 3-aminopropyl side chains in the same positions. The ligands were transformed into eight diammine(dicarboxylato)platinum(II) complexes and into seven diaminedichloroplatinum(II) complexes. One of the water-insoluble

dichloroplatinum(II) compounds was converted into a water-soluble complex by replacement of the chloride ligands by the lactate anion. The antitumor activity of the complexes was tested in vitro towards the MDA-MB 231 mammary carcinoma cell line, and in vivo towards the P 388 leukemia of the mouse, the hormone-independent MXT mammary carcinoma of the mouse and the Sarcoma 180 of the mouse. The best results in antitumor activity were obtained with diammine(dicarboxylato)platinum(II) complexes.

Seit 1961 wird eine Vielzahl von Porphyrinen und Porphyrinderivaten, unter anderem das Hämatoporphyrin-Derivat (HPD)^[1], Metallotexaphyrine^[2], Tetraphenylporphyrine^[3], Benzoporphyrine^[4] und Hämatoporphyrindiether^[5], in der photodynamischen Tumortherapie getestet. Die Aufnahme der Porphyrin-Systeme in die Tumorzellen erfolgt über Low-Density-Lipoproteine (LDL)^[6], Plasmaproteine, die bei der Regulation des Cholesterin-Stoffwechsels eine wichtige Rolle spielen und an einen spezifischen Rezeptor der Zellmembran binden^[7,8]. Da in Tumorzellen gegenüber normalen Zellen vermehrt LDL-Rezeptoren vorhanden sind^[9], kommt es zu einer spezifischen Anreicherung von Porphyrinen in malignem Gewebe. Die Akkumulation wird auch durch den gegenüber normalem Gewebe niedrigeren pH-Wert im Tumorgewebe begünstigt^[10,11]. Somit ist die Konzentration von Porphyrinen im Gewebe unter anderem von ihrer Lipidlöslichkeit^[12-14] und ihren pK_s -Werten abhängig.

Durch die Kopplung von *cis*-Platin mit Porphyrinen sollten Systeme entstehen, die sich spezifisch im Tumorgewebe anreichern und zusätzlich cytotoxische Potenz besitzen. Daher wurden Porphyrin-Platin-Komplexe synthetisiert, in denen der cytotoxische Platin-Rest an Porphyrin-Seitenketten gekoppelt ist^[15]. In den (Porphyrindicarboxylato)platin(II)-Komplexen dient der Porphyrin-Rest selbst als Abgangsgruppe, während in den Dichloro(porphyrindiamin)platin(II)-Komplexen die Chlorid-Ionen als Abgangsgruppen fungieren. Zur Steigerung der Wasserlöslichkeit der Komplexe im Hinblick auf In-vivo-Applikationen, wurden zwei verschiedene Strategien verfolgt. Durch die Synthese von

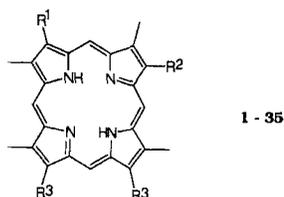
Porphyrin-Liganden mit Zucker-Substituenten oder Polyether-Ketten wurde versucht, die Löslichkeit der Platin(II)-Komplexe zu erhöhen. Ein Platin(II)-Komplex mit ausreichender Wasserlöslichkeit, wurde auch durch die Substitution der Chlorid-Ionen in einem Dichloroplatin(II)-Komplex durch das Lactat-Ion realisiert.

Die cytotoxische Potenz der synthetisierten Platin-Verbindungen wurde in vitro an der MDA-MB 231-Tumorzelllinie und in vivo an der P 388-Leukämie der Maus sowie an einem soliden Tumor, dem hormonunabhängigen MXT-Mammacarcinom der Maus, untersucht. Zwei Platin(II)-Komplexe wurden in vivo auch am soliden Tumor Sarkom 180 der Maus getestet.

Synthese der Liganden und Komplexe

Zur Synthese des Hämatoporphyrin-Derivats (HPD) geht man vom Hämatoporphyrin aus, das mit Eisessig und Schwefelsäure zum Diacetat **1** umgesetzt wird. Die Hydrolyse von **1** erfolgt mit wässriger NaOH-Lösung, und nach Neutralisation erhält man HPD^[16-18]. Das Rohprodukt enthält neben Monomeren auch Oligomere, die bis zu Hexameren reichen^[6] und die über Ester- oder Ether-Funktionen verknüpft sind. Die Reinigung des HPD-Rohprodukts erfolgt über Gelfiltration^[19]. Zur Gelchromatographie verwendet man hydroxypropyliertes Dextran-Gel^[20]. Die drei isolierten Fraktionen entsprechen den Verbindungen **2-4**^[21].

Als Edukt für die Synthese von **5-7** dient Hämin. Nach Umsetzung mit HBr in Eisessig erhält man das Markownikoff-HBr-Addukt des Protoporphyryns. Die Bromid-Ionen werden durch die entsprechenden Alkoholate (Phenolat, Cyclohexanolat und Monomethyletherdiethylenglycolat)



	R ¹	R ²	R ³
1	CH(OAc)Me	CH(OAc)Me	(CH ₂) ₂ COOH
2	CH(OH)Me	CH(OH)Me	(CH ₂) ₂ COOH
3	CH(OH)Me	CH(Ohämatoporphyrinyl)Me	(CH ₂) ₂ COOH
4	CH(OH)Me	CH[(Ohämatoporphyrinyl)2-5]Me	(CH ₂) ₂ COOH
5	CH(OPh)Me	CH(OPh)Me	(CH ₂) ₂ COOH
6	CH(Ocyclohexyl)Me	CH(Ocyclohexyl)Me	(CH ₂) ₂ COOH
7	CH[(OCH ₂ CH ₂) ₂ O]Me	CH[(OCH ₂ CH ₂) ₂ O]Me	(CH ₂) ₂ COOH
8	vinyl	vinyl	(CH ₂) ₂ COOMe
9	CH ₂ CH(OMe) ₂	CH ₂ CH(OMe) ₂	(CH ₂) ₂ COOMe
10	(CH ₂) ₂ OH	(CH ₂) ₂ OH	(CH ₂) ₂ COOMe
11	(CH ₂) ₂ O(tetraacetylglucosyl)	(CH ₂) ₂ O(tetraacetylglucosyl)	(CH ₂) ₂ COOMe
12	(CH ₂) ₂ O(tetraacetylgalactosyl)	(CH ₂) ₂ O(tetraacetylgalactosyl)	(CH ₂) ₂ COOMe
13	(CH ₂) ₂ Oglucosyl	(CH ₂) ₂ Oglucosyl	(CH ₂) ₂ COOH
14	(CH ₂) ₂ Ogalactosyl	(CH ₂) ₂ Ogalactosyl	(CH ₂) ₂ COOH
15	CH(OMe)Me	CH(OMe)Me	(CH ₂) ₂ COOMe
16	CH(OCH ₂ Ph)Me	CH(OCH ₂ Ph)Me	(CH ₂) ₂ COOCH ₂ Ph
17	CH[(OCH ₂ CH ₂) ₂ O]Me	CH[(OCH ₂ CH ₂) ₂ O]Me	(CH ₂) ₂ COO(CH ₂ -CH ₂) ₂ Me
18	CH(OMe)Me	CH(OMe)Me	(CH ₂) ₃ OH
19	CH(OCH ₂ Ph)Me	CH(OCH ₂ Ph)Me	(CH ₂) ₃ OH
20	CH[(OCH ₂ CH ₂) ₂ O]Me	CH[(OCH ₂ CH ₂) ₂ O]Me	(CH ₂) ₃ OH
21	CH ₂ CH(OMe) ₂	CH ₂ CH(OMe) ₂	(CH ₂) ₃ OH
22	CH(OMe)Me	CH(OMe)Me	(CH ₂) ₃ -N-phthalimid
23	CH(OCH ₂ Ph)Me	CH(OCH ₂ Ph)Me	(CH ₂) ₃ -N-phthalimid
24	CH[(OCH ₂ CH ₂) ₂ O]Me	CH[(OCH ₂ CH ₂) ₂ O]Me	(CH ₂) ₃ -N-phthalimid
25	CH ₂ CH(OMe) ₂	CH ₂ CH(OMe) ₂	(CH ₂) ₃ -N-phthalimid
26	(CH ₂) ₂ OH	(CH ₂) ₂ OH	(CH ₂) ₃ -N-phthalimid
27	(CH ₂) ₂ O(tetraacetylglucosyl)	(CH ₂) ₂ O(tetraacetylglucosyl)	(CH ₂) ₃ -N-phthalimid
28	(CH ₂) ₂ O(tetraacetylgalactosyl)	(CH ₂) ₂ O(tetraacetylgalactosyl)	(CH ₂) ₃ -N-phthalimid
29	CH(OMe)Me	CH(OMe)Me	(CH ₂) ₃ NH ₂
30	CH(OCH ₂ Ph)Me	CH(OCH ₂ Ph)Me	(CH ₂) ₃ NH ₂
31	CH[(OCH ₂ CH ₂) ₂ O]Me	CH[(OCH ₂ CH ₂) ₂ O]Me	(CH ₂) ₃ NH ₂
32	CH ₂ CH(OMe) ₂	CH ₂ CH(OMe) ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂
33	(CH ₂) ₂ OH	(CH ₂) ₂ OH	(CH ₂) ₃ NH ₂
34	(CH ₂) ₂ Oglucosyl	(CH ₂) ₂ Oglucosyl	(CH ₂) ₃ NH ₂
35	(CH ₂) ₂ Ogalactosyl	(CH ₂) ₂ Ogalactosyl	(CH ₂) ₃ NH ₂

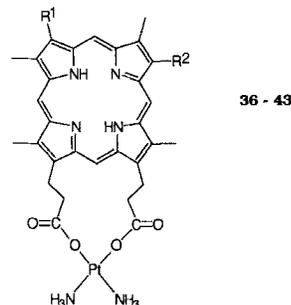
substituiert; gleichzeitig werden die Carboxy-Gruppen verestert. Nach der Ester-Hydrolyse erhält man **5–7**^[22].

Als weitere Liganden mit Carboxy-Funktionen werden Zucker-Derivate des Isohämatoporphyrins synthetisiert, die gut wasserlöslich sind^[23]. Dazu wird Hämin über den Protoporphyrindimethylester **8**^[24], dessen Vinyl-Gruppen mit Tl(NO₃)₃ zum Diacetal **9** oxidiert werden, zum Isohämatoporphyrindimethylester **10** umgesetzt^[25]. Unter Verwendung von frisch hergestelltem Silbercarbonat^[26], wird **10** mit Acetobromglucose bzw. -galactose zu **11** und **12** gekoppelt. Nach der Ester-Hydrolyse erhält man die Verbindungen **13** und **14**.

In die Porphyrin-Liganden lassen sich auch primäre Amino-Gruppen zur Chelatbindung von Platin(II) einführen^[15]. Die Liganden **29–31** werden nach der Umsetzung von Hämin mit HBr/HOAc und der anschließenden Substitution mit den entsprechenden Alkoholaten (Methanolat, Benzylalkoholat und Monomethyletherdiethylenglycolat) synthetisiert. Als Zwischenstufen erhält man die Verbindungen **15–17**. Die Carboxy-Gruppen von **15–17** und **9**

werden mit LiAlH₄ zu den Dialkoholen **18–21** reduziert^[27]. Mit Hilfe einer modifizierten Gabriel-Synthese werden die Dialkohole **18–21** in die Diamine **29–33** übergeführt^[28]. Dazu werden im ersten Schritt **18–21** mit PPh₃, Azodicarbonsäureester und Phthalimid zu den Diphthalimiden **22–25** umgesetzt^[29,30]. Ausgehend von **25** erhält man nach Abspaltung der Acetal-Schutzgruppen und Reduktion des resultierenden Dialdehyds mit NaBH₄ **26**, das analog zur Synthese von **11** und **12** zu den Diglucosiden **27** und **28** umgesetzt wird. Zur Darstellung der Amin-Liganden **29–35** werden die Phthalimid-Funktionen von **22–28** und zusätzlich die Acetyl-Schutzgruppen von **27** und **28** mit Hydrazinhydrat-Lösung abgespalten^[29]. Die Liganden **34** und **35** zeichnen sich durch gute Wasserlöslichkeit aus.

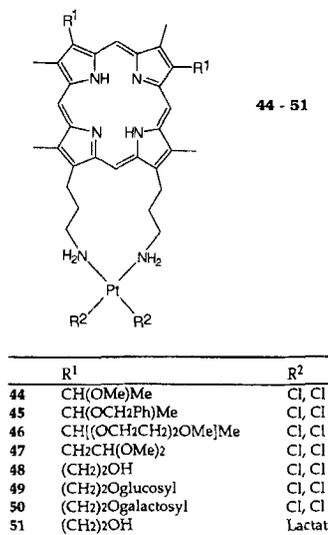
Um die Liganden **2–7**, **13** und **14** über die Carboxy-Gruppen mit Platin(II) zu komplexieren, muß *cis*-Platin [(NH₃)₂PtCl₂] in eine aktivierte Spezies übergeführt werden. Dazu wird *cis*-Platin mit zwei Moläquivalenten AgNO₃ zu [(NH₃)₂(H₂O)₂Pt](NO₃)₂ umgesetzt. Die Nitrat-Ionen werden durch Hydroxy-Ionen ersetzt, wenn man den Diaqua-Komplex über einen stark basischen Ionenaustauscher in der HO⁻-Form chromatographiert^[31,32]. Das Eluat, das den Komplex [(NH₃)₂(H₂O)₂Pt](OH)₂ enthält, liefert nach Versetzen mit wäßrigen Lösungen der Liganden **2–7**, **13** und **14** die Komplexe **36–43** als rotbraune Pulver.



	R ¹	R ²
36	CH(OH)Me	CH(OH)Me
37	CH(OH)Me	CH(Ohämatoporphyrinyl)Me
38	CH(OH)Me	CH[(Ohämatoporphyrinyl)2-5]Me
39	CH(OPh)Me	CH(OPh)Me
40	CH(Ocyclohexyl)Me	CH(Ocyclohexyl)Me
41	CH[(OCH ₂ CH ₂) ₂ O]Me	CH[(OCH ₂ CH ₂) ₂ O]Me
42	(CH ₂) ₂ Oglucosyl	(CH ₂) ₂ Oglucosyl
43	(CH ₂) ₂ Ogalactosyl	(CH ₂) ₂ Ogalactosyl

Die Komplexe **44–51** enthalten Porphyrin-Liganden, die über primäre Amino-Gruppen an das Platin(II)-Ion gebunden sind. Die Synthese der Komplexe **44–48** aus den Liganden **29–33** erfolgt in THF/H₂O-Mischungen, während die Liganden **34** und **35** in H₂O zu **49** und **50** komplexiert werden. Lösungen der Liganden werden mit einer äquimolaren Menge K₂PtCl₄, gelöst in H₂O, versetzt^[33,34]. Der pH-Wert, der bei 6 gehalten werden muß, wird während der Reaktion ständig kontrolliert und gegebenenfalls nachgestellt. Die Reaktion ist beendet, und die ausgefallenen Komplexe **44–50** werden isoliert, wenn sich der pH-Wert nicht mehr ändert. Bedingt durch die Basizität der Imin-Funktionen im Porphyrin-Ring von **44–50** werden, je nach Komplextyp ein bis zwei Moläquivalente HCl (bezogen auf eine Porphyrin-Einheit) eingelagert. Diese Annahme wird

durch die Massenspektren^[15] und Elementaranalysen der Komplexe bestätigt. Der Dichloro-Komplex **48** wird durch Substitution der Chlorid-Liganden durch das Lactat-Ion so modifiziert^[35], daß der neu erhaltene Komplex **51** wasserlöslich ist. Dazu wird **48** mit AgNO₃, wie zur Darstellung der Dicarboxylato-Komplexe beschrieben, umgesetzt. Der aktivierte Komplex wird mit L-Milchsäure versetzt, und man erhält **51**. In **51** ist der zweifach negativ geladene Lactat-Ligand als Chelat über das Alkoholat- und das Carboxylat-Sauerstoff-Atom an das Platin-Ion gebunden^[36].



Antitumor-Tests

Die MDA-MB 231-Zellen wachsen als Monolayer in Kulturflaschen in wasserdampfgesättigter, 5proz. CO₂-haltiger Atmosphäre bei 37°C^[37]. Zur Züchtung wird dem Medium (Richter's Medium) 10% Kälberserum (NCS) zugefügt. Kurz vor der Konfluenz wird das Nährmedium abgesaugt, und die Zellen werden mit 2 ml Trypsin-EDTA-Lösung geerntet. Die Zellsuspension verdünnt man mit frischem Medium auf die gewünschte Zellkonzentration (ca. 15–20 Zellen im Blickfeld des Lichtmikroskops). Mit jeweils 100 µl dieser Zellsuspension werden dann die 96 Löcher von Mikrotiterplatten aufgefüllt und in wasserdampfhaltiger, 5proz. CO₂-haltiger Atmosphäre bei 37°C inkubiert. Nach zwei Tagen wird das verbrauchte Medium abgezogen, und die Testsubstanzen (gelöst in DMF oder DMSO) werden in einer Verdünnung von 1:1000 (150 µl) in Richter's Medium + 5% NCS zugegeben. Nach 48stdg. Inkubationszeit wird die überstehende Lösung abgeschüttelt, und die Zellen werden mit 1proz. Glutaraldehyd-Lösung in PBS (phosphate buffered saline, pH = 7.4) fixiert. Nach Anfärben der Zellkerne mit Kristallviolett werden die Zellen mit 75proz. Ethanol zerstört, und man erhält eine ethanolische Kristallviolettlösung. Man mißt die Extinktion dieser Lösungen bei λ = 578 nm mit einem Spektralphotometer (BIO TEK 309-Tecnorama) bei 25°C. Dabei sind die optischen Dichten direkt proportional zu den Zellzahlen^[38], so daß sich aus dem Quotienten (Extinktion Testsubstanz/Extinktion Kontrolle) × 100 der Meßwert T/C (%) ergibt. Kontrolle: Lösungsmittel in Richter's Medium (1:1000).

Die cytotoxische Potenz der Komplexe **39–51** wird in vitro an der MDA-MB 231-Zelllinie bestimmt. Dabei ergeben sich bei den Carboxylato-Komplexen unterschiedliche Ergebnisse (Tab. 1). Der beste T/C-Wert wird mit dem Kom-

plex **41** erhalten (T/C = 16.6%, Konz. 10⁻⁵ mol/l). Die anderen Carboxylato-Komplexe zeigen an diesem Tumormodell schwächere Wachstumshemmungen. Bei den Dichloro-Komplexen **44–51** lassen sich ebenfalls keine starken Wachstumshemmungen nachweisen. Das beste Ergebnis wird mit **49** erreicht (T/C = 34.1%, Konz. 10⁻⁵ mol/l).

Tab. 1. Antitumoraktivität der Komplexe **39–51** in vitro an der MDA-MB 231-Mammatumor-Zelllinie

Verbindung	Konz. (x10 ⁻⁶ Mol/l)	%T/C-Wert
39	10	66.2±16.3
	5	59.5±14.0
	1	91.7±16.5
40	10	85.7±15.9
	5	93.4±15.1
	1	94.4±15.5
41	10	16.6±5.9
	5	48.7±12.1
	1	54.7±11.8
42	10	67.0±12.4
	5	84.5±12.5
	1	96.5±14.5
43	10	64.3±9.2
	5	86.4±13.1
	1	94.6±13.1
44	10	78.5±11.4
	5	95.4±11.3
	1	88.5±10.7
45	10	88.4±11.0
	5	81.6±10.9
	1	75.7±18.6
46	10	93.5±8.7
	5	78.7±14.6
	1	86.5±12.0
47	10	60.8±24.8
	5	86.7±23.1
	1	77.1±25.7
48	10	89.7±35.8
	5	91.9±32.6
	1	88.1±41.5
49	10	34.1±4.6
	5	69.3±9.0
	1	73.4±8.9
50	10	38.7±5.6
	5	70.2±2.3
	1	81.4±1.8
51	10	74.7±13.1
	5	63.7±8.1
	1	80.0±8.1

Die Leukämie P 388 der DBA/2-Maus wird durch lokales Auftragen von Methylcholanthren induziert^[39]. Die Tumorstamhalterhaltung erfolgt auf DBA/2-Mäusen. Dabei muß der Tumor wöchentlicher übertragen werden, da die mittlere Überlebenszeit der ascitischen Tiere ca. 10 Tage beträgt. Nach dem Abtöten der Tiere wird der Ascites entnommen und mit einer sterilen Phosphatpuffer-salz-Lösung (PBS) auf eine Zellzahl von 10⁶/0.1 ml Lösung verdünnt. Der Ascites wird intraperitoneal in einer Dosis von 10⁶ Zellen pro Maus transplantiert. Zum eigentlichen Tierversuch werden weibliche CD2F₁-Mäuse, deren Alter 6–10 Wochen und deren Minimalgewicht 17 g beträgt, eingesetzt. Der Tumor wird, wie beschrieben, transplantiert. Die Mäuse werden anschließend in Gruppen zu je 6 Mäusen randomisiert. Die intraperitoneale Applikation der Testsubstanz erfolgt an den Tagen 1, 5 und 9 nach der Tumortransplantation. Die Substanzen werden in Polyethylenglycol (PEG 400, Fa. Merck) und 1.8proz. NaCl-Lösung im Verhältnis 1:1, gelöst oder suspendiert, den Mäusen in die Bauchhöhle injiziert. Als positive Kontrolle dient *cis*-Platin und als negative Kontrolle das Lösungsmittelgemisch. Der T/C-Wert dient als Parameter für die

Antitumorwirksamkeit und wird wie folgt ermittelt: (mediane Überlebenszeit Test/mediane Überlebenszeit Kontrolle) \times 100. Ein T/C-Wert $>$ 125% zeigt Antitumorwirksamkeit an.

Die Komplexe **36–40** weisen eine hohe Antitumorwirksamkeit an der P 388-Leukämie der Maus auf (Tab. 2). Dabei erreichen die Komplexe **36** und **38–40** den maximalen T/C-Wert von 300% und übertreffen *cis*-Platin (T/C = 196%, Konz. 0.5×10^{-5} mol/kg) deutlich. Die stärkste Antitumorwirkung besitzt Verbindung **39**, die bereits in der Konzentration von 2×10^{-5} mol/kg einen T/C-Wert von 300% ergibt. Die Ergebnisse deuten auf eine hohe Anreicherung der Porphyrincarboxylato-Komplexe im Tumorgewebe hin. Die Toxizität der Verbindungen **36**, **37** und **40** führt zu einer Abnahme der T/C-Werte mit steigender Dosis.

Tab. 2. Antitumoraktivität der Komplexe **36–40** in vivo an der P 388-Leukämie der Maus

Verbindung	Konzentration	%T/C-Wert
36	50 mg/kg	32
	25 mg/kg	>300
	10 mg/kg	224
37	50 mg/kg	32
	25 mg/kg	53
	10 mg/kg	176
38	50 mg/kg	>300
	25 mg/kg	147
	10 mg/kg	118
39	3×10^{-5} mol/kg	>300
	2×10^{-5} mol/kg	300
	3×10^{-5} mol/kg	94
40	3×10^{-5} mol/kg	94
	2×10^{-5} mol/kg	>300
	0.5×10^{-5} mol/kg	196
<i>cis</i> -Platin	0.5×10^{-5} mol/kg	196

Der MXT(-)-Tumor stammt aus der MXT-Linie M 3.2 von Dr. Bogden, Laboratory of Experimental Oncology, EG & Bogden Laboratories, Worcester, Mass., USA^[40]. Die Tumorstammerhaltung erfolgt auf BD2F₁-Mäusen. Nachdem der Tumor einen Durchmesser von 1 cm erreicht hat, wird er unter sterilen Bedingungen entnommen, in PBS-Lösung gegeben und in ca. 1 mm² große Stücke geschnitten. Diese werden 8–10 Wochen alten BD2F₁-Mäusen mit einem Körpergewicht von ca. 20 g subcutan unter die Bauchdecke implantiert. Nach der Transplantation werden die Tiere in Gruppen zu je 10 Stück randomisiert. Die Therapie beginnt 24 Stunden später und erstreckt sich über 2 Wochen. Die Testsubstanz wird dreimal wöchentlich (insgesamt sechsmal) subcutan unter die Bauchdecke appliziert (2×10^{-5} mol/kg Maus). Als positive Kontrollsubstanz dient *cis*-Platin (0.5×10^{-5} mol/kg), und die negative Kontrollgruppe erhält nur Lösungsmittel. Als Lösungsmittel dient ein Gemisch aus Polyethylenglycol 400 (Fa. Merck) und doppelt physiologischer Kochsalz-Lösung (1.8% NaCl) im Verhältnis 1:1. Als Maß für die Antitumoraktivität wird der Quotient aus der medianen Tumorfläche einer Testgruppe und der Kontrolle gebildet (\times 100 = %T/C). Die Tumorfläche ergibt sich aus dem Produkt der längsten Seite und dem darauf senkrecht stehenden Durchmesser.

Die größte Wachstumshemmung der getesteten Komplexe **40**, **41**, **48** und **51** am hormonunabhängigen MXT-Mammatumor ergeben die Diammin(dicarboxylato)platin(II)-Komplexe **40** und **41** mit jeweils 8% T/C (92% Hemmung, Tab. 3), obwohl mit **40** in vitro (MDA-MB 231) lediglich ein T/C-Wert von 86% erzielt wird. Diese Ergebnisse sprechen für die Vorzüge von Porphyrinen als Abgangsgruppe in Pt-Komplexen und deuten auf eine In-vivo-Anreicherung im Tumorgewebe hin. Der Dichloro(porphyrin-

diamin)platin(II)-Komplex **48** erreicht dagegen mit 12% Wachstumshemmung am MXT-Modell einen unbefriedigenden Wert. Auch durch die Verbesserung der Wasserlöslichkeit nach Substitution der beiden Chloro-Liganden durch das Lactat-Ion (**51**) kann die Wirkung nur unwesentlich gesteigert werden (81% T/C).

Tab. 3. Antitumoraktivität der Komplexe **40**, **41**, **48** und **51** in vivo am hormonunabhängigen MXT-Mammatumor der Maus

Verbindung	Konzentration (mol/kg)	%T/C-Wert
40	2×10^{-5}	8
41	2×10^{-5}	8
48	2×10^{-5}	88
51	2×10^{-5}	81
<i>cis</i> -Platin	0.5×10^{-5}	16

Beim Sarkom 180 werden 5×10^6 Zellen pro CD₁-Maus subcutan in der rechten Achselregion transplantiert^[41]. Der solide Tumor wächst in der Unterhaut, umgeben von einer bindegewebigen Kapsel. Die mittlere Überlebenszeit der nicht behandelten Kontrolltiere beträgt 30 Tage. Während des 30tägigen Versuchs verfolgt man den Parameter Gewicht des Tumors (Differenz des mittleren Tumorgewichts am Tag der Transplantation und am Tag der Bestimmung). Am Tag 30 wird der T/C-Wert in % bestimmt: (Tumorgewicht Test/Tumorgewicht Kontrolle) \times 100. Die intraperitoneale Applikation der Testsubstanzen, die wie für den P 388-Versuch beschrieben aufbereitet werden, erfolgt an den Tagen 1, 6, 10, 15, 20, 24, und 29.

An diesem Tumormodell zeigen die Komplexe **37** und **38** in den applizierten Konzentrationen hervorragende Antitumorwirksamkeit (Tab. 4). Komplex **38** erreicht bei 20 mg/kg einen T/C-Wert von 3%. Der T/C-Wert von *cis*-Platin in einer Konzentration von 1.5 mg/kg ist 1%^[42].

Tab. 4. Antitumoraktivität der Komplexe **37** und **38** in vivo am Sarkom 180 der Maus

Verbindung	Konz. (mg/kg)	%T/C-Wert
37	20	11
	10	36
38	20	3
	10	13

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Degussa AG für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

IR: Beckman Spektralphotometer 4240. – ¹H-NMR: Bruker WM 250 (250 MHz); deuterierte Lösungsmittel, TMS als interner Standard, Kopplungskonstanten *J* in Hz. – UV/Vis: Uvikon 810/820. – MS: MAT 90, MAT 95; FAB-, FD- und SIMS-Technik. Bei Fragmenten mit Isotopenverteilungsmuster wird der intensivste Peak aufgeführt. Bei SIMS und FAB-MS wird die Matrix (MNBA: *m*-Nitrobenzylalkohol; Glycerin) und bei FD-MS das Lösungsmittel angegeben; relative Intensitäten in %. – Die Bezifferung der Porphyrin-Derivate geschieht nicht nach IUPAC, sondern nach Fischer^[43].

Hämatoporphyrindiacetat (**1**): Darstellung nach Lit.^[16–18]. – Rohes Pulver, Ausb. quant. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1740 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 10.36, 10.28, 9.70, 9.40 (4 s, 4H, =CH), 4.10 (m, 4H, =CCH₂), 3.76–3.54 (mehrere s, 12H,

=CCH₃), 3.12 (m, 4H, O₂CCH₂), 2.29 (m, 6H, CH₃), 2.07 (mehrere s, 6H, O₂CCH₃), -3.97 (s, 2H, NH).

Hämatoporphyrin-Derivat (HPD, 2–4): Darstellung nach Lit.^[16–18]. Das Rohprodukt wird über Gelfiltration [stationäre Phase: Sephadex LH-20, Säule 120 × 2.5 cm, Laufmittel: THF/MeOH/Pufferlösung pH = 7.0 (2:1:1)] gereinigt und in drei Zonen getrennt, die den Verbindungen 2–4 entsprechen. – ¹H-NMR ([D₆]Aceton, 250 MHz): δ = 10.69, 10.62, 10.13, 10.03 (4 s, 4H, =CH), 6.58 (m, 2H, =CCH), 4.33, 4.25 (2 t, ³J = 6.2, 4H, =CCH₂), 3.68–3.46 (mehrere s, 12H, =CCH₃), 3.26, 3.22 (2 t, ³J = 6.2, 4H, O₂CCH₂), 2.20 (d, 6H, CH₃), -3.97 (s, 2H, NH). – Die ¹H-NMR-Spektren von 2–4 sind identisch.

Synthese von 5–7: 1.96 g (3.00 mmol) Hämin werden in 150 ml 40proz. HBr-Lösung in Eisessig aufgenommen, und die Mischung wird 15 h bei 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Ölpumpenvakuum entfernt. Dann wird mit 50 ml des entsprechenden absol. Alkohols (Phenol, Cyclohexanol) versetzt und erneut 15 h bei 60°C gerührt. Die tiefrote Lösung wird mit 250 ml CHCl₃ und 3 × 500 ml H₂O extrahiert, die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird in CHCl₃ an Al₂O₃ chromatographiert, das Eluat erneut eingedampft, in 100 ml 6proz. methanolischer KOH-Lösung aufgenommen und 15 h bei 20°C gerührt. Nachdem die Lösung auf etwa 20 ml eingengt worden ist, wird mit 8proz. wäßriger HCl-Lösung angesäuert und mit gesättigter Natriumacetat-Lösung der pH-Wert auf 4 eingestellt. Nach Extraktion mit CHCl₃ und Eindampfen des Lösungsmittels erhält man die Produkte.

3,3'-[1,3,5,8-Tetramethyl-2,4-bis(1-phenoxyethyl)porphin-6,7-diyl]dipropansäure (5): Rotes Pulver, Zers. >300°C, Ausb. 0.90 g (40%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1720 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CD₃OD, 250 MHz): δ = 10.24, 9.96, 9.93, 9.70, 9.29, 9.25, 9.12, 9.04 (8 s, 4H, =CH), 7.21 (m, 10H, arom. H), 6.17, 5.67 (2 m, 2H, =CCH), 3.68, 3.63 (2 m, 4H, =CCH₂), 3.47–3.17 (mehrere s, 12H, =CCH₃), 2.75, 2.47 (2 m, 4H, O₂CCH₂), 2.29 (m, 6H, CH₃). – UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ε) = 402 nm (4.872), 503 (3.706), 537 (3.523), 570 (3.501), 625 (3.138). – FAB-MS (MNBA): *m/z* (%) = 751 (100) [MH⁺].

3,3'-[2,4-Bis(1-cyclohexyloxyethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphin-6,7-diyl]dipropansäure (6): Rotes Pulver, Zers. >300°C, Ausb. 1.65 g (72%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1710 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CD₃OD, 250 MHz): δ = 10.78–8.88 (mehrere s, 4H, =CH), 6.41 (m, 4H, =CCH, OCH), 3.69 (m, 4H, =CCH₂), 3.59–3.41 (mehrere s, 12H, =CCH₃), 2.80 (m, 4H, O₂CCH₂), 2.22 (m, 6H, CH₃), 1.86–0.90 (mehrere m, 20H, CH₂). – UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ε) = 402 nm (4.937), 500 (3.810), 537 (3.641), 571 (3.501), 627 (3.193). – FAB-MS (MNBA): *m/z* (%) = 762 (100) [M⁺].

3,3'-(2,4-Bis[1-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl]-1,3,5,8-tetramethylporphin-6,7-diyl)dipropansäure (7): Rotes Pulver, Zers. >300°C, Ausb. 0.87 g (36%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1720 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR ([D₆]Aceton, 250 MHz): δ = 10.73, 10.69, 10.26, 10.19 (4 s, 4H, =CH), 6.29 (m, 2H, =CCH), 3.79, 3.77, 3.73, 3.68 (4 s, 12H, =CCH₃), 3.59, 3.55 (2 s, 6H, OCH₃), 2.23 (d, 6H, CH₃), -3.72 (s, 2H, NH). – UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ε) = 400 nm (4.933), 503 (3.769), 535 (3.593), 572 (3.507), 624 (3.180). – SIMS (MNBA): *m/z* (%) = 804 (100) [MH⁺].

Synthese von 15–17: 1.96 g (3.00 mmol) Hämin werden bei 20°C in 150 ml 30proz. HBr-Lösung in Eisessig 15 h gerührt und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit 100 ml des entsprechenden absol. Alkohols (Methanol, Benzylalkohol bzw. Diethylen glycolmonomethylether) versetzt und 15 h bei 50°C

gerührt. Der Ansatz wird mit 250 ml CHCl₃ verdünnt und zweimal mit je 200 ml H₂O gewaschen. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit CHCl₃ an Al₂O₃ chromatographiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man 15–17.

Hämatoporphyrin-dimethylester-dimethylether (15): Dunkelrotes Pulver, Schmp. 165–166°C, Ausb. 0.81 g (41%). – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 10.55, 10.51, 10.11, 10.07 (4 s, 4H, =CH), 6.05 (q, ³J = 6.5, 2H, =CCH), 4.41 (t, ³J = 7.3, 4H, =CCH₂), 3.71–3.62 (mehrere s, 24H, =CCH₃, OCH₃), 3.29 (t, ³J = 7.3, 4H, O₂CCH₂), 2.26 (d, ³J = 6.5, 6H, CH₃), -3.69 (s, 2H, NH). – FD-MS (THF): *m/z* (%) = 655 (100) [MH⁺].

3,3'-[2,4-Bis(1-benzyloxyethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphin-6,7-diyl]dipropansäure-dibenzylester (16): Dunkelrotes Öl, Ausb. 2.24 g (78%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1705 cm⁻¹ (C=O).

3,3'-(2,4-Bis-[1-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl]-1,3,5,8-tetramethylporphin-6,7-diyl)dipropansäure-bis[2-(2-methoxyethoxy)ethylester] (17): Dunkelrotes Öl, Ausb. 1.66 g (55%). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1770 cm⁻¹, 1710 (C=O).

Synthese von 18–21: 6.80 mmol 9, 15–17 werden in 250 ml absol. THF aufgenommen und zu einer Suspension von 1.03 g (27.10 mmol) LiAlH₄ in 50 ml absol. THF bei 0°C unter N₂ getropft. Die Suspension wird 4 h bei 20°C gerührt und anschließend mit einer Lösung von 37.50 g NH₄OAc in 750 ml H₂O hydrolysiert. Der Niederschlag wird abgesaugt, bei 100°C im Ölpumpenvakuum getrocknet und in einer Soxhlet-Apparatur mit CHCl₃ extrahiert. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wird mit CHCl₃/MeOH (50:1) an Al₂O₃ chromatographiert und aus CHCl₃/Ether (50 ml:200 ml) umkristallisiert.

3,3'-[2,4-Bis(1-methoxyethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphin-6,7-diyl]dipropanol (18): Dunkelrotes Öl, Ausb. 2.57 g (63%). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3460 cm⁻¹ (OH). – FD-MS (CH₂Cl₂): *m/z* (%) = 599 (100) [MH⁺].

3,3'-[2,4-Bis(1-benzyloxyethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphin-6,7-diyl]dipropanol (19): Dunkelrotes Öl, Ausb. 2.94 g (58%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3490 cm⁻¹ (OH).

3,3'-(2,4-Bis[1-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl]-1,3,5,8-tetramethylporphin-6,7-diyl)dipropanol (20): Dunkelrotes Öl, Ausb. 2.11 g (40%). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3480 cm⁻¹ (OH).

3,3'-[2,4-Bis(2,2-dimethoxyethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphin-6,7-diyl]dipropanol (21): Hellrote Plättchen, Schmp. 227–229°C, Ausb. 2.89 g (65%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3510 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 250 MHz): δ = 10.23, 10.06, 10.00 (3 s, 4H, =CH), 5.12, 5.09 (2 t, 2H, CH), 4.84 (t, ³J = 4.0, 2H, OH), 4.14 (m, 8H, =CCH₂), 3.80 (m, 4H, OCH₂), 3.57–3.33 (6 s, 24H, =CCH₃, OCH₃), 2.40 (m, 4H, CH₂), -4.12 (s, 2H, NH). – C₃₈H₄₆N₄O₆ (654.8): ber. C 69.69, H 7.09, N 8.55; gef. C 69.87, H 7.44, N 8.55.

Synthese von 22–25: 4.00 mmol 18–21 werden unter N₂ zusammen mit 2.44 g (9.30 mmol) PPh₃ und 1.37 g (9.30 mmol) Phthalimid in 100 ml absol. THF aufgenommen und unter Rühren mit 1.62 g (9.30 mmol) Diethyl-azodicarboxylat (DEAD) in 20 ml absol. THF versetzt. Nach 24 h bei 20°C wird das Lösungsmittel eingedampft. Der Rückstand wird in CHCl₃ an Al₂O₃ chromatographiert und aus CHCl₃/EtOH (40 ml:200 ml) umkristallisiert.

2,4-Bis(1-methoxyethyl)-1,3,5,8-tetramethyl-6,7-bis(3-phthalimidopropyl)porphin (22): Tiefrote Kristalle, Schmp. 139–140°C, Ausb. 3.43 g (quant.). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1785 cm⁻¹, 1720 (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 10.52, 10.46, 10.08, 10.03 (4 s, 4H, =CH), 7.58–7.26 (AA'BB', 8H, arom. H), 6.06 (q, ³J = 6.5, 2H, =CCH), 4.17 (m, 8H, =CCH₂, NCH₂), 3.70

(2 s, 6H, OCH₃), 3.62 (2 s, 12H, =CCH₃), 2.74 (m, 4H, CH₂), 2.26 (d, ³J = 6.5, 6H, CH₃), -3.79 (s, 2H, NH). - FAB-MS (MNBA): *m/z* (%) = 857 (18) [M⁺], 307 (100).

2,4-Bis(1-benzyloxyethyl)-1,3,5,8-tetramethyl-6,7-bis(3-phthalimidopropyl)porphin (23): Dunkelrotes Pulver, Schmp. 92–94°C, Ausb. 2.14 g (53%). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1710 cm⁻¹, 1775 (C=O). - ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 10.60, 10.53, 10.10, 10.04 (4 s, 4H, =CH), 7.55, 7.34 (2 m, 18H, arom. H), 6.20 (2 q, ³J = 6.5, 2H, =CCH), 4.78 (AB, ²J = 11.8, 4H, benzyl. H), 4.17 (m, 8H, =CCH₂, NCH₂), 3.67, 3.64, 3.59, 3.54 (4 s, 12H, =CCH₃), 2.75 (m, 4H, CH₂), 2.30, 2.29 (2 d, ³J = 6.5, 6H, CH₃), -3.73 (s, 2H, NH). - FD-MS (Toluol): *m/z* (%) = 1009 (100) [M⁺].

2,4-Bis{1-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl}-1,3,5,8-tetramethyl-6,7-bis(3-phthalimidopropyl)porphin (24): Roter Feststoff, Schmp. 84–87°C, Ausb. 2.77 g (67%). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1760 cm⁻¹ (C=O). - ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 10.57, 10.56, 10.52, 10.50, 10.07, 10.03 (6 s, 4H, =CH), 7.78–7.29 (2 m, 12H, arom. H, OCH₂), 6.18 (q, ³J = 6.6, 2H, CH), 4.16 (m, 8H, =CCH₂, NCH₂), 3.69, 3.62 (2 s, 12H, =CCH₃), 3.66 (m, 12H, OCH₂), 3.30 (s, 6H, OCH₃), 2.75 (m, 4H, CH₂), 2.27 (d, ³J = 6.6, 6H, CH₃), -3.81 (s, 2H, NH). - FD-MS (CH₂Cl₂): *m/z* (%) = 1034 (100) [MH⁺].

2,4-Bis(2,2-dimethoxyethyl)-1,3,5,8-tetramethyl-6,7-bis(3-phthalimidopropyl)porphin (25): Tiefrotes Pulver, Schmp. 196–197°C, Ausb. 3.67 g (quant.). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1750 cm⁻¹, 1690 (C=O). - ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 10.11, 10.10, 10.03, 10.01 (4 s, 4H, =CH), 7.52–7.23 (AA'BB', 8H, arom. H), 5.16, 5.14 (2 t, ³J = 5.1, 2H, CH), 4.32, 4.34 (2 d, ³J = 5.1, 4H, =CCH₂), 4.15 (m, 8H, =CCH₂, NCH₂), 3.64, 3.62, 3.61, 3.60 (4 s, 12H, =CCH₃), 3.47, 3.45 (2 s, 12H, OCH₃), 2.73 (m, 4H, CH₂), -3.92 (s, 2H, NH). - FD-MS (CH₂Cl₂): *m/z* (%) = 917 (100) [M⁺].

2,2'-[1,3,5,8-Tetramethyl-6,7-bis(3-phthalimidopropyl)porphin-2,4-diyl]diethanol (26): Man erhitzt eine Lösung von 1.83 g (2.00 mmol) **25** in 500 ml THF, 21 ml H₂O und 8 ml konz. HCl 5 min unter Rückfluß. Nach Abkühlen der Lösung gibt man 500 ml CH₂Cl₂ zu und schüttelt zweimal mit je 200 ml H₂O aus. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der im Ölpumpenvakuum getrocknete Rückstand wird in 500 ml absol. CH₂Cl₂ aufgenommen, die Mischung bei 0°C mit 150.0 mg (3.90 mmol) NaBH₄ in 100 ml absol. 2-Propanol versetzt und weitere 10 min bei 20°C gerührt. Dann gibt man 15 ml Eisessig zu und schüttelt erneut mit zweimal 200 ml H₂O aus. Die getrocknete organische Phase wird eingengt, der Rückstand 5 h in einer Lösung von 5% (v/v) H₂SO₄ in MeOH (150 ml) bei 20°C gerührt und anschließend mit verdünnter NH₃-Lösung neutralisiert. Nach Verdünnen mit CH₂Cl₂ und Waschen mit H₂O wird die organische Phase eingengt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet. Der Rückstand wird mit CHCl₃/MeOH (100:1) an Al₂O₃ chromatographiert und aus CHCl₃/Ether (20 ml:200 ml) kristallisiert. - Hellrotes Pulver, Zers. >121°C, Ausb. 0.73 g (44%). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3440 cm⁻¹ (OH), 1760, 1700 (C=O). - ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 9.89, 9.82, 9.76, 9.66 (4 s, 4H, =CH), 7.40–7.17 (AA'BB', 8H, arom. H), 4.20 (t, ³J = 6.4, 4H, OCH₂), 3.99 (m, 12H, =CCH₂, NCH₂), 3.49, 3.47, 3.37, 3.30 (4 s, 12H, =CCH₃), 2.64 (m, 4H, CH₂), 1.87 (s, 2H, OH), -4.23 (s, 2H, NH). - FD-MS (CH₂Cl₂): *m/z* (%) = 828 (100) [MH⁺].

Synthese von 27 und 28: Unter Ar gibt man zu einer Lösung von 827.0 mg (1.00 mmol) **26** in 500 ml absol. CH₂Cl₂ 4.80 g (11.70 mmol) Acetobromglucose bzw. -galactose, 9.00 g Na₂SO₄ sowie 4.80 g frisch hergestelltes Silbercarbonat^[26] und rührt unter Licht-

ausschluß eine Woche bei 20°C. Danach wird durch Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit CHCl₃ an Al₂O₃ chromatographiert. Das ölige Produkt wird mit Petrolether (Siedebereich 40–60°C) gewaschen, und nach dem Trocknen erhält man **27** bzw. **28** als Feststoffe.

1,3,5,8-Tetramethyl-6,7-bis(3-phthalimidopropyl)-2,4-bis[2-O-(tetraacetylglucosyl)ethyl]porphin (27): Hellrotes Pulver, Schmp. 120–122°C, Ausb. 1.09 g (73%). - ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 10.04, 9.98 (2 s, 4H, =CH), 7.60–7.32 (AA'BB', 8H, arom. H), 2.74 (m, 4H, CH₂), 2.00, 1.97, 1.88, 1.87 (4 s, 24H, O₂CCH₃), -3.92 (s, 2H, NH). - FD-MS (CH₂Cl₂): *m/z* (%) = 1490 (100) [MH⁺].

1,3,5,8-Tetramethyl-6,7-bis(3-phthalimidopropyl)-2,4-bis[2-O-(tetraacetylgalactosyl)ethyl]porphin (28): Hellrotes Pulver, Schmp. 120–122°C, Ausb. 1.21 g (81%). - ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 10.06–9.95 (mehrere s, 4H, =CH), 7.62–7.33 (AA'BB', 8H, arom. H), 2.77 (m, 4H, CH₂), 2.02, 1.97, 1.87, 1.85 (4 s, 24H, O₂CCH₃), -3.90 (s, 2H, NH). - FD-MS (CH₂Cl₂): *m/z* (%) = 1490 (100) [MH⁺].

Synthese von 29–35: 1.00 mmol **22–26** wird in 100 ml 95proz. wäßriger THF-Lösung aufgenommen. Dazu tropft man unter N₂ 350 mg (6.00 mmol) 85proz. wäßrige Hydrazinhydrat-Lösung und erhitzt 15 h zum Rückfluß. Anschließend wird mit 300 ml CHCl₃ sowie mit 100 ml 2 N wäßriger NaOH-Lösung verdünnt und extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit je 100 ml H₂O gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgedampft. 1.49 g (1.00 mmol) **27** bzw. **28** werden in 100 ml 95proz. wäßriger EtOH-Lösung aufgenommen und mit 1.05 g (18.00 mmol) 85proz. wäßriger Hydrazinhydrat-Lösung versetzt. Der Ansatz wird 18 h unter N₂ zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 2.00 g KOH wird weiter 1 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung wird mit Eisessig neutralisiert. Das Lösungsmittel wird abgezogen. Man erhält einen öligen Rückstand. Das Rohprodukt wird in 1-ml-Portionen auf SEP-PAK-C₁₈-Kartuschen (Fa. Waters) aufgetragen. Zuerst werden die anorganischen Verunreinigungen mit H₂O, und dann wird das Produkt mit Methanol eluiert; **27** und **28** werden aus H₂O/Aceton (10 ml:80 ml) kristallisiert.

3,3'-[2,4-Bis(1-methoxyethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphin-6,7-diyl]dipropanamin (29): Rotbraunes Pulver, Schmp. 116–117°C, Ausb. 0.46 g (81%). - ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 10.53, 10.49, 10.09, 10.05 (4 s, 4H, =CH), 6.05 (q, ³J = 6.5, 2H, =CCH), 4.07 (m, 4H, CCH₂), 3.71, 3.70 (2 s, 6H, OCH₃), 3.61–3.59 (mehrere s, 12H, =CCH₃), 3.06 (t, ³J = 6.0, 4H, NCH₂), 2.40 (t, ³J = 6.0, 4H, CH₂), 2.25 (d, ³J = 6.5, 6H, CH₃), 2.15 (m, 4H, NH₂), -3.69 (s, 2H, NH). - FD-MS (CH₂Cl₂): *m/z* (%) = 597 (100) [MH⁺].

3,3'-[2,4-Bis(1-benzyloxyethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphin-6,7-diyl]dipropanamin (30): Rotes Pulver, Zers. >126°C, Ausb. 0.45 g (60%). - ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 10.62–10.08 (mehrere s, 4H, =CH), 7.76–7.33 (m, 10H, H arom.), 6.20 (m, 2H, =CCH), 4.78 (AB, ²J = 11.7, 4H, benzyl. H), 4.10 (m, 4H, CCH₂), 3.67–3.51 (mehrere s, 12H, =CCH₃), 3.08 (m, 4H, NCH₂), 2.42 (m, 4H, CH₂), 2.29 (d, ³J = 6.5, 6H, CH₃), 2.04 (m, 4H, NH₂), -3.64 (s, 2H, NH). - FD-MS (CH₂Cl₂): *m/z* (%) = 749 (100) [M⁺].

3,3'-[2,4-Bis{1-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl}-1,3,5,8-tetramethylporphin-6,7-diyl]dipropanamin (31): Rotes Öl, Ausb. 0.74 g (96%). - ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 10.58, 10.57, 10.56, 10.54, 10.10, 10.08 (6 s, 4H, =CH), 7.71–7.45 (2 m, 4H, OCH₂), 6.19 (q, ³J = 6.6, 2H, =CCH), 4.10 (t, ³J = 6.5, 4H, =CCH₂), 3.91, 3.41 (2 m, 12H, OCH₂), 3.70, 3.63, 3.62 (3 s, 12H,

=CCH₃), 3.30 (s, 6H, OCH₃), 2.42 (m, 4H, CH₂), 2.28 (d, ³J = 6.6, 6H, CH₃), 1.68 (m, 4H, NH₂), -3.70 (s, 2H, NH). - FD-MS (CH₂Cl₂): *m/z* (%) = 774 (100) [MH⁺].

3,3'-[2,4-Bis(2,2-dimethoxyethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphyrin-6,7-diyl]dipropanamin (32): Rotbraunes Pulver, Zers. >184°C, Ausb. 0.56 g (86%). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 250 MHz): δ = 10.28–10.03 (mehrere s, 4H, =CH), 5.17 (m, 2H, CH), 4.31 (m, 8H, =CCH₂), 3.60–3.51 (mehrere s, 24H, =CCH₃, OCH₃), 2.99 (m, 4H, CH₂), 2.25 (m, 4H, NH₂), -3.92 (s, 2H, NH). - FD-MS (CH₂Cl₂): *m/z* (%) = 657 (100) [MH⁺].

2,2'-[6,7-Bis(3-aminopropyl)-1,3,5,8-tetramethylporphyrin-2,4-diyl]diethanol (33): Rotbraunes Pulver, Zers. >231°C, Ausb. 0.45 g (79%). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 250 MHz): δ = 10.21–10.13 (mehrere s, 4H, =CH), 4.23 (m, 8H, =CCH₂), 4.07 (m, 4H, OCH₂), 3.60 (2 s, 12H, =CCH₃), 2.95 (m, 4H, CH₂), 2.30 (m, 4H, NH₂), -4.06 (s, 2H, NH). - FD-MS (Methanol): *m/z* (%) = 569 (100) [MH⁺].

3,3'-[2,4-Bis(2-O-glucosylethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphyrin-6,7-diyl]dipropanamin (34): Dunkelrotes Pulver, Schmp. 218–219°C, Ausb. 0.37 g (41%). - FD-MS (H₂O): *m/z* (%) = 893 (47) [M⁺], 730 (100). - C₄₆H₆₄N₆O₁₂ (893.1): ber. C 60.51, H 7.24, N 9.41; gef. C 60.66, H 7.11, N 8.98.

3,3'-[2,4-Bis(2-O-galactosylethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphyrin-6,7-diyl]dipropanamin (35): Dunkelrotes Pulver, Schmp. 221°C, Ausb. 0.32 g (36%). - FD-MS (H₂O): *m/z* (%) = 893 (46) [M⁺], 730 (100). - C₄₆H₆₄N₆O₁₂ (893.1): ber. C 60.51, H 7.24, N 9.41; gef. C 60.58, H 7.03, N 9.19.

Synthese der Komplexe 36–43: 300.1 mg (1.00 mmol) *cis*-Platin [(NH₃)₂PtCl₂] werden in 50 ml H₂O im Ultraschallbad suspendiert. Dazu gießt man eine Lösung von 339.7 mg (2.00 mmol) AgNO₃ in 10 ml H₂O. Anschließend wird eine Woche unter Lichtausschluß bei 20°C gerührt. Das ausgefallene AgCl wird mit einem Membranfilter abfiltriert, und man erhält ein farbloses Filtrat. 25 g eines stark basischen Ionenaustauschers (Ionenaustauscher III, Merck) mit der Austauschkapazität 4 mval/g (50facher Überschuß) werden in eine Chromatographiesäule gefüllt. Um den Ionenaustauscher in die HO⁻-Form zu überführen, wird mit 100 ml 2 N NaOH-Lösung gespült und anschließend mit H₂O neutral gewaschen. Das Filtrat des AgNO₃-Ansatzes wird auf die Säule gebracht und das Eluat aufgefangen. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man einen glasigen Rückstand. Der Rückstand wird in 10 ml H₂O aufgenommen und mit einer Lösung von 1.00 mmol 2–5 in 100 ml EtOH/H₂O (1:1) bzw. 13 und 14 in 100 ml H₂O versetzt. Nach 3 h wird der ausgefallene Komplex abgesaugt, mit H₂O gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Komplexe 36–38: Rotbraune Pulver, Zers. >300°C, Ausb. 59–80%. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1645 cm⁻¹ (C=O), 375 (PtO). - ¹H-NMR ([D₇]DMF, 250 MHz): δ = 10.85–10.27 (mehrere s, 4H, =CH), 6.86 (m, 2H, =CCH), 4.65 (m, 6H, NH₃), 4.38 (m, 4H, CCH₂), 3.80–3.62 (mehrere s, 12H, =CCH₃), 3.14 (m, 4H, O₂CCH₂), 2.25 (m, 6H, CH₃), -3.63 (s, 2H, NH). - UV/Vis (DMF): λ_{\max} (lg ε): 411 nm (5.012), 502 (4.149), 534 (4.004), 573 (3.881), 621 (3.712). - FAB-MS (MNBA): *m/z* (%) = 826 (46) [MH⁺], 277 (100). - IR, UV/Vis und ¹H-NMR von 36–38 sind identisch.

Diammin{3,3'-[1,3,5,8-tetramethyl-2,4-bis(1-phenoxyethyl)porphyrin-6,7-diyl]dipropanoato}platin(II) (39): Rotbraunes Pulver, Zers. >300°C, Ausb. 0.87 g (89%). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1640 cm⁻¹ (C=O), 270 (PtO). - ¹H-NMR ([D₇]DMF, 250 MHz): δ = 10.34–10.06 (mehrere s, 4H, =CH), 7.64, 6.92 (2 m, 10H, arom. H), 6.28 (m, 2H, =CCH), 4.65 (m, 6H, NH₃), 4.35 (m, 4H,

=CCH₂), 3.12 (m, 4H, O₂CCH₂), 2.38 (m, 6H, CH₃), -3.71 (s, 2H, NH). - UV/Vis (DMF): λ_{\max} (lg ε) = 411 nm (5.032), 502 (4.177), 534 (4.006), 573 (3.959), 621 (3.702). - FAB-MS (MNBA): *m/z* (%) = 978 (22) [M⁺], 307 (100). - C₄₆H₅₀N₆O₆Pt (978.0): ber. C 56.49, H 5.16, N 8.59; gef. C 56.37, H 5.29, N 8.27.

Diammin{3,3'-[2,4-bis(1-cyclohexyloxyethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphyrin-6,7-diyl]dipropanoato}platin(II) (40): Rotbraunes Pulver, Zers. >300°C, Ausb. 0.53 g (54%). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1650 cm⁻¹ (C=O), 375 (PtO). - ¹H-NMR ([D₇]DMF, 250 MHz): δ = 10.79–10.29 (mehrere s, 4H, =CH), 6.37 (m, 2H, =CCH), 4.68 (m, 6H, NH₃), 4.38 (m, 4H, =CCH₂), 3.14 (m, 4H, O₂CCH₂), 2.20 (m, 6H, CH₃), 1.80–0.86 (m, 20H, Ring-CH₂), -3.71 (s, 2H, NH). - UV/Vis (DMF): λ_{\max} (lg ε) = 411 (5.022), 502 (4.181), 534 (4.038), 573 (3.914), 621 (3.715). - FAB-MS (MNBA): *m/z* (%) = 990 (37) [M⁺], 307 (100). - C₄₆H₆₂N₆O₆Pt (990.2): ber. C 55.79, H 6.32, N 8.48; gef. C 55.29, H 6.11, N 8.43.

Diammin{3,3'-[2,4-bis{1-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl}-1,3,5,8-tetramethylporphyrin-6,7-diyl]dipropanoato}platin(II)-hydrat (41): Dunkelrotes Pulver, Zers. >300°C, Ausb. 0.38 g (37%). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1640 cm⁻¹ (C=O), 375 (PtO). - ¹H-NMR ([D₇]DMF, 250 MHz): δ = 10.71–10.25 (mehrere s, 4H, =CH), 6.31–5.53 (2 m, 8H, NH₃, CH), -3.73 (s, 2H, NH). - UV/Vis (DMF): λ_{\max} (lg ε) = 395 nm (5.047), 498 (4.236), 532 (4.043), 567 (3.933), 621 (3.701). - SIMS (MNBA): *m/z* (%) = 1031 (12) [MH⁺ - H₂O], 804 (100) [MH⁺ + 2H - Pt(NH₃)₂]. - C₄₄H₆₂N₆O₁₀Pt · H₂O (1048.1): ber. C 50.04, H 6.17, N 8.01; gef. C 50.07, H 6.33, N 7.64.

Diammin{3,3'-[2,4-bis(2-O-glucosylethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphyrin-6,7-diyl]dipropanoato}platin(II) (42): Tiefrotes Pulver, Zers. >300°C, Ausb. 0.62 g (54%). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1640 cm⁻¹ (C=O), 370 (PtO). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 250 MHz): δ = 10.28–10.09 (mehrere s, 4H, =CH), 5.64–4.95 (m, 6H, NH₃), -4.14 (s, 2H, NH). - FAB-MS (Glycerin): *m/z* (%) = 1150 (16) [M⁺], 772 (100).

Diammin{3,3'-[2,4-bis(2-O-galactosylethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphyrin-6,7-diyl]dipropanoato}platin(II) (43): Tiefrotes Pulver, Zers. >300°C, Ausb. 0.62 g (54%). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1640 cm⁻¹ (C=O), 370 (PtO). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 250 MHz): δ = 10.31–10.09 (mehrere s, 4H, =CH), 5.62–4.95 (m, 6H, NH₃), -4.13 (s, 2H, NH). - FAB-MS (Glycerin): *m/z* (%) = 1150 (16) [M⁺], 772 (100).

Komplexe 44–50: Zu einer Lösung von 1.00 mmol 29–33 in 100 ml H₂O/THF (1:1) (34 und 35 in 100 ml H₂O) werden, unter Rühren bei 20°C und bei pH = 6, 415.2 mg (1.00 mmol) K₂PtCl₄ in 10 ml H₂O gegeben. Der Ansatz wird 6 h gerührt und der pH-Wert ständig kontrolliert. Falls notwendig, wird mit 1 N NaOH auf pH = 6 eingestellt. Die Reaktion ist abgeschlossen, wenn sich der pH-Wert nicht mehr ändert. Der ausgefallene Komplex wird mit einer Membranfilterfritte abfiltriert, mit H₂O und MeOH gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

{3,3'-[2,4-Bis(1-methoxyethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphyrin-6,7-diyl]dipropanamin}dichloroplatin(II) (44): Rotbraunes Pulver, Zers. >300°C, Ausb. 0.34 g (39%). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 325 cm⁻¹ (PtCl). - ¹H-NMR ([D₇]DMF, 250 MHz): δ = 10.68–10.40 (mehrere s, 4H, =CH), 8.47 (2 m, 4H, NH₂), 6.32 (m, 2H, CH), -3.66 (s, 2H, NH). - UV/Vis (DMF): λ_{\max} (lg ε) = 399 nm (5.051), 497 (4.054), 530 (3.866), 567 (3.737), 621 (3.350). - SIMS (MNBA): *m/z* (%) = 863 (31) [MH⁺], 754 (100). - C₃₆H₄₈Cl₂N₆O₂Pt · HCl (899.3): ber. C 48.08, H 5.49, N 9.35; gef. C 48.51, H 5.34, N 9.67.

{3,3'-[2,4-Bis(1-benzyloxyethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphyrin-6,7-diyl]dipropanamin}dichloroplatin(II) (45): Tiefrote Kristalle, Zers. >300°C, Ausb. 0.37 g (36%). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 320 cm⁻¹ (PtCl). -

UV/Vis (DMF): λ_{\max} (lg ϵ) = 403 nm (5.124), 498 (4.164), 533 (4.008), 568 (3.843), 622 (3.651). – SIMS (MNBA): m/z (%) = 1016 (36) [MH⁺], 898 (100). – C₄₈H₅₆Cl₂N₆O₂Pt · HCl (1051.5): ber. C 54.45, H 5.39, N 7.09; gef. C 54.83, H 5.47, N 6.99.

[3,3'-(2,4-Bis{1-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl}-1,3,5,8-tetramethylporphin-6,7-diyl)dipropanamin}dichloroplatin(II) (46): Rotes Pulver, Zers. >300°C, Ausb. 0.24 g (23%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 330 cm⁻¹ (PtCl). – UV/Vis (DMF): λ_{\max} (lg ϵ) = 410 nm (5.109), 498 (4.074), 533 (3.981), 568 (3.761), 622 (3.562). – SIMS (Glycerin): m/z (%) = 1040 (25) [MH⁺], 847 (100). – C₄₄H₆₄Cl₂N₆O₆Pt · 2 HCl (1112.0): ber. C 46.01, H 5.89, N 7.31; gef. C 46.02, H 5.59, N 7.25.

{3,3'-[2,4-Bis(2,2-dimethoxyethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphin-6,7-diyl]dipropanamin}dichloroplatin(II) (47): Rotes Pulver, Zers. >300°C, Ausb. 0.52 g (56%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 325 cm⁻¹ (PtCl). – ¹H-NMR ([D₇]DMF, 250 MHz): δ = 10.45, 10.33, 10.30, 10.26 (4 s, 4H, =CH), 8.47 (2 m, 4H, NH₂), 5.27 (m, 2H, CH), 4.40 (m, 8H, =CCH₂), 3.69–3.48 (mehrere s, 24H, =CCH₃, OCH₃), –3.80 (s, 2H, NH). – UV/Vis (DMF): λ_{\max} (lg ϵ) = 403 nm (5.121), 498 (3.786), 531 (3.826), 567 (3.661), 621 (3.478). – SIMS (MNBA): m/z (%) = 923 (100) [MH⁺]. – C₃₈H₅₂Cl₂N₆O₄Pt · 2 HCl (995.8): ber. C 45.83, H 5.48, N 8.35; gef. C 45.59, H 5.30, N 8.41.

{3,3'-[2,4-Bis(2,2-hydroxyethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphin-6,7-diyl]dipropanamin}dichloroplatin(II) (48): Rotbraunes Pulver, Zers. >300°C, Ausb. 0.29 g (35%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 320 cm⁻¹ (PtCl). – ¹H-NMR ([D₇]DMF, 250 MHz): δ = 10.37, 10.33, 10.32, 10.29 (4 s, 4H, =CH), 8.45 (2 m, 4H, NH₂), 4.39 (m, 12H, =CCH₂, OCH₂), 3.70–3.69 (mehrere s, 12H, =CCH₃), –3.88 (s, 2H, NH). – UV/Vis (DMF): λ_{\max} (lg ϵ) = 398 nm (5.064), 497 (4.175), 530 (3.966), 567 (3.791), 621 (3.641). – SIMS (MNBA): m/z (%) = 836 (100) [MH⁺]. – C₃₄H₄₄Cl₂N₆O₂Pt · 2 HCl (907.7): ber. C 44.98, H 5.12, N 9.25; gef. C 44.61, H 5.14, N 8.74.

{3,3'-[2,4-Bis(2-O-glucosylethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphin-6,7-diyl]dipropanamin}dichloroplatin(II) (49): Rotes Pulver, Zers. >300°C, Ausb. 0.71 g (61%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 325 cm⁻¹ (PtCl). – ¹H-NMR ([D₇]DMF, 250 MHz): δ = 10.38–10.30 (mehrere s, 4H, =CH), 8.45 (2 m, 4H, NH₂), 3.74–3.71 (mehrere s, 12H, =CCH₃), –3.94 (s, 2H, NH). – UV/Vis (DMF): λ_{\max} (lg ϵ) = 402 nm (5.093), 498 (3.988), 531 (3.823), 568 (3.703), 622 (3.481). – SIMS (MNBA): m/z (%) = 1159 (22) [MH⁺], 1075 (100). – C₄₆H₆₄Cl₂N₆O₁₂Pt · HCl (1195.6): ber. C 46.21, H 5.49, N 7.03; gef. C 46.57, H 5.38, N 7.88.

{3,3'-[2,4-Bis(2-O-galactosylethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphin-6,7-diyl]dipropanamin}dichloroplatin(II) (50): Rotes Pulver, Zers. >300°C, Ausb. 0.66 g (57%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 325 cm⁻¹ (PtCl). – ¹H-NMR ([D₇]DMF, 250 MHz): δ = 10.40–10.34 (mehrere s, 4H, =CH), 8.44 (2 m, 4H, NH₂), 3.74–3.70 (mehrere s, 12H, =CCH₃), –3.94 (s, 2H, NH). – UV/Vis (DMF): λ_{\max} (lg ϵ) = 402 nm (5.092), 498 (3.986), 531 (3.823), 568 (3.701), 622 (3.477). – SIMS (MNBA): m/z (%) = 1159 (20) [MH⁺], 1075 (100). – C₄₆H₆₄Cl₂N₆O₁₂Pt · HCl (1159.1): ber. C 46.21, H 5.49, N 7.03; gef. C 46.51, H 5.40, N 7.53.

{3,3'-[2,4-Bis(2-hydroxyethyl)-1,3,5,8-tetramethylporphin-6,7-diyl]dipropanamin}[(S)-lactato(2-)-O,O']platin(II)-methanol (51): 363.1 mg (0.40 mmol) 48 werden in 50 ml H₂O abwechselnd im Ultraschallbad und unter Rühren suspendiert. Zu dieser Suspension werden unter Rühren und unter Lichtausschluss 271.8 mg (1.6 mmol) AgNO₃ in 10 ml H₂O gegeben, und der Ansatz wird eine Woche gerührt. Anschließend wird vom ausgefallenen AgCl abfiltriert und die rote wässrige Lösung an 25 g eines stark basischen Ionenaustauschers in der aktivierten HO⁻-Form chromato-

graphiert. Vor der Chromatographie wird der Ionenaustauscher mit 100 ml 2 N wässriger NaOH-Lösung gespült und anschließend mit ca. 150 ml H₂O neutral gewaschen. Das Eluat wird in eine Vorlage mit 0.40 mmol (36.0 mg) L-(+)-Milchsäure in 2 ml H₂O getropft. Nach vollständiger Zugabe läßt man noch 3 h bei 20°C rühren. Zur Isolierung des Komplexes wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 5 ml Methanol aufgenommen. Vom Unlöslichen wird abfiltriert, und die Lösung wird mit 100 ml Ether versetzt. Dabei erhält man einen roten, flockigen Niederschlag, der abfiltriert und bei 40°C im Hochvakuum getrocknet wird. – Rotes Pulver, Ausb. 0.16 g (44%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1730 cm⁻¹, 1600 (C=O), 375 (PtO). – UV/Vis (DMF): λ_{\max} (lg ϵ) = 395 nm (5.036), 529 (3.692), 560 (3.762). – SIMS (Glycerin): m/z (%) = 852 (22) [MH⁺ – MeOH], 830 (100). – C₃₇H₄₈N₆O₅Pt · CH₃OH (884.0): ber. C 51.63, H 5.94, N 9.07; gef. C 51.75, H 6.01, N 8.75.

- [1] R. L. Lipson, M. D. Edward, J. Baldes, A. M. Olsen, *J. Nat. Cancer Inst.* **1961**, *26*, 1.
- [2] A. Harriman, B. G. Maiya, T. Murai, G. Hermi, J. L. Sessler, T. E. Mallouh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 314.
- [3] R. Bonnet, D. J. Mc Garvey, A. Harriman, E. J. Land, T. G. Truscott, U. J. Winfield, *Photochem. Photobiol.* **1988**, *49*, 271.
- [4] D. Kessel, *Photochem. Photobiol.* **1989**, *48*, 579.
- [5] J. Moan, C. Rimington, A. Western, *Int. J. Biochem.* **1988**, *20*, 1401.
- [6] T. J. Dougherty, *Photochem. Photobiol.* **1987**, *45*, 879.
- [7] C. Smith, H. J. Pownall, A. M. Gotto, Jr., *Ann. Rev. Biochem.* **1987**, *47*, 751.
- [8] L. Streyer, *Biochemie*, 3. Aufl., Verl. Vieweg, Braunschweig/Wiesbaden, **1980**, S. 360.
- [9] M. Scanu, *Nature* **1977**, *270*, 209.
- [10] A. J. Bonnett, J. C. Kennedy, R. A. Jones, P. Nadeau, R. H. Pottier, *Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1990**, *6*, 309.
- [11] J. C. Kennedy, R. Pottier, *Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1990**, *8*, 1.
- [12] M. C. Berenbaum, C. R. Bonnett, P. A. Scourides, *Br. J. Cancer* **1982**, *45*, 571.
- [13] J. Moan, J. McGhie, T. Christensen, *Photobiochem. Photobiophys.* **1982**, *4*, 337.
- [14] D. Kessel, *Biochemistry* **1976**, *16*, 3443.
- [15] F. Maiterth, Dissertation, Univ. Regensburg, **1991**.
- [16] D. Kessel, Ta Hsu Chou, *Cancer Res.* **1983**, *43*, 1994.
- [17] C. K. Chang, S. Takamura, B. D. Musselmann, D. Kessel in *Porphyryns: Excited States and Dynamics* (Hrsg.: M. Gouterman, D. Rentzepis, P. Straub), Am. Chem. Soc., Washington D.C., **1986**, S. 347.
- [18] T. J. Dougherty, W. R. Potter, K. R. Weishaupt in *Porphyrin Localization and Treatment of Tumors*, Alan R. Liss, Inc., New York, **1984**, S. 301.
- [19] H. Henke, *Laborpraxis* **1986**, *10*, 668.
- [20] H. Henke, *J. Chromatogr.* **1983**, *264*, 296.
- [21] F. Maiterth, Diplomarbeit, Univ. Regensburg, **1989**.
- [22] C. Rimington, A. Ronnestad, A. Western, J. Moan, *Int. J. Biochem.* **1988**, *20*, 1139.
- [23] G. Fülling, D. Schröder, B. Franck, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1550; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1243.
- [24] S. Caigney, J. D. Alban, W. Y. Fujimoto, J. L. York, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2631.
- [25] G. W. Kenner, S. W. Mc Combie, K. M. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1347.
- [26] C. M. McCloskey, G. H. Coleman, *Org. Synth.* **1955**, *Coll. Vol. 3*, 435.
- [27] H. H. Inhoffen, J.-H. Fuhrhop, H. Voigt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *695*, 133.
- [28] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3. Aufl., New York, **1985**, S. 378.
- [29] G. L. Grunewald, V. M. Paradhar, B. Pazhenchevsky, M. A. Pleiss, D. J. Soll, W. L. Seibel, T. J. Reitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *48*, 2321.
- [30] O. Mitsunobu, M. Wade, T. J. Sana, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 679.

- [31] P. Hankofer, Dissertation, Univ. Regensburg, **1989**.
- [32] P. Schwartz, S. J. Meischen, G. D. Gale, L. P. Atkins, A. B. Smith, E. M. Walker, *Cancer Treat. Rep.* **1966**, *8*, 242.
- [33] L. M. Hall, R. J. Speer, H. J. Ridgway, S. J. Norton, *J. Inorg. Biochem.* **1979**, *11*, 139.
- [34] G. L. Johnson, *Inorg. Synth.* **1966**, *8*, 242.
- [35] T. Totani, K. Aono, M. Komura, Y. Adachi, *Chem. Lett.* **1986**, 429.
- [36] H. Brunner, F. Maiterth, B. Treitinger, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *198–200*, 79.
- [37] R. Cailleau, R. Young, M. Olive, W. R. Reeves, *J. Nat. Canc. Inst.* **1974**, *53*, 661.
- [38] R. J. Gillies, N. Didiers, M. Deuton, *Anal. Biochem.* **1986**, *159*, 109.
- [39] P. Clyde, M. Potter, *Am. Assoc. Sci. Proc. Pathol. Bacteriol.* **1957**, *33*, 603.
- [40] C. Warson, D. Medina, J. J. Clark, *J. Cancer Res.* **1977**, *37*, 3344.
- [41] G. Tarnowski, I. M. Mountain, C. C. Stock, *J. Cancer Res.* **1973**, *33*, 1885.
- [42] J. Kraus, Habilitationsschrift, Univ. Regensburg, **1991**.
- [43] H. Fischer, H. Orth, *Die Chemie des Pyrrols*, Bd. II, Teil 1, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, **1937**.

[216/94]