

Molybdocen-dichlorid als Antitumor-Agens

Molybdocene Dichloride as an Antitumor Agent

Petra Köpf-Maier

Anatomisches Institut der Freien Universität Berlin

Manfred Leitner, Rolf Voigtländer und Hartmut Köpf

Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Technischen Universität Berlin, Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

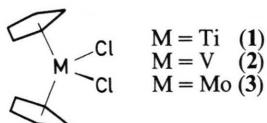
Z. Naturforsch. **34 c**, 1174–1176 (1979); eingegangen am 5. Juni/19. September 1979

Molybdocene Dichloride, Metallocenes, Antitumor Activity, Ehrlich Ascites Tumor

The antitumor activity of molybdocene dichloride is tested against Ehrlich ascites tumor in CF₁ mice. The application of 75 or 100 mg/kg 24 h after transplantation achieves 100% tumor inhibition until day 30.

Following the d⁰ and d¹ metallocene dichlorides of titanium and vanadium, molybdocene dichloride is the first analogous d² system revealing similar antineoplastic properties.

Durch den kürzlich geglückten Nachweis cancerostatischer Eigenschaften von Titanocen-dichlorid (**1**) [1] und Vanadocen-dichlorid (**2**) [2] gegenüber Ehrlich-Aszites-Tumor haben die Metallocen-dihalogene eine früher nicht bekannte Bedeutung erhalten.



Eine mögliche tumorhemmende Aktivität von Übergangsmetall-Komplexen wurde seit der Entdeckung derartiger Eigenschaften bei *cis*-Dichlorodiamminplatin(II) (**4**) [3] hauptsächlich für Systeme mit d-elektronenreichen Zentralatomen aus der Umgebung des Platins postuliert [4]. **1** und **2** besitzen jedoch d-elektronenarme (d⁰- bzw. d¹-konfigurierte) M^{IV}-Zentralionen der IV. bzw. V. Nebengruppe. Es war daher von Interesse, an Dichlorobis(η^5 -cyclopentadienyl)molybdän(IV) (Molybdocen-dichlorid) (**3**) [5] zu überprüfen, ob auch d²-Metallocen-dihalogene der VI. Nebengruppe cancerostatisch wirksam sind.

Ergebnisse

Wir testeten die Antitumor-Aktivität von **3**, gelöst bzw. suspendiert in einem Gemisch von Dimethyl-

sulfoxid und isotonischer Kochsalz-Lösung 1:9 (v/v) [2], im Dosisbereich von 25 bis 325 mg **3**/kg Körpergewicht an Ehrlich-Aszites-Tumor-tragenden Mäusen. Entsprechend unseren früheren Versuchsreihen [1, 2] zogen wir die Parameter Gewichtsverlauf und Überlebensdauer zur Beurteilung der Tumorhemmung heran. Der Anteil der am 30. Tag nach Tumortransplantation noch lebenden und offensichtlich geheilten Tiere sowie der Anteil der bis dahin durch Tumorentwicklung bzw. Substanztoxizität gestorbenen Tiere bei den einzelnen Dosisstufen ist Abb. 1 zu entnehmen. Darüberhinaus ist in Tab. I die mittlere Überlebensdauer sowie die prozentuale Zunahme der mittleren Überlebensdauer dosisabhängig aufgeführt.

Bei Applikation von 25 mg/kg **3** zeigen alle Tiere deutliche Tumorentwicklung und versterben im Mittel 13,5 Tage nach Tumortransplantation. Bei Dosissteigerung auf 50 mg/kg überleben bis zum Stichtag bereits zwei von acht Versuchstieren ohne erkennbare Tumorsymptome.

In den beiden nächsthöheren Dosisstufen (75 und 100 mg/kg) steigt der Anteil der offensichtlich geheilten Tiere sprunghaft auf 100%. In diesen Dosisbereichen bewirkt **3** am Stichtag eine annähernde Verdopplung der mittleren Überlebensdauer im Vergleich zu den unbehandelten Tieren (Negativkontrolle). Gleiche Überlebensverhältnisse liegen bei den mit **4** in optimaler Dosis behandelten Tieren (Positivkontrolle) vor.

Bei Steigerung auf 125 mg/kg und höhere Dosen **3** wird die Tumorentwicklung weiterhin unterdrückt.

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Köpf.
0341-0382/79/1200-1174 \$ 01.00/0



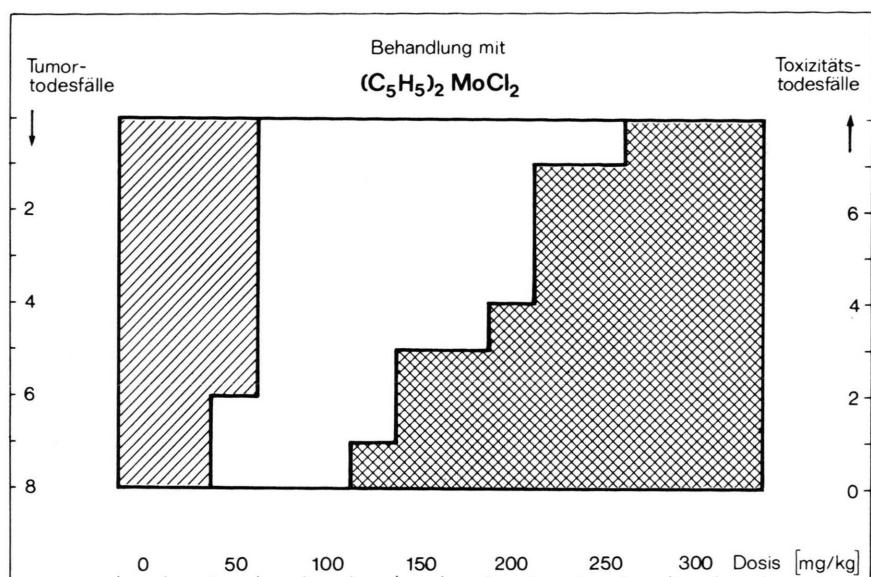
Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung“) beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

This work has been digitized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition "no derivative works"). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.

Abb. 1. Darstellung der Überlebensrate am 30. Tag nach Tumortransplantation und 29. Tag nach Behandlung mit **3** in den auf der Abszisse dargestellten Dosen.  Tumortodesfälle ohne Anzeichen von Substanztoxizität.  Toxizitätstodesfälle (Todesfälle innerhalb von 8 Tagen nach Transplantation ohne makroskopisch sichtbare Tumorentwicklung).  Überlebende Tiere am 30. Tag nach Tumortransplantation.



Tab. I. Wirkung von **3** auf die Überlebenszeit von Ehrlich-Aszites-Tumor-tragenden Mäusen im Vergleich zur Negativ- und Positivkontrolle

Substanz	Dosis [mg/kg]	Anzahl der Versuchstiere	Überlebende Tiere (a)		Mittlere Überlebensdauer (a) [d]	Zunahme der mittleren Überlebensdauer (a) (b) [%]
			Anzahl	Anteil [%]		
—	0	8	0	0	15,7	± 0 (c)
3	25	8	0	0	13,5	— 14
3	50	8	2	25	17,0	+ 8
3	75	8	8	100	30,0 **	+ 91
3	100	8	8	100	30,0 **	+ 91
3	125	8	7	88	26,6 *	+ 69
3	150	8	5	63	19,5	+ 24
3	175	8	5	63	19,7	+ 26
3	200	8	4	50	16,1	+ 3
3	225	8	1	13	5,8 *	— 63
3	250	8	1	13	6,0 *	— 62
3	275	8	0	0	1,7 **	— 89
3	300	8	0	0	1,5 **	— 90
3	325	8	0	0	1,3 **	— 92
4	10	8	8	100	30,0 **	+ 91 (d)

* Statistisch signifikante ($2 P < 0,05$), ** statistisch hochsignifikante Differenz ($2 P < 0,01$) gegenüber der Negativkontrolle im zweiseitigen U-Test für unabhängige Stichproben nach Wilcoxon. (a) Bis zum Stichtag (30. Tag nach Transplantation). (b) Bezogen auf die unbehandelten Kontrolltiere. (c) Negativkontrolle. (d) Positivkontrolle.

Dafür treten jedoch zunehmend durch Substanztoxizität verursachte Todesfälle in den Vordergrund, bis schließlich bei Applikation von 275, 300 und 325 mg/kg alle behandelten Tiere innerhalb von ein bis drei Tagen nach Substanzinjektion sterben.

Die Tiere, die 25, 50 und 75 mg/kg **3** erhielten, zeigen in den darauffolgenden Tagen bis zur gegebenen

nenfalls eintretenden Tumormanifestation keinerlei Alteration ihres Allgemeinbefindens. Bei Dosissteigerung auf 100, 125 und 150 mg/kg fallen die Tiere lediglich durch vorübergehende Struppigkeit des Felles auf; reduzierter Allgemeinzustand und Symptome ausgeprägter Muskelschwäche treten erst im Dosisbereich über 200 mg/kg während der ersten zwei

bis vier Tage nach Substanzinjektion auf. Diese Symptome bilden sich bei allen überlebenden Tieren wieder vollständig zurück. Bemerkenswert ist hierbei, daß **3** – ähnlich wie **1** – im Bereich voller therapeutischer Wirkung eine wesentlich geringere Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes hervorruft als **2** [2].

Für **4** wird ein therapeutischer Index (Th. I. = LD_{50}/ED_{90}) von 8,1 angegeben [4]. Die Testung der von uns untersuchten Verbindungen **1**, **2** und **3** ergibt entsprechende Th. I.-Werte von 2,5, 1,4 bzw. 2,9. Darüberhinaus deuten unsere bisherigen Befunde [1, 2] auf einen von **1** über **2** nach **3** wachsenden Bereich maximaler Heilungsrate hin, wobei **1** in optimaler Dosis bei 84% der Tiere die Tumorentwicklung unterdrückt, wohingegen **2** und **3** in einer bzw. zwei Dosisstufen in 100% der Fälle Heilung bewirkt.

Damit ist **3** das dritte Metallocen-dihalogenid; für das wir antineoplastische Eigenschaften gegenüber Ehrlich-Aszites-Tumor nachweisen konnten. Es ist nach den d⁰- und d¹-Systemen **1** und **2** zugleich die erste cancerostatisch wirksame Analogverbindung mit d²-konfiguriertem Zentralatom, wobei Molybdän im Gegensatz zu Titan und Vanadium der zweiten Übergangsreihe angehört. In diesem Zusammen-

hang ist hervorzuheben, daß die höheren d⁰-Metallocen-dihalogenide der IV. Nebengruppe, Zirconocen- und Hafnocen-dichlorid, in mehreren Versuchsreihen bisher keine Antitumor-Aktivität entfaltet haben (unveröffentlichte Ergebnisse).

Experimentelle Angaben

Die Durchführung und Auswertung der Versuche erfolgte analog zur Testung von **1** [1] und **2** [2] unter Verwendung des gleichen Mäusestammes. Sämtlichen Versuchstieren wurden 24 h zuvor je etwa 6×10^6 Ehrlich-Aszites-Tumorzellen intraperitoneal injiziert. Neben acht mit 10 mg/kg **4** behandelten (Positivkontrolle) und acht unbehandelten Kontrolltieren (Negativkontrolle) wurden 104 Mäuse in dreizehn Gruppen zu je acht Tieren zusammengefaßt und in der früher beschriebenen Weise [1, 2] einmalig mit **3** in Dosen von 25, 50, 75, ... 325 mg/kg behandelt.

Danksagung

Die Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie finanziell unterstützt. Frau Birgit Hesse danken wir für experimentelle Mitarbeit.

- [1] H. Köpf u. P. Köpf-Maier, *Angew. Chem.* **91**, 509 (1979); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **18**, 477 – 478 (1979).
 [2] P. Köpf-Maier u. H. Köpf, *Z. Naturforsch.* **34 b**, 805 – 807 (1979).

- [3] B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Trosko u. V. H. Mansour, *Nature* **222**, 385 – 386 (1969).
 [4] M. J. Cleare, *Coord. Chem. Rev.* **12**, 349 – 405 (1974).
 [5] R. L. Cooper u. M. L. H. Green, *J. Chem. Soc. A* **1967**, 1155 – 1160.