

Chemie und Biologie von Endiin-Cytostatica/Antibiotica

Von K. C. Nicolaou * und W.-M. Dai

Neue biologisch aktive Substanzen aus natürlichen Quellen sind für Naturwissenschaftler und Mediziner oft aufregend, stimulierend sowie Herausforderung und Chance zugleich. Erfahrung und Klugheit gebieten die Erforschung ihrer Chemie und das Streben nach ihrer chemischen Synthese, da der Nutzen sowohl für die Chemie als auch für die Medizin groß sein kann. Die Endiin-Cytostatica/Antibiotica sind eine sich rasch entwickelnde Klasse solcher Verbindungen bakterieller Herkunft. Diese DNA-spaltenden Verbindungen, die einen einmaligen, außergewöhnlichen Molekülaufbau mit unglaublichen biologischen Aktivitäten und faszinierenden Wirkungsweisen vereinen, betraten in der zweiten Hälfte der achtziger Jahre, als ihre Struktur bekannt wurde, die Szene und rückten rasch in den Mittelpunkt des Geschehens. Heute umfaßt die Familie der Endiine den Neocarzinostatin-Chromophor, die Calicheamicine, die Esperamicine und die Dynemicine, weitere Familienmitglieder werden sicherlich bald hinzukommen. Diese Moleküle verursachten in chemischen, biologischen und biomedizinischen Kreisen ausgedehnte Forschungsaktivitäten und regten die Entwicklung vieler neuer Verbindungen an, um ihre chemischen und biologischen Wirkungen zu untersuchen und nachzuahmen. Um den Anforderungen dieser Moleküle gerecht zu werden, wurden eine neue Synthesetechnik und mehrere neue Synthesestrategien entwickelt. Diese haben bereits die Konzeption und Synthese mehrerer neuer, DNA-spaltender Verbindungen ermöglicht. Im folgenden werden die Chemie und Biologie der Endiine zusammengefaßt und die zugehörigen mechanistischen, Synthese-, Molekül-Design- und DNA-Spaltungs-Aspekte erörtert.

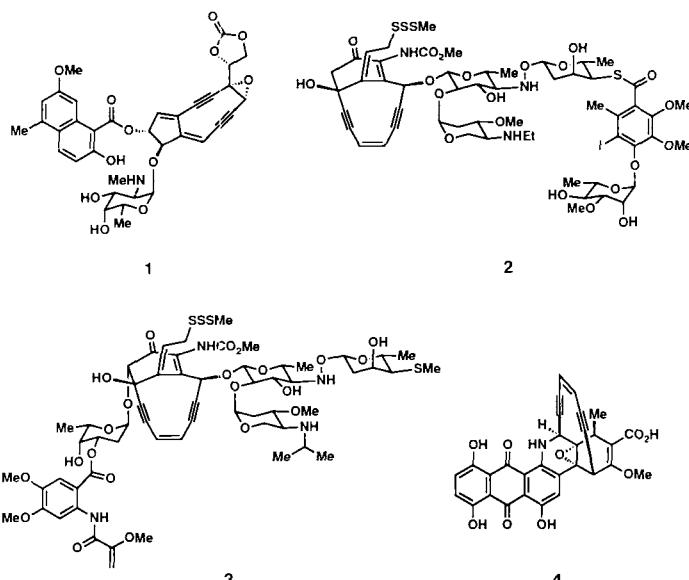
1. Einleitung

1985 veröffentlichten *Edo et al.*^[1] die Struktur des Neocarzinostatin-Chromophors **1** (Schema 1), der ein neuartiges Bicyclo[7.3.0]dodecadiinen-Gerüst aufweist. Dieser Beitrag wurde wenig beachtet, bis im Jahr 1987 die Strukturen von zwei weiteren Naturstoff-Familien mit einer Endiingruppie-

rung, die der Calicheamicine, z. B. Calicheamicin γ_1 **2**, und der Esperamicine, z. B. Esperamicin A₁ **3**, von Wissenschaftlern der Lederle Laboratories^[2] bzw. bei Bristol-Myers^[3] beschrieben wurden. Eine vierte neuartige Struktur, die von Dynemicin A **4**, wurde 1989 von Bristol-Myers, Japan^[4] veröffentlicht. Damit begann die Geschichte dieser sich rasch entwickelnden Klasse von Cytostatica/Antibiotica, die heute als Endiine bekannt sind. Daß der Neocarzinostatin-Chromophor trotz seiner strukturellen Neuheit bei Synthesechemikern offenbar nicht sofort Interesse auslöste, kann zum Teil durch die fehlende Röntgenstrukturanalyse erklärt werden, wodurch eine Anzahl stereochemischer Fragen offen blieb, von Zweifeln an der damals unwahrscheinlich scheinenden Struktur ganz zu schweigen. Heute jedoch stehen diese neuen Verbindungen und ihre Verwandten im Vordergrund chemischer, biologischer und medizinischer Forschung.

Die Aufregung über diese Moleküle ist durch ihren neuartigen molekularen Aufbau, ihre bedeutende biologische Aktivität und ihre faszinierende Wirkungsweise begründet. Die biologische Wirkung aller vier Verbindungstypen beruht auf ihrer Fähigkeit, DNA zu spalten, und diese Eigenschaft ist bei allen darauf zurückzuführen, daß sie nach geeigneter Aktivierung sp^2 -hybridisierte Kohlenstoffradikale bilden. Es ist allgemein anerkannt, daß diese Moleküle mindestens drei wichtige Funktionszentren enthalten: a) einen „Sprengkopf“, der nach geeigneter Aktivierung zur „Explosion“ gebracht wird und so die DNA-schädigenden Fragmente liefert; b) ein „Transportsystem“, das offenbar den „Sprengkopf“ zu seinem Ziel DNA leitet; c) eine „Auslösevorrichtung“, die nach geeigneter Aktivierung die Reaktionskaskade startet, die zur Bildung der schädigenden Radikale führt.

Bevor die Chemie dieser bemerkenswerten Antibiotica besprochen wird, soll ein Überblick über einige interessante Beobachtungen gegeben werden, die in den sechziger und siebziger Jahren von mehreren Forschern in der Physika-



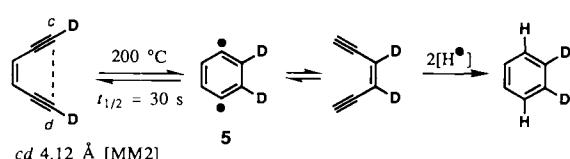
Schema 1. Strukturen der Endiin-Antibiotika Neocarzinostatin-Chromophor
1. Calicheamicin γ_1 2. Esperamicin A₁ 3 und Dynemicin A 4.

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. W.-M. Dai

Department of Chemistry, The Scripps Research Institute
10666 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)

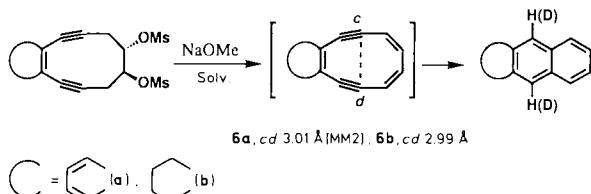
und
Department of Chemistry, University of California at San Diego
La Jolla, CA 92093 (USA)

lisch-organischen Chemie über theoretisch interessierende Moleküle gemacht wurden. 1972 veröffentlichten *Bergman* et al.^[5] elegant konzipierte Untersuchungen mit Modellverbindungen der Endiine, die deren Cycloaromatisierung über benzoide 1,4-Diradikale (z. B. **5** in Schema 2) eindeutig

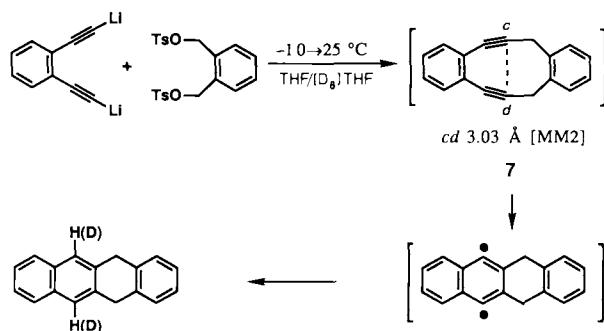


Schema 2. Die Bergman-Cyclisierung (1972). Im Edukt beträgt der mit MM2 berechnete Abstand der Zentren *c* und *d* 4.12 Å.

zeigen. Genau diese Reaktion dient offenbar in der Natur als Schlüsselschritt zur Erzeugung der für die DNA tödlichen Fragmente. Schon vor *Bergmans* Untersuchungen beschrieben *Masamune* et al.^[6] die Umwandlung der beiden cyclischen Endiine **6** (Schema 3) in benzoide Verbindungen, allerdings ohne eine Diradikal-Zwischenstufe zu formulieren. Im Anschluß daran und noch vor der Entdeckung der natürlich

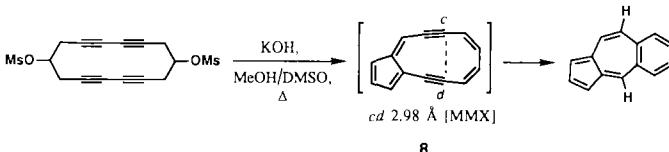


Schema 3. Die Beobachtungen von *Masamune* et al. (1971). Ms = Mesyl.



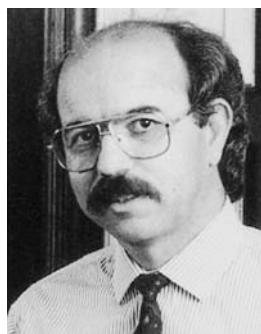
Schema 4. Die Beobachtungen von *Wong* und *Sondheimer* (1980). Ts = Tosyl.

vorkommenden Endiinen beobachteten auch *Wong* und *Sondheimer*^[7] die Cycloaromatisierung von *in situ* gebildeten gespannten cyclischen Endiinen wie **7** (Schema 4) und postulierten benzoide 1,4-Diradikale als Zwischenstufen. Diese Reaktion von Endiinen ist jetzt allgemein als Bergmann-Cyclisierung bekannt. Auch eine noch früher von *Mayer* und *Sondheimer*^[8] beschriebene Umlagerung (Schema 5) ver-



Schema 5. Die Beobachtungen von *Mayer* und *Sondheimer* (1966). DMSO = Dimethylsulfoxid. Der *c-d*-Abstand wurde hier mit MMX berechnet.

läuft höchstwahrscheinlich unter Beteiligung einer ähnlichen Cyclisierung und einer Diradikal-Zwischenstufe über **8**.



K. C. Nicolaou wurde auf Zypern geboren und studierte an der University of London bei den Professoren F. Sondheimer und P. Garratt. Nach Postdoc-Aufenthalten bei Professor T. Katz, Columbia University, und Professor E. J. Corey, Harvard University, wurde er 1976 Assistant Professor an der University of Pennsylvania, wo er zum Rhodes-Thompson Professor of Chemistry aufstieg. 1989 wechselte er nach La Jolla, um die erstmalig gemeinsam erfolgte Berufung als Professor of Chemistry der University of California in San Diego und als Darlene Shiley Professor of Chemistry und Vorsitzender der Abteilung für Chemie am Forschungsinstitut der Scripps Clinic anzunehmen. Nicolaou, der zahlreiche Auszeichnungen, darunter den Alfred P. Sloan Award, ein Guggenheim-Stipendium und einen Humboldt Senior American Scientist Award, erhalten hat, beschäftigt sich mit der Entwicklung neuer Synthesen für komplexe organische Moleküle natürlicher oder „nichtnatürlicher“ Herkunft. Zu seinen derzeitigen Forschungsinteressen gehören die Synthese von Eicosanoiden, Makroliden, marinen Ionophoren und Oligosacchariden sowie das Entwerfen, die Synthese und die Untersuchung biologisch aktiver Verbindungen mit DNA-spaltenden Eigenschaften und molekularem Erkennungsvermögen.



W.-M. Dai wurde 1957 in Ninghai, China, geboren. Er studierte an der Universität von Hangzhou, China, (BSc) und dem Shanghai Institute of Organic Chemistry der Academia Sinica (1984 MSc bei Professor W.-S. Zhen) und promovierte 1990 bei Professor Y. Nagao an der Universität von Kyoto, Japan, über asymmetrische Synthesen mit chiralen Zinn(II)-enolaten und die Anwendung dieser Chemie auf die Totalsynthese von Alkaloiden. Danach schloß er sich dem Arbeitskreis von Professor Nicolaou als Research Associate an. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Entwicklung neuer asymmetrischer Reaktionen und die Synthese von Naturstoffen und biomedizinisch interessanten Verbindungen. Derzeit arbeitet er an der Konzeption, Synthese und Untersuchung neuer Endiine. W.-M. Dai spricht fließend Chinesisch, Japanisch und Englisch, zu seinen Hobbies gehören Lesen und chinesisch Kochen.

Obwohl seit einiger Zeit bekannt war, daß aus Endiinen reaktive benzoide Diradikale entstehen, hat niemand diese Chemie für das Entwerfen von Molekülen mit potentiell biologischer und medizinischer Bedeutung genutzt. Wieder einmal mußte uns die Natur den Weg zu dem weisen, was nun so naheliegend aussieht! Diese Erkenntnis soll diejenigen, die den Wert der Naturstoffchemie nicht oder nicht mehr erkennen, daran erinnern, daß diese Disziplin noch lange Zeit unschätzbare Hinweise und Kenntnisse der Natur entschlüsseln wird, die uns den Weg bei der Suche nach neuen wissenschaftlichen Abenteuern und den Wunderdrogen von morgen erhellen werden. Wir sollten aber auch der Physikalisch-organischen Chemie und denen, die auf diesem Gebiet tätig sind, Beifall zollen, da sie häufig für Nachfolgende aus verwandten Disziplinen wie der präparativen und der bioorganischen Chemie Wege eröffnen. Nun wollen wir jedoch zur faszinierenden Chemie und Biologie der Endiine zurückkehren.

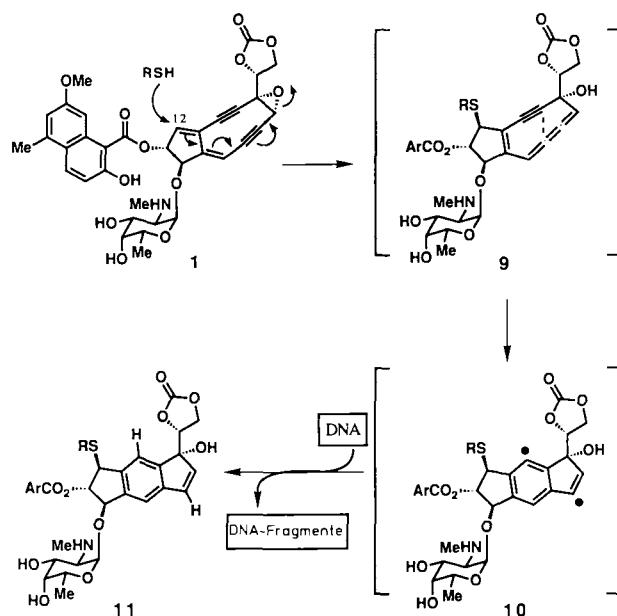
2. Isolierung, biologische Eigenschaften, Strukturen und Wirkungsmechanismen der Endiin-Cytostatica/Antibiotica

Die Veröffentlichung der Strukturen der Calicheamicine^[2] und Esperamicine^[3] im Jahr 1987 rief in Chemiker- und Biologenkreisen großes Interesse hervor. In den neu entdeckten Verbindungen waren beispiellose, faszinierende Molekülstrukturen und eindrucksvolle biologische Eigenschaften vereint. Gleichzeitig wurden von den Autoren^[2, 3] interessante Vorschläge hinsichtlich der Wirkungsmechanismen gemacht. Synthesechemiker der ganzen Welt interessierten sich ebenfalls sofort für diese Strukturen. Auch der Neocarzinostatin-Chromophor^[1], dem bis dahin nicht die volle Aufmerksamkeit der Chemiker gegolten hatte, wurde nun aufgrund seiner strukturellen und biologischen Ähnlichkeiten mit den neuen Endiinen mit neuerlichem Interesse betrachtet.

2.1. Neocarzinostatin

Neocarzinostatin (NCS) ist ein natürlich vorkommender, aus *Streptomyces carzinostaticus* Var. F-41 isolierter antibakterieller 1:1-Komplex aus einer Proteinkomponente (NCS-Apoprotein) und einem chromophoren Molekül (NCS-Chromophor). Dieser im Jahr 1965 von *Ishida et al.*^[9] erstmals beschriebene Komplex wurde später in seine Komponenten NCS-Apoprotein und NCS-Chromophor zerlegt^[10, 11]. Es wurde bald erkannt, daß die biologische Aktivität von NCS im wesentlichen auf dem Chromophorteil beruht und daß die Proteinkomponente eine wichtige Rolle für den Transport und die Stabilisierung des Wirkstoffs spielt^[12, 13]. Das NCS-Apoprotein bindet den NCS-Chromophor fest und spezifisch ($K_D = 1 \times 10^{-10} \text{ M}$)^[14] und setzt ihn kontrolliert an seinem Ziel DNA frei^[15]. Die biologischen Aktivitäten von NCS umfassen starke cytostatische und antibakterielle Wirkungen, die auf der Spaltung von DNA beruhen. Die DNA-schädigende Wirkung des labilen freien NCS-Chromophors verläuft sauerstoffabhängig und hauptsächlich über die Spaltung von Einzelstrang-DNA^[16]. Thiole^[17] und Bestrahlung mit UV-Licht^[18] fördern die DNA-Spaltung durch den NCS-Chromophor stark.

Der erste Vorschlag zur Strukturformel des NCS-Chromophors kam 1985 von *Edo et al.*^[11], den ersten Vorschlag zu seinem Wirkungsmechanismus machte 1987 *Meyers*^[19]. Nach dieser eleganten Hypothese (Schema 6) wird die zur DNA-Schädigung führende Reaktionskaskade durch einen stereospezifischen nucleophilen Angriff an C12 ausgelöst, wahrscheinlich unterstützt durch den basischen Stickstoff im Kohlenhydratteil von 1. Dieser Angriff bewirkt, wie in Schema 6 gezeigt, eine Umlagerung des Ringgerüsts mit Epoxidringöffnung und Bildung des Cumulens 9. Die stark gespannte, labile Zwischenstufe 9 unterliegt dann rascher Cycloaromatisierung zum Diradikal 10, das sich durch H-Abstraktion aus DNA als 11 stabilisiert. Dieser Ablauf wurde im



Schema 6. Mechanismus der DNA-Spaltung durch 1. RSH = Thiolnucleophil, Ar = Naphthylsubstituent.

Labor mit den Nucleophilen $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ^[19–22] und NaBH_4 ^[22] nachgewiesen; die Cumulenzwischenstufe 9 konnte bei niedriger Temperatur $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch identifiziert werden^[21]. Des weiteren wurden die Methylthioglycolat-Addukte des NCS-Chromophors isoliert und charakterisiert, was zur vollständigen Aufklärung der Molekülstruktur einschließlich der absoluten Konfiguration führte^[20].

Es gilt inzwischen als gesichert, daß sich der NCS-Chromophor mit seiner Naphthoatgruppe in die DNA einschiebt und den Rest des Moleküls in die kleine Furche plaziert^[23–25], bereit zur Aktivierung (Abb. 1). Die Auslösung geschieht vermutlich, wie oben besprochen, durch stickstofunterstützten nucleophilen Angriff^[26] eines Thiols auf C12 des Chromophors. Bevorzugt greift der NCS-Chromophor dabei Adenin und Thymin an^[27].

Es wurde nachgewiesen, daß mindestens 80 % der DNA-Spaltungen durch den NCS-Chromophor selektiv die 5'-Aldehyde der A- und T-Reste liefern^[27]. Die Reaktionen, die zu diesen Brüchen führen, umfassen die H-Abstraktion von C5' durch das Diradikal 10 sowie die Übertragung eines Sauerstoffatoms von molekularem Sauerstoff auf das entstehende DNA-Radikal und schließlich die Bildung der Alde-

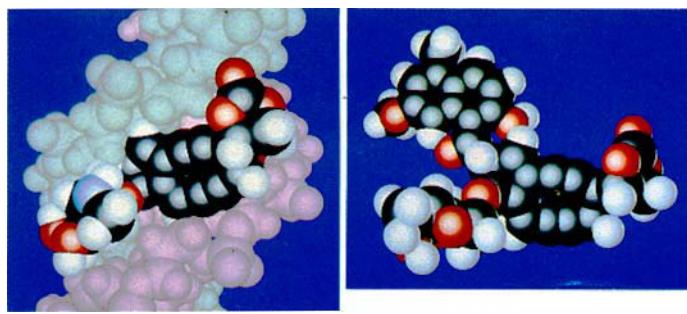
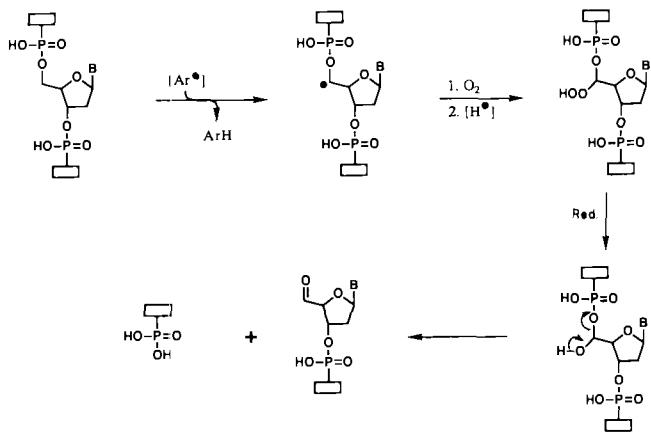


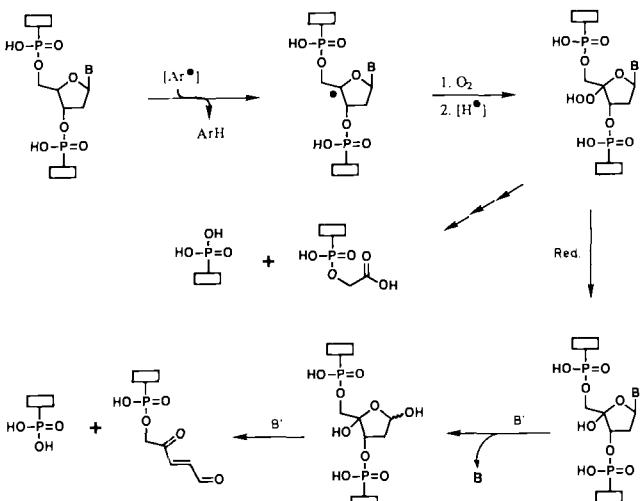
Abb. 1. Computermodelle von freiem **1** (links) und DNA-gebundenem **1** (rechts). – Alle derartigen, direkt vom Bildschirm abphotographierten Bilder in diesem Beitrag wurden folgendermaßen erhalten: Mit einem Personalcomputer Iris 40/25 Super Turbo (Silicon Graphics) wurden unter Verwendung des Programms Sybyl (Version 5.4, Tripos Associates) Molekülmodelle erstellt. Deren Daten wurden dann auf ein Stardent-ST-1040-Terminal übertragen und mit Stardent AVS (Version 3.0) sichtbar gemacht.

hydreste entsprechend dem in Schema 7 gezeigten Reaktionsweg. Weniger als 20 % der DNA-Strangbrüche werden durch H-Abstraktion von C4' (Schema 8)^[28–32] und C1' (Schema 9)^[29] ausgelöst.

Biosynthesestudien^[33] mit dem Neocarzinostatin-Chromophor zeigten, daß in den C₁₄-Diendiinteil sechs intakte und

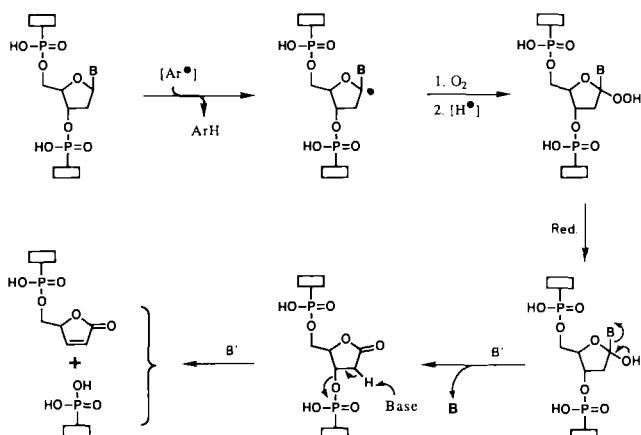


Schema 7. Spaltung des DNA-Stranges, ausgelöst durch H-Abstraktion an C5'. B = Nucleobase, Ar· = **10**, Red. = Reduktion.



Schema 8. Spaltung des DNA-Stranges, ausgelöst durch H-Abstraktion an C4'. B' = externe Base, z. B. OH⁻.

zwei terminale C-C-Bindungs-gespaltene Acetateinheiten eingebaut sind. Hieraus wurde geschlossen, daß die C₁₄-Kette aus dem Abbau von Oleat über den Oleat-Crepetyl-Weg für Polyacetylene stammt. Ähnliche Vorschläge wurden für das C₁₅-Gerüst der Calicheamicine/Eesperamicine gemacht^[33].



Schema 9. Spaltung des DNA-Stranges, ausgelöst durch H-Abstraktion an C1'.

Interessante Synthesestudien und vom NCS-Chromophor angeregtes Molekül-Design werden in Abschnitt 3.1 erörtert.

2.2. Calicheamicine

Die Calicheamicine (Tabelle 1) sind eine aus *Micromonospora echinospora* ssp *calichensis* isolierte Familie der Endiin-Antibiotika. Ihre Strukturen wurden von Lee et al. 1987 veröffentlicht^[2] und 1989 revidiert (ein Stereozentrum)^[34].

Tabelle 1. Die Calicheamicinfamilie [134].

	X	R ₁	R ₂	R ₃
Calicheamicin β^{Br}	Br	Rha	Ami	CHMe ₂
Calicheamicin γ_1^{Br}	Br	Rha	Ami	Et
Calicheamicin α_2^{I}	I	H	Ami	Et
Calicheamicin α_3^{I}	I	Rha	H	–
Calicheamicin β_1^{I}	I	Rha	Ami	CHMe ₂
Calicheamicin γ_1^{I} 2	I	Rha	Ami	Et
Calicheamicin δ_1^{I}	I	Rha	Ami	Me

Calicheamicin γ_1^{I} **2** ist das bekannteste Mitglied dieser Verbindungsklasse^[34]. Die iodhaltigen Calicheamicine wurden entdeckt, als dem Fermentationsmedium Natriumiodid zugefügt wurde, was nicht nur zu den neuen Verbindungen, die Iod anstelle von Brom enthielten, sondern auch zu deutlich besseren Fermentationsausbeuten führte^[34]. Im biochemischen Prophagen-Induktionstest sind die Calicheamicine bei Konzentrationen von weniger als 1 pg mL⁻¹ aktiv^[2, 34], ex-

trem wirksam gegen gram-positive sowie hochaktiv gegen gram-negative Bakterien. Am wichtigsten ist aber ihre außerdentliche Wirksamkeit^[2, 34] gegen Maustumoren wie P338- und L1210-Leukämien und Neoplasmen wie Colon 26- und B-16-Melanome mit optimalen Dosen von 0.15-5 µg pro kg. Es wird angenommen, daß diese Verbindungen ihre biologischen Wirkungen durch Schädigung der DNA ausüben. Tatsächlich sind die Calicheamicine hochwirksame DNA-Spaltsungsagentien, die in erster Linie zu sequenzspezifischen Doppelstrangbrüchen führen^[35, 36].

Calicheamicin γ_1^1 2 ist ein Meisterwerk der „Erfundungsgabe“ der Natur. Das Molekül läßt sich grob in drei Komponenten zerlegen: a) das Endiinsystem mit seiner potentiellen Fähigkeit, an biologischen Zielen große Zerstörungen anzurichten, das aber bis zur Aktivierung geschickt versteckt ist; b) den Oligosaccharidteil, von dem angenommen wird, daß er als Transportsystem dient, das den tödlichen Sprengkopf an das gewünschte Ziel DNA bringt; c) die Trisulfidkomponente, die als Auslösevorrichtung die entscheidenden chemischen Reaktionen initiiert, die zur Bildung hochaggressiver Spezies und damit zu einer tödlichen Schädigung des genetischen Materials führen. Die Bewunderung für dieses Molekül muß jedoch über dieses vereinfachende Bild hinausgehen, da wir über seine biologischen Wirkungen immer noch staunen, ohne den genauen Wirkungsmechanismus vollkommen verstanden zu haben. Wie wird beispielsweise durch die Bindung an DNA die Aktivierung ausgelöst, und wie schützen sich die produzierenden Organismen selbst vor einem so gefährlichen Molekül?

Die bisher gesammelten Informationen legen den folgenden Ablauf^[2, 31] der DNA-schädigenden Wirkung von 2 nahe: Calicheamicin γ_1^1 2 bindet in der kleinen Furche der DNA-Doppelhelix spezifisch an TCCT-Stellen, wobei der Oligosaccharidteil den 3'-Enden der DNA-Fragmente zugewandt ist (Abb. 2)^[37]. Es wird angenommen, daß der Oligosaccharidteil der wichtigste Erkennungs- und Bindungsteil des Moleküls ist^[38, 39]. Dann greift ein möglicherweise intramolekular durch basischen Stickstoff aktiviertes Nucleophil (z. B. Glutathion) das zentrale Schwefelatom^[2, 40] der Trisulfidgruppe unter Bildung eines Thiolats an (Bioreduktion). Die Thioleinheit befindet sich aufgrund der Geometrie der Allyldoppelbindung in idealer Position, um mit dem im benachbarten sechsgliedrigen Ring eingebetteten α, β -ungesättigten Keton intramolekular zu Verbindung 12 zu reagieren (Schema 10). Diese Umsetzung, bei der das sp^2 -Kohlenstoffatom am Angriffspunkt zum sp^3 -Kohlenstoffatom umhybridisiert wird, ist Wegbereiter für die anschließende Bergman-Cyclisierung zum benzoiden Diradikal 13. Interessant ist hierbei die Beobachtung, daß sich der mit MM2 bestimmte Abstand zwischen den *c*- und *d*-Kohlenstoffatomen (Schema 10) beim Übergang von 2 (3.35 Å) zur stark gespannten Zwischenstufe 12 (3.16 Å) signifikant verkürzt^[41].

Das reaktive Diradikal 13 befindet sich in der richtigen Lage, um zwei Wasserstoffatome zu abstrahieren, eines aus der C5'-Stellung von Desoxycytidin (C) und das andere von einer Ribose des gegenüberliegenden Stranges^[37, 42]. Die so gebildeten DNA-Radikale reagieren dann mit molekularem Sauerstoff unter Spaltung des Doppelstranges entsprechend dem in Schema 7 abgebildeten Mechanismus^[37]. Sorgfältig geplante Experimente führten zum Nachweis der vorgeschlagenen Zwischenstufe 12 (geschätzte Halbwertszeit bei 37 °C ca. 4.5 s)^[43]. Ferner konnte gezeigt werden, daß die Mehr-

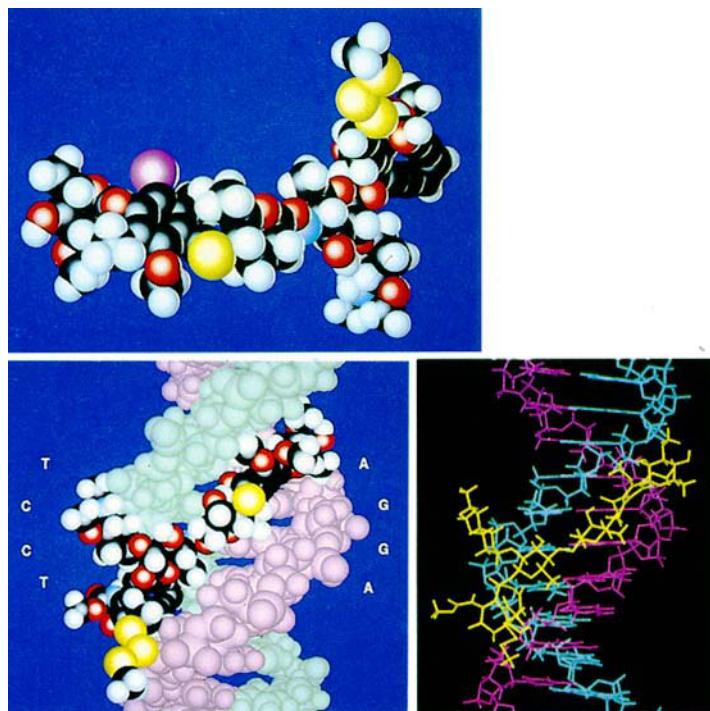
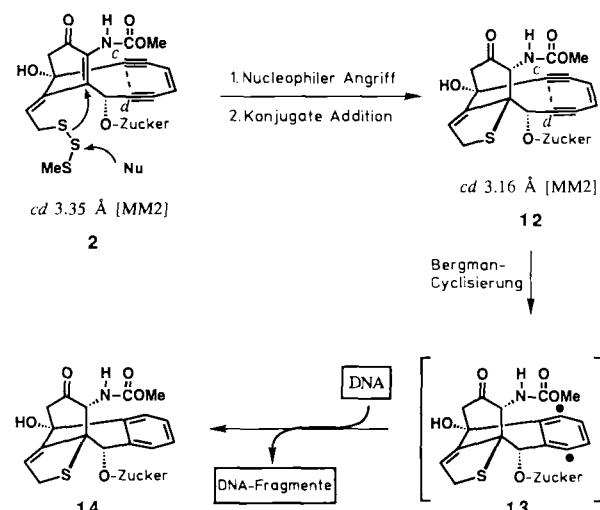


Abb. 2. Computermodelle von freiem 2 (oben) und DNA-gebundenem 2 (unten).

zahl der Spaltungen innerhalb der TCCT-Erkennungssequenz durch H-Abstraktion aus der C5'-Position von C und Übertragung auf die C4'-Stellung des cycloaromatisierten Calicheamicin- γ_1^1 -Moleküls (sie ist dem Oligosaccharidsegment am nächsten) ausgelöst wird^[37]. Andere Versuche bestätigten, daß Thioleinheiten für die starke DNA-spaltende Wirkung von 2 erforderlich sind und daß die Ethylaminogruppe an der terminalen Kohlenhydrateinheit (siehe Schema 1) eine entscheidende Rolle spielt^[34].



Schema 10. Mechanismus der DNA-Spaltung durch 2.

Während natürliche Calicheamicine inakzeptable Organ-spätschäden bei Tieren hervorrufen^[44], scheinen Konjugate aus Antikörpern und modifizierten Calicheamicinen vielversprechende Arzneimittelkandidaten zu sein. So werden zur

Zeit mit tumorselektiven monoklonalen Antikörpern verknüpfte Calicheamicin- γ_1^1 -Derivate, die hohe Wirksamkeit gegen Tumoren bei niedriger Toxizität gezeigt haben, für den klinischen Gebrauch entwickelt^[44].

Viele Synthesearbeiten wurden durch Calicheamicin γ_1^1 2 angeregt. Eine Anzahl neuer Strategien und Modellverbindungen wird in Abschnitt 3.2 vorgestellt werden.

2.3. Esperamicine

Die Esperamicine sind eine Unterklasse der natürlich vorkommenden Endiine mit extrem starken Wirkungen als Breitbandantibiotika und Cytostatica. Diese Verbindungen wurden aus Kulturen von *Actinomadura verrucospora* isoliert^[45], ihre Molekülstrukturen wurden 1987 aufgeklärt (Tabelle 2)^[3, 46]. Die auffallenden Ähnlichkeiten zwischen Esperamicinen und Calicheamicinen umfassen die Struktur, die biologische Wirkung und den Wirkungsmechanismus. So enthalten beide ein Bicyclo[7.3.1]tridecadiinen-Ringsystem, eine Allyltri- (oder -tetra)sulfideinheit, eine 1,5-Diin-3-en-Einheit als Teil des Ringsystems und eine Enoneinheit, deren Doppelbindung am Brückenkopf des Bicyclus lokalisiert ist. Die absolute Konfiguration von Esperamicin A₁ 3 und dessen Verwandten wurde bestimmt^[47–49].

Tabelle 2. Die Esperamicinfamilie.

	n	R ₁	R ₂	R ₃
Esperamicin A ₁ 3	3	H	Ar	CHMe ₂
Esperamicin A _{1b}	3	H	Ar	Et
Esperamicin A _{1c}	3	H	Ar	Me
Esperamicin P	4	H	Ar	CHMe ₂
Esperamicin A ₂	3	Ar	H	CHMe ₂
Esperamicin A _{2b}	3	Ar	H	Et
Esperamicin A _{2c}	3	Ar	H	Me

Die Esperamicine gehören, zusammen mit den Calicheamicinen, zu den wirksamsten bekannten Cytostatica. Sie zeigen sehr hohe Aktivität^[47] gegen einige Maustumormodelle wie P 388, B16 und M 5076 bei injizierten Dosen im Bereich von 10 ng pro kg^[3]. Wie von den Calicheamicinen wird auch von den Esperamicinen angenommen, daß sie ihre biologische Wirkung durch Schädigung der DNA ausüben. Der Mechanismus der DNA-Spaltung durch Esperamicin A₁ 3 ist identisch mit dem der Spaltung durch Calicheamicin γ_1^1 2 (siehe Schema 10), wie von Arbeitsgruppen der Lederle Laboratories^[21] und bei Bristol-Myers^[3] gleichzeitig vorgeschlagen wurde. Esperamicin A₁ 3 weist jedoch eine geringere Sequenzselektivität als Calicheamicin γ_1^1 2 auf und zeigt eine Präferenz in der Reihenfolge T > C > A > G^[50, 51]. Wie im Fall von Calicheamicin γ_1^1 2 wird die Aktivität auch bei Esperamicin A₁ 3 durch Thiole wie Dithiothreitol signifikant vervielfacht^[50, 51], und es resultieren sowohl Einzel- als auch Doppelstrangbrüche. Die Kohlenhydrateinheiten unterstützen

zen vermutlich wie bei Calicheamicin γ_1^1 2 die Bindung des Wirkstoffs in der kleinen Furche der DNA (Abb. 3)^[50, 51]. Die lichtinduzierte DNA-Spaltung durch Esperamicin A₁ 3 wurde ebenfalls nachgewiesen^[18].

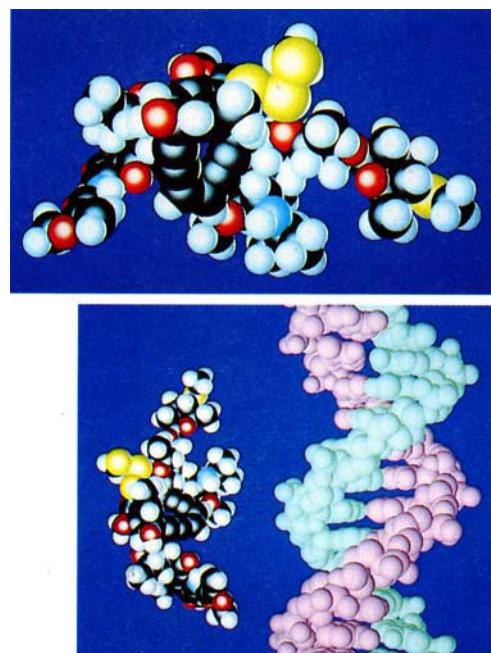


Abb. 3. Computermodelle von freiem 3 (oben) und von 3 während der Annäherung an DNA (unten).

Trotz einiger Nebenwirkungen hat Esperamicin A₁ 3 inzwischen erfolgreich die Phase I der klinischen Prüfungen passiert^[47, 51] und befindet sich jetzt in der Phase II^[52].

2.4. Dynemicine

Die erste Verbindung dieser Endiin-Unterklasse, das violettfarbene Cytostaticum und Antibioticum Dynemicin A 4, wurde 1989 vorgestellt^[4]. Es war in der Fermentationsbrühe von *Micromonospora chersina* entdeckt worden. Seine Molekülstruktur wurde, mit Ausnahme der absoluten Konfiguration, spektroskopisch und durch Röntgenstrukturanalyse vollständig ermittelt^[53]. 4 weist eine sehr hohe Aktivität gegen eine Vielzahl von Tumorzellarten auf und verlängert signifikant die Lebensdauer von Mäusen, die mit P 388-Leukämie- und B16-Melanomzellen geimpft wurden^[53]. Außerdem zeigen 4 und seine Derivate in vivo vielverspre-

Tabelle 3. Die Dynemicinfamilie.

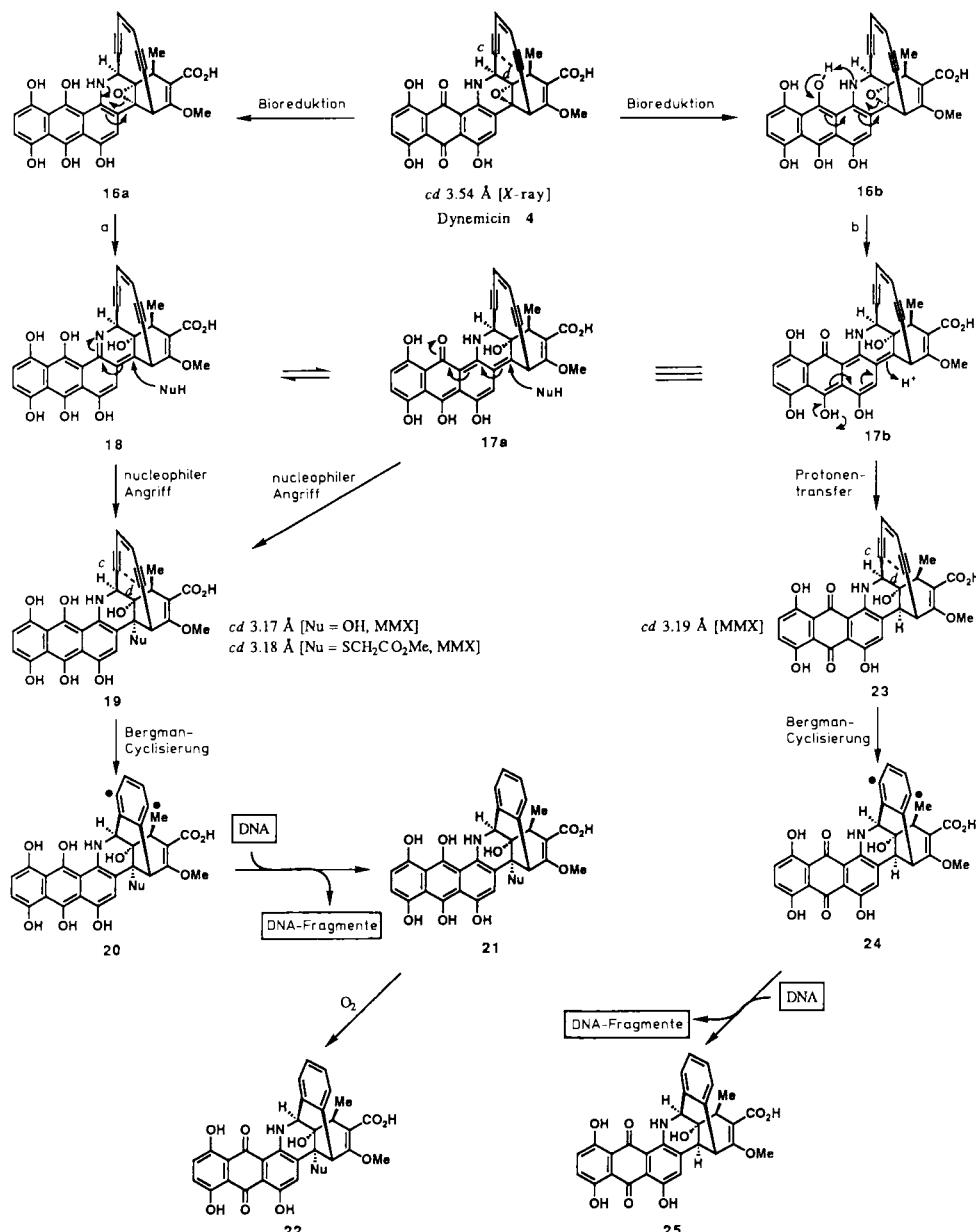
Verbindungsnummer	Name	R
4	Dynemicin A	OH
15	Desoxydynemicin A	H

chende antibakterielle Aktivität bei niedriger Toxizität^[4]. Kürzlich wurde ein zweites Mitglied dieser Familie, Desoxydynemicin A **15** (Tabelle 3), eine biologisch aktive Verbindung mit ähnlichem biologischen Profil wie **4** aus *Microomonospora globosa* MG331-hF6 isoliert^[54]. Wie die Calicheamicine und Esperamicine enthalten die Dynemicine in ihrer Molekülstruktur einen zehngliedrigen Ring mit einer 1,5-Diin-3-en-Einheit. Durch die Verknüpfung dieser Einheit mit dem Anthrachinonchromophor der Anthracyclin-Cytostatica/Antibiotica^[55] unterscheiden sie sich jedoch deutlich von ersten.

Es wurde gezeigt, daß Dynemicin A **4** doppelsträngige DNA spaltet, wobei sowohl Einfach- als auch Doppelstrangbrüche auftreten^[56, 57]. Die Wirksamkeit als DNA-spaltendes Agens wird durch Thiole^[56] oder Bestrahlung mit sichtbarem Licht^[57] signifikant gesteigert. **4** greift vorzugsweise am 3'-Ende von Purinbasen wie 5'-AG, 5'-GC, 5'-GT und 5'-AT an; dabei wird G eindeutig gegenüber A als Angriffsstort bevorzugt^[56, 58]. Sowohl Intercalatoren als auch Substanzen, die

in der kleinen Furche binden, interferieren mit der DNA-Spaltung durch **4**, was dafür spricht, daß bei **4** sowohl Interkalation als auch Bindung in der kleinen Furche eine Rolle spielen^[56]. Es wurde ein mehrere Reaktionswege umfassender Wirkungsmechanismus für Dynemicin A **4** vorgeschlagen (Schema 11)^[56–61], der Merkmale der Wirkungsweisen von Endiin- und Anthracyclin-Antibiotika in sich vereint.

Die Hypothese für die Wirkungsweise von Dynemicin A **4** postuliert Bindung in der kleinen Furche und Interkalation (Abb. 4), Bioreduktion, Epoxidringöffnung, Abfangen der gebildeten Zwischenstufen, Cycloaromatisierung unter Bildung benzoider Diradikale und H-Abstraktion aus der DNA. Diese bemerkenswerte Reaktionskaskade wird durch eine Reduktion ausgelöst. Die dabei entstehende Zwischenstufe **16a** kann entweder unter Verwendung eines freien N-Elektronenpaars (**16a**) oder eines freien O-Elektronenpaars (**16b**) für die Bildung einer Doppelbindung den Epoxidring öffnen. Weg b führt zur *ortho*-Chinonmethid-Zwischenstufe **17b**, die einem nucleophilen Angriff (**17a**) oder einem Protonen-



Schema 11. Vorgeschlagener Mechanismus der DNA-Spaltung durch **4**.

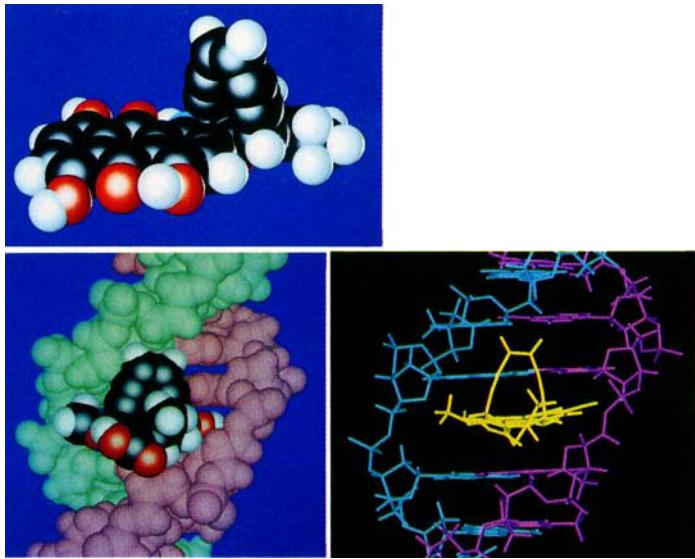


Abb. 4. Computermodelle von freiem 4 (oben) und DNA-gebundenem 4 (unten).

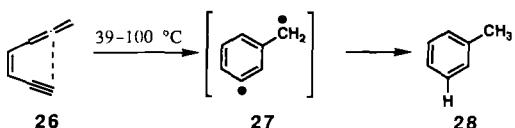
transfer (**17b**) unter Bildung der Zwischenstufen **19** bzw. **23** unterliegen kann. Molekülmechanikrechnungen für **19** und **23** ergeben eine beträchtliche Verkürzung des *c-d*-Abstandes (3.17–3.19 Å) gegenüber dem röntgenographisch ermittelten Wert 3.54 Å für **4**^[4]. Dies erklärt deren rasches Zusammenbrechen zu den benzoiden Diradikalen **20** bzw. **24** via Bergman-Cyclisierung. Alternativ kann Weg a zum *ortho*-Iminochinonmethid **18** (zu **17** tautomer) führen, das über die Zwischenstufe **19** (oder – nach Tautomerisierung – **23**) einem nucleophilen Angriff (oder einem Protonentransfer) unterliegen könnte. Es wird angenommen, daß die gebildeten benzoiden Diradikale durch H-Abstraktion die DNA-Brüche auslösen (Bildung von **21** bzw. **25**), obwohl auch die direkte Alkylierung der DNA durch die Zwischenstufen **17** und/oder **18** zur DNA-Schädigung beitragen kann^[56, 60, 61]. Die Verbindung **21** wird vermutlich spontan zu **22** oxidiert. Als Endprodukte dieser Reaktionskaskade wurden sowohl **22** (Nu=OH, SCH₂CO₂Me) als auch **25** isoliert^[53, 56, 57, 61].

Synthesestudien zu den Dynemicinen und anderen Endiin-Antibiotica werden in Abschnitt 3.3 besprochen.

3. Synthese von Endiin-Antibiotica

3.1. Neocarzinostatin-Chromophor-Modellsysteme

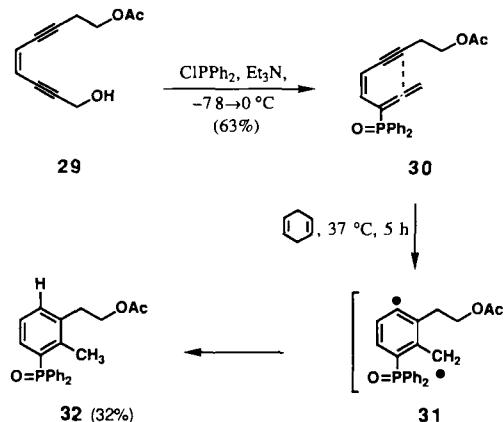
Die der Radikalbildung aus dem Neocarzinostatin-Chromophor zugrundeliegende Reaktion^[19] wurde 1989 von Myers et al.^[62] mit der Stammverbindung (*Z*)-1,2,4-Hepta-1,2,4-trien-6-in **26** (Schema 12) nachgewiesen. Diese Cycloaromatizierung, jetzt als Myers-Reaktion bekannt, verläuft über



Schema 12. Die Myers-Cyclisierung (1989).

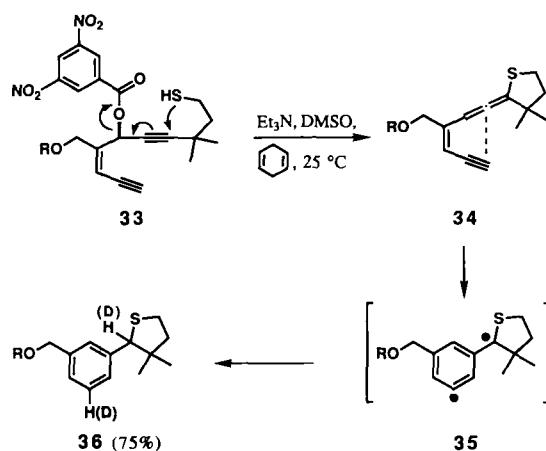
$\alpha,3$ -Didehydrotoluol **27** und führt durch H-Abstraktion zur Toluol **28**. In seinen eleganten Studien bestimmte Myers für diesen Prozeß folgende Aktivierungsparameter: $\Delta H^\ddagger = 21.8 \pm 0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = -11.6 \pm 1.5 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ ($E_a = 22.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\lg A = 10.7$).

Saito et al.^[63, 64] beschrieben die in Schema 13 gezeigten Reaktionen ausgehend von **29** über das Diradikal **31** zu **32** sowie die DNA-spaltenden Eigenschaften der Verbindung **30** und deren Phenylsulfoxids^[64].



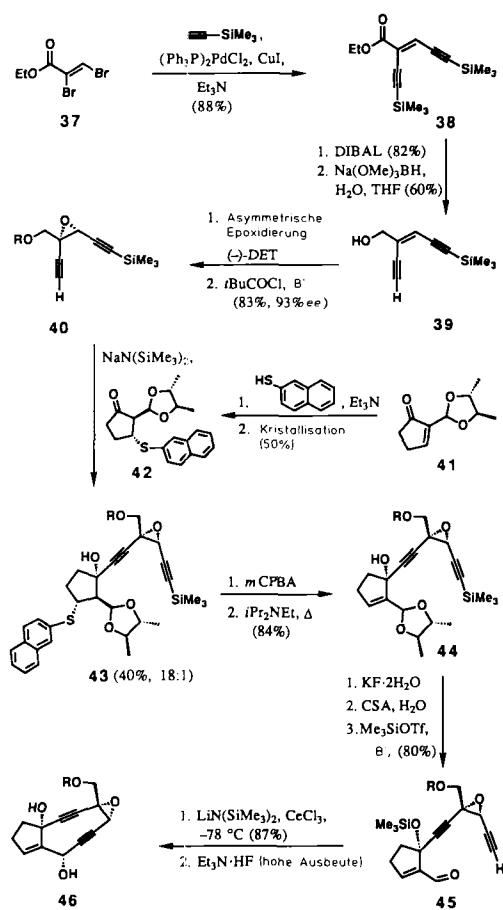
Schema 13. Modellstudien zum Neocarzinostatin-Chromophor von Saito et al. (1989).

Eine sehr geschickte Wahl der Modellverbindung durch Myers und Dragovich^[65] führte zu der in Schema 14 gezeigten Chemie. **33** bildet unter basischen Bedingungen das (*Z*)-Hepta-1,2,4-trien-6-in-Derivat **34**, das bereits bei Temperaturen unterhalb der Raumtemperatur in Gegenwart von Cyclohexadien über das Diradikal **35** das aromatische Derivat **36** liefert.



Schema 14. Modellstudien zum Neocarzinostatin-Chromophor von A. G. Myers et al. (1989). R = Si*t*BuPh₂.

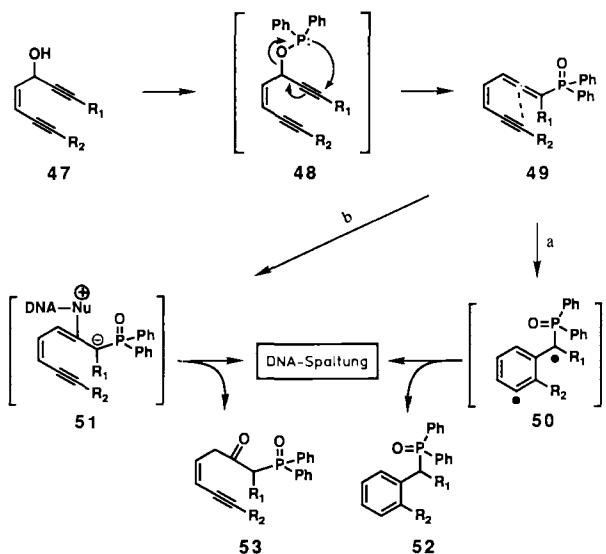
Von der Arbeitsgruppe um Myers wurde ferner eine enantioselektive Synthese der Epoxydiineinheit des Neocarzinostatin-Chromophors veröffentlicht (**46**, Schema 15)^[66]. Schlüsselschritte dieser Synthese sind der PdII/CuI-katalysierte Aufbau der Endiingruppierung (**37** → **38**), die asymmetrische Sharpless-Epoxidierung (**39** → **40**), die Diastereo-



Schema 15. Synthese der Epoxydiineeinheit **46** des Neocarzinostatin-Chromophors durch A. G. Myers et al. (1991). DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid, DET = Diethyltartrat, mCPBA = meta-Chlorperbenzoësäure, CSA = Chlor-schwefelsäure, Tf = Trifluormethansulfonat; R = *t*BuCO.

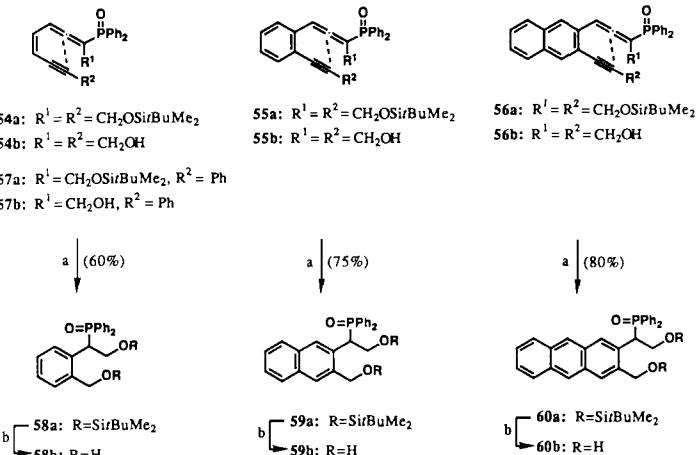
merentrennung durch Kristallisation (**42**, erhalten aus **41**) und die intramolekulare Acetylidaddition an eine Aldehydgruppe (**45** → **46**) zum neungliedrigen Ring.

Unsere Arbeiten auf diesem Gebiet konzentrieren sich auf das Entwerfen DNA-spaltender Moleküle, die sowohl über einen Radikalmechanismus als auch über einen Alkylierungsmechanismus wirken (Schema 16). Diese mechan-



Schema 16. DNA-spaltende Moleküle mit zweifacher Wirkungsweise: a) Radikalmechanismus, b) Alkylierungsmechanismus (Nicolaou et al., 1990).

stisch gestützte Reaktionskaskade geht von **47** aus und beinhaltet eine [3,2]-sigmatrope Umlagerung (**48** → **49**), sowie die Myers-Cyclisierung^[62] zum Diradikal (**49** → **50**) oder den nucleophilen Angriff einer DNA-Base auf das Allensystem (**49** → **51**). Die Beiprodukte der DNA-Spaltung sind dann **52** bzw. **53**. In Schema 17 sind einige synthetisierte Verbindungen (**54** → **57**) und ihre aromatischen Cyclisierungsprodukte **58**–**60** (Halbwertszeiten von 8 bis 117 h bei 37 °C) zusammengefaßt. Experimente mit Superhelix-ΦX174-



Schema 17. Cycloaromatisierung der von Nicolaou et al. (1990) synthetisierten konjugierten Phosphinoxid-allen-enine: a) 0.01 M in 1,4-Cyclohexadien, 37 °C; **54a**, $t_{1/2} = 8$ h; **55a**, $t_{1/2} = 23$ h; **56a**, $t_{1/2} = 117$ h, b) 48proz. wäßrige HF, CH_3CN , 20 °C, 100 %.

DNA (Form I) bewiesen die thermisch induzierte DNA-Spaltung durch diese Verbindungen (Abb. 5), mechanistische Studien sicherten ihre duale Wirkungsweise^[67]. Abbildung 6 zeigt computerberechnete Kalottenmodelle von freiem **54b** und von **54b** während der Annäherung an Doppelhelix-DNA.

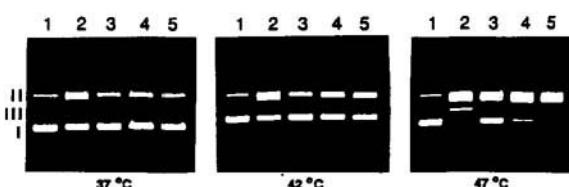


Abb. 5. DNA-Spaltung durch die Verbindungen **54**–**57**. Φ X174-Form-I-DNA (50 µM pro Basenpaar) wurde 48 h bei den angegebenen Temperaturen mit mehreren Verbindungen (1 mM in 20 % Ethanol in Phosphatpuffer, pH 8.5, 50 mM) inkubiert und durch Gel-Elektrophorese analysiert (1 % Agarose, Ethidiumbromid-Färbung). Spur 1: nur DNA; Spuren 2–5: DNA + **54b**, **55b**, **56b** bzw. **57b**. Die in dieser Übersicht verwendeten DNA-Formen I, II und III entsprechen Superhelix-, relaxierter bzw. linearer DNA.

Golfomycin A **61** ist ein neues von uns konzipiertes Molekül mit DNA-spaltenden Eigenschaften und cytostatischer Aktivität^[68]. Die beiden in Schema 18 gezeigten mechanistischen Überlegungen führten zum Entwurf dieses interessanten Moleküls. Die vom Neocarzinostatin-Chromophor angeregte Überlegung (**61** → **62** → **63**) sprach für eine Myers-Cyclisierung^[62], während es für den nucleophilen Angriff (**61** → **64**) reichlich Beispiele in der Literatur gibt^[69]. Der Aufbau von **61** (Schema 19) umfaßte die Base-induzierte

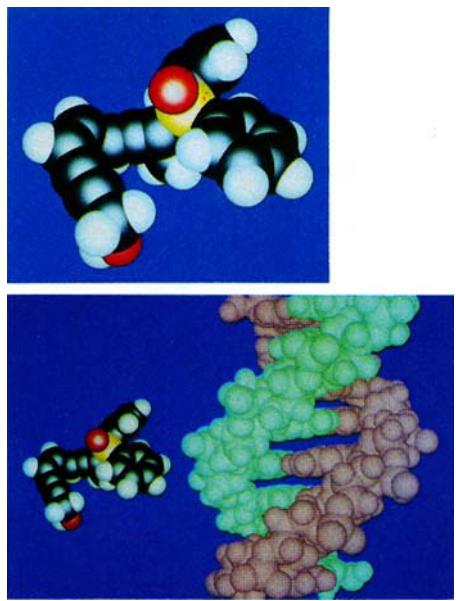
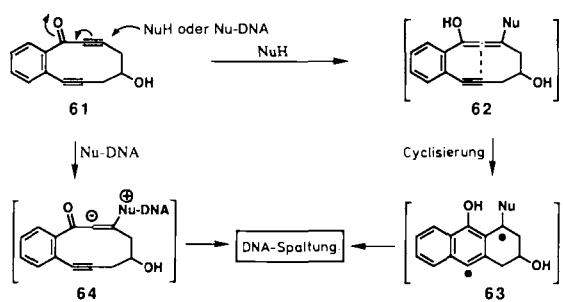


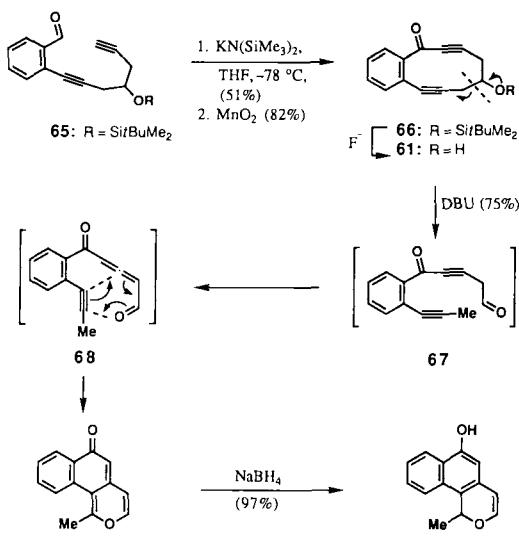
Abb. 6. Computermodelle von freiem **54b** (oben) und von **54b** während der Annäherung an DNA (unten).



Schema 18. Mechanistisch gestützte Konzeption von Golftomycin A **61** (Nicolaou et al., 1990).

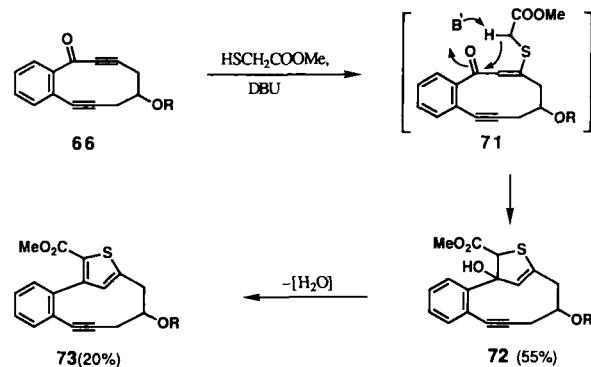
intramolekulare C-C-Verknüpfung in **65**, gefolgt von milder Oxidation (**65** → **66**) und Entblockierung (**66** → **61**)^[68].

Golftomycin A **61** und sein geschützter Vorläufer **66** zeigen bei Behandlung mit Base oder Methylthioglycolat unge-



Schema 19. Synthese und Reaktionen von **61** (Nicolaou et al., 1990). DBU = Diazabicyclo[5.4.0]undecen.

wöhnliche Reaktionen: 1. Die Umsetzung von **61** mit DBU führte zu der in Schema 19 gezeigten Sequenz **61** → **67** → **68** → **69**, bei der **69** isoliert und **67** ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen wurde. Zur Struktursicherung wurde **69** mit Natriumborhydrid zu **70** umgesetzt, dessen *p*-Brombenzoat röntgenstrukturanalytisch charakterisiert wurde. 2. **66** reagiert mit DBU und Methylthioglycolat, vermutlich über die Zwischenstufe **71**, zu den ungewöhnlichen Thiophenderivaten **72** und **73** (Schema 20). Abbildung 7 zeigt Kalottenmo-



Schema 20. Reaktionen des Golftomycin-A-Vorläufers **66** mit Methylthioglycolat (Nicolaou et al., 1990). R = SiBuMe₂.

delle von Golftomycin A **61**, in Abbildung 8 ist die DNAspaltende Aktivität des Moleküls gegen Superhelix-DNA bei mehreren pH-Werten dargestellt^[68]. Vorläufige Ergebnisse mit Golftomycin A zeigen, daß das Wachstum von MB49-Blasenkrebszellen mit einem IC₅₀ von 3.4 μmol L⁻¹ bei einer Einwirkzeit von vier Tagen gehemmt wird^[68]. Diese Eigen-

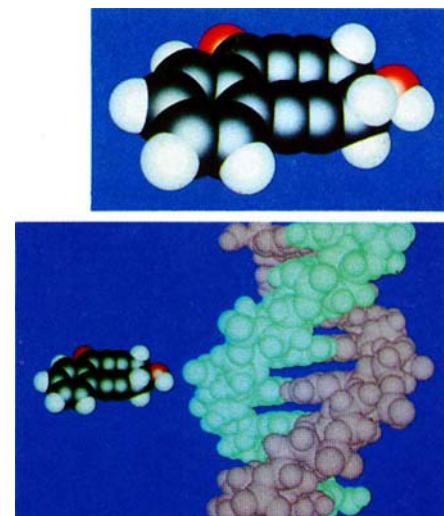


Abb. 7. Computermodelle von freiem **61** (oben) und von **61** während der Annäherung an DNA (unten).

schaften erfüllten die Erwartungen des Molekül-Designs und machten die Verbindung beispielhaft für weitere Entwicklungen.

Elegante Studien durch die Hirama-Gruppe^[70] gipfelten in der Synthese der dem Neocarzinostatin-Chromophor verwandten Modellverbindungen **76** und **77** (Schema 21). Der

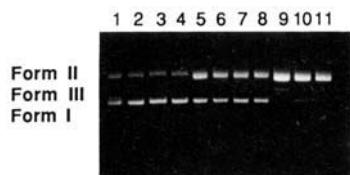
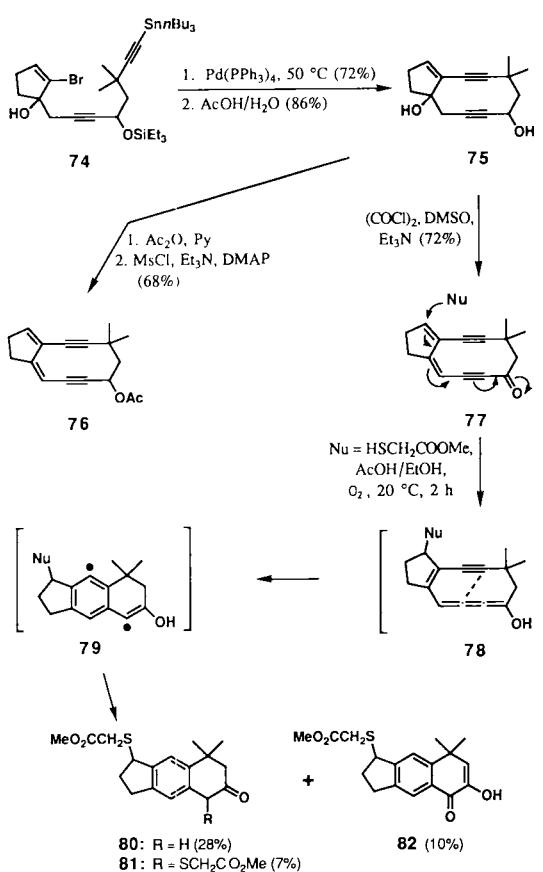


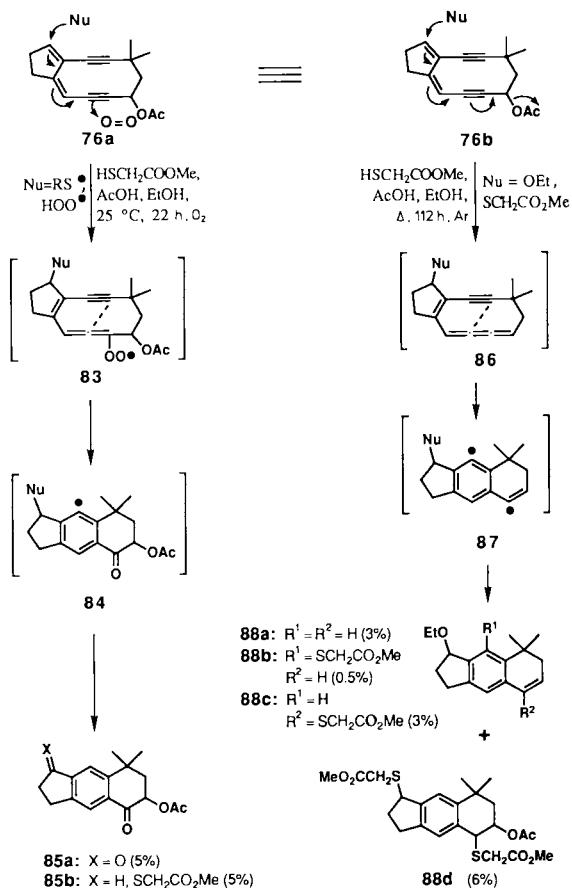
Abb. 8. DNA-Spaltung durch Golfomycin A **61** bei mehreren pH-Werten. Φ X174-Form-I-DNA ($50 \mu\text{M}$ pro Basenpaar) wurde 20 h bei 37°C mit **61** ($1000 \mu\text{M}$) in Puffern mit unterschiedlichem pH inkubiert und durch Elektrophorese analysiert (1 % Agarosegel, Ethidiumbromid-Färbung). Spur 1: nur DNA bei pH 8.5; die Spuren 2–11 entsprechen pH 5.0, 6.0, 7.0, 7.4, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 10.0 bzw. 10.7. Kontrollexperimente bei gleichen pH-Werten ohne **61** ergaben keine DNA-Spaltung.

Schlüssel zum Erfolg war die intramolekulare, Pd^0 -katalysierte Verknüpfung einer Vinylbromid- mit einer Alkinylstannaneinheit in **74** zu **75**. Die Umsetzung des Ketons **77** mit Methylthioglycolat in AcOH/EtOH unter aeroben Bedingungen erwies sich als sehr interessant: Vermutlich über die Zwischenstufen **78** und **79** entstanden die Verbindungen **80–82** (Schema 21). Das Acetat **76** (siehe Schema 21) rea-



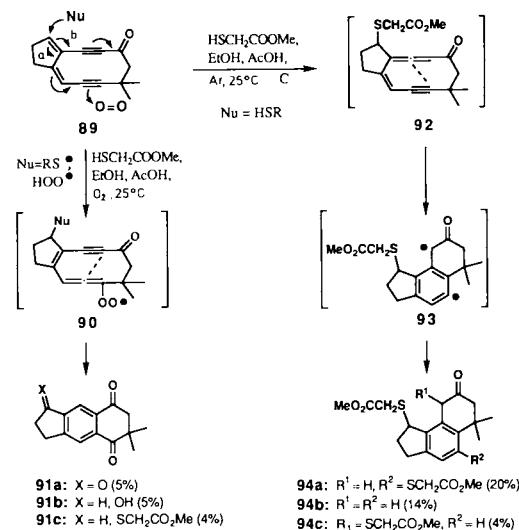
Schema 21. Modellstudien zum Neocarzinostatin-Chromophor von Hirama et al. (1989). Synthese und Cycloaromatierung des Ketons **77**. Py = Pyridin, DMAP = Dimethylaminopyridin.

gierte unter den gleichen Bedingungen ähnlich und lieferte die Verbindungen **85a** und **85b** über die postulierten Zwischenstufen **83** und **84** (Schema 22). Unter anaeroben Bedingungen wurden die Verbindungen **88a–d** isoliert (Schema 22). Sie werden vermutlich gemäß **76b** → **86** → **87** gebildet. Ferner wurde von Hirama et al.^[71] das zu **77** regiosomere Keton **89** synthetisiert und dessen Umsetzung mit Methyl-



Schema 22. Modellstudien zum Neocarzinostatin-Chromophor von Hirama et al. (1989). Cycloaromatierung der Verbindung **76** unter aeroben und anaeroben Bedingungen.

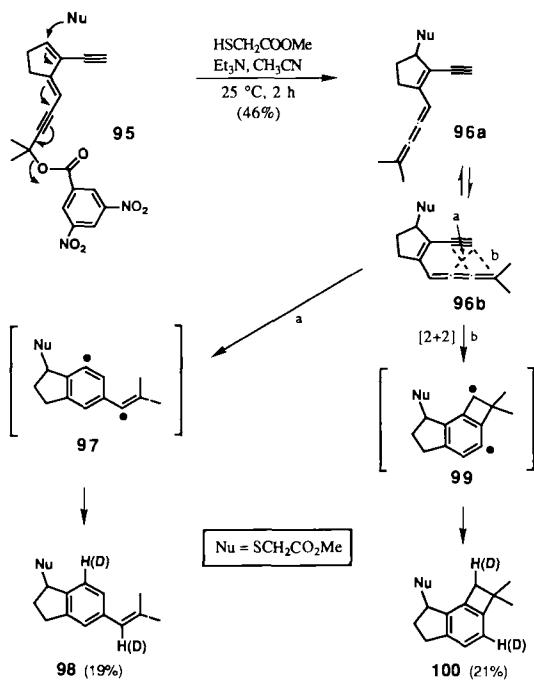
thioglycolat zu den Verbindungen **91a–c** (aerob, Weg a via **90**) und **94a–c** (anaerob, Weg b via **92** und **93**) untersucht (Schema 23).



Schema 23. Modellstudien zum Neocarzinostatin-Chromophor von Hirama et al. (1990). Cycloaromatierung des Ketons **89**.

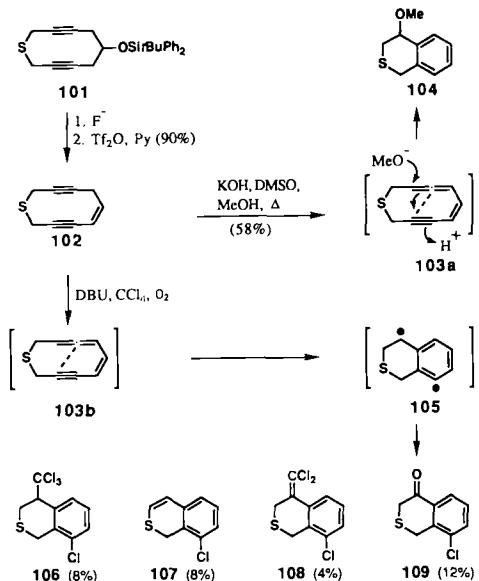
Schema 24 zeigt die Synthese des interessanten Enin[3]cumulens **96** aus **95** durch Hirama et al.^[72]. Diese Verbindung ging die erwartete Myers-Cyclisierung^[62] zu **98**

(via **97**) ein und reagierte darüber hinaus zu **100**. Für dessen Bildung wird eine formale intramolekulare [2 + 2]-Cycloaddition zu **99** als Erklärung angenommen. Die Halbwertszeit von **96** bei 80 °C wurde zu 1.1 h bestimmt^[72, 73].



Schema 24. Synthese und Cycloaromatisierung des Enin[3]cumulens **96** (Hirama et al., 1991).

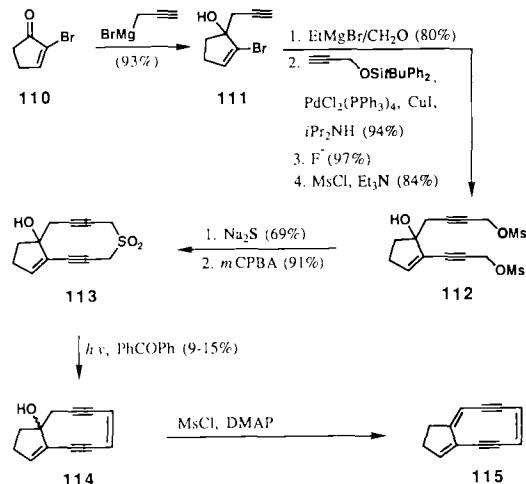
Die Gruppe um *Toshima* und *Tatsuta* berichtete kürzlich^[74] über ein interessantes, zehngliedriges, schwefelhaltiges Ringsystem (**102**, Schema 25), dessen Reaktivität hinsichtlich der Myers-Cyclisierung an die des Neocarzinostatin-Chromophors erinnert. Entblockierung und Dehydratisierung von **101**^[75] führten in hoher Ausbeute zur stabilen, kristallinen Verbindung **102**. Diese reagierte mit KOH/Methanol



Schema 25. Modellstudien zum Neocarzinostatin-Chromophor von *Toshima*, *Tatsuta* et al. (1991).

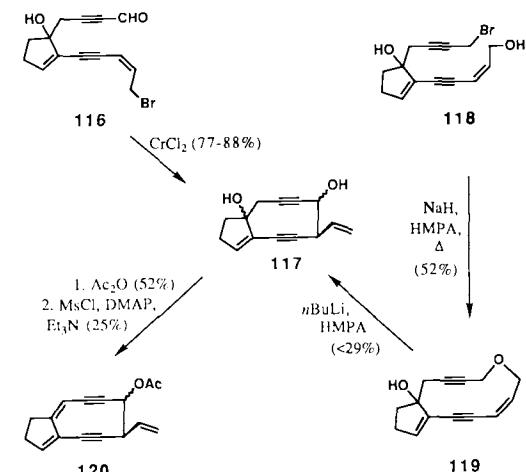
über die postulierte Zwischenstufe **103a** nach einem vermutlich polaren Mechanismus zu **104**. DBU dagegen induzierte die Isomerisierung von **102** in Gegenwart von CCl₄ und Sauerstoff zu den Verbindungen **106**–**109**, vermutlich über **103b** und das Diradikal **105**.

Der Stammkohlenwasserstoff mit dem carbocyclischen Grundgerüst des Neocarzinostatin-Chromophors **115** (Schema 26) wurde 1988 von *Wender* et al. aus **110** synthetisiert^[76].

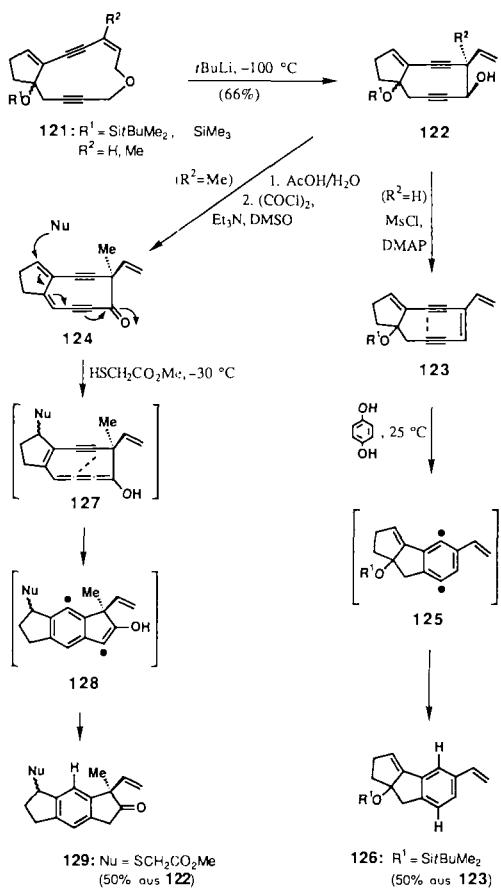


Schema 26. Synthese der carbocyclischen Stammverbindung **115** des Neocarzinostatin-Chromophors durch *Wender* et al. (1988).

Dabei bewies die Wender-Gruppe die Eignung mehrerer Reaktionen (**111** → **112** → **113** → **114** → **115**) für die Synthese solcher Systeme. Die in hoher Ausbeute erhaltene Verbindung **115** erwies sich als ziemlich labil ($t_{1/2} = 48$ h bei Raumtemperatur) und polymerisierte beim Entfernen des Lösungsmittels. In einer neueren Veröffentlichung^[77] derselben Arbeitsgruppe wurde die Synthese der Modellverbindung **120** aus **116** und **118** über eine chrominduzierte, intramolekulare Kondensation^[78] (**116** → **117**) bzw. eine auf der Wittig-Umlagerung basierende Ringverengung^[79] (**119** → **117**) beschrieben (Schema 27). Durch selektive Acetylierung von **117** und nachfolgende Dehydratisierung wurde schließlich **120** erhalten.

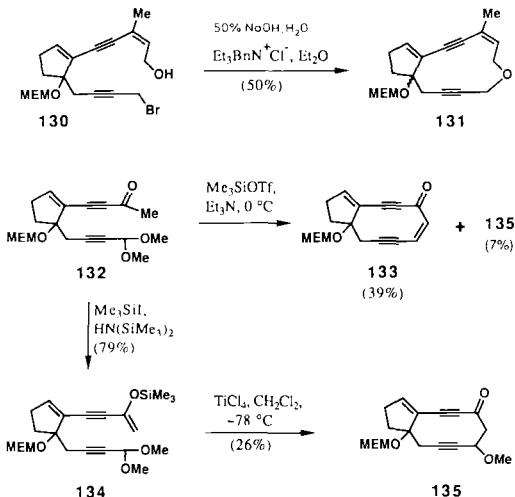


Schema 27. Modellstudien zum Neocarzinostatin-Chromophor von *Wender* et al. (1990). HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid.



Schema 28. Modellstudien zum Neocarzinostatin-Chromophor von Takahashi (1991).

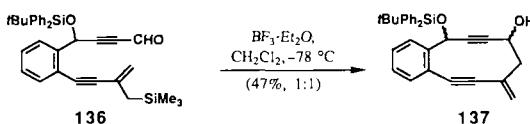
Auch von der Takahashi-Gruppe^[80] wurde die Wittig-Umlagerung geschickt zur Ringverengung genutzt (121 → 122, Schema 28). Die Verbindungen 122 sind Vorstufen der mit dem Neocarzinostatin-Chromophor verwandten Modellsysteme 123 und 124. Die Bergman-Cyclisierung^[5] des Endiins 123 über das Diradikal 125 zur Verbindung 126 verlief glatt, und 124 ging eine durch Methylthioglycolat ausgelöste Ringschlußreaktion vom Myers-Typ^[62] ein, die über die Zwischenstufen 127 und 128 zur Verbindung 129 führte.



Schema 29. Modellstudien zum Neocarzinostatin-Chromophor von Krebs et al. (1990). MEM = Methoxymethyl, Bn = Benzyl.

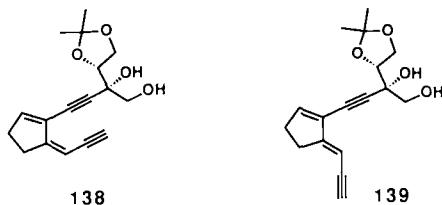
Die Synthese des wie 121 zwölfgliedrigen makrocyclischen Ethers 131 aus 130 wurde vom Arbeitskreis Krebs^[81] veröffentlicht (Schema 29). Dieselbe Arbeitsgruppe berichtete^[82] auch über die Synthese der mit dem Neocarzinostatin-Chromophor verwandten Verbindungen 133 und 135 aus 132, bei der intramolekulare Ringschlußreaktionen vom Aldoltyp verwendet wurden, z. B. 134 → 135.

Suffert^[83] nutzte erfolgreich die intramolekulare Allylsilan-Aldehyd-Cyclisierung zum Aufbau der Verbindung 137 (1:1-Diastereomerengemisch) aus 136 (Schema 30). Die acy-



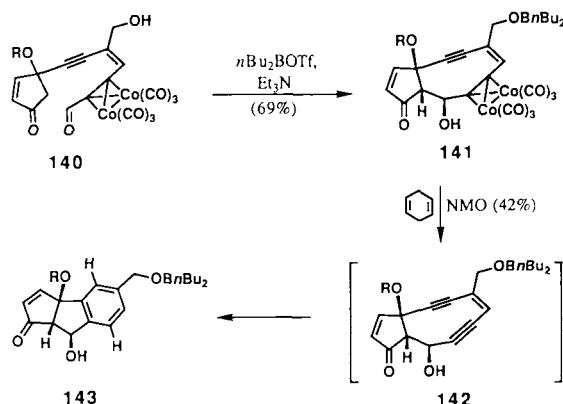
Schema 30. Synthese des mit dem Neocarzinostatin-Chromophor verwandten Systems 137 (Suffert, 1990).

clischen Modellverbindungen des Neocarzinostatin-Chromophors, 138 und 139 (Schema 31), wurden von Terashima et al.^[84] synthetisiert. Interessanterweise zeigte das (*Z*)-Isomeren 138 eine stärkere Cytotoxizität gegen P388-Leukämiezellen als das (*E*)-Isomeren 139^[84].



Schema 31. Die Strukturen der acyclischen, dem Neocarzinostatin-Chromophor nahestehenden Derivate 138 und 139 (Terashima et al., 1990).

Schema 32 gibt einen Überblick über neuere Untersuchungen von Magnus et al.^[85] mit Neocarzinostatin-Chromophor-Modellen, in denen die Organocobalt-Verbindung 140 durch intramolekulare Aldoladdition in die neungliedrige cyclische Endiinvorstufe 141 übergeführt wurde. Die anschließende Bergman-Cyclisierung von *in situ* gebildetem 142 führte zur tricyclischen Verbindung 143.



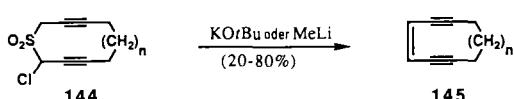
Schema 32. Auf intramolekularer Aldolreaktion basierender Aufbau eines mit dem Neocarzinostatin-Chromophor verwandten Modellsystems durch Magnus et al. (1991). NMO = *N*-Methylmorpholin-N-oxid; R = Si*t*BuMe₂.

Zwei Synthesen der Naphthalingeruppierung im Neocarzinostatin-Chromophor wurden ebenfalls beschrieben^[86].

3.2. Calicheamicin/Esperamicin-Modellverbindungen

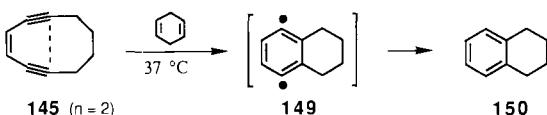
3.2.1. Modellverbindungen für den Endiinteil

Fasziniert von der Molekülarchitektur und der Wirkungsweise der Calicheamicin- und Esperamicin-Endiin-Antibiotika starteten wir 1987 ein Programm, das die Totalsynthese dieser Verbindungen, das Verständnis ihrer Reaktionen und das Molekül-Design neuer Derivate mit ähnlichen biologischen Wirkungen zum Ziel hatte. Zunächst konzentrierten sich unsere Studien auf monocyclische konjugierte Endiine, wie sie als Teil dieser Naturstoffe vorkommen^[41]. Daher wurde durch Ramberg-Bäcklund-Reaktion eine Reihe von Verbindungen **145** synthetisiert (Schema 33) und untersucht. In Tabelle 4 sind zwei dieser Verbindungen sowie andere verwandte Systeme mit ausgewählten Parametern und Eigenschaften zusammengefaßt.



Schema 33. Synthese der monocyclischen Endiine **145** durch Ramberg-Bäcklund-Reaktion (Nicolaou et al., 1988).

Aufgrund dieser Daten wurde vermutet, daß nach einer zumindest für monocyclische Systeme allgemein anwendbaren Regel der Abstand zwischen den voneinander entfernt liegenden sp-Kohlenstoffatomen (*c-d*-Abstand, vgl. Tabelle 4 und einige Schemata) auf die Leichtigkeit der Cyclisierung schließen läßt, da er mit der Spannungsenergie korreliert (siehe Abschnitt 4). Es muß jedoch betont werden, daß diese Hypothese auf ersten Näherungen beruht und für einfache Verbindungen gedacht ist und daß es besonders für bicyclische Systeme mit komplexen Gerüsten und Zentren Ausnahmen gibt^[87]. Die Regel ist auf sehr viele Beispiele anwendbar, und sie war für das Molekül-Design und für Vorhersagen hinsichtlich der Stabilität von bestimmten Mitgliedern einer Verbindungsreihe nützlich. Wie nach den Daten in Tabelle 4 zu erwarten war, cyclisiert das Endiin **145(n = 2)** glatt bei 37 °C in Gegenwart von Cyclohexadien über das Diradikal **149** zum Tetralin **150** (Schema 34) (sowie zu zwei isomeren



Schema 34. Bergman-Cyclisierung des Endiins **145(n = 2)** (Nicolaou et al., 1988). $t_{1/2} = 18 \text{ h}$, $E_a = 23.8 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Addukten mit Cyclohexadien). Just et al.^[88a] berichteten kürzlich, daß auch das Oxaendiin **147** bei 37 °C cyclisiert (Tabelle 4, Nr. 7).

Wie der *c-d*-Abstand von 3.61 Å (Tabelle 4, Nr. 8) erwartet ließ, war die elfgliedrige Verbindung **145(n = 3)** bei

Tabelle 4. Berechnete *c-d*-Abstände und Stabilitäten konjugierter Endiine.

Nr.	Verbindung	Ringgröße	<i>c-d</i> -Abstand [Å]	Stabilität	Lit.
1		9	2.84	unbekannte Verbindung	[41]
2		10	3.25	$t_{1/2} = 18 \text{ h}$ bei 37 °C	[41]
3		10	3.20	$t_{1/2} = 11.8 \text{ h}$ bei 37 °C	[90]
4		10	3.03	cyclisiert bei 25 °C	[7]
5		10	3.01	cyclisiert bei < 25 °C	[6]
6		10	2.99	cyclisiert bei < 25 °C	[6]
7		10	3.40 [a]	$t_{1/2} = 52 \text{ h}$ bei 37 °C	[88a]
8		11	3.61	stabil bei 25 °C	[41]
9		12	3.77	stabil bei 25 °C	[88b]
10		-	4.12	stabil bei 25 °C; $t_{1/2} = 30 \text{ s}$ bei 200 °C	[5a]
11		-	3.94	stabil bei 25 °C; $k_{obs} = 6.4 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ bei 156 °C	[5c]

[a] Für das *trans*-Konformer, vgl. [88a].

Raumtemperatur ziemlich stabil. Da sie gut aus Pentan kristallisierte, konnte eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden. Diese ergab eine interessante Konformation (Abb. 9) und einen *c-d*-Abstand von 3.66 Å, dessen bemerkenswerte Übereinstimmung mit dem berechneten Wert unserer Vertrauen in solche Berechnungen erhöhte. Interessanterweise konnte der neungliedrige Ring **145(n = 1)** nicht synthetisiert werden, statt dessen wurde das Diacetylen **153** isoliert. Diese Verbindung bildete sich vermutlich über den in Schema 35 gezeigten ungewöhnlichen Reaktionsweg^[89].

Unter Zugrundelegung der oben beschriebenen Untersuchungen wurde das konjugierte hydroxymethylsubstituierte Cyclodecendiin **146** als ein potentiell DNA-spaltender Stoff geplant^[90]. Seine Synthese verlief entsprechend Schema 36. Die Verbindung **146** war stabil genug, um sie zu handhaben,

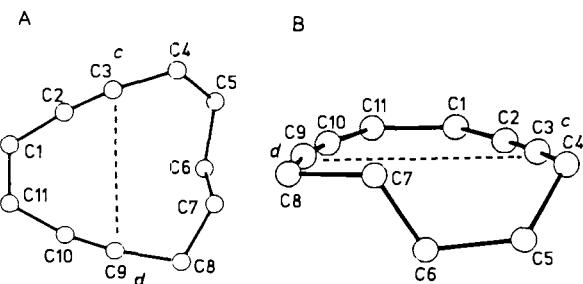
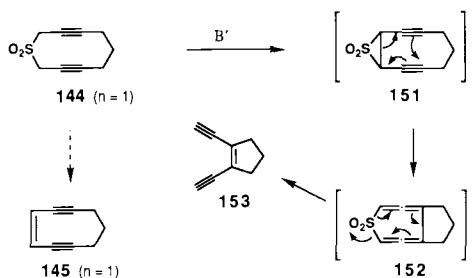
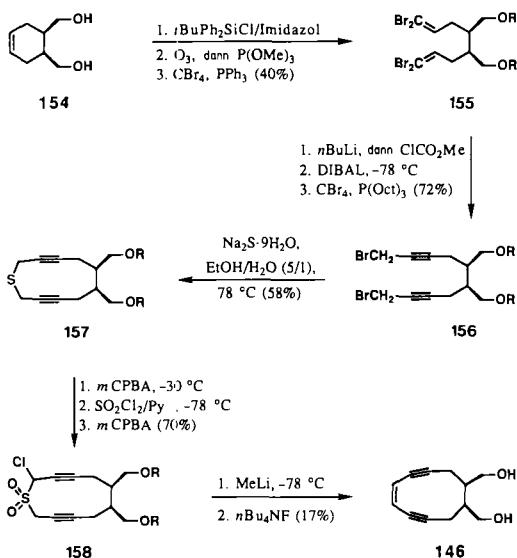


Abb. 9. ORTEP von **145**(n = 3): A) Ansicht von oben, B) Seitenansicht. c-d-Abstand = 3.661(5) Å.

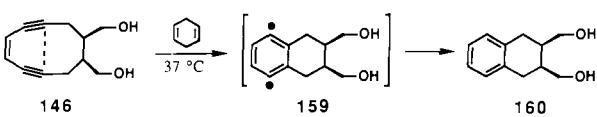


Schema 35. Beim Versuch, **145**(n = 1) zu synthetisieren, wurde die Verbindung **153** erhalten (Nicolaou et al., 1988).



Schema 36. Synthese des Endiins **146** (Nicolaou et al., 1988). Oct = Octyl; R = Si*t*BuPh₂.

wandelte sich aber bei 37 °C in Gegenwart von Cyclohexadien mit einer Halbwertzeit von 11.8 h ($E_a = 23.6 \text{ kcal mol}^{-1}$) über das Diradikal **159** in das benzoide Produkt **160** um (Schema 37). Von besonderer Bedeutung waren jedoch die starken, temperatur- und zeitabhängigen DNA-spalten-den Eigenschaften des Endiins **146**, die sowohl zu Einzel- als auch zu Doppelstrangbrüchen führten (Abb. 10)^[90]. Abbil-



Schema 37. Bergman-Cyclisierung des Endiins **146** (Nicolaou et al., 1988).

dung 11 zeigt Computermodelle des Endiins **146** frei und während seiner Annäherung an das Zielmolekül DNA.

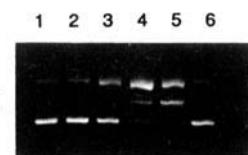


Abb. 10. DNA-Spaltung durch **146** und **160**. Φ X174-Form-I-DNA (50 μM pro Basenpaar) wurde 12 h bei 37 °C mit **146** oder **160** in Tris(acetat)puffer (pH 8.5, 50 μM) inkubiert und durch Elektrophorese auf Agarosegel analysiert. Spur 1: nur DNA; Spuren 2–5: DNA + 1.0, 10, 100 bzw. 500 μM **146**; Spur 6: DNA + 2 mM **160**.

Diese Ergebnisse lieferten die erste Bestätigung für die vorgeschlagene Wirkungsweise der Calicheamicine und Esperamicine und untermauerten unsere frühere Hypothese^[41], daß einfache, cyclische, konjugierte Endiine ohne Cofaktoren wie Metalle oder Thiole spontan DNA spalten sollten und daher als „Sprengköpfe“ von „Designer“-Molekülen an ausgewählten Zielen wie spezifischen DNA-Abschnitten und Tumorzellen dienen könnten. Der Einbau von Strukturen des Typs **146** in größere, mit einem Transportsystem ausgestattete Molekülverbände könnte daher lohnend sein und zu wirksamen biotechnologischen Werkzeugen und therapeutisch nützlichen Substanzen führen.

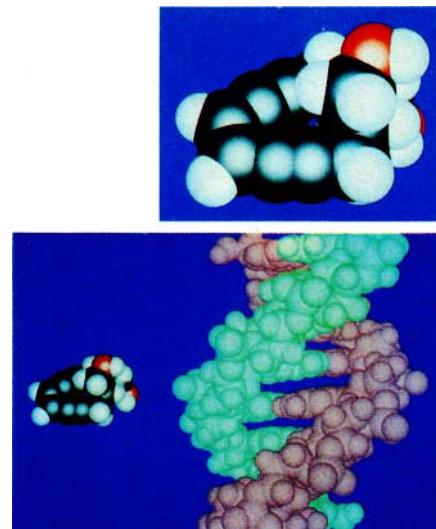
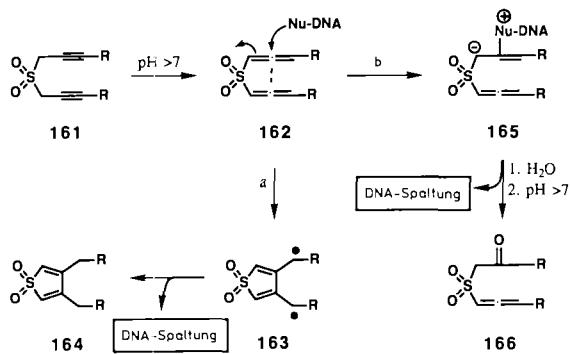


Abb. 11. Computermodelle von freiem **146** (oben) und von **146** während der Annäherung an DNA (unten).

Die mit den zehngliedrigen cyclischen Modell-Endiinen erhaltenen Ergebnisse und die vorher von Garratt et al.^[91] sowie Braverman et al.^[92] entdeckte Chemie veranlaßten uns, eine neue Klasse DNA-spaltender Moleküle mit Propargyl- oder Allenylsulfongruppen^[75] zu entwickeln. Schema 38 zeigt die mechanistischen Überlegungen, die zur Konzeption dieser Verbindungsklasse führten. Im einzelnen wurde angenommen, daß die Garratt-Braverman-Sequenz in wäßriger Lösung bei pH > 7 ablaufen würde und ein Di-propargylsulfon (**161**) zunächst in ein Diallenylsulfon (**162**) und anschließend in ein Diradikal (**163**), das die DNA-Schä-

digung verursachen kann (\rightarrow 164), übergeführt wird (Weg a). Alternativ wurde überlegt, daß der nucleophile Angriff (Weg b) von DNA auf den konjugierten Allenacceptor 162 zu Verbindungen wie 165 führen könnte. Diese unterliegen dann vermutlich Reaktionen vom Maxam-Gilbert-Typ (\rightarrow 166)^[69], die ebenfalls DNA-Brüche zur Folge hätten.



Schema 38. Mechanistische Überlegungen zum Entwurf DNA-spaltender Moleküle vom Typ der Propargyl- und Allenylsulfone (Nicolaou et al., 1989).

Tabelle 5 zeigt die Strukturen einiger der interessantesten Moleküle in dieser Reihe, in Abbildung 12 ist die DNA-spaltende Wirkung dieser Verbindungen dargestellt^[93]. Die Un-

Tabelle 5. Strukturen der Propargyl- und Allenylsulfone 167a-d.

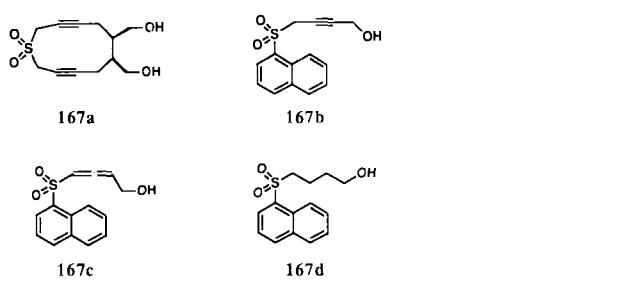
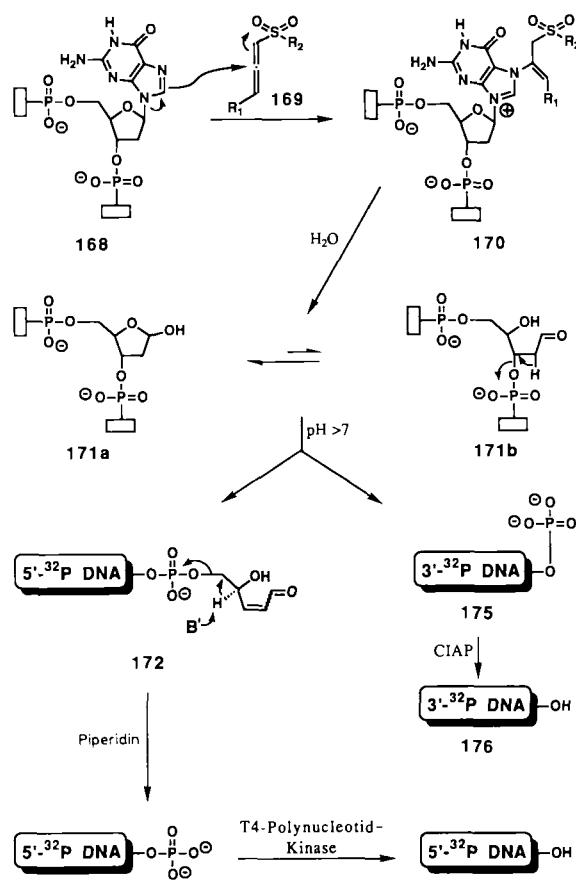


Abb. 12. DNA-Spaltung durch 167. Φ X174-Form-I-DNA (50 μ M pro Basenpaar) wurde 24 h bei 37°C mit 167a-c in Pufferlösung (50 mM Tris/HCl, pH 8.5) inkubiert und durch Elektrophorese analysiert (1% Agarosegel, Ethidiumbromid-Färbung). Spur 1: nur DNA; Spur 2: DNA + 100 μ M 167a; Spur 3: DNA + 5 μ M 167b; Spur 4: DNA + 5 μ M 167c; Spur 5: DNA + 10 mM 167d; Spur 6: DNA + 100 μ M Ethidiumbromid; Spur 7: DNA + 100 μ M 167a + 100 μ M Ethidiumbromid; Spur 8: DNA + 5 μ M 167b + 5 μ M Ethidiumbromid; Spur 9: DNA + 5 μ M 167c + 5 μ M Ethidiumbromid; Spur 10: DNA + 100 μ M 167a + 10 mM 167d; Spur 11: DNA + 5 μ M 167b + 10 mM 167d; Spur 12: DNA + 5 μ M 167c + 10 mM 167d.

tersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen, Basen- und Sequenzselektivitäten und anderen mechanistischen Aspekten führte zu dem Schluß, daß der wahrscheinlichste Mechanis-

mus für die Wirkungsweise dieser Verbindungen der in Schema 39 gezeigte Alkylierungsweg (168–176) ist^[93]. Ferner wurde festgestellt, daß 167a (Tabelle 5) vorzugsweise an Guanin angreift und daß eine signifikant hohe Selektivität für die Sequenzen 5'-GCA, 5'-GCG und 5'-GCC besteht^[93]. Diese Eigenschaften machen die Verbindungen als „Sprengköpfe“ für die weitere Entwicklung recht attraktiv.



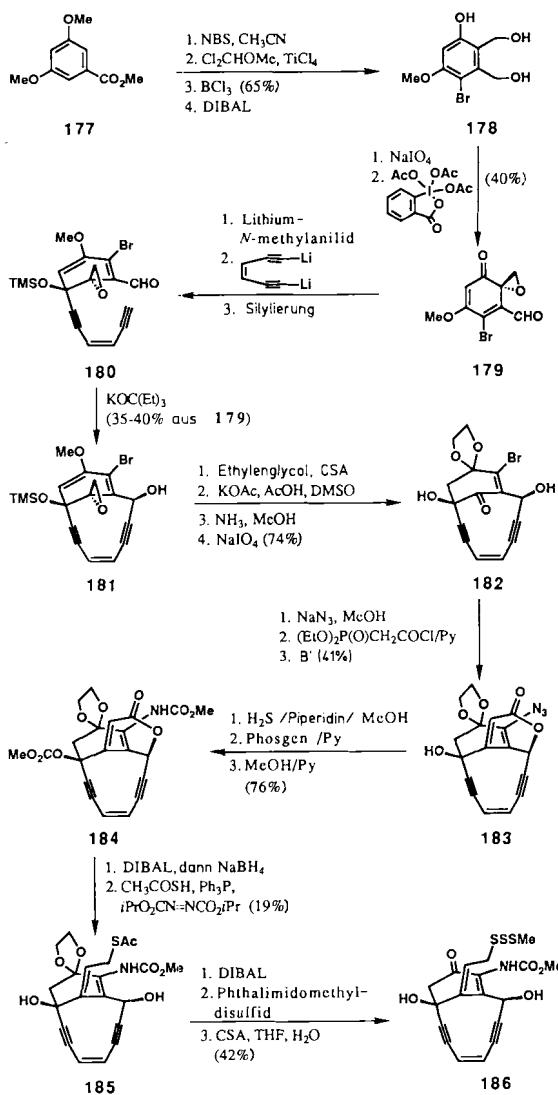
Schema 39. Mechanismus der DNA-Spaltung durch Propargyl- und Allenylsulfone (z. B. 169) (Nicolaou et al., 1989). CIAP = Calf Intestine Alkaline Phosphatase.



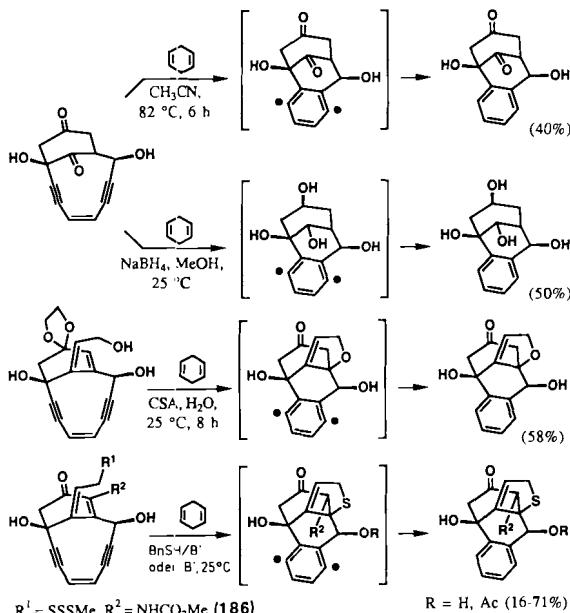
Die Arbeitsgruppe von Danishefsky war auf dem Gebiet der Calicheamicine und Esperamicine sehr aktiv^[94–98]. Ihre Synthese von Calicheamicinon 186^[94] (Schema 40) war ein erster, wichtiger Erfolg in diesem Bereich. Die Schlüsselschritte dieser Sequenz, die mit 177 beginnt, sind: a) die Bildung des Chinonepoxids 179 aus 178; b) die regioselektive Addition eines Dilithioendiins an den Ketoaldehyd 179; c) die intramolekulare Acetylidaddition an die Aldehydgruppe von 180 (\rightarrow 181); d) die intramolekulare Emmons-Kondensation (182 \rightarrow 183), um die Allylfunktion in der für 186 richtigen Konfiguration zu erhalten.

Die Simulation der Calicheamicin/Esperamicin-Kaskade gelang Danishefsky et al. mit einer Reihe von Verbindungen (Schema 41)^[95, 97]. Vergleiche von Calicheamicin γ_1^I 2 und Calicheamicinon 186 in DNA-Spaltungsversuchen wiesen außerdem auf die Bedeutung des Kohlenhydratteils im Naturstoff für die molekulare Erkennung der Zielsequenz hin^[39].

Kende und Smith^[99] verwendeten ebenfalls die intramolekulare Acetylid-Aldehyd-Kondensation (190 \rightarrow 191, Schema



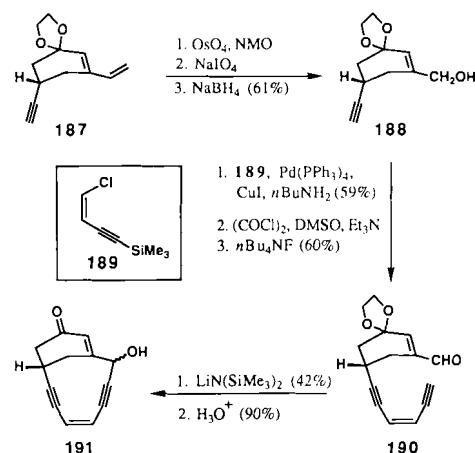
Schema 40. Die Danzigsky-Synthese von Calicheamicinon 186 (1990). NBS = *N*-Bromsuccinimid.



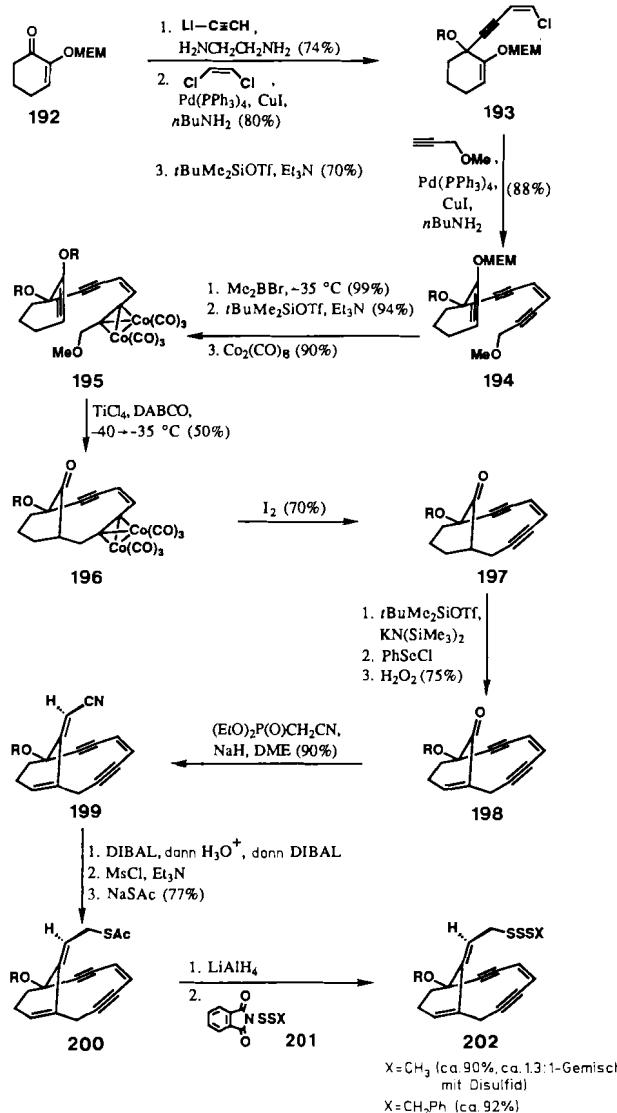
Schema 41. Bergmar-Cyclisierung von Calicheamicinon 186 und verwandten Verbindungen (Danzigsky et al., 1989-1990).

42), um aus 187 ein mit dem Calicheamicin/Esperamicin-Gerüst verwandtes Endiin-Modellsystem aufzubauen.

Die Annäherung von Magnus et al. an Endiin-Modelle des Calicheamicin/Esperamicin-Gerüsts nutzte geschickt eine

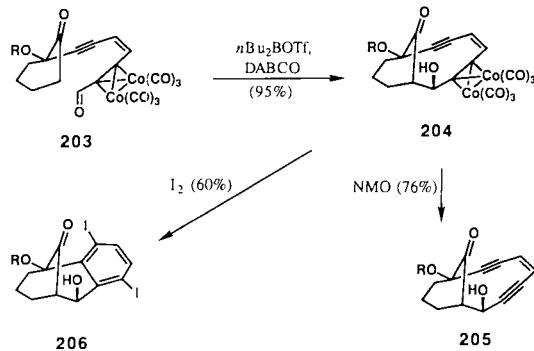


Schema 42. Die Kende-Synthese der mit Calicheamicin/Esperamicin verwandten Modellverbindung 191 als 3:1-Epimerengemisch (Kende et al., 1988).



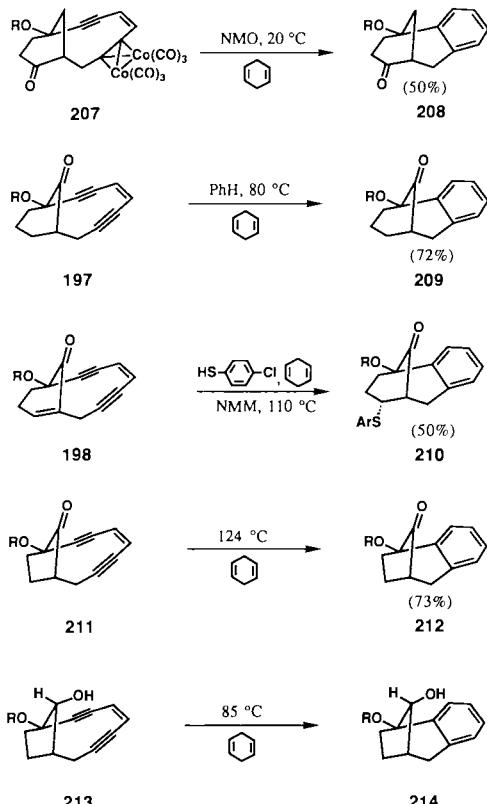
Schema 43. Synthese von mit Calicheamicin/Esperamicin verwandten Modellverbindungen durch Magnus et al. (1988-1989). DABCO = Diazabicyclooctan, DME = Dimethoxyethan; R = SiBuMe₃.

interessante Organocobaltchemie zum Aufbau des zehngliedrigen Ringes^[100–104]. Die Schemata 43 und 44 zeigen die Synthesen der Modellverbindungen **202** aus **192**^[100, 101] bzw. **205** aus **203**^[102], in denen die TiCl₄/DABCO-induzierte Ringschlußreaktion der Methoxyvorstufe **195** zu **196** bzw. die intramolekulare Aldolreaktion des Ketoalkohols **203** zu **204** eingesetzt wurden. Die Arbeitsgruppe von *Magnus* verwendete als erste^[103a] Reagentien wie **201** (Schema 43) für den Einbau der Trisulfidgruppe in solche Systeme. Dieselbe



Schema 44. Auf intramolekularer Aldolreaktion basierender Aufbau eines mit Calicheamicin/Esperamicin verwandten Modellsystems durch *Magnus* et al. (1990). R' = Si*t*BuMe₂.

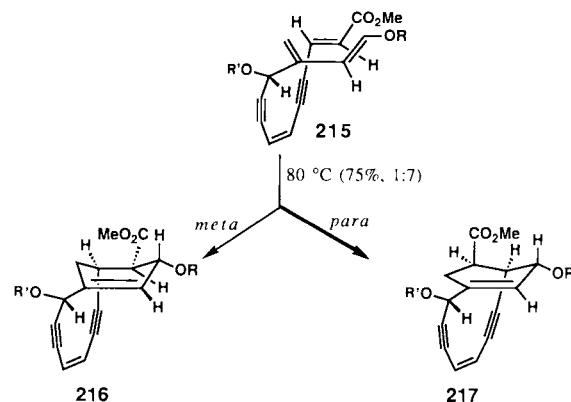
Arbeitsgruppe synthetisierte auch eine Reihe anderer Modellverbindungen wie **207**^[101], **211**^[87] und **213**^[87] (Schema 45) und wies die Cycloaromatisierung derartiger Verbindungen nach, beispielsweise **204** → **206**^[102], **207** → **208**^[101], **197** → **209**^[100], **198** → **210**^[104], **211** → **212**^[87] und **213** → **214**^[87].



Schema 45. Mit Calicheamicin/Esperamicin verwandte Verbindungen, synthetisiert und untersucht von *Magnus* et al. (1988–1990). NMM = *N*-Methylmorpholine; R' = Si*t*BuMe₂.

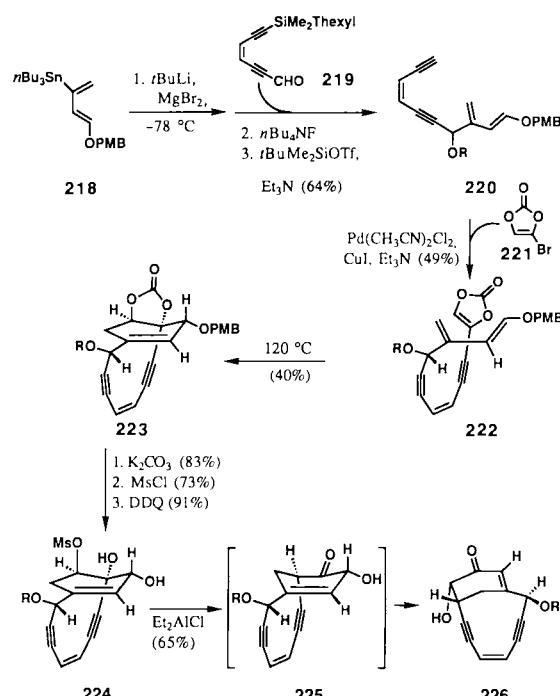
Tomioka et al.^[105] berichteten über das gleiche Vorgehen zur Synthese von **197**.

*Schreiber*s Zugang zum Endiingerüst der Calicheamicine/Esperamicine basierte auf einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion. Dieser Ansatz lieferte zunächst ein enttäuschendes regiochemisches Ergebnis, wie aus Schema 46 hervorgeht^[106, 107]: Erhitzen des mehrfach ungesättigten



Schema 46. Der Aufbau des zentralen Calicheamicin/Esperamicin-Endiingerüsts durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion nach *Schreiber* et al. (1988–1989). R' = Si*t*BuMe₂. **216** entsteht nur als Nebenprodukt.

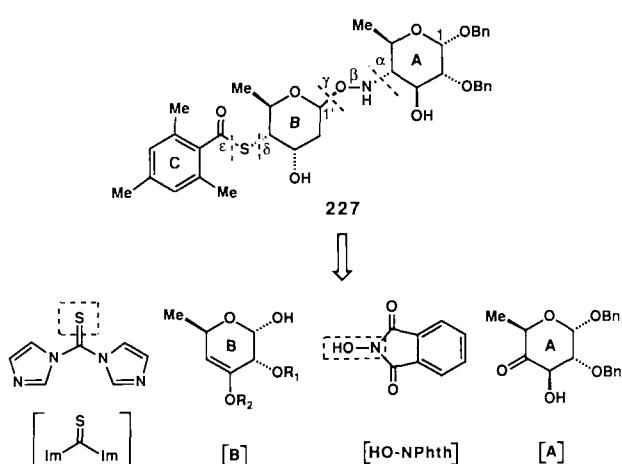
Substrats **215** auf 80 °C führte zu einem ungünstigen Verhältnis der *meta*- und *para*-Produkte (**125** → **216** + **217**, 1:7). Nachfolgende Arbeiten^[108] korrigierten dieses Ergebnis jedoch geschickt durch Verwendung einer Tsuchihashi-Pinalkolummlagerung^[109] mit gleichzeitiger diastereoselektiver Acyloinverschiebung zum gewünschten Ringgerüst (**224** → **225** → **226**, Schema 47).



Schema 47. Synthese des Calicheamicin/Esperamicin-Endiinmodells **226** nach dem Diels-Alder-Verfahren von *Schreiber* et al. (1989). Thexyl = Me₂CH—CMe₂, PMB = *para*-Methoxybenzyl, DDQ = Dichloridcyanbenzoquinon; R' = Si*t*BuMe₂.

3.2.2. Modellverbindungen für den Kohlenhydratteil

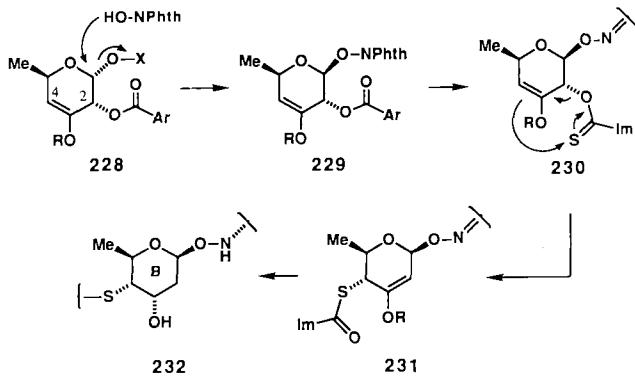
Die Bedeutung des Calicheamicin- γ_1^t -Oligosaccharidteils für die Bindung in der kleinen Furche und als Erkennungselement für die Sequenzspezifität der DNA-Spaltung, verbunden mit der Herausforderung einer Totalsynthese von Calicheamicin γ_1^t 2, veranlaßte uns, dessen Aufbau in Angriff zu nehmen^[110–114]. Die Konzentration auf den Oligosaccharidteil von Calicheamicin γ_1^t 2 ließ neue, schwierige Strukturmerkmale erkennen, die anhand der Modellverbindung 227 (Schema 48)^[110, 111] gezeigt werden: a) die ungewöhnliche



Schema 48. Retrosynthetische Analyse des ABC-Modellfragments 227 des Calicheamicin- γ_1^t -Oligosaccharidteils (Nicolaou et al., 1990).

Alkoxyaminbindung (β), die die Kohlenhydrateinheiten A und B über die Bindungen α und γ verknüpft; b) die β -Konfiguration der Glycosidbindung γ , die – in Verbindung mit der Tatsache, daß B ein 2-Desoxyzucker ist – eine einzigartige synthetische Herausforderung darstellt; c) die Schwefelbrücke, die über die Bindungen δ und ϵ die Kohlenhydrateinheit B mit dem substituierten aromatischen Ring C verknüpft; d) die α -Konfiguration der N- und S-tragenden stereogenen Zentren in den Kohlenhydraten A bzw. B.

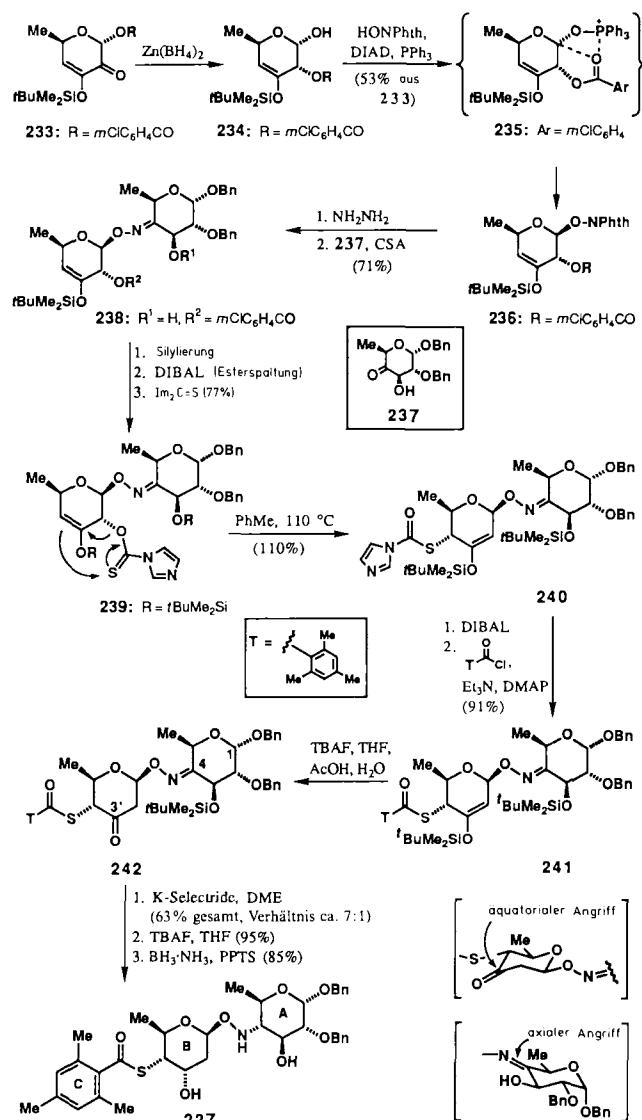
Die angestrebte Modellverbindung 227 erforderte neue Lösungen der genannten Synthesevorgaben. Der Syntheseplan basierte auf den in Schema 48 angedeuteten retrosynthetischen Bindungsbrüchen, die zu Diimidazolylthioketon ($\text{Im}_2\text{C}=\text{S}$) als Schwefelquelle, *N*-Hydroxypthalimid als



Schema 49. Syntheseplan für den Aufbau der zentralen Ringregion 232 des Calicheamicin- γ_1^t -Oligosaccharidteils (Nicolaou et al., 1990).

($\text{HO}-\text{NPhth}$) als Lieferant der Alkoxyaminogruppe und Vorstufen der Ringe A, B und C als potentiellen Ausgangsmaterialien führten. Schema 49 skizziert die anhand dieser Analyse entworfene Synthesestrategie, die neben der Lösung der genannten Probleme einen potentiell schwierigen Desoxygenierungsschritt zur Bildung der gewünschten Methylengruppe des B-Rings vermeidet. Die Zwischenstufe 228 wurde mit einer Estergruppe in 2-Stellung geplant, so daß sowohl die gewünschte β -Stereochemie der Glycosidierung (228 → 229) sichergestellt ist als auch ein Hilfsmittel für die stereoselektive Übertragung des Schwefelatoms in die 4-Stellung durch sigmatrope Umlagerung zur Verfügung steht (229 → 230 → 231). Es wurde angenommen, daß 231 dann als Vorstufe von 232 dient.

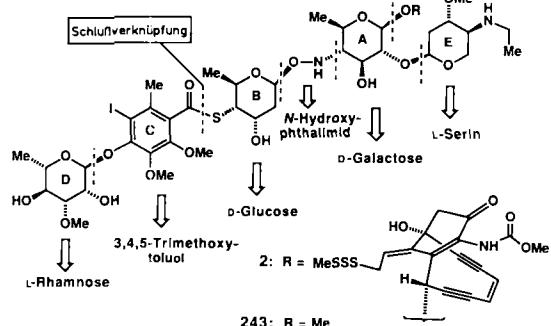
Die Durchführung der Synthese verlief wie geplant (Schema 50). Zusätzlich zu den genannten Höhepunkten weist die



Schema 50. Synthese der Modellverbindung 227 des Calicheamicin- γ_1^t -Oligosaccharidteils (Nicolaou et al., 1990). DIAD = Diisopropylazodicarboxylat, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat.

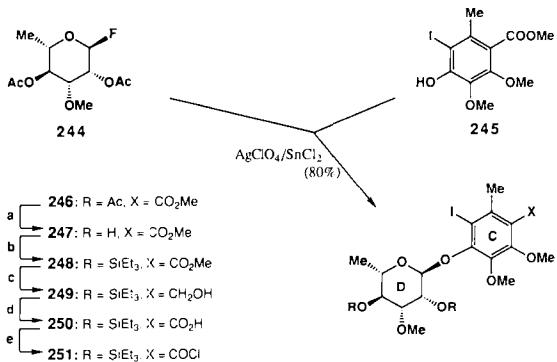
Synthese stereoselektive Reduktionen der C=O- und C=N-Bindungen auf (242 → 227). Das gewünschte Produkt wurde in hoher Gesamtausbeute erhalten^[110, 111].

Die Anwendung dieser Synthesetechnik, die durch die neuartige [3,3]-sigmatrope Umlagerung gekennzeichnet ist, auf den Aufbau des Methylderivats **243** des natürlichen Calicheamicin- γ_1^1 -Oligosaccharidteils folgte schnell. In Schema 51 sind die strategischen Bindungsbrüche bezeichnet, mit denen die zur Synthese von **243** erforderlichen Zwischenstufen auf leicht zugängliche Ausgangsmaterialien zurückzuführen sind: L-Rhamnose (Ring D), 3,4,5-Trimethoxytoluol



Schema 51. Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse des Calicheamicin- γ_1^1 -Oligosaccharidderivats **243** (Nicolaou et al., 1990).

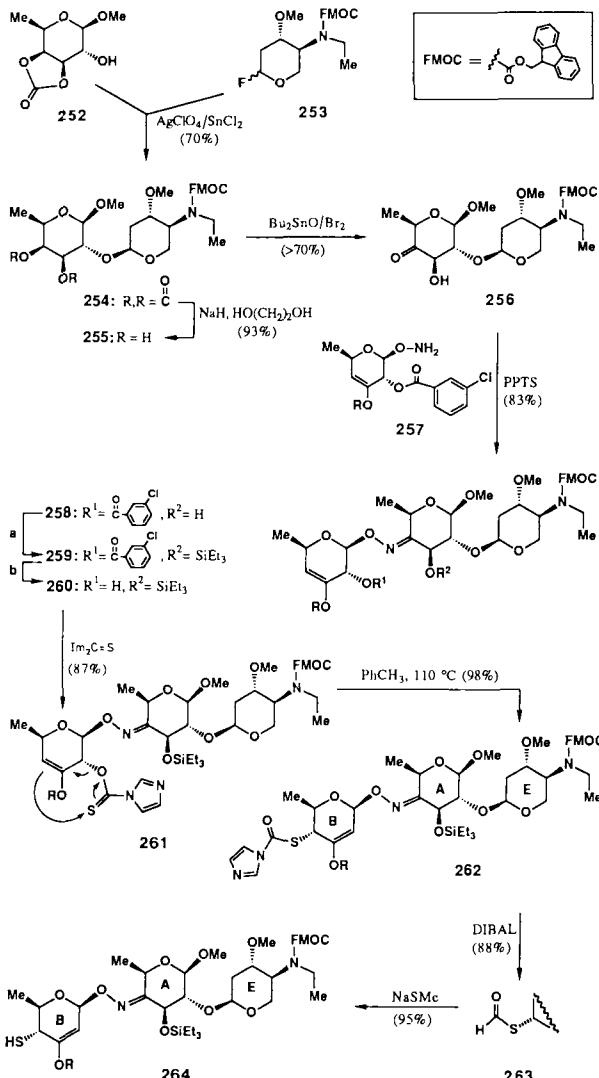
(Ring C), D-Glucose (Ring B), N-Hydroxyphthalimid (O-NH-Gruppe), D-Galactose (Ring A) und L-Serin (Ring E). Die Thioesterbindung (CO-S) blieb als Schlüsselbindung der abschließenden Verknüpfung vorbehalten. Die Schemata 52–54 fassen die Totalsynthese von **243** über die Zwischenstufen **244**, **245**, **252**, **253** und **257** als wichtigste Synthesebau-



Schema 52. Synthese des DC-Ringsystems **251** des Calicheamicin- γ_1^1 -Oligosaccharidteils (Nicolaou et al., 1990). a: K_2CO_3 , MeOH (100 %); b: Et_3SiOTf , 2,6-Lutidin (92 %); c: DIBAL (90 %); d: $RuCl_3 \cdot H_2O$, $NaIO_4$, $CCl_4/CH_3CN/H_2O$ (2/2/3) (75 %); e: $(COCl)_2$ (95 %).

steine zusammen. Trotz der ermutigenden Ergebnisse mit der Modellverbindung **227** verlief die abschließende Reduktion der C=N-Bindung in **266** mit ziemlich niedriger Stereoselektivität unter Bildung eines Produktgemisches (1:2 zugunsten des falschen Isomers). Die Bemühungen, dieses Ergebnis zu verbessern, dauern an.

Untersuchungen zur molekularen Erkennung mit **243** und DNA-Segmenten sind möglich und Totalsynthesen von Calicheamicin γ_1^1 **2** und Hybridverbindungen geplant.

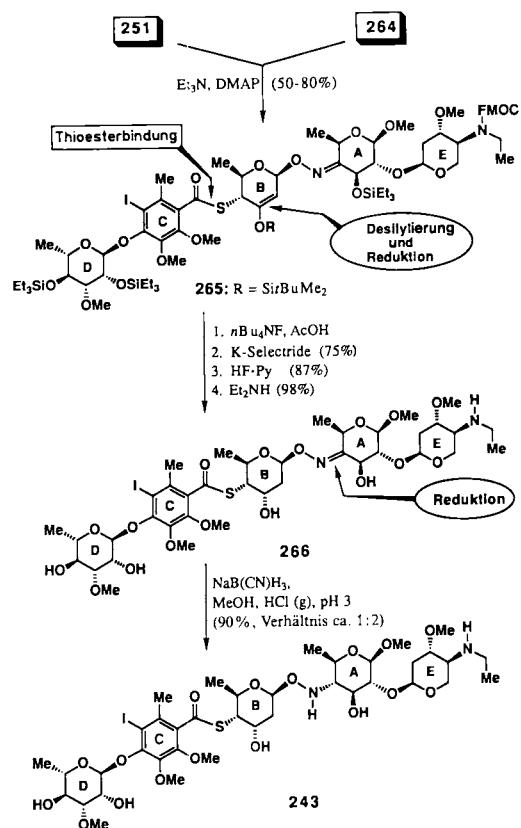


Schema 53. Synthese der EAB-Ringsysteme **263** und **264** des Calicheamicin- γ_1^1 -Oligosaccharidteils (Nicolaou et al., 1990). a: Et_3SiOTf , 2,6-Lutidin (100 %); b: DIBAL (91 %).

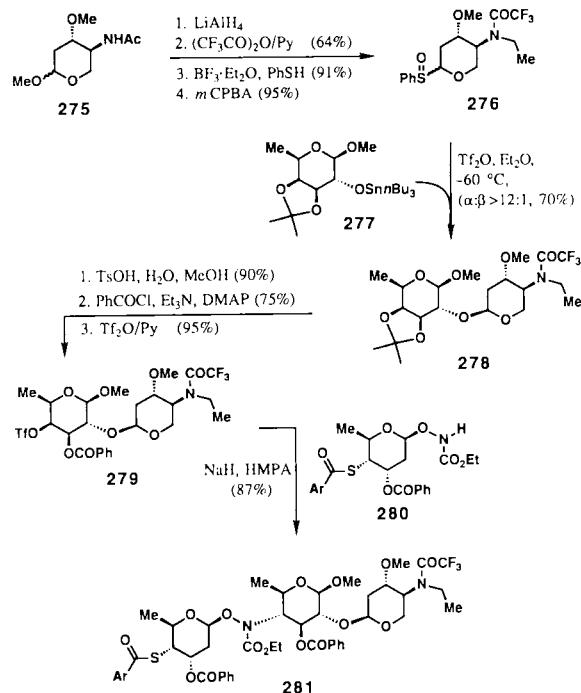
Eine Synthese des Trisaccharidteilstücks **273** von Esperamicin A₁ **3** wurde kürzlich von Danishefsky et al.^[115, 116] abgeschlossen (Schema 55). Ihre Höhepunkte sind: a) die Verwendung von Glycalen in Glycosidierungsreaktionen und b) die Verwendung eines Urethan-Anions für den Aufbau der kritischen C-N-Bindung (**270** + **271** → **272a,b**), wie von der Kahne-Gruppe^[117] gezeigt wurde. Eine interessante Beobachtung in der Danishefsky-Arbeit^[115] war die Umlagerung des zentralen Pyranoserings in einen fünfgliedrigen, stickstoffhaltigen Ring (**272b** → **274**), die nach dem Freisetzen der NH-O- und der anomeren Position in der zentralen Zuckereinheit auftritt^[48].

Die Arbeitsgruppe um Kahne veröffentlichte als erste die Synthese des 4-Ethylaminozuckers (Ring E) von Calicheamicin γ_1^1 **2** und bestimmte dessen absolute Konfiguration^[118]. Dieselbe Gruppe berichtete kürzlich über eine neue, auf dem Urethan-Anion-Verfahren beruhende Methode zum Aufbau von N-O-Bindungen in Oligosacchariden und wendete diese auf die Synthese des zentralen Trisaccharidteils **281** der Calicheamicine/Esperamicine an (Schema 56)^[117].

Untereinheiten des Calicheamicin- γ_1^1 -Oligosaccharidteils wurden auch von Laak und Scharf synthetisiert^[119].



Schema 54. Totalsynthese der Calicheamicin- γ_1 -Oligosaccharid-Modellverbindung 243 (Nicolaou et al., 1990).

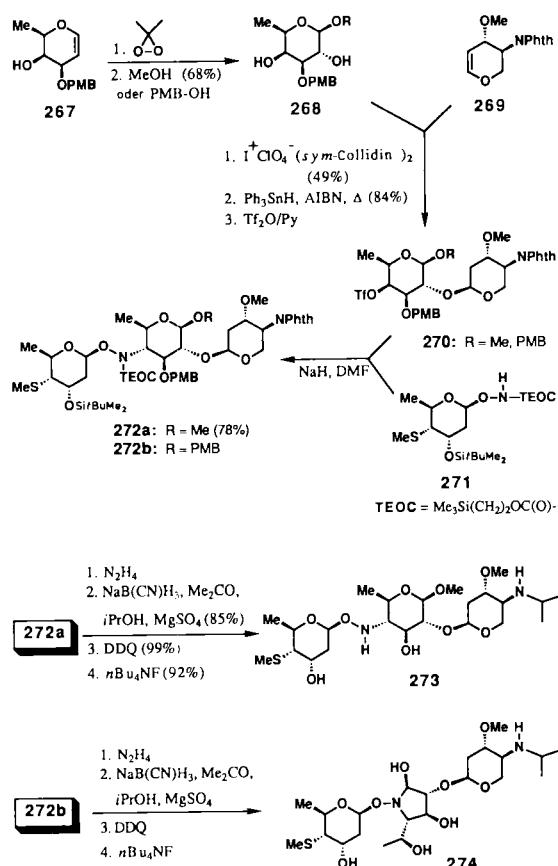


Schema 56. Die Kahne-Synthese des zentralen Calicheamicin/Esperamicin-Trisaccharideils 281 (1990).

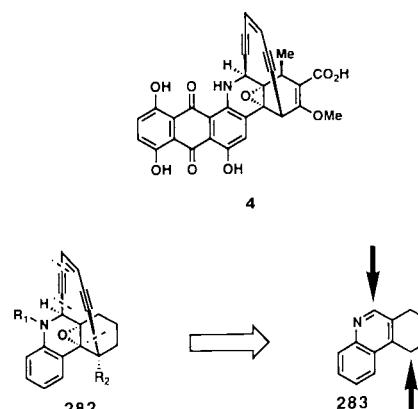
3.3. Dynemicin-A-Modellverbindungen

Die Eleganz der Dynemicin-A-Struktur und die Herausforderung, die diese Struktur darstellt, sowie die starke cytostatische und antibiotische Aktivität dieser Verbindung veranlaßten präparativ tätige Chemiker zu sofortiger Reaktion. Wir entschieden uns dafür, Modellverbindungen von Dynemicin A **4** zu konzipieren, zu synthetisieren und zu studieren, um weitere Einblicke in den Wirkungsmechanismus dieses faszinierenden Moleküls zu gewinnen, den Weg für eine eventuelle Totalsynthese zu bahnen und Grundlagen für die Entwicklung von biotechnologischen Werkzeugen und Therapeutica zu schaffen.

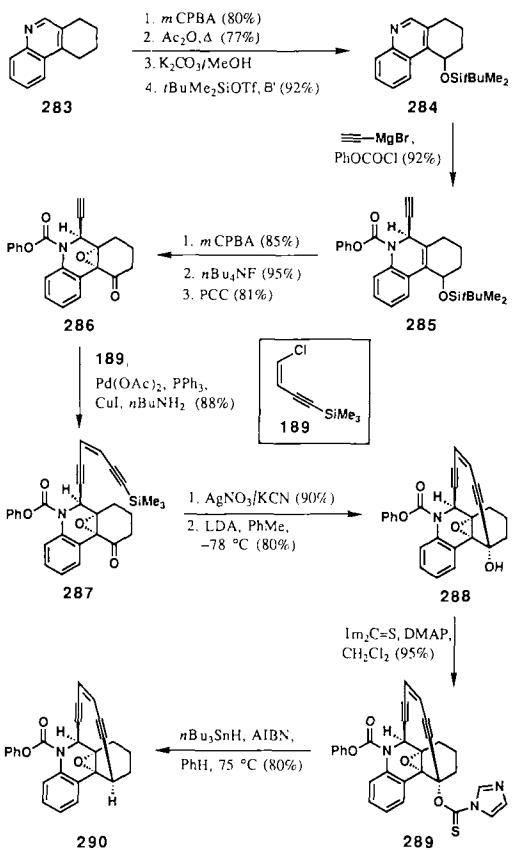
Zunächst wurde die Modellverbindung **282** konzipiert^[120, 121], da ihre Einfachheit und Flexibilität die Herstellung einer Reihe verwandter Strukturen ermöglichen sollte. Die in Schema 57 dargestellte Retrosynthese führte



Schema 55. Die Danishefsky-Synthese des zentralen Trisaccharideils 273 von Esperamicin (1991). AIBN = Azodiisobutyronitril.



Schema 57. Strategische Bindungsbrüche und retrosynthetische Analyse der Dynemicin-A-Modellverbindungen 282 (Nicolaou et al., 1990). In 283 sind die zu aktivierenden Positionen durch Pfeile gekennzeichnet.



Schema 58. Synthese der Dynemicin-A-Modellverbindungen 288–290 (Nicolaou et al., 1990). PCC = Pyridiniumchlorochromat, LDA = Lithiumdiisopropylamid.

zurück zum Tetrahydrophenanthridin 283. Schema 58 faßt die Synthesestrategie am Beispiel der Modellsysteme 288–290 zusammen^[120, 121]. Höhepunkte dieser Synthese sind: a) die Funktionalisierung des Tetrahydrophenanthridinrings (283 → 284 und 284 → 285); b) der Palladium-katalysierte Aufbau der Endiingruppierung (286 → 287); c) die intramolekulare Acetylid-Keton-Kondensation zum zehngliedrigen Ring; d) die radikalisch induzierte Desoxygenierung (289 → 290). Die Strukturen der Verbindungen 288 und 290 wurden röntgenographisch bestätigt. Sie weisen interessante geometrische Parameter auf. Abbildung 13 gibt die ORTEP-Zeichnung von 290 und einige dieser Parameter wieder. In Abbil-

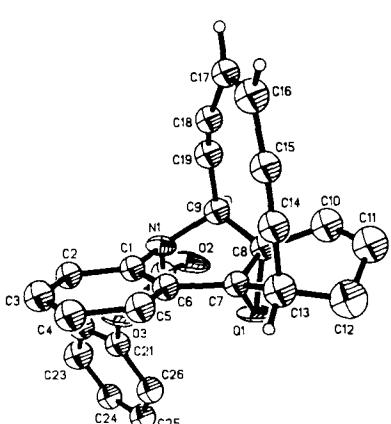


Abb. 13. Struktur von 290 im Kristall. $c-d$ -Abstand ($r_{C14-C19}$) = 3.69 Å. Winkel an den sp-Kohlenstoffatomen: C14 163.7, C15 170.1, C18 170.2, C19 162.0°.

dung 14 sind die Computermodelle von 290 und dessen Zielmolekül DNA dargestellt.

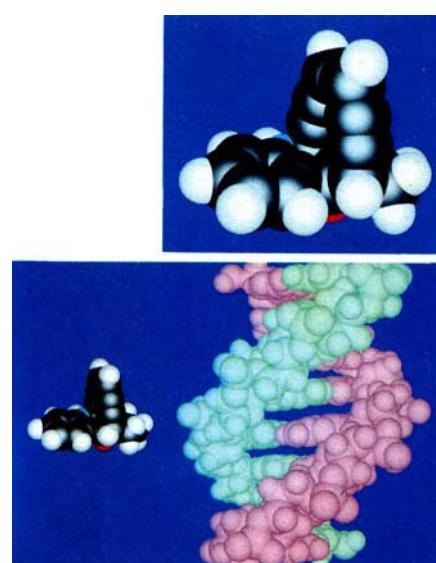
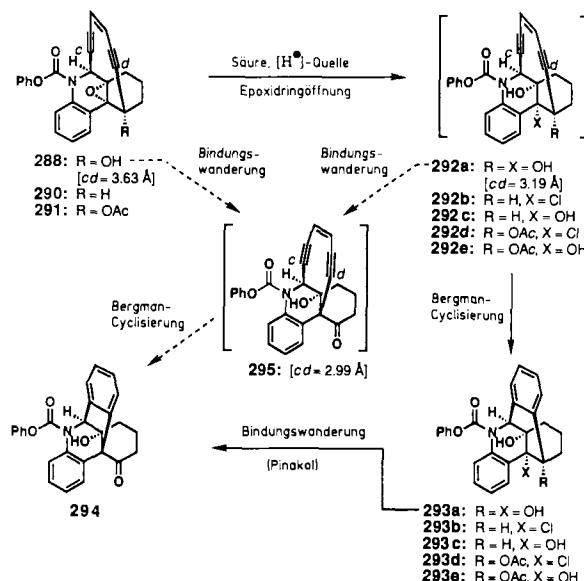


Abb. 14. Computermodelle von freiem 290 (oben) und von 290 während der Annäherung an DNA (unten).

Die Dynemicin-A-Modellverbindungen zeigten faszinierende Reaktionen^[120, 121]. Beispielsweise löst die Säurebehandlung der Hydroxyverbindung 288 die in Schema 59 wiedergegebene Reaktionskaskade aus, die a) die Epoxidringöffnung zu 292 a) (berechneter $c-d$ -Abstand = 3.19 Å), b)

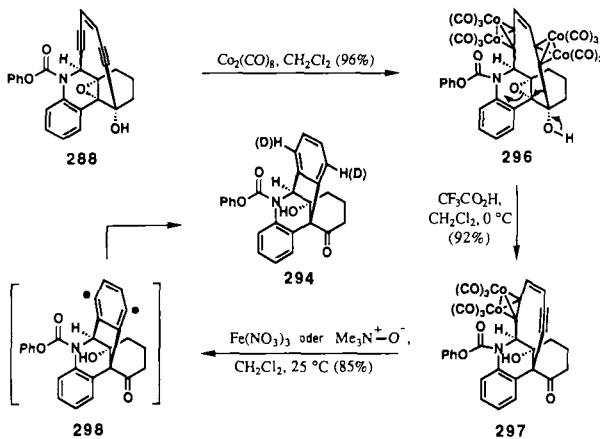


Schema 59. Chemie von Dynemicin-A-Modellverbindungen. Auslösen der Kaskade Bergman-Cyclisierung/Pinakolummlagerung (Nicolaou et al., 1990–1991).

eine Bergman-Cyclisierung zu 293 und c) die unter den Reaktionsbedingungen spontan verlaufende Pinakolummlagerung zum Keton 294 umfaßt. Interessant sind Spekulationen über den Zeitpunkt der zum Ringaufbau führenden Bindungswanderung relativ zur Kaskadenkoordinate und darüber, ob 295 dabei durchlaufen wird. Bei Blockierung der abschlie-

benden Umlagerung ($R=H$ oder OAc) werden die Verbindungen **293b–e** isoliert (Schema 59)^[120, 121].

Schema 60 zeigt ein auf Organometallverbindungen beruhendes Verfahren zur Auslösung der Dynemicin-A-Kaskade^[121]. Dieser Weg wurde entwickelt, um bei der Epoxidringöffnung die spontane Umlagerung der Endiineinheiten in benzoide Diradikale zu verhindern und das postulierte *cis*-Diol in Form des Cobaltkomplexes **296** zu isolieren. Der Cobaltkomplex **296** wurde daher aus **288** hergestellt^[121]. Seine



Schema 60. Synthese und Chemie von Cobaltkomplexen der Dynemicin-A-Modellverbindungen. Auslösen der Bergman-Cyclisierung durch Dekomplexierung (Nicolaou et al., 1991).

Behandlung mit Säure führte überraschend zu der stark gespannten Verbindung **297**; die Epoxidringöffnung war offenbar mit einer Bindungswanderung unter Ringverengung sowie dem regiospezifischen Verlust eines der Cobaltkomplexfragmente einhergegangen^[121]. Die Struktur von **297** wurde durch röntgenographische Analyse des Acetyl derivates gestützt, das einige interessante topologische Daten aufweist (Abb. 15). Die oxidative Dekomplexierung von **297** lieferte

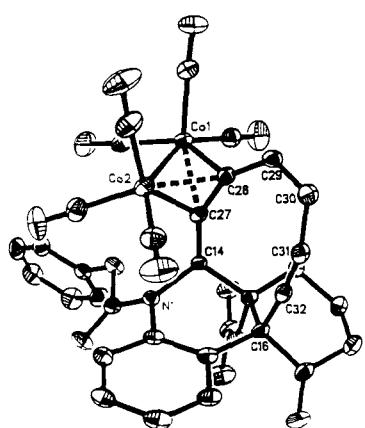
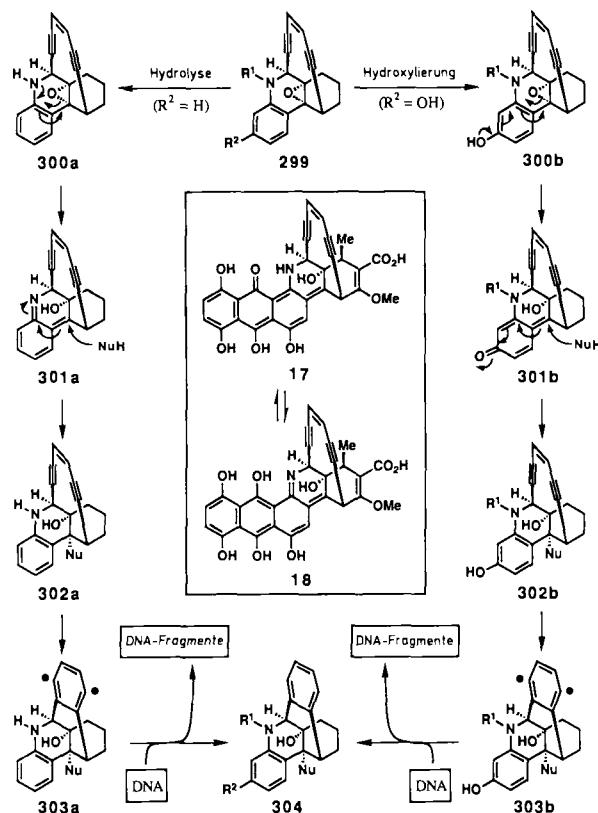


Abb. 15. Struktur des Acetyl derivates von **297** im Kristall. Wasserstoffatome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. $c-d$ -Abstand ($r_{c27-c32}$) = 3.08 Å. Winkel an den sp-Kohlenstoffatomen: C27 151.7, C28 151.1, C31 158.3, C32 166.8°.

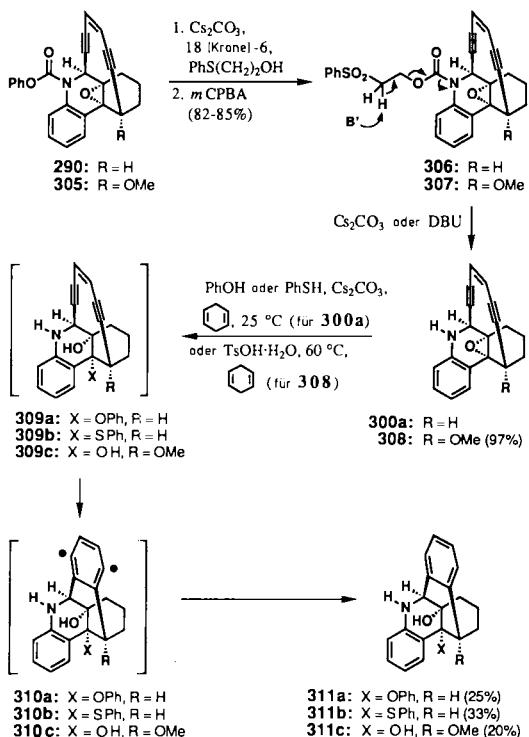
erwartungsgemäß unter Bergman-Cyclisierung **294**, vermutlich über das neungliedrige Endiin **295** (Schema 59) und das Diradikal **298** (Schema 60)^[121].

Unsere neuesten Arbeiten^[60] führten zu einer zweiten Generation von Endiinen des Dynemicintyps, die mit säure-, base- und photosensitiven Auslösevorrichtungen ausgestattet sind. Die konzipierten Verbindungen **299** wurden als Labormodelle für die Simulation der beiden in Schema 61 gezeigten Reaktionskaskaden unter milden Bedingungen betrachtet. Diese beiden Kaskaden, an denen die Iminochinonmethid-Spezies **301a** (mit dem Dynemicinderivat **18** verwandt, Schemata 11 und 61) oder das Chinonmethid **301b** (verwandt mit dem Dynemicinderivat **17**, Schemata 11 und 61) beteiligt sind, könnten tatsächlich *in vivo* enzymatisch ausgelöst werden und sind daher für das Entwerfen potentieller Medikamentenvorstufen wertvoll.

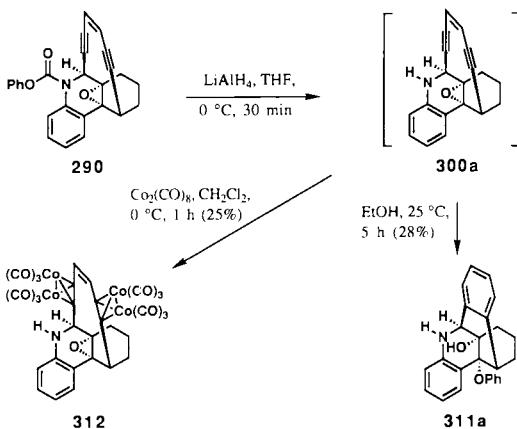


Schema 61. Simulation der Dynemicin-A-Kaskade mit Modellverbindungen (Nicolaou et al., 1991).

Das Endiin **306** wurde so konzipiert, daß es einen leichten Zugang zur Stammverbindung **300a** ermöglichte. Seine Synthese und Umwandlung in **300a** zeigt Schema 62^[60]. Die Stammverbindung **300a** war zu labil, um isoliert zu werden, aber ihre Reaktivität und Fähigkeit zur DNA-Spaltung (siehe Abb. 17 und 18) stützen die Vorstellung, daß der Weg a von Schema 11 über eine Iminochinonmethid-Spezies zumindest teilweise am Ablauf der Dynemicin-A-Kaskade beteiligt ist. Die Struktur von **300a**, das sich auch in Lösung durch Reduktion von **290** mit $LiAlH_4$ bildete (Schema 63), wurde aus den Befunden mehrerer Abfangreaktionen abgeleitet, die in den Schemata 62^[60] und 63^[121] zusammengefaßt sind. Im Gegensatz zu **300a** erwies sich die Methoxyverbindung **308** (Schema 62) als stabile, kristalline Substanz, deren Struktur röntgenographisch bestimmt wurde (Abb. 16). Unter sauren Bedingungen folgte **308** erwartungsgemäß der Dynemicin-A-Kaskade (Schema 62).



Schema 62. Chemie von Dynemicin-A-Modellverbindungen. Auslösen der Dynemicin-A-Kaskade durch Base oder Säure (Nicolaou et al., 1991).



Schema 63. Chemie von Dynemicin-A-Modellverbindungen. Auslösen der Dynemicin-A-Kaskade durch Reduktion (Nicolaou et al., 1991).

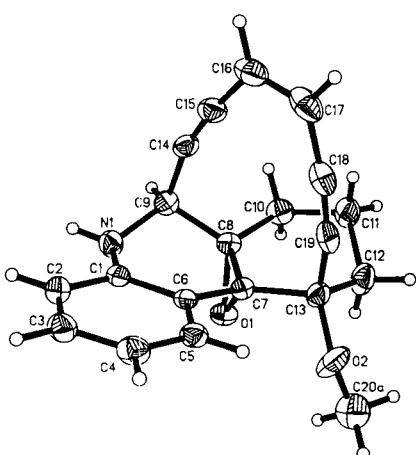
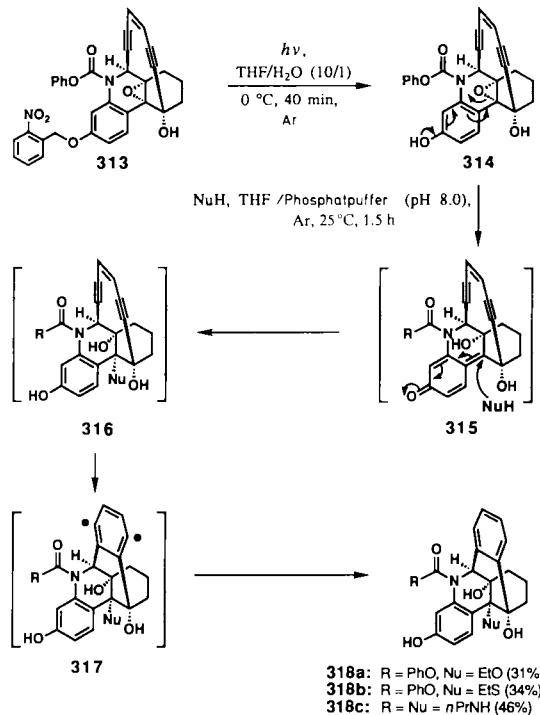


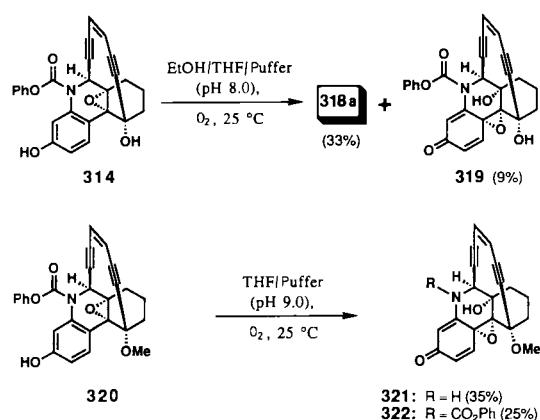
Abb. 16. Struktur von 308 im Kristall. *c-d*-Abstand ($r_{C14-C19}$) = 3.63 Å. Winkel an den sp-Kohlenstoffatomen: C14 163.2, C15 173.0 C18 169.3, C19 160.5°.

Das Endiin 313 (Schema 64) wurde aufgrund seiner Fähigkeit, photolytisch die Verbindung 314 zu bilden, konzipiert und synthetisiert^[60]. Seine Bestrahlung lieferte tatsächlich glatt 314, wie dünnenschichtchromatographisch und ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden konnte. Versuche, 314 zu isolieren, führten zur Zersetzung, dagegen entstanden bei Behandlung des Rohprodukts mit Nucleophilen (z. B. EtOH, EtSH, *n*PrNH₂), wie in Schema 64 gezeigt, die aromatischen Verbindungen 318a–e. Bei der Reaktion mit EtOH an Luft



Schema 64. Chemie von Dynemicin-A-Modellverbindungen. Auslösen der Dynemicin-A-Kaskade durch Photodeblockierung (Nicolaou et al., 1991).

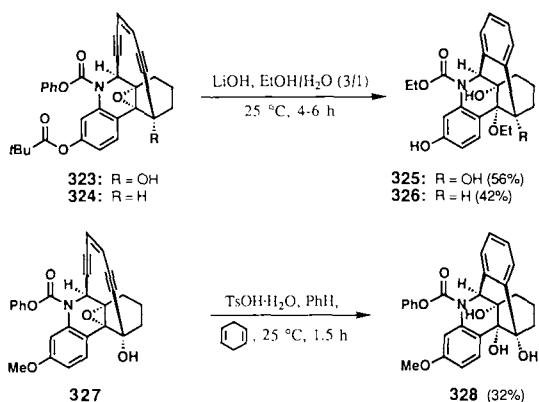
wurde interessanterweise neben 318a auch das Chinonmethidepoxid 319 (Schema 65) als empfindliche, unter neutralen Bedingungen aber stabile Substanz erhalten. Das Auftreten von 319 stützt das Chinonmethid 315 als Zwischenstufe (Schema 64), die von Sauerstoff als 319 abgefangen werden könnte. Die Isolierung der stabilen Verbindungen 321 und



Schema 65. Chemie von Dynemicin-A-Modellverbindungen. Absfangen von Chinonmethid-Zwischenstufen durch molekularen Sauerstoff (Nicolaou et al., 1991).

322 bei der Behandlung von **320** mit O₂ (Schema 65) war ebenfalls bemerkenswert.

Des weiteren wurden die als Pivaloylester geschützten Endiine **323** und **324** synthetisiert^[60], da sie unter basischen Bedingungen Phenolverbindungen freisetzen können und damit für einen weiteren Auslösemechanismus der Dynemicin-A-Kaskade geeignet sind. Erwartungsgemäß führte die Behandlung von **323** und **324** mit Lithiumhydroxid in wäßrigem Ethanol über benzoide Diradikale und Umesterung der Carbamatgruppe (PhO → EtO) zu den Verbindungen **325** bzw. **326** (Schema 66). Die Methoxyverbindung **327** war unter neutralen und basischen Bedingungen ziemlich stabil, cyclisierte aber unter sauren Bedingungen rasch zum erwarteten aromatischen Produkt **328**.



Schema 66. Chemie von Dynemicin-A-Modellverbindungen. Auslösen der Dynemicin-A-Kaskade durch Base oder Säure (Nicolaou et al., 1991).

Bei der Inkubation von Superhelix-ΦX174-DNA zeigten die Verbindungen **300a**, **314** und **319** signifikante DNA-spaltende Aktivitäten (Abb. 17 und 18)^[60, 121]. Bemerkenswert ist hierbei, daß – wie auch mit Dynemicin A – sowohl Einzel- als auch Doppelstrangbrüche aufraten^[50, 51]. Wie aufgrund ihrer Molekülstruktur erwartet, waren die Methoxyverbindungen **308**, **320**, **321** und **322** weniger aktiv gegen DNA^[60].

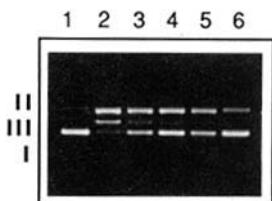


Abb. 17. DNA-Spaltung durch **300a**. ΦX174-Form-I-DNA (50 μM pro Basenpaar) wurde 12 h bei 37 °C mit **300a** (20 % THF in Phosphatpuffer, pH 7.4, 50 μM) inkubiert und durch Elektrophorese analysiert (1 % Agarosegel, Ethidiumbromid-Färbung). Spur 1: nur DNA; Spuren 2–6: DNA + 5000, 2000, 1000, 500 bzw. 100 μM **300a**.

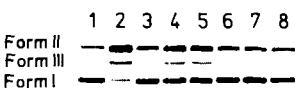
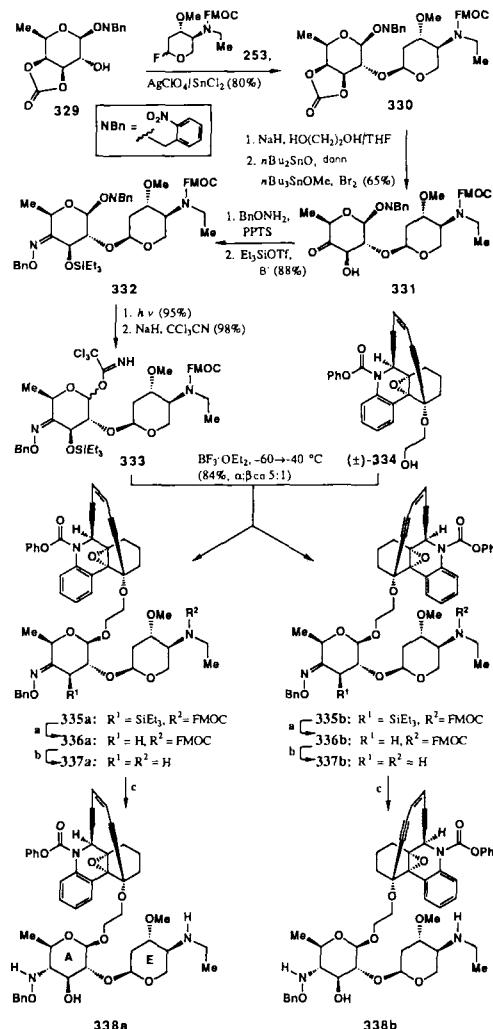


Abb. 18. ΦX174-Form-I-DNA (50 μM pro Basenpaar) wurde 24 h bei 37 °C mit **300a**, **308**, **319**, **320**, **321** oder **322** in Pufferlösung (59 mM Tris/HCl, pH 8.0) inkubiert und durch Elektrophorese analysiert (1 % Agarosegel, Ethidiumbromid-Färbung). Spur 1: nur DNA; Spur 2: DNA + 5 mM **300a**; Spur 3: DNA + 5 mM **308**; Spur 4: DNA + 5 mM **314**; Spur 5: DNA + 5 mM **319**; Spur 6: DNA + 5 mM **320**; Spur 7: DNA + 5 mM **321**; Spur 8: DNA + 5 mM **322**.

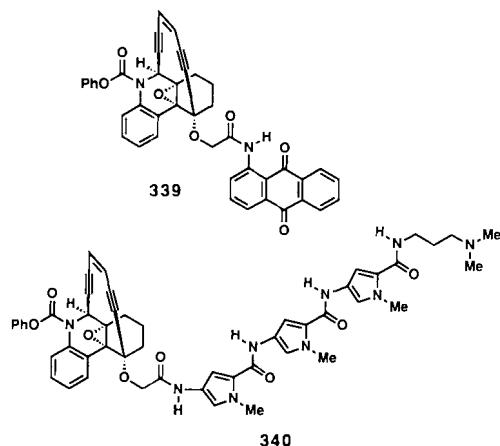
Es wird angenommen, daß sich die Wirksamkeit dieser DNA-spaltenden Moleküle durch Verknüpfen mit geeigneten DNA-bindenden Gruppen steigern läßt.

Diese Befunde stützen die Beteiligung beider Wege (a und b) der Schemata 11 und 61 an der Auslösung der Dynemicin-A-Kaskade, indem sie zeigen, daß ein freies Elektronenpaar am Heteroatom (Stickstoff oder Sauerstoff), das sich am aromatischen Ring strategisch günstig zur Epoxidgruppe befindet, die Bergman-Cyclisierung gut auslösen kann. Solche reaktiven Substanzen können in Zellen aus Endiinen natürlicher oder synthetischer Herkunft gebildet oder, wie oben diskutiert, aus geeigneten Vorstufen unter milden Bedingungen im Labor freigesetzt werden. Interessant ist bei diesen Untersuchungen ferner der Nachweis und die relative Stabilität bestimmter Zwischenstufen, weil sie sowohl eine Bioreduktion vor der Intercalation als auch einen nucleophilen Angriff durch eine DNA-Base auf eine Chinonmethid- und/oder Iminochinonmethideinheit wie in **17** bzw. **18** (Tautomere, siehe Schema 11) stützen. Daher scheint der Vorschlag^[51], daß die Wechselwirkungen zwischen Dynemicin A **4** und DNA nach einem dualen Mechanismus verlaufen (nucleophil und radikalisch), nicht nur aufgrund der festgestellten Präferenz^[50, 51] für eine Spaltung an Adenin- und Guaninresten, sondern auch in Anbetracht der Reaktivität von **314** (Schema 64)^[60] reizvoll.



Schema 67. Synthese von Calicheamicin-Dynemicin-Modellhybriden (Nicolaou et al., 1991). a: HF · Py (98 %); b: Et₂NH (98 %); c: Ti(O*i*Pr)₄, Ph₂SiH₂ (90 %).

Kürzlich synthetisierten wir mehrere Hybridmoleküle aus der Dynemicin-A-Modellverbindung **334** und potentiell DNA-bindenden Fragmenten^[122]. Schema 67 zeigt den Aufbau der beiden diastereomeren, enantiomerenreinen Hybride **338a** und **338b**, die eine Endiin-Modellverbindung für Dynemicin A **4** und den AE-Disaccharidteil von Calicheamicin γ_1 **2** enthalten. Höhepunkte dieses Verfahrens sind die stereoselektive Glycosidierung nach der Trichloracetimidat-Methode von Schmidt^[123] (**333 + 334 → 335a, b**) und die hohoeffiziente, stereoselektive Reduktion der C=N-Bindung mit Ti(O*i*Pr)₄/Ph₂SiH₂ (**337a, b → 338a, b**). Diese Chemie führte nicht nur zu den gewünschten neuen Verbindungen,



Schema 68. Hybride aus Dynemicin-A-Modellverbindungen und DNA-bindenden Molekülen (Nicolaou et al., 1990).

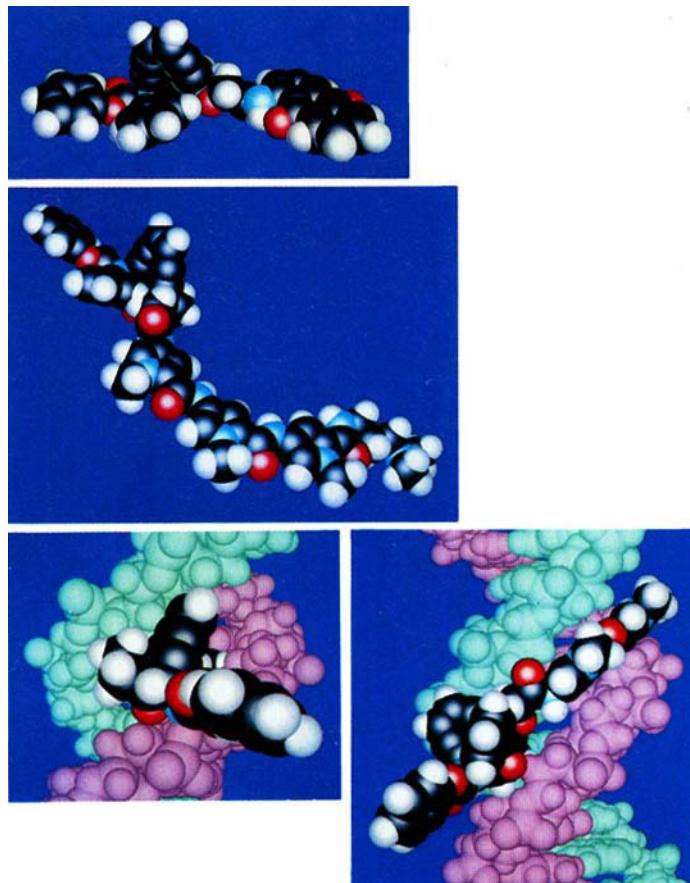


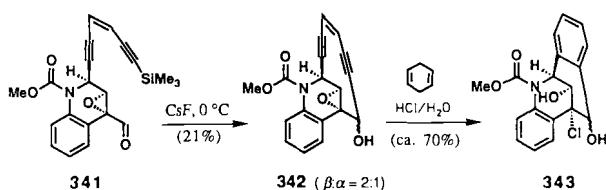
Abb. 19. Computermodelle der Verbindungen **339** (oben) und **340** (Mitte) in freier Form und während der Annäherung an DNA (unten links bzw. rechts).

sondern zeigte auch, wie die Verknüpfung der Kohlenhydrat- und Aglycon-Bruchstücke der Calicheamicine und Esperamicine prinzipiell möglich ist.

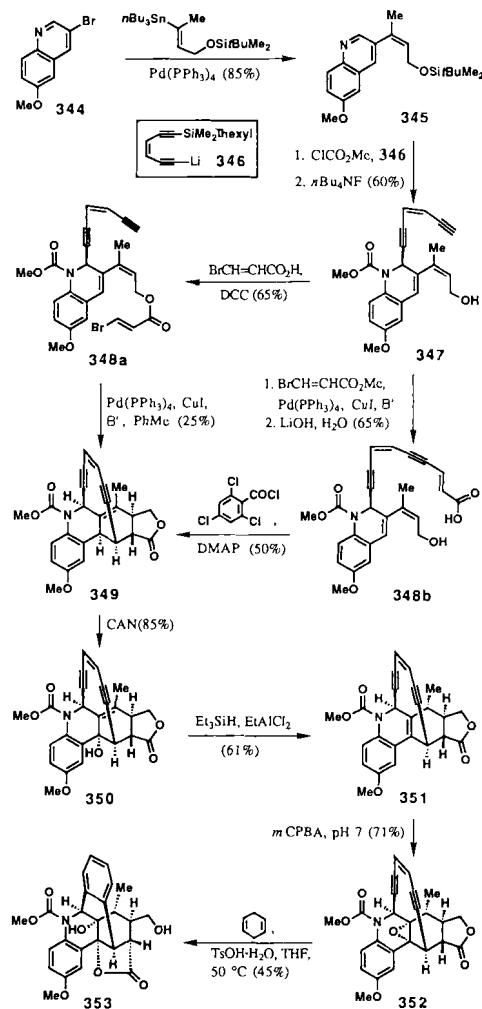
Mit dem Ziel höherer Bindungskonstanten entwarfen und synthetisierten wir die Hybridverbindungen **339** und **340** (Schema 68)^[124]. Diese Moleküle, die eine Anthrachinon-(Intercalator) und eine Distamycin-Einheit (Bindung in der kleinen Furche) enthalten, wie auch die oben besprochenen Oligosaccharidhybride und weitere kürzlich synthetisierte Verbindungen werden von uns derzeit hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität und ihrer Fähigkeit zur molekularen Erkennung untersucht. Die Abbildung 19 zeigt Computermodelle dieser Verbindungen.

Die Arbeitsgruppe von Wender veröffentlichte vor kurzem^[125] die in Schema 69 zusammengefaßten Synthesen von Dynemicin-A-Verbindungen.

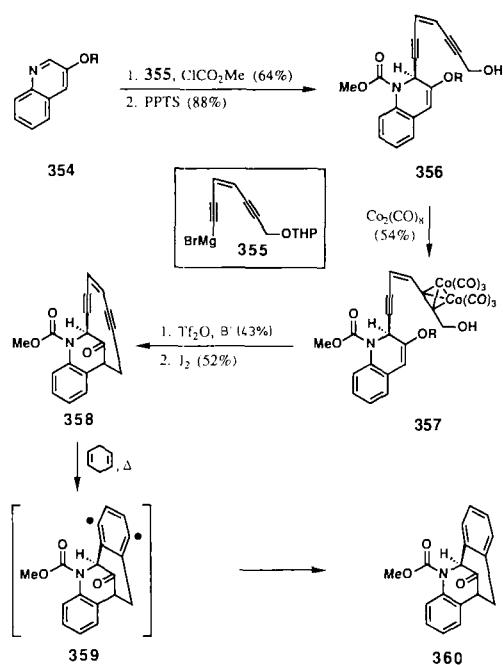
Schreiber et al.^[126] konnten ihren Zugang zu Endiinen über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion auf die Syn-



Schema 69. Die Wender-Synthese von Dynemicin-A-Modellverbindungen (1991).



Schema 70. Die Schreiber-Synthese von Dynemicin-A-Modellverbindungen (1990). DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, CAN = Cer ammoniumnitrat.



Schema 71. Die Magnus-Synthese der Dynemicin-A-Modellverbindung **358** (1991). THP = Tetrahydropyranyl; R = Si*t*BuMe₂.

these der Dynemicin-A-Modellverbindung **352** anwenden (Schema 70). Interessante Schritte dieser eleganten Synthese sind neben dem Aufbau des Ringerüsts die regioselektive Oxidation einer Allylposition (**349** → **350**), eine stereospezifische Hydridaddition mit gleichzeitiger S_N2'-Substitution einer Hydroxygruppe (**350** → **351**) und eine chemoselektive Epoxidierung (**351** → **352**). Die Schreiber-Gruppe berichtete kürzlich^[127] auch über die Synthese einer Anthrachinon-Untereinheit von Dynemicin A 4.

Magnus et al. synthetisierten und untersuchten die zentrale Tetrahydrochinolin-Endiin-Einheit **358** von **4**. Als Vorstufe diente der Alkincobaltkomplex **357** (Schema 71)^[128].

Von Isobe et al. wurden kürzlich^[129] Studien an mit dem Dynemicin A verwandten offenen Endiinen veröffentlicht.

4. Theoretische Studien

Die faszinierenden Endiinstrukturen erregten auch die Aufmerksamkeit von Theoretikern. Nach ersten Näherungsversuchen, bei einfachen acyclischen und monocyclischen Endiinen den Abstand zwischen den entfernt voneinander liegenden sp-Kohlenstoffatomen mit der Reaktivität zu korrelieren, führte Snyder^[130] ausführlichere Rechnungen durch, die die Reaktivität mono- und polycyclischer Endiine mit der Moleküllspannung in Grund- und Übergangszuständen verknüpften. Snyder et al. beschrieben auch ein quantenmechanisches Modell für die Cycloaromatisierung einer Anzahl von Calicheamicin/Esperamicin-Modellverbindungen^[131] und analysierten zwei Wege der Aktivierung von Dynemicin A, an denen die säurekatalysierte Epoxidringöffnung und die Chinonmethidbildung beteiligt sind^[132]. Von Semmelhack et al. erschien ebenfalls eine Veröffentlichung^[59] über den Wirkungsmechanismus von Dynemicin A mit unterstützenden Berechnungen der *c-d*-Abstände.

Koga und Morokuma^[133] verglichen die Energiebilanzen der Bergman-(Endiin-) und der Myers-(Enin-Allen-)Cycli-

sierung und fanden, daß in Übereinstimmung mit experimentellen Befunden die Enin-Allen-Reaktion exothermer und mit niedrigerer Aktivierungsenergie verbunden ist als der Endiin-Prozeß. Die Endiinsysteme werden in den kommenden Jahren sicherlich noch zu vielen theoretischen Studien Anlaß geben.

5. Schlußbemerkungen

Mit ihrer einmaligen Molekülstruktur, ihrem faszinierenden Wirkungsmechanismus und der phänomenalen biologischen Aktivität haben die Endiin-Cytostatica/Antibiotica das Interesse und die Kreativität vieler Wissenschaftler geweckt und so ein dynamisches Forschungsgebiet begründet, das die Bereiche computergestützte Chemie, Molekül-Design, chemische Synthese, molekulare Erkennung, DNA-Chemie und Medizin umfaßt.

Selten hat eine neue Klasse von Naturstoffen solche Anregung und Begeisterung in Chemie, Biologie und Medizin verursacht wie im Fall der Endiine. Ebenso selten ist die Faszination, die von der Schönheit und Komplexität des molekularen Aufbaus und der Wirkungsweise dieser natürlich vorkommenden Substanzen ausgeht. Die Möglichkeiten, die sie anspruchsvollen wissenschaftlichen Arbeiten bieten, können nur noch von ihren potentiellen therapeutischen und biotechnologischen Anwendungen übertroffen werden. Es ist daher nicht überraschend, daß in dieser ersten Übersicht über die Endiin-Antibiotica soviel erstaunliche Wissenschaft beschrieben werden konnte, obwohl das Arbeitsgebiet erst annähernd vier Jahre besteht.

Die vielversprechenden Möglichkeiten gaben dieser Forschung einen Schwung, der den Schluß zuläßt, daß sich künftig mit diesen Verbindungen eine wachsende Zahl von Forschern in Hochschule und Industrie beschäftigen wird. Sicherlich werden bald viele der beachtlichen Synthesenziele erreicht und einige der erhaltenen Verbindungen oder ihre Analoga binnen kurzer Zeit in den Händen von Klinikern sein. Zweifellos bedarf es in wenigen Jahren wesentlich mehr Seiten, um das gesamte Arbeitsgebiet zu erfassen.

Ein Vergleich der Endiine mit den β -Lactamen, den Makroliden und den Polyether-Antibiotica ist sicherlich angebracht. Hinsichtlich ihrer Chemie lassen sich die Endiine durchaus mit dem Besten, was die Natur bisher geschaffen hat, vergleichen. Was ihre medizinische Verwendung angeht, so scheint eine positive Vorhersage zur Zeit noch zu gewagt. Es sei jedoch daran erinnert, daß ein fruchtbare Boden und die eifrige Verfolgung eines Plans oft Früchte tragen.

Abschließend eine Mahnung an diejenigen, die in Gefahr sind, die Schönheit der Naturstoffe und ihren Wert für die Erschließung neuer Forschungsbereiche nicht mehr schätzen zu können. Wer könnte in diesem Fall die „Pionierrolle“ der Natur bei der Gründung des Forschungsgebietes bestreiten, obwohl im Prinzip auch alles von Menschen hätte gemacht werden können! Die Moleküle der Natur dienen noch immer als Zündfunken und sind Wegweiser für befriedigende und lohnende wissenschaftliche Anstrengungen, wenn ihnen mit Klugheit und modernen Ideen gefolgt wird. Die Synthese von Naturstoffen und die damit verwandte Chemie werden, wenn sie mit angemessener Perspektive und der richtigen Mischung aus Originalität und Phantasie durchgeführt werden, noch lange ein wertvoller und aufregender Brauch bleiben.

Addendum (1. Oktober 1991)

Nach Einreichung des Manuskripts erschienen Veröffentlichungen, die im folgenden entsprechend den Abschnitten dieser Übersicht kurz erwähnt seien: **Abschnitt 2.1:** Übersichtsartikel über den Wirkmechanismus des Neocarzinostatin-Chromophors [134]; 2D-NMRspektroskopische Studie des Protein/Chromophor-Komplexes von Neocarzinostatin [135]. **Abschnitt 2.2:** Übersichtsartikel über alle Aspekte von Calicheamicinen [136]; es wurde vorgeschlagen, daß hydrophobe Wechselwirkungen für die Bindung zwischen Calicheamicin und DNA verantwortlich sind, und das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Bindung und Spaltung von DNA in Abhängigkeit von anorganischen Salzen und der Temperatur wurden studiert [137]; ein Vergleich der DNA-Spaltungsaktivität von Esperamicinen, Calicheamicin γ_1^l und DNase I ergab, daß Esperamicin A und DNase primär Einzelstrangspaltungen induzieren, während Esperamicin C und Calicheamicin γ_1^l bevorzugt Doppelstrangspaltungen bewirken [138]; die Wirkung von Calicheamicin auf Ataxia-telangiectatica-Zelllinien wurde studiert [139]. **Abschnitt 2.3:** Auf der Basis von Energieminimierungs- und Moleküldynamik-Rechnungen wurde ein Strukturmodell für Dynemicin A vorgeschlagen, anhand dessen eine absolute Konfiguration (2S,3S,4S,7R,8R) abgeleitet wurde [140]. **Abschnitt 3.1:** Mit dem Neocarzinostatin-Chromophor in Verbindung stehende Secodiodiine wurden durch Pd^{10}/Cu^{1+} -vermittelte Kupplung von Bis(enoltrifluormethansulfonaten) mit Alkinen synthetisiert [141, 142]. **Abschnitt 3.2:** Durch eine Cr^{II}/Ni^{II} -vermittelte Ringschlüssereaktion wurden einfache zehn- und elfgliedrige Endiincyclen hergestellt [143]; ein schwefelhaltiger zehngliedriger Endiincyclus wurde synthetisiert und untersucht [144]; die oxidative Bildung einer Endiin-Einheit aus einem 1,5-Diin zeigt die Wirksamkeit eines neuen Triggermodus für die in-situ-Generierung der Endiin-Einheit [145]. **Abschnitt 3.3:** Zwei neue Dynemicin-A-Modellverbindungen wurden beschrieben [146].

Großer Dank gebührt unseren vielen begabten und motivierten Mitarbeitern, ohne deren Beiträge diese Übersicht nicht zustande gekommen wäre: A. L. Smith, C.-K. Hwang, P. Maligres, G. Skokotas, S. V. Wendeborn, R. D. Groneberg, N. A. Stylianides, W. Stahl, E. P. Schreiner, S. Furuya, T. Miyazaki, G. Zuccarello, Y. Ogawa, K. Toshima, Y. Torisawa, J. Shin, E. De Leon, D. Rideout, H. Suemune, E. J. Schweiger und D. C. Nicolaou. Janise Petrey danken wir für ihr zügiges Tippen und ihre Geduld, den Professoren Reza Ghadiri, C.-H. Wong und Richard Lerner für hilfreiche Diskussionen. Bedanken möchten wir uns auch bei den Professoren S. J. Danishefsky (Yale), P. Magnus (Texas) und D. Kahne (Princeton) dafür, daß sie uns einige ihrer Ergebnisse vor der Veröffentlichung zur Verfügung stellten. Die finanzielle Unterstützung der beschriebenen Forschung durch die National Institutes of Health (USA), die National Science Foundation (USA), die Firmen Merck Sharp & Dohme (USA), Smith Kline Beecham (USA), Hoffmann-LaRoche (USA), Glaxo (USA), Lederle Laboratories (USA), Takeda Co. (Japan), Ono Pharmaceutical Co. (Japan), Sanraku Co. (Japan) und Johnson & Johnson (USA), die Alexander-von-Humboldt-Stiftung (Deutschland), den SERC-NATO (Großbritannien) und den Fonds der Chemischen Industrie (Deutschland) wird dankbar anerkannt.

Eingegangen am 14. Mai 1991 [A 841]
Übersetzt von Dr. Kathrin-Maria Roy, Langenfeld

- [1] K. Edo, M. Mizugaki, Y. Koide, H. Seto, K. Furihata, N. Otake, N. Ishida, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 331.
- [2] M. D. Lee, T. S. Dunne, M. M. Siegel, C. C. Chang, G. O. Morton, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3464; M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, G. A. Ellestad, M. M. Siegel, G. O. Morton, W. J. McGahren, D. B. Borders, *ibid.* 109 (1987) 3466.
- [3] J. Golik, J. Clardy, G. Dubay, G. Groenewold, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. Saitoh, T. W. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3461; J. Golik, G. Dubay, G. Groenewold, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. Saitoh, T. W. Doyle *ibid.* 109 (1987) 3462.
- [4] M. Konishi, H. Ohkuma, K. Matsumoto, T. Tsuno, H. Kamei, T. Miyaki, T. Oki, H. Kawaguchi, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Antibiot.* 42 (1989) 1449.
- [5] a) R. R. Jones, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 660; b) R. G. Bergman, *Acc. Chem. Res.* 6 (1973) 25; c) T. P. Lockhart, P. B. Comita, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4082; d) T. P. Lockhart, R. G. Bergman, *ibid.* 103 (1981) 4091.

- [6] N. Darby, C. U. Kim, J. A. Salaün, K. W. Shelton, S. Takada, S. Masmune, *Chem. Commun.* 1971, 1516.
- [7] H. N. C. Wong, F. Sondheimer, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 217.
- [8] J. Mayer, F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 602.
- [9] N. Ishida, K. Miyazaki, K. Kumagai, M. Rikimaru, *J. Antibiot.* 18 (1965) 68.
- [10] M. A. Napier, B. Holmquist, D. J. Strydom, I. H. Goldberg, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 89 (1979) 635.
- [11] a) W. Koide, F. Ishii, K. Hasuda, Y. Koyama, K. Edo, S. Katamine, F. Kitame, N. Ishida, *J. Antibiot.* 33 (1980) 342; b) H. Suzuki, K. Miura, K. Kumada, T. Takeuchi, N. Tanake, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 94 (1980) 225.
- [12] M. A. Napier, L. S. Kappen, I. H. Goldberg, *Biochemistry* 19 (1980) 1767.
- [13] L. S. Kappen, M. A. Napier, I. H. Goldberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77 (1980) 1970.
- [14] L. F. Povirk, I. H. Goldberg, *Biochemistry* 19 (1980) 4773.
- [15] G. Jung, W. Köhnlein, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 98 (1981) 176.
- [16] L. F. Povirk, I. H. Goldberg, *Biochemistry* 23 (1984) 6304.
- [17] L. S. Kappen, I. H. Goldberg, *Nucleic Acids Res.* 5 (1978) 2959.
- [18] Y. Uesawa, J. Kuwahara, Y. Sugiura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 164 (1989) 903.
- [19] A. G. Myers, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 4493.
- [20] A. G. Myers, P. J. Proteau, T. M. Handel, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 7212.
- [21] A. G. Myers, P. J. Proteau, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1989) 1146.
- [22] O. D. Hensens, I. H. Goldberg, *J. Antibiot.* 42 (1989) 761.
- [23] L. F. Povirk, N. Dattagupta, B. C. Warf, I. H. Goldberg, *Biochemistry* 20 (1981) 4007.
- [24] S. H. Lee, I. H. Goldberg, *Biochemistry* 28 (1989) 1019.
- [25] I. H. Goldberg, *Free Radicals Biol. Med.* 3 (1987) 41.
- [26] A. G. Myers, Pasadena, CA, USA, persönliche Mitteilung.
- [27] L. S. Kappen, I. H. Goldberg, *Biochemistry* 22 (1983) 4872.
- [28] D. H. Chin, L. S. Kappen, I. H. Goldberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84 (1987) 7070.
- [29] L. S. Kappen, I. H. Goldberg, S. H. Wu, J. Stubbe, L. Worth, Jr., J. W. Kozarich, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 2797.
- [30] L. S. Kappen, I. H. Goldberg, B. L. Frank, L. Worth, Jr., D. F. Christner, J. W. Kozarich, J. Stubbe, *Biochemistry* 30 (1991) 2034, zit. Lit.
- [31] I. Saito, H. Kawabata, T. Fujiwara, H. Sugiyama, T. Matsuura, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8302.
- [32] B. L. Frank, L. Worth, Jr., D. F. Christner, J. W. Kozarich, J. Stubbe, L. S. Kappen, I. H. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 2271.
- [33] O. D. Hensens, J.-L. Giner, I. H. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 3295.
- [34] M. D. Lee, J. K. Manning, D. R. Williams, N. Kuck, R. T. Testa, D. B. Borders, *J. Antibiot.* 42 (1989) 1070; W. M. Maiese, M. P. Lechevalier, H. A. Lechevalier, J. Korshalla, N. A. Kuck, A. Fantini, M. J. Wiledey, J. Thomas, M. Greenstein, *ibid.* 42 (1989) 558.
- [35] N. Zein, A. M. Sinha, W. J. McGahren, G. A. Ellestad, *Science* 240 (1988) 1198.
- [36] N. Zein, M. Poncin, R. Nilakantan, G. A. Ellestad, *Science* 244 (1989) 697.
- [37] J. J. De Voss, C. A. Townsend, W.-D. Ding, G. O. Morton, G. A. Ellestad, N. Zein, A. B. Tabor, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 9669.
- [38] S. Walker, K. G. Valentine, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 6428.
- [39] J. Drak, N. Iwasawa, S. Danishefsky, D. M. Crothers, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88 (1991) 7646.
- [40] G. A. Ellestad, P. R. Hamann, N. Zein, G. O. Morton, M. M. Siegel, M. Pastel, D. B. Borders, W. J. McGahren, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 3033.
- [41] K. C. Nicolaou, G. Zuccarello, Y. Ogawa, E. J. Schweiger, T. Kumazawa, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 4866.
- [42] N. Zein, W. J. McGahren, G. O. Morton, J. Ashcroft, G. A. Ellestad, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 6888.
- [43] J. J. De Voss, J. J. Hangeland, C. A. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 4554.
- [44] Drs. G. Ellestad und J. Upeslacić, Lederle Laboratories, NY, USA, persönliche Mitteilung.
- [45] M. Konishi, H. Ohkuma, K. Saitoh, H. Kawaguchi, J. Golik, G. Dubay, G. Groenewold, B. Krishnan, T. W. Doyle, *J. Antibiot.* 38 (1985) 1605.
- [46] J. Golik, H. Wong, D. M. Vyas, T. W. Doyle, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 2497.
- [47] T. W. Doyle, J. Golik, H. Wong, K. S. Lam, D. Langley, S. Forenza, D. M. Vyas, S. Kelley in L. Baker, F. Valeriote, T. Corbett (Hrsg.): *Proc. 2nd Annu. Cancer Symp. Anticancer Drug Discovery and Development-1*, Kluwer, Boston, MA, USA, im Druck.
- [48] J. Golik, H. Wong, B. Krishnan, D. M. Vyas, T. W. Doyle, *Tetrahedron Lett.* 32 (1991) 1851.
- [49] J. Golik, T. W. Doyle, G. VanDuyne, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 6149.
- [50] B. H. Long, J. Golik, S. Forenza, B. Ward, R. Rehfuss, J. C. Dabrowiak,

- J. J. Catino, S. T. Musial, K. W. Brookshire, T. W. Doyle, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86** (1989) 2.
- [51] Y. Sugiura, Y. Uesawa, Y. Takahashi, J. Kuwahara, J. Golik, T. W. Doyle, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86** (1989) 7672.
- [52] T. W. Doyle (Wallingford, CT, USA), persönliche Mitteilung.
- [53] M. Konishi, H. Ohkuma, T. Tsuno, T. Oki, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 3715.
- [54] K. Shiomi, H. Inuma, H. Naganawa, M. Hamada, S. Hattori, H. Nakamura, T. Takeuchi, Y. Itaka, *J. Antibiot.* **43** (1990) 1000.
- [55] a) H. S. El Khadem (Hrsg): *Anthracycline Antibiotics*, Academic Press New York 1982; b) T. R. Kelly (Hrsg): *Recent Aspects in Anthracycline Chemistry (Tetrahedron Symposia-in-Print, Tetrahedron 40)* (1980) 4537.
- [56] Y. Sugiura, T. Shiraki, M. Konishi, T. Oki, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87** (1990) 3831.
- [57] T. Shiraki, Y. Sugiura, *Biochemistry* **29** (1990) 9795.
- [58] T. Shiraki, Y. Sugiura, *Nucleic Acids Res. Symp. Ser.* **21** (1989) 53.
- [59] M. F. Semmelhack, J. Gallagher, D. Cohen, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 1521.
- [60] K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, S. V. Wendeborn, A. L. Smith, Y. Torisawa, P. Maligres, C.-K. Hwang, *Angew. Chem.* **103** (1991) 1034; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **30** (1991) 1032.
- [61] Y. Sugiura, T. Arakawa, M. Uesugi, T. Shiraki, H. Ohkuma, M. Konishi, *Biochemistry* **30** (1991) 2989.
- [62] A. G. Myers, E. Y. Kuo, N. S. Finney, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 8057.
- [63] R. Nagata, H. Yamanaka, E. Okazaki, I. Saito, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 4995.
- [64] R. Nagata, H. Yamanaka, E. Murahashi, I. Saito, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 2907.
- [65] A. G. Myers, P. S. Dragovich, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 9130.
- [66] A. G. Myers, P. M. Harrington, E. Y. Kuo, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 694; A. G. Myers, M. M. Alauddin, M. A. M. Fuhr, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 6997.
- [67] K. C. Nicolaou, P. Maligres, J. Shin, E. de Leon, D. Rideout, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 7825.
- [68] K. C. Nicolaou, G. Skokotas, S. Furuya, H. Suemune, D. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **102** (1990) 1066; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29** (1990) 1064.
- [69] A. M. Maxam, W. Gilbert, *Methods Enzymol.* **65** (1980) 499; A. M. Maxam, W. Gilbert, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **74** (1977) 560.
- [70] M. Hirama, K. Fujiwara, K. Shigematsu, Y. Fukazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 4120.
- [71] K. Fujiwara, A. Kurisaki, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 4329.
- [72] K. Fujiwara, H. Sakai, M. Hirama, *J. Org. Chem.* **56** (1991) 1688.
- [73] K. Fujiwara, M. Hirama, *Gendai Kagaku 1990*, Nr. 7, S. 14.
- [74] K. Toshima, K. Ohta, T. Ohtake, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 391.
- [75] K. C. Nicolaou, G. Skokotas, P. Maligres, G. Zuccarello, E. J. Schweiger, K. Toshima, S. Wendeborn, *Angew. Chem.* **101** (1989) 1255; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **28** (1989) 1272.
- [76] P. A. Wender, M. Harmata, D. Jeffrey, C. Mukai, J. Suffert, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 909.
- [77] P. A. Wender, J. A. McKinney, C. Mukai, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 5369.
- [78] Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 3179; vgl. auch P. A. Wender, J. W. Grissom, U. Hoffmann, R. Mah, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 6605.
- [79] Übersicht: T. Nakai, K. Mikami, *Chem. Rev.* **86** (1986) 885.
- [80] T. Doi, T. Takahashi, *J. Org. Chem.* **56** (1991) 3465.
- [81] A. Krebs, T. Wehlage, C.-P. Kramer, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 3533.
- [82] T. Wehlage, A. Krebs, T. Link, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 6625.
- [83] J. Suffert, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 7437.
- [84] K. Nakatani, K. Arai, N. Hirayama, F. Matsuda, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 2323.
- [85] P. Magnus, T. Pittnera, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 541.
- [86] M. Shibuya, K. Toyooka, S. Kubota, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 1171; K. Shishido, A. Yamashita, K. Hiroya, K. Fukumoto, T. Kametani, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 111; *Tetrahedron* **45** (1989) 5791.
- [87] P. Magnus, S. Fortt, T. Pittnera, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 4986.
- [88] a) R. Singh, G. Just, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 185; b) D. Guillerm, G. Linstrumelle, *ibid.* **26** (1985) 3811.
- [89] G. Zuccarello, *Dissertation*, University of Pennsylvania 1990; K. C. Nicolaou, Y. Ogawa, G. Zuccarello, unveröffentlicht.
- [90] K. C. Nicolaou, Y. Ogawa, G. Zuccarello, H. Kataoka, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 7247.
- [91] P. J. Garratt, S. B. Neoh, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 2667; Y. S. P. Cheng, P. J. Garratt, S. B. Neoh, V. M. Rumjanek, *Isr. J. Chem.* **26** (1985) 101.
- [92] S. Braverman, D. Segev, *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 1245; S. Braverman, Y. Duar, D. Segev, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3181.
- [93] K. C. Nicolaou, S. Wendeborn, P. Maligres, K. Isshiki, N. Zein, G. Ellestad, *Angew. Chem.* **103** (1990) 462; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **30** (1991) 418.
- [94] M. P. Cabal, R. S. Coleman, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 3253; J. N. Haseltine, M. P. Cabal, N. B. Mantlo, N. Iwasawa, D. S. Yamashita, R. S. Coleman, S. J. Danishefsky, G. K. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 3850.
- [95] J. N. Haseltine, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 2576.
- [96] S. J. Danishefsky, N. B. Mantlo, D. S. Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 6890.
- [97] J. N. Haseltine, S. J. Danishefsky, G. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 7638; N. B. Mantlo, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **54** (1989) 2781.
- [98] S. J. Danishefsky, D. S. Yamashita, N. B. Mantlo, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 4681.
- [99] A. S. Kende, C. A. Smith, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 4217.
- [100] P. Magnus, R. T. Lewis, J. C. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 6921.
- [101] P. Magnus, P. A. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 1626.
- [102] P. Magnus, H. Annoura, J. Harling, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 1709.
- [103] a) P. Magnus, R. T. Lewis, F. Bennett, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 916; b) P. Magnus, F. Bennett, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 3637.
- [104] P. Magnus, R. T. Lewis, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 1905.
- [105] K. Tomioka, H. Fujita, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 851; vgl. auch J. F. Kadow, M. G. Saulnier, M. M. Tun, D. R. Langley, D. M. Vyas, *ibid.* **30** (1989) 3499.
- [106] S. L. Schreiber, L. L. Kiessling, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 631.
- [107] S. L. Schreiber, L. L. Kiessling, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 433.
- [108] F. J. Schoenen, J. A. Porco, Jr., S. L. Schreiber, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 3765.
- [109] K. Suzuki, E. Katayama, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 4997; K. Suzuki, T. Ohkuma, M. Miyazawa, G. Tsuchihashi, *ibid.* **27** (1988) 373.
- [110] K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 4086.
- [111] K. C. Nicolaou, T. J. Caulfield, R. D. Groneberg, *Pure Appl. Chem.* **63** (1991) 555.
- [112] K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Shultz, W. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 8193.
- [113] K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, N. A. Stylianides, T. Miyazaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1275.
- [114] K. C. Nicolaou, T. Ebata, N. A. Stylianides, R. D. Groneberg, P. J. Carroll, *Angew. Chem.* **100** (1988) 1138; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 1097.
- [115] M. D. Wittman, R. L. Halcomb, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 1979.
- [116] R. L. Halcomb, M. D. Wittman, S. H. Olson, S. J. Danishefsky, J. Golik, H. Wong, D. Vyas, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 5080.
- [117] D. Yang, S.-H. Kim, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 4715.
- [118] D. Kahne, D. Yang, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 21.
- [119] K. V. Laak, H.-D. Scharf, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 4505.
- [120] K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, A. L. Smith, S. V. Wendeborn, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 7416.
- [121] K. C. Nicolaou, A. L. Smith, S. V. Wendeborn, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 3106.
- [122] K. C. Nicolaou, E. P. Schreiner, W. Stahl, *Angew. Chem.* **103** (1991) 566; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **30** (1991) 585.
- [123] R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **98** (1986) 213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 212.
- [124] K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, S. V. Wendeborn, unveröffentlicht.
- [125] P. A. Wender, C. K. Zercher, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 2311.
- [126] J. A. Porco, Jr., F. J. Schoenen, T. J. Stout, J. Clardy, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 7410.
- [127] H. Chikashita, J. A. Porco, Jr., T. J. Stout, J. Clardy, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **56** (1991) 1962.
- [128] P. Magnus, S. M. Fortt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 544.
- [129] T. Nishikawa, M. Isobe, T. Goto, *Synlett* **1991**, 99.
- [130] J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 5367.
- [131] J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 7630.
- [132] J. P. Snyder, G. E. Tipsword, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 4040.
- [133] N. Koga, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 1907.
- [134] I. H. Goldberg, *Acc. Chem. Res.* **24** (1991) 191.
- [135] T. Tanaka, M. Hirama, M. Ueno, S. Imaio, M. Ishiguro, M. Mizugaki, K. Edo, H. Komatsu, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 3175.
- [136] M. D. Lee, G. A. Ellestad, D. B. Borders, *Acc. Chem. Res.* **24** (1991) 235.
- [137] W.-D. Ding, G. A. Ellestad, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 6617.
- [138] H. Kishikawa, Y.-P. Jiang, J. Goodisman, J. C. Dabrowiak, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 5434.
- [139] N. Sullivan, L. Lyne, *Mutat. Res.* **1990**, 245.
- [140] D. R. Langley, T. W. Doyle, D. L. Beveridge, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 4395.
- [141] a) R. Brückner, S. W. Scheuplein, J. Suffert, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 1449; b) J. Suffert, R. Brückner, *ibid.* **32** (1991) 1453.
- [142] K. Nakatani, K. Arai, K. Yamada, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 3405.
- [143] C. Crevisy, J.-M. Beau, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 3171.
- [144] Y. Sakai, E. Nishiwaki, K. Shishido, M. Shibuya, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 4363.
- [145] M. E. Maier, T. Brandstetter, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 3679.
- [146] a) T. Nishikawa, A. Ino, M. Isobe, T. Goto, *Chem. Lett.* **1991**, 1271; b) T. Nishikawa, M. Isobe, T. Goto, *Synlett* **1991**, 393.