

Pyrazolylborat-Zinkkomplexe mit Medikament-Liganden

Uwe Hartmann und Heinrich Vahrenkamp*

Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Universität Freiburg,
Albertstraße 21, D-79104 Freiburg, Germany

Eingegangen am 8. Juni 1994

Key Words: Zinc complexes / Pyrazolylborate ligands / Drugs as ligands

Pyrazolylborate-Zinc Complexes with Drugs as Ligands

The model complexes for hydrolytic zinc enzymes L^3Zn-OH with $L_a^3 = \text{tris}(3\text{-tert-butyl-5-methylpyrazolyl})\text{borate}$ and $L_b^3 = \text{tris}(3\text{-cumyl-5-methylpyrazolyl})\text{borate}$ (**1a**, **b**) were tested for their interaction with drugs. With acetazolamide (HAcM) the complex $L_b^3Zn-HAcM$ (**2b**) is obtained which according to a structure determination contains the AcM ligand chelating by oneazole and the sulfonamide nitrogen atoms. Furose-

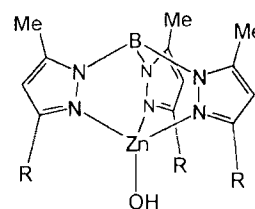
amide (HFur) forms the two complexes $L^3Zn-Fur$ (**3**) which according to their spectra contain the furosemide anion as a monodentate carboxylate ligand. Aspirin (AcSalH) is saponified by both L^3Zn-OH complexes yielding $L^3Zn-Sal$ (**4**). The structure determination of $L_b^3Zn-Sal$ (**4b**) has shown the salicylic acid to be bound as a monodentate carboxylate as well.

Fast alle pharmazeutisch wirksamen Substanzen enthalten Donorfunktionen, sind also als Liganden in Metallkomplexen geeignet. Es ist daher nicht von der Hand zu weisen, daß in bestimmten Fällen ihre Wirkung auf der Koordination an Metall-Ionen in den aktiven Zentren von Metallozymen beruht. Systematische Untersuchungen hierzu sind selten. In der uns interessierenden Koordinationschemie des Zinks ist das bekannteste Beispiel dafür das diuretische Sulfonamid Acetazolamid, das durch Bindung an das Zink das Enzym Carboanhydrase inhibiert^[1], und von dem auch der Enzym-Inhibitor-Komplex in seiner Struktur aufgeklärt ist^[2].

Mit Bezug auf derartige Fragestellungen haben wir neben den Studien zur Synthese von Modellkomplexen für Zinkenzyme auch Studien zur Modellierung der Inhibierung von Zinkenzymen durch blockierende Liganden aufgenommen. Dies betrifft sowohl die Gewinnung einfacher Zinkkomplexe von Medikamenten, z.B. Sulfonamiden^[3,4], als auch die Anbindung biologisch wirksamer Substanzen an der labilen Koordinationsstelle von Modellenzym-Komplexen des Typs L^3Zn-X ($L^3 = \text{dreizähliger chelatisierender Ligand}$)^[5]. Die Auswahl der biologisch aktiven Substanzen (Peptide, Medikamente, Gifte) geschieht dabei danach, daß eine medizinische Wechselbeziehung zum Zink für sie bekannt oder zu unterstellen ist.

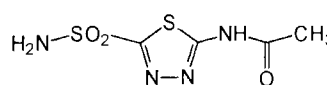
In der vorliegenden Arbeit geht es um die Verwendung von Pharmaka als Koliganden X in L^3Zn-X -Komplexen. Ausgangsverbindungen sind die L^3Zn-OH -Komplexe **1**, von denen wir nachgewiesen haben, daß sie funktionelle Modelle hydrolytischer Zinkenzyme, speziell der Carboanhydrase, sind^[6,7]. In den Komplexen **1** sorgen die hochsubstituierten Pyrazolylborat-Liganden Tris(3-*tert*-butyl-5-methylpyrazolyl)borat (L_a^3) und Tris(3-cumyl-5-methylpyrazolyl)borat (L_b^3) für eine hydrophobe Tasche um das Zink herum und damit für die Modelleigenschaften. Als Inhibi-

tor-Substrate wurden die Pharmaka Acetazolamid (HAcM) als bereits erwähnter Carboanhydrase-Inhibitor^[1,2], Furosemid (H_2Fur , ein diuretisches Sulfonamid, das den Elektrolyttransport in der Henleschen Schleife hemmt^[8]), Orotsäure (H_2Oro , als Substrat des Zinkenzym Dihydroorotat-Dehydrogenase^[9]) und als Allerwelts-Medikament Aspirin (AcSalH) gewählt, von dem wir schon die Struktur des einfachen Komplexes $Zn(\text{AcSal})_2(\text{H}_2\text{O})_2$ bestimmt haben^[10].

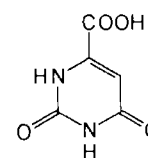


1a R = *tert*-Butyl

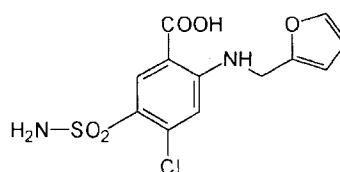
1b R = Cumyl



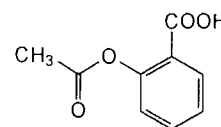
Acetazolamid (HAcM)



Orotsäure (H_2Oro)



Furosemid (HFur)

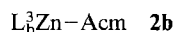


Aspirin (AcSalH)

Umsetzungen

Alle vier verwendeten Pharmaka sind saure Verbindungen. Aufgrund unserer Erfahrungen mit den L^3Zn-OH -Komplexen **1**^[6,7] erwarteten wir deshalb, daß sie mit diesen unter Wasseraustritt die Komplexe L^3Zn-X bilden würden, wobei X das Anion des Pharmakons ist. Um das sehr unterschiedliche Löslichkeitsverhalten der beteiligten Partner auszugleichen, mußte einige Mühe in der Wahl des Reaktionsmediums aufgewendet werden, das sich schließlich in einer 10:8:3-Mischung aus Dichlormethan, Methanol und Wasser fand. Dieses Medium erlaubte jeweils die direkte Vereinigung der Reaktionspartner.

Acetazolamid erwies sich gegenüber **1a** auch unter diesen Bedingungen als unreaktiv, wie auch zuvor schon unter anderen Bedingungen^[6]. Die höhere Reaktivität von **1b**^[7] zeigte sich jedoch auch hier, indem sie zur Bildung von **2b** in guten Ausbeuten führte. Komplex **2b** vervollständigt unsere Untersuchungen zur Modellierung des Enzyms Carboanhydrase^[6], indem er das fehlende wichtigste Modell eines Enzym-Inhibitor-Komplexes beisteuert, allerdings (s.u.) mit einer unerwarteten Struktur.

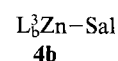
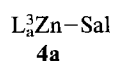


Furosemid ist an der Carbonsäurefunktion ($pK_a = 3.8$) saurer als an der Sulfonamidfunktion ($pK_a = 7.5$)^[11]. Bei seiner Umsetzung mit den Komplexen L^3Zn-OH war deshalb eine Anbindung an das Zink über die Carboxylatgruppierung zu erwarten. Dies bestätigte sich in der Bildung der beiden Produkte **3a** und **b**, erneut in guten Ausbeuten, und durch deren Spektren (s.u.). Wie bei den analogen Furosemid-Zink-Komplexen mit Tris(imidazolymethyl)amin-Liganden mußte die spektroskopische Evidenz zur Konstitutionszuordnung genügen, da keine röntgentauglichen Einkristalle zu erhalten waren.



Bei den Umsetzungen von **1a** und **b** mit Orotsäure wurden die Reagenzien zwar verbraucht, aber nicht unter Bildung von $L^3Zn-Oro$ -Komplexen. Offensichtlich ist die Acidität der Orotsäure ausreichend, um die hydrolytische Zersetzung der Pyrazolylborat-Liganden einzuleiten, die wir in einigen Fällen präparativ nutzen konnten^[12], die speziell bei **1b** aber auch Einschränkungen in der Nutzbarkeit dieses vorteilhaften Ligandensystems bedingt^[13].

Hydrolytische Spaltungen traten auch bei den Umsetzungen von **1a** und **b** mit Aspirin (*O*-Acetylsalicylsäure) ein. Hier zeigten die Enzymmodelle **1** jedoch ihre hydrolytische Wirksamkeit gegenüber dem Substrat, indem sie von diesem die Acetylgruppen abspalteten. Die erwartete Anbindung des Substrats über die Carboxylatfunktion trat danach ein, und man erhielt die Salicylat-Komplexe **4a** und **b**. Deren Bildung ist offensichtlich gegenüber derjenigen der Komplexe $L^3Zn-OAc$ bevorzugt, die sich aus der freigesetzten Essigsäure bilden sollten. In den Reaktionslösungen aus **1b** und Aspirin ließ sich allerdings anhand seiner ^1H-NMR -Daten^[7] das Vorliegen von $L^3_bZn-OAc$ zu etwa 20% nachweisen.



Spektren

Die wichtigsten spektroskopischen Daten der neuen Komplexe sind in Tab. 1 und 2 zusammengefaßt. Die IR- und ^1H-NMR -Absorptionen für die Pyrazolylborat-Liganden sind praktisch lagekonstant^[6,7] und werden, mit Ausnahme der zur raschen Identifizierung hilfreichen B-H-IR-Banden, nicht aufgeführt.

Tab. 1. Charakteristische IR-Banden der neuen Komplexe (KBr, cm^{-1})

2b	3327s (NH Acetamid), 3164m (NH Sulfonamid), 3023m (NH Sulfonamid), 2544m (BH), 1295s (SO_2 asymm.), 1154m (SO_2 symm.)
3a	3440m (NH_2), 3331m (NH_2), 3232w (NH), 2560m (BH), 1625s (COO asymm.), 1375m (COO symm.), 1356s (SO_2 asymm.), 1168s (SO_2 symm.)
3b	3403w (NH_2), 3309m (NH_2), 3255m (NH), 2560w (BH), 1618s (COO asymm.), 1371s (COO symm.), 1344m (SO_2 asymm.), 1169s (SO_2 symm.)
4a	2554w (BH), 1578s (COO asymm.), 1395m (COO symm.)
4b	2541w (BH), 1574s (COO asymm.), 1396s (COO symm.)

Tab. 2. ^1H-NMR -Signale der Liganden X in L^3Zn-X ($CDCl_3$, int. TMS, δ -Werte, J in Hz)

2b	2.53 (CH_3)
3a	9.57/5.8 (t, 1H, NH), 8.92 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.94 (s, 2H, NH_2), 4.45/5.8 (d, 2H, CH_2)
3b	8.73 (s, 1H), 8.38/5.8 (t, 1H, NH), 7.32 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.26 (m, 2H), 4.90 (s, 2H, NH_2), 4.05/5.8 (d, 2H, CH_2)
4a	12.66 (s, 1H, OH), 8.12 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.86 (m, 1H)
4b	7.68 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.71 (m, 2H)

Die Zusammensetzung aller neuen Komplexe geht aus den spektroskopischen Daten eindeutig hervor. Die IR-Spektren belegen das jeweilige Vorliegen der Sulfonamid- und/oder Carboxylatfunktionen. Die NMR-Spektren zeigen in den meisten Fällen sogar die NH- oder OH-Signale. Sie weisen bei **4a** und **b** auf das Fehlen der Acetylgruppen hin und stellen für **3a** und **b** sicher, daß der intakte Furosemid-Ligand vorhanden ist.

Strukturanalysen

Für den Komplex **2b** legte erst die Strukturanalyse die Konstitution fest, die aus den Spektren nicht zweifelsfrei

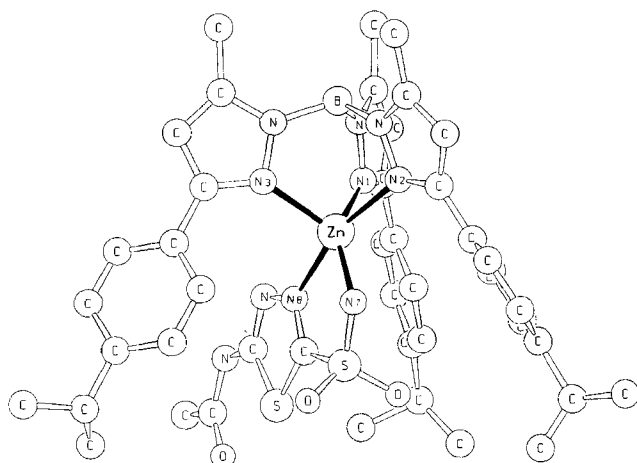


Abb. 1. Molekülstruktur von **2b**. Ausgewählte Bindungslängen: Zn–N1 201.7(4), Zn–N2 218.3(5), Zn–N3 206.6(5), Zn–N7 203.2(5), Zn–N8 221.3(5) pm. – Bindungswinkel N2–Zn–N7 91.6(2), N2–Zn–N3 94.8(2), N2–Zn–N1 83.6(2), N8–Zn–N7 79.6(2), N8–Zn–N3 101.0(2), N8–Zn–N1 96.4(2), N7–Zn–N3 119.4(2), N7–Zn–N1 146.3(2), N3–Zn–N1 94.3(2), N2–Zn–N8 164.1(2) Grad

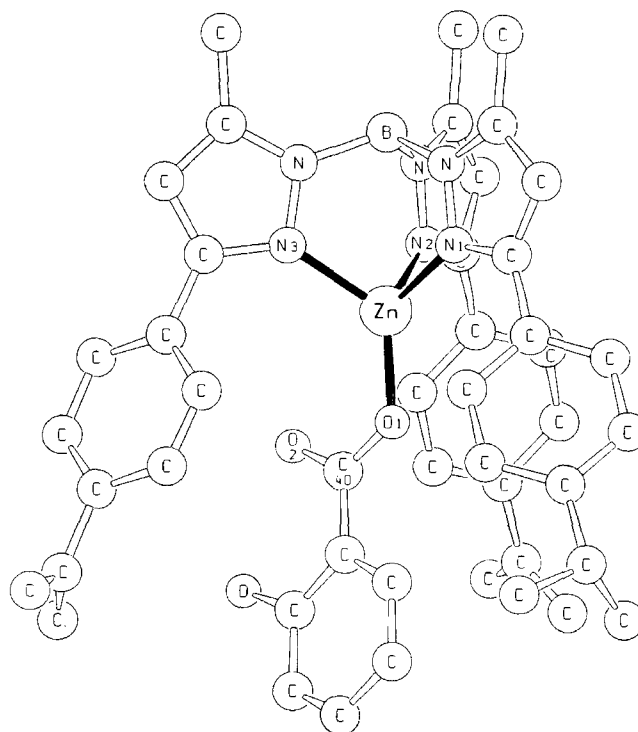


Abb. 2. Molekülstruktur von **4b**. Ausgewählte Atomabstände: Zn–N1 204.7(8), Zn–N2 200.9(7), Zn–N3 197.1(12), Zn–O1 184.5(7), C40–O1 126.0(12), C40–O2 128.0(15), Zn···O2 294.9(9) pm. – Bindungswinkel N1–Zn–N2 92.7(3), N1–Zn–N3 91.0(4), N2–Zn–N3 95.1(4), O1–Zn–N1 114.4(3), O1–Zn–N2 129.4(4), O1–Zn–N3 124.4(9) Grad

abzulesen war. Abb. 1 gibt die wichtigsten Informationen dazu.

Das Zink-Ion in **2b** ist an fünf Stickstoffatome koordiniert, wobei das Koordinationspolyeder halbwegs zwischen einer trigonalen Bipyramide (typisch lange Zn–N2- und Zn–N8-Bindungen) und einer quadratischen Pyramide (typisch große N1–Zn–N7- und N2–Zn–N8-Winkel) liegt. Ungewöhnlich ist aber nicht diese ZnN₅-Koordinationsgeometrie, sondern das Aufbrechen der vom Pyrazolylboratliganden vorgegebenen dreizähligen Symmetrie und das Überschreiten der sonst für diese Komplexe immer gegebenen Koordinationszahl 4. Warum gerade der Acetazolamidligand, der im Enzym^[2] wie in dem einfachen Komplex Zn(Acm)₂(NH₃)₂^[3] nur über das Sulfonamid-Stickstoffatom an das Zink gebunden ist, diese Abweichung von der Norm bewirkt, bleibt unklar.

Auch bei den Acetazolamid-Komplexen anderer Metalle ist die hier beobachtete Koordinationsform (Fünfringchelate über Sulfonamid- und erstes Thiadiazol-Stickstoffatom) ohne Vorbild. Im Komplex [Ni(Acm)(NH₃)₄]⁺ ist Acm nur über ebendieses Thiadiazol-Stickstoffatom gebunden^[14]. Im Komplex [Cu(Acm)(NH₃)₂(H₂O)]₂ verbrücken zwei Acm-Liganden die Kupfer-Ionen über das andere Thiadiazol- und das Sulfonamid-Stickstoffatom^[15]. Im Komplex Cu(Acm)₂(en)₂ schließlich sind die Acm-Liganden über die Sulfonamid-Sauerstoffatome gebunden^[16]. Der Komplex **2b** ist so ein Demonstrationsbeispiel sowohl für die Koordinationsflexibilität des Zinks als auch diejenige des polyfunktionellen Liganden Acetazolamid.

Während sich vom Komplex **3** keine röntgentauglichen Einkristalle fanden, gelang dies für **4b**. Dessen Strukturanalyse (Details Abb. 2) sicherte die aus den Spektren geschlossene Verseifung an der phenolischen Funktion des Salicylats ab.

Die Geometrie am Zink und die Anbindung des Carboxylatliganden entsprechen den Erfahrungen aus verwand-

ten Pyrazolylborat-Zink-Komplexen des Acetats^[17] und des Methylcarbonats^[6]. Speziell der Zn–O-Abstand von 185 pm ist sehr gut konserviert. Er ist aber außergewöhnlich kurz im Vergleich zu denen in den Komplexen Zn(Sal)₂(H₂O)₂^[18] (203 pm) und [Tris(benzimidazolylmethyl)amin-Zn] ClO₄ (197 pm)^[5]. Wie die O–Zn–N-Winkel zeigen, liegt die Zn–O1-Bindung nicht auf der vom Liganden vorgegebenen dreizähligen Achse. Hierfür sind möglicherweise intramolekulare Kontakte zwischen Salicylat- und Cumylgruppen verantwortlich. Es ist aber auch nicht ganz auszuschließen, daß trotz des langen Zn–O2-Abstandes eine schwache Zn–O2-Wechselwirkung vorliegt. Denn diese würde dafür sorgen, daß das Carboxylat-O1-Atom in Richtung auf N1 ausgelenkt würde, was dem beobachteten kleinsten N–Zn–O-Winkel entspricht.

Die hier vorgestellten Komplexe und ihre Strukturen tragen ein paar Informationen zur Diskussion von Modellen für hydrolytische Zinkenzyme bei. Zum einen ist bei ihnen der „Inhibitor“ (der Medikament-Ligand) schon recht gut in der hydrophoben Tasche um das Zink versteckt. Zum zweiten hat der Zink-Ausgangskomplex im Falle des Aspirins den „Inhibitor“ selbst hydrolytisch zersetzt. Und schließlich belegt die Struktur von **2b**, daß auch bei scheinbar sicherer Vorgabe der Koordinationszahl 4 die Aufweitung der Koordinationssphäre eintreten kann. Wir sind bemüht, durch weitere Variation der Pyrazolylborat-Liganden zu einem besseren Verständnis der damit verbundenen Phänomene zu kommen.

Diese Arbeit wurde von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und vom *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt. Wir danken Herrn Dr. *W. Deck* für NMR-Spektren und Frau *D. Schoch* für Hilfe bei den präparativen Arbeiten.

Experimenteller Teil

Die allgemeinen experimentellen Techniken waren wie beschrieben^[19]. Die Komplexe **1** waren nach den angegebenen Vorschriften^[7,20] dargestellt. Die pharmazeutischen Liganden waren käuflich erworben.

Allgemeine Darstellungsvorschrift: Es wurden jeweils der Ausgangskomplex **1** und das Reagenz HX in jeweils 20 ml Dichlormethan/Methanol/Wasser (10:8:3 Vol.) vereinigt und 1 d bei Raumtemp. geführt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und das Produkt aus Methanol bei -25°C umkristallisiert. Tab. 3 nennt die Ansatzgrößen, Tab. 4 gibt die analytische Charakterisierung.

Tab. 3. Ansatzgrößen

1	mg	mmol	HX	mg	mmol
1b	100	0.144	HAcM	32	0.14
1a	100	0.197	HFur	69	0.20
1b	100	0.144	HFur	50	0.14
1a	100	0.197	AcSa1H	35	0.20
1b	100	0.144	AcSa1H	26	0.14

Es fielen an: **2b** 99 mg (76%), farblos, Schmp. 184°C, **3a** 116 mg (72%), farblos, Schmp. 192°C, **3b** 98 mg (67%), farblos, Schmp. 98°C, **4a** 81 mg (66%), blaßgelb, Schmp. 178°C, **4b** 78 mg (66%), farblos, Schmp. 212°C.

Tab. 4. Charakterisierung der neuen Komplexe

Summenformel (Molmasse)		Analysen			
		C	H	N	Zn
2b^{a)} C ₄₅ H ₅₉ BN ₁₀ O ₅ S ₂ Zn (960.4)	Ber.	56.28	6.19	14.59	6.81
	Gef.	54.69	5.67	14.85	6.85
3a C ₃₆ H ₅₀ BClN ₈ O ₅ SZn (818.6)	Ber.	52.82	6.16	13.69	7.99
	Gef.	53.05	6.12	13.47	8.12
3b C ₅₁ H ₅₆ BClN ₈ O ₅ SZn (1004.8)	Ber.	60.96	5.62	11.15	6.51
	Gef.	61.40	5.82	10.84	6.23
4a C ₃₁ H ₄₅ BN ₆ O ₃ Zn (625.9)	Ber.	59.49	7.25	13.43	10.45
	Gef.	57.82	7.79	14.75	10.34
4b C ₄₆ H ₅₁ BN ₆ O ₃ Zn (812.1)	Ber.	68.03	6.33	10.35	8.05
	Gef.	66.83	6.24	10.29	7.89

^{a)} Solvat mit 2 CH₃OH.

Strukturanalysen^[21]: Details zu den Strukturbestimmungen gibt Tab. 5. Die Datensätze wurden auf einem Nonius CAD4-Diffraktometer erhalten. Die Strukturen wurden mit direkten Methoden gelöst. Alle Nicht-Wasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert. Alle Wasserstoffatome wurden mit fixem C-H- bzw. N-H-Abstand von 96 pm und gemeinsamem isotropen Temperaturfaktor

Tab. 5. Kristallographische Details

	2b ·2CH ₃ OH	4b
Summenformel	C ₄₅ H ₅₉ BN ₁₀ O ₅ S ₂ Zn	C ₄₆ H ₅₁ BN ₆ O ₃ Zn
Molmasse	960.4	812.1
Krist. aus	Ethanol/Methanol	Ethanol/Methanol
Kristallgröße [mm]	0.3 * 0.4 * 0.2	0.5 * 0.5 * 0.2
Farbe	farblos	farblos
Raumgruppe	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n
Z	4	4
a [pm]	1311.9(1)	1798.2(4)
b [pm]	2191.1(6)	1444.4(3)
c [pm]	1809.6(7)	1834.0(4)
β [°]	105.59(2)	114.03(3)
V [Å ³]	5010.3(24)	4350.6(16)
d _{ber.} [g/cm ³]	1.26	1.24
d _{gef.} [g/cm ³]	1.26	1.24
μ [cm ⁻¹] Mo-K _α	6.26	6.21
Absorptionkorr.	Psi-Scan	Psi-Scan
2θ-Bereich [°]	4-54	4-50
hkl-Bereich	-h ±k ±l	±h +k +l
Reflexe gesamt	20913	8233
Reflexe gemittelt	10157	7854
Reflexe (I≥3σ(I))	5233	3917
N(Var.)	577	514
R-Wert	0.059	0.098
Restel.-Dichte	0.43	0.90
[10 ⁻⁶ e/pm ³]	-0.50	-0.80

mit einbezogen. Bei **4b** bedingten der rasche Zerfall des Kristalls während der Messung und die schlecht definierten Lagen der Isopropylgruppen den recht hohen R-Wert. Zu den Rechnungen diente das SHELX-Programmsystem^[22], Abbildungen wurden mit SCHAKAL^[23] erstellt.

[1] J. E. Coleman, *Ann. Rev. Pharmacol.* **1975**, *15*, 221-242.
 [2] A. E. Eriksson, P. M. Kylsten, T. A. Jones, A. Liljas, *Proteins* **1988**, *4*, 283-293.
 [3] U. Hartmann, H. Vahrenkamp, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 4676-4677.
 [4] U. Hartmann, H. Vahrenkamp, *Z. Naturforsch., Teil B*, im Druck.
 [5] U. Hartmann, R. Gregorzik, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2123-2127.
 [6] R. Alsasser, M. Ruf, S. Trofimenko, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 703-710.
 [7] M. Ruf, K. Weis, H. Vahrenkamp, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 135-136.
 [8] W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 5. Aufl., Wissenschaftsverlag, Mannheim, **1987**.
 [9] J. J. Chen, M. E. Jones, *Arch. Biochem. Biophys.* **1976**, *176*, 82-90.
 [10] U. Hartmann, H. Vahrenkamp, *Bull. Polish Acad. Sci.* **1994**, *42*, 155-161.
 [11] Y. Orita, A. Ando, S. Urakabe, H. Abe, *Arzneim. Forsch.* **1976**, *26*, 11-13.
 [12] R. Alsasser, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 695-702.
 [13] M. Ruf, K. Weis, H. Vahrenkamp, unveröffentlicht.

- [14] S. Ferrer, J. Borrás, C. Miratvilles, A. Fuentes, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 160–163.
- [15] S. Ferrer, J. Borrás, C. Miratvilles, A. Fuentes, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 206–210.
- [16] S. Ferrer, J. G. Haasnoot, R. A. G. de Graaf, J. Reedijk, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *192*, 129–138.
- [17] R. Han, J. B. Gorell, A. Looney, G. Parkin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 717–719.
- [18] H. P. Klug, L. E. Alexander, G. G. Summer, *Acta Crystallogr.* **1958**, *11*, 41–46.
- [19] M. Förster, R. Burth, A. K. Powell, T. Eiche, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2643–2648.
- [20] R. Alsfasser, A. K. Powell, S. Trofimenko, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 685–694.
- [21] Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-380054 (für **2b**) und CSD-380053 (für **4b**), der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [22] *SHELXS* und *SHELXL*, G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, **1986–1993**.
- [23] *SCHAKAL*, E. Keller, Universität Freiburg, **1988–1993**.
[221/94]