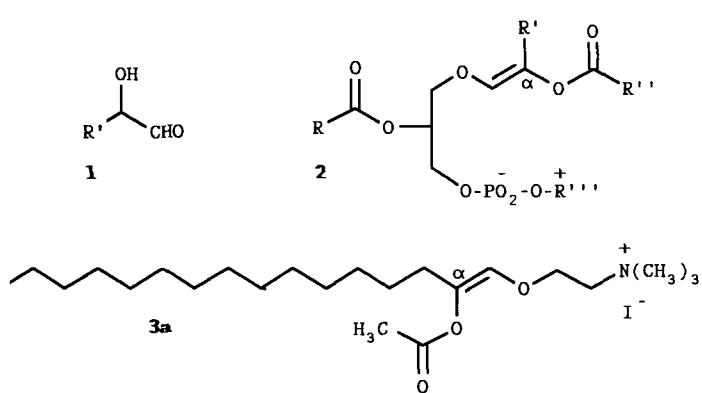


Autoren, die eine „Zuschrift“ veröffentlichen wollen, sollten vor der Abfassung ihres Manuskripts unbedingt die „Hinweise für Autoren“ lesen, die jeweils im Januarheft eines Jahrgangs nach dem Inhaltsverzeichnis gedruckt sind; auf Anforderung können sie auch von der Redaktion erhalten werden.

1-O-(2-Acetoxyhexadec-1-enyl)choliniodid, ein neues Cytostaticum

Von Werner Kern, Arnulf Lutz, Gerhard Spitteler* und W. Jens Zeller

Kürzlich gelang uns der Nachweis, daß α -Hydroxyaldehyde 1 (Schema 1) in maskierter Form in Rinder- und Schweinegewebe-Lipiden enthalten sind^[1–4]. Modellstudien zeigten, daß die Vorstufen der α -Hydroxyaldehyde 1, α -Acyloxyplasmalogene 2 sein könnten^[1–4]. Möglich wäre aber auch, daß sich die α -Hydroxyaldehyde 1 bei biologischen Oxidationsprozessen aus Plasmalogenen bilden, da wir durch Modelluntersuchungen nachweisen konnten, daß aus Enolethern durch Epoxidierung α -Hydroxyaldehyde 1 entstehen können^[4].



Schema 1. R, R' = Alkyl, R'' = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.

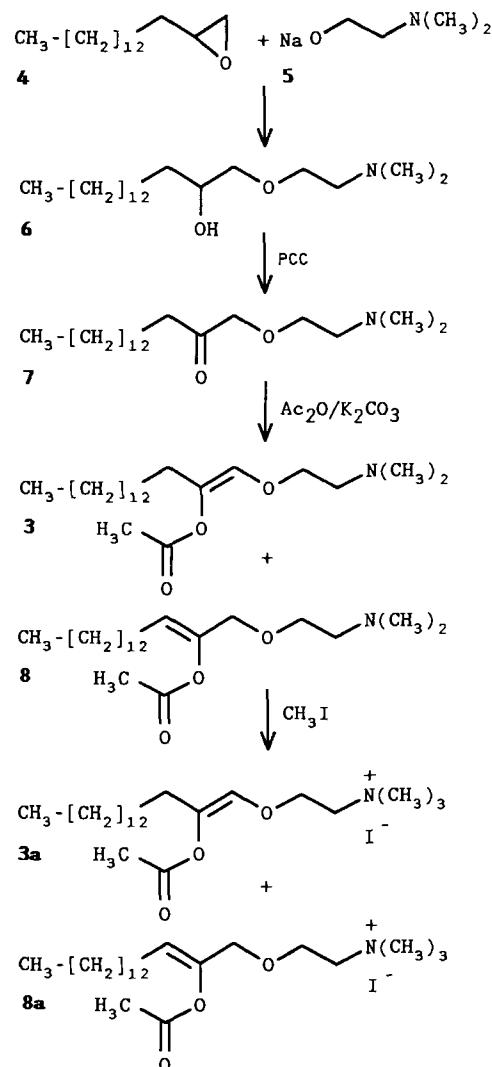
Aldehyde haben cytotoxische Eigenschaften, die durch eine Erhöhung der Carbonylaktivität noch verstärkt werden^[5–7]. Versuche, ungesättigte Aldehyde und Hydroxyalkenale^[6, 7] zur Tumorbekämpfung einzusetzen, waren allerdings aufgrund schlechter Bioverfügbarkeit^[6, 7] wenig erfolgreich. Basierend auf der Tatsache, daß nach Glucosezufluhr der pH-Wert in Tumorgeweben drastisch sinkt^[8, 13–16], synthetisierten Tietze et al.^[8–12] „Prodrugs“ in Form maskierte Aldehyde. Diese, unter physiologischen Bedingungen stabilen Acetalglucoside, sollten durch die Erniedrigung des pH-Wertes am Wirkort in reaktive Aldehyde gespalten werden^[8–12].

[*] Prof. Dr. G. Spitteler, W. Kern, Dr. A. Lutz
Organische Chemie I der Universität
Postfach 101251, W-8580 Bayreuth

Prof. Dr. W. J. Zeller
Institut für Toxikologie und Chemotherapie
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280, W-6900 Heidelberg

Wir vermuteten, daß die maskierten α -Hydroxyaldehyde, die in den untersuchten Zellen vorliegen oder in ihnen entstehen^[1–4], natürliche Prodrugs im Sinne von Tietze et al.^[8–12] sind und als solche cytotoxische Eigenschaften entfalten müssen. Um diesen Verdacht zu untermauern, synthetisierten wir die einfache Modellverbindung 3a, die einerseits als aktive Gruppe ein Enolether-Enolacetat-Strukturelement, also einen maskierten α -Hydroxyaldehyd 1, enthält, und in der andererseits die Wasserlöslichkeit durch Vorliegen eines Cholinrestes gewährleistet ist.

Zunächst wurde 1,2-Epoxyhexadecan 4 mit dem Natriumsalz von 2-N,N-Dimethylaminoethanol 5 nach Parker und Isaacs^[17] zu 1-O-(2-Hydroxyhexadecyl)-2-N,N-dimethylaminoethanol 6^[21] umgesetzt. Der Ether 6 wurde nach Corey et al.^[18] und Piancatelli et al.^[19] mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) in 1-O-(2-Oxohexadecyl)-2-N,N-dimethylaminoethanol 7^[21] überführt. 7 ließ sich nach Bar-



bier et al.^[20] mit Acetanhydrid/ K_2CO_3 zu 1-O-(2-Acetoxyhexadec-1-enyl)-2-N,N-dimethylaminoethanol 3^[21] [(Z)/(E)-Isomere] umsetzen. Leider erwies sich die Reaktion als nicht regiospezifisch, so daß auch die zum Enolacetat 3 isomere Verbindung 8 [(Z)/(E)-Isomere] entstand. Das (Z)/(E)-Isomerengemisch der Verbindungen 3^[21] und 8 wurde schließlich noch mit Methyliodid quaternisiert und zur Reinigung mehrmals aus Essigester umkristallisiert.

Das Substanzgemisch, ca. 70% **3a** und 30% **8a**^[21] [jeweils als (*Z*)/(*E*)-Isomere], bezeichnet als C16-AC, wurde auf die Hemmung des Tumorwachstums getestet. Die Ergebnisse mit C16-AC sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1. Hemmung des Wachstums der Tumorzelllinien O-342, O-342/DDP sowie T 406 durch C16-AC (siehe Text) in vitro[a].

Tumorzelllinie	Inhibitionsdosis [$\mu\text{g mL}^{-1}$] ID_{10}	ID_{50}	ID_{90}
O-342	<0.05[b]	0.7	20
	<0.2[b]	1.9	25
O-342/DPP	<0.2	1.8	25
	<0.3	3	30
T-406	<0.05	0.6	25
	<0.05	1.0	25

[a] O-342 ist ein maligner Granulosazelltumor der Ratte, O-342/DPP die entsprechende Cisplatin-resistente Sublinie und T 406 eine Gliomzelllinie humanen Ursprungs. [b] Pro Tumor wurden zwei unabhängige Experimente durchgeführt; angegeben sind die Ergebnisse der Einzelexperimente.

Die Tumorzelllinien (Ovarialtumoren O-342 und O-342/DDP sowie Gliom T 406) wurden nach Aussaat von 1×10^5 Zellen pro mL Medium sieben Tage mit C16-AC (70% (*Z*)/(*E*)-Isomerengemisch von **3a** und **8a**) in den Konzentrationen 0.1, 1.0, 10 und 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$ inkubiert. Die Zellzahl nach 1, 4 und 7 d wurde durch Auszählen von jeweils drei Gewebekulturschalen (Mittelwertbildung) bestimmt. Unter Verwendung der am Tag 4 ermittelten Zellzahlen wurden die Regressionsgeraden für die prozentuale Wachstumshemmung bestimmt. Anschließend wurden die ID_{10} , ID_{50} - und ID_{90} -Werte (ID_x = Dosis, die das Wachstum um $x\%$ gegenüber den unbehandelten Kontrollzellen hemmt) graphisch ermittelt.

Die Ergebnisse der chemotherapeutischen Untersuchungen zeigen für alle drei untersuchten Tumoren ID_{50} -Werte, die zwischen 0.6 und 1.9 $\mu\text{g mL}^{-1}$ liegen und weisen damit auf eine signifikante therapeutische Aktivität von C16-AC in vitro hin. Der Vergleich mit dem Alkylphosphocholin HePC ergab, daß diese Verbindung unter gleichen Bedingungen etwa um den Faktor 10 schwächer cytostatisch ist.

Eingegangen am 17. Juli 1991 [Z 4831]

CAS-Registry-Nummern:

(*E*)-3, 137569-13-2; (*Z*)-3, 137569-18-7; (*E*)-3a, 137569-11-0; (*Z*)-3a, 137569-12-1; 4, 7320-37-8; 5, 37616-36-7; 6, 137569-14-3; 7, 137569-15-4; (*E*)-8, 137569-16-5; (*Z*)-8, 137569-17-6; (*E*)-8a, 137569-19-8; (*Z*)-8a, 137569-26-1.

- [1] W. Knörr, *Dissertation*, Universität Bayreuth, 1989.
- [2] A. Lutz, G. Spitteler, *Liebigs Ann. Chem.* 1991, 563.
- [3] A. Lutz, G. Spitteler, W. Knörr, *Liebigs Ann. Chem.* 1991, im Druck.
- [4] A. Lutz, *Dissertation*, Universität Bayreuth, 1991.
- [5] E. Schauenstein, H. Esterbauer, H. Zoller, *Aldehydes in Biological Systems*, Pion Limited, London, 1977.
- [6] E. Schauenstein, H. Esterbauer in *Submolecular Biology and Cancer* (Ciba Found. Symp. 67), Elsevier/North Holland, Amsterdam, 1979, S. 225–244.
- [7] A. Perin, A. Sessa, G. Scalabrino, A. Arnaboldi, E. Ciarauf, *Eur. J. Cancer* 1979, 8, 111.
- [8] L. F. Tietze, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 1988, 36, 728.
- [9] L. F. Tietze, R. Fischer, M. Beller, R. Seele, *Liebigs Ann. Chem.* 1990, 151.
- [10] L. F. Tietze, A. Gorlach, M. Beller, *Liebigs Ann. Chem.* 1988, 565.
- [11] L. F. Tietze, A. Gorlach, M. Beller, *Liebigs Ann. Chem.* 1988, 559.
- [12] L. F. Tietze, R. Fischer, H. J. Guder, M. Neumann, *Liebigs Ann. Chem.* 1987, 847.
- [13] M. von Ardenne, P. G. Reitnauer, *Acta Biol. Med. Ger.* 1970, 25, 483.
- [14] E. Jähde, M. F. Rajewsky, H. Baumgärtl, *Cancer Res.* 1983, 42, 1498.
- [15] S. Osinsky, L. Bubnovskaya, T. Sergienko, *Anticancer Res.* 1987, 7, 199.
- [16] J. L. Wike-Hooley, J. Haveman, H. S. Reinhold, *Radiother. Oncol.* 1984, 2, 343.
- [17] R. E. Parker, N. S. Isaacs, *Chem. Rev.* 1959, 59, 737.
- [18] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2647.

[19] G. Piancatelli, A. Scettini, M. D'Auria, *Synthesis* 1982, 245.

[20] P. Barbier, C. Benezra, *J. Org. Chem.* 1983, 48, 2705.

[21] 6: Ausbeute 86 g (87%), annähernd farblose Flüssigkeit; $F_p = 27\text{--}30^\circ\text{C}$; Dünnenschichtchromatographie (DC) (Cyclohexan/Diethylamin, 10:1); $R_F = 0.29$; Gaschromatographie (GC) (OV 101); $R_t = 2333$; MS (70 eV): m/z 329 (M^+ , 1%), 328 ($M - H^+$, 1), 58 (100), 72 (11), 43 (8), 59 (6), 45 (5), 73 (3), 132 (2). – 7: Ausbeute 53.4 g (66.5%), gelbes Öl; K_p (0.4 Torr) = 164–168 °C; DC (Cyclohexan/Diethylamin, 10:1); $R_F = 0.41$; GC (OV 101); $R_t = 2314$; MS (70 eV): m/z 327 (M^+ , 1%), 326 ($M - H^+$, 1), 58 (100), 43 (38), 72 (31), 59 (25), 86 (5), 145 (1), 158 (1). – 3: (*Z*)/(*E*)-Isomerengemisch; blaß gelbliches Öl; K_p (0.4 Torr) = 175–178 °C; DC (Cyclohexan/Diethylamin, 10:1) $R_F = 0.46$; GC (OV 101); $R_t = 2410/2435$; MS (70 eV): m/z 369 (M^+ , 1%), 58 (100), 72 (76), 73 (24), 45 (23), 43 (20), 87 (2), 100 (2), 145 (1), 283 (2), 326 (2), 327 (2); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz C_6D_6): $\delta = 0.90$ (t, $^3J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.22–1.34 (m, 22H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06–2.09 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.44–2.47 (m, 2H), 3.63–3.66 (m, 2H), 5.63 (s, 1H). – **3a/8a** (C16-AC): Ausbeute 1.45 g (28.4%) gelblicher Feststoff; F_p (Isomerengemisch) = 88–93 °C.

Isocyanidruthenate – Analoga von Tetracarbonylferrat**

Von Joseph A. Corella II, Robert L. Thompson und N. John Cooper*

Vor kurzem berichteten wir über die Synthese von $K[\text{Co}(\text{CNPh}^*)_4]$ **K-1** ($\text{CNPh}^* = 2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NC}$), dem ersten Isocyanidübergangsmetallat^[1]. Die niedrigen Frequenzen der $v_{C=N}$ -Schwingungen (1890 (sh) und 1815 (vs) cm^{-1}) von **K-1** passen zu abgewinkelten und nicht zu linearen Isocyanidliganden^[1, 2]. Wir vermuteten, daß die Abwinkelung eine Folge der Rückbindung vom elektronenreichen Metallzentrum zu den Isocyanid- π^* -Orbitalen ist^[1, 3]. Nach Berechnungen steigt der π -Acceptorcharakter der CNCH_3 -Gruppe mit abnehmendem CNC-Winkel deutlich an^[6]. Die $v_{C=N}$ -Frequenzen von **1** ähneln denen der gewinkelten Isocyanidliganden in $[\text{Fe}(\text{CNBu})_5]$ ^[4b, c], liegen jedoch deutlich oberhalb der Frequenzen für die C=N-Streckschwingungen. Diese Tatsache eröffnete die interessante Möglichkeit, daß Isocyanide über eine noch stärkere π -Rückbindung sogar noch niedrigere Oxidationsstufen als Co^{+1} stabilisieren könnten. Dies und die offensichtliche Analogie zur umfangreichen Chemie des Tetracarbonylferrats^[7] ließen uns die Synthese von Tetraisocyanidkomplexen der Metalle der Gruppe 8 in der Oxidationsstufe -II näher untersuchen. Hier berichten wir, daß Isocyanidruthenate des Typs $[\text{Ru}(\text{CNR})_4]^{2-}$ als reaktive Zwischenstufen zugänglich sind und daß sie mit einer Reihe von Elektrophilen unter oxidativer Addition reagieren (Schema 1).

Die $[\text{Ru}(\text{CNR})_4]^{2-}$ -Komplexe wurden durch Reduktion der entsprechenden Ru^{II} -isocyanidkomplexe $[\text{Ru}(\text{CNR})_4\text{X}_2]$ **2** und **5**^[8] mit Naphthalinkalium in Tetrahydrofuran (THF) synthetisiert. So reduziert $K[\text{C}_{10}\text{H}_8]$ (4 Äquiv.) *trans*- $[\text{Ru}(\text{CNPh}^*)_4\text{Cl}_2]$ **2** glatt zu einer klaren, burgunderroten Lösung. Die $v_{C=N}$ -Absorption von **2** bei 2140 (s) cm^{-1} wurde dabei durch Banden bei 1670 (vs, br) und 1580 (s) cm^{-1} ersetzt. Dies deutet auf die Bildung des stark reduzierten Isocyanidruthenats $K_2[\text{Ru}(\text{CNPh}^*)_4]$ **K-3** hin^[9]. Bislang konnten wir von **3**²⁻ noch kein Salz isolieren, jedoch gelang es, **K-3** durch die oxidative Addition von 2 Äquiv. Ph_3SnCl ^[1, 10] zu derivatisieren. Dabei bildete sich in 75% Ausbeute $[\text{Ru}(\text{CNPh}^*)_4(\text{SnPh}_3)_2]$ **4**. Die Löslichkeit von **4** in Hexan und die Äquivalenz aller CNPh^* -Liganden im ^1H -

[*] Prof. Dr. N. J. Cooper, J. A. Corella II, R. L. Thompson
Department of Chemistry, University of Pittsburgh
Pittsburgh, PA 15260 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von der U.S. National Science Foundation (Nr. 8722424) gefördert. Dr. Garry Warnock und Patricia Leach danken wir für anregende Diskussionen.