

Die Sequenzen der Peptide (Abb. 1) wurden durch GC/MS-Analysen der trifluoracetylierten und veresterten Partialhydrolysate bestimmt. Das Molekulargewicht der Hexapeptide wurde auch durch Felddesorptions-Massenspektrometrie ermittelt. Die α -Verknüpfung des Valinols konnte durch Vergleich der massenspektrometrischen Fragmentierungsmuster mit denjenigen von synthetischem L-Gln-Valinol und L-Glu(Valinol)NH₂ gezeigt werden, wobei eine außergewöhnliche, quantitativ verlaufende α/γ -Transpeptidierung beobachtet wurde.

Mit den verwendeten Methoden gelang es auch, ausreichende Mengen definierter Partialsequenzen für ¹³C-NMR-Untersuchungen und Aktivitätsstudien zu gewinnen. Nach CD-Messungen befindet sich der helicale Anteil des Trichotoxins, ähnlich wie bei Alamethicin^[9], im N-terminalen Dodecapeptid. – Die Reinigungs-, Spaltungs- und Sequenzierungsmethoden sind auf alle Aib-haltigen Peptid-Antibiotica (Alamethicine, Suzukacilline u. a.) anwendbar.

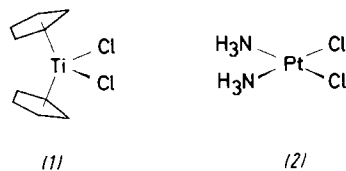
Eingegangen am 12. März 1979 [Z 226]

- [1] A. I. Mueller, D. O. Rudin, *Nature* 217, 713 (1968).
- [2] G. Boheim, K. Janko, D. Leibfritz, T. Ooka, W. A. König, G. Jung, *Biochim. Biophys. Acta* 433, 182 (1976).
- [3] G. Boheim, G. Irmscher, G. Jung, *Biochim. Biophys. Acta* 507, 485 (1978), zit. Lit.
- [4] a) J. W. Payne, R. Jakes, B. S. Hartley, *Biochem. J.* 117, 757 (1970); b) Yu. A. Ovchinnikov, A. A. Kiryushkin, I. V. Kozhevnikova, *Zh. Obsheh. Khim.* 41, 2085 (1971); c) R. C. Pandey, J. C. Cook, K. L. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 8469 (1977); d) D. R. Martin, R. J. P. Williams, *Biochem. J.* 153, 181 (1976).
- [5] G. Jung, W. A. König, D. Leibfritz, T. Ooka, K. Janko, G. Boheim, *Biochim. Biophys. Acta* 433, 164 (1975).
- [6] G. Irmscher, G. Bovermann, G. Boheim, G. Jung, *Biochim. Biophys. Acta* 507, 470 (1978).
- [7] G. Jung, H. Brückner, B. Oertel, *Abstr. Symp. on Chemistry of Peptides and Proteins*, Grainau 1978, S. 165.
- [8] a) K. Kruse, W. Francke, W. A. König, *J. Chromatogr.* 170, 423 (1979); W. A. König, W. Rahn, J. Eyem, *ibid.* 133, 141 (1977); b) S. Yamada, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* 12, 1525 (1964).
- [9] G. Jung, N. Dubischar, D. Leibfritz, *Eur. J. Biochem.* 54, 395 (1975).

Titanocen-dichlorid – das erste Metallozen mit cancerostatischer Wirksamkeit^[**]

Von Hartmut Köpf und Petra Köpf-Maier^[*]

Dichlorobis(η^5 -cyclopentadienyl)titan(IV) (Titanocen-dichlorid) (1), seit 25 Jahren bekannt^[1], blieb hinsichtlich seiner cytostatischen Wirksamkeit unerforscht. Eine solche hielten wir für möglich, da (1) wie das prominente Antitumor-Agens^[2] cis-Diammindichloroplatin(II) (2) eine cis-Dichlorometall-Gruppierung im Neutralkomplex enthält.



Weitere chemische Analogien zwischen (1) und (2) bestehen z. B. in der Fähigkeit zur hydrolytischen Dimerisierung über Oxo-^[3] oder Hydroxo-Brücken^[4] und in der selektiv zu den

[*] Prof. Dr. H. Köpf
Institut für Anorganische und Analytische Chemie
der Technischen Universität
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12
Dr. P. Köpf-Maier
Anatomisches Institut der Freien Universität
Königin-Luise-Straße 15, D-1000 Berlin 33

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Pentasulfid-Chelaten (C₅H₅)₂TiS₅^[5] bzw. (NH₄)₂[Pt(S₅)₃]^[6] führenden Reaktion mit wäßrigem Ammoniumpolysulfid.

Zur Prüfung der Antitumor-Aktivität von (1) implantierten wir in bisher fünf Versuchsreihen weiblichen CF₁-Mäusen je etwa 6 · 10⁶ Ehrlich-Ascites-Tumorzellen^[7] durch intraperitoneale (i.p.) Injektion und applizierten gleichfalls i.p. 24 h post transplantationem (p.t.) verschiedene Mengen (1) oder (2) in 0.4 ml Flüssigkeit (Dimethylsulfoxid und physiologische Kochsalz-Lösung 1:9 (v/v)).

In einem repräsentativen Versuch wurden 84 Mäuse in Gruppen zu sechs Tieren zusammengefaßt und mit (1) in Dosen zwischen 10 und 140 mg/kg behandelt. Abbildung 1 zeigt die Zahl der Tumortodesfälle und der Toxizitätstodesfälle sowie den Anteil an überlebenden, offensichtlich geheilten Tieren bis zum 30. Tag p.t. Zwölf Tiere dienten als unbehandelte Kontrollen (0.4 ml DMSO-NaCl-Lösung; Exitus infolge Tumorstadiums im Mittel 14.25 Tage p.t.). Als Positivkontrolle führten wir weitere sechs Tiere mit (10 mg/kg (2)); keine makroskopisch erkennbare Tumorentwicklung bis zum 30. Tag p.t.).

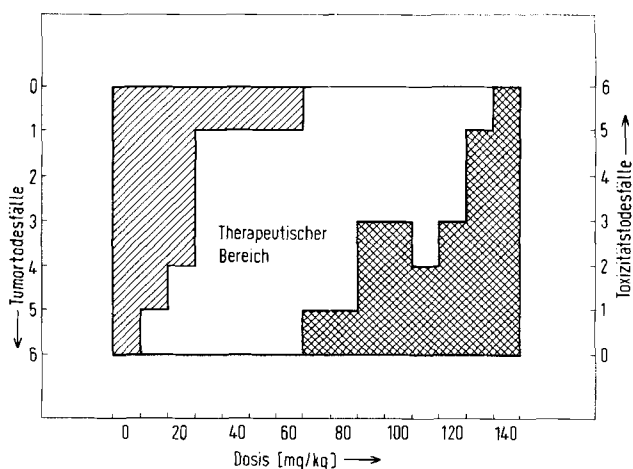


Abb. 1. Überlebensquote von Mäusen am 30. Tag nach Tumortransplantation und 29. Tag nach Behandlung mit den auf der Abszisse angegebenen Dosen von (1). ▨ Tumortodesfälle ohne Anzeichen von Substanztoxizität. ▩ Toxizitätstodesfälle (Todesfälle innerhalb von 8 Tagen p.t. ohne makroskopisch sichtbare Tumorentwicklung). □ Überlebende Tiere am 30. Tag p.t. (therapeutischer Bereich).

Aus anderen Versuchsreihen sind mit (1) behandelte Mäuse inzwischen zehn Wochen ohne Anzeichen einer Tumorentwicklung am Leben.

Nach diesen Ergebnissen ist (1) ein wirksames Antitumor-Agens mit einer Heilungsquote im therapeutischen Bereich von über 80%. (1) ist zugleich der erste Titan-Komplex und das erste Metallozen-Derivat mit cytostatischen Eigenschaften – voraussichtlich ohne die bei (2) beobachtete Schwermetalltoxizität.

Eingegangen am 14. Februar 1979 [Z 227]

CAS-Registry-Nummern:
(1): 1271-19-8 / (2): 15663-27-1.

- [1] G. Wilkinson, J. M. Birmingham, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 4281 (1954).
- [2] B. Rosenberg, L. VanCamp, T. Krigas, *Nature* 205, 698 (1965); Übersicht: F. K. V. Leh, W. Wolf, *J. Pharm. Sci.* 65, 315 (1976).
- [3] U. Thewalt, G. Schleußner, *Angew. Chem.* 90, 559 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 531 (1978).
- [4] R. Faggiani, B. Lippert, C. J. L. Lock, B. Rosenberg, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 777 (1977).
- [5] H. Köpf, B. Block, *Chem. Ber.* 102, 1504 (1969).
- [6] H. Köpf, I. Sasmita-Wiramihardja, R. Goldmann, unveröffentlicht; vgl. R. Goldmann, Dissertation, Technische Universität Berlin 1978.
- [7] Für den Tumorstamm danken wir Prof. Dr. E. Liß, Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin.