

*Kurze Mitteilung*

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

Petra Gowik und Thomas Klapötke\*

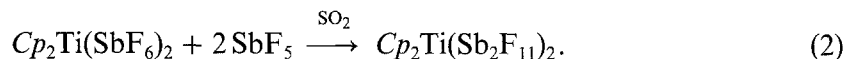
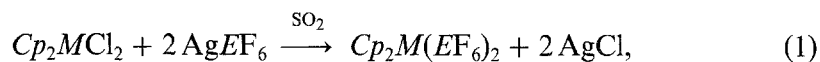
Institut für Anorganische und Analytische Chemie, Technische Universität Berlin, D-1000 Berlin 12

**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])

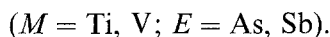
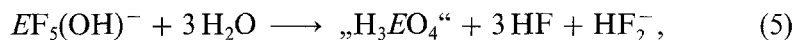
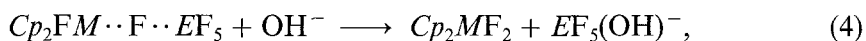
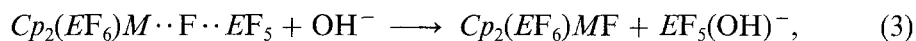
Während die Metallocenhexafluoropnikogenate in schwachen Donor-Solvenzien ( $\text{SO}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CN}$ ) nicht dissoziieren, führt die Reaktion von **1** mit der starken Lewis-Base  $\text{CH}_3\text{CN}$  in quantitativer und stöchiometrischer Reaktion zur Darstellung des kationischen Komplexes  $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_3\text{CN})_2^+(\text{AsF}_6^-)_2$  (**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,  $^{19}\text{F}$ -NMR) bleibt die Titanocen-Baugruppe aufgrund des jetzt niedrigen  $\text{pH}$ -Wertes unversehrt ( $\text{pH} < 3.5$ , 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  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (**6**) und  $\text{AsF}_6^-$  in  $\text{KAsF}_6$  (**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  $\text{EF}_6^-$ -Einheit erklärt werden, da beide Hydrolyseprodukte, HF und „ $\text{H}_3\text{EO}_4$ “ [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 <sup>-1</sup>	$\kappa_{10^{-3}}$	$\kappa_i$	$i$
<b>1</b>	10 <sup>-3</sup>	∞	5.0	10 <sup>-4</sup>
<b>2</b>	10 <sup>-2</sup>	1.0 · 10 <sup>+6</sup>	1.0 · 10 <sup>+6</sup>	10 <sup>-3</sup>
<b>3</b>	10 <sup>-2</sup>	0.5 · 10 <sup>+7</sup>	0.5 · 10 <sup>+7</sup>	10 <sup>-3</sup>
<b>5</b>	10 <sup>-3</sup>	∞	6.25	10 <sup>-4</sup>
<b>6</b>	> 10 <sup>-2</sup>	1.2	1.2	10 <sup>-3</sup>
<b>7</b>	> 10 <sup>-2</sup>	1.3	1.3	10 <sup>-3</sup>

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*-(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>.

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*