

Kurze Mitteilung

**Warum wirken Organometallhexafluoropnikogenat-Komplexe biozid?
Eine Studie zur Struktur-Wirkungs-Korrelation****

Petra Gowik und Thomas Klapötke*

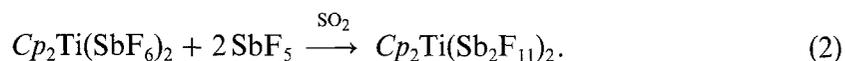
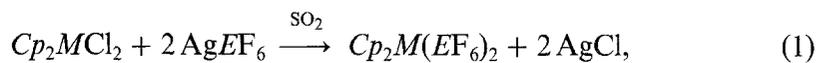
Institut für Anorganische und Analytische Chemie, Technische Universität Berlin, D-1000 Berlin 12

**Why Do Organometallic Hexafluoropnicogenate Complexes Show Biocidal Activity?
A Study to the Structure Activity Correlation (Short Commun.)**

Summary. Whereas neither Cp_2TiCl_2 nor $KAsF_6$ show strong antimicrobial activity, the complexes $Cp_2Ti(AsF_6)_2$, $Cp_2V(SbF_6)_2$ and $Cp_2Ti(Sb_2F_{11})_2$ have a minimal inhibition concentration similar to HF. Likely decomposition pathways are discussed on the base of structural features and n.m.r. data.

Keywords. Biological activity; Hydrolysis of organometallic hexafluoropnicogenates; Metallocene hexafluoropnicogenate complexes.

Metallocen-Komplexe der frühen Übergangselemente zeigen häufig biologische Aktivität; speziell Titanocen- und Vanadocen-Derivate sind für ihre starke antiproliferative Wirksamkeit bekannt [2—6]. In diesem Zusammenhang interessieren besonders hydrophile, ionische Spezies wegen ihrer größeren Löslichkeit in Wasser bzw. wasserähnlichen Solvenzien [7—8]. Kürzlich beschrieben wir erstmals die Synthese und Charakterisierung stabiler Metallocen-Komplexe, die eine EF_6^- -Einheit ($E = As, Sb$) enthalten, welche direkt an das Metall-Zentrum koordiniert ist [9, 10]. $Cp_2Ti(AsF_6)_2$ (**1**) und $Cp_2V(SbF_6)_2$ (**2**) wurden gemäß Gl. (1), $Cp_2Ti(Sb_2F_{11})_2$ (**3**) entsprechend Gl. (2) dargestellt,



1, 2 und 3 sind kovalente Verbindungen mit bindender $M \cdots F \cdots E$ -Wechselwirkung. So wurde die Struktur von **1** im festen Zustand durch Röntgenbeugung und IR-Spektrometrie, in Lösung durch 1H - und ^{19}F -NMR-Spektrometrie bestimmt [9, 11].

** Organübergangsmetall-Chemie hochfluorierter Ligand-Systeme: 8. Mitteilung (7. Mitteilung [1])

Während die Metallocenhexafluoropnikogenate in schwachen Donor-Solvenzien (SO_2 , CF_3CN) nicht dissoziieren, führt die Reaktion von **1** mit der starken Lewis-Base CH_3CN in quantitativer und stöchiometrischer Reaktion zur Darstellung des kationischen Komplexes $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3\text{CN})_2^+(\text{AsF}_6^-)_2$ (**4**) [11].

Sowohl die Löslichkeit von **1** und **4** in wie auch die Reaktivität gegenüber Wasser wurden untersucht [1, 12]; beide Komplexe dissoziieren in Ionenpaare, und nach Hydrolyse einer geringen Menge der Verbindung (u. a. zu HF, ^{19}F -NMR) bleibt die Titanocen-Baugruppe aufgrund des jetzt niedrigen pH -Wertes unversehrt ($pH < 3.5$, gesättigte Lösung) [1, 12]. Aus diesen Beobachtungen erwuchs unser Interesse, auch die mikrobiologische Aktivität von **1**–**3** zu studieren, insbesondere, da die Beobachtung eines Elongationseffektes an *E. coli* der erste Hinweis auf die biologische Aktivität anorganischer Platin-Komplexe war (cisplatin) [13–15], die zur Auffindung der Antitumor-Aktivität, auch gegenüber malignen menschlichen Tumoren, führte [16, 17].

Alle eingesetzten Techniken wurden zur Unterbrechung anderer Derivate bereits beschrieben (chemische [9], mikrobiologische [18]).

Die bakterizide Aktivität von **1**–**3** und **5**–**7** wurde mit Hilfe des gram-negativen Indikator-Keims *Escherichia coli* (DMS No. 682) untersucht; die Ergebnisse und einige experimentelle Details sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Zum Vergleich wurden wäßrige HF (**5**) und die Komplex-Einheiten „ $\text{Cp}_2\text{Ti}^{2+}$ “ in Cp_2TiCl_2 (**6**) und AsF_6^- in KAsF_6 (**7**) unter den gleichen Bedingungen untersucht.

Während weder **6** (oder dessen Hydrolyseprodukte) noch **7** eine starke antimikrobielle Aktivität zeigen, weisen sämtliche der untersuchten Perfluoropnikogenat-Komplexe (**1**–**3**) eine minimale Hemmkonzentration (MIC) gleich oder ähnlich der für HF beobachteten auf. Dieser Befund kann durch eine Destabilisierung der an das Metallocen-Fragment koordinierten EF_6^- -Einheit erklärt werden, da beide Hydrolyseprodukte, HF und „ H_3EO_4 “ [Gln. (3)–(5)], starke bakterizide Aktivität zeigen,

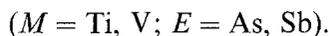
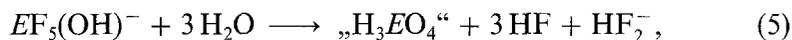
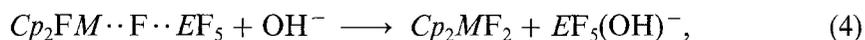


Tabelle 1. Experimentelle Daten zur Mikrobiologie. $T = 32^\circ\text{C}$, $t = 72 \text{ h}$, $\kappa_i = \text{KZ}(c_s = 0)/\text{KZ}(c_s = i)$, c_s : Konzentration des Bakterizids, KZ: Keimzahl

Verbindung	MIC/g · g ⁻¹	$\kappa_{10^{-3}}$	κ_i	i
1	10 ⁻³	∞	5.0	10 ⁻⁴
2	10 ⁻²	1.0 · 10 ⁺⁶	1.0 · 10 ⁺⁶	10 ⁻³
3	10 ⁻²	0.5 · 10 ⁺⁷	0.5 · 10 ⁺⁷	10 ⁻³
5	10 ⁻³	∞	6.25	10 ⁻⁴
6	> 10 ⁻²	1.2	1.2	10 ⁻³
7	> 10 ⁻²	1.3	1.3	10 ⁻³

Der niedrigere MIC-Wert des As-Derivates, verglichen mit dem Sb-Komplex, kann durch die generell niedrigere Toxizität von anorganischen Sb(V)-Verbindungen, verglichen mit As(V)-Spezies, besonders bei niederen Lebewesen, erklärt werden [19]. Es ist sehr wahrscheinlich, daß der erste Schritt der Hydrolyse von $Cp_2M(EF_6)_2$ ($M = Ti, V$; $E = As, Sb$) zur Bildung von $Cp_2M(EF_6)F$ und EF_5OH^- [Gl. (3)] führt, da sonst [Bildung von $Cp_2M(EF_6)OH$ und EF_6^-] die Zersetzung auf der Stufe von „ $Cp_2M(OH)_2$ “ und EF_6^- enden sollte, wobei beide Spezies keine signifikante bakterizide Aktivität erwarten ließen (s. o.).

In präliminären Studien konnten wir fernerhin zeigen, daß auch das ionische $Cp_2NbCl_2^+SbF_6^-$ [20] keine starken germiziden Eigenschaften aufweist, ein Befund, der die These der destabilisierten EF_6^- -Einheit bei kovalenten Derivaten als strukturelle Ursache für deren leichte hydrolytische Spaltbarkeit und damit auch biologische Aktivität stützt.

Nach sorgfältigen Studien (über 5 Wochen bei 15 °C) wurde festgestellt, daß die Bakterien bei der Behandlung mit **1** zu etwa dem Vierfachen ihrer Länge elongiert waren. Überraschenderweise zeigte das Anti-Tumor-Agens **6** nicht diesen Effekt, und *E. coli* mag sich bei der Behandlung mit einem Übergangsmetall-Komplex anders verhalten als bei der Behandlung mit *cis*-(NH₃)₂PtCl₂.

Aus den experimentellen Ergebnissen kann geschlossen werden, daß alle der untersuchten Metallocenhexafluoropnikogenat-Komplexe eine deutliche germizide Aktivität aufweisen. Die bakterizide Wirksamkeit wird weder durch den organometallischen Fluoro-Komplex noch durch die Dissoziationsprodukte in Lösung hervorgerufen, sondern kann durch eine langsame Hydrolyse entsprechend der Destabilisierung des EF_6^- -Anions aufgrund der relativ schwachen $M \cdots F \cdots E$ -Bindung erklärt werden. Diese Ergebnisse sollten darüber hinaus ermutigen, auch die antiproliferative Aktivität der biologisch aktiven Hexafluoropnikogenat-Spezies zu untersuchen, obwohl, oder gerade weil, die Situation noch kontrovers erscheint: Biologische Aktivität, hydrophiler Charakter und beobachteter Elongationseffekt sprechen für diese Experimente, während die rasche Bildung von Spezies wie $Cp_2Ti(OH)(OH_2)^+$ eine relativ niedrige Anti-Tumor-Aktivität erwarten lassen [21]. Nur weitere, experimentelle Studien werden aufzeigen können, ob die hier beschriebenen Metallocenhexafluoropnikogenat-Komplexe von Interesse als potentielle Chemotherapeutika sind; dessenungeachtet war die Beobachtung der biologischen Aktivität dieser Komplexmoleküle recht überraschend und ist wert, berichtet zu werden.

Dank

Wir danken der Technischen Universität für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit (Forschungsprojekt FIP 5/12). Unser besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. D. Knorr und Herrn M. Bunzeit für die Möglichkeit zur Durchführung der mikrobiologischen Studien.

Literatur

- [1] Klapötke Th., Gowik G. (1988) Fourth European Symp. on Inorg. Chem. (Poster Presentation, C9) Freiburg
- [2] Köpf H., Köpf-Maier P. (1979) *Angew. Chem.* **91**: 509
- [3] Köpf-Maier P., Köpf H. (1979) *Z. Naturforsch.* **34b**: 805
- [4] Köpf-Maier P., Köpf H. (1986) *Drugs. Fut.* **11**: 297

- [5] Köpf-Maier P., Köpf H. (1987) Chem. Rev. **87**: 1137
- [6] Toney J. H., Rao L. N., Murthy M. S., Marks T. J. (1985) Breast Cancer Res. Treat. **6**: 185
- [7] Köpf-Maier P., Neuse E., Klapötke Th., Köpf H. (in press) Cancer Chemother. Pharmacol.
- [8] Klapötke Th. (1988) Biology of Metals **1**: 69
- [9] Klapötke Th., Thewalt U. (1988) J. Organomet. Chem. **356**: 173
- [10] Klapötke Th. (1988) Polyhedron **7**: 1221
- [11] Klapötke Th. (1989) Polyhedron **8**: 311
- [12] Klapötke Th. (1989) Spectroscopy Letter **22**: 183
- [13] Rosenberg B., Camp L., Krigas T. (1965) Nature **205**: 698
- [14] Rosenberg B., Camp L., Grimley E. B., Thomson A. J. (1967) J. Biol. Chem. **242**: 1347
- [15] Rosenberg B., Renshaw E., Camp L., Hartwick J., Drobnik J. (1967) J. Bacteriol. **93**: 716
- [16] Rosenberg B., Camp L., Trosko J. E., Mansour V. H. (1969) Nature **222**: 385
- [17] Rosenberg B. (1985) Cancer **55**: 2303
- [18] Klapötke Th. (1987) J. Organomet. Chem. **331**: 299
- [19] Flury F. (1927) Z. Ang. Chem. **40**: 1134
- [20] Gowik P., Klapötke Th. (1989) J. Organomet. Chem. **368**: 35
- [21] Köpf-Maier P., Grabowski S., Köpf H. (1984) Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther. **19**: 347

Eingegangen 27. Februar 1989. Angenommen 4. April 1989