

ein im Vergleich zum Wildtyp verringertes Verhältnis von NAD^+/NADH aufweisen und daß die Überexpression von NAD^+ -bindenden Proteinen zu einer erhöhten Isoniazid-Resistenz führen kann, neu interpretieren.^[16] Eine niedrigere intrazelluläre Konzentration an freiem NAD^+ sollte dem hier vorgestellten Mechanismus zufolge direkt zu einer verminderten Bildung des Inhibitors führen.

Die hier vorgestellte spontane Bildung der bioaktiven Form von Isoniazid vereinfacht die bisherigen Vorschläge zur Wirkungsweise des Medikaments beträchtlich und sollte darüber hinaus dazu beitragen, das Auftreten von Isoniazid-resistenten Mycobakterien auf molekularer Ebene zu verstehen.

Eingegangen am 16. März 1999 [Z13168]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2588–2590

Stichwörter: Bioorganische Chemie • Cofaktoren • Enzym-inhibitoren • Enzymkatalyse

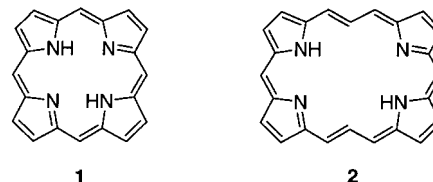
- [1] B. R. Bloom, C. J. L. Murray, *Science* **1992**, 257, 1055–1064.
- [2] a) Y. Zhang, B. Heym, B. Allen, D. Young, S. Cole, *Nature* **1992**, 258, 591–593; b) K. Johnsson, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7425–7426.
- [3] F. G. Winder, P. B. Collins, *J. Gen. Microbiol.* **1970**, 63, 41–48.
- [4] a) A. Banerjee, E. Dubnau, A. Quemard, V. Balasubramanian, K. Sun Um, T. Wilson, D. Collins, G. de Lisle, W. R. Jacobs, Jr., *Science* **1994**, 263, 227–230; b) K. Mdluli, R. A. Slayedn, Y. Zhu, S. Ramaswamy, X. Pan, D. Mead, D. D. Crane, J. M. Musser, C. E. Barry III, *Science* **1998**, 280, 1607–1610.
- [5] A. Quemard, J. C. Sacchettini, A. Dessen, C. Vilcheze, R. Bittman, W. R. Jacobs Jr., J. S. Blanchard, *Biochemistry* **1995**, 34, 8235–8241.
- [6] K. Johnsson, D. S. King, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5009–5010.
- [7] D. A. Rozwarski, G. A. Grant, D. H. R. Barton, W. R. Jacobs, Jr., J. C. Sacchettini, *Science* **1998**, 279, 98–102.
- [8] F. Minisci, E. Vismara, F. Fontana, *Heterocycles* **1989**, 28, 489–519.
- [9] Rekombinantes InhA wurde über einen N-terminalen His-tag gereinigt.^[10] Für die Inkubationsexperimente wurde InhA (5.4 μM) mit Meerrettich-Peroxidase (44 μM), Isoniazid (250 μM), MnCl_2 (7.5 μM) und entweder NAD^+ oder NADH (47 μM) bei pH 7.5 (50 mM Na_2HPO_4) und 25 °C inkubiert. Die InhA-Aktivität wurde mit Hilfe eines NADH-Assays verfolgt.^[6] Nach Abfall der Aktivität unter 10 % des Wertes bei t_0 wurde die Probe 12 h bei 4 °C in einem Mikrodialyse-System (GibcoBRL; Cut-off der Dialysemembran 12–14 kDa) gegen 100 mM Triethylammoniumacetat (pH 7) dialysiert. MALDI-Flugzeit(ToF)-Spektren wurden mit einem RP-Biospectrometry-Voyager-DE-Gerät aufgenommen; als Matrix dienten Sinapinsäure, 2,5-Dihydroxybenzoesäure und 2-Amino-5-nitropyridin.
- [10] M. Wilming, Diplomarbeit, Universität Bochum, **1998**.
- [11] Die HPLC-Analysen wurden mit einer Merck-LiChroCART-250-4-Purospher-RP-18e-Säule (5 μm) und einem NH_4OAc (75 mM)/Acetonitril-Gradienten durchgeführt. Die UV-Spektren der Peaks wurden mit einem Dioden-Array-Detektor (Kontron 440) erhalten.
- [12] Der K_{I} -Wert von B/E wurde mit 2-*trans*-Octenoyl-CoA und NADH bei pH 7.5 (100 mM Na_2HPO_4) und 25 °C bestimmt. Bei jeweils festen Konzentrationen von NADH und 2-*trans*-Octenoyl-CoA wurde die Konzentration von B/E variiert.
- [13] Y. Pocker, J. E. Meany, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 631–636.
- [14] ($4\text{-}^2\text{H}$)- NAD^+ wurde nach der Vorschrift von Charlton et al. synthetisiert: P. A. Charlton, D. W. Young, B. Birdsall, J. Feeny, G. C. K. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 1349–1353.
- [15] K. P. Gopinathan, M. Sirsi, T. Ramakrishnan, *Biochem. J.* **1963**, 87, 444–448.
- [16] a) L. Miesel, T. R. Weisbrod, J. A. Marcinkiewicz, R. Bittman, W. R. Jacobs, Jr., *J. Bacteriol.* **1998**, 180, 2459–2467; b) P. Chen, W. R. Bishai, *Infect. Immun.* **1998**, 66, 5099–5106.

Ein bis-vinylloges Corrol: das erste expandierte Corrol**

Roberto Paolesse,* Richard G. Khoury, Fabio Della Sala, Corrado Di Natale, Francesco Sagone und Kevin M. Smith*

Tristano Boschi in memoriam

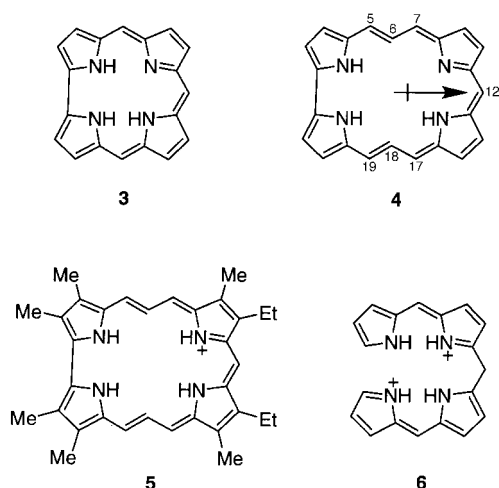
Das in der Natur weitverbreitete Porphyrinsystem **1** ist für den Ablauf biologischer Prozesse von entscheidender Bedeutung.^[1] Die Vielfalt seiner Eigenschaften hat das Interesse an Porphyrinanaloga, wie kontrahierten, expandierten oder isomeren Porphyrinen, geweckt.^[2] Das ursprüngliche Ziel der Untersuchungen von Analoga war die Erforschung der Struktur-Aromatizitäts-Beziehungen.^[3] Dabei ergab sich, daß kontrahierte, expandierte und isomere Porphyrine oft aus den entsprechenden Porphyrinen nicht ableitbare Eigenschaften aufweisen.^[2, 3] Ein typisches Beispiel eines expandierten Porphyrins ist das bis-vinylloge Porphyrin **2**. Franck et al.^[4] untersuchten an solchen Makrocyclen die Aromatizität expandierter Annulene. Auch als Photosensibilisatoren bei der photodynamischen Therapie wurden diese Makrocyclen genutzt.^[4–6]



Wir interessieren uns seit einiger Zeit^[7] für die Chemie von Corrol **3**, dem prototypischen Norporphyrin, bei dem eine der meso-Kohlenstoffbrücken fehlt. Die Verbindung hat kürzlich aufgrund einiger unerwarteter Eigenschaften neuerliches Interesse erfahren.^[8] Die Beziehung zwischen Porphyrin und Corrol veranlaßte uns zu versuchen, ein **2** ähnliches bis-vinylloges System vom Typ **4** herzustellen. Unser Zielmolekül **5** würde nach der von Franck^[6, 9] vorgeschlagenen Nomenklatur als [22]Porphyrin(3.1.3.0) bezeichnet werden. Seine Synthese und Charakterisierung wird im folgenden beschrieben.

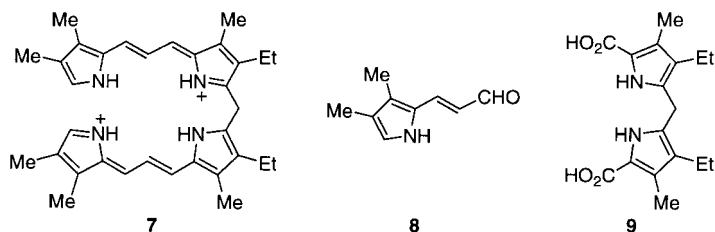
[*] Dr. R. Paolesse, F. Sagone
Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche
Università di Roma „Tor Vergata“
I-00173 Roma (Italien)
Fax: (+39) 6-7259-4328
E-mail: Roberto.Paolesse@UniRoma2.it
Prof. Dr. K. M. Smith, Dr. R. G. Khoury
Department of Chemistry
University of California, Davis
Davis, CA 95616 (USA)
Fax: (+1) 530-754-2100
E-mail: kmsmith@ucdavis.edu
Prof. Dr. F. Della Sala, Prof. Dr. C. Di Natale
Dipartimento di Ingegneria Elettronica, INFN
Università di Roma „Tor Vergata“
I-00173 Roma (Italien)

[**] Diese Arbeit wurde durch die National Science Foundation (Grant CHE-96-23117), die National Institutes of Health (Grant HL-22252) und CNR MADESS II, Italien (Projekt 97.01380.PF48) gefördert.



Die beste Methode zur Synthese von Corrolen ist die basenkatalysierte oxidative Cyclisierung eines *a,c*-Biladiens vom Typ **6**.^[10] Die saure Kondensation eines expandierten *a,c*-Biladiens mit Aldehyden war in der Tat einer der präparativen Ansätze zur Synthese von bis-vinylgen Porphyrinen des Typs **2**.^[4]

Als Vorstufe für **5** wurde die Verbindung **7** eingesetzt, die in 75% Ausbeute durch säurekatalysierte Kondensation von zwei Äquivalenten **8** mit **9** erhalten wurde. Die Cyclisierung



von **7** wurde bei Raumtemperatur in Ethanol mit NaHCO_3 oder Natriumacetat als Base und Chloranil als Oxidationsmittel durchgeführt. Der Verlauf der Reaktion wurde spektrophotometrisch verfolgt; nach dem Verschwinden der Absorptionsbande des Ausgangsmaterials wurde überschüssiges Chloranil mit N_2H_4 entfernt. Säulenchromatographisch wurde eine grüne, polare Verbindung als Hauptprodukt (54% Ausbeute) sowie in geringer Menge das entsprechende bis-vinylge Porphyrin isoliert, das wahrscheinlich durch Spaltungs- und Rekombinationsreaktionen aus **7** entstanden ist.

Die spektroskopische Charakterisierung von **5** lieferte unerwartete Ergebnisse.^[11] Beispielsweise enthielt das FAB-Massenspektrum einen Peak für das Molekülion bei m/z 491, jedoch war ein weiteres Signal bei m/z 1019 erkennbar, das nicht einfach einem Dimer von **5** zugeordnet werden konnte. Das UV/Vis-Absorptionsspektrum von **5** ist in Abbildung 1 gezeigt. Starke Absorptionen mit einer signifikanten Rotverschiebung gegenüber den Banden der entsprechenden Porphyrine deuten auf ein erweitertes aromatisches System hin. Die Bande vom Soret-Typ ist in zwei Banden annähernd gleicher Intensität aufgespalten.

Die Aromatizität von **5** wurde durch das ^1H -NMR-Spektrum bestätigt, in dem ein diatropher Ringstromeffekt erkennbar war; die Protonen im Inneren des makrocyclischen Rings

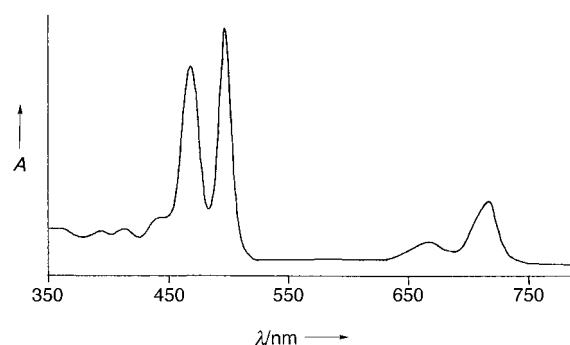


Abbildung 1. UV/Vis-Absorptionsspektrum von **5** in CH_2Cl_2 .

(H-6, H-18) erschienen bei $\delta = -9.20$, während die Signale der „äußeren“ Protonen (H-5,19, H-7,17) bei $\delta \approx 11$ lagen. Die Differenz der chemischen Verschiebungen $\Delta\delta$ von ca. 20 ppm ist mit der bei **2** beobachteten vergleichbar.^[4] Auch eine merkliche Linienverbreiterung dieser Signale sowie der der inneren NH-Protonen, die schwer zu identifizieren waren, wurde beobachtet. Die den β -Alkylsubstituenten zuzuordnenden Signale zeigten keine Linienverbreiterung.

Die Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls von **5-Cl** ermöglichte eine zweifelsfreie Charakterisierung.^[12] Die Verbindung (Abbildung 2) ist nahezu planar; nur ein Pyrrolring ist leicht aus der Ebene gedreht. Eine ähnliche Abweichung

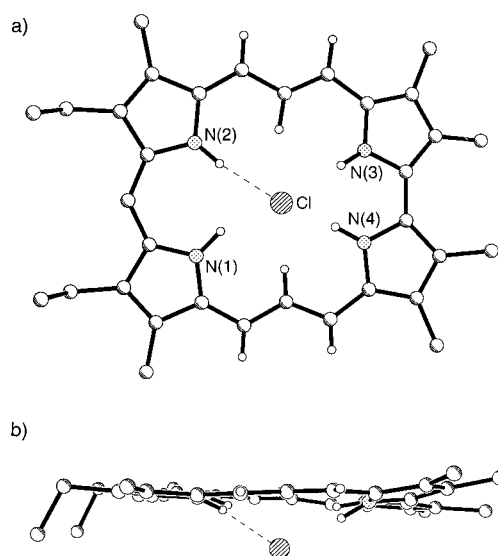


Abbildung 2. Molekülstruktur des Monomers **5-Cl** im Kristall: a) Aufsicht; b) Seitenansicht. Die Wasserstoffatome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

von der Planarität tritt auch bei **3** auf,^[14] und das Corrol-Monokation weicht erheblich von der Planarität ab.^[15] Dieses Verhalten wurde der sterischen Abstoßung zwischen den inneren Wasserstoffatomen zugeschrieben; wir nehmen an, daß die bei **5-Cl** beobachtete Abweichung auf einen ähnlichen Effekt zurückzuführen ist. Das Chloridion befindet sich 1.519(3) Å über der Molekülebene und ist mit sechs inneren Wasserstoffatomen verknüpft. Die an die Stickstoffzentren gebundenen Wasserstoffatome bilden $\text{H}\cdots\text{Cl}$ -Bindungen, deren Längen zwischen 2.24(4) und 2.35(4) Å liegen. Zwei

weitere H...Cl-Bindungen bestehen zu den inneren CH-Wasserstoffatomen mit Längen von 2.62(3) und 2.71(3) Å. Eine dimere Spezies entsteht durch eine zusätzliche Bindung (2.72(4) Å) des Chloridions an eine CH-Einheit eines anderen Moleküls. Die N-Cl-Abstände liegen zwischen 3.11 und 3.25 Å, was auf starke Wasserstoffbrückenbindungen hinweist.^[16] Im Dimer liegt eine Kopf-Schwanz-Anordnung vor mit einem Abstand zwischen den Ebenen von 3.51 Å (Abbildung 3). Hinweise auf eine π -Stapelung gibt es nicht.

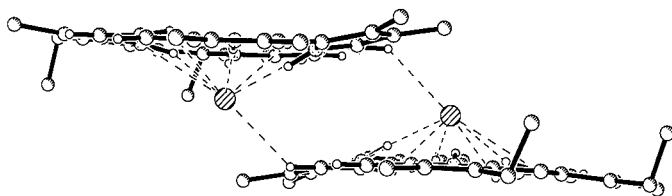


Abbildung 3. Seitenansicht der Molekülstruktur des aggregierten Dimers von **5-Cl**.

Das Auftreten dieser dimeren Spezies im Kristall deutet auf interessante Bindungseigenschaften des Chloridions hin. Aus diesem Grund war es von Interesse, die Existenz dieses Dimers in Lösung nachzuweisen, um einige der beobachteten ungewöhnlichen spektroskopischen Eigenschaften erklären zu können. Beispielsweise entspricht der Peak mit dem höchsten m/z -Wert im FAB-Massenspektrum dem Dimer nach Verlust eines Chloridions. Informationen zur Struktur der gelösten Spezies wurden durch NMR-Spektroskopie erhalten. Franck und Nonn beobachteten im ^1H -NMR-Spektrum eines achtfach vinylogenen [34]Porphyrins Verbreiterungen der Signale bei hohem wie auch bei niedrigem Feld ähnlich wie bei **5**, die sie Aggregationsphänomenen zuschrieben.^[6] Doch anders als bei jenem System änderten sich die Spektren von **5** bei Verdünnung nicht. Außerdem wurden spektrophotometrisch keine Abweichungen vom Lambert-Beer-Gesetz innerhalb des untersuchten Konzentrationsbereichs beobachtet (10^{-6} – 10^{-8} M). Beide Beobachtungen schließen eine weitergehende Aggregation der dimeren Spezies aus. Die ^1H -NMR-Spektren zeigten jedoch eine charakteristische Temperaturabhängigkeit (CDCl_3 , -50 bis 50°C). Bei höheren Temperaturen wurden die Resonanzsignale schärfer, und das theoretisch zu erwartende Spektrum von **5** wurde erhalten. Ein vollständig aufgelöstes Spektrum wurde in C_6D_6 bei 70°C erhalten. Die Linienverbreiterung betraf nur die in Wechselwirkung mit dem Chloridion stehenden Protonen. Starke Wasserstoffbrückenbindungen können die beobachteten Verbreiterungen bewirken, während bei erhöhter Temperatur die H...Cl-Wechselwirkungen wahrscheinlich weniger wirksam sind, so daß ein gut aufgelöstes Spektrum erhalten wird. Bei niedrigen Temperaturen traten zusätzliche Signale bei tiefem Feld auf, und für die β -Alkylsubstituenten wurde ein komplexes Signalmuster erhalten. Diese Ergebnisse deuten auf π - π -Aggregationsphänomene zwischen den dimeren Makrocyclen hin.

In den UV/Vis-Absorptionsspektren wurden bei Zusatz von Triethylamin zu einer Lösung von **5** in CH_2Cl_2 keine Veränderungen beobachtet, was auf eine kationische Spezies in basischer Lösung hindeutet; dasselbe Spektrum wurde auch

in reinem Pyridin erhalten. Das Vorliegen der dimeren Spezies kann diese starke Behinderung der Deprotonierung und der Bildung der freien Base erklären. Der Zusatz starker Basen wie NaOH in DMF führte zur Zersetzung.

Die ungewöhnliche Aufspaltung der Soret-Bande im Vis-Spektrum kann ebenfalls mit dem Vorliegen des Dimers erklärt werden: Excitonische Wechselwirkungen zwischen den beiden Makrocyclen im Dimer können die Ursache sein. Die angeregten Zustände sowohl von monomerem als auch von dimerem **5** wurden mit der INDO/SCI-Methode berechnet.^[17–19] Die Simulation wurde mit dem Programm MOCIN-DO^[20] durchgeführt, wobei das Dimer als Supermolekül behandelt wurde.^[21] Die Zahl der in der Rechnung berücksichtigten Orbitale wurde entsprechend der Größe verdoppelt, und das Chloridion wurde nicht mit eingeschlossen, weil es zu den $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergängen keinen Beitrag liefert.^[22] Das resultierende Absorptionsspektrum des Dimers enthält eine aufgesplante Soret-Bande in guter Übereinstimmung mit dem experimentell beobachteten Spektrum (Abbildung 1), wogegen das berechnete Spektrum des Monomers eine einzige, nicht aufgesplante Soret-Bande aufweist. Auch die berechneten relativen Oszillatorstärken der doppelten Soret-Bande des Dimers sind mit den experimentellen Ergebnissen in Einklang. Die Lokalisierung der Eigenvektoren auf der Basis der Monomer-Molekülorbitale erlaubt die Unterscheidung zwischen Excitonen- und Ladungsresonanztermen;^[21] die Daten bestätigen den excitonischen Ursprung (über 80 %) der aufgesplante Soret-Bande. Unsere theoretischen Berechnungen zeigen, daß die doppelte Soret-Bande keine Folge des Verhaltens des Monomers ist, sondern auf einer hauptsächlich durch Übergangsdipolkopplung verursachten excitonischen Aufspaltung im Dimer beruht.

Schließlich nehmen wir an, daß die verschobene Geometrie des Dimers im festen Zustand und in Lösung auf starke elektrostatische Effekte zurückzuführen ist. Das Monomer hat ein starkes Dipolmoment von 5.2 D (PM3-Rechnung) in Richtung des in die Formel **4** eingezeichneten Pfeils. Die dimere Form mit C_i -Symmetrie hat kein Grundzustandsdipolmoment, weil die Dipolausrichtung im Grundzustand mit der Versatzrichtung zusammenfällt.

Eingegangen am 5. März 1999 [Z13114]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2577–2579

Stichwörter: Corrole • Porphyrinoide • Supramolekulare Chemie • Wasserstoffbrücken

- [1] A. R. Battersby, C. J. R. Fookes, G. W. J. Matcham, E. McDonald, *Nature* **1980**, 285, 17.
- [2] Übersichtsartikel: „Expanded, Contracted and Isomeric Porphyrins“: J. L. Sessler, S. J. Weghorn, *Tetrahedron* **1997**, 15 (*Tetrahedron Org. Chem. Series*).
- [3] E. Vogel, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1461.
- [4] H. König, C. Eickmeier, M. Möller, U. Rodewald, B. Franck, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1437; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1393; S. Beckmann, T. Wessel, B. Franck, W. Höhle, H. Borrmann, H.-G. von Schnering, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1439; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1395.
- [5] G. Knübel, B. Franck, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1203; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1170.

- [6] B. Franck, A. Nonn, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1941; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1795.
- [7] S. Licoccia, R. Paolesse, *Struct. Bonding (Berlin)* **1995**, 84, 71; R. Paolesse, R. K. Pandey, T. P. Forsyth, L. Jaquinod, K. R. Gerzevske, D. J. Nurco, M. O. Senge, S. Licoccia, T. Boschi, K. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3869.
- [8] R. Paolesse, S. Licoccia, G. Bandoli, A. Dolmella, T. Boschi, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 1171; S. Will, J. Lex, E. Vogel, H. Schmickler, J.-P. Gisselbrecht, C. Hauptmann, M. Bernard, M. Gross, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 367; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 357; E. Vogel, S. Will, A. Schulze Tilling, L. Neumann, J. Lex, E. Bill, A. X. Trautwein, K. Wieghart, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 771; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 731.
- [9] M. Gosmann, B. Franck, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 1107; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 1100.
- [10] N. S. Genokhova, T. A. Melent'eva, V. M. Berezowskii, *Russ. Chem. Rev.* **1980**, 49, 1056; T. A. Melent'eva, *Russ. Chem. Rev.* **1983**, 52, 641.
- [11] Spektroskopische Daten von **5**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , 70°C): $\delta = -7.60$ (t, 2H, $J = 9.4$ Hz), -4.11 (s, 2H), -3.42 (s, 2H), 2.19 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 3.87 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 4.03 (s, 6H), 4.50 (q, 4H, $J = 7$ Hz), 10.88 (s, 1H), 11.40 (d, 2H, $J = 9.4$ Hz), 11.42 (d, 2H, $J = 9.4$ Hz); UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-4}$) = 442 (2.7), 468 (12.4), 496 (13.8), 666 (1.8), 714 (4.5); MS (FAB): m/z (%): 1019 (90), 491 (100).
- [12] Einkristalle von **5-Cl** ($\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_4 \cdot \text{Cl}$) wurden aus Chloroform/Methanol erhalten. Die Kristalle wurden in Paraffinöl getaucht. Anschließend wurde ein Einkristall ausgewählt (Abmessungen $0.22 \times 0.08 \times 0.02$ mm), an einer Glasfaser befestigt und in einen Stickstoffstrom niedriger Temperatur gebracht. Die Röntgenbeugungsdaten wurden mit einer rotierenden Anode (Siemens P3/R4) mit normalfokussierender abgeschmolzener Röhre ($\lambda(\text{Cu}_{K\alpha}) = 1.54178 \text{ \AA}$) bei $130(2) \text{ K}$ im $\theta/2\theta$ -Scanmodus bis $2\theta_{\text{max}} = 113^\circ$ aufgenommen. $M_r = 527.13$, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$, $a = 9.953(3)$, $b = 10.534(2)$, $c = 14.081(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 79.11(2)$, $\beta = 96.05(2)$, $\gamma = 77.91(2)^\circ$, $V = 1408.3(6) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber}} = 1.409 \text{ g mL}^{-1}$. Nach jeweils 198 Reflexen wurden zwei Standardreflexe gemessen. 3760 Reflexe, davon 3720 unabhängig ($R_{\text{int}} = 0.010$), 383 Parameter. $R1 = 0.059$ (auf Basis der als beobachtet eingestuft Reflexe ($I > 2\sigma(I)$)) und $wR2 = 0.154$ (auf Basis aller Daten); Lorentz- und Polarisationskorrektur. Eine Absorptionskorrektur erfolgte unter Verwendung von XABS2;^[13] Extinktionseffekte wurden vernachlässigt. Die Struktur von **5-Cl** wurde mit Direkten Methoden gelöst und gegen F^2 unter Verwendung aller unabhängigen Reflexe nach dem Kleinste-Fehlerquadrat-Verfahren verfeinert (Siemens SHELXTL V.5.02). Die Wasserstoffatome wurden an berechneten Positionen unter Verwendung eines Reitermodells einbezogen. Die Wasserstoffatome an den aliphatischen Kohlenstoffatomen wurden in der Differenzkarte lokalisiert. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-114944“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [13] S. R. Parkin, B. Moezzi, H. Hope, *J. Appl. Crystallogr.* **1995**, 28, 53.
- [14] H. R. Harrison, O. J. R. Hodder, D. C. Hodgkin, *J. Chem. Soc. B* **1971**, 640.
- [15] B. F. Anderson, T. J. Bartczak, D. C. Hodgkin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1974**, 977.
- [16] E. Cetinkaya, A. W. Johnson, M. F. Lappert, G. M. MacLaughlin, K. W. Muir, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1974**, 1236; J. L. Sessler, T. D. Mody, D. A. Ford, V. Lynch, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 461; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 452.
- [17] J. E. Ridley, M. C. Zerner, *Theoret. Chim. Acta* **1973**, 32, 111.
- [18] J. E. Ridley, M. C. Zerner, *Theoret. Chim. Acta* **1976**, 42, 223.
- [19] M. C. Zerner, G. H. Loew, R. F. Kirchner, U. T. Mueller-Westerhoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 589.
- [20] F. Della Sala, A. Di Carlo, P. Lugli, eigenentwickelter INDO/S-Programmcode auf der Basis von QCPE-Nr. 372.
- [21] M. A. Thompson, M. C. Zerner, J. Fajer, *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 3820.
- [22] J. D. Petke, G. M. Maggiora, *J. Chem. Phys.* **1986**, 84, 1640.

Durch Spuren nicht-Häm-gebundener Fe^{II} -Ionen vermittelte Reaktion von Qinghaosu (Artemisinin) mit der SH-Gruppe von Cystein**

Yikang Wu,* Zheng-Yu Yue und Yu-Lin Wu

Obwohl man einmal annahm, daß die Malaria in den fünfziger und sechziger Jahren dieses Jahrhunderts beinahe ausgerottet worden war, ist diese seit der Antike bekannte Infektionskrankheit immer noch eine ernsthafte Bedrohung der menschlichen Gesundheit. Infolge des Auftretens von mutierten Stämmen, die gegen viele Medikamente resistent sind, fordert sie 1–3 Millionen Menschenleben pro Jahr.^[1] Aufgrund dieser Situation ist die wissenschaftliche Gemeinschaft seit den sechziger Jahren gezwungen, große Anstrengungen zu unternehmen, um neue, gegen Malaria wirksame Medikamente zu entwickeln. Qinghaosu (QHS) **1** (auch als Artemisinin bezeichnet; siehe Schema 1), ein in der Natur vorkommendes 1,2,4-Trioxan pflanzlichen Ursprungs, das in den siebziger Jahren von chinesischen Wissenschaftlern entdeckt wurde, scheint einer der vielversprechendsten Bausteine für solche Verbindungen zu sein. Obwohl immer noch nicht geklärt ist, auf welche Weise QHS die Malaria-Parasiten abtötet, nimmt man heute allgemein an, daß die aus der Spaltung der O–O-Bindung in QHS resultierenden aktiven Spezies^[2–5] für die Parasiten-abtötende Wirkung verantwortlich sind; als Auslöser der in vivo ablaufenden Spaltungsreaktionen wird von beinahe allen Wissenschaftlern, die auf diesem Gebiet arbeiten, das innerhalb der Erythrozyten befindliche, an Häm gebundene Eisen angesehen. Jedoch sind allgemein akzeptierte Meinungen zu einem nicht völlig verstandenen Sachverhalt nicht notwendigerweise objektive Beschreibungen der tatsächlichen Situation. Hier berichten wir, daß auch Spuren von nicht an Häm gebundenem (freiem) Eisen in Gegenwart von Cystein QHS wirkungsvoll spalten können und daß das intermediär gebildete Kohlenstoff-zentrierte Radikal eine kovalente Bindung zu einem Schwefelatom des Liganden am Eisenzentrum bilden kann. Die Implikationen dieser neuen Erkenntnisse könnten unser gegenwärtiges Verständnis wesentlich verändern und somit die Identifikation wichtiger intrazellulärer Zielmoleküle von QHS erheblich erleichtern.

Auf welche Weise man die Verbindungen vom QHS-Typ bei der chemotherapeutischen Malariabehandlung anwenden

[*] Prof. Dr. Y.-K. Wu, Prof. Z.-Y. Yue,^[+] Prof. Y.-L. Wu
State Key Laboratory of Bio-organic & Natural Products Chemistry
Shanghai Institute of Organic Chemistry
Chinese Academy of Sciences
354 Fenglin Road, Shanghai 200032 (Volksrepublik China)
Fax: (+86)21-64166128
E-mail: yikangwu@pub.sioc.ac.cn

[+] Ständige Adresse:
Department of Chemistry, Heilongjiang University
Harbin 150080 (Volksrepublik China)

[**] Diese Arbeit wurde von der Chinese Academy of Sciences (CAS, Nr. KJ 951-A1-504-04), vom durch das Finanzministerium unterstützten Life Science Special Fund der CAS (Nr. Stz 98-3-03), vom Ministry of Sciences and Technology (Nr. 970211006-6) und von der National Natural Science Foundation of China (Nr. 29832020) gefördert.