

Das Substanzgemisch, ca. 70% **3a** und 30% **8a**^[21] [jeweils als (Z)/(E)-Isomere], bezeichnet als C16-AC, wurde auf die Hemmung des Tumorwachstums getestet. Die Ergebnisse mit C16-AC sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1. Hemmung des Wachstums der Tumorzelllinien O-342, O-342/DDP sowie T 406 durch C16-AC (siehe Text) in vitro[a].

Tumorzelllinie	Inhibitionsdosis [$\mu\text{g mL}^{-1}$]		ID ₉₀
	ID ₁₀	ID ₅₀	
O-342	<0.05[b]	0.7	20
	<0.2[b]	1.9	25
O-342/DDP	<0.2	1.8	25
	<0.3	3	30
T-406	<0.05	0.6	25
	<0.05	1.0	25

[a] O-342 ist ein maligner Granulosazelltumor der Ratte, O-342/DDP die entsprechende Cisplatin-resistente Sublinie und T 406 eine Gliomzelllinie humanen Ursprungs. [b] Pro Tumor wurden zwei unabhängige Experimente durchgeführt; angegeben sind die Ergebnisse der Einzelexperimente.

Die Tumorzelllinien (Ovarialtumoren O-342 und O-342/DDP sowie Gliom T406) wurden nach Aussaat von 1×10^5 Zellen pro mL Medium sieben Tage mit C16-AC (70% (Z)/(E)-Isomerengemisch von **3a** und **8a**) in den Konzentrationen 0.1, 1.0, 10 und $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ inkubiert. Die Zellzahl nach 1, 4 und 7 d wurde durch Auszählen von jeweils drei Gewebekulturschalen (Mittelwertbildung) bestimmt. Unter Verwendung der am Tag 4 ermittelten Zellzahlen wurden die Regressionsgeraden für die prozentuale Wachstumshemmung bestimmt. Anschließend wurden die ID₁₀-, ID₅₀- und ID₉₀-Werte (ID_x = Dosis, die das Wachstum um x% gegenüber den unbehandelten Kontrollzellen hemmt) graphisch ermittelt.

Die Ergebnisse der chemotherapeutischen Untersuchungen zeigen für alle drei untersuchten Tumoren ID₅₀-Werte, die zwischen 0.6 und $1.9 \mu\text{g mL}^{-1}$ liegen und weisen damit auf eine signifikante therapeutische Aktivität von C16-AC in vitro hin. Der Vergleich mit dem Alkylphosphocholin HePC ergab, daß diese Verbindung unter gleichen Bedingungen etwa um den Faktor 10 schwächer cytostatisch ist.

Eingegangen am 17. Juli 1991 [Z 4831]

CAS-Registry-Nummern:

(E)-**3**, 137569-13-2; (Z)-**3**, 137569-18-7; (E)-**3a**, 137569-11-0; (Z)-**3a**, 137569-12-1; **4**, 7320-37-8; **5**, 37616-36-7; **6**, 137569-14-3; **7**, 137569-15-4; (E)-**8**, 137569-16-5; (Z)-**8**, 137569-17-6; (E)-**8a**, 137569-19-8; (Z)-**8a**, 137569-26-1.

- [1] W. Knörr, *Dissertation*, Universität Bayreuth, 1989.
- [2] A. Lutz, G. Spittler, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 563.
- [3] A. Lutz, G. Spittler, W. Knörr, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, im Druck.
- [4] A. Lutz, *Dissertation*, Universität Bayreuth, 1991.
- [5] E. Schauenstein, H. Esterbauer, H. Zoller, *Aldehydes in Biological Systems*, Pion Limited, London, 1977.
- [6] E. Schauenstein, H. Esterbauer in *Submolecular Biology and Cancer* (Ciba Found. Symp. 67), Elsevier/North Holland, Amsterdam, 1979, S. 225–244.
- [7] A. Perin, A. Sessa, G. Scalabrino, A. Arnaboldi, E. Ciarauf, *Eur. J. Cancer* **1979**, 8, 111.
- [8] L. F. Tietze, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1988**, 36, 728.
- [9] L. F. Tietze, R. Fischer, M. Beller, R. Seele, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 151.
- [10] L. F. Tietze, A. Grolach, M. Beller, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 565.
- [11] L. F. Tietze, A. Grolach, M. Beller, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 559.
- [12] L. F. Tietze, R. Fischer, H. J. Guder, M. Neumann, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 847.
- [13] M. von Ardenne, P. G. Reitnauer, *Acta Biol. Med. Ger.* **1970**, 25, 483.
- [14] E. Jähde, M. F. Rajewsky, H. Baumgärtel, *Cancer Res.* **1983**, 42, 1498.
- [15] S. Osinsky, L. Bubnovskaya, T. Sergienko, *Anticancer Res.* **1987**, 7, 199.
- [16] J. L. Wike-Hooley, J. Haveman, H. S. Reinhold, *Radiother. Oncol.* **1984**, 2, 343.
- [17] R. E. Parker, N. S. Isaacs, *Chem. Rev.* **1959**, 59, 737.
- [18] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647.

[19] G. Piancatelli, A. Scettri, M. D'Auria, *Synthesis* **1982**, 245.

[20] P. Barbier, C. Benezra, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2705.

[21] **6**: Ausbeute 86 g (87%), annähernd farblose Flüssigkeit; Fp = 27–30 °C; Dünnschichtchromatographie (DC) (Cyclohexan/Diethylamin, 10:1): R_f = 0.29; Gaschromatographie (GC) (OV 101): R_t = 2333; MS (70 eV): m/z 329 (M^+ , 1%), 328 ($M - H^+$, 1), 58 (100), 72 (11), 43 (8), 59 (6), 45 (5), 73 (3), 132 (2). – **7**: Ausbeute 53.4 g (66.5%), gelbes Öl; Kp (0.4 Torr) = 164–168 °C; DC (Cyclohexan/Diethylamin, 10:1): R_f = 0.41; GC (OV 101): R_t = 2314; MS (70 eV): m/z 327 (M^+ , 1%), 326 ($M - H^+$, 1), 58 (100), 43 (38), 72 (31), 59 (25), 86 (5), 145 (1), 158 (1). – **3**: (Z)/(E)-Isomerengemisch; blaß gelbliches Öl; Kp (0.4 Torr) = 175–178 °C; DC (Cyclohexan/Diethylamin, 10:1) R_f = 0.46; GC (OV 101): R_t = 2410/2435; MS (70 eV): m/z 369 (M^+ , 1%), 58 (100), 72 (76), 73 (24), 45 (23), 43 (20), 87 (2), 100 (2), 145 (1), 283 (2), 326 (2), 327 (2); ¹H-NMR (500 MHz C_6D_6): δ = 0.90 (t, ³J = 7.0 Hz, 3H), 1.22–1.34 (m, 22H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06–2.09 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.44–2.47 (m, 2H), 3.63–3.66 (m, 2H), 5.63 (s, 1H). – **3a/8a** (C16-AC): Ausbeute 1.45 g (28.4%) gelblicher Feststoff; Fp (Isomerengemisch) = 88–93 °C.

Isocyanidruthenate – Analoga von Tetracarbonylferrat**

Von Joseph A. Corella II, Robert L. Thompson und N. John Cooper*

Vor kurzem berichteten wir über die Synthese von $K[Co(CNPh)_4]$ **K-1** ($CNPh^* = 2,6-Me_2C_6H_3NC$), dem ersten Isocyanidübergangsmetallat^[1]. Die niedrigen Frequenzen der $\nu_{C \equiv N}$ -Schwingungen (1890 (sh) und 1815 (vs) cm^{-1}) von **K-1** passen zu abgewinkelten und nicht zu linearen Isocyanidliganden^[1,2]. Wir vermuteten, daß die Abwinkelung eine Folge der Rückbindung vom elektronenreichen Metallzentrum zu den Isocyanid- π^* -Orbitalen ist^[1,3]. Nach Berechnungen steigt der π -Acceptorcharakter der $CNCH_3$ -Gruppe mit abnehmendem CNC-Winkel deutlich an^[6]. Die $\nu_{C \equiv N}$ -Frequenzen von **1**[–] ähneln denen der gewinkelten Isocyanidliganden in $[Fe(CN/Bu)_4]^{[4b,c]}$, liegen jedoch deutlich oberhalb der Frequenzen für die C=N-Streckschwingungen. Diese Tatsache eröffnete die interessante Möglichkeit, daß Isocyanide über eine noch stärkere π -Rückbindung sogar noch niedrigere Oxidationsstufen als Co^{-1} stabilisieren könnten. Dies und die offensichtliche Analogie zur umfangreichen Chemie des Tetracarbonylferrats^[7] ließen uns die Synthese von Tetraisocyanidkomplexen der Metalle der Gruppe 8 in der Oxidationsstufe -II näher untersuchen. Hier berichten wir, daß Isocyanidruthenate des Typs $[Ru(CNR)_4]^{2-}$ als reaktive Zwischenstufen zugänglich sind und daß sie mit einer Reihe von Elektrophilen unter oxidativer Addition reagieren (Schema 1).

Die $[Ru(CNR)_4]^{2-}$ -Komplexe wurden durch Reduktion der entsprechenden Ru^{II} -isocyanidkomplexe $[Ru(CNR)_4X_2]$ **2** und **5**^[8] mit Naphthalinkalium in Tetrahydrofuran (THF) synthetisiert. So reduziert $K[C_{10}H_8]$ (4 Äquiv.) *trans*- $[Ru(CNPh^*)_4Cl_2]$ **2** glatt zu einer klaren, burgunderroten Lösung. Die $\nu_{C \equiv N}$ -Absorption von **2** bei 2140 (s) cm^{-1} wurde dabei durch Banden bei 1670 (vs, br) und 1580 (s) cm^{-1} ersetzt. Dies deutet auf die Bildung des stark reduzierten Isocyanidruthenats $K_2[Ru(CNPh^*)_4]$ **K₂-3** hin^[9]. Bislang konnten wir von **3**^{2–} noch kein Salz isolieren, jedoch gelang es, **K₂-3** durch die oxidative Addition von 2 Äquiv. $Ph_3SnCl^{[1,10]}$ zu derivatisieren. Dabei bildete sich in 75% Ausbeute $[Ru(CNPh^*)_4(SnPh_3)]$ **4**. Die Löslichkeit von **4** in Hexan und die Äquivalenz aller $CNPh^*$ -Liganden im ¹H-

[*] Prof. Dr. N. J. Cooper, J. A. Corella II, R. L. Thompson
Department of Chemistry, University of Pittsburgh
Pittsburgh, PA 15260 (USA)

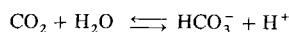
[**] Diese Arbeit wurde von der U.S. National Science Foundation (Nr. 8722424) gefördert. Dr. Garry Warnock und Patricia Leach danken wir für anregende Diskussionen.

- [5] a) J. Chatt, C. M. Elson, A. J. L. Pombeiro, R. L. Richards, G. H. D. Royston, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1978**, 165; b) A. J. L. Pombeiro, J. Chatt, R. L. Richards, *J. Organomet. Chem.* **1980**, 190, 297.
 [6] J. A. S. Howell, J.-Y. Saillard, A. LeBeuze, G. Jaouen, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1982**, 2533.
 [7] a) J. P. Collman, *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 342; b) J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, USA, **1987**, S. 755.
 [8] L. Malatesta, G. A. Padoa, A. Sonz, *Gazz. Chim. Ital.* **1955**, 85, 1111.
 [9] Die Absorptionsbande bei 1670 cm^{-1} hat keine Lorentz-Form. Sie wird versuchsweise den $\text{C}\equiv\text{N}$ -Streckschwingungen eines Isocyanidmetallats zugeschrieben, das in Form eines multiplen Ionenpaares vorliegt. Die Absorption bei 1580 cm^{-1} wird Ringschwingungen des $2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NC}$ -Liganden zugeschrieben.
 [10] Weiterführende Literaturhinweise in: V. S. Leong, N. J. Cooper, *Organometallics* **1987**, 6, 2000.
 [11] a) C. T. Lam, P. W. R. Corfield, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 617; b) C. M. Giandomenico, C. T. Lam, S. J. Lippard, *ibid.* **1982**, 104, 1263; c) S. Warner, S. J. Lippard, *Organometallics* **1986**, 5, 1716.
 [12] P. A. Leach, J. A. Corella II, S. J. Geib, N. J. Cooper, unveröffentlicht.

Pyrazolylboratozink-Komplexe mit Bezug zur biologischen Funktion der Carboanhydrase **

Von Adrian Looney, Gerard Parkin*, Ralf Alsasser, Michael Ruf und Heinrich Vahrenkamp*

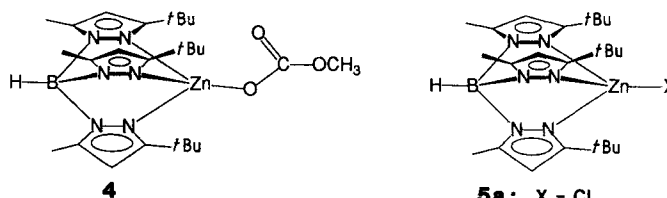
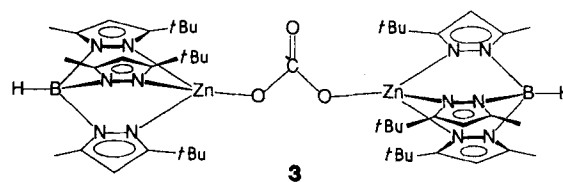
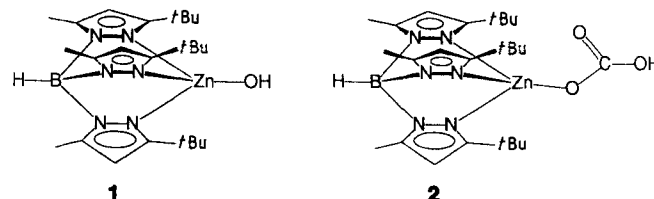
Das Zinkenzym Carboanhydrase in den roten Blutkörperchen ist das biologische Gegenstück des Hämoglobins, da es durch katalytische Beschleunigung der Gleichgewichtseinstellung zwischen Kohlendioxid und Hydrogencarbonat [Gl. (a)] dafür sorgt, daß CO_2 als Produkt der körpereigenen Verbrennung ausreichend schnell entfernt wird^[1].



Umfangreiche Studien haben die Molekülstruktur und Funktion des Enzyms, seine Modifikation und Inhibition aufgeklärt^[2]. Obwohl durch Proteinstrukturanalyse Details des aktiven Zentrums bestimmt worden sind, beispielsweise daß an ein Zink-Ion tetraedrisch drei Histidin-Imidazol-Einheiten und ein Wassermolekül $[\text{His}_3\text{Zn}(\text{OH}_2)]^{2+}$ koordiniert sind, ließen sich mit kristallographischen Methoden weder der Enzym-Substrat- (CO_2) -Komplex noch andere Intermediate des katalytischen Zyklus identifizieren. Daher beruhen Vorschläge zum Verlauf des Katalysezyklus, für den Zwischenstufen mit zinkgebundenen H_2O -, OH^- - und HCO_3^- -Einheiten vorgeschlagen wurden, bis jetzt nur auf kinetischen, spektroskopischen und theoretischen Studien^[3].

Modellstudien mit einfachen Zinkverbindungen waren bisher dadurch erschwert, daß niederkoordinierte Aqua- oder Hydroxozink-Komplexe kaum zu erhalten waren^[4], wobei Kimuras jüngste Arbeiten eine erwähnenswerte Ausnahme sind^[5]. Wir konnten jedoch kürzlich den ersten ein-

kernigen tetraedrischen Hydroxozink-Komplex **1** herstellen und strukturanalytisch charakterisieren, indem wir dazu den hoch substituierten Pyrazolylborato-Liganden HBL_3^- ($\text{L} = 3\text{-tert-Butyl-5-methylpyrazolyl}$) benutzten^[6]. Komplex **1** ist ein strukturelles Modell der $[\text{His}_3\text{Zn-OH}]^+$ -Spezies, die als katalytisch aktive Einheit in der Carboanhydrase angenommen wird. Das Hydroxid **1** sollte daher für Modellstudien zur Funktion des Enzyms geeignet sein. Wir beschreiben im folgenden, inwieweit sich diese Annahme bestätigte.



5a: $\text{X} = \text{Cl}$

5b: $\text{X} = \text{N}_3$

5c: $\text{X} = \text{CN}$

Lösungen von **1** in Benzol reagieren sofort mit CO_2 , wobei sich ein Gleichgewichtsgemisch aus **1** und einer Verbindung bildet, die wir für den Hydrogencarbonato-Komplex **2** halten, basierend auf ihren $\nu(\text{CO})$ -Absorptionsbanden bei 1675 und 1302 cm^{-1} im IR-Spektrum. Die CO_2 -Aufnahme ist umkehrbar, so daß sich der Hydroxo-Komplex **1** beim Entfernen der CO_2 -Atmosphäre rasch zurückbildet. Wegen dieser schnellen Rückumwandlung wurden Versuche zur Isolierung des postulierten Hydrogencarbonato-Komplexes **2** in kristalliner Form unter einer CO_2 -Atmosphäre durchgeführt. Als Produkt geringster Löslichkeit kristallisierte unter diesen Bedingungen aber der zweikernige Carbonato-Komplex **3** aus. **3** ist durch die $\nu(\text{CO})$ -Absorptionsbanden bei 1587 und 1311 cm^{-1} im IR-Spektrum, die sich deutlich von denjenigen von **2** unterscheiden, und das Signal der Carbonatbrücke bei $\delta = 164.0$ im ^{13}C -NMR-Spektrum in C_6D_6 charakterisiert. Die Identität von **3** wurde durch Kristallstrukturanalyse sichergestellt^[7]. Herstellung und Struktur von **3** sind in zweifacher Hinsicht neuartig: Es ist der erste eindeutig charakterisierte Carbonatozink-Komplex und unseres Wissens auch der erste Komplex, in dem ein Carbonat-Ion als doppelt einzähniger Brückenligand fungiert^[8,9]. Für andere Metalle ist es dagegen nicht ungewöhnlich, daß ihre Hydroxo-Komplexe mit CO_2 zu Carbonato-Komplexen reagieren^[8].

[*] Prof. G. Parkin, A. Looney
Department of Chemistry
Columbia University, New York
New York 10027 (USA)

Prof. Dr. H. Vahrenkamp, Dipl.-Chem. R. Alsasser, M. Ruf
Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Universität
Albertstraße 21, W-7800 Freiburg

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation und der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. G. P. ist Empfänger eines A. P. Sloan Research Fellowship (1991–1993) und eines Camille and Henry Dreyfus Teacher-Scholar Award (1991–1996). Wir danken S. Trofimenko, Du Pont, daß er uns die Synthese des Tris(pyrazolyl)borato-Liganden zugänglich gemacht hat.