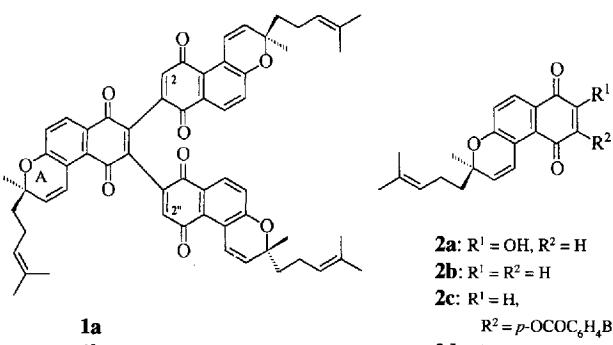


Conocurvon – Prototyp einer neuen Wirkstoffklasse mit Anti-HIV-Aktivität?

Hartmut Laatsch *

Mitarbeitern des National Cancer Institute war bei ihrer Suche nach pflanzlichen Wirkstoffen kürzlich ein bemerkenswerter Erfolg beschieden: Bei einem systematischen Screening fielen Extrakte eines in Australien endemischen Strauchs in verschiedenen zellulären in-vitro-Tests durch außerordentlich hohe und vor allem selektive Anti-HIV-Aktivität auf. Verantwortlich für die Wirkung war das in aufwendigen Trennverfahren gewonnene Naphthochinon Conocurvon **1a**, das in einer Ausbeute von 22 mg pro kg Pflanzenmaterial (*Conospermum sp.*, Proteaceae) isoliert wurde^[1].

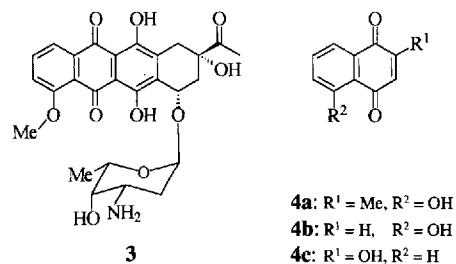
Wie in Fluoreszenz-Tests mit BCECF (2',7'-Bis(2-carboxyethyl)-4(5)-carboxyfluorescein), im XTT-Tetrazolium-Test und mit dem intercalierenden Farbstoff DAPI (4',6-Diamidino-2-phenylindoldihydrochlorid) gezeigt wurde, verhindert Conocurvon **1a** bei HIV-1-infizierten menschlichen Lymphoblastoid-Zellen (CEM-SS) ab einer Konzentration von $EC_{50} \leq 0.02 \mu\text{m}$ deren Absterben vollständig. Die Bestimmungen der viralen reversen Transkriptase, des viralen P24-Antigens und der Syncytium-bildenden Einheiten (SFU) beweisen, daß parallel dazu die Virus-Replikation zum Stillstand kommt. Da Conocurvon **1a** erst ab einer Konzentration von $\geq 50 \mu\text{m}$ cytotoxisch und wachstumshemmend wirkt, hat der therapeutische Index den für Virostatica ganz außergewöhnlich hohen Wert von 2500. Ob dieser Wert nur für HIV-1 Viren oder auch für andere Viren gilt, wurde nicht mitgeteilt.



Conocurvon **1a** ist ein Desoxy-Trimer des schon länger bekannten Teretifolian **2a**, das erstmals aus *Conospermum terephilum* isoliert wurde. Obwohl das FAB-Massenspektrum (FAB = fast atomic bombardement) des trimeren Chinons ein der Bruttoformel C₆₀H₅₆O₁₁ entsprechendes Molekül-Ion ergab, ließ sich die Struktur von **1a** letztlich erst durch die Synthese absichern. Der Grund lag in der Bildung von Atropisomerie-Gleichgewichten, die je nach Lösungsmittel und Temperatur zu sich verändernden und mehr oder weniger komplexen ¹H-NMR-Spektren führten, was zunächst auf Gemische hindeute-

te. Die weitgehende Übereinstimmung, auch der chiroptischen Parameter, von Syntheseprodukt und Naturstoff bestätigte jedoch die Struktur und damit auch die bei anderen chinoid-verknüpften Chinon-Oligomeren gefundene niedrige Rotationsbarriere um die Chinon-Chinon-Achsen.

Chinone nehmen unter den Naturstoffen eine herausragende Stellung ein: Sie gehören zu den am längsten bekannten Stoffklassen, haben als Farbstoffe Bedeutung erlangt und zeigen darüber hinaus vielfältige biologische Wirkungen: Zahlreiche Chinone sind antibiotisch aktiv, cytotoxisch wie Daunomycin **3** oder auch (schwach) antiviral wirksam. Selbst einfache Verbindungen wie Plumbagin **4a** erwiesen sich als hochaktive und selektive Enzyminhibitoren; bei anderen Chinonen resultiert die Aktivität aus der Wechselwirkung mit physiologischen Redoxsystemen oder – zumindest bei unsubstituierten chinoiden Doppelbindungen – aus der Reaktion mit Nucleophilen^[2].



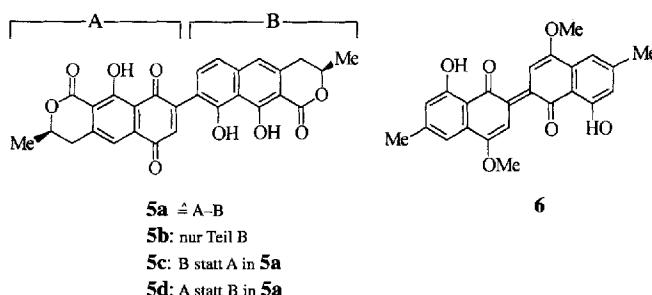
Am Beispiel von Conocurvon **1a** wurde nun erneut an einem oligomeren Chinon eine Wirkqualität gefunden, die dem Monomer **2a** gänzlich fehlt. Es muß sich demnach um eine durch die Oligomerisierung neu erlangte Eigenschaft handeln, was das Interesse an Oligonaphthochinon-Synthesen wiederbeleben dürfte und einen kurzen Abriß des derzeitigen Kenntnisstands über diese Substanzklasse rechtfertigt.

Von wenigen Ausnahmen (zu denen auch **1a** gehört) abgesehen, setzen sich die mehr als 70 natürlich vorkommenden dimeren, trimeren, cyclo-trimeren und höheren Oligomere aus identischen, vom Juglon **4b** (5-Hydroxynaphthochinon) abgeleiteten Einheiten zusammen, die auf unterschiedliche Weise symmetrisch oder unsymmetrisch in bezug auf das C-C-Gerüst miteinander verknüpft sind. Mit Ausnahme von Crisamicin A haben alle diese Verbindungen ein Sauerstoffatom in *ortho*-Position zur Verknüpfungsstelle.

Die Ursache für diese Mannigfaltigkeit ist im Bildungsmechanismus der dimeren Chinone zu suchen, der sich als Phenoloxidation verstehen läßt. Ausgehend von substituierten Naphthalen, etwa **5b**, führt die Synthese je nach Edukt und Enzymmuster des Organismus außer zum monomeren Chinon über Binaphthole (z. B. Vioxanthin **5c**) zu dimeren (Xanthomegnin **5d**) oder oligomeren Chinonen oder auch polymerem schwarzem Allomelanin, dem z. B. das Ebenholz seine Farbe verdankt. Belegt wird dies dadurch, daß – oft im gleichen Organismus – Dimere mit niedrigerer Oxidationsstufe gefunden werden, die

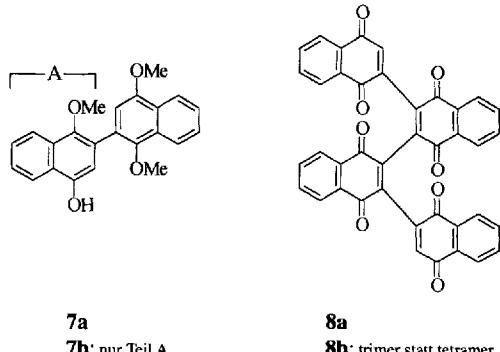
[*] Prof. Dr. H. Laatsch
 Institut für Organische Chemie
 Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen
 Telefax: Int. + 551/39-9660

formal Zwischenstufen der Dichinon-Biosynthese sind; Beispiele sind das Monochinon Viomellein **5a** und Binaphthylidenedione (Diosindigo A, **6**).



In der Natur wird die oxidative Dimerisierung von Phenolen durch Enzyme gesteuert, wie die axiale Chiralität des 6,8'-verknüpften Juglonderivats Isodospyrin beweist. In der Synthese ergibt die Phenoloxidation nur dann hohe Ausbeuten, wenn die enzymatische Reaktionskontrolle durch eine Substituentenkontrolle ersetzt wird, d. h. wenn alle Positionen hoher Spindichte im Radikal – also *ortho*- und *para*-Positionen – bis auf eine blockiert werden.

Der synthetische Nutzen dieses Prinzips ist durch zahlreiche Beispiele – selbst unter biomimetischen Bedingungen – gut dokumentiert^[3]. Auf diesem Wege haben wir außer den Dimeren in einer ganz entsprechenden Synthesesequenz durch Co-Oxidation aus **7a** und **7b** auch die dem Conocurvon **1a** nahestehenden Chinone **8a** und **8b** erhalten^[4], deren antivirale Eigenschaften bisher nicht untersucht wurden.

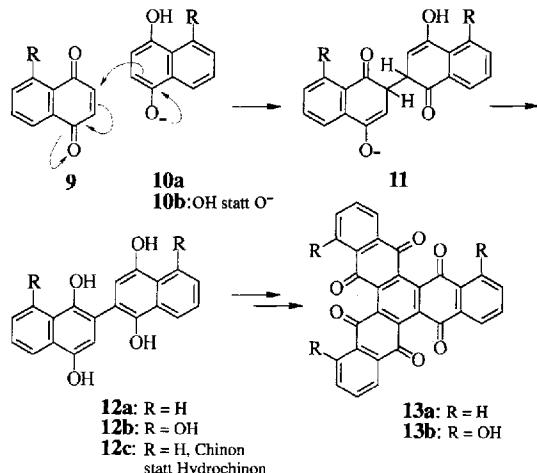


Anders als bei Phenolen gelingt die direkte oxidative Dimerisierung von Chinonen nur unter drastischen Bedingungen und erfordert eine Hydroxy- oder Aminogruppe an der chinoiden Doppelbindung wie in Lawson **4c**, dem Farbstoff der arabischen Henna. Seit den Arbeiten von Pummerer (1937) ist jedoch bekannt, daß monomere 1,4-Chinone unter sauren oder basischen Bedingungen viel leichter oligomerisiert werden können^[5]. In Pyridin/Ethanol oder beim Erwärmen mit Eisessig haben wir Naphthochinon, 1,4-Anthrachinon und zahlreiche ihrer Derivate – nicht jedoch Benzochinone – glatt in Dimere und *cyclo*-Trimere überführen können: Aus Juglon **4b** und einigen seiner Derivate entstehen auf diesem Wege hoch regioselektiv ausschließlich symmetrisch 3,3'-verknüpfte Dimere, von de-

nen einige bereits als Naturprodukte bekannt waren^[6]. Erst kürzlich wurde entdeckt, daß sich auch *o*-Chinone nach diesem Prinzip dimerisieren lassen^[7].

Nach Brockmann handelt es sich hierbei um einen autokatalytischen Prozeß, bei dem das in Spuren immer vorhandene Hydrochinon sich im Zuge einer Michael-Addition an im Überschuß vorliegendes Chinon unter Bildung eines Biaryltetrols **12** anlagert^[8], das auch bei der Phenoloxidation als Zwischenprodukt auftritt. Durch dessen Dehydrierung mit monomeren Chinon zum Biarylchinon entsteht weiteres Hydrochinon, bis schließlich nach **3** → **9** → **12c** + **10b** das gesamte monomere Chinon umgesetzt ist. Mit Naphthochinon werden unter Luftauschluß Umsätze bis 90 % erreicht; bei Zutritt von Luftsauerstoff oder mit Nitrobenzol als Lösungsmittel läßt sich die Ausbeute an Dimerem durch Reoxidation des Hydrochinons nochmals steigern.

Unter geeigneten Reaktionsbedingungen können sich die primär gebildeten Dimere weiter zu Trimeren vom Typ **8b** umsetzen, die sich bisher jedoch in keinem Fall isolieren ließen, sondern stets zu den trimeren cyclischen Chinonen **13a** abreakgieren. In der Tat geht auch durch Phenoloxidation erhaltenes **8b** unter schwach basischen Bedingungen rasch in **13a** über. Die Stabilität von Conocurvon **1a** resultiert daher aus den Hydroxygruppen an den Monomerpositionen 2, die diese Cyclisierung verhindern. Die Cyclisierung auf dem Weg über ein spiegelsymmetrisches Dimer vom Typ **12b** erklärt, warum keines der bisher bekannten hydroxylierten *cyclo*-Trimere (z. B. *cyclo*-Trijuglon **13b**) C_3 -Symmetrie in bezug auf die *peri*-Hydroxygruppen aufweist.



Die Synthese von Conocurvon **1a** nutzt ebenfalls das bewährte Prinzip der Phenol/Chinon-Addition, auch wenn die gleichartig verlaufenden, erst später entdeckten Umsetzungen von Chinonen mit 4-Hydroxy-2*H*-1-benzopyran-2-onen Pate gestanden haben: Kurzes Erwärmen von zwei Äquivalenten Teretifolion **2a** mit Naphthochinon in Eisessig ergab erwartungsgemäß **1b** in einer Ausbeute von 9 %. Zur Synthese von Conocurvon **1a** wurde entsprechend der Synthese von 2,2'-Binaphthylidichinon **12c** das 2-Desoxyteretifolion **2b** mit zwei Äquivalenten **2a** in Pyridin erwärmt. Syntheseprodukt und Naturstoff stimmten in ihren spektroskopischen und pharmakologischen Eigenschaften überein.

Die eigentliche Schwierigkeit der Synthese von **1a** lag in der Desoxygenierung von **2a** zu **2b**, die schließlich durch Umsetzung des *p*-Brombenzoates **2c** mit Thiophenol zu **2d** und dessen katalytischer Reduktion an Raney-Nickel gelang.

Über den Wirkort von **1a** in der Zelle oder Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Derivaten von **1a** (wie z. B. **1b**) ist bisher nichts bekannt; Vermutungen sind daher sehr spekulativ. Es erscheint jedoch denkbar, daß sich bei **1a** eine helicale Konformation bilden kann, die sich in die Furche des Virus-RNA-Strangs einwindet. Ähnliche Konformationen sind auch bei **8a** und besonders bei **8b** und höheren Oligomeren zu erwarten. Wie wir zeigen konnten, entstehen durch deren partielle Reduktion dunkelblaue intramolekulare Chinhydrone, die auch in Lösung stabil sind und sich nach dem Molekülmödell in einer helicalen Konformation stabilisieren können. Bei **1a** sollte man zusätzlich

die Wechselwirkungen der chinoiden Hydroxygruppen mit Peptiden erwarten, wie sie an den Haar- und Hautfärbungen durch Henna (**4c**) beteiligt sind. Man darf gespannt sein, ob sich diese Vorstellungen bestätigen werden.

- [1] L. A. Decosterd, I. C. Parsons, K. R. Gustafson, J. H. Cardellina II, J. B. McMahon, G. M. Cragg, Y. Murata, L. K. Pannell, J. R. Steiner, J. Clardy, M. R. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6673–6679.
- [2] R. H. Thomson, *Naturally Occurring Quinones*, Vol. 2, Academic Press, London, 1971; *Naturally Occurring Quinones*, Vol. 3, Chapman and Hall, London, 1987.
- [3] H. Laatsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 297–304, und vorangegangene Arbeiten der Reihe.
- [4] H. Laatsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 433–440.
- [5] E. Rosenhauer, F. Braun, R. Pummerer, G. Riegelbauer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1937**, *70*, 2281–2295.
- [6] H. Brockmann, H. Laatsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 433–447.
- [7] K. Krohn, K. Khanbabaei, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 905–909.
- [8] H. Brockmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 1–7.

ABONNIEREN STATT FOTOKOPIEREN

Zeitschriften-Beiträge sind mit Sachverstand und Sorgfalt aus dem großen Berg von Informationen ausgewählt, geschrieben, zusammengestellt...

...ergeben zielgerechte Informationen: Erfahrungen, die man kaufen kann.

Denn uns liegt daran, daß Sie als Leser mit erweitertem Wissen und vermehrten Einsichten gut gerüstet sind.

Dies ist in Gefahr, wenn Zeitschriftenaufsätze kopiert werden!

Deutsche Fachpresse, Frankfurt am Main, Bonn

Fotokopien werden nicht abonniert...

...und das bedeutet langfristig, daß Fachzeitschriften und wissenschaftlichen Zeitschriften die wirtschaftliche Basis entzogen wird.

...und außerdem: Sie als Leser sollen immer ein komplettes Heft in die Hand bekommen, damit Ihr Wissen nicht einseitig wird...

...und damit IHRE ZEITSCHRIFT auch künftig für Sie da ist.