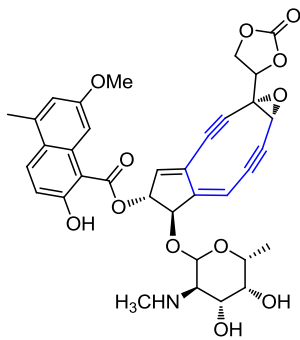
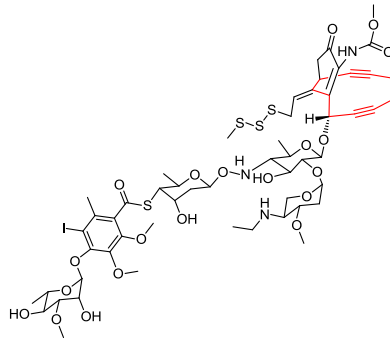


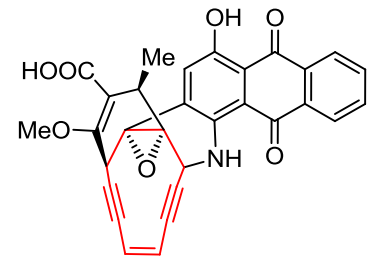
Endiine – Strukturen aus dem Arsenal der Natur



Neocarzinostatin



Calicheamicin



Dynemicin

1 Strukturen der Endiine

Endiine stellen wichtige Klassen von Naturstoffen dar. Neocarzinostatin wurde als erster Vertreter im Jahre 1965 durch Ishida et al. isoliert und 1985 durch Edo et al. ^[1] strukturaufgeklärt. In den kommenden Jahren wurden weitere Strukturen aufgeklärt und unzählige Studien bezüglich des Wirkmechanismus der Strukturen durchgeführt. Zudem wurden weitere synthetische Strukturen aufgebaut, die mit geringerer Wirksamkeit und deutlich größerer Selektivität auf ihre Eignung als Tumormedikamente geprüft wurden. Bis 2009 wurde Neocarzinostatin in Japan als CD33-Antikörperkonjugat auf Polystyrol als Cytostatikum eingesetzt.

- Grobe Klassifizierung in zwei Strukturtypen möglich:
Neungliedrige Endiineinheit mit Alkylbicyclo-[7.3.0]-Struktureinheit (blau)
Zehngliedrige Endiineinheit mit Alkylbicyclo-[7.3.1]-Struktureinheit (rot)

Untereinheiten der Naturstoffe:

- **Zielvorrichtung:** Glycosyleinheit bindet an die kleine Furche der DNA.
- **Auslösevorrichtung:** Strukturelle Untereinheit, die durch Angriff eines S-Nucleophils die Umhybridisierung eines Ringkohlenstoffatoms bewirkt und damit das System aktiviert.
- **Sprengekopf:** 3-en-1,5-dien-Untereinheit interkaliert in die DNA.

2 Wirkungsprinzip: ^[2]

Das Wirkprinzip der Endiine basiert auf der Ausbildung DNA-schädigender Radikale. Sobald das Molekül am DNA-Strang positioniert ist, erfolgt die Aktivierung der Endiineinheit durch den Angriff eines Schwefel-Nucleophils am Zielort. Dieser Angriff führt zur Umhybridisierung eines Ringkohlenstoffatoms, vermindert hierdurch die Spannung der Endiineinheit und überführt das Endiin in eine labile Struktur. Diese kann anschließend durch Elektrocyclisierung die cytotoxischen Radikalstrukturen ausbilden, die wiederum doppelsträngige DNA unter Abstraktion von Wasserstoffatomen angreifen können und hierdurch einen Bruch in der betroffenen DNA-Helix induzieren.

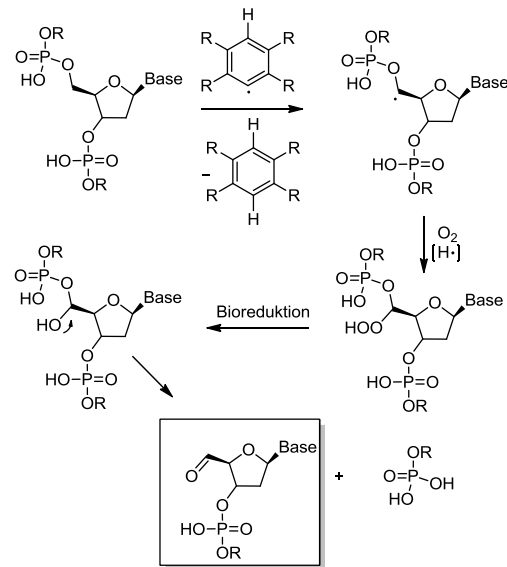
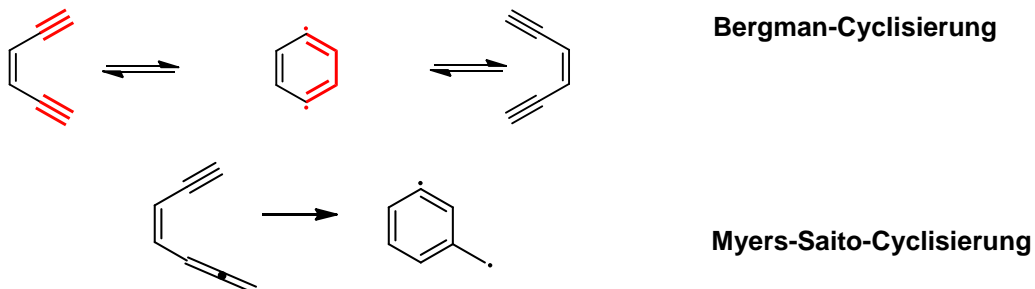


Bild 1: Schema des Strangbruchs durch radikalischen Angriff:

3 Bergman- und Myers-Saito-Cyclisierung^[3].



Die Bergman-Cyclisierung stellt den Schlüsselschritt der Aktivierung der Endiin-Strukturen dar.

Sie weist mechanistische Analogien zur Cope-Umlagerung auf. Durch die aromatische Resonanzenergie stellt die Entstehung des Phenyldiradikals jedoch eine Zwischenstufe im Energieprofil der Reaktion dar. Im Falle der Myers-Saito-Cyclisierung ist das Produkt der Electrocyclisierung bereits so stabil, dass die Reaktion irreversible verläuft und die diradikalische Struktur das Endprodukt der Reaktion darstellt.

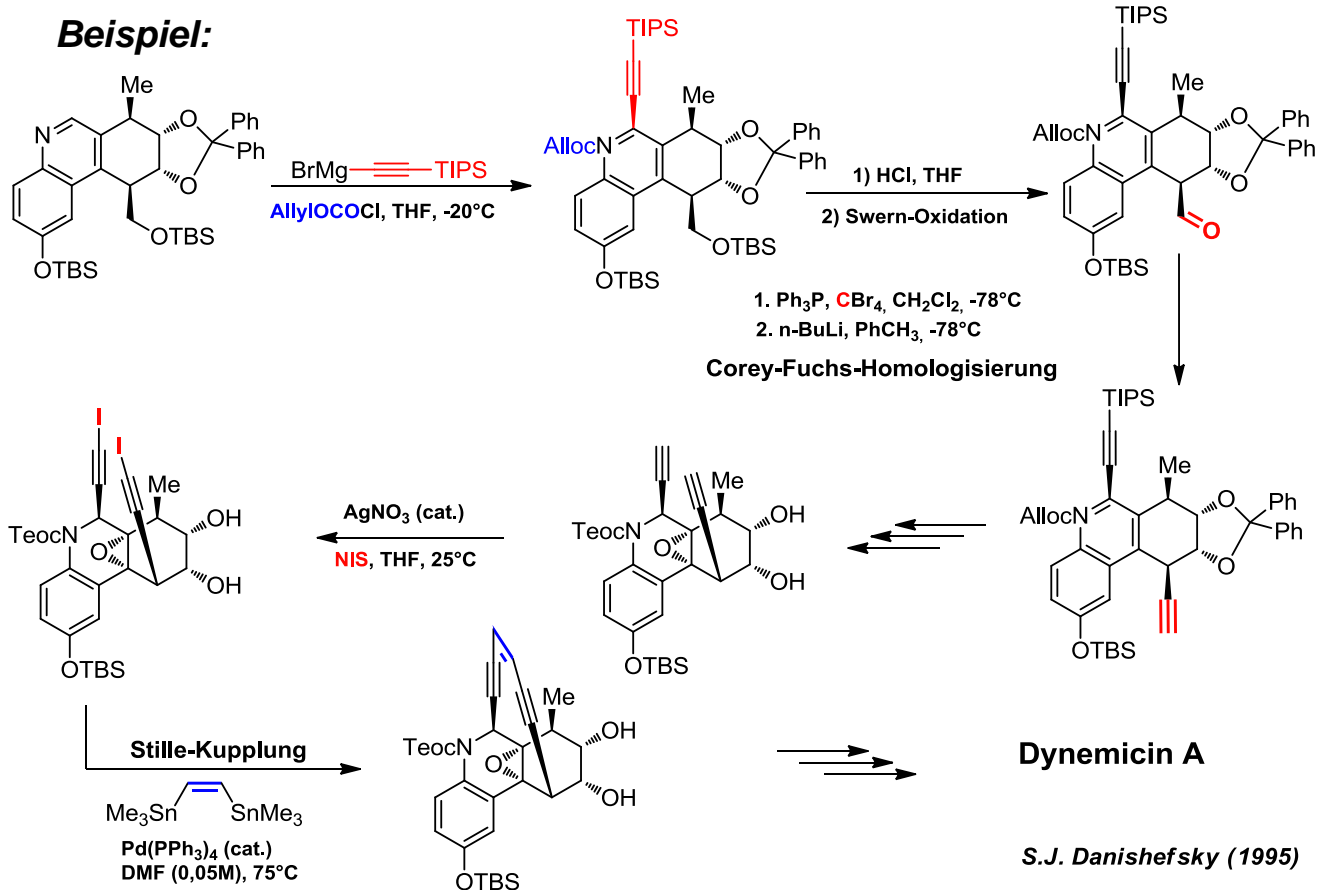
Einflussfaktoren auf die Reaktivität der Bergman-Cyclisierung:

- cd-Abstand
- Ringspannung
- Benzannelierung senkt Reaktivität
- Substitution der terminalen Alkynylpositionen
- Substitution in Vinylposition
- Andere Faktoren: Substitution der Alkylbrücke durch elektronegative Atomgruppen

4 Totalsynthese der Endiinstruktur^{[4] [5]}

Bis heute wurden zahlreiche Totalsynthesestrategien für verschiedene Vertreter der Substanzgruppen publiziert. Die Retrosynthesestrategie basiert darauf zunächst die empfindlichsten Strukturen zu entfernen, so dass diese im Umkehrschluss erst am Ende der Synthese aufgebaut werden.

- Kreuzkupplungsreaktionen- und Carbonyladditionen stellen wichtige Umsetzungen der Endiin-Synthese dar.



Literatur:

- [1] Edo, K.; Mizugaki, M.; Koide, Y.; Seto, H.; Furihata, K.; Otake, N.; Ispida, N. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 331-334.
- [2] Kappen, L.S.; Goldberg, I.H. *Biochemistry* **1983**, 22, 4872.
- [3] Prall, M. *Cyclisierungsreaktionen mehrfach ungesättigter Verbindungen – Theorie und Experiment*. Ph.D. Dissertation, University of Göttingen, **2002**.
- [4] Nicolaou, K.C.; Sorensen, E.J. *Classics in Total Synthesis*; VCH: Weinheim, **1996**.
- [5] Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Classic in Total Synthesis II*; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.

