

Isolierung instabiler Benzochinonanaloga durch Koordination an ein $[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Ir}]$ -Fragment und tumorhemmende Aktivität der resultierenden Komplexe**

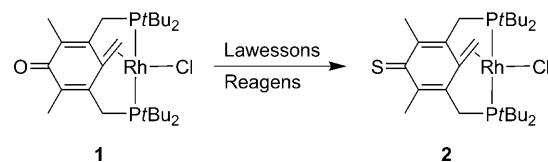
Christian G. Hartinger*

Bioanorganische Chemie · Chinone · Reaktive Zwischenstufen · Sandwichkomplexe · Tumortherapie

Chinonoide spielen eine wichtige Rolle in der Biologie und in industriellen Prozessen, als Synthons in der organischen Synthese und als Bausteine von Hormonen, Pigmenten und Antibiotika, und viele verschiedene Derivate sind bekannt.^[1,2] In biologischen Systemen üben sie ihre Funktion hauptsächlich beim Elektronentransport in der Atmungskette und bei der Photosynthese aus, außerdem erwiesen sie sich als vielversprechend für die Krebstherapie und als Teilstrukturen von Antibiotika.^[1]

Chinonoide mit schweren Elementen sind instabil, und infolgedessen wurde nur eine geringe Zahl solcher Verbindungen publiziert.^[2,3] Einige Beispiele sind bekannt, in denen Chinonoide und Chinonmethide durch Koordination an ein Metallzentrum stabilisiert werden konnten. Die Koordinationschemie von Chinonoiden mit Metallen ist von unterschiedlichen Koordinationsmodi geprägt, die sowohl die Bildung von η^2 - oder η^4 -Bindungen mit dem π -System des aromatischen Rings als auch die Bildung von σ -Bindungen direkt mit dem aromatischen Ring umfassen.^[2] Zum Beispiel haben Vigalok and Milstein das metallstabilisierte Thiochinonmethid **2** synthetisiert (Schema 1; durch die Umsetzung von **1** mit Lawessons Reagens), um die Thiochinonmethid-Einheit zu stabilisieren, die unkoordiniert schnell oligomerisiert.^[2,4]

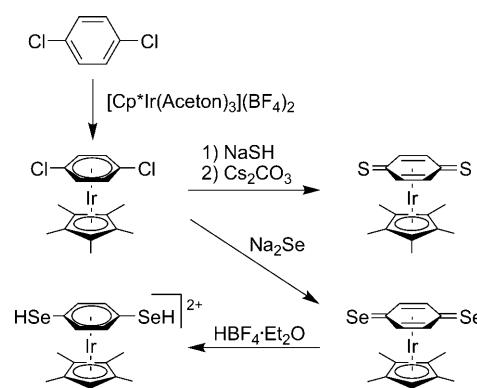
Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass eine η^4 -Koordination des schwer isolierbaren Moleküls 1,4-Dithiobenzochinon an ein $[\text{Cp}^*\text{Ir}]$ -Fragment ($\text{Cp}^* = \eta^5\text{-Pentamethylcyclopentadienyl}$) stabilisierend wirkt. Versuche zur Synthese von 1,4-Dithiobenzochinon reichen bis zum Beginn des letzten Jahrhunderts zurück, allerdings wurde damals gefunden, dass die Oxidation von 1,4-Dimercaptobenzol in polymeren



Schema 1. Umwandlung des metallstabilisierten Chinonmethids **1** in die analoge Thioverbindung **2** zur Stabilisierung eines Thiochinonmethids.^[2,4]

Spezies resultiert, anstatt das gewünschte Produkt zu liefern.^[5] Viel später gelang es, die Verbindung spektroskopisch bei 10 K in einer Argonmatrix zu charakterisieren.^[6] Durch die Anwendung einer Templatmethode ausgehend von $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\eta^6\text{-1,4-Dichlorbenzol})]$ und Umsetzung mit $\text{NaSH}/\text{Cs}_2\text{CO}_3$ wurde 1,4-Dithiobenzochinon schließlich koordiniert an ein $[\text{Cp}^*\text{Ir}]$ -Fragment erhalten (Schema 2).^[7]

Berücksichtigt man die Instabilität von Chinonoiden mit schweren Elementen, ist es bemerkenswert, dass es Amouri und Mitarbeitern kürzlich gelang, ein anderes exotisches Molekül aus der Serie, nämlich 1,4-Diselenobenzochinon, zu isolieren.^[8] Diese Verbindung ist eine der wenigen bekannten Selenoketone, die im Allgemeinen instabil sind.^[9] Wie schon



Schema 2. Synthese von 1,4-Dithio- und 1,4-Diselenobenzochinon. Die Umsetzung von 1,4-Diselenobenzochinon mit $\text{HBF}_4\text{-Et}_2\text{O}$ ermöglicht die Isolierung von $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\eta^6\text{-1,4-Diselenohydrochinon})]^{2+}$.^[7,8]

[*] Dr. C. G. Hartinger

Institut für Anorganische Chemie, Universität Wien
Währinger Straße 42, 1090 Wien (Österreich)
Fax: (+43) 1-4277-9526
E-Mail: christian.hartinger@univie.ac.at

[**] Unsere Arbeiten zur biometallorganischen Chemie werden unterstützt von der Universität Wien, der Johanna-Mahlke-geba. Obermann-Stiftung, der HJS-Stadt Wien, der FFG (811591), dem FTERat (IS526001), der HEC Pakistan, dem ÖAD, COST D39 und CM0902 sowie dem FWF.

bei der Synthese von 1,4-Dithiobenzochinon wurde wieder ein [Cp*Ir]-Fragment als Templat verwendet, um 1,4-Dichlorbenzol mit Na₂Se in 1,4-Diselenobenzochinon und in einem nächsten Schritt durch Umsetzung mit HBF₄·Et₂O zu 1,4-Diselenohydrochinon umzuwandeln (Schema 2).^[8]

Chinonoide sind nicht nur wegen ihrer Koordinationschemie und ihrer Stabilitätsprobleme von Interesse, sondern auch bezüglich ihrer Rolle in biologischen Systemen und im Speziellen wegen ihres Potenzials für die Wirkstoffentwicklung. Menadion (2-Methyl-1,4-naphthochinon) zeigt Aktivität gegen verschiedene Tumorarten *in vitro* und *in vivo*.^[10,11] Der Wirkmechanismus von Menadion scheint über eine Aktivierung durch Cytochrom-P-450-Reduktase zu verlaufen und in einem Ein-Elektronen-Prozess ein Semichinonradikal zu ergeben, das wiederum Sauerstoff zum Superoxidanion reduzieren kann,^[12] was oxidativen Stress, Verringerung des Glutathion-Niveaus, DNA-Einzelstrangbrüche und schließlich Apoptose verursacht.^[11]

Metallorganische Verbindungen haben in den letzten Jahren Interesse als mögliche Tumortherapeutika geweckt.^[13,14] Wegen der bemerkenswerten Stabilität von [Cp*M(η⁴-Chinonoid)]-basierten metallorganischen Verbindungen (M = Rh, Ir) wurde ihr Potenzial als antineoplastische Wirkstoffe in In-vitro-Experimenten gegen humane Ovarialkarzinomzellen untersucht.^[8] Zur Ermittlung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen wurde die tumorhemmende Aktivität dieser Komplexe mit derjenigen von analogen, *ortho*- und *para*-Benzochinon-Liganden enthaltenden [Cp*Rh]- und [Cp*Ir]-Komplexen sowie mit jener von *ortho*- und *para*-Dithiobenzochinon-Liganden enthaltenden [Cp*Ir]-Komplexen verglichen.^[8,15]

Weder die Rhodiumderivate noch die Iridiumspezies mit 1,2-Benzochinon-Liganden sind im verwendeten Tumormodell aktiv. Die *ortho*-Dithiobenzochinon-, *para*-Dithiobenzochinon- und *para*-Benzochinon-Iridium-Komplexe zeigen dagegen moderate tumorhemmende Aktivität, während sich [Cp*Ir(η⁶-1,4-Diselenobenzochinon)] durch eine ähnliche Aktivität wie Cisplatin (der „Goldstandard“ für metallbasierte Chemotherapeutika) auszeichnet. Es konnte allerdings kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen *ortho*- und *para*-Substitution und tumorhemmender Aktivität für die Serie gefunden werden. Schon früher war tumorhemmende Aktivität für metallorganische Iridium- und Rhodiumkomplexe beobachtet worden, die aber wahrscheinlich über einen anderen Mechanismus wirken, der oft mit DNA (und deren Synthese) in Zusammenhang gebracht wurde.^[8,16,17] Bisher ist der Wirkmechanismus der Benzochinonverbindungen noch unbekannt (Gleiches gilt übrigens für viele Chemotherapeutika), man könnte aber über einen Mechanismus wie den für Menadion diskutierten spekulieren. Weitere Untersuchungen sind auch notwendig, um das Schicksal der Metallkomplexe in

biologischen Medien zu bestimmen, wobei insbesondere mögliche Reaktionen nach der Verabreichung in lebenden Systemen von Interesse sind, da solche Reaktionen wichtige Informationen für die weitere (und schlussendlich die klinische) Entwicklung der Substanzklasse liefern.^[18]

Zusammenfassend wurde durch die Synthese von 1,4-Diselenobenzochinon auf einem [Cp*Ir]-Templat eine lange nicht greifbare Verbindung hergestellt, deren vielversprechende tumorhemmende Aktivität die Basis für weitere Entwicklungen bieten könnte. Wenn es nun noch gelingt, Schlüsselschritte des Wirkmechanismus, möglichst inklusive der molekularen Zielstrukturen, zu bestimmen, könnte diese Arbeit der Ausgangspunkt für eine neue Klasse von Chemotherapeutika sein.

Eingegangen am 11. Juni 2010
Online veröffentlicht am 27. August 2010

- [1] *The Chemistry of the Quinonoid Compounds, Vol. 2, Pts. 1 and 2* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, New York, **1988**, S. 1711.
- [2] A. Vigalok, D. Milstein, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 798–807.
- [3] S. Sasaki, F. Murakami, M. Yoshifuji, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 351–354; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 340–343.
- [4] A. Vigalok, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7873–7874.
- [5] T. Zincke, W. Frohneberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 2721–2736.
- [6] H. Bock, S. Mohmand, T. Hirabayashi, G. Maier, H. P. Reisenauer, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 273–281.
- [7] J. Moussa, D. A. Lev, K. Boubekeur, M. N. Rager, H. Amouri, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3938–3942; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3854–3858.
- [8] H. Amouri, J. Moussa, A. K. Renfrew, P. J. Dyson, M. N. Rager, L.-M. Chamoreau, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7696–7699; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7530–7533.
- [9] G. M. Li, R. A. Zingaro, M. Segi, J. H. Reibenspies, T. Nakajima, *Organometallics* **1997**, *16*, 756–762.
- [10] J. M. Jamison, J. Gilloteaux, H. S. Taper, J. L. Summers, *J. Nutr.* **2001**, *131*, 158S–160S.
- [11] M. Rooseboom, J. N. M. Commandeur, N. P. E. Vermeulen, *Pharmacol. Rev.* **2004**, *56*, 53–102.
- [12] E. Misaka, K. Nakanishi, *J. Biochem.* **1965**, *58*, 1–6.
- [13] *Bioorganometallics* (Hrsg.: G. Jaouen), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, S. 444.
- [14] C. G. Hartinger, P. J. Dyson, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 391–401.
- [15] J. Moussa, M. N. Rager, K. Boubekeur, H. Amouri, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2648–2653.
- [16] N. Katsaros, A. Anagnostopoulou, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2002**, *42*, 297–308.
- [17] M. Ali Nazif, J.-A. Bangert, I. Ott, R. Gust, R. Stoll, W. S. Sheldrick, *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 1405–1414.
- [18] A. R. Timerbaev, C. G. Hartinger, S. S. Alekseenko, B. K. Keppeler, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2224–2248.