

- [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. Gerzevskie, 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. Schmidkler, J.-P. Gisselbrecht, C. Haubtmann, 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. Wiegert, *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. Berezowzkii, *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,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 70°C):  $\delta = -7.60$  (t, 2 H,  $J = 9.4$  Hz),  $-4.11$  (s, 2 H),  $-3.42$  (s, 2 H),  $2.19$  (t, 6 H,  $J = 7$  Hz),  $3.87$  (s, 6 H),  $3.92$  (s, 6 H),  $4.03$  (s, 6 H),  $4.50$  (q, 4 H,  $J = 7$  Hz),  $10.88$  (s, 1 H),  $11.40$  (d, 2 H,  $J = 9.4$  Hz),  $11.42$  (d, 2 H,  $J = 9.4$  Hz); UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\max} (\epsilon \times 10^{-4}) = 442$  (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 getaut. 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 normalfokussiender abgeschmolzener Röhre ( $\lambda(\text{Cu}_{\text{K}\alpha}) = 1.54178$  Å) bei  $130(2)$  K im  $\theta/2\theta$ -Scanmodus bis  $2\theta_{\max} = 113^\circ$  aufgenommen.  $M_r = 527.13$ , triklin, Raumgruppe  $P\bar{1}$ ,  $a = 9.953(3)$ ,  $b = 10.534(2)$ ,  $c = 14.081(3)$  Å,  $\alpha = 79.11(2)$ ,  $\beta = 96.05(2)$ ,  $\gamma = 77.91(2)$ ,  $V = 1408.3(6)$  Å $^3$ ,  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{ber}} = 1.409$  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 eingestuften Reflexe ( $I > 2\sigma(I)$ )) und  $wR2 = 0.154$  (auf Basis aller Daten); Lorentz- und Polarisationskorrektur. Eine Absorptionskorrektur erfolgte unter Verwendung von XABS2;<sup>[15]</sup> 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-Fehlerquadrate-Verfahren verfeinert (Siemens SHELLXTL V. 5.02). Die Wasserstoffatome wurden an berechneten Positionen unter Verwendung eines Reitermodells einzbezogen. Die Wasserstoffatome an den aliphatischen Kohlenstoffatomen wurden in der Differenzkarte lokalisiert. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) 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 CB2 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<sup>II</sup>-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.<sup>[1]</sup> 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<sup>[2–5]</sup> 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 intermedial gebildete Kohlenstoffzentrierte 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,<sup>[+]</sup> 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

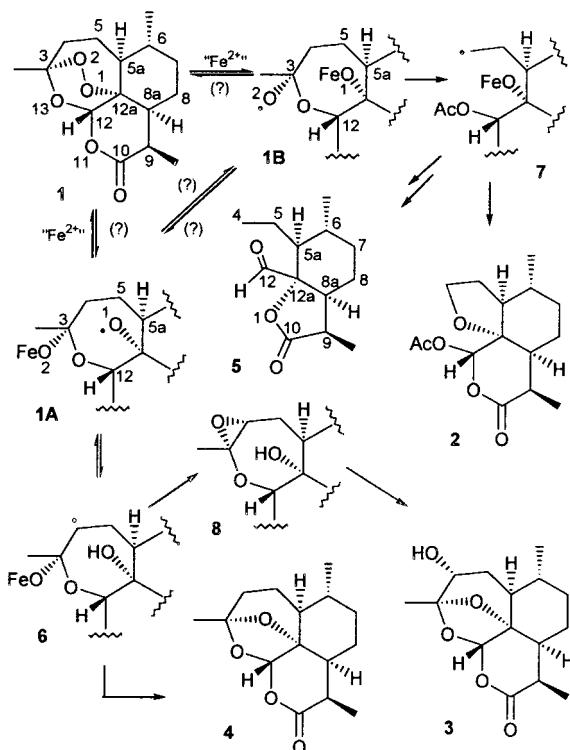
[+] Ständige Adresse:  
Department of Chemistry, Heilongjiang University  
Harbin 150080 (Volksrepublik China)

[\*\*] 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.

soll, ist eine Frage, die sich schon lange stellt. Die aktuelle Arbeitshypothese<sup>[2c, 4f]</sup> ist, daß das 1,2,4-Trioxan beim Kontakt mit Häm gebundenem Eisen an der Peroxy-Bindung unter Bildung eines Radikal-Anions gespalten wird. Im folgenden bilden sich Kohlenstoff-Radikale, Eisen mit einer hohen Oxidationsstufe und andere reaktive Intermediate. Alle diese Verbindungen können dann auf unbekannte Weise mit bisher nicht identifizierten wichtigen Zielmolekülen innerhalb der Zellen in Wechselwirkung treten und schließlich zum Tod des Parasiten führen. Der Spaltungsvorgang wurde in den Pionierarbeiten von Meshnick et al.<sup>[2a]</sup> sowie Posner und Oh<sup>[4a]</sup> an verschiedenen Modellsystemen ausführlich untersucht, wobei nahezu stöchiometrische Mengen von freien Fe<sup>II</sup>-Ionen eingesetzt wurden.<sup>[3–5]</sup> Mit wesentlich kleineren Mengen an Fe<sup>II</sup>-Ionen (FeSO<sub>4</sub>) gelingt es nicht, die Reaktion vollständig ablaufen zu lassen. Zusammen mit der Tatsache, daß Häm in der Nahrungsvakuole angesammelt wird,<sup>[6]</sup> und mit der außergewöhnlich niedrigen Toxicität von QHS gegenüber nichtinfizierten Zellen (in denen es praktisch kein freies Häm gibt) führt dies zu der gegenwärtig weithin akzeptierten Vorstellung<sup>[2c, 4f]</sup> daß die in vivo ablaufende Spaltung von QHS (oder 1,2,4-Trioxanen im allgemeinen) ausschließlich durch das an Häm gebundene Eisen induziert wird. Infolgedessen beschränkten sich alle weiteren biologischen und mechanistischen Untersuchungen, die darauf abzielen, die Zielmoleküle der 1,2,4-Trioxane zu identifizieren, im wesentlichen auf diejenigen Vorgänge, an denen das Häm (oder dessen oxidierte und polymerisierte Form Hämazoin) direkt beteiligt<sup>[7]</sup> sind oder die eng mit dem an Häm gebundenen Eisen verbunden sind.<sup>[2c, 8]</sup> Es erwies sich jedoch als ziemlich schwierig, diese Theorie weiterzuentwickeln, da es zwischen dem Tod des Parasiten und dem Schaden, der beispielsweise dem freien Häm oder Hämazoin (von denen keines für den Parasiten lebenswichtig ist) zugefügt wird, keine logische Verbindung zu geben scheint.

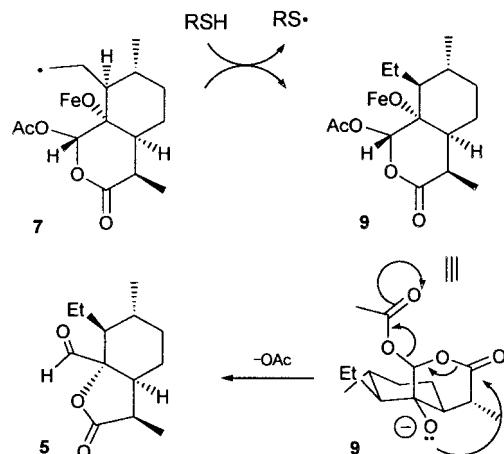
Wir haben nun herausgefunden, daß Häm nicht die einzige eisenhaltige Spezies ist, welche die Zersetzung von QHS in vivo auslösen kann. Obwohl sie unter nahezu physiologischen Bedingungen nur eine vernachlässigbare Rolle spielen, können freie Fe<sup>II</sup>-Ionen beispielsweise mit Aminosäuren einen oder mehrere Komplexe bilden und dadurch in eine wesentlich aktiver Form überführt werden. In Gegenwart von z.B. Cystein kann QHS sehr schnell zersetzt werden. In wäßrigem Acetonitril wird QHS bei 38 °C in Anwesenheit von je einem Äquivalent (bezogen auf QHS) FeSO<sub>4</sub> und Cystein sofort vollständig abgebaut. Verringert man die Menge an FeSO<sub>4</sub>, verlangsamt sich die Reaktion entsprechend. Jedoch kann die Spaltung sogar mit nur 10<sup>-4</sup> Äquivalenten Eisen in ungefähr einem Tag praktisch vollständig sein. Typischerweise wird QHS (0.05 M) bei 38 °C unter N<sub>2</sub> in entgastem wäßrigen Acetonitril (1:1) mit zwei Äquivalenten Cystein (0.1 M) durch 10<sup>-3</sup> Äquivalente FeSO<sub>4</sub> ( $5 \times 10^{-5}$  M) in 3–4 h vollständig abgebaut, wobei eine Mischung (nach dem Aufarbeiten aus der organischen Phase erhalten) der Verbindungen **2–5** (Schema 1) in einem ungefähren molaren Verhältnis von 29:9:1:6 entsteht, wie anhand des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums (300 MHz) erkennbar ist.

Außer der gewaltigen Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit ist eine bemerkenswerte Folge der Anwesenheit von



Schema 1.

Cystein, daß sich in signifikanten Mengen der bisher unbekannte Aldehyd **5**<sup>[9]</sup> bildet (Schema 1; siehe auch Lit. [3b]). Es scheint, daß sich dieses neue Produkt, wie in Schema 2 gezeigt, nur aus dem Radikal **7** durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms von z. B. der SH-Gruppe des Cysteins und



Schema 2. RSH = Cystein.

einer anschließenden Eliminierung eines Acetations bilden kann. Die Bildung von **5** ist ein eindeutiger Beweis dafür, daß das hochreaktive primäre Radikal **7**, das in unserer vorhergehenden Arbeit nicht abgefangen werden konnte,<sup>[3b]</sup> am Abbauvorgang beteiligt ist. (Jedoch berichteten Butler et al.<sup>[10]</sup> über das gleichzeitige Auffangen von **6** und **7** mit verschiedenen Auffangreagentien.)

Die Konzentration an freien Aminosäuren ist (wahrscheinlich aufgrund des Hämoglobin-Katabolismus) in infizierten Erythrozyten größer als in den nicht infizierten,<sup>[11]</sup> und im

Malaria-Parasiten ist reduziertes Glutathion (das wichtigste SH-haltige Reduktionsmittel in physiologischen Systemen) in hoher Konzentration vorhanden.<sup>[12]</sup> Es ist daher gut möglich, daß der durch nicht Häm-gebundenes Eisen vermittelte Abbaumechanismus, der in unserem Modellsystem gezeigt wurde, auch in physiologischen Systemen auftritt. Es sei angemerkt, daß dies der erste Beweis für intermolekulare Wechselwirkungen – Abstraktion eines Wasserstoffatoms von einem anderen Molekül; ein Vorgang, der am Wasserstoff-donor-Molekül einen Schaden hervorrufen kann – der intermediär gebildeten Kohlenstoff-Radikale ist, die beim Abbau von QHS eine Rolle spielen. Neben dieser offensichtlichen Bedeutung für Untersuchungen zur Bekämpfung der Malaria könnte ein solcher Mechanismus von kritischer Bedeutung für das Verständnis vieler anderer<sup>[13]</sup> biologischer Aktivitäten von QHS sein, die scheinbar nichts mit dem innerhalb der Erythrozyten befindlichen, an Häm gebundenen Eisen zu tun haben.

Eine sogar noch aufregendere Erkenntnis aus dieser Arbeit ist, daß in der Reaktionsmischung eine hochpolare, wasserlösliche Verbindung in einer Menge nachgewiesen werden kann, die beinahe der Hälfte des ursprünglich vorhandenen QHS entspricht. Mit Dünnschicht-Chromatographie (DC) unter Verwendung von *n*BuOH/AcOH/H<sub>2</sub>O (3:1:1) als Eluens läßt sich diese Verbindung deutlich von den Ausgangsverbindungen und allen Produkten, die in organischen Lösungsmitteln löslich sind, unterscheiden. Darüber hinaus läßt sie sich mit Ninhydrin sichtbar machen, was die Anwesenheit einer NH<sub>2</sub>-Gruppe zeigt. Die Isolierung dieser Komponente aus der Reaktionsmischung durch Umkehrphasen-Säulenchromatographie an Silicagel und Elution mit Wasser mit einem zunehmenden Anteil von Methanol liefert einen farblosen Feststoff, dessen Elementaranalyse auf die Zusammensetzung C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>S·2H<sub>2</sub>O schließen läßt. (Die Anwesenheit von Kristallwasser wird durch Beobachtungen bei der Ermittlung des Schmelzpunktes bestätigt).

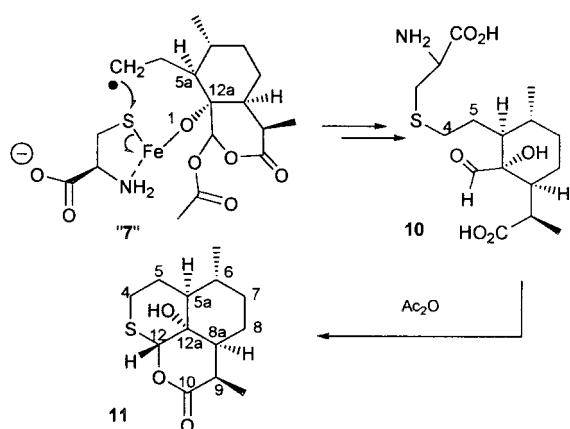
Auf Grundlage unseres Wissens über den Mechanismus stellten wir uns vor, daß das primäre C4-Radikal **7** das Schwefelatom von Cystein, das das Fe<sup>III</sup>-Ion komplexiert, „intramolekular“ angreifen kann und dadurch ein Fe<sup>II</sup>-Ion freisetzt (Schema 3). Da die Konformation der C5a/C12a/O1-Einheit weitgehend in der *trans*-Anordnung fixiert ist, – was wegen der im fünfgliedrigen Übergangszustand entwickelten

Spannung erwartungsgemäß die anderenfalls sehr leicht erfolgende Radikalsubstitution an O1, die zu **2** führt, verlangsamen sollte, – erwartet man, daß sich der siebengliedrige Ring des Übergangszustandes viel leichter als gewöhnlich (d.h. in einer spannungslosen linearen Kette) bilden sollte. Das Produkt aus solch einer „intramolekularen“ Radikalsubstitution am Schwefelatom, der eine Reihe von Zersetzungsschritten der QHS-Baueinheit folgt, würde zur Verbindung **10** führen, die mit der Summenformel C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>S (siehe oben) in Einklang ist. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigt auch ein eindeutiges ABX-System für den Cysteinrest und zwei Methyl-Doublets für QHS, jedoch kein Anzeichen eines Methyl-Triplets (was bestätigt, daß C4 und C5 nicht in Form einer Ethylgruppe vorliegen). Die verbleibenden Signale sind jedoch stark verbreitert, was uns schließen läßt, daß es sich um ein dynamisches System handelt.

Dennoch ist bis zu diesem Punkt zweifelsfrei bewiesen, daß **10** ein Schwefel- und ein Stickstoffatom, die unter den gegebenen Bedingungen nur von Cystein stammen können, sowie das Kohlenstoffgerüst von QHS enthält. Um zu zeigen, daß das Schwefelatom des Cysteinrestes in der Tat kovalent an das C4-Atom der QHS-Einheit gebunden ist, und um alle Schwierigkeiten, die durch die hohe Polarität und die austauschbaren Protonen verursacht werden, zu umgehen, behandeln wir **10** mit Acetanhydrid. Das Ergebnis war sehr zufriedenstellen: Das „Acetylierungsprodukt“ – Acetanhydrid wirkt hier als ein die Carbonsäuregruppe von QHS aktivierendes Agens und führt am β-Kohlenstoffatom des Cysteinrestes zur Bildung eines cyclischen Acetals, aus dem daraufhin ein cyclisches Sulfonium-Ion gebildet wird, welches eine ausgezeichnete Abgangsgruppe ist – läßt sich anhand seiner IR-spektroskopischen, <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-, DEPT-, DQF-COSY-, NOESY- sowie HMQC-NMR-, MS- und HR-MS-Daten,<sup>[14]</sup> die zweifellos zeigen, daß zwischen dem Schwefelatom und dem Atom C4 in **11** (und somit auch in **10**) eine σ-Bindung besteht, in einfacher Weise als Verbindung **11** charakterisieren.

Die Bedeutung der in diesem einfachen chemischen Modellsystem beobachteten Verknüpfung aus QHS und Cystein liegt darin, daß es auf molekularer Ebene eine exakte mechanistische Basis für die Radikal-vermittelte Alkylierung von beispielsweise Proteinen<sup>[5a, 7b, 8]</sup> (speziell in Abwesenheit von an Häm gebundenem Eisen) begründen kann. Obwohl sie offensichtlich unverzichtbar ist, fehlt eine solche Basis bei allen bekannten Untersuchungen. Bis zum heutigen Tag wurde lediglich an einem wesentlich vereinfachten Häm-Modell die Addition von QHS an Porphyrin aufgeklärt.<sup>[7a]</sup> Leider lieferte dies keine Erklärung dafür, wie QHS bei einer Radikalreaktion, die mit einer durch ein Fe<sup>II</sup>-Ion induzierten Spaltung verbunden ist, irreversibel an ein Biomolekül gebunden wird, wofür es einige literaturbekannte Beispiele gibt.

Es ist bekannt, daß es in vielen Enzymen und Proteinen Schwefel-Eisen-Bindungen (oder allgemeiner S-M-Bindungen, wobei M ein Übergangsmetall mit einem niedrigen Redoxpotential ist, das zur Spaltung von Peroxiden geeignet ist) gibt, die den in dieser Arbeit untersuchten ähnlich sind. Der potentielle strukturelle Unterschied zwischen den S-Fe-Bindungen in den Malaria-Parasiten und denjenigen in den



Schema 3.

Wirtszellen ist möglicherweise die Ursache für die außерordentlich selektive Cytotoxizität von QHS. Mit der Vorstellung des ersten Modells für die irreversible Denaturierung/Inaktivierung des Redoxzentrums in diesen Spezies, – die beispielsweise bei Markierungsexperimenten mit radioaktiven Isotopen wegen ihrer geringen Konzentration möglicherweise übersehen werden, – wird die vorliegende Arbeit wahrscheinlich Anlaß für weitere Untersuchungen dieses bisher weitgehend unbeachteten Gebietes der Nicht-Häm-Proteine geben. Darüber hinaus könnten die hierbei erhaltenen Ergebnisse unser Verständnis der Parasiten-abtötenden Wirkung von QHS völlig verändern.

Eingegangen am 6. April,

veränderte Fassung am 12. Mai 1999 [Z13239]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2580–2582

**Stichwörter:** Alkylierungen • Chelate • Malariatherapie • Radikale • S-Liganden

- [1] F. H. Collins, S. M. Pasewitz, *Annu. Rev. Entomol.* **1995**, *40*, 195–219.
- [2] a) S. R. Meshnick, A. Thomas, A. Ranz, C. M. Xu, H. P. Pan, *Mol. Biochem. Parasitol.* **1991**, *49*, 181–190; b) S. R. Meshnick, Y.-Z. Yang, V. Lima, F. Kuypers, S. Kamchonwongpaisan, Y. Yuthavong, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 1108–1114; c) J. Bhisutthibhan, X.-Q. Pan, P. A. Hossler, D. J. Walker, C. A. Yowell, J. Carlton, J. B. Dame, S. R. Meshnick, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 16192–16198.
- [3] a) W.-M. Wu, Z.-J. Yao, Y.-L. Wu, K. Jiang, Y.-F. Wang, H.-B. Chen, F. Shan, Y. Li, *Chem. Commun.* **1996**, 2213–2214; b) W.-M. Wu, Y.-K. Wu, Y.-L. Wu, Z.-J. Yao, C.-M. Zhou, Y. Li, F. Shan, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3316–3325.
- [4] a) G. H. Posner, C. H. Oh, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8328–8329; b) G. H. Posner, C. H. Oh, D.-S. Wang, L. Gerena, W. K. Milhous, S. Meshnick, W. Asawamahasadka, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1256–1258; c) G. H. Posner, J. N. Cumming, P. Ploypradith, C. H. Oh, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5885–5886; d) G. H. Posner, S. B. Park, L. Gonzalez, D.-S. Wang, J. N. Cumming, D. Klinedinst, T. A. Shapiro, M. D. Balci, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3537–3538; e) J. N. Cumming, P. Ploypradith, G. H. Posner, *Adv. Pharmacol.* **1997**, *37*, 253–297; f) G. H. Posner, M. H. Parker, J. Northrop, F. S. Elias, P. Ploypradith, S. Xie, T. A. Shapiro, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 300–304.
- [5] a) M. A. Avery, P. C. Fan, J. M. Karle, J. D. Bonk, R. Miller, D. K. Goins, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1885–1897; b) C. W. Jefford, F. Favarger, M. G. H. Vicente, Y. Jacquier, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 452–458; c) C. W. Jefford, M. G. H. Vicente, Y. Jacquier, F. Favarger, J. Mareda, P. Millason-Schmidt, G. Brunner, U. Burger, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1475–1487; d) A. J. Bloodworth, A. Shah, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7551–7554; e) R. K. Haynes, S. C. Vonwiller, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 253–256; f) R. K. Haynes, S. C. Vonwiller, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 257–260.
- [6] A. F. G. Slater, A. Cerami, *Nature* **1992**, *355*, 167–169.
- [7] a) A. Robert, B. Meunier, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5968–5969; b) S. Bharel, R. A. Vishwakarma, S. K. Jain, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 2163–2166.
- [8] a) W. Asawamahasadka, I. Ittarat, Y.-M. Pu, H. Ziffer, S. R. Meshnick, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 1854–1858; b) Y.-Z. Yang, B. Little, S. R. Meshnick, *Biochem. Pharmacol.* **1994**, *48*, 569–573; c) Y.-Z. Yang, W. Asawamahasadka, S. R. Meshnick, *Biochem. Pharmacol.* **1993**, *46*, 336–339.
- [9] Physikalische und spektroskopische Daten von **5** (Zuordnung der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Signale auf Grundlage der DQF-COSY- und HMQC-Spektren): Smp. 45.5–46.5 °C;  $[\alpha]_D^2 = +54.5$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.10$  (s, 1H), 2.68 (quint., 1H,  $J = 8.0$  Hz; H-9), 2.41 (m, 1H; H-8a), 2.07 (m, 1H; H-6), 2.04 (m, 1H; H-7), 1.84 (dq,  $J = 3.4$ , 13.0 Hz, 1H; H-8β), 1.68 (br. d,  $J = 13.2$  Hz, 1H; H-8α), 1.63 (m, 1H; H-5), 1.52 (m, 1H; H-5a), 1.35 (m, 1H; H-5), 1.33 (m, 1H; H-7), 1.03 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H; Me an C-6), 1.02 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H; Me an C-9), 0.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, H-4); <sup>13</sup>C-NMR

(150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 204.09$  (C-12), 179.17 (C-10), 91.73 (C-12a), 53.96 (C-5a), 52.84 (C-8a), 37.56 (C-9), 35.31 (C-7), 33.68 (C-6), 22.19 (C-5), 20.65 (C-8), 20.22 (Me an C-6), 13.34 (C-4), 11.42 (Me an C-9); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 1795$ , 1735  $\text{cm}^{-1}$ ; MS:  $m/z$  (%): 225 [ $M+1$ ]<sup>+</sup> (56.3), 207 (58.3), 195 (100), 179 (12.7), 167 (0.4), 151 (17.3), 121 (81.3), 97 (29), 83 (91), 69 (65), 55 (91), 43 (18); Elementaranalyse: ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$ : C 69.60, H 8.99; gef.: C 69.68, H 9.14.

- [10] A. R. Butler, B. C. Gilbert, P. Hulme, L. Irvine, L. Renton, A. C. Whitwood, *Free Radicals Res.* **1998**, *28*, 471–476.
- [11] P. J. Rosenthal, S. R. Meshnick, *Mol. Biochem. Parasitol.* **1996**, *83*, 131–139.

- [12] H. Atamna, H. Ginsburg, *Eur. J. Biochem.* **1997**, *250*, 670–679.

- [13] Siehe beispielsweise: a) A. C. Beekman, H. J. Woerdenbag, W. van Uden, N. Pras, A. W. T. Konings, H. V. Wikstrom, *J. Pharm. Pharmacol.* **1997**, *49*, 1254–1258; b) Q. Y. Zheng, L. G. Darbie (Hauser Chemical Research), WO-A 9701548 A1, **1997** [Chem. Abstr. **1997**, *126*, 157663]; c) H. C.-Y. Lai, N. P. Singh (University of Washington), WO-A 9634602 A1, **1996** [Chem. Abstr. **1997**, *126*, 26821]; d) S. O. Duke, F. E. Dayan, A. Hernandez, M. V. Duke, H. K. Abbas, *Brighton Crop Prot. Conf. Weeds* **1997**, *2*, 579–586 [Chem. Abstr. **1998**, *128*, 98854]; e) M. Jung, R. F. Schinazi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 931–4; f) R. L. Berens, E. C. Krug, P. B. Nash, T. J. Curiel, *J. Infect. Dis.* **1998**, *177*, 1128–1131.

- [14] Physikalische und spektroskopische Daten von **11** (Zuordnung der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Signale auf Grundlage der DQF-COSY- und HMQC-Spektren): Smp. 148.5–149.5 °C;  $[\alpha]_D^2 = -64.9$  ( $c = 0.53$  in  $\text{CHCl}_3$ ); <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.95$  (s, 1H; H-12), 3.46 (dq,  $J = 1.2$ , 7.2 Hz, 1H; H-9), 2.84 (dt,  $J = 3.0$ , 14 Hz, 1H; H-4α), 2.39 (dt,  $J = 14$ , 3.0 Hz, 1H; H-4β), 2.12 (tt,  $J = 15$ , 4.2 Hz, 1H; H-5β), 2.02 (m, 1H; H-5α), 2.00 (m, 1H; H-8a), 1.92 (m, 1H; H-7β), 1.89 (m, 1H; H-8α), 1.73 (m, 1H; H-6), 1.47 (dt,  $J = 12$ , 2.4 Hz, 1H; H-5a), 1.24 (m, 1H; H-8β), 1.19 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H; Me an C-9), 1.12 (dq,  $J = 3$ , 13 Hz, 1H; 7a), 0.91 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H; Me an C-6); <sup>13</sup>C-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.33$  (C-10), 80.60 (C-12), 67.76 (C-12a), 50.58 (C-5a), 44.70 (C-8a), 35.27 (C-9), 34.38 (C-7), 29.91 (C-6), 24.15 (C-4), 23.74 (C-8), 23.62 (C-5), 20.08 (Me an C-9), 12.78 (Me an C-6); IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3501$ , 1735  $\text{cm}^{-1}$ ; MS:  $m/z$  (%): 256 [ $M+1$ ]<sup>+</sup> (35), 238 (100); HR-MS: ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$ : 256.1133; gef.: 256.1132.

## 4-[3,5-Bis(2-hydroxyphenyl)-1,2,4-triazol-1-yl]-benzoësäure: ein neuartiger, effizienter und selektiver Eisen(III)-Komplexbildner\*\*

Uwe Heinz, Kaspar Hegetschweiler,\* Pierre Acklin, Bernard Faller, René Lattmann und Hans Peter Schnebli

In der Humanmedizin kennt man mehrere Krankheitsbilder, die auf einem fehlerhaften Eisenstoffwechsel beruhen.<sup>[1]</sup> Eisenmangel ist weit verbreitet, kann jedoch leicht therapiert werden. Die selteneren Eisenüberladungen hat hingegen sehr viel gravierendere Auswirkungen. Da im mensch-

[\*] Prof. Dr. K. Hegetschweiler, Dipl.-Chem. U. Heinz  
Universität des Saarlandes, Anorganische Chemie  
Postfach 15 11 50, D-66041 Saarbrücken  
Fax: (+49) 681-302-2663  
E-mail: hegetsch@rz.uni-sb.de  
Dr. P. Acklin, Dr. B. Faller, Dr. R. Lattmann, Dr. H. P. Schnebli  
Novartis Pharma AG, CH-4002 Basel (Schweiz)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Herrn Martin Kiefer, Herrn Prof. Dr. Michael Zeppezauer, Herrn Jürgen Sander, Herrn Bernd Morgenstern und Herrn Dirk Kuppert danken wir für wertvolle Hilfe.