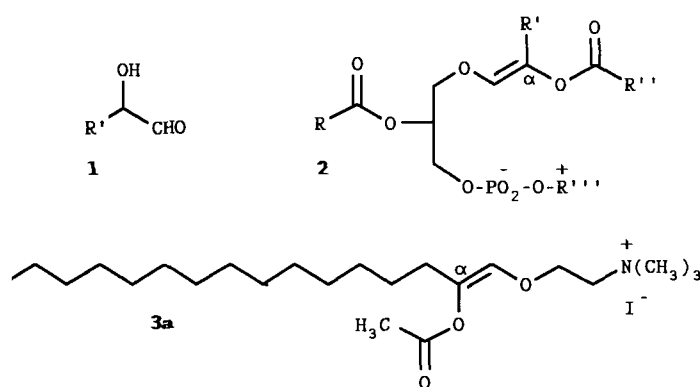


Autoren, die eine „Zuschrift“ veröffentlichen wollen, sollten vor der Abfassung ihres Manuskripts unbedingt die „Hinweise für Autoren“ lesen, die jeweils im Januarheft eines Jahrgangs nach dem Inhaltsverzeichnis gedruckt sind; auf Anforderung können sie auch von der Redaktion erhalten werden.

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

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

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



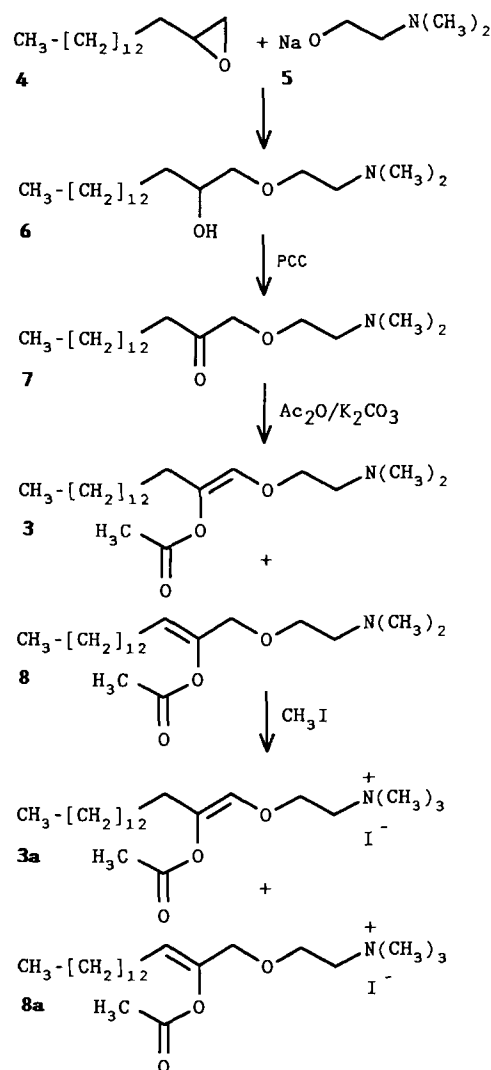
Schema 1. R, R' R'' = Alkyl, R''' = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>I, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

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

[\*] Prof. Dr. G. Spiteller, W. Kern, Dr. A. Lutz  
Organische Chemie I der Universität  
Postfach 10 12 51, 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  $\alpha$ -Hydroxyaldehyde, die in den untersuchten Zellen vorliegen oder in ihnen entstehen<sup>[1-4]</sup>, natürliche Prodrugs im Sinne von Tietze et al.<sup>[8-12]</sup> 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  $\alpha$ -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<sup>[17]</sup> zu 1-*O*-(2-Hydroxyhexadecyl)-2-*N,N*-dimethylaminoethanol **6**<sup>[21]</sup> umgesetzt. Der Ether **6** wurde nach Corey et al.<sup>[18]</sup> und Piancatelli et al.<sup>[19]</sup> mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) in 1-*O*-(2-Oxo-hexadecyl)-2-*N,N*-dimethylaminoethanol **7**<sup>[21]</sup> überführt. **7** ließ sich nach Bar-



bier et al.<sup>[20]</sup> mit Acetanhydrid/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zu 1-*O*-(2-Acetoxyhexadec-1-enyl)-2-*N,N*-dimethylaminoethanol **3**<sup>[21]</sup> [(*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**<sup>[21]</sup> und **8** wurde schließlich noch mit Methyljodid quaternisiert und zur Reinigung mehrmals aus Essigester umkristallisiert.

Das Substanzgemisch, ca. 70% **3a** und 30% **8a**<sup>[21]</sup> [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 <sub>90</sub>
	ID <sub>10</sub>	ID <sub>50</sub>	
O-342	<0.05[b]	0.7	20
	<0.2[b]	1.9	25
O-342/DDP	<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/DDP 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 T406) wurden nach Aussaat von  $1 \times 10^5$  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<sub>10</sub>-, ID<sub>50</sub>- und ID<sub>90</sub>-Werte (ID<sub>x</sub> = 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<sub>50</sub>-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. Spittler, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 563.
- [3] A. Lutz, G. Spittler, 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. Grolach, M. Beller, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 565.
- [11] L. F. Tietze, A. Grolach, 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. Baumgärtel, *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. Scettri, 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; Fp = 27–30 °C; Dünnschichtchromatographie (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; Kp (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; Kp (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); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz  $C_6D_6$ ):  $\delta$  = 0.90 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 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; Fp (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  $K[Co(CNPh)_4]$  **K-1** ( $CNPh^* = 2,6-Me_2C_6H_3NC$ ), dem ersten Isocyanidübergangsmetallat<sup>[1]</sup>. Die niedrigen Frequenzen der  $\nu_{C \equiv N}$ -Schwingungen (1890 (sh) und 1815 (vs)  $\text{cm}^{-1}$ ) von **K-1** passen zu abgewinkelten und nicht zu linearen Isocyanidliganden<sup>[1,2]</sup>. Wir vermuteten, daß die Abwinkelung eine Folge der Rückbindung vom elektronenreichen Metallzentrum zu den Isocyanid- $\pi^*$ -Orbitalen ist<sup>[1,3]</sup>. Nach Berechnungen steigt der  $\pi$ -Acceptorcharakter der  $CNCH_3$ -Gruppe mit abnehmendem CNC-Winkel deutlich an<sup>[6]</sup>. Die  $\nu_{C \equiv N}$ -Frequenzen von **1**<sup>–</sup> ähneln denen der gewinkelten Isocyanidliganden in  $[Fe(CN/Bu)_4]^{[4b,c]}$ , liegen jedoch deutlich oberhalb der Frequenzen für die C=N-Streckschwingungen. Diese Tatsache eröffnete die interessante Möglichkeit, daß Isocyanide über eine noch stärkere  $\pi$ -Rückbindung sogar noch niedrigere Oxidationsstufen als  $Co^{-1}$  stabilisieren könnten. Dies und die offensichtliche Analogie zur umfangreichen Chemie des Tetracarbonylferrats<sup>[7]</sup> ließen uns die Synthese von Tetraisocyanidkomplexen der Metalle der Gruppe 8 in der Oxidationsstufe -II näher untersuchen. Hier berichten wir, daß Isocyanidruthenate des Typs  $[Ru(CNR)_4]^{2-}$  als reaktive Zwischenstufen zugänglich sind und daß sie mit einer Reihe von Elektrophilen unter oxidativer Addition reagieren (Schema 1).

Die  $[Ru(CNR)_4]^{2-}$ -Komplexe wurden durch Reduktion der entsprechenden  $Ru^{II}$ -isocyanidkomplexe  $[Ru(CNR)_4X_2]$  **2** und **5**<sup>[8]</sup> mit Naphthalinkalium in Tetrahydrofuran (THF) synthetisiert. So reduziert  $K[C_{10}H_8]$  (4 Äquiv.) *trans*- $[Ru(CNPh^*)_4Cl_2]$  **2** glatt zu einer klaren, burgunderroten Lösung. Die  $\nu_{C \equiv N}$ -Absorption von **2** bei 2140 (s)  $\text{cm}^{-1}$  wurde dabei durch Banden bei 1670 (vs, br) und 1580 (s)  $\text{cm}^{-1}$  ersetzt. Dies deutet auf die Bildung des stark reduzierten Isocyanidruthenats  $K_2[Ru(CNPh^*)_4]$  **K<sub>2</sub>-3** hin<sup>[9]</sup>. Bislang konnten wir von **3**<sup>2–</sup> noch kein Salz isolieren, jedoch gelang es, **K<sub>2</sub>-3** durch die oxidative Addition von 2 Äquiv.  $Ph_3SnCl^{[1,10]}$  zu derivatisieren. Dabei bildete sich in 75% Ausbeute  $[Ru(CNPh^*)_4(SnPh_3)]$  **4**. Die Löslichkeit von **4** in Hexan und die Äquivalenz aller  $CNPh^*$ -Liganden im <sup>1</sup>H-

[\*] 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.