

Brèves communications – Kurze Mitteilungen – Brevi comunicazioni – Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions expérimentées dans ces communications. – Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Vergleichende Untersuchungen über die Dekorporationseffektivität einiger neuerer Chelatbildner

Wird bei Chelatbildnern die Zahl der Elektronendonatorgruppen vermehrt, so kann dies zu einer Erhöhung der Stabilität der Chelate mit 3- und mehrwertigen Metallionen und damit auch der Dekorporationseffektivität führen. Die 6zählige Äthyldiamin-*NNN'N'*-tetraessigsäure (I) ist beispielsweise weniger wirksam als die 7zählige $\beta\beta'$ -Diaminodiäthyläther-*NNN'N'*-tetraessigsäure (II)^{1,2} und die 8- bzw. 10zählige Diäthylentriamin-*NNN'N'N'*-pentaessigsäure (III)¹⁻⁸ und Triäthylentetraamin-*NNN'N'N'N''*-hexaessigsäure (IV)^{9,10}. Daneben spielt aber auch die Art der Donorgruppen eine entscheidende Rolle, indem zum Beispiel die ebenfalls 8zählige Äthylenglykol-bis-(β -aminoäthyläther)-*NNN'N'*-tetraessigsäure (V) in ihrer Effektivität der III unterlegen ist¹. Die vorliegende Untersuchung über die Dekorporation von Radiocer durch die oben angeführten und einige neuere Polyaminopolycarboxylsäuren stellt einen Beitrag zur Frage dar, inwieweit die Moleküllkonfiguration und Substitutionen am Liganden dessen Effektivität beeinflussen. Wird in der I eine Acetatgruppe durch einen Cyclohexylring ersetzt, so erhält man die ebenfalls 6zählige *N'*-(2-Hydroxycyclohexyl)-äthyldiamin-*N'NN*-triessigsäure (VI). Der Ersatz einer Äthylengruppe in II und III durch einen Cyclohexylring ergibt die 2-(β -Aminoäthoxy)-cyclohexylamin-*NNN'N'*-tetraessigsäure (VII) bzw. *N*[(2-Dicarboxymethylamino)cyclohexyl]-äthyldiamin-*NNN'N'*-triessigsäure (VIII). Die gleiche Zahl und Art der Donorgruppen wie V zeigen die 1,2-Propylenglykol-bis-(β -aminoäthyläther)-*NNN'N'*-tetraessigsäure (IX), 2,3-Butylenglykol-bis-(β -aminoäthyläther)-*NNN'N'*-tetraessigsäure (X) und 1,4-Butylenglykol-bis-(β -aminoäthyläther)-*NNN'N'*-tetraessigsäure (XI). Die $\beta\beta'\beta''$ -Triaminotriäthylamin-*NNN'N'N''N'''*-hexaessigsäure (XII) und 1,2,3-Triaminopropan-*NNN'N'N''N'''*-hexaessigsäure (XIII) sind durch eine von IV abweichende Ligandengruppierung gekennzeichnet. Die weiterhin untersuchte 12zählige Tetraäthylpentaaamin-*NNN'N'N''N'''N''''*-heptaessigsäure (XIV) enthielt nicht näher bestimmbare Verunreinigungen an Homologen.

7-9 Wochen alte Ratten mit einem mittleren Gewicht von 155 g wurden intravenös mit je 1 μ C trügerfreiem $^{144}\text{CeCl}_3$ (pH 3) und anschliessend oder nach 3 Tagen intraperitoneal mit je 250 μM der Calcium-Natrium-Chelate der Polyaminosäuren injiziert. Der ^{144}Ce -Gehalt der Organe wurde in % der entsprechenden Kontrollwerte bei unbehandelten Tieren ausgedrückt.

Bei frühzeitiger Verabfolgung (Tab. I) zeigen die Analogen der III, IV und V gegenüber den Ausgangsstoffen keine Erhöhung der Effektivität oder sogar, wie im Falle der XI und XIII, eine eindeutige Verschlechterung, wobei sich die Effektivitätsunterschiede allgemein in stärkerem Masse im Skelett manifestieren. Die VII erwies sich im Vergleich zu II in zwei unabhängigen Versuchen als wirksamer. Besonders hervorzuheben ist, dass die VI eine erheblich stärkere Leberefektivität zeigt, als auf Grund der fehlenden Wirksamkeit im Skelett hätte erwartet

Tab. I. ^{144}Ce -Verteilung nach Verabreichung verschiedener Chelatbildner (Organgehalt in % der Kontrollwerte mit Mutungsbereich für $P = 0,05$). Die Chelatbildner wurden unmittelbar nach Injektion von ^{144}Ce i.p. verabreicht. Sektion am 4. Tag. N = Anzahl der Tiere.

| Chelat- bildner | N | Leber | Nieren | Skelett |
|--------------------|----|----------------|------------|---------------|
| I | 8 | 30 (22-40) | 36 (30-45) | 112 (97-130) |
| VI | 10 | 6,2 (5,0-7,8) | 34 (29-40) | 128 (112-145) |
| II | 12 | 20 (14-28) | 24 (16-35) | 35 (25-50) |
| VII | 13 | 3,4 (2,4-4,8) | 22 (15-32) | 28 (22-35) |
| II | 7 | 10 (6,7-16) | 30 (22-43) | 40 (21-74) |
| VII | 7 | 5,1 (3,3-8,0) | 33 (23-46) | 29 (16-53) |
| III | 12 | 1,2 (0,84-1,7) | 19 (13-28) | 8,2 (6,4-11) |
| VIII | 12 | 1,3 (0,93-1,9) | 20 (14-29) | 14 (11-17) |
| IV | 11 | 2,4 (1,9-3,0) | 15 (11-21) | 6,0 (4,6-8,0) |
| XII | 12 | 21 (16-27) | 25 (18-34) | 27 (20-36) |
| XIII | 10 | 27 (22-33) | 28 (21-37) | 101 (77-132) |
| V | 10 | 16 (11-23) | 23 (16-34) | 62 (52-71) |
| IX | 10 | 18 (9,2-19) | 29 (20-41) | 68 (58-80) |
| X | 10 | 12 (8,1-18) | 35 (24-51) | 83 (71-98) |
| XI | 10 | 55 (38-79) | 51 (35-74) | 115 (98-136) |
| XIV | 8 | 4,2 (3,6-4,8) | 22 (17-29) | 23 (20-25) |

Tab. II. ^{144}Ce -Verteilung nach Verabreichung verschiedener Chelatbildner (Organgehalt in % der Kontrollwerte mit Mutungsbereich für $P = 0,05$). Die Chelatbildner wurden am 3. Tag nach Injektion von ^{144}Ce i.p. verabreicht. Sektion am 7. Tag. N = Anzahl der Tiere.

| Chelat- bildner | N | Leber | Nieren | Skelett |
|--------------------|----|--------------|--------------|--------------|
| VI | 10 | 67 (59-76) | 93 (77-112) | 101 (88-115) |
| II | 14 | 103 (88-121) | 95 (71-128) | 83 (73-94) |
| VII | 14 | 95 (81-112) | 96 (71-129) | 88 (77-99) |
| III | 13 | 28 (23-33) | 86 (63-117) | 72 (62-82) |
| VIII | 13 | 65 (55-78) | 77 (56-105) | 75 (66-86) |
| IV | 12 | 55 (48-63) | 86 (68-109) | 75 (67-84) |
| XII | 13 | 100 (87-115) | 119 (93-151) | 108 (96-129) |
| XIII | 13 | 86 (81-96) | 115 (91-146) | 92 (83-104) |
| V | 14 | 79 (68-99) | 84 (61-115) | 95 (81-110) |
| IX | 14 | 89 (71-112) | 87 (63-117) | 97 (84-113) |
| X | 14 | 74 (59-93) | 93 (68-127) | 99 (85-115) |
| XI | 14 | 106 (85-132) | 104 (76-142) | 99 (85-115) |

¹ A. CATSCH und D. KH. LÊ, Strahlenther. 104, 609 (1957).

² J. F. FRIED, E. H. GRAUL, J. SCHUBERT und W. M. WESTFALL, Atompraxis 5, 1 (1959).

³ V. H. SMITH, Nature 181, 1792 (1958).

⁴ A. CATSCH und H. MELCHINGER, Strahlenther. 107, 437 (1958).

⁵ H. FOREMAN, in *Metal-Binding in Medicine* (Philadelphia und Montreal 1960), p. 160.

⁶ J. F. FRIED, A. LINDENBAUM und J. SCHUBERT, Fed. Proc. 18, 229 (1959).

⁷ A. CATSCH, Klin. Wschr. 1959, 657.

⁸ F. D. SOWBY und D. M. TAYLOR, Nature 187, 612 (1960).

⁹ A. CATSCH und D. SCHINDEWOLF-JORDAN, Nature, im Druck.

¹⁰ A. CATSCH und G. P. TOCCINI-VALENTINI, Strahlenther., im Druck.

werden können. Die Ursache dürfte darin zu suchen sein, dass die VI teilweise als Lakton vorliegt; veresterte Chelatbildner bzw. solche mit Laktongruppen zeigen jedoch auf Grund ihrer Anreicherung im intracellulären Raum eine besonders stark ausgeprägte Lebereffektivität¹¹. Der Vergleich von XIV und III zeigt, dass der Vermehrung der Donorgruppen durchaus nicht immer eine Effektivitätsverhöhung zu entsprechen braucht; die Bildung weniger stabiler bimetallischer Chelate dürfte allerdings im Fall der XIV nicht mehr zu vernachlässigen sein. Bei später Verabfolgung (Tab. II) zeigen alle Chelatbildner einen ausgeprägten Effektivitätsverlust. Auffallend ist jedoch, dass die V und ihre Analogen IX und X in diesem Falle eine stärkere Reduktion des ¹⁴⁴Ce-Gehalts der Leber bewirken als die bei frühzeitiger Verabreichung wirksameren II und VII. Da im Moment weder Chelatstabilitätskonstanten noch Daten über das Verhalten der in Frage stehenden Liganden im Stoffwechsel zur Verfügung stehen, kann auch noch keine plausible Erklärung für diese Diskrepanz vorgeschlagen werden.

Die an Radiocer erhobenen Befunde können natürlich, wie wir bereits früher betonten⁴, nicht ohne weiteres auf andere Elemente übertragen werden. Besonders interessant dürfte es sein, die Effektivität der hier geprüften

Substanzen, vor allem der VII, für Plutonium zu untersuchen, und zwar aus folgendem Grund: II und III zeigen bei Plutonium im Gegensatz zu Radiocer keine Effektivitätsunterschiede². Würde die für Radiocer im Vergleich zu II höhere Wirksamkeit der VII auch für Plutonium ihre Gültigkeit behalten, so könnte dies einen gewissen Fortschritt für die Therapie der Plutoniuminkorporation darstellen¹².

Summary. The influence of several new polyaminopolycarboxylic acids on the distribution of carrierfree radio-^{cerium} in the organs of the rat was studied. Some theoretical and practical implications of the experimental findings are discussed.

A. CATSCH und D. SCHINDEWOLF-JORDAN

Institut für Strahlenbiologie am Kernforschungszentrum Karlsruhe (Deutschland), 4. Januar 1961.

¹¹ A. CATSCH, Int. J. appl. Radiat. Isotop., im Druck.

¹² Für die Überlassung der Substanzen danken wir der J. R. Geigy A.G., Basel.

Die Totalsynthese des Ergotamins¹

Ergotamin wurde 1918 von A. STOLL entdeckt und als erstes einheitliches Mutterkornalkaloid in reinem Zustand dargestellt und beschrieben². Später konnte auf Grund von Abbaureaktionen für diesen Naturstoff die Strukturformel I abgeleitet werden^{3,4}. Diese setzt sich aus dem Lysergsäure-Rest und dem Peptidteil zusammen. Die Lysergsäure konnte 1954 totalsynthetisch hergestellt werden⁵. Der Peptidteil stellt, gemäss Arbeiten, welche in unseren Laboratorien ausgeführt worden sind⁴, ein cyclisches Tripeptid dar, das als besondere Strukturlemente eine säureamid- und esterartig substituierte Orthocarbonsäure- und eine sehr labile α -Hydroxy- α -amino-Gruppierung aufweist. Diese Cyclol-Struktur gab indessen immer wieder Anlass zu weiteren Untersuchungen und Diskussionen⁶. Nachstehend berichten wir nun über die Totalsynthese des Ergotamins, wodurch dessen Strukturformel I bestätigt wird.

L-Phenylalanyl-*L*-prolin-lactam (III; Smp. 133°; $[\alpha]_D^{20} = -83^\circ$ (c = 0,2 in Wasser))⁷ wurde mit *d,l*-Methylbenzyloxy-malonsäurehalbester-chlorid (II; $K_{p,0,03} = 138-141^\circ$; $n_D^{20} = 1,5150$; $C_{13}H_{15}O_4Cl$, ber. C 57,7%, H 5,7%, O 23,6%, Cl 13,1%; gef. C 57,4%, H 5,4%, O 23,7%, Cl 13,8%)⁸ acyliert. Man erhielt zwei diastereoisomere Acylierungsprodukte, die nach hydrogenolytischer Spaltung der Benzyloxy-Gruppe spontan zu den Verbindungen der Formel IVa ($R = -COOC_2H_5$; Smp. 135-136°; $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ (c = 0,2 in Pyridin); $C_{20}H_{24}O_6N_2$: ber. C 61,8%, H 6,2%, O 24,7%, N 7,2%; gef. C 61,9%, H 6,3%, O 24,9%, N 7,2%) bzw. IVb ($R = -COOC_2H_5$; Smp. 202-204°; $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ (c = 1,0 in Pyridin); $C_{20}H_{24}O_6N_2$: ber. C 61,8%, H 6,2%, O 24,7%, N 7,2%; gef. C 62,1%, H 6,3%, O 24,5%, N 7,2%) cyclisierten und sich durch fraktionierte Kristallisation trennen liessen. Die Cyclol-Struktur in IVa/b liess sich aus dem Vorliegen einer sauren Hydroxyl-Gruppe und aus anderen physikalischen und chemischen Befunden eindeutig ableiten.

Durch Verseifung der Äthylester-Gruppierung der Verbindung IVa wurde die Säure V ($R = -COOH$; Smp. 120-122°; $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$ (c = 0,2 in Pyridin); $C_{18}H_{20}O_6N_2$: ber. C 60,0%, H 5,6%, O 26,6%, N 7,8%; gef. C 60,0%,

H 5,9%, O 27,3%, N 7,6%) erhalten, deren Natriumsalz mit Oxalylchlorid umgesetzt das entsprechende Säurechlorid VI ($R = -COCl$; Smp. 125-126°; $C_{18}H_{18}O_5N_2Cl$: ber. C 57,1%, H 5,0%, Cl 9,4%; gef. C 57,4%, H 5,3%, Cl 8,6%) lieferte. Dieses wurde mit Natriumazid ins Säureazid VII ($R = -CON_3$; Smp. ca. 100° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin); $C_{18}H_{18}O_5N_5$: ber. C 56,1%, H 5,0%, O 20,8%, N 18,2%; gef. C 56,9%, H 5,2%, O 21,8%, N 16,8%) übergeführt. Durch Curtisschen Abbau in Benzylalkohol konnte die Carbobenzoxyamino-Verbindung VIII ($R = -NHCOOCH_2C_6H_5$; Smp. 172-173°; $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin); $C_{25}H_{27}O_6N_3$: ber. C 64,5%, H 5,8%, O 20,6%, N 9,0%; gef. C 64,7%, H 5,9%, O 20,5%, N 9,0%) erhalten werden. Der Peptidteil des Ergotamins wurde nun aus der Verbindung VIII durch katalytische Hydrierung in salzsaurer, methanolischer Lösung, mit Palladium als Katalysator, als Hydrochlorid erhalten (IX; $R = -NH_2 \cdot HCl$; Smp. 180-183°; $C_{17}H_{22}O_4N_3Cl$: ber. C 55,5%, H 6,0%, O 17,4%, N 11,4%, Cl 9,7%; gef. C 55,5%, H 6,0%, O 18,1%, N 11,2%, Cl 9,6%). Die Verknüpfung von IX mit Lysergsäurechlorid-hydrochlorid⁹, durchgeführt in Chloroform mit Tributylamin, lieferte synthetisches Ergotamin, das sich mit dem natürlichen Mutterkornalkaloid im optischen

¹ 50. Mitteilung über Mutterkornalkaloide. 49. Mitt. s. Exper. 17, 108 (1961).

² Schweiz. Pat. Nr. 79879 (1918); vgl. A. STOLL, Helv. chim. Acta 28, 1283 (1945).

³ S. SMITH und G. M. TIMMIS, J. chem. Soc. 1932, 1543; W. A. JACOBS und L. C. CRAIG, Science 81, 256 (1935); J. org. Chem. 1, 245 (1937).

⁴ A. STOLL, A. HOFMANN und Th. PETRZILKA, Helv. chim. Acta 34, 1544 (1951).

⁵ E. C. KORNFIELD et al., J. Amer. chem. Soc. 76, 5256 (1954).

⁶ C. A. GROB u. W. MEIER, Helv. chim. Acta 39, 776 (1956); W. K. ANTONOV, G. A. RAVDEL und M. M. CHEMIAKINE, Chimia 14, 374 (1960).

⁷ R. E. NEUMAN und E. L. SMITH, J. biol. Chem. 193, 108 (1951).

⁸ Hergestellt durch Umsetzen von Brom-methyl-malonsäure-diäthylester mit Natriumbenzylat, Verseifung zum Halbester und Reaktion mit Thionylchlorid.

⁹ Schweiz. Patentanmeldung Nr. 11132.