

Catharanthus roseus und Vincaalkaloide

Enno Logemann

79111 Freiburg im Breisgau, Speckbacherweg 3

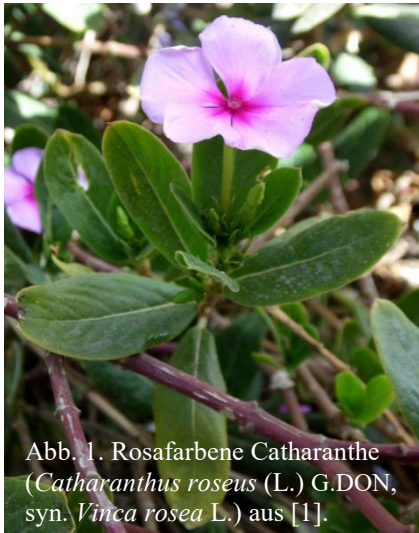


Abb. 1. Rosafarbene Catharanthe (*Catharanthus roseus* (L.) G.DON, syn. *Vinca rosea* L.) aus [1].

Die hübsche Pflanze *Catharanthus roseus*, Madagaskar Immergrün, mit ihren rosaroten, zwittrigen fünfzähligen Blüten und etwa 3 bis 8 cm langen, dunkelgrün glänzenden, eiförmigen Blättern ist als Zier- und Gartenpflanze weltweit beliebt (Abb. 1). Wahrscheinlich stammt die Pflanze aus der Karibik (Westindien). Sie wurde jedoch zuerst für Madagaskar beschrieben [2].

Zur gleichen, vorwiegend tropisch verbreiteten, Familie der *Apocynaceae*, der Hundsgiftgewächse, gehört als einziger mitteleuropäischer Vertreter *Vinca minor* L., das Kleine Immergrün [3-5]. Dessen Name wurde im Jahr 1753 von dem schwedischen Botaniker Carl von Linné in seinem Werk *Species Plantarum* erstveröffentlicht [6].

In der im Jahr 1758 erschienenen 10. Auflage seines Werks *Systema naturae* hat er den Namen *Vinca rosea* für das Madagaskar Immergrün genannt. „Der englische Botaniker George Don bezog sich auf dieses Basionym, ordnete die Art jedoch unter dem Taxon *Catharanthus roseus* in eine andere Gattung ein“ (Zitat aus [7]). Alle Vinca-Pflanzen gehören zu den Giftpflanzen. In Deutschland sind seit 1987 Rezepturarztneimittel aus Immergrün wegen Verdacht auf Blutbildschäden bei nicht belegter Wirksamkeit weitgehend verboten; nähere Angaben siehe [5,6,8].



Im Jahr 2003 gab die Schweizer Post eine Dauerbriefmarkenserie mit Heilpflanzen als „Botschafter der Pflanzenkunde auf Schweizer Boden“ heraus. Eine dieser Briefmarken zeigt das Kleine Immergrün (*Vinca minor* L., frz. Petite Pervenche) (Abb. 2). Es wurde dabei darauf hingewiesen, dass das Kleine Immergrün meist in großen Beständen in Laubwäldern und Gebüsch in der ganzen Schweiz vorkommt [9].

Abb. 2. *Vinca minor*; Schweizer Post (Sammlung: Enno Logemann)

Nach [2] können die getrockneten Blätter des Madagaskar Immergrüns, als Marijuanaersatz geraucht, zu Euphorie und Halluzinationen führen. „Auf Guadeloupe heißt die Pflanze *herbe aux sorciers* (Kraut der Zauberer) und wird möglicherweise bei magischen Voodoo-Riten benutzt. In der karibischen Volksmedizin wird ein Immergrüntee gegen Diabetes getrunken“ [2].

Im Jahr 1923 erhielten der kanadische Chirurg Frederick G. Banting (1891-1941) und der kanadisch-schottische Physiologe John Macleod (1876-1935) für ihre grundlegenden Insulin-Forschungen den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin [10]. In dieser Zeit waren zwei brillante Medizinstudenten, Charles Herbert Best (1899-1978) als Bantings Assistent und Edward Clark Noble (1900-1978), zunächst als Mitarbeiter von Macleod und später auch als Assistent von Banting, an dem Diabetes-Forschungsprogramm beteiligt [11,12].

Edward Clark Noble verfasste als Coautor mehr als 10 Publikationen über Insulin. Er ließ sich in Toronto als praktizierender Arzt nieder. Anfang des Jahres 1952 erhielt er von einer Patientin 25 getrocknete Blätter von Vinca-Pflanzen („Madagascar Periwinkle plant“, *Vinca rosea* syn. *Catharanthus roseus*) mit dem Hinweis, dass traditionelle Heiler in Jamaika daraus einen Tee gegen Diabetes zubereiten. Da Edward Clark Noble nicht mehr in der Forschung tätig war, schickte er die Proben an seinen Bruder Robert Laing Noble (1910-1990), der am Collip Medical Research Laboratory der University of Western Ontario (London, Canada) tätig war.

Ein Extrakt aus diesen Blättern zeigte im Tierversuch bei Ratten nur eine geringe Wirkung auf die Blutzuckerkonzentration, aber einen starken Effekt auf das Knochenmark („bone marrow suppression“) und auf die Anzahl der weißen Blutkörperchen (Granulozytopenie) [12-14].

Zusammen mit dem Chemiker Charles T. Beer (1915-2010) isolierte er aus dem Pflanzenmaterial ein Vincaalkaloid und nannte es Vincalokoblastin. In enger Zusammenarbeit mit der Firma Eli Lilly hat sich dieser Wirkstoff unter dem Namen Vinblastin als sehr erfolgreiches Medikament bei Tumorpatienten erwiesen. Es wird bei einer Vielzahl sehr aggressiver Krebserkrankungen, u. a. bei Morbus Hodgkin und bei non-Hodgkin-Lymphomen eingesetzt [12-15].

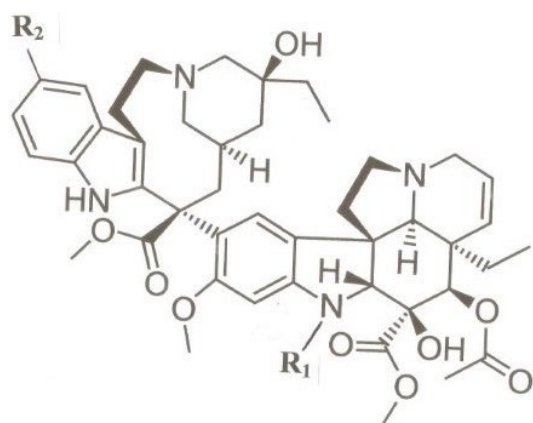


Abb. 3. Strukturformeln von Vinblastin, Vincristin, 10'-Fluorvinblastin, 10'-Fluorvincristin.

Vinblastin $R_1 = \text{CH}_3$ und $R_2 = \text{H}$,

Vincristin $R_1 = \text{CHO}$ und $R_2 = \text{H}$,

10'-Fluorvinblastin $R_1 = \text{CH}_3$ und $R_2 = \text{F}$,

10'-Fluorvincristin $R_1 = \text{CHO}$ und $R_2 = \text{F}$.

Nach der Entdeckung des Vinblastins entwickelte die Firma Eli Lilly ein umfangreiches „anti-cancer drug program“ mit der Strukturaufklärung der anderen Inhaltsstoffe von *Catharanthus roseus* sowie mit der Synthese modifizierter Vincaalkaloide und deren Testung auf ihre krebshemmende Wirkung [15]. Bei diesen Arbeiten wurde u. a. die chemische Struktur des Vincristins aufgeklärt und die Verbindung Vindesin als erstes halbsynthetisches Vincaalkaloid in die Onkologie (Lungen- und Brustkrebs) eingeführt. - Im Lilly-Verfahren [15] werden die Extrakte aus *Catharanthus roseus* in schwache und starke Basen aufgetrennt und anschließend einer Säulenchromatographie unterworfen. Es wurden etwa 70 Alkaloide entdeckt. Sie werden als Vincaalkaloide bezeichnet. Hauptalkaloide sind Vindolin (bis ca. 0,5% in der Wurzel), Vinblastin (ca. 0,005%) und Vincristin (ca. 0,001%) [7].

Bzgl. ihrer Wirkung auf Tumoren werden sowohl Vinblastin als auch Vincristin in die Reihe der Mitosehemmstoffe eingeordnet. Sie bilden mit Tubulin, einem für die Ausbildung der Teilungsspindel notwendigen Protein, einen Additionskomplex. Dadurch wird die Polymerisation des Tubulins zu Microtubuli und die Metaphase verhindert und die Zelle stirbt ab. Obwohl Vinblastin und Vincristin sich in ihrer chemischen Struktur nur wenig unterscheiden (Abb. 3), zeigen beide Verbindungen dennoch große Unterschiede in ihrem Wirkungsspektrum und in ihrer Toxizität. Vinblastin wird hauptsächlich zur Bekämpfung von malignen Tumoren, Morbus Hodgkin, Hodentumoren u. a. angewendet, Vincristin bei der Behandlung von akuter und chronischer Leukämie.

Inzwischen ist auch die Totalsynthese von Vinblastin und Vincristin gelungen [16,17]. Die Vincaalkaloide Vinblastin und Vincristin bestehen aus je zwei Untereinheiten, einem Indolderivat und einem Dihydroindolderivat. Beim Vinblastin entspricht die Struktur der Dihydroindol-Untereinheit dem Vindolin, die Indoluntereinheit dem Catharanthin.

Beide Verbindungen, Vinblastin und Vincristin, sind hochtoxisch und haben schwerwiegende Nebenwirkungen (u. a. neuromuskuläre Störungen, Krämpfe). Da diese bei der Behandlung von Tumorpatienten beträchtlich sind, wurden zahlreiche Versuche unternommen, neue Derivate mit verbessertem therapeutischen Index zu synthetisieren. Diese Synthesen erforderten großes experimentelles Geschick, zumal die einzelnen Reaktionsschritte mit hoher Stereoselektivität durchgeführt werden mussten (siehe z. B. auch die oben zitierten Totalsynthesen von Vinblastin und Vincristin [16,17]). Zu diesem Thema existiert inzwischen eine umfangreiche Literatur, die an dieser Stelle nicht umfassend referiert werden kann.

Die Synthese größerer Mengen von Vincaalkaloiden, die für Tumormedikamente benötigt werden, gestaltet sich auf der Basis der zitierten Totalsynthesen [16,17] sehr schwierig. So war man bisher darauf angewiesen, die Pflanze *Catharanthus roseus* zu extrahieren, um im industriellen Maßstab Vinblastin und Vincristin zu erhalten - wegen der relativ geringen Konzentrationen der Wirkstoffe in dem Pflanzenmaterial ein aufwändiges Verfahren [7]. In jüngster Zeit (Sept. 2022) publizierte ein Forscherteam von 30 Autoren (Dänemark, USA, Frankreich, Deutschland, China) einen Syntheseweg, bei dem sie schrittweise 34 Pflanzengene in Bäckerhefe einbrachten und auf diesem Biosyntheseweg aus Hefe gewonnenes Catharanthin und Vindolin gewinnen konnten. Diese Verbindungen wurden dann *in vitro* zu Vinblastin verknüpft [18].

In den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts hatte Gottfried Schill [19] mit seinen Mitarbeitern am Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg im Breisgau Verbindungen synthetisiert mit der Zielsetzung, die Ringgröße im Indolteil des Vinblastins zu vergrößern, d. h. sog. Homovinblastinderivate zu erhalten [20-22]. Es wurden Perspektiven aufgezeigt, Verbindungen mit noch größeren Ringsystemen darzustellen.

Aus dem Arbeitskreis von Dale L. Boger [23] sind seit den 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts zahlreiche Publikationen zum Thema Naturstoffchemie, Medizinische und Bioorganische Chemie erschienen. Es wurde u. a. die Synthese von Derivaten von Vincaalkaloiden beschrieben, die Fluor enthalten [24,25] (Abb. 3). Die Autoren konnten zeigen, dass durch die Einführung eines Fluor-Substituenten in der 10'-Position von Vinblastin die chemische Struktur dieser Verbindung nur unwesentlich verändert wird, andererseits ihre biologische Aktivität gegenüber Vinblastin-resistenten Tumor-Zelllinien aber wesentlich gesteigert werden kann [24,25].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Vincaalkaloide Vinblastin und Vincristin sowie die halbsynthetisch gewonnenen Alkaloide Vindesin und Vinorelbin als Zytostatika weltweit bei der Behandlung von Tumorpatienten eine große Bedeutung erlangt haben [26-29]. Die Verbindung Vinorelbin, ein halbsynthetisches Vincaalkaloid, das sich vom Vincristin ableitet, wird seit dem Jahr 1989 von der französischen Firma Laboratoires Pierre Fabre aus Castres auf dem Arzneimittelmarkt gelistet und eignet sich besonders zur Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms und des Mammakarzinoms [30]. Das Alkaloid Vincamin (Hauptalkaloid von *Vinca minor*) wird zur Behandlung von vaskulärer Demenz oder bei Durchblutungsstörungen am Auge angewendet [31]. Das große Interesse der Chemiker selbst an hochkomplexen Naturstoffen hat gezeigt, dass Phytopharmaka auch in der heutigen Zeit hervorragende Lehrmeister sein können, wenn es um die Entwicklung neuer Medikamente geht.

„Der Mensch ist nur einer der Gesellschafter der Schöpfung Natur und er müsste ohne die beiden anderen Gesellschafter 'Tiere' und 'Pflanzen' Konkurs anmelden.“

Willy Meurer (1934-2018), deutsch kanadischer Kaufmann und Publizist, Toronto.

Literatur

- [1] https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Catharanthus_roseus_5zz.jpg
- [2] Rättsch C, Enzyklopädie der psychoaktiven Pflanzen, Botanik, Ethnopharmakologie und Anwendung, S. 595-596, AT Verlag, Aarau/Schweiz (1998).
- [3] Düll R, Kutzelnigg H, Taschenlexikon der Pflanzen Deutschlands und angrenzender Länder, 8. Aufl., S. 703-704, Quelle & Meyer, Wiebelsheim (2016)
- [4] Schmeil-Fitschen, Flora von Deutschland und angrenzender Länder, 94. Aufl., S. 448, Quelle & Meyer, Wiebelsheim (2009).
- [5] Roth L, Daunerer M, Kormann K, Giftpflanzen Pflanzengifte, 6. Aufl., 730-731, 952-953, Nikol Verlag, Hamburg (2012).
- [6] https://de.wikipedia.org/wiki/Kleines_Immergr%C3%BCn
- [7] https://de.wikipedia.org/wiki/Rosafarbene_Catharanthe
- [8] Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker AMK: Bedenkliche Rezepturzneimittel, Stand Mai 2018; <https://www.akdae.de>
- [9] Schlunegger E, Vom Gift zum Heil, Hundsgiftgewächse, Thematische Philatelie, SBZ 7-8/2020; https://www.briefmarkenzeitung.ch/sbz/PDF/Probeartikel_2020/SBZ-7_8_2020-Probeartikel-deutsch.pdf
- [10] Logemann E, Wissler JH, Diabetes mellitus, D-Chiro-Inositol und Kürbiskerne, Toxichem Krimtech 85(3), 124-126 (2018).
- [11] Noble RL, Beer CT, Cutts JH, Role of Chance Observations in Chemotherapy: Vinca Rosea, Annals of the New York Academy of Sciences 76(3), 882-894 (1958).
- [12] Noble RL, The discovery of the vinca alkaloids – chemotherapeutic agents against cancer (review), Biochem Cell Biol. 68(12), 1344-1351 (1990).
- [13] Wright JR, Almost famous: E. Clark Noble, the common thread in the discovery of insulin and vinblastine, Canadian Medical Association Journal CMAJ 167(12), 1391-1396 (2002).
- [14] 100 Jahre Insulin – Teil 2 – Clark Noble – zweifach tragischer Held. <https://www.diabetologie-online.de/a/jahre-insulin-clark-noble-zweifach-tragischer-held-2304847>.
- [15] Pearce H L, Miller MA, The evolution of cancer research and drug discovery at Lilly Research Laboratories, Adv. Enzyme Regul. 45, 229-255 (2005).
- [16] Yokoshima S, Ueda T, Kobayashi S, Sato A, Kuboyama T, Tokuyama H, Fukuyama T, Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-Vinblastine, J. Am. Chem. Soc. 124, 2137-2139 (2002).
- [17] Kuboyama T, Yokoshima S, Tokuyama H, Fukuyama T, Stereocontrolled total synthesis of (+)-vincristine, Proc. Natl. Acad. Sci USA 101(33), 11966-11970 (2004).
- [18] Zhang J, Hansen LG, Gudich O, et al., A microbial supply chain for production of the anti-cancer drug vinblastine, Nature 609, 341-347 (8. Sept. 2022); <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05157-3>
- [19] Brückner R., Pioneering Work on Catenanes, Rotaxanes, and a Knotane in the University of Freiburg 1958-1988, European Journal of Organic Chemistry 21, :3288-3319 (2019). - Anmerkung: Prof. G. Schill wurde besonders bekannt durch seine Publikationen über die Synthese von Makrocyclen, Catenanen und Rotaxanen. – Der Nobelpreisträger Sir Fraser Stoddart schrieb: “Gottfried Schill was a chemist who was decades ahead of his time“ (https://www.wikiwand.com/de/Gottfried_Schill).
- [20] Schill G, Priester CU, Windhövel UF, Fritz H, Neue Synthese von Vinblastinderivaten; 20'-Deethyl-20'-deoxyvinblastin und 20'-Deethyl-20'-deoxy-C'-homovinblastin. HELVETICA CHIMICA ACTA 69, 438-441(1986).
- [21] Schill G, Priester CU, Windhövel UF, Neue Alkaloide vom Vinblastin-Typ. Deutsches Patentamt Offenlegungsschrift DE 3518763 A1; Az P3518763.8 vom 24.05.85.
- [22] Schill G, Priester CU, Windhövel UF, Fritz H, Eine Neue Synthese von Vinblastin-Derivaten VI. Synthese von 20-Desethyl-20'Desoxy-C'-Homovinblastin, Tetrahedron 46 (4), 1221-1230 (1990); und dort zitierte frühere Mitteilungen.
- [23] The Boger Group, Synthetic Organic, Medicinal, and Bioorganic Chemistry, Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology, Scripps Research, La Jolla, CA (USA).
- [24] Gotoh H, Duncan KK, Robertson WM, Boger DL, 10'-Fluorovinblastine and 10'-Fluorovincristine: Synthesis of a Key Series of Modified Vinca Alkaloids. ACS Med. Chem. Lett. 2(12), 948-952 (2011).
- [25] Sears JE, Boger DL, Total Synthesis of Vinblastine, Related Natural Products, and Key Analogues and Development of Inspired Methodology Suitable for the Systematic Study of Their Structure-Function Properties, Acc. Chem. Res. 48 (3), 653-662 (2015). <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ar500400w>
- [26] Goodman & Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics, 10. Edit, 1417-1419. McGraw-Hill, New York (2001).
- [27] Moudi M, Go R, Yong Seok Yien C, Nazre M, Vinca alkaloids, Int. J. Prev. Med. 4(11), 1231-1235 (2013)
- [28] Baselt RC, Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 7th Edit., 1187-1191, Biomedical Publications, Foster City, California (2004).
- [29] Rote Liste, Arzneimittelverzeichnis des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) u.a., Stichworte: Vinblastin, Vincamin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, ECV-Editio Cantor, Aulendorf/Württ. (1996 sowie 2022).
- [30] <https://de.wikipedia.org/wiki/Vinorelbin>
- [31] <https://de.wikipedia.org/wiki/Vincamin>