

ZUM VERHALTEN VON CYCLOPENTADIENYL-TITAN(IV)-KOMPLEXEN IN WÄSSRIGEM MEDIUM. TITANOCENKOMPLEXE ALS CANCEROSTATICA

KARL DÖPPERT *

Sektion für Röntgen- und Elektronenbeugung, Universität Ulm (B.R.D.)

(Eingegangen den 29. Juli 1986)

Summary

Complexes of titanocene are hydrolyzed in aqueous solution, leading to insoluble polymeric $\{(\text{CpTiO})_4\text{O}_2\}_\infty$ at pH 5.5. For this reason soluble titanocene complexes do not exist in animal tissue and so the cancerostatic activity suggested for complexes such as *cis*-platinum(II) is improbable. Various observations, however, show cyclopentadiene, formed by the hydrolytic cleavage of the titanocene complex to be a cancerostatic agent.

Zusammenfassung

Titanocenkompexe werden in wässriger Lösung bei pH 5.5 hydrolytisch zu unlöslichem $\{(\text{CpTiO})_4\text{O}_2\}$ abgebaut. Cancerostatisch wirksame Titanocenderivative liegen im tierischen Gewebe daher nicht vor. Eine den *cis*-Platin(II)komplexen ähnliche Wirkungsweise ist unwahrscheinlich. Verschiedene Gründe sprechen dafür, als cancerostatisches Agens das bei der Hydrolyse freigesetzte Cyclopentadien verantwortlich zu machen.

Einleitung

Arbeiten von Köpf et al. zufolge wirken bestimmte Metallocenkomplexe im Tierversuch cancerostatisch gegenüber Ehrlich-Ascites-Tumoren [1,2].

Bei den Metallocenkomplexen des Ti, V, Nb und Mo wurden Heilungsraten bis 100% beobachtet, entsprechende Komplexe des Zr und Hf sind dagegen wirkungslos. Während demnach ein Zusammenhang zwischen Zentralatom und tumorhemmender Wirkung festzustellen ist, scheint diese von den Liganden nicht wesentlich beeinflusst zu sein, wie der Vergleich der Titanocenkompexe Cp_2TiX_2 oder CpTiX_3

* Diese Arbeit beruht auf Untersuchungen, die im Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Caracas (Venezuela) begonnen und in der Universität Ulm abgeschlossen wurden. Korrespondenzadresse: Schlossstr. 8, 8704 Uffenheim (B.R.D.).

mit unterschiedlichen Liganden X erkennen lässt. Das ist allerdings auch den Versuchsbedingungen zuzuschreiben, die bei Dosis-Wirkungs-Untersuchungen möglicherweise schon deshalb zu teilweise irrtümlichen Ergebnissen führten, weil unter Hydrolyse lösliche mit in Wasser wenig oder nicht löslichen Titanocenkomplexen verglichen wurden. Welche Derivate im wässrigen Medium des Versuchstiergewebes primär entstehen und ob überhaupt im physiologisch relevanten Milieu um pH 5.5 lösliche, resorbierbare Titanocenderivate entstehen können, blieb bisher ungeklärt.

Unsere Untersuchungen zur pH-abhängigen Hydrolyse von Titanocenkomplexen versprachen hierzu einen Beitrag zu liefern. Aus der Kenntnis der bei pH 5.5 ablaufenden Hydrolysereaktionen und der dabei gebildeten Verbindungen waren Hinweise auf die primär im Gewebe entstehenden resorbierbaren und die cancerostatische Aktivität verursachende Spezies zu erwarten.

Diskussion des Ergebnisse

Den Hydrolyseuntersuchungen zufolge, über die im einzelnen demnächst berichtet werden wird, entsteht sowohl aus Mono- als auch aus Dicyclopentadienyltitan(IV)-komplexen in wässriger Lösung bei pH 5.5 als einziges Titanocenderivat wasserunlösliches, instabiles, polymeres $(\text{CpTiO})_4\text{O}_2$. Es ist so wenig löslich, dass in der wässrigen Lösung selbst mit der empfindlichen Peroxotitanylreaktion kein Titan nachweisbar ist.

Alle Versuche, bei pH 5.5 wasserlösliche Titanocenverbindungen darzustellen blieben erfolglos. Carboxylato- und Phenoxokomplexe*, aber auch die der Mineralsäuren sind, wenn überhaupt, nur unter Hydrolyse in Wasser löslich. Dabei primär entstehende Aquokomplexe deprotonieren mit zunehmendem pH zu Hydroxokomplexen, die zum Teil unter Cyclopentadienabspaltung zu dem in Wasser unlöslichen polymeren Oxokomplex $(\text{CpTiO})_4\text{O}_2$ kondensieren, der sich schliesslich unter hydrolytischer Cyclopentadienabspaltung zu Titandioxid zersetzt. Instabilität und Unlöslichkeit verhindern zusammen, dass bei pH 5.5 in wässriger Lösung Titanocenkomplexe existieren**.

In Gegenwart von Oxalat oder Citrat sind Titanocenkomplexe bei pH 5.5 ohne Bildung eines unlöslichen Niederschlages löslich, NMR-spektroskopisch lassen sich jedoch in der Lösung keine Titanocengruppen nachweisen. D.h. unter quantitativer Cyclopentadienabspaltung entstehen wasserlösliche Titanoxalate bzw. -citrate.

In wässrigem Medium ist die Ti-O-Bindung, wie bei den Verbindungen des Ti^{IV} ganz allgemein, so bevorzugt, dass andere als Sauerstoffliganden nicht infrage kommen. Deshalb ist auszuschliessen, dass im Blut oder Gewebe etwa bisher nicht beobachtete wasserlösliche, stabile Titanocenkomplexe auftreten.

Titanocenkomplexe verhalten sich damit im wässrigen Medium aber auch deutlich verschieden von den wegen ihrer cancerostatischen Aktivität oft zum Vergleich herangezogenen *cis*-Platin(II)komplexen [3,4]. Während die Hydrolysereaktionen

* K. Döppert, unveröffentlicht.

** In gewisser Hinsicht eine Ausnahme stellt Titanocendifluorid dar, das sich in Wasser nicht direkt unter Hydrolyse löst. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der wässrigen Lösung findet man das gleiche durch Kopplung mit den Fluorliganden verursachte Cyclopentadienylprotonen-Triplett wie in organischen Lösungsmitteln. Bei pH 5.5 zersetzt sich aber auch diese Verbindung langsam unter Cyclopentadienabspaltung.

der Titanocenkomplexe unterhalb pH 4.5 ablaufen und bei pH 5.5 nur das unlösliche Hydrolyseprodukt $(\text{CpTiO})_4\text{O}_2$ existiert, liegen die pK_s -Werte z.B. der bei der Hydrolyse des *cis*-Diammin-dichlor-platin(II) entstehenden Mono- und Diaquo-komplexe zwischen 5.6 und 7.3. Die dabei im Gleichgewicht gebildeten Hydroxokomplexe des Platins sind stabiler als die des Titanocens und reagieren im Gegensatz zu diesen unter Olation zu μ -Hydroxoderivaten. Ganz besonders unterscheiden sich die Platinkomplexe von den Titanocenverbindungen durch ihre Wasserlöslichkeit bei pH 5.5 und der Fähigkeit zur Bildung von *N*-Donorkomplexen. Praktisch alle cancerostatisch wirksamen *cis*-Platinverbindungen enthalten Stickstoff und nach der augenblicklichen Auffassung hängt auch deren cancerostatische Aktivität mit der Fähigkeit zusammen, durch Komplexbildung über den Stickstoff der Nucleobasen in die DNA-Synthese einzugreifen. Diese Hypothese kommt als Erklärung der cancerostatischen Wirkung von Titanocenkomplexen auf keinem Fall infrage.

Aus dem chemischen Verhalten der Titanocenkomplexe ergibt sich nicht der geringste Hinweis auf einen Mechanismus für deren cancerostatische Aktivität. Man muss deshalb auch die Möglichkeit diskutieren, dass sie nicht von den Titanocenverbindungen selbst, sondern von dem infolge der hydrolytischen Zersetzung stets gleichzeitig vorhandenen Cyclopentadien ausgehen könnte. Es erscheint durchaus plausibel, dass das bei der Zersetzung des unlöslichen $(\text{CpTiO})_4\text{O}_2$ in relativ niedrigen, untoxischen Dosen über einen längeren Zeitraum freigesetzte sehr reaktive Dien mit Gewebe- bzw. Blutbestandteilen unter Bildung resorbierbarer, cancerostatisch aktiver Spezies reagiert, sodass das unlösliche $(\text{CpTiO})_4\text{O}_2$ gewissermaßen ein Depot zur Erzeugung aktiven Monocyclopentadiens darstellt.

Die bei allen Tierversuchen mit zunehmender Dosis beobachteten toxischen Nebenwirkungen wären demnach auf die besonders bei Dicyclopentadienyltitan-komplexen rasch ansteigende Konzentration an freiem Cyclopentadien bzw. des durch Dimerisierung daraus entstehenden Dicyclopentadiens zurückzuführen.

Die Tatsache, dass Zirkonocenkomplexe im Gegensatz zu Titanocenverbindungen zwar toxisch aber nicht cancerostatisch wirken, lässt sich ebenfalls auf dieser Basis verstehen: Im Gegensatz zu Titanocenkomplexen beobachtet man bei Aquo-komplexen des Zirkonocens als Folge der grösseren Koordinationssphäre des Zentralatoms auch 5- und 6-fache Koordination [5,6]. Dadurch wird in wässriger Lösung die Löslichkeit, durch die erhöhte Anzahl der Sauerstoffliganden aber auch die hydrolytische Cyclopentadieneliminierung begünstigt, sodass z.B. Zirkonocendichlorid in wässriger Lösung bei pH 5.5 und darunter schnell und unter quantitativer Abspaltung beider Cyclopentadiengruppen und Bildung wasserlöslicher Titanhydroxyde zerstört wird. Während durch das sich langsam zersetzende, unlösliche $(\text{CpTiO})_4\text{O}_2$ praktisch ein Depot-Effekt erzielt wird, bilden sich bei Zirkonocenkomplexen kurzzeitig hohe und toxische Cyclopentadienkonzentrationen.

Ähnliches gilt wohl auch für die am Cyclopentadienring modifizierten Titanocenkomplexe [2]. Solange einer der beiden Ringliganden unverändert vorliegt, bleibt die cancerostatische Aktivität wegen der ungestörten Bildung von $(\text{CpTiO})_4\text{O}_2$ erhalten. Durch Substitution an beiden Cyclopentadienringen z.B. durch Methyl-, Trialkylsilyl- oder -germylgruppen ist aus sterischen Gründen die Entstehung des $(\text{CpTiO})_4\text{O}_2$ nicht mehr möglich, wodurch bei bleibender Toxizität die cancerostatische Wirkung aufgehoben wird.

Auch dass chemisch von Titanocenkomplexen deutlich verschiedene Metallocene wie das Ferroceniumkation cancerostatisch wirksam sind, lässt sich möglicherweise auf das beiden Verbindungstypen gemeinsame Cyclopentadien zurückführen [7].

Die Hypothese, dass das bei der Hydrolyse freigesetzte Cyclopentadien für die cancerostatische Aktivität verantwortlich zu machen ist liesse sich im Tierversuch durch Gaben von frisch depolymerisiertem Dicyclopentadien nachprüfen. In Intervallen applizierte, möglichst verdünnte Dosen von Cyclopentadien sollten demnach ebenfalls eine cancerostatische Wirkung erkennen lassen.

Literatur

- 1 H. Köpf und P. Köpf-Maier, *Angew. Chem.*, 91 (1979) 509.
- 2 H. Köpf und P. Köpf-Maier, *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, 29 (1981) 154.
- 3 S.J. Lippard, *Science*, 218 (1982) 1075.
- 4 B. Lippert und W. Beck, *Chemie in unserer Zeit*, 17 (1983) 190.
- 5 U. Thewalt, K. Döppert und W. Lasser, *J. Organomet. Chem.*, 308 (1986) 303.
- 6 W. Lasser und U. Thewalt, *J. Organomet. Chem.*, 311 (1986) 69.
- 7 P. Köpf-Maier, H. Köpf und E.W. Neuse, *Angew. Chem.*, 96 (1984) 446.