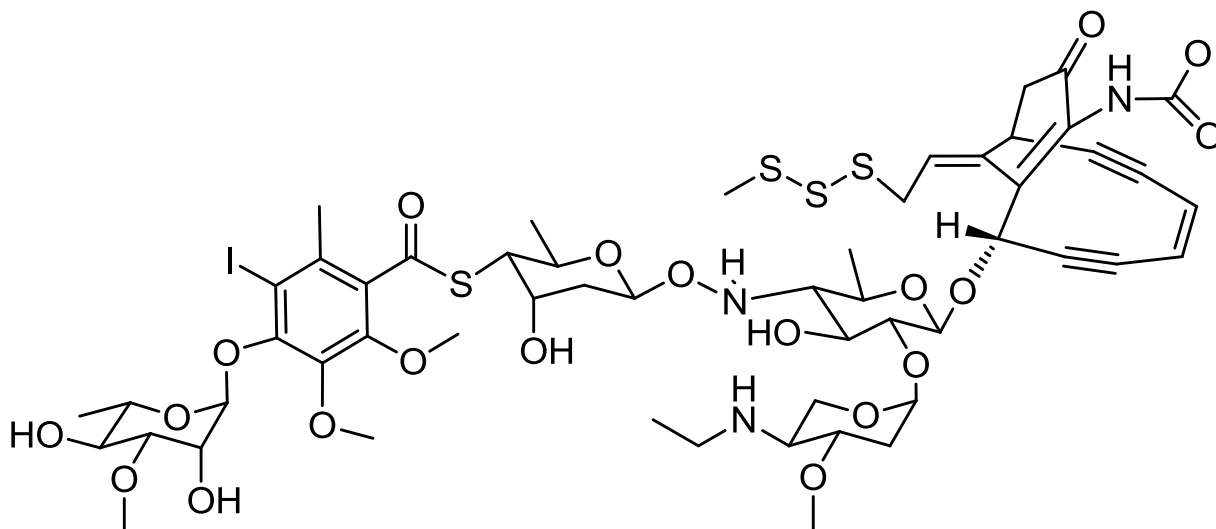


# Endiine – Strukturen aus dem Arsenal der Natur

David Rombach

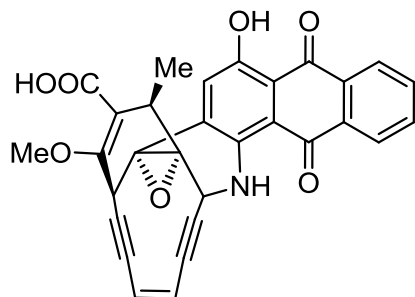
Institut für Organische Chemie – Seminar zum Fortgeschrittenenpraktikum



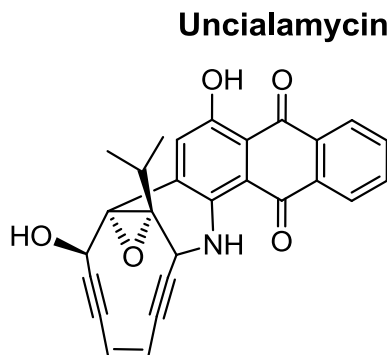
# Inhalt

- ***Endiine – Strukturen aus dem Arsenal der Natur***
- ***Wirkmechanismus der Endiinstrukturen***  
Bergman- und Meyrs-Saito-Cyclisierung
- ***Biosynthese der Endiinstrukturen***  
Polyketide
- ***Synthesebeispiele der Endiinbausteine***
- ***Totalsynthese - Retrosynthetische Betrachtungen***

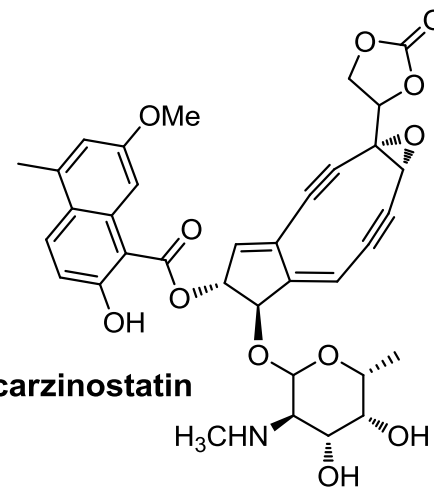
# Endiinstrukturen – aus dem Arsenal der Natur



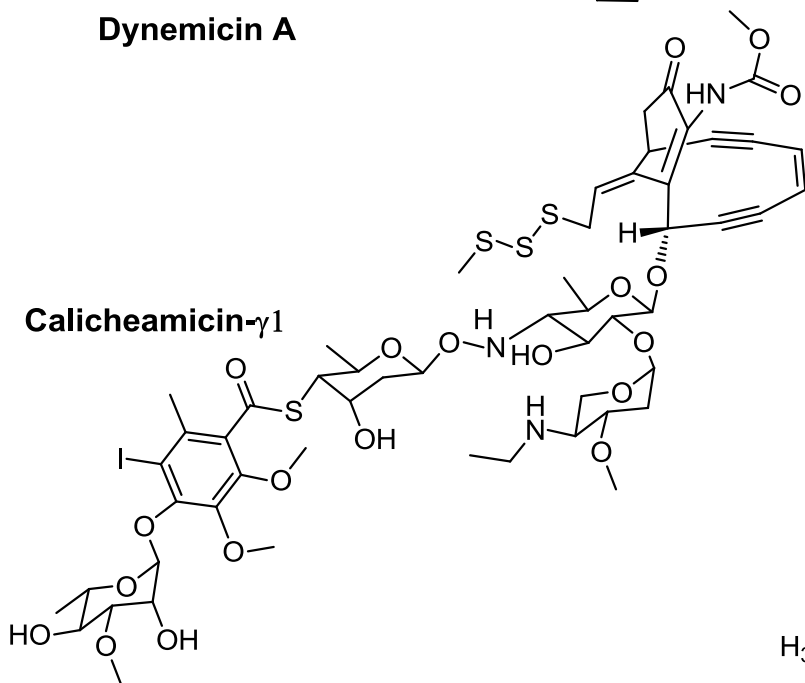
**Dynemicin A**



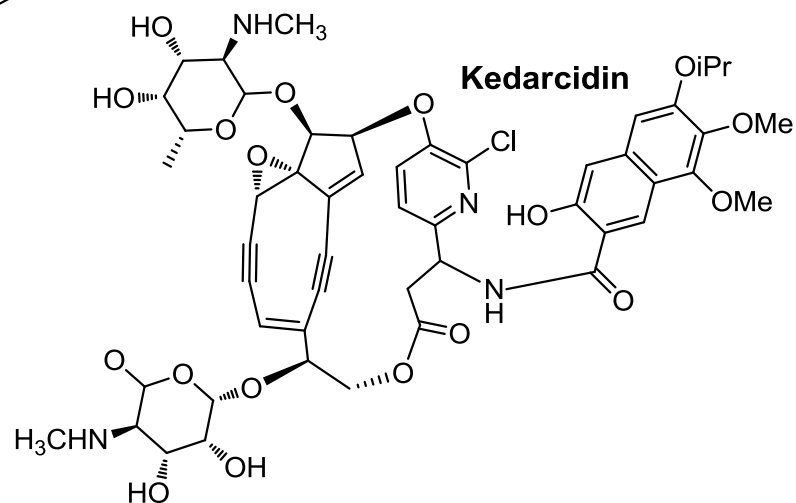
**Uncialamycin**



**Neocarzinostatin**

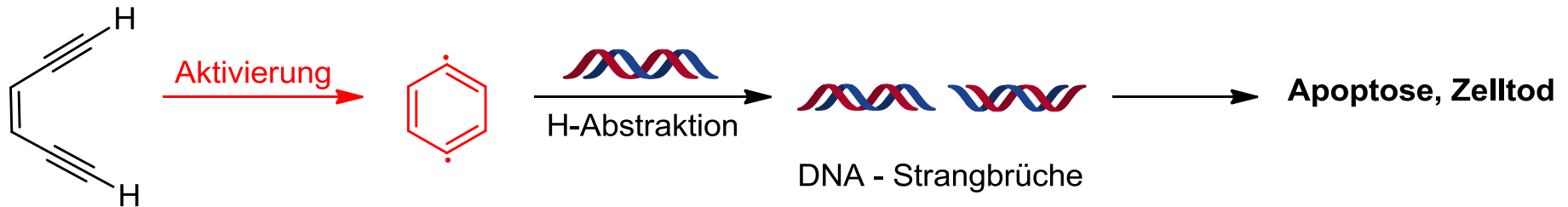


**Calicheamicin-γ1**

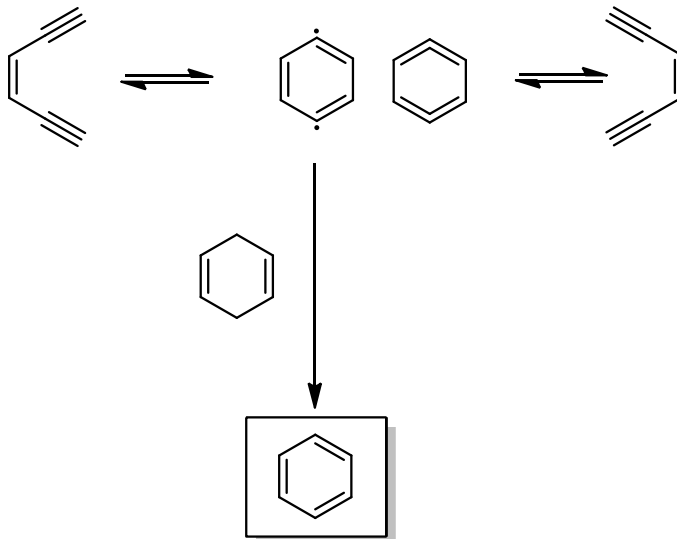


**Kedarcidin**

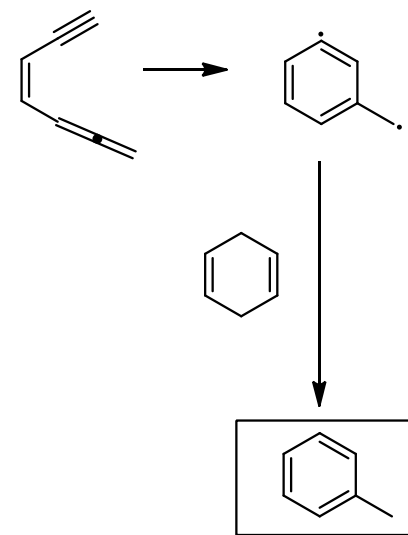
# Aktivierung der Endiineinheit – Die Bergman- und Meyrs-Saito-Cyclisierung



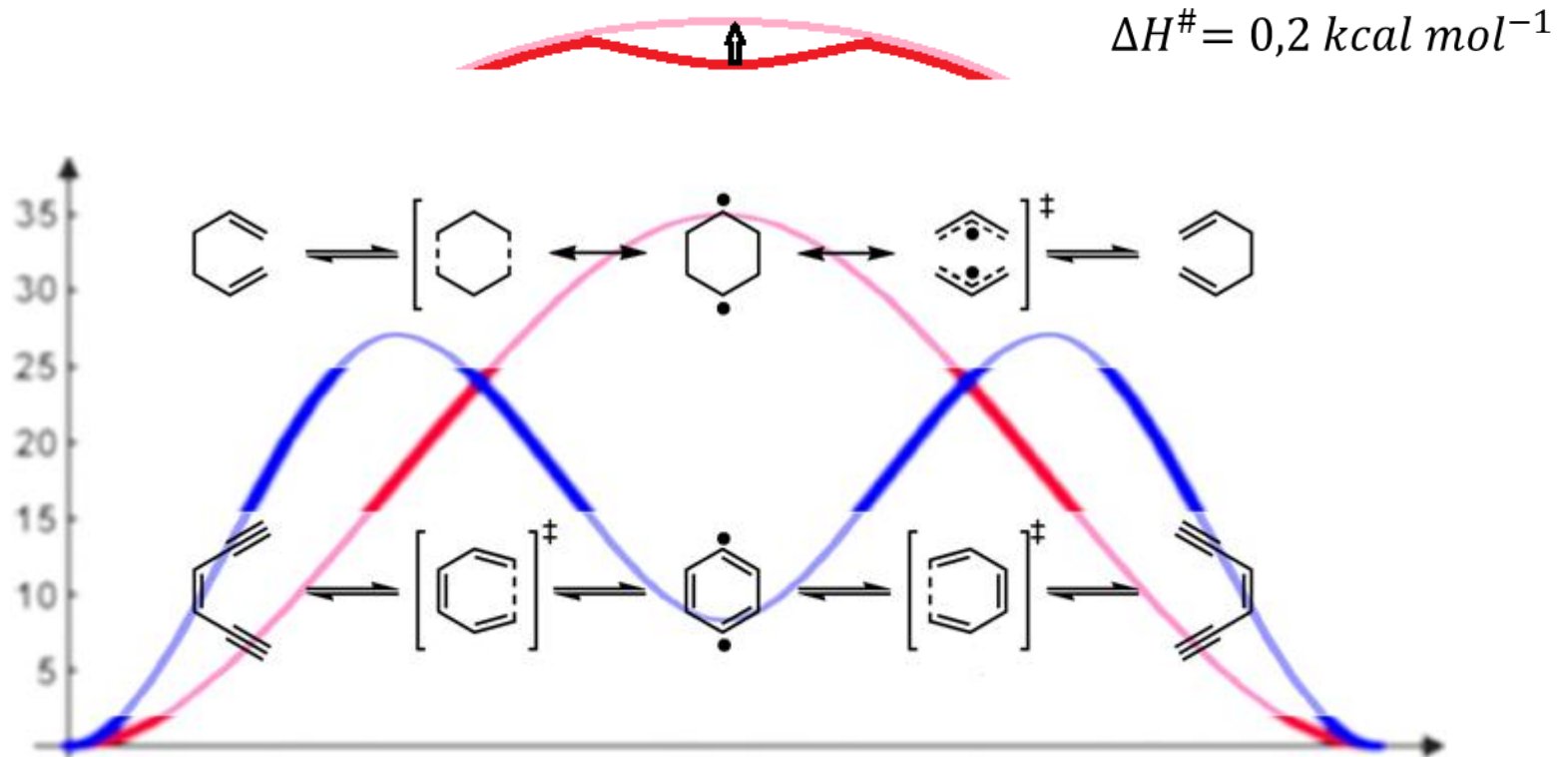
**Bergman-Cyclisierung**



**Meyrs-Saito-Cyclisierung**



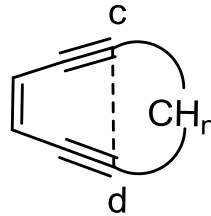
# Eine alte Bekannte – Cope Umlagerung



# Reaktivität der Endiineinheit - Faktoren

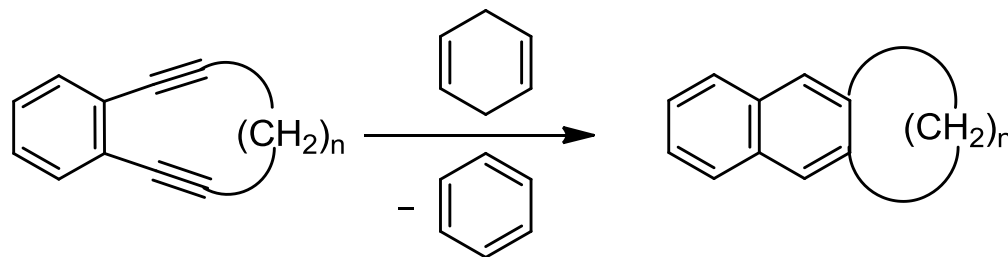
## 1. *cd – Abstand*

(*Monocyclische Endiinstrukturen*)



Die Reaktivität monocyclischer Endiine korreliert sehr gut mit dem cd-Abstand  
 $cd < 320$  pm nicht isolierbar,  $cd > 331$  pm stabil bei Raumtemperatur

## 2. *Ringspannung*



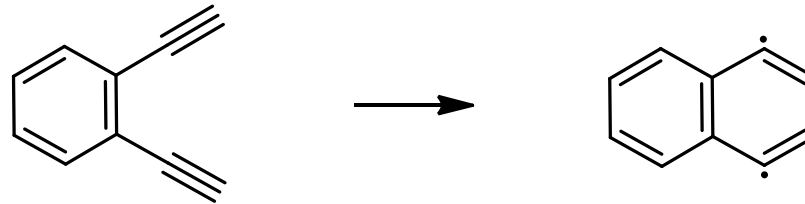
Übergangszustand geometrisch produktähnlich

→ Aktivierungsenergie kann direkt aus Spannungsenergie berechnet werden

$$\Delta[AE] = [S\text{Produkte}] - [S\text{Edukte}]$$

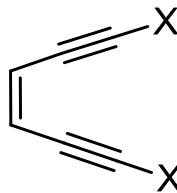
# Reaktivität der Endiineinheit - Faktoren

## 3. Benzanellierung



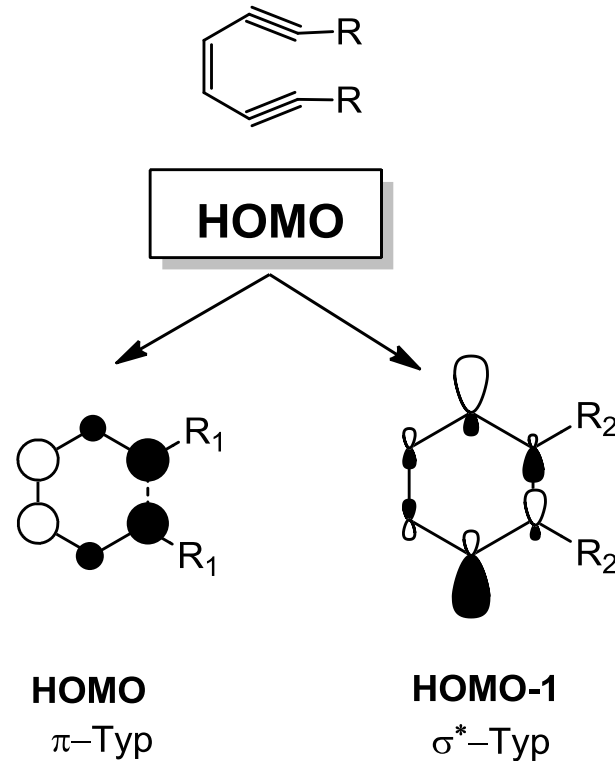
Benzanellierung führt zu höherer kinetischer Barriere und höherer Produktenergie  
 → Entstehung von kondensierten Aromaten, kleinere Resonanzenergie

## 4. Substitution der terminalen Alkynylpositionen



- $\pi$ - Donor /  $\sigma$ -Akzeptor-Substituenten (z.B. F-, OH-, NH<sub>2</sub>-) steigern Reaktivität
- $\pi$ - Akzeptor-Substituenten, (z.B. Cyanid, Carbonyl) senken Reaktivität stark

# Elektronische Struktur des Übergangstandes

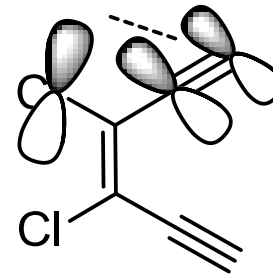


- Substitution des Alkynylposition sollte Einfluss auf Reaktivität ausüben
- $\pi$ - Donor und  $\sigma$ -Akzeptor-Substituenden sollten Reaktivität steigern



# Reaktivität der Endiineinheit - Faktoren

## 5. Substitution in Vinylposition



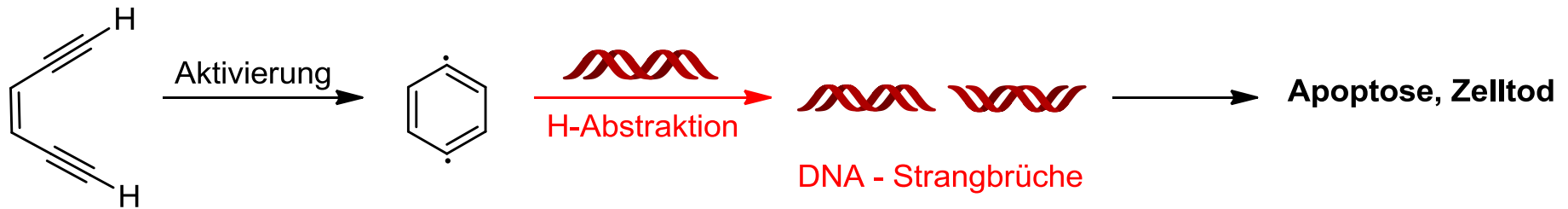
- $\pi$ - Donor-Substituenten stabilisieren Endiin durch Wechselwirkung zwischen freien Elektronenpaar und  $\sigma^*$ -Orbital des Übergangszustandes sowie mit dem  $\pi$ -System der Alkyneinheiten

## 6. Andere Faktoren

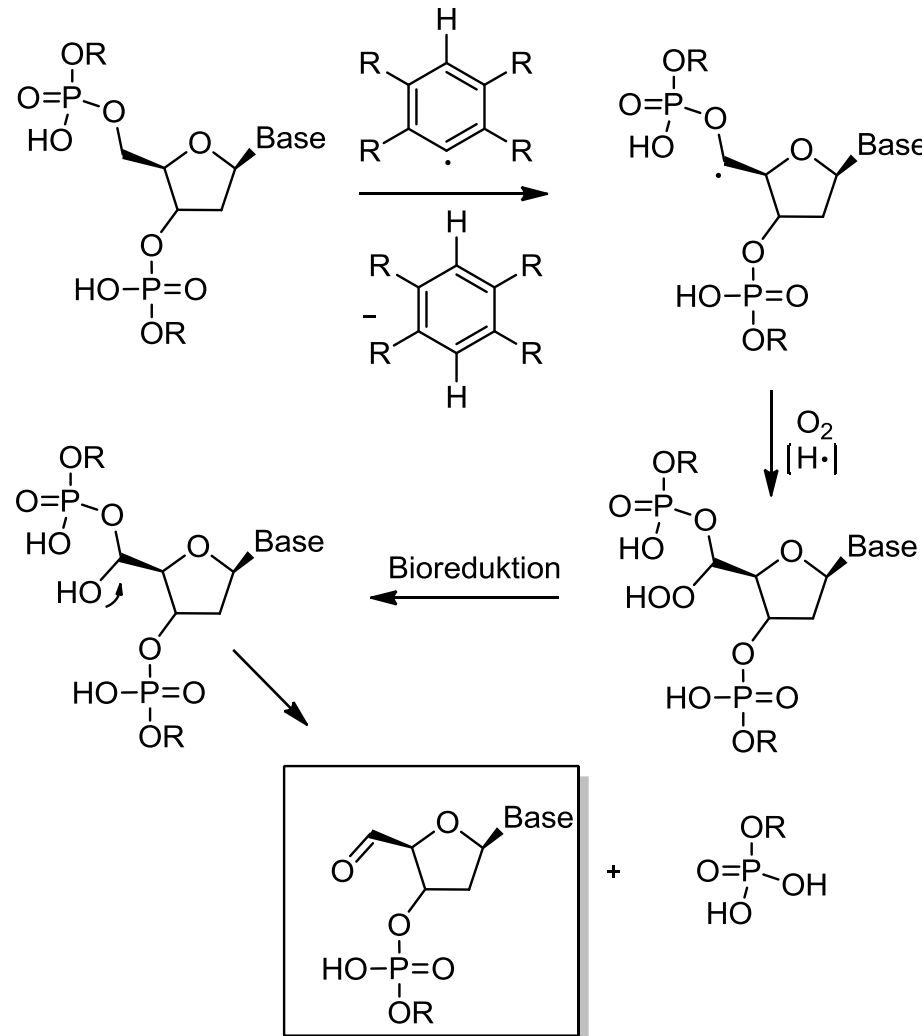
- Heteroatomsubstitution von Alkynylalkylketten in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Position
- Einbau von -I-Heteroatomen in die Alkylkette

Elektronenziehende Substituenten vermindern Elektronendichte auf Alkyneinheiten.

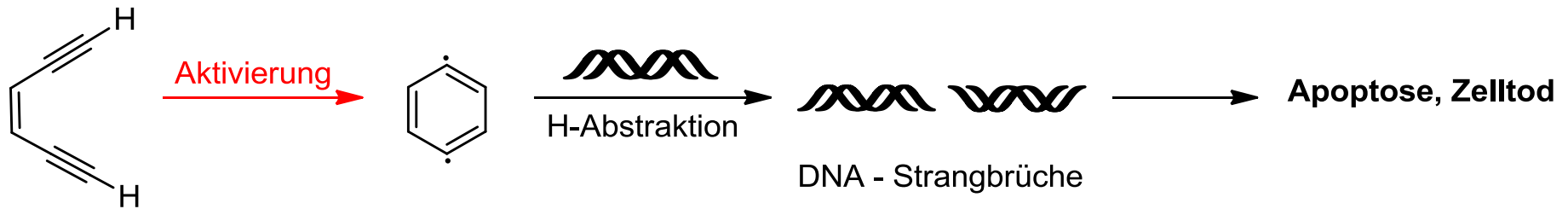
# Aktivierung der Endiineinheit – Mechanismus des DNA-Strangbruchs



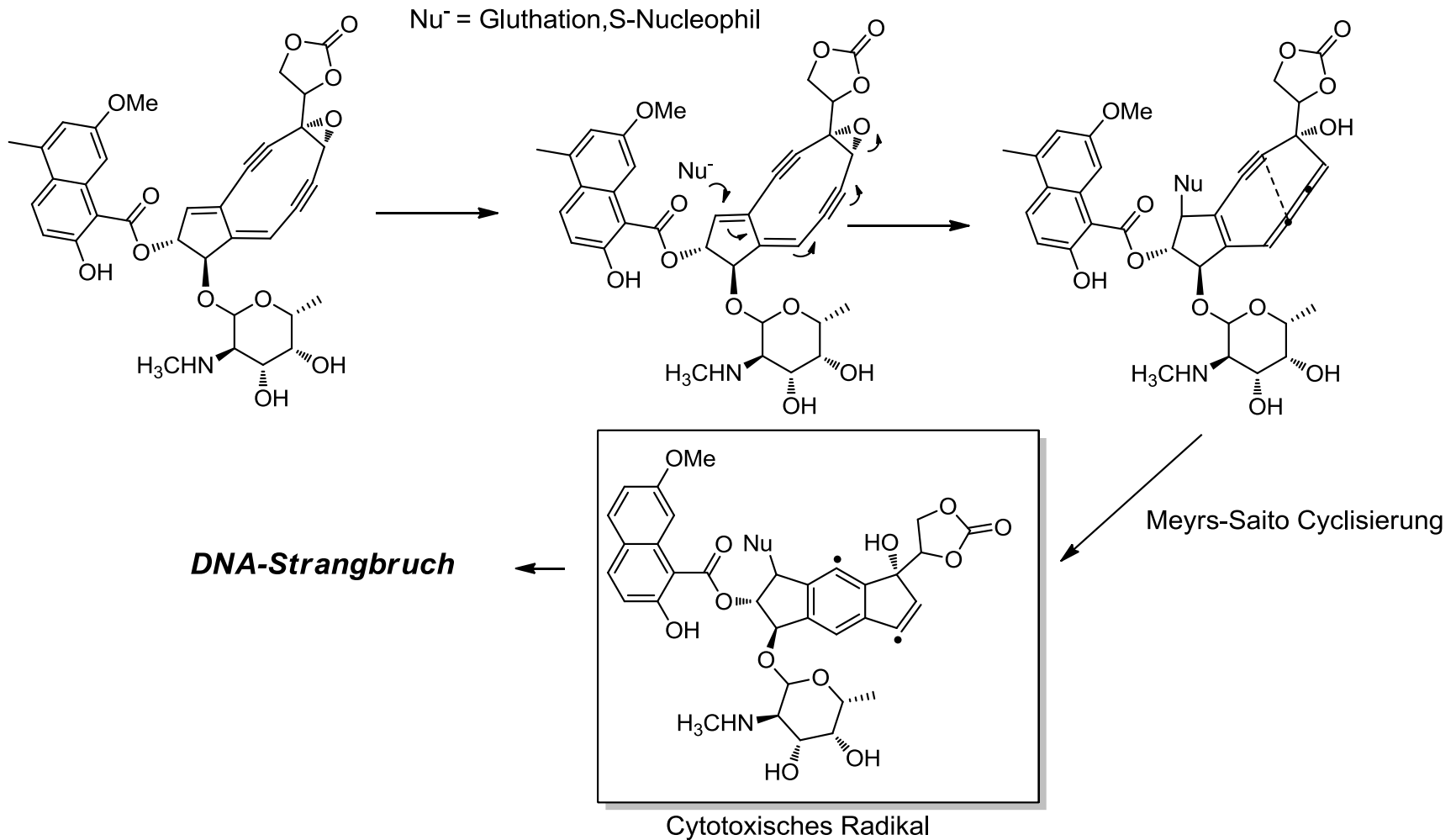
# Wasserstoffabstraktion – Mechanismus der DNA-Spaltung



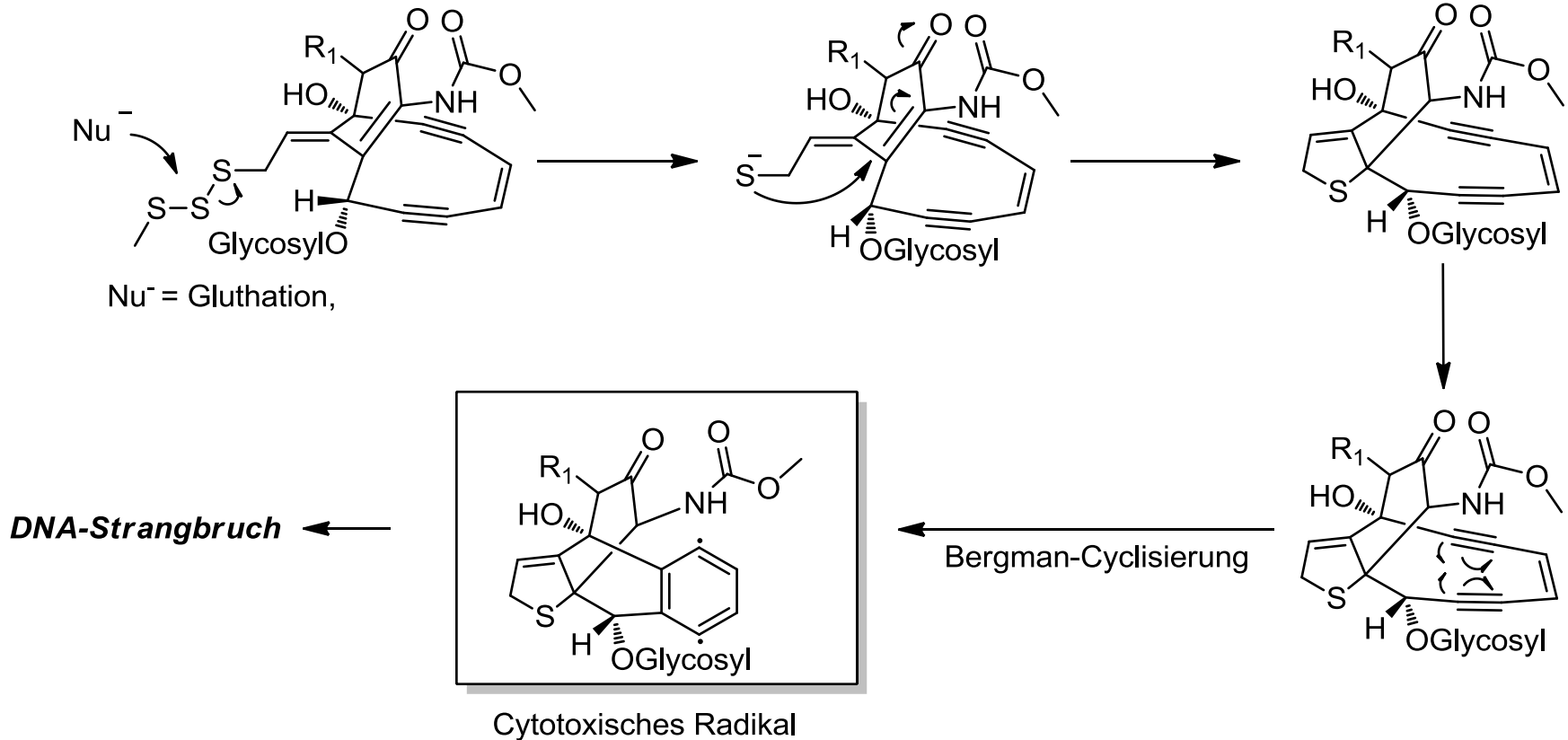
# Aktivierung der Endiineinheit – Mechanismus des DNA-Strangbruchs



# Aktivierung – Neocarzinostatin-Chromophor



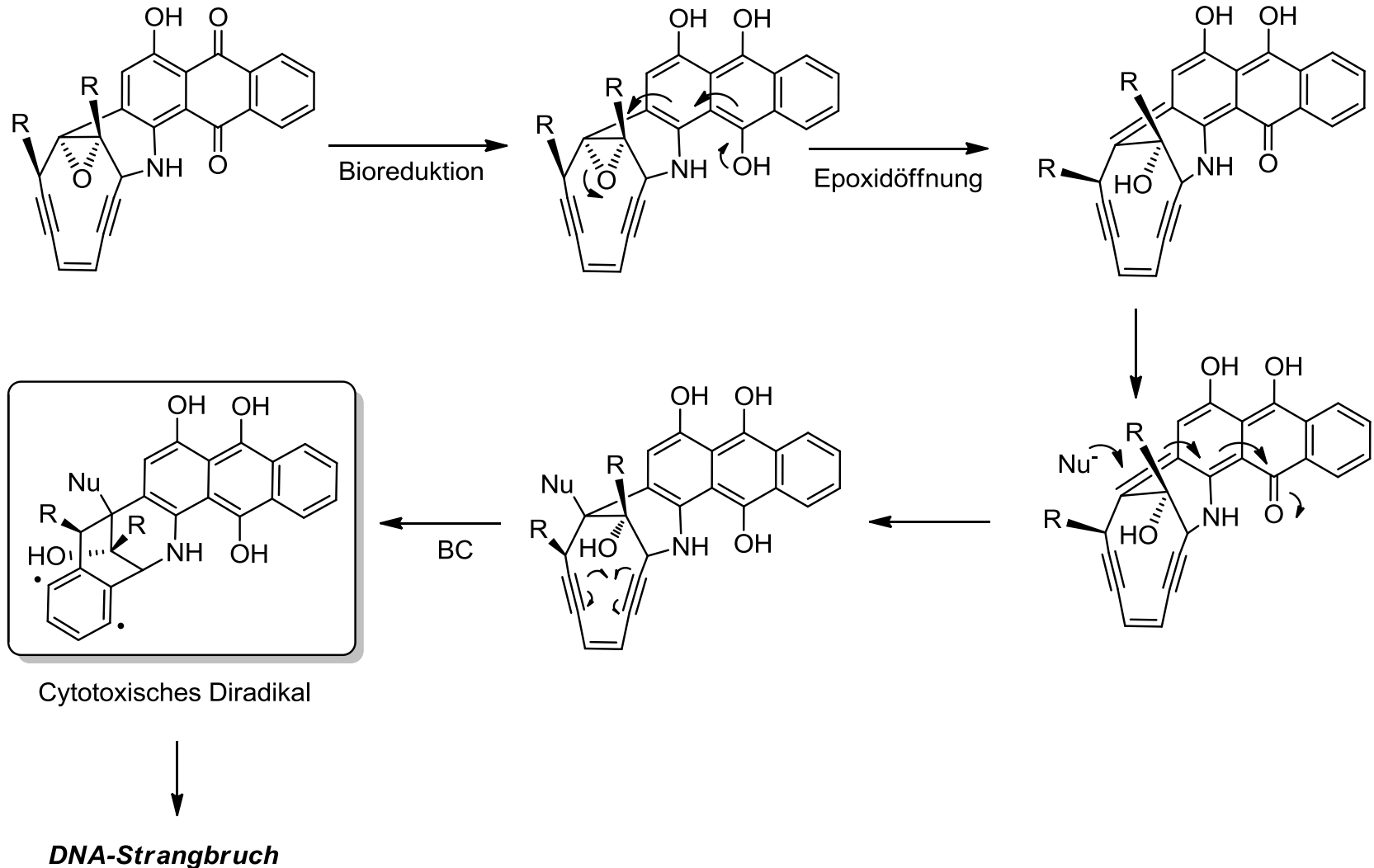
# Aktivierung - Calicheamicinderivate



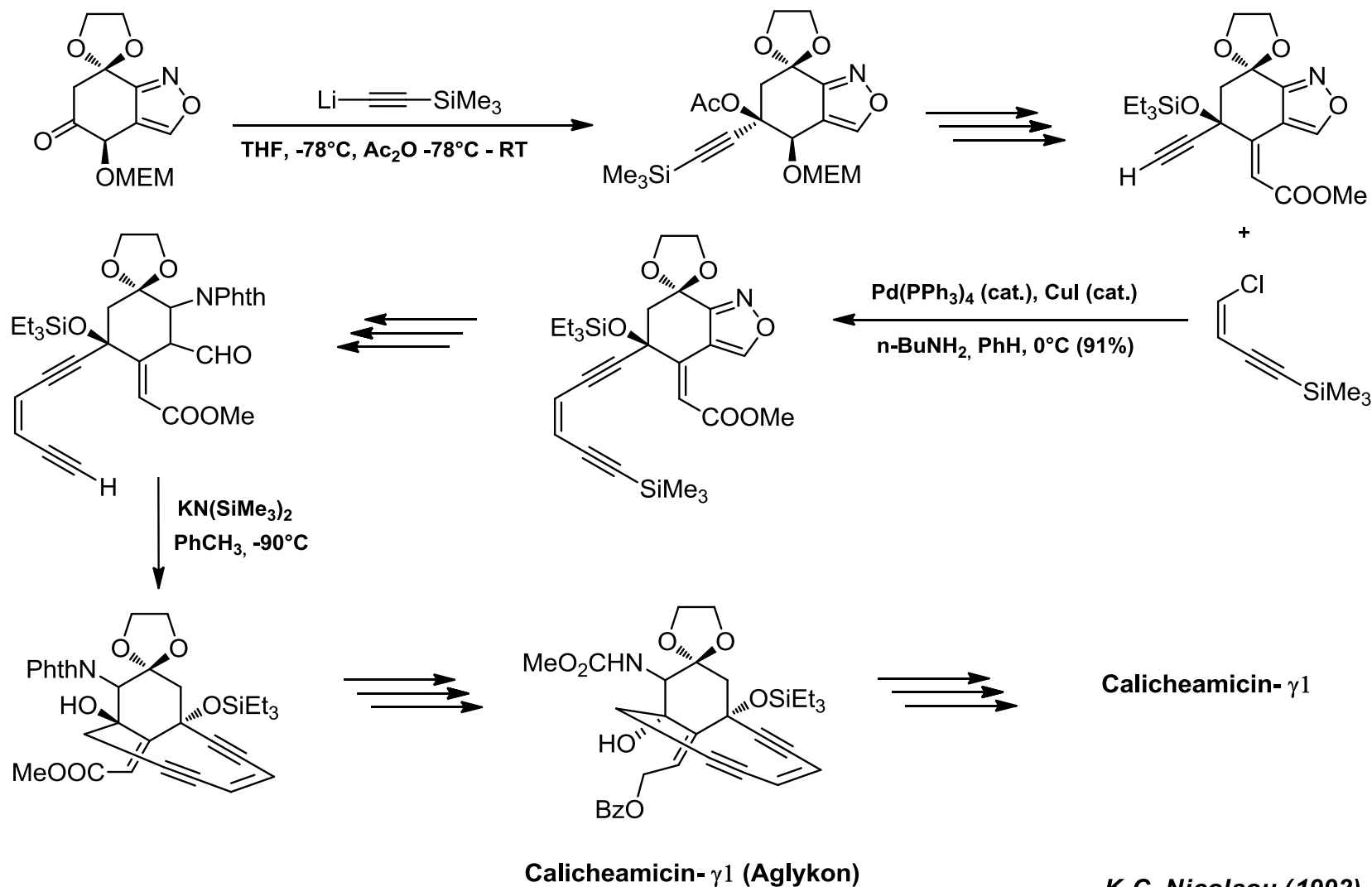
$R_1 = \text{H}$   
 $R_2 = \text{Glycosyl}$

Calicheamicin, Namenamicin, Shishijimicin  
 Esperamicin

# Aktivierung - Dynamicinderivate



# Synthesebeispiele – Calicheamicin

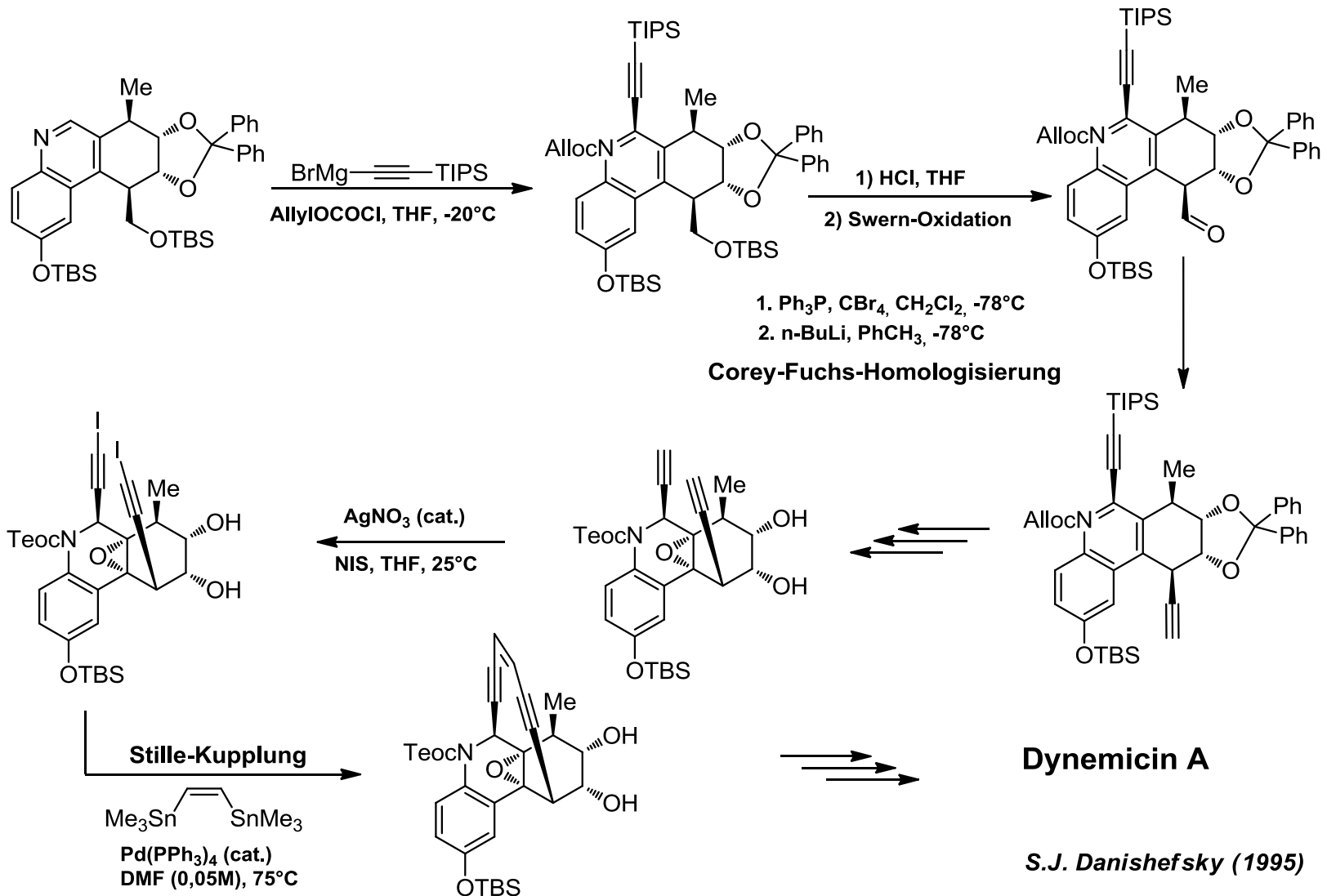


Calicheamicin-  $\gamma$ 1

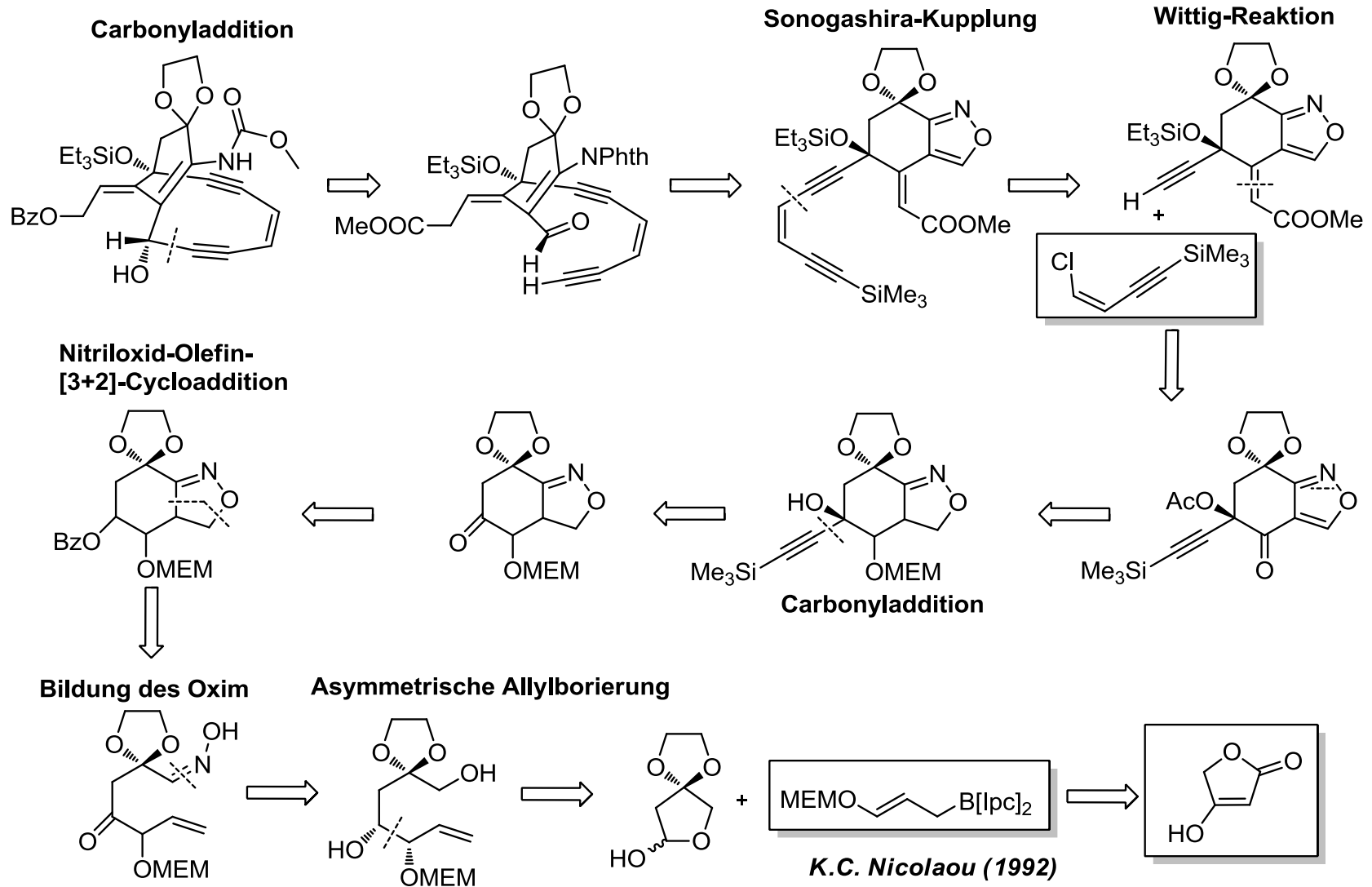
K.C. Nicolaou (1992)



# Synthesebeispiele – Dynemycin



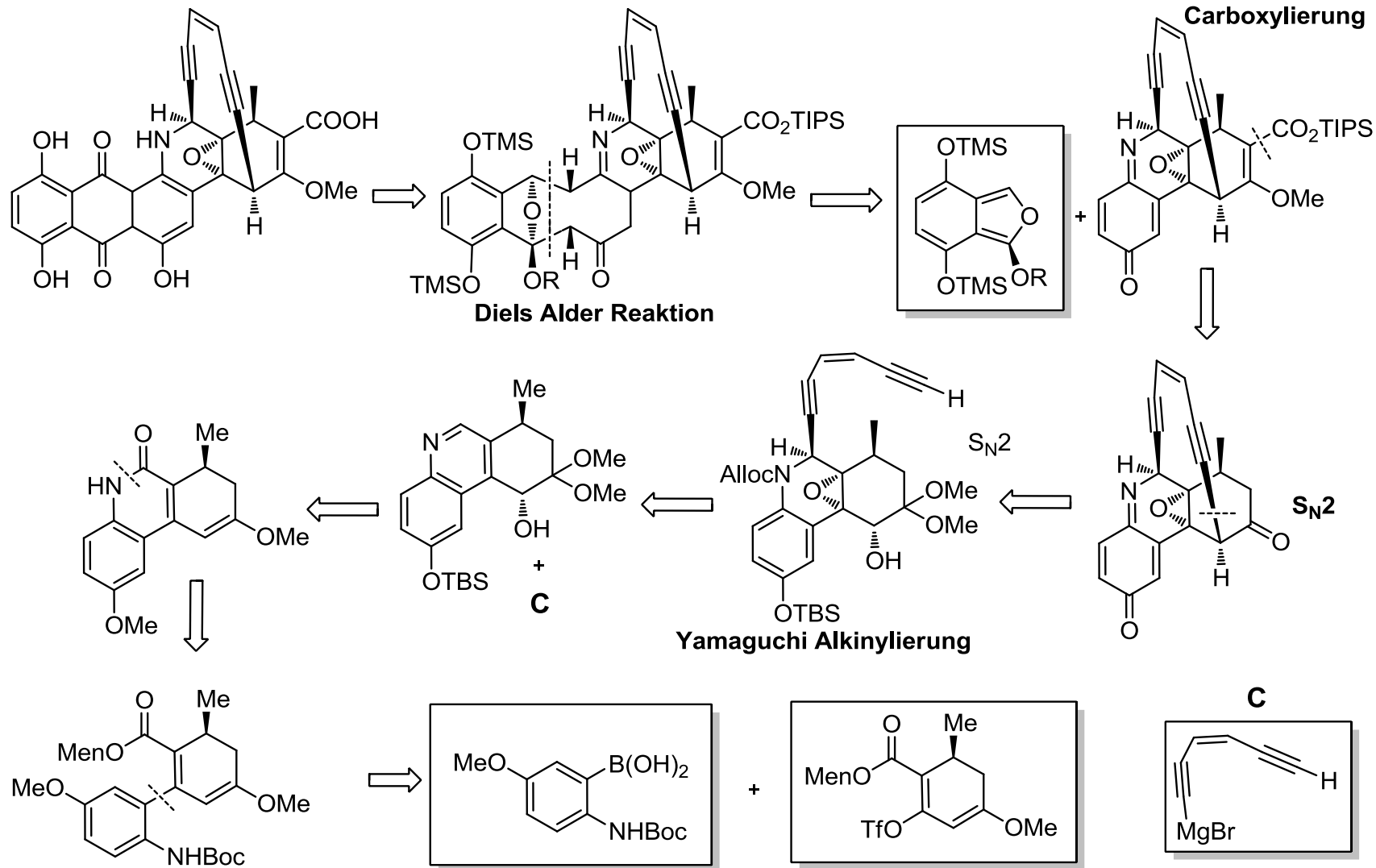
# Retrosynthese – Calicheamicin (Aglycon)



# Zusammenfassung und Ausblick

- Endiinstrukturen stellen wichtige Klassen Cytostatika und Antibiotika dar
- Wirkprofile von starker Potenz, jedoch leider nur geringer Selektivität bestimmt
- Wichtige Syntheseschritte der Endiinsynthese: Kreuzkupplungsreaktionen und Carbonyladditionsreaktionen
- Der Aufbau substratselektiv aktivierbarer Endiinstrukturen eröffnet neue Wege in der Tumorthherapie (z.B. CD33-Antikörperkonjugate)

# Retrosynthese – Dynemicin A



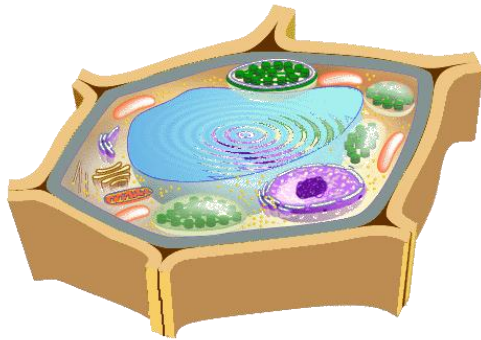
A.G. Meyers (1995)

# Literatur

- Hrovat, D. A.; Beno, B. R.; Lange, H.; Yoo, H.-Y.; Houk, K. N.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *122*, 10529-10537.
- Nicolaou, K.C.; Sorensen, E.J. *Classics in Total Synthesis*; VCH: Weinheim, **1996**.
- Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Classic in Total Synthesis II*; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.
- Wender, P.A.; Harmata, M.; Jeffrey, D.; Mukai, C.; Suffert, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 909.
- Lee, M.D.; Dunne, T.S.; Siegel, M.M.; Chang, C.C.; Morton, D.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3464.
- Kappen, L.S; Goldberg, I.H. *Biochemistry* **1983**, *22*, 4872.
- Berg, J.M.; Tymoczko, J.L.; Stryer, L. *Biochemie*; Elsevier: Heidelberg, **2007**.
- Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J. Raff, M.; Roberts, K. *Molekularbiologie der Zelle*; VCH: Weinheim, **2011**.
- Van Lanen, S.; Lin, S.; Shen, B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 494-499.
- Galm, U.; Hager, M.H.; van Lanen, S.G.; Ju, J.; Thorson, J.S.; Shen, B. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 739-758.
- Liang, Z. X. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 499-528.
- Prall, M. *Cyclisierungsreaktionen mehrfach ungesättigter Verbindungen – Theorie und Experiment*. Ph.D. Dissertation, University of Göttingen, **2002**.



# Exkurs: Cytologische Veränderungen

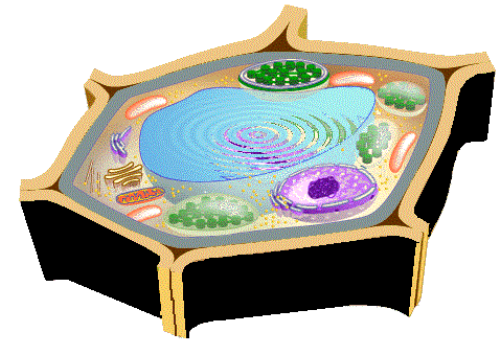


**Gesunde Zelle**

Apoptose  
Reparaturmechanismen der DNA  
Wachstumskontrolle

intakt

(epi)genetische  
Veränderungen

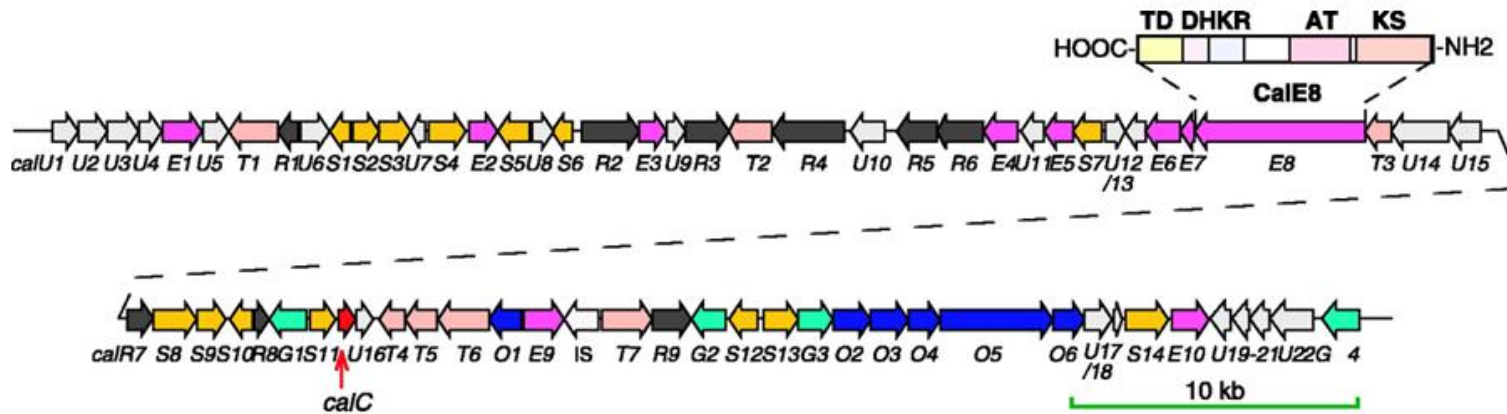


**Tumorzelle**

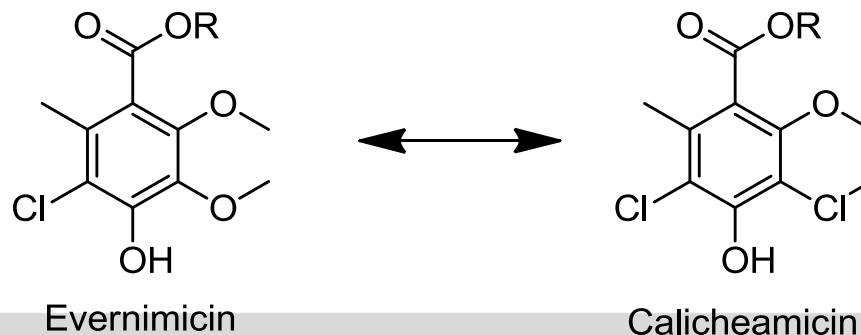
Apoptose  
Wachstumskontrolle  
***DNA-Reparaturmechanismen***

**funktionsgestört**

# Calicheamicin- Genlokus

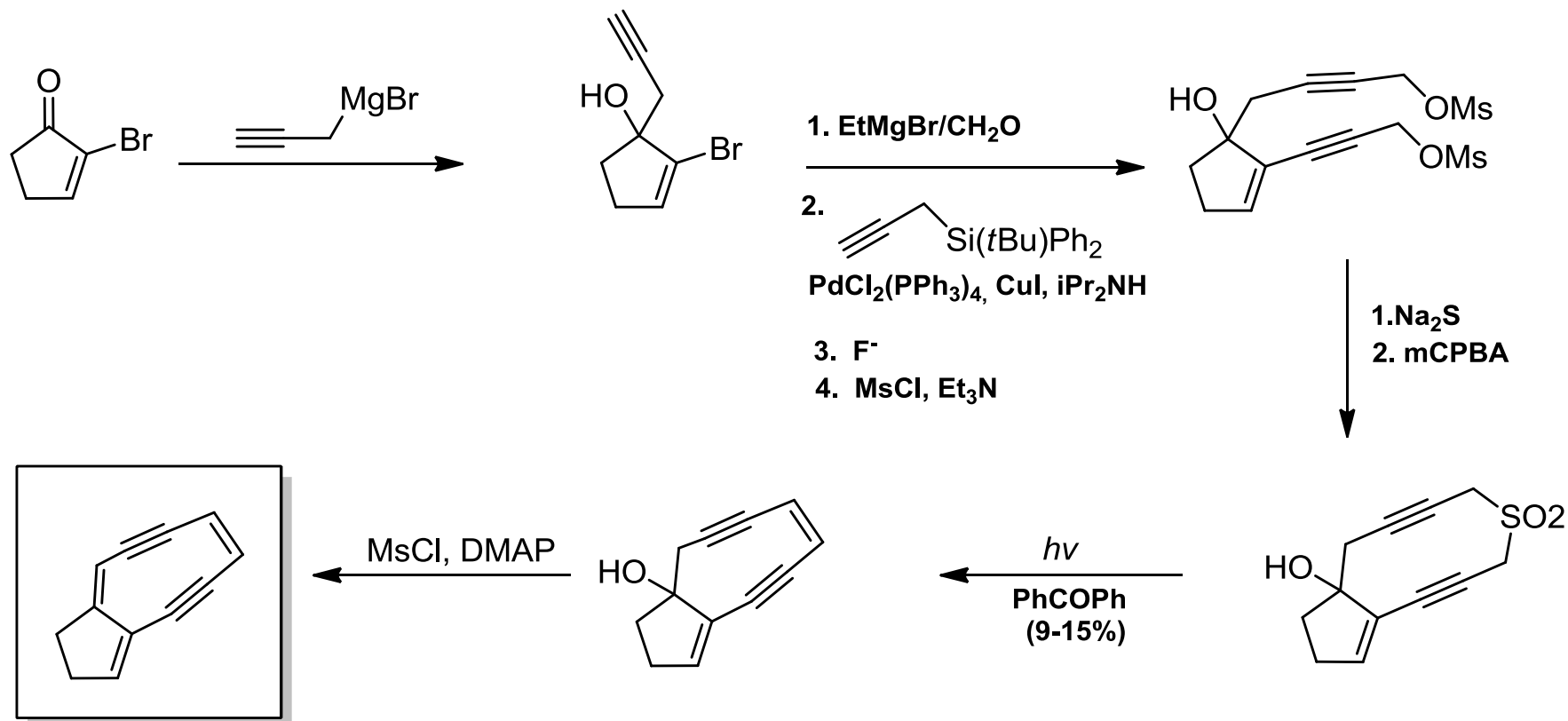


- *calO5*-Gen weist starke Homologie zur AviM-PKS auf



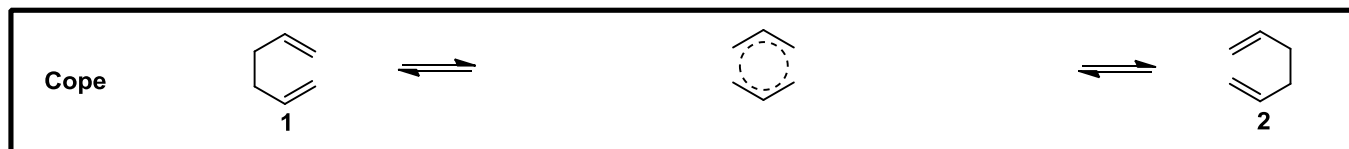


# Frühes Synthesebeispiel – Neocarzinostatin



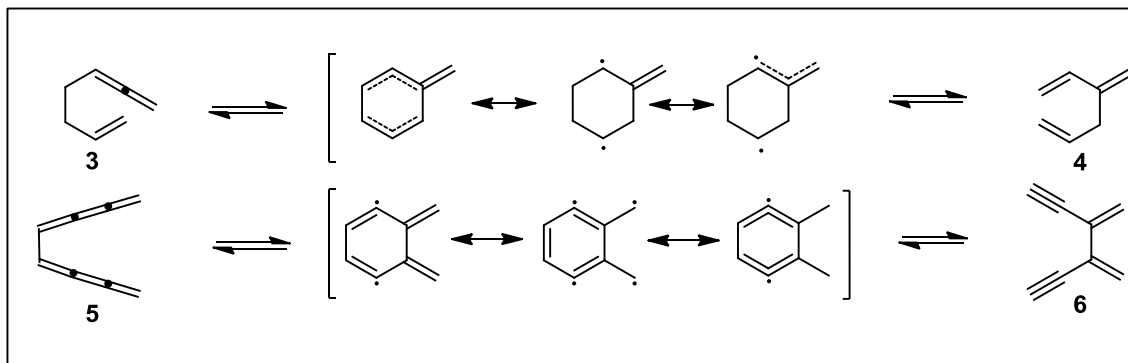
Neocarzinostatin-Chromophor

# Stabilisierung – Zwischenstufe oder Endprodukt?



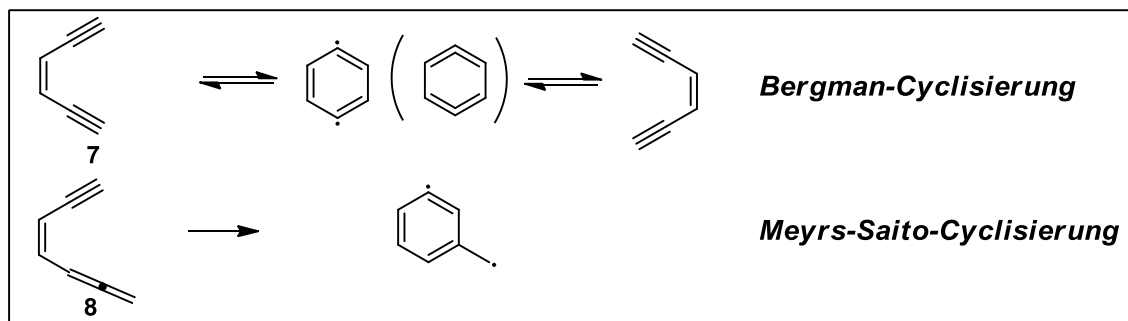
konzentriert

Cope-ähnliche  
Typ I



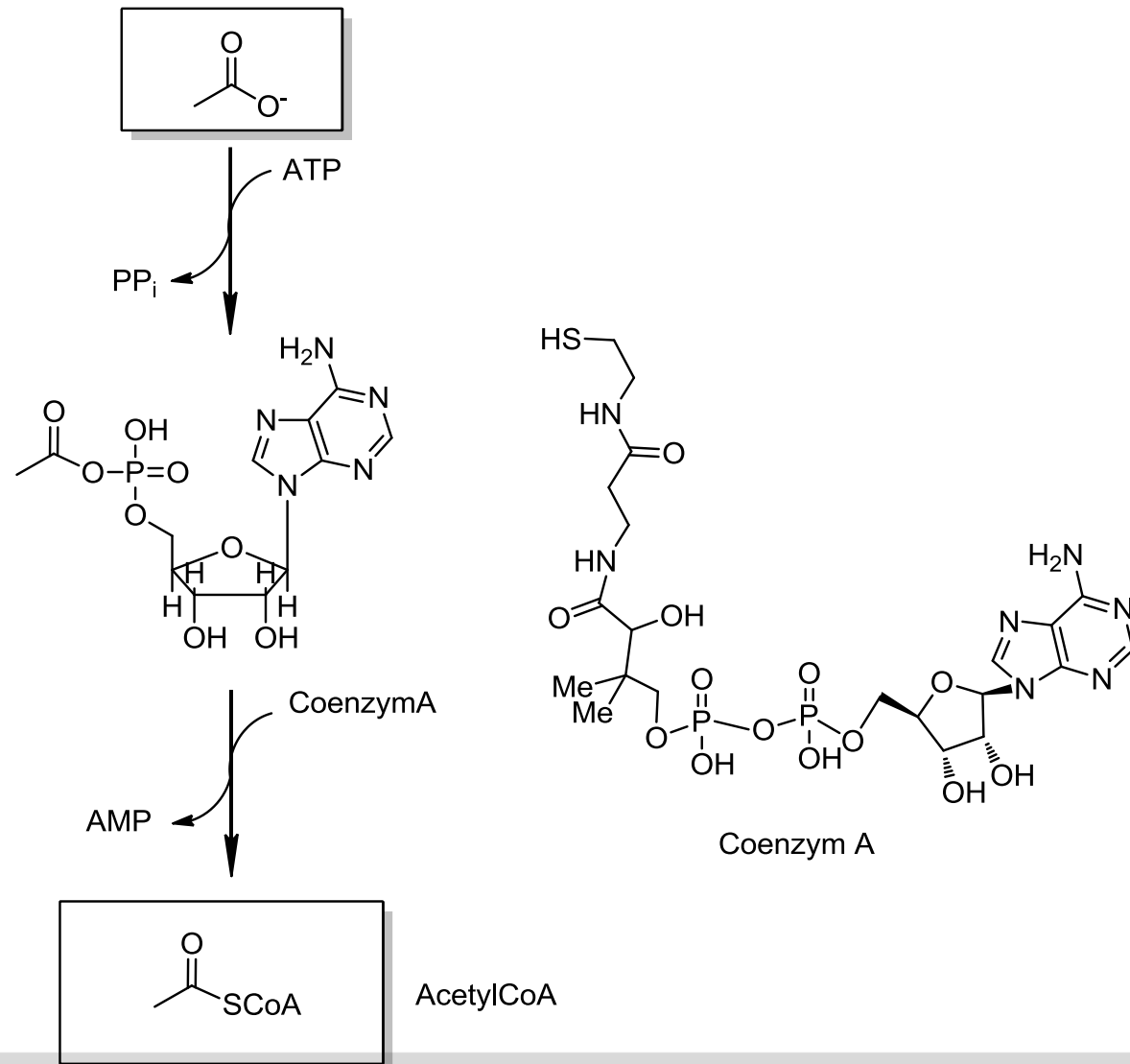
stabiles Zwischenprodukt

Cope-ähnliche  
Typ II

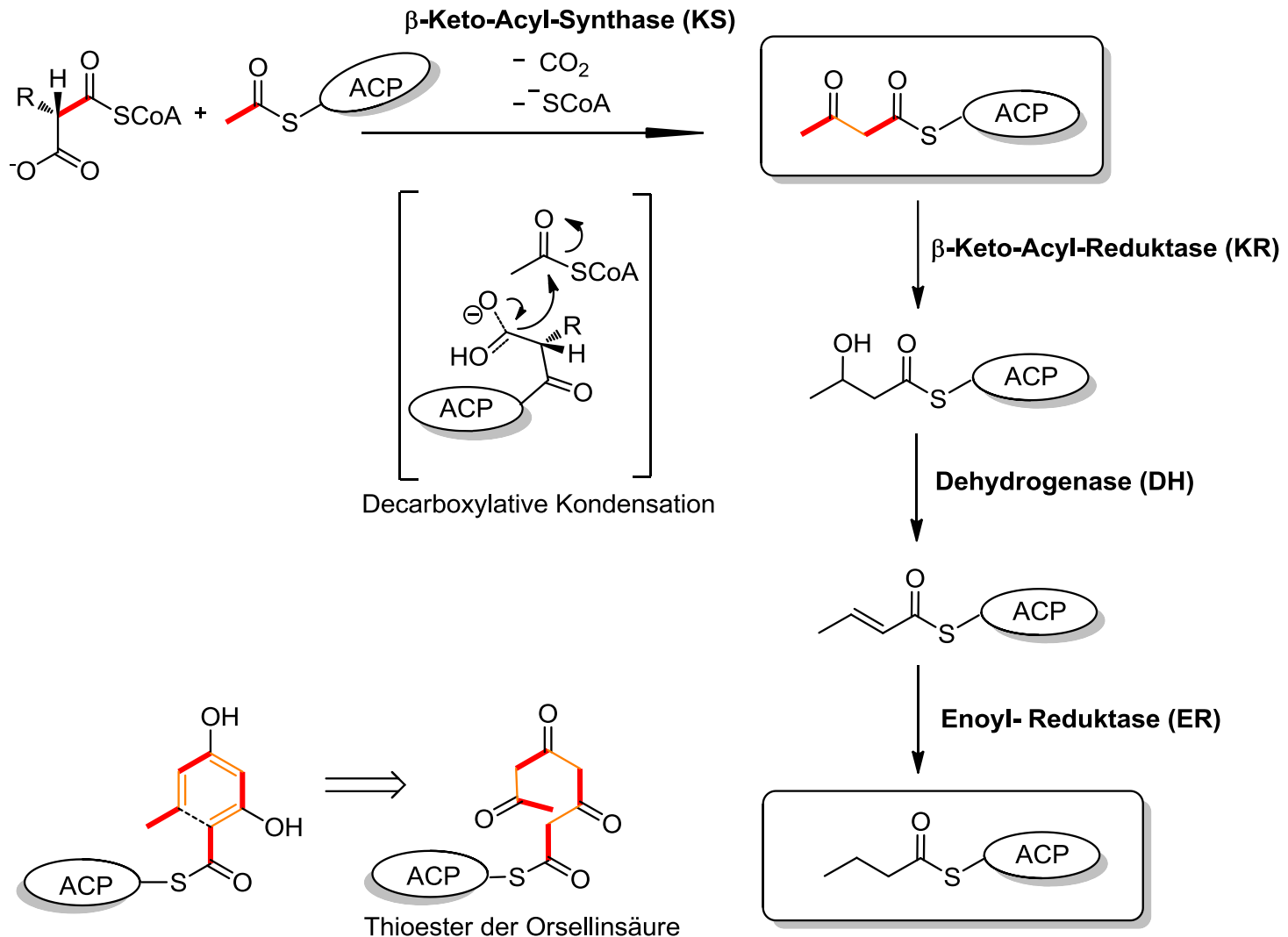


radikalisches Endprodukt

# Biosynthese – Bausteine der Polyketidsynthesewege



# Biosynthese – Polyketidsynthese



# Polyketidsubstrukturen

