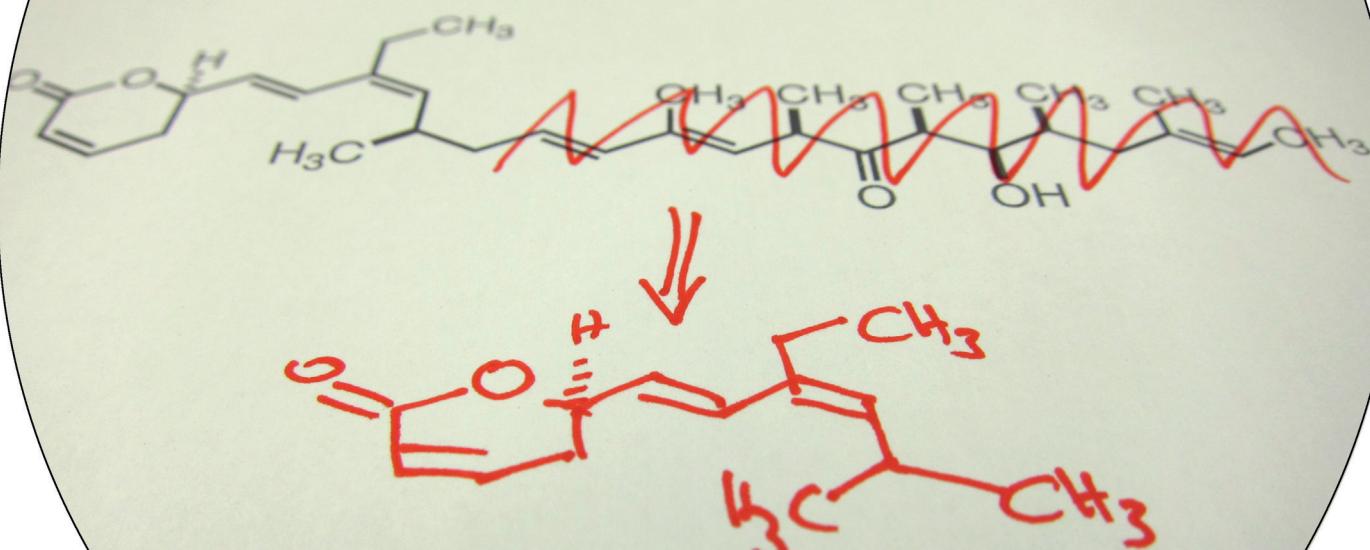


Synthetisch gewonnene Naturstofffragmente in der Wirkstoffentwicklung

Erika A. Crane und Karl Gademann*

Stichwörter:
Medizinische Chemie ·
Naturstoffe ·
Organische Chemie ·
Organische Synthese ·
Wirkstoff-Forschung

maximale
Reduktion



Naturstofffragmente

Die organische Chemie mit ihrer einzigartigen Fähigkeit zur maßgeschneiderten Herstellung von Naturstoff-Analoga ist ein ausgezeichnetes Mittel, um das volle Potenzial von Naturstoffen bei der Wirkstoffentwicklung auszuschöpfen. In diesem Aufsatz stellen wir eine Strategie vor, die auf von Naturstoffen abgeleiteten Fragmenten basiert, die sich durch eine substanzielle Verringerung des Molekulargewichts, reduzierte strukturelle Komplexität und kürzere Synthesesequenzen zu ihrer Herstellung auszeichnen, während ihre für die Anwendung entscheidenden Eigenschaften wie biochemische Potenz und Selektivität beibehalten oder sogar verstärkt werden. Dies wird anhand von Beispielen aus verschiedenen Stadien des Arzneistoffentwicklungsprozesses bis hin zur klinischen Anwendung erläutert. Daraüber hinaus kann die hier beschriebene Strategie durch neuartige Techniken wie die Entwicklung von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten oder Genome Mining unterstützt werden. Das Zusammenspiel dieser Ansätze birgt das Potenzial zur Entwicklung der nächsten Generation naturstoffinspirierter Wirkstoffmoleküle.

1. Einleitung

Zu Beginn der Naturstoffforschung bot die organische Chemie das entscheidende Instrumentarium, um die chemische Struktur von natürlich vorkommenden Verbindungen aufzuklären. Daraus entwickelten sich bald hoch spezifische und breit einsetzbare Synthesemethoden, die sich wegen ihrer hohen Ausbeuten dazu einsetzen ließen, Naturstoffe mithilfe innovativer Strategien in Mengen herzustellen, die durch Isolierung aus den natürlichen Quellen nicht zugänglich gewesen wären. Mit diesen großen Mengen der präparativ hergestellten Naturstoffmoleküle war auch deren vollständige biologische Evaluation möglich. Seitdem es solche leistungsfähigen Synthesemethoden gibt, können Chemiker Naturstoffe modifizieren, um deren Selektivität, Wirkungsstärke, Stabilität sowie ihre pharmakokinetischen Eigenschaften zu verbessern. Bahnbrechende Erkenntnisse hinsichtlich der Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SARs) von Naturstoffen wurden durch semisynthetische Modifikationen oder den Austausch von Fragmenten gewonnen.

Das prominenteste Beispiel in diesem Bereich ist die Entwicklung von Statinen für die Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen, die bis heute die häufigste Todesursache weltweit darstellen. Während die erste Generation an Statinen in der klinischen Anwendung entweder identisch oder sehr ähnlich dem Naturstoff Lovastatin war, führte die Identifizierung des essenziellen 3,5-Dihydroxypentansäure-Gerüsts zur Herstellung sehr viel wirksamerer Derivate, was einen großen Einfluss auf Medizin und Gesellschaft hatte (Abbildung 1).^[1] Stringentere Kriterien zur Beurteilung der Eignung einer chemischen Verbindung als Arzneistoff, wie Lipinskis Rule of Five und verwandte pharmakokinetische Kriterien (ADME – Absorption, Distribution, Metabolismus, Elimination), sowie die Entwicklung von Hochdurchsatz-Testverfahren führten dazu, dass Naturstoffe als Leitstruk-

Aus dem Inhalt

| | |
|---|------|
| 1. Einleitung | 3949 |
| 2. Von Naturstoffen abgeleitete Fragmente in der Wirkstoffentwicklung | 3950 |
| 3. Weitere Quellen für Naturstofffragment-basierte Leitstrukturen | 3964 |
| 4. Zusammenfassung und Ausblick | 3965 |

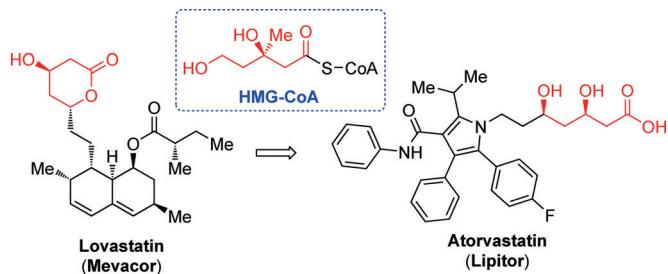


Abbildung 1. Entwicklung von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen. CoA = Coenzym A, HMG = 3-Hydroxy-3-methylglutaryl.

turen in den späten 1990er Jahren an Bedeutung verloren. Jedoch hat der Einsatz kombinatorischer Methoden in der medizinischen Chemie in den letzten 25 Jahren nicht zum erwarteten Erfolg geführt und kaum innovative und effiziente

[*] Dr. E. A. Crane, Prof. Dr. K. Gademann
Departement Chemie, Universität Basel
St. Johanns-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)

Prof. Dr. K. Gademann
Institut für Chemie, Universität Zürich
Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich (Schweiz)
E-Mail: karl.gademann@uzh.ch
Homepage: <http://www.chem.uzh.ch/research/gademann.html>

ORCIDs der Autoren zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201505863> zu finden.

© 2015 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial License, die eine Nutzung, Verbreitung und Vervielfältigung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird.

neue Arzneistoffe in der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung hervorgebracht. Es ist daher interessant festzuhalten, dass ungefähr die Hälfte aller neuen chemischen Einheiten (NCEs = new chemical entities) in Wirkstoffmolekülen, die in den letzten 30 Jahren entwickelt wurden, auf Naturstoffen basiert, was die Bedeutung von Naturstoffen als Leitstrukturen unterstreicht.^[2]

Seit etwa zehn Jahren erleben Naturstoffe eine Renaissance in der Pharmaforschung. Dies hat verschiedene Gründe (zusätzlich zu denjenigen, die sich aus der oben zitierten Statistik über die Bedeutung Naturstoff-basierter NCEs ableiten lassen): Viele Studien haben systematische Unterschiede zwischen Naturstoffen und rein synthetischen Produkten beschrieben, wobei die größten Unterschiede darin bestanden, dass Naturstoffe im Allgemeinen hydrophober sind, einen höheren Anteil an sp³-hybridisierten C-Atomen und mehr Stereozentren aufweisen, mehr O-Atome und weniger N-, S- und Halogen-Atome beinhalten, weniger drehbare Bindungen haben, mehr kondensierte und verbrückte Ringe sowie Spiro-Einheiten enthalten und außerdem mehr Wasserstoffbrückendonoren und -akzeptoren aufweisen.^[3] Es gilt zu bedenken, dass diese in der Natur vorkommenden Verbindungen das Resultat einer Millionen Jahre währenden evolutionären Selektion darstellen, was per se schon impliziert, dass sie Wechselwirkungen mit biologischen Systemen eingehen sollten. All diese Faktoren weisen auf das außerordentliche Potenzial von Naturstoffen als wichtigste Ausgangsstrukturen für die Wirkstoffentwicklung hin.

Einer der Hauptgründe, weswegen Naturstoffe als Leitstrukturen kritisch gesehen werden, ist die begrenzte Möglichkeit zur chemischen Weiterentwicklung. Der beschriebene komplexe Aufbau von Naturstoffen erfordert oft vielstufige Synthesen, was häufig gegen weitere Studien in (industriellen) Forschungsgruppen spricht, da diese meist unter großem zeitlichem und finanziellem Druck stehen. Das Ziel dieses Aufsatzes besteht darin, anhand verschiedener Beispiele aus der klinischen Anwendung sowie früheren Entwicklungsphasen zu zeigen, dass die strukturelle Komplexität von Naturstoffen reduziert werden kann („weniger ist mehr“, „Reduktion aufs Maximum“), indem man durch chemische Synthese kleinere Fragmente herstellt, die sich durch dieselben biologischen Eigenschaften hinsichtlich Wirkungsstärke und Selektivität auszeichnen (oder sogar höhere biologische Aktivität zeigen). Dieser Aufsatz erhebt nicht den Anspruch

auf Vollständigkeit,^[4] sondern soll dem Leser erfolgreiche strukturelle Gestaltungsprinzipien nahebringen und beispielhafte Verbindungen aus verschiedenen Stadien der Wirkstoffentwicklung von der Leitstrukturidentifizierung bis zur klinischen Anwendung vorstellen. Weiter kann auch mit Strategien wie der „divergierenden Totalsynthese“ (diverted total synthesis), dem „chemischen oder molekularen Editieren“ (chemical or molecular editing)^[5] und der „funktionsorientierten Synthese“ (function-oriented synthesis, FOS)^[4a,6] das Ziel verfolgt werden, ausgehend von Naturstoffen zu neuen potenteren Wirkstoffen zu gelangen.

All diese Ansätze eröffnen einzigartige Möglichkeiten, die gewünschte biologische Aktivität der Verbindungen in minimalistischen Struktureinheiten zu bewahren, wobei es besonders auf die Ähnlichkeit der Molekülfragmente im dreidimensionalen Raum ankommt. Der große Vorteil dieser Strategie liegt darin, dass so die aus den Strukturen der Naturstoffe selbst resultierenden Schwierigkeiten wie die eingeschränkte Verfügbarkeit durch Isolierung oder Synthese überwunden werden können. Darüber hinaus könnten diese von Naturstoffen abgeleiteten Fragmente einen Beitrag im Kontext der Fragment-basierten Wirkstoffentwicklung leisten.^[7]

2. Von Naturstoffen abgeleitete Fragmente in der Wirkstoffentwicklung

2.1. Krebs

2.1.1. Von Halichondrin B zu Eribulin

Das Polyethermakrolid Halichondrin B (HB)^[8] wurde erstmals 1986 von Hirata und Uemura beschrieben (Abbildung 2).^[9] Es wurde aus dem Meeresschwamm *Halichondria okadai* isoliert, der vor der Küste Japans im Westpazifik gesammelt worden war. Die Gruppe von Pettit isolierte 1991 ebenfalls Halichondrin B, allerdings aus einem in Palau gesammelten *Axinella*-sp.-Schwamm.^[10] Das Makrolid Halichondrin B wies hohe Aktivität gegen die B16-Melanomzelllinie auf ($IC_{50} = 0.093 \text{ ng mL}^{-1}$), inhibierte in vivo effizient das Tumorwachstum (T/C)^[11] bei Mäusen und erhöhte die durchschnittliche Überlebenszeit bei Populationen mit B16-Melanom, P388-Leukämie und L1210-Leukämie.^[9b] Nachfolgende Studien arbeiteten heraus, dass Halichondrin B als



Karl Gademann (geboren 1972) wurde an der ETH Zürich und der Harvard University ausgebildet (Doktorat bei Prof. Dieter Seebach, postdoktoraler Forschungsaufenthalt bei Prof. Eric N. Jacobsen und Habilitation bei Prof. Erick M. Carreira). Seine unabhängige Laufbahn begann 2006 an der EPFL Lausanne, woraufhin er 2010 ein Extraordinariat an der Universität Basel antrat. Für seine Forschungsarbeiten wurden ihm verschiedene Auszeichnungen verliehen, darunter der Novartis Early Career Award, der Nationale Latsis Preis, die Ruzicka Medaille sowie der European Young Investigator Award. Seit August 2015 ist er an der Universität Zürich tätig.



Erika Crane wurde 1985 in Kettering, Ohio (USA), geboren. Ihre wissenschaftliche Laufbahn begann in der Gruppe von Prof. Robert S. Coleman an der Ohio State University. Nach ihrem Bachelor-Abschluss in Biochemie 2007 an der Ohio Northern University promovierte sie in organischer Chemie bei Prof. Karl A. Scheidt an der Northwestern University und schloss ihre Dissertation 2012 ab. Zurzeit ist sie als Marie Curie Postdoctoral Fellow in der Gruppe von Prof. Karl Gademann an der Universität Basel tätig, wo sie Projekte zur Isolierung, Totalsynthese und biologischen Evaluation von neuritogenen aktiven Naturstoffen leitet.

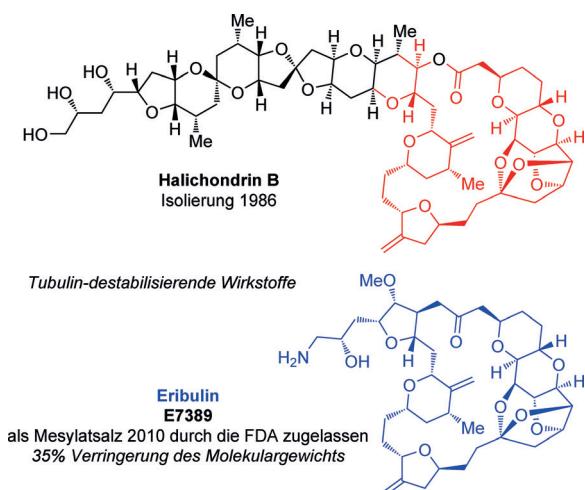


Abbildung 2. Struktureller Vergleich zwischen Halichondrin B und Eribulin/E7389 (FDA: U.S. Food and Drug Administration).

Tubulin-Destabilisator wirkt; allerdings ist der Wirkmechanismus verschieden von demjenigen anderer Antimitotika wie der Vincaalkaloide.^[8a,12] Halichondrin B inhibiert die Polymerisation des Tubulins und die Gruppierung der Mikrotubuli ebenso wie die Tubulin-abhängige Guanosintriphosphat(GTP)-Hydrolyse und den Nukleotidaustausch am Tubulin. Außerdem wirkt es als nichtkompetitiver Inhibitor der Bindung von radioaktiv markiertem Vinblastin, einem Vertreter der Vincaalkaloide, an Tubulin.^[8a,12]

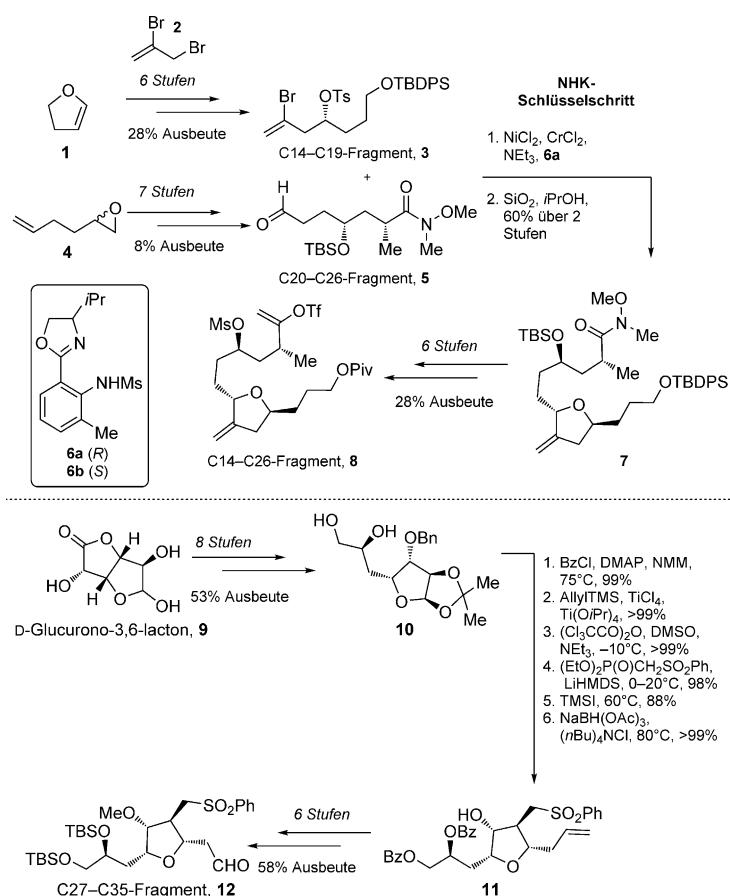
Trotz seiner hohen biologischen Aktivität waren die beschränkte Verfügbarkeit (weniger als 2×10^{-6} Gew.-% Ausbeute)^[9b] dieses Naturstoffs bei Isolierung aus dem marinen Schwamm sowie die Gefahr von Kontaminationen durch nah verwandte Halichondrine oder andere hochgiftige Metaboliten wie die Okadasäure^[12] ein ernsthaftes Problem für die Anwendung, das durch die Entwicklung einer Totalsynthese nur scheinbar überwunden wurde. Die Menge an Halichondrin B, die für die präklinische Entwicklung und anschließende klinische Studien nötig gewesen wäre, wurde auf etwa zehn Gramm geschätzt.^[8a,13] Im Erfolgsfall wären weitere ein bis fünf Kilogramm pro Jahr notwendig, um kommerzielle Anbieter zu versorgen. Auch wenn Aquakulturen mit *Lissodendoryx* sp. zunächst vielversprechend schienen, konnte keine Maßstabsübertragung zur zuverlässigen Herstellung für die Deckung des kommerziellen Bedarfs erreicht werden.^[8a,13]

Die erste Totalsynthese von Halichondrin B und Norhalichondrin B wurde 1992 von der Gruppe um Kishi beschrieben.^[8a,14] Ihre Syntheseroute beruht auf aufeinanderfolgenden Nozaki-Hiyama-Kishi(NHK)-Reaktionen, die für die Knüpfung von fünf strategisch wichtigen Bindungen angewendet wurden.^[8a,14a,d,e,15] Auch wenn die Route durch Weiterentwicklungen verbessert wurde,^[16] umfasste die optimierte Synthese immer noch fast 120 Stufen. Dennoch veranlasste der erfolgreiche Abschluss dieser wegweisenden Totalsynthese das U.S. National Cancer Institute im März 1992 dazu, Halichondrin B für präklinische Studien zuzulassen.^[13c] Das Eisai-Forschungsinstitut führte In-vitro- und In-vivo-Studien mit synthetischem Halichondrin B und ver-

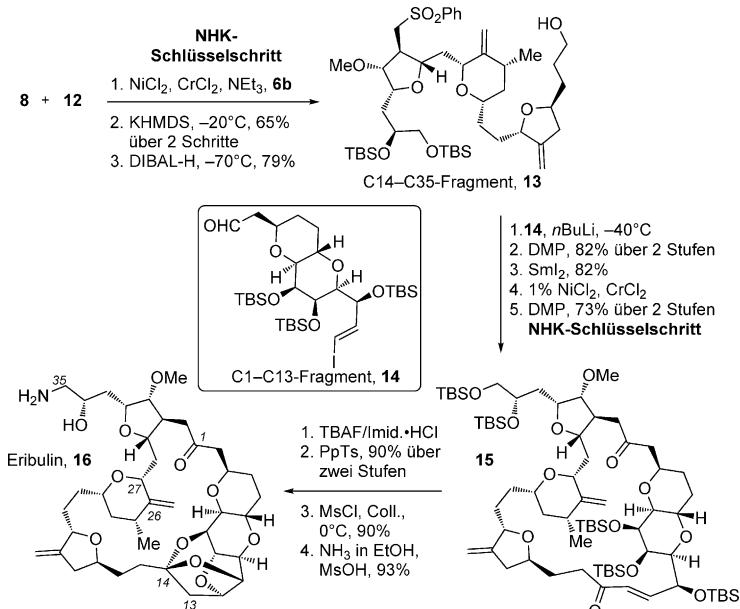
schiedenen Derivaten davon durch, die von der Kishi-Gruppe an der Harvard University zur Verfügung gestellt worden waren.^[17] Dabei stellte sich überraschenderweise heraus, dass das C1–C38-Makrolid, das auch als „östliche Hälfte“ des Moleküls bezeichnet wird, in einer drei- bis viertägigen In-vivo-Wachstumsinhibitionstudie mit der humanen Darmkrebszelllinie DLD-1 biologische Aktivität in der gleichen Größenordnung wie der Naturstoff selbst aufwies (Abbildung 2).^[8a,18] Außerdem konnte das Makrolacton durch ein nicht hydrolysierbares Bioisoster ersetzt werden, um den Angriff unspezifischer Esterasen zu unterbinden. Bei weiterer Verkürzung des Moleküls wurden nur biologisch inaktive Verbindungen erhalten. So stellte sich z. B. heraus, dass die 2,6,9-Trioxatricyclo[3.3.2.0]decan-Struktureinheit für die globale Konformation des Moleküls sowie für seine biologische Wirkung essenziell ist.^[9b]

Ungeachtet des Erfolgs der Totalsynthese war die limitierte Verfügbarkeit von Halichondrin B auch in den frühen 1990er Jahren ein wesentliches Problem. Dieses wurde allerdings überwunden, als die Wirkungsstärke des strukturell einfacheren Analogons Eribulin (E7389) entdeckt wurde (Abbildung 2).^[18a] Die Synthese des Fragments C14–C35 (**13**; Schema 2) von Eribulin wurde über die präparativen Arbeiten in der Kishi-Gruppe^[19] hinaus für die Prozessentwicklung im Kilogramm-Maßstab optimiert. Diese neueste Syntheseroute, die 2013 bei Eisai Inc. entwickelt wurde, beginnt mit der Herstellung des C14–C19-Fragments **3** durch Umsetzung von Dihydrofuran (**1**) mit 2,3-Dibrompropen (**2**) in einer Zinn-vermittelten Bromallylierung (Schema 1).^[20] Das Fragment C20–C26 (**5**) wurde ausgehend von 1,2-Epoxyhex-5-en (**4**) in sieben Stufen unter Anwendung einer hydrolytischen kinetischen Racematspaltung (HKR) mit dem Jacobsen-Katalysator hergestellt.^[21] In einer asymmetrischen NHK-Ni/Cr-Kupplung mit dem chiralen Liganden **6a**^[22] reagierten Aldehyd **5** und Fragment **3** miteinander zu einem Zwischenprodukt, von dem ausgehend bei Behandlung mit Kieselgel direkt der Ringschluss zum Tetrahydrofuran stattfand. Weitere sechs Reaktionsstufen führten zum C14–C26-Fragment **8**. Die Synthese des C27–C35-Fragments **12** begann mit der Überführung des leicht zugänglichen α -Glucurono-3,6-lactons **9** in das C34–C35-Diol **10** in acht Synthesestufen. Reaktion des Tetrahydrofuranrings mit Allyltrimethylsilan, anschließende Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinition und eine Hydroxy-dirigierte konjugierte Reduktion führten zu Sulfon **11**. Nach sechs weiteren Stufen wurde das C27–C35-Fragment **12** in einer Gesamtausbeute von 26 % in einem 20stufigen Prozess ohne jegliche chromatographische Aufreinigung erhalten.

Die beiden Teilstücke C14–C26 (**8**) und C27–C35 (**12**) wurden in einer Sequenz aus Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion und Williamson-Ethercyclisierung mit Ligand **6b** (Schema 1) in einem Diastereomerenverhältnis (d.r.) von 20:1 und 65 % Gesamtausbeute miteinander umgesetzt. Anschließende reduktive Spaltung führte zum C14–C35-Fragment **13** (Schema 2).^[23] Sulfon **13** wurde nachfolgend mit dem C1–C13-Aldehyd **14** aus der Halichondrin-B-Synthese umgesetzt, der in 13 Stufen ausgehend von L-Mannono-1,4-lacton hergestellt werden kann.^[16b] Darauf folgten eine SmI₂-vermittelte Desulfonylierung, eine Nozaki-Hiyama-Kishi-Makrocycli-



Schema 1. Kishis Synthese des C14–C26-Fragments (8) und des C27–C35-Fragments (12) von Eribulin. Bn = Benzyl, Bz = Benzoyl, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, HMDS = Hexamethyldisilazid, Ms = Mesyl, NMM = N-Methylmorpholin, Piv = Pivaloyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tf = Triflyl, TMS = Trimethylsilyl.



Schema 2. Abschluss der Synthese von Eribulin (16). Coll. = Collidin, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, DMP = Dess-Martin-Periodinan, Imid. = Imidazol, PpTs = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

clisierung als Schlüsselschritt sowie eine anschließende Oxidation. Das Trioxatricyclo[3.3.2.0]decan-Ringsystem in Makrocyclus **15** wurde durch Umsetzung mit TBAF und anschließend PpTs in 90 % Ausbeute erhalten, woraufhin die C35-Hydroxygruppe in das Amin des Eribulins (**16**) überführt wurde. Der letzte Schritt wurde von Kishi und Kaburagi 2007 so weit optimiert, dass schließlich eine Gesamtausbeute von 84 % erreicht wurde.^[24] Be merkenswert ist außerdem das spezielle Reaktionssystem, das die Gruppe von Kishi zur Herstellung des Trioxatricyclo[3.3.2.0]decan-Ringsystems anwendete: Die TBAF-vermittelte TBS-Entschützung wurde mithilfe eines DOWEX-50WX8-400-Sulfon säureharzes und nachfolgender Aufarbeitung mit Calciumcarbonat (CaCO_3) durchgeführt,^[25] um nach Filtration und Verdampfung des Lösungsmittels die Ketalausbildung an einem Ionenaustauscherharz^[16c] mit 90 % Ausbeute abzuschließen.^[26]

In-vivo-Studien belegten bei einer Dosierung von $0.1\text{--}1 \text{ mg kg}^{-1}$ eine exzellente Aktivität von Eribulin gegen verschiedene bislang als chemoresistent geltende solide Tumoren, die Mäusen als Xeno transplantate eingesetzt worden waren.^[18a] Die Antitumorwirkung von Eribulin lag dabei höher als die von anderen Antimitotika, z. B. von Paclitaxel.^[13c] Des Weiteren bestätigten diese Studien, dass Eribulin den Zellzyklus am Übergang zwischen G2-Phase und Start der Mitose blockiert, indem die Bildung des Spindelapparats unterbunden wird, was dem Tubulin-basierten Wirkmechanismus von Halichondrin B entspricht. Bei Eisai wurden die Anwendungssicherheit und die Effizienz des Mesylatsalzes von Eribulin (Handelsname: Halaven) in einer klinischen Phase-III-Studie untersucht, an der 762 Frauen mit metastasierendem Brustkrebs teilnahmen, wobei die mediane Überlebenszeit mit 13.1 Monaten vergleichsweise hoch lag.^[27] Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA genehmigte am 15. November 2010 die Verabreichung von Eribulinmesylat bei Patientinnen mit fortgeschrittenem metastasierendem Brustkrebs, die zuvor bereits mindestens zwei chemotherapeutische Behandlungen durchlaufen hatten, darunter eine Anthracyclin- und eine Taxan-basierte Therapie. Unter den gleichen Bedingungen wie die FDA vergab die Europäische Kommission am 3. Juli 2014 ihre Zulassung für Eribulinmesylat.^[28] Damit ist Eribulinmesylat heute bereits in mehr als 50 Staaten zugelassen, darunter Japan, Singapur und die Schweiz. Eisai untersucht zurzeit, ob Eribulinmesylat auch zur Behandlung von Brustkrebs bei einer geringeren Anzahl vorangegangener Chemotherapien sowie für die Behandlung von Patienten mit Weichteilsarkomen und nicht-kleinzeligem Lungenkrebs eingesetzt werden kann.

Eribulin stellt eine enorme Verbesserung gegenüber der Ausgangsverbindung Halichondrin B dar, da die molekulare Komplexität des Analogons viel

geringer und seine Molmasse um 35 % kleiner ist, nur etwa die Hälfte an Synthesestufen zur Herstellung des Analogons benötigt wird und dennoch die hohe Antitumoralaktivität erhalten bleibt, was anhand des weltweiten Einsatzes von Eribulin in der Krebstherapie deutlich wird.

2.1.2. Reduzierung des Migrastatins auf eine Kernstruktur

Migrastatin wurde im Jahr 2000 von der Gruppe um Imoto aus dem Kulturmedium von *Streptomyces* sp. MK929-43F1 isoliert (Abbildung 3).^[29] Das 14-gliedrige Makrolid mit einer Glutarimid-terminierten Seitenkette inhibiert die spontane Migration von humanen EC17-Speiseröhrenkarzinomzellen bei einer Konzentration von $10\text{--}30 \mu\text{g mL}^{-1}$ ($\text{IC}_{50}=82 \mu\text{g mL}^{-1}$).^[29c]

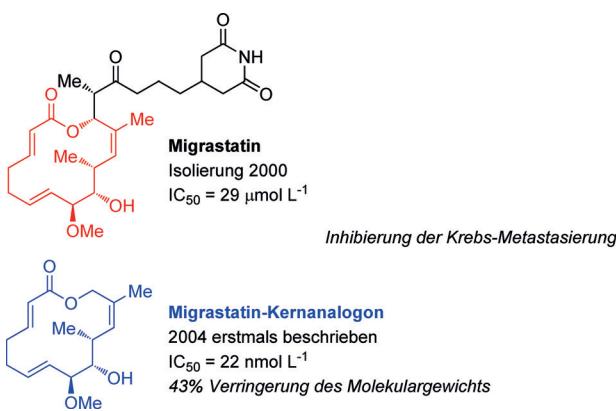


Abbildung 3. Struktureller Vergleich zwischen Migrastatin und dem Migrastatin-Kern-Analogon. IC_{50} -Werte (mittlere inhibitorische Konzentrationen) beziehen sich auf die murine 4T1-Brustkrebszelllinie.

Migrastatin zeigte jedoch weder nennenswerte Cytotoxicität noch Inhibition der Proteinbiosynthese oder antibiotische/antimykotische Aktivität. Es wurde aber beobachtet, dass Migrastatin das Wachstum der humanen kleinzelligen Lungenkarzinomzelllinie Ms-1 unter verankerungsunabhängigen Bedingungen dosisabhängig hemmt ($1\text{--}100 \mu\text{g mL}^{-1}$). Diese Beobachtung impliziert, dass Migrastatin Einfluss auf Integrin-vermittelte Signaltransduktionswege nimmt, die auch bei der Migration von Zellen involviert sind.^[29c] Ein Jahr nach Aufklärung der absoluten Konfiguration durch Ein-kristall-Röntgenstrukturanalyse^[30] berichtete die Gruppe um Danishefsky von der ersten Synthese des Makrolids, wobei eine Lewis-Säure-katalysierte Dien-Aldehyd-Kondensation (LACDAC) und eine Ringschlussmetathese (RCM) zum Einsatz kamen.^[31]

Daraufhin führte die Danishefsky-Gruppe Untersuchungen zur Struktur-Wirkungs-Beziehung mit acht Migrastatin-Analoga durch und fand, dass das Makrolacton ohne die C13-Seitenkette („Migrastatin-Kernanalogon“) mit einem IC_{50} -Wert von 22 nmol L^{-1} die Aktivität des vollständigen Migrastatins von $\text{IC}_{50}=29 \mu\text{mol L}^{-1}$ in einem Migrationsassay nach Boyden im 4T1-Mausmodell von Brustkrebs um drei Größenordnungen übertraf (Abbildung 4).^[32a] Tests mit weiteren Analoga zeigten, dass die Reduktion der C2-C3-Doppelbin-

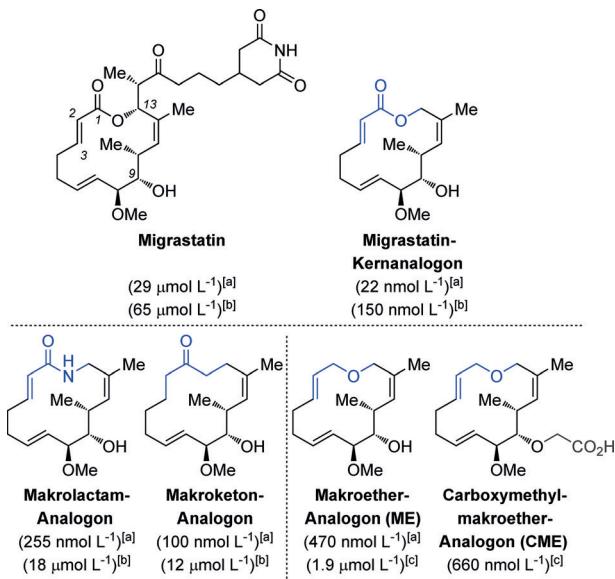
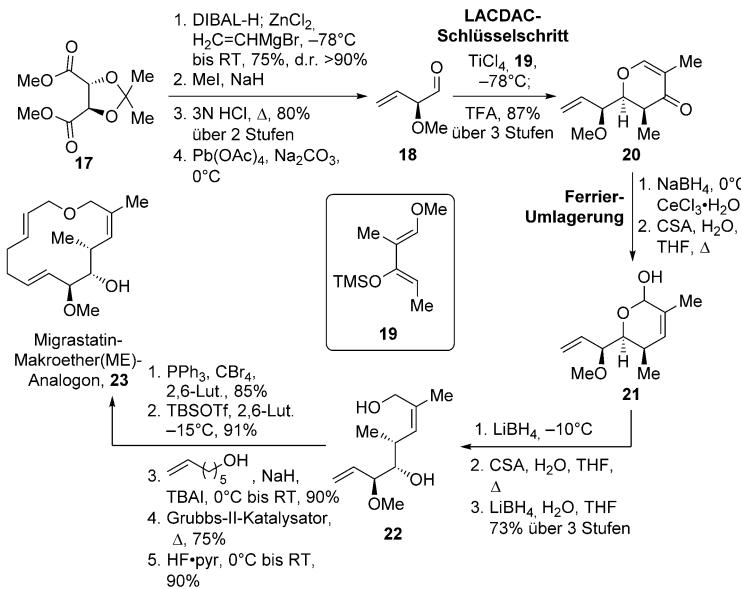


Abbildung 4. Strukturen und Vergleich der Aktivitäten von Migrastatin-Analoga in Zellmigrationsassays in der Boyden-Kammer. IC_{50} -Werte in Klammern beziehen sich auf folgende Zelllinien: [a] murine 4T1-Brustkrebszelllinie,^[31c,32] [b] humane HUVEC-Endothelzelllinie aus der Nabelvene^[31c] und [c] humane A549-Lungenkrebszelllinie.^[33]

dung der biologischen Wirkung nicht abträglich ist, wohingegen Modifikationen an der C9-Hydroxygruppe, an C13 oder an der C1-Ketofunktion zum Verlust der antimigratorischen Wirkung führen.^[31c] Migrastatin und seine Analoga wurden auch hinsichtlich ihrer metabolischen Stabilität im Plasma von Mäusen getestet. Dabei zeigte sich, dass Migrastatin selbst sowie Verbindungen, die ebenfalls die Glutarimid-terminierte Seitenkette enthielten, inert waren, während die aktivsten Verbindungen, darunter das Migrastatin-Kernanalogon, rasch von Esterasen hydrolysiert wurden. Auf der Basis dieser Beobachtung wurden das Makrolactam- und das Makroketon-Analogon als Leitstrukturen ausgewählt, deren IC_{50} -Werte bei 255 bzw. 100 nmol L^{-1} liegen und die nicht von Esterasen zersetzt werden können.^[34a] Da vermutet wurde, diese Analoga könnten auch die Angiogenese beeinflussen, untersuchten Danishefsky und Mitarbeiter die Zellmigration von humanen Endothelzellen aus der Nabelvene (HUVEC-Zelllinie). Wie schon in den vorherigen Zellmigrationsassays übertrafen die Analoga das Migrastatin an Aktivität, jedoch weniger ausgeprägt als zuvor. Weder das Makrolactam noch das Makroketon oder das Makrolacton zeigten bei In-vitro-Versuchen mit murinen 4T1-Brustkrebszellen cytotoxische oder antiproliferative Wirkung unterhalb einer Konzentration von $20 \mu\text{mol L}^{-1}$.^[32a] Diese Beobachtungen bestätigten, dass bei den beobachteten antimigratorischen Effekten eine Inhibition der Zellproliferation keine Rolle spielt. 2005 berichtete die Gruppe um Danishefsky, dass einige Analoga, darunter das Migrastatinmakrolactam, die Metastasierung von Brustkrebstumoren bei Mäusen inhibieren, woraus geschlossen werden kann, dass diese Verbindungen durch Hemmung der Rac-Aktivierung, der Lamellipodienbildung oder der Zellmigration den Durchbruch des Tumors in angrenzendes Gewebe verhindern.^[34]

Die Danishefsky-Gruppe fand 2010, dass ein noch einfacher aufgebautes Makroether-Derivat (ME) von Migrastatin (**23**) ebenso wie die anderen Analoga die Migration von Krebszellen inhibiert (Schema 3).^[32b] Die ersten neun Stufen in der Synthese des ME-Analogons **23** sind die gleichen wie in



Schema 3. Danishefskys Synthese des Migrastatin-Makroether-Analogons (ME, **23**). CSA = Camphersulfonsäure, DCM = Dichlormethan, 2,6-Lut. = 2,6-Lutidin, pyr = Pyridin, TBAI = Tetrabutylammoniumiodid, TFA = Trifluoressigsäure, TBSOTf = *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat.

der zu Migrastatin führenden Route.^[31a–c] Zunächst wurde das Tartrat-Derivat **17** durch eine hoch diastereoselektive Divinylzinkaddition mit anschließender oxidativer Spaltung des freien vicinalen Diols in Aldehyd **18** überführt. Im Schlüsselschritt dieser Route wurde **18** in einer LACDAC-Reaktion in Gegenwart von TiCl₄ unter α-Chelatkontrolle mit Dien **19** umgesetzt, woraufhin die durch TFA vermittelte Cyclisierung in 87% Ausbeute über drei Stufen zum Dihydropyranon **20** führte. Selektive 1,2-Reduktion des Enons und anschließende Umsetzung mit CSA begünstigten die Ferrier-Umlagerung zu Lactol **21**, das in drei Stufen in Bromid **22** überführt wurde. Durch eine Williamson-Ethersynthese, Ringschlussmetathese und anschließende Entschützung wurde das ME-Analogon **23** in 47% Ausbeute über die letzten fünf Stufen erhalten. Insgesamt entspricht das ME-Analogon einer substanzialen Reduzierung der strukturellen Komplexität von Migrastatin, was sich auch in der um elf Stufen kürzeren Synthese wider spiegelt, während es die biologische Aktivität der Ausgangsverbindung beibehält.

ME-Analogon **23** inhibierte in Migrationsassays mit verschiedenen Brustkrebszelllinien die Zellmigration, unter anderem auch bei den für ihre hohe Neigung zur Metastasierung bekannten humanen LM2-Zellen, ohne dass es zu einer Beeinflussung der Zellviabilität gekommen wäre.^[32b] Ebenso inhibierte es den Durchbruch des Tumors in angrenzendes Gewebe und damit die Metastasierung und erhöhte die ab-

solute Überlebenszeit im NOD-SCID-Mausmodell nach Injektion von humanen Brustkrebszellen MDA-MD-231 in das abdominelle Brustfettpolster (Xenotransplantationsmodell für humanen Brustkrebs).^[33] Im Verlauf dieser Studien wurde auch vorgeschlagen, dass **23** Einfluss auf die Fascin-1-abhängige Zellmigration nehmen könnte. Diese Wechselwirkung wurde von der Gruppe um Chen 2010 durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt, die zeigte, dass das Makroketon-Analogon an die Aktinbindungsstelle von Fascin bindet.^[35] Allerdings ist dieser Befund nicht unumstritten, da das kokristallisierte Makroketon eine *E*- anstelle einer *Z*-Doppelbindung zwischen C4 und C5 enthielt und das C6-Stereozentrum zur *S*-Konfiguration invertiert war.^[36]

2011 berichteten Danishefsky und Mitarbeiter, dass **23** in Hinblick auf seine biologische Aktivität in vitro und in vivo, seine physikalischen Eigen schaften, den guten präparativen Zugang sowie seine biologische Stabilität das aussichtsreichste Analogon sei (Abbildung 4).^[33] Danishefskys Publikation behandelt die vielversprechende, in vitro und in vivo beobachtete Migrationsinhibition bei metastasierendem kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) und stellt darüber hinaus ein weiteres chancenreiches Analogon vor: das Carboxymethyl-ME-Derivat (CME). CME war mit dem Ziel synthetisiert worden, die Bioverfügbarkeit und die Pharmakostabilität zu erhöhen, und in der Tat zeigte CME im direkten Vergleich mit ME eine höhere Wirksamkeit bei geringerer Toxizität. Das CME-Analogon wurde außerdem als Beleg gegen die Ergebnisse der Kristallstruktur-basierten

Studie von Chen et al. angeführt: Da die freie Carbonsäurefunktion in CME zu einer Herabsetzung der Membranpermeabilität führt, die Verbindung aber trotzdem als potenter Metastasierungs inhibitor wirkt, kann davon ausgegangen werden, dass die primäre biologische Zielstruktur kein intrazelluläres Protein wie Fascin sein kann, sondern ein Protein auf der Zelloberfläche. 2013 fügte die Gruppe von Majchrzak der Debatte hinzu, dass das Migrastatin-Kernanalagon Antiverzweigungsaktivität aufweist und die Bildung der Filopodien beeinträchtigt, sodass die Vernetzung der Fascin-1-abhängigen Aktinfilamente in vitro verhindert wird.^[37] Die Überexpression von Fascin 1 in Krebszellen steht im Zusammenhang mit klinisch aggressiven Tumoren, einer schlechten Überlebensprognose und einer verkürzten krankheitsfreien Überlebenszeit. Weitere Studien zu den bereits bekannten und neuen Migrastatin-Analoga werden zurzeit durchgeführt.

2.1.3. Von Anguynomycin C/D zu Anguynomycin-Analoga

1995 klärte die Gruppe um Hayakawa die Strukturen von Anguynomycin C und D auf, die beide aus Kulturen von *Streptomyces* sp. isoliert worden waren (Abbildung 5).^[38] Diese beiden antibiotischen Substanzen zeigten Antitumoraktivität und induzierten in pikomolaren Konzentrationen den Zelltod in pRB-inaktivierte Gliazellen. Überraschen-

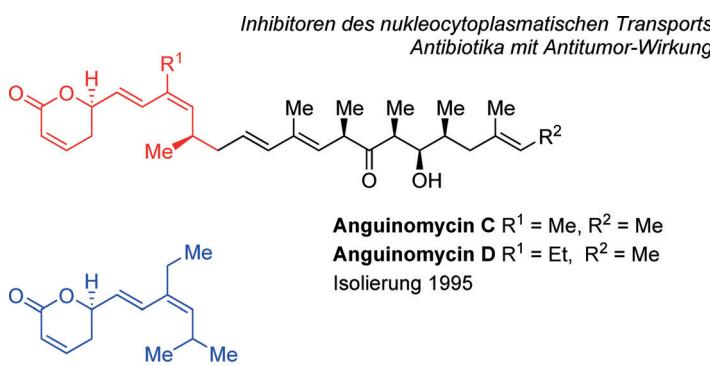


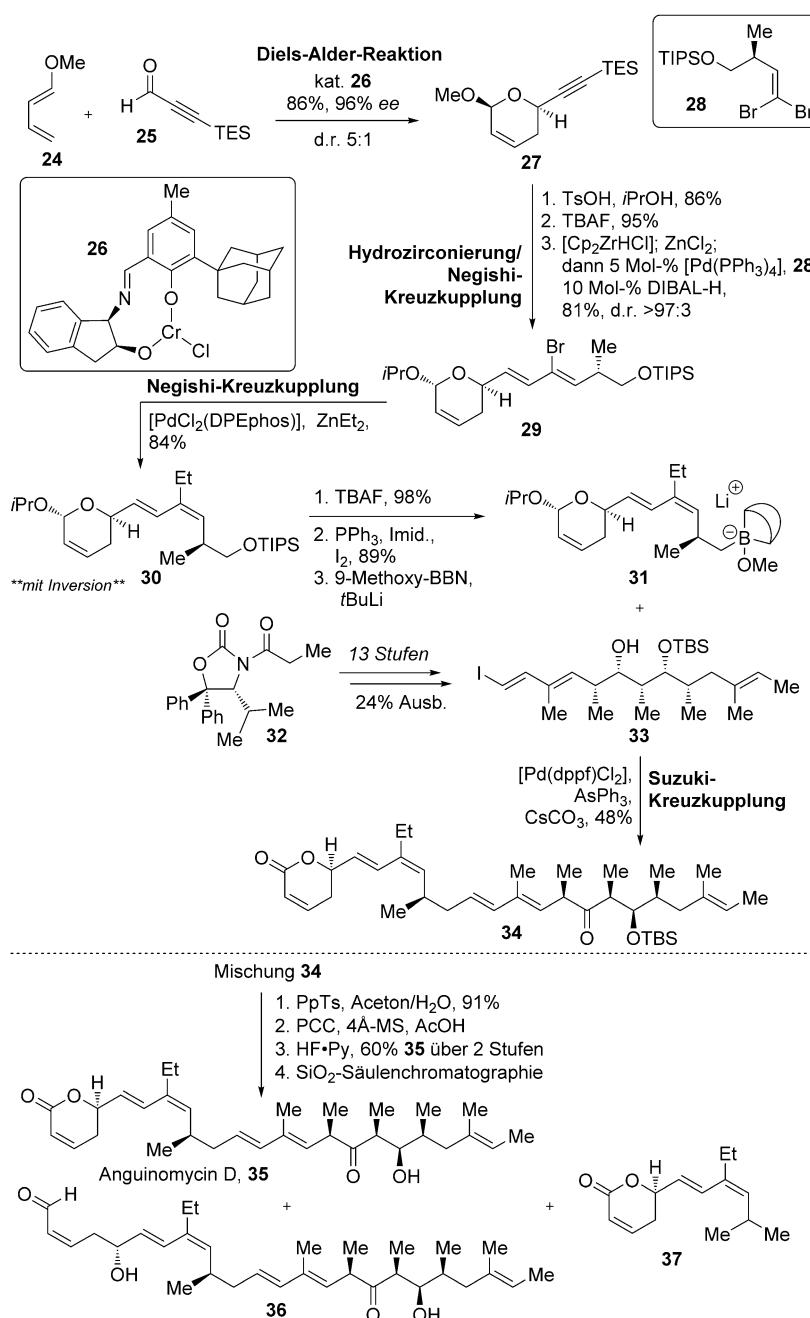
Abbildung 5. Struktureller Vergleich zwischen Anguynomycin C/D und dem Anguynomycin-D-Analogon.

derweise wird bei normalen Gliazellen aus Ratten der Zellzyklus lediglich in der G1-Phase gestoppt.

Die absolute Konfiguration von Anguynomycin C wurde 2007 durch die erste Totalsynthese bestätigt, die in 29 Stufen, davon 18 in der längsten linearen Sequenz, in 6.7% Gesamtausbeute in der Gademann-Gruppe durchgeführt wurde.^[39] Biologische Studien zeigten, dass dieser Naturstoff ein potenter Inhibitor des CRM1-abhängigen Proteinexports aus dem Zellkern ist. Die gleiche Aktivität wurde bereits für das strukturell eng verwandte Leptomycin B beschrieben. Dabei reagiert das α,β -ungesättigte δ -Lacton von Leptomycin B mit der nukleophilen Sulfhydrylgruppe von Cys528 in humaner CRM1 (chromosomal region maintenance 1 = exportin 1), sodass der Export von Proteinen, für den diese Spalte im Protein essentiell ist, unterbunden wird, weil sich der ternäre Komplex CRM1-ProteinCargo-Ran oder – in Abwesenheit von Ran – der binäre Komplex CRM1-ProteinCargo erst gar nicht bilden kann.^[40] Neuere Kristallstrukturdaten von CRM1-Inhibitoren wie Leptomycin B deckten auf, dass der Inhibitionsmechanismus über eine einfache Michael-Addition hinausgeht und auf diese eine CRM1-vermittelte Hydrolyse des Lactons folgt.^[41] Mutagenesedaten lassen darauf schließen, dass mindestens einer der Aminosäurereste Arg543, Lys548 oder Cys579 vorhanden sein muss, um das anionische tetraedrische Intermediat zu stabilisieren und somit die Aktivierungsenergie der Reaktion gemäß dem Hammond-Postulat zu senken. Darüber hinaus gibt es Anhaltspunkte dafür, dass die Hydrolyse der 1,4-Addition folgen muss, da die korrespondierenden Hydroxysäuren CRM1 nicht inhibieren; außerdem verschiebt die sich anschließende Hydrolyse das Gleichgewicht der reversiblen Michael-Addition zugunsten der Additionsprodukte und ermöglicht so die persistierende Bindung der Inhibitoren an CRM1. Diese Argumentation wird dadurch gestützt, dass die Reversibilität der Michael-Addition vermutlich kinetischer Kontrolle unterliegt und das Proton in α -Stellung am hydrolysierten Intermediat (Carboxylat) viel weniger acide ist als das entsprechende Proton am Lacton vor der Hydrolyse.^[41]

Da die dosislimitierende Toxizität von Leptomycin B dessen weitere Entwicklung als Antitumormedikament verhinderte,^[42] konzentrierte sich die Gruppe um Gademann auf das Potenzial des strukturellen Kerns von Anguynomycin und synthetisierte neben Anguynomycin D auch Analoga, um in weiteren Studien zu klären, inwieweit die Polyketid-Seitenkette die hydrophobe Leucin-reiche Sequenz nachahmt, die Cargoproteinen als Exportsignal dient, und ob die Polyketid-Seitenkette aus diesem Grund für die Aktivität von Anguynomycin essentiell ist.^[43] Die Syntheseroute gleicht derjenigen zur Herstellung von Anguynomycin C und begann mit einer asymmetrischen Hetero-Diels-Alder-Reaktion nach Jacobsen, bei der Dien **24** und Aldehyd **25** in Gegenwart von Katalysator **26**^[44] in 86% Ausbeute und mit 96% ee zu Pyran **27** umgesetzt wurden (Schema 4). Das Acetal wurde in das thermodynamisch stabilere Diastereomer überführt, und eine Hydrozirconierung des Alkins mit dem Schwartz-Reagens schloss sich an, woraufhin eine Transmetallierung zu Zink durchgeführt wurde, um in Gegenwart von [PdCl₂(DPEPhos)] eine Negishi-Kreuzkupplung mit dem Dibromolefin **28** durchführen zu können,^[45] die zu Dien **29** führte, allerdings mit der unerwünschten *E*-Doppelbindungskonfiguration. Die Umwandlung zum *Z*-Olefin wurde in einer weiteren Negishi-Kreuzkupplung erreicht, bei der die Ethylgruppe in 84% Ausbeute und mit guter Selektivität eingeführt wurde. Silylether **30** wurde nachfolgend in das Boronat **31** umgewandelt. Eine klassische Evans-*syn*-Aldol-Strategie, die von Seebach und Hintermann entwickelt worden war, wurde angewendet, um Vinyliodid **33** herzustellen.^[46] Diese 13 Stufen umfassende Route wurde mit einer Gesamtausbeute von 24% umgesetzt und nutzt dreimal das DIOZ-Auxiliar (4-Isopropyl-5,5-diphenyloxazolidin-2-on) sowie zwei Bor-vermittelte Aldolreaktionen. Boronat **31** und Vinyliodid **33** wurden in einer Suzuki-Kupplung unter den von Marshall et al. beschriebenen Reaktionsbedingungen miteinander verknüpft.^[47] Bei einem bestimmten Ansatz dieser Suzuki-Reaktion wurde die Bildung eines Nebenprodukts beobachtet, das zusammen mit dem erwünschten Hauptprodukt **34** in die letzten drei Stufen eingesetzt wurde. Am Ende der Synthese wurde daher nach säulenchromatographischer Aufreinigung nicht nur Anguynomycin D (**35**) erhalten, sondern auch das Aldehyd-Analogon **36** sowie das verkürzte Analogon **37**, das wahrscheinlich ein Zersetzungspunkt des Boronatintermediats aus der vorangegangenen Suzuki-Kupplung ist.

Diese Verbindungen wurden im Anschluss auf ihre Fähigkeit zur Inhibition des CRM1-abhängigen Proteinexports untersucht, indem die Akkumulation von Rio2-Protein im Zellkern von HeLa-Zellen durch indirekte Immunfluoreszenzanalyse bestimmt wurde. Anguynomycin C und D (Abbildung 5) bewirkten beide eine partielle Inhibition bei einer Konzentration von 5 nmol L⁻¹ und vollständige Inhibition bei 10 nmol L⁻¹. Unerwarteterweise bewirkte auch das Aldehyd-Analogon **36** eine vollständige Inhibition bei einer Konzentration von 50 nmol L⁻¹, und das verkürzte Analogon **37** führte zu einer überraschend starken Inhibition bei 25 nmol L⁻¹. Diese Studie belegt, dass die Aktivität auch er-



Schema 4. Gademanns Synthese von Anguinomycin D (35) und Analoga. DPEphos = Bis[(2-diphenylphosphino)phenyl]ether, dppf = 1,1'-Ferrocendiylbis(diphenylphosphan), 9-Methoxy-BBN = 9-Methoxy-9-borabicyclo[3.3.1]nonan, PCC = Pyridiniumchlorochromat, TES = Triethylsilyl, TIPSO = Triisopropylsilyl, TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure.

halten bleibt, wenn die Polyketidkette von Anguinomycin durch eine hydrophobe Gruppe ersetzt oder komplett entfernt wird, und unterstreicht, wie wichtig der vinyloge Akzeptorcharakter des α,β -ungesättigten δ -Lactons für die biologische Wirkung ist.^[41] Das Konzept, dass Anguinomycin auf eine Kernstruktur mit nur etwa 60 % des ursprünglichen Molekulargewichts reduziert werden kann und dabei seine biologische Aktivität immer noch beibehält, wurde durch ein Computermodell des *R*-konfigurierten α,β -ungesättigten δ -Lactons in der NES-Bindetasche (NES = nuclear export

signal) von CRM1^[40c-e] unter Berücksichtigung aller Atompositionen bei der Minimierung der Gesamtenergie unterstützt (Abbildung 6).^[49] Weitere Untersuchungen zu diesem präparativ leicht zugänglichen verkürzten Anguinomycin-Analogen **37** könnten zur Entwicklung selektiver und wirksamerer Inhibitoren des nukleocytoplasmatischen Transports im Kontext der Krebstherapie beitragen.^[50]

2.1.4. Von Duocarmycin SA zu N-Boc-DSA

Duocarmycin SA war 1990 von *Streptomyces* sp. DO113 aus einer Bodenprobe am Rokkakudo-Tempel in Kyoto (Japan) von der Gruppe um Takahashi isoliert worden. Der Name bezieht sich darauf, dass es stabiler ist und eine höhere Wirksamkeit gegen Gram-positive Bakterien (minimale Hemmkonzentrationen, MIC: 2.7 nmol L⁻¹ für *Staphylococcus aureus* und 1.4 nmol L⁻¹ für *Bacillus subtilis*) und cytotoxische Aktivität (gegen murine Lymphatische-Leukämie-Zellen P388 und gegen das murine Sarkom) zeigt als sein naher Verwandter, das Duocarmycin A (Abbildung 7).^[51] Die Duocarmycine wirken als sequenzselektive DNA-Alkylierungsreagentien mit einer 3' → 5'-Direktonalität ihrer Bindung und alkylieren spezifisch AT-reiche DNA-Abschnitte in der kleinen Furche, wo die reversible Alkylierung der DNA durch Van-der-Waals-Wechselwirkungen im Addukt am stärksten begünstigt wird.^[52] Die Bindung an die DNA induziert eine Konformationsänderung, durch die die vinyloge Stabilisierung des Amids unterbrochen und der Cyclopropanring am Cyclopropapyrroloindol im linken Teil des Moleküls für die reversible, stereoelektronisch kontrollierte Adenin-N3-Addition nach einem S_N2-Mechanismus aktiviert wird (shape-dependent catalysis).^[52b] Gebundenes Duocarmycin hat eine Spannweite von etwa 3.5 Basenpaaren und passt komplementär in die Biegung der kleinen Furche, wobei die hydrophobe Seite des Moleküls tief eintaucht.^[53] In Studien zur Struktur-Wirkungs-Beziehung mit einem weiteren engen Verwandten, (+)-CC-1065, wurde der benötigte, aber nicht unbedingt optimale Pharmakophor dieser Verbindungsklasse identifiziert, sodass weitere Studien zum aktiveren und stabileren Duocarmycin SA in hohem Maße gerechtfertigt waren.

Die erste Totalsynthese von Duocarmycin SA (**46**) und die Herstellung eines Analogons (**44**) wurden 1992 von Boger und Machiya beschrieben (Schema 5).^[54] Zwei nacheinander ausgeführte regioselektive Alkylierungen des substituierten Chinondiimids **39** (hergestellt in fünf Stufen in 38 % Ge-

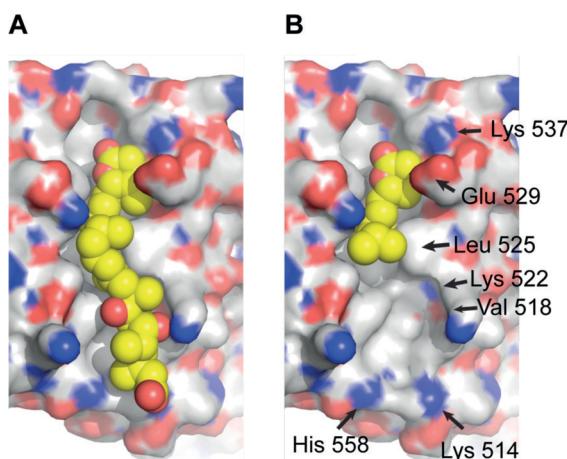


Abbildung 6. Computermodell mit A) Leptomycin B und B) dem verkürzten Analogon 37 in der Bindetasche von CRM1 (C: grau, O: rot, N: blau; C im Inhibitormolekül: gelb).^[48]

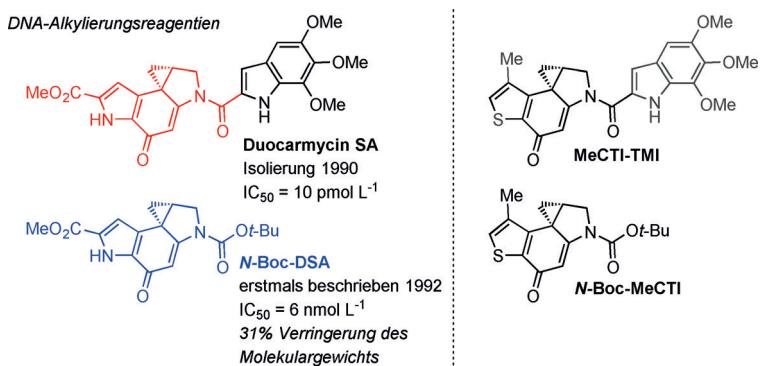


Abbildung 7. Struktureller Vergleich zwischen Duocarmycin SA und seinen Analoga. IC_{50} -Werte beziehen sich auf die murinen L1210-Zellen der lymphatischen Leukämie. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, MeCTI = 7-Methyl-1,2,8a-tetrahydrocyclopropa-[c]thieno[3,2-e]indol-4-on, TMI = 5,6,7-Trimethoxyindol-2-carboxylat.

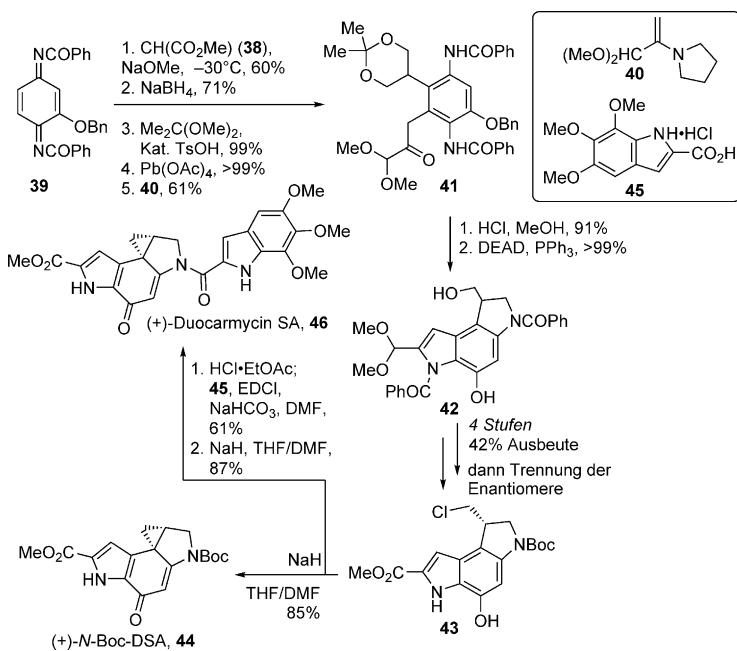
samttausbeute)^[55] führten zu Anilin **41**, wobei zunächst C5 mit Dimethylmalonat (**38**) und daraufhin C6 mit dem von Pyruvaldehyddimethylacetal abgeleiteten Pyrrolidinenamin **40**^[56] alkyliert wurden. Unter sauren Bedingungen wurden das Acetal gespalten und die Indolbildung eingeleitet, woraufhin eine Cyclisierung des erhaltenen Diols die Synthese des (+)-Dihydropyrroloindolkerns **42** abschloss. Vier weitere Stufen und anschließende Trennung des Racemats durch Überführung in die diastereomeren Bis-(R)-O-acetylmandelsäureester führten nach deren chromatographischer Trennung zum enantiomerenreinen (+)-Dihydropyrroloindol **43**. Dieses Intermediat konnte nach Umwandlung des Alkohols in das Alkylhalogenid durch eine Appel-Reaktion direkt in 85% Ausbeute in das (+)-N-Boc-DSA-Analogon **44** überführt werden. Alternativ konnte das Chlorid-Derivat durch Kupplung mit dem Salz der 5,6,7-Trimethoxyindol-2-carbonsäure **45** (hergestellt in drei Stufen in einer Gesamtausbeute von 74% ausgehend von 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd)^[53] in 53% Ausbeute über zwei Stufen zum natürlich vorkommenden Enantiomer (+)-Duocarmycin SA (**46**) um-

gesetzt werden. Gleichermaßen konnten das nicht in der Natur vorkommende Enantiomer (–)-Duocarmycin SA sowie (–)-N-Boc-DSA ausgehend von (–)-*ent*-**43** hergestellt werden. Die der natürlichen Konfiguration entsprechenden (+)-Enantiomere zeigten eine um den Faktor zehn höhere *In-vitro*-Cytotoxizität als die (–)-Enantiomere. Der IC_{50} -Wert im L1210-Mausmodell für lymphatische Leukämie lag für (+)-Duocarmycin SA bei 10 pmol L^{-1} und für (+)-N-Boc-DSA bei 6 nmol L^{-1} .^[54b] Es stellte sich heraus, dass N-Boc-DSA ein substanzielles schwächeres DNA-Alkylierungsreagens (Faktor ca. 10^4) ist und auch ein weniger striktes Selektivitätsprofil hat als der Naturstoff (SA), wobei aber der Ort des Angriffs für beide Enantiomere der gleiche ist.^[52a] Solvolyse-Experimente ergaben, dass N-Boc-DSA die stabilste Verbindung aus der Reihe der Duocarmycin-Analoga ist: Bei pH 7 ist N-Boc-DSA unbegrenzt stabil, und die Halbwertszeit der Zersetzung bei pH 3 lag bei 177 h.^[54b] Mit semiempirischen Modellrechnungen (AM1, MNDO) bestimmte Gasphasen-Reaktionsenthalpien für die Alkylierung von N-Methyladenin mit N-AcetylDUOCARMYCIN A und N-AcetylDUOCARMYCIN SA spiegeln die experimentelle Beobachtung wider, dass die Alkylierung der DNA reversibel ist (im Unterschied zu derjenigen mit (+)-CC-1065), da sie den Modellrechnungen mit N-Methyladenin zufolge thermodynamisch nahezu neutral verläuft.^[54b] Dass die DNA trotzdem effizient alkyliert wird, ist auf starke nichtkovalente Bindungen in der kleinen Furche (hydrophobe Wechselwirkungen, Van-der-Waals-Bindungen) zurückzuführen (binding-driven bonding).

Es ließ sich eine Beziehung herstellen zwischen der Reaktivität des elektrophilen Cyclopropanrings und der Cytotoxizität der Duocarmycine, wobei eine erhöhte solvolytische Stabilität und verminderte Reaktivität mit einer höheren Cytotoxizität korrelieren.^[54b, 57] Hochstabile Analoga sind nicht zur effizienten Alkylierung der DNA geeignet, während hochaktive Analoga die biologische Zielstruktur wegen ihrer verminderten Stabilität nicht erreichen werden. Als Beleg für diesen Zusammenhang konstruierten Boger et al. 2007 das Thiophen-Analogon N-Boc-MeCTI, das den optimalen Kompromiss zwischen Stabilität und Reaktivität darstellt und bei etwas höherer Stabilität etwa fünf- bis sechsmal stärker wirksam ist als N-Boc-DSA (Abbildung 7).^[57, 58] Ebenso wurde in dieser Studie das Analogon MeCTI-TMI vorgestellt, das noch stärker cytotoxisch wirkt als Duocarmycin SA ($IC_{50} = 5 \text{ pmol L}^{-1}$ gegenüber 10 pmol L^{-1}). Die Erhaltung der einstelligen nanomolaren Wirkstärke von N-Boc-DAS ist angesichts der substanzielles Reduzierung an struktureller Komplexität ein exzellentes Beispiel dafür, wie biologische Aktivität in einem Fragment eines Naturstoffs „eingefangen“ werden kann.

2.1.5. Von Dynemicin A zu Dynemicin-Analoga

Die violette Verbindung Dynemicin A wurde 1989 als Fermentationsprodukt von *Micromonospora chersina* sp. (M956-1) entdeckt; diese Bakterien waren aus einer Bodenprobe aus dem indischen Bundesstaat Gujarat isoliert worden



Schema 5. Bogers Totalsynthese von (+)-Duocarmycin SA (46) und (+)-N-Boc-DSA (44). DEAD = Diethylazodicarboxylat, EDCI = 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, DSA = Duocarmycin SA.

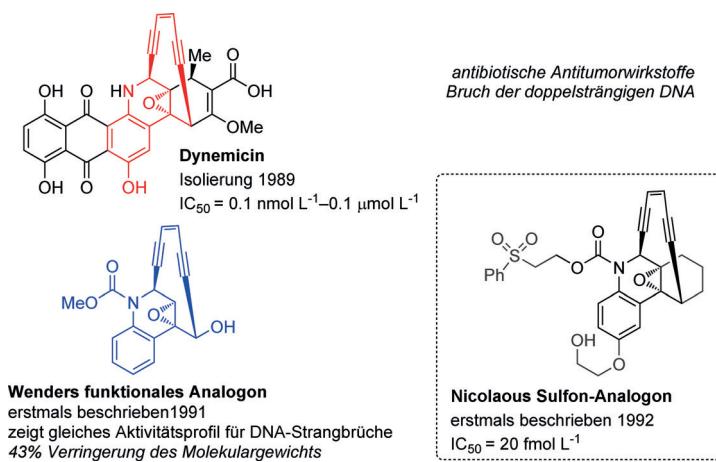


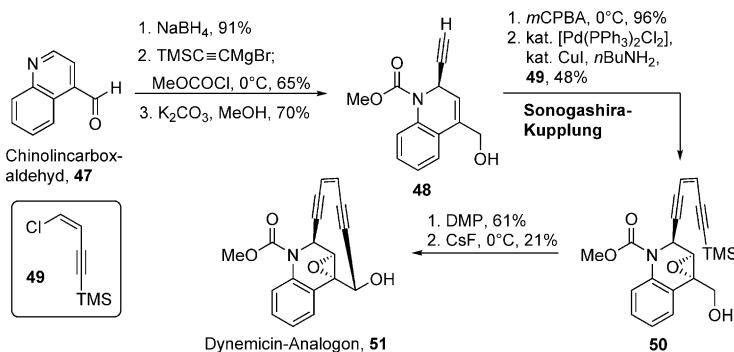
Abbildung 8. Struktureller Vergleich zwischen Dynemicin A und seinen Analoga. IC₅₀-Werte beziehen sich auf die humane Molt-4-T Leukämiezelllinie.

(Abbildung 8).^[59] Bei nur geringer Toxizität zeigte Dynemicin A eine hohe antibakterielle Aktivität gegen Gram-positive Bakterien, besonders gegen den *Staphylococcus-aureus*-Stamm der Smith-Infektion (Maus, intraperitoneale Applikation: erforderliche Dosis, um 50 % der infizierten Tiere zu heilen: $\text{PD}_{50} = 0.13 \text{ mg kg}^{-1}$), sowie In-vivo-Antitumor-Aktivität gegen B16-Melanom, Moser-Humankarzinom, HCT116-Humankarzinom sowie normale und Vincristin-resistente Leukämie ($\text{IC}_{50} = 7\text{--}9 \text{ nmol L}^{-1}$), wobei eine Verlängerung der Überlebenszeit von Mäusen mit P388-Leukämie oder B16-Melanom registriert wurde. Augenfälligstes Merkmal der Struktur von Dynemicin A ist die Kombination eines Anthrachinons mit einem 1,5-Diin-3-en-System, das in einen

gespannten zehngliedrigen Ring integriert ist. Aufgrund seiner Endiineinheit kann Dynemicin A der Esperamicin/Calicheamicin-Familie zugeordnet werden. Der Wirkmechanismus beruht auf der Interkalation des Anthrachinonkerns von Dynemicin A in die kleine Furche der DNA-Doppelhelix, woraufhin das aus der Endiineinheit gebildete Phenylidiradikal an der DNA angreift, sodass das Zucker-Phosphat-Rückgrat des DNA-Strangs an einer drei Basenpaare entfernten Stelle aufbricht.^[60] Mechanistisch stellt man sich die Bildung des Phenylidiradikals so vor, dass das Hydrochinon durch zwei sequentielle Ein-Elektronen-Reduktionen in das Hydrochinondiol überführt wird, das Epoxid geöffnet wird (Schlüsselschritt der Aktivierung), ein Nukleophil (z.B. Wasser) am *p*-Chinonmethidintermediat angreift oder dieses tautomerisiert und nachfolgend eine Bergmann-Cyclisierung des gespannten Z-Endiins zum Diarylradikal stattfindet. Der durch Dynemicin A verursachte Strangbruch erfolgt bevorzugt in 3'-Richtung von Purinbasen, in erster Linie von Guanin. Dadurch unterscheidet sich Dynemicin A von seinen Verwandten aus der Esperamicin/Calicheamicin-Familie. Darüber hinaus zeichnet sich Dynemicin A durch eine Präferenz für doppelsträngige DNA (B-Form) und die Stielregion einzelsträngiger DNA aus.

Die erste Totalsynthese von enantiomerenreinem (+)-Dynemicin A und die damit verbundene Bestätigung der Absolutkonfiguration wurden 1995 von der Gruppe um Myers beschrieben,^[62] wobei sich auch zahlreiche andere Studien mit diesem Synthesziel beschäftigten.^[61] Mit der Myers-Route konnte in 26 Stufen eine Ausbeute von 0.3 % erzielt werden; der Schlüsselschritt besteht in einer *exo*-selektiven Diels-Alder-Reaktion. Verschiedene Analoga konnten mit der gleichen Route hergestellt werden. In den darauffolgenden Jahren wurde in den Gruppen um Schreiber,^[61a,d] Wender,^[63] Nicolaou,^[61b,64] Isobe,^[65] Myers,^[62a,66] Danishefsky,^[61g,67] Maier,^[68] Magnus^[69] und andere^[64a,d,70] intensiv an präparativen Zugängen und Studien zur Struktur-Wirkungs-Beziehung von Endiin-Analoga mit der Dynemicingrundstruktur gearbeitet. In diesen Studien wurde der Effekt von Auslösergruppen oder Initiatoren am Amin-Stickstoffatom oder am Arylring untersucht, die durch

Einfluss einer Base oder photochemisch aktiviert werden konnten. Ebenso wurden molekulare Verbindungsstücke (tether) getestet, die das Erreichen der biologischen Zielstruktur unterstützen sollten, und desaktivierende Gruppen eingeführt, um die Endiinaktivität zu modulieren oder als Detektorgruppen des molekularen Geschehens mechanistische Studien zu ermöglichen.^[64a] Eines der potentesten Analoga war Nicolaous Sulfon-Analogon mit einem IC_{50} -Wert von 20 fmol L^{-1} gegen leukämische Molt-4-T-Zellen; im Vergleich dazu zeigte Dynemicin A selbst nur einen IC_{50} -Wert zwischen 0.1 nmol L^{-1} und $0.1 \mu\text{mol L}^{-1}$ (Abbildung 8).^[64a,b,d,71] Eines der am stärksten strukturell vereinfachten Analoga wurde hingegen von Wender et al. in nur



Schema 6. Wanders Synthese des Dynemicinkern-Analogons (**51**). $m\text{CPBA}$ = meta-Chlorperbenzoësäure.

sieben Stufen hergestellt (Schema 6).^[63a] Die Syntheseroute begann mit der Reduktion des kommerziell erhältlichen Chinolincarboxaldehyds **47** und der darauffolgenden schrittweisen Einführung der Endiinbrücke durch eine Ethinyl-Grignard-Addition an das Imin zu Alkin **48**, die zentrale Epoxidierung und anschließende Sonogashira-Kupplung mit Enin **49**. Der erhaltene Alkohol **50** wurde zum Aldehyd oxidiert, und ein Caesiumfluorid-vermittelter Ringschluss führte daraufhin zum gespannten zehngliedrigen Ringsystem in Analogon **51**. Ein Vergleich mit dem Naturstoff Dynemicin A zeigt, dass dieses strukturell stark vereinfachte Analogon genau das gleiche Aktivitätsprofil bei der Spaltung von Plasmid-DNA aufweist.^[63b,d]

2.1.6. Von Bryostatin 1 zu Picolog

Die Familie der Bryostatine besteht aus zwanzig strukturell komplexen Naturstoffen, die seit den 1960er Jahren aus einer Kultur von Meeresbryozoa der Art *Bulgula neritina* isoliert worden sind.^[72] Allen Bryostatinen gemein ist das zwanziggliedrige Makrolid-Grundgerüst mit drei hochsubstituierten Tetrahydropyranringen und einem spezifischen exocyclischen α,β -ungesättigten Ester an mindestens einem dieser Ringe. Als eigentlicher Produzent dieser Verbindungen wurde der Bakterienstamm *Endobugula sertula* identifiziert, der als Symbiont mit *B. neritina* zusammenlebt und dessen Bryostatine die Larven von *B. neritina* vor Fressfeinden schützen.^[73] Die am besten untersuchte Verbindung dieser Substanzfamilie, Bryostatin 1, zeigt unterschiedliche, äußerst bedeutsame biologische Wirkungen, was aus ihrer Fähigkeit zur Modulation der Proteinkinase C (PKC) resultiert (Abbildung 9).^[74] Bryostatin 1 ist hoch aktiv gegen Krebs. Diese Wirkung lässt sich auf die Unterdrückung von Wirkstoffresistenzen, eine stimulierende Wirkung auf das Immunsystem und die Wiederherstellung der Apoptosefunktion zurückführen.^[75] Daher wurde bzw. wird Bryostatin 1 in 37 klinischen Studien hinsichtlich seiner Wirksamkeit gegenüber verschiedenen Krebsarten evaluiert.^[76] Außerdem konnte beobachtet werden, dass es die Gedächtnis- und Lern-

leistung bei Tieren verbessert, Ablagerungen von β -Amyloidpeptiden in Mäusen reduziert, die Bildung von synaptischen Verknüpfungen induziert und den postischämischen/hypoxischen Schaden nach einem Schlaganfall reduziert.^[77] Aufgrund dieses Wirkprofils wurde Bryostatin 1 bereits in zwei klinischen Studien zur Alzheimer-Krankheit untersucht; eine weitere Studie läuft zurzeit. Darüber hinaus wird Bryostatin 1 in einer weiteren klinischen Studie zur Behandlung von HIV/AIDS evaluiert. Vor kurzem war gezeigt worden, dass Bryostatin 1 latente virale Reservoirs aktiviert und die Synthese/Expression des CD4-Zelloberflächenrezeptors herunterregelt, der für den Eintritt des Virus in nicht infizierte Zellen essenziell ist.^[78] Weitere mögliche therapeutische Anwendungsbiete umfassen die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, Schlaganfall, Schmerzen und kognitive Dysfunktion. Trotz der bemerkenswerten biologischen Aktivität der Bryostatine schrumpfen die nach den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis (GMP) produzierten klinischen Vorräte zusammen, was auf die Seltenheit in der Natur (Ausbeute bei Isolierung: 1×10^{-3} bis 1×10^{-8} Gew-%), die Misserfolge bei den Versuchen zur Etablierung einer nachhaltigen Aquakultur oder biotechnologischen Synthese sowie das Fehlen einer einfachen und skalierbaren Herstellungsroute trotz der beachtlichen Synthese-Erfolge im Verlauf der letzten 30 Jahre zurückzuführen ist. Zum jetzigen Zeitpunkt wurden sieben Totalsynthesen für die Bryostatine 7, 2, 3, 16, 1 und 9 von den Gruppen um Masamune,^[79] Evans,^[80] Yamamura,^[81] Trost,^[82] Keck,^[83] Wender^[84] und

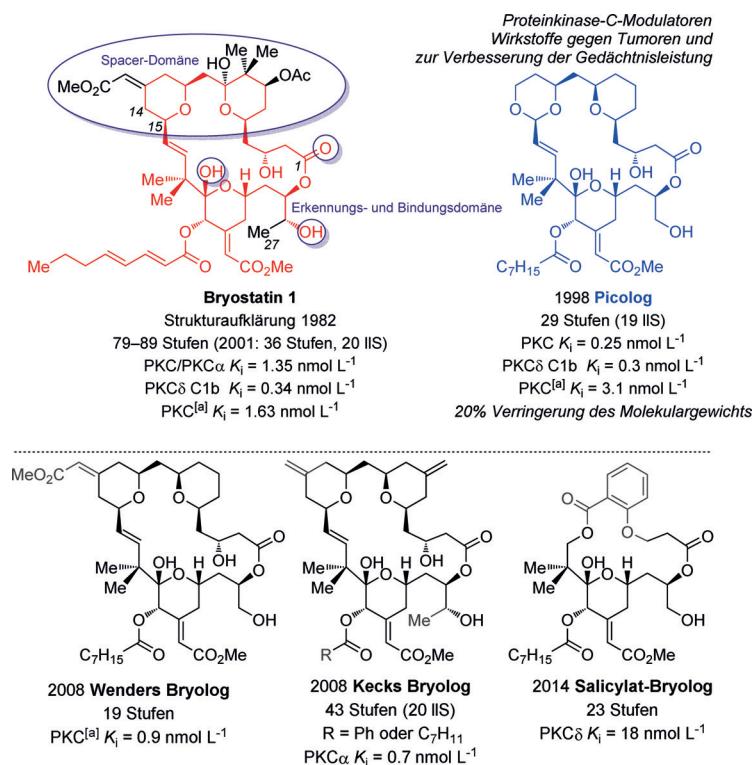
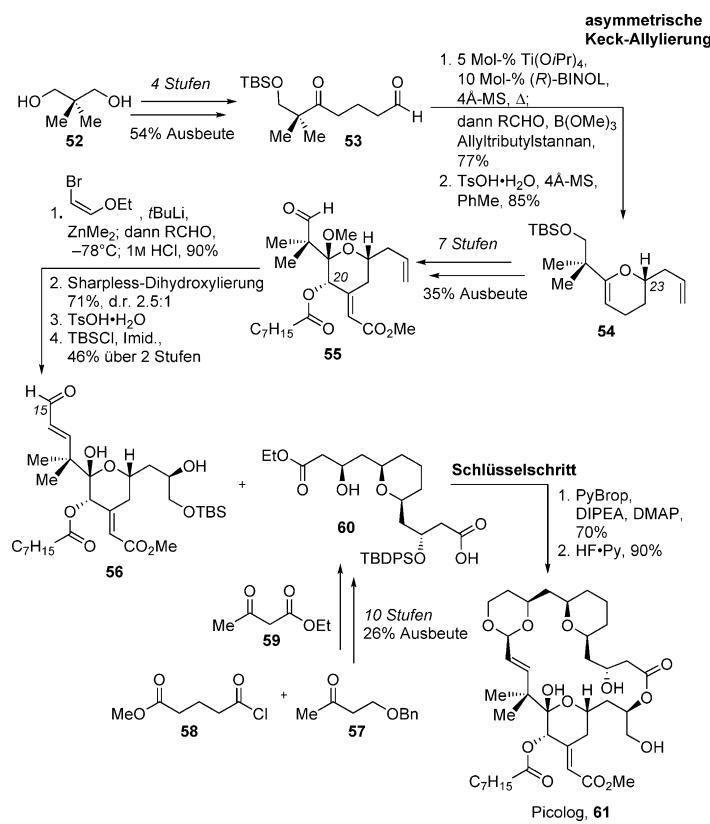


Abbildung 9. Struktureller Vergleich zwischen Bryostatin 1 und Bryologen (IIS = längste lineare Sequenz). [a] Proteinkinase C aus Rattenhirn.

Krische^[85] beschrieben. Die ersten Syntheserouten umfassten noch zwischen 79 und 89 Stufen, während die jüngste Synthese von Bryostatin 7, die 2011 von der Krische-Gruppe veröffentlicht wurde, 36 Stufen aufwies (längste lineare Sequenz mit 20 Stufen). Mit dem Ziel, die aus der Anzahl an Stufen resultierenden Limitationen der Totalsynthese und die dosislimitierende Toxizität der Ausgangsverbindung zu umgehen, wurden umfassende Studien zur Synthese und Evaluation von Bryostatin-Analoga (Bryologen) durchgeführt, am weitreichendsten seit den 1980er Jahren von der Wender-Gruppe. Bis heute sind über 100 Analoga hergestellt und auf ihre biologische Aktivität untersucht worden, von denen nahezu ein Drittel nano- oder sogar pikomolare Wirksamkeit für die Bindung an PKC zeigt.^[6d] Diese Studien basieren hauptsächlich auf dem Prinzip, dass das Bryostatin-Grundgerüst entsprechend der Wechselwirkung mit PKC in eine obere „bindende Domäne“, auch „Erkennungsdomäne“ genannt (C1–C14), und eine untere „Spacer-Domäne“ (C15–C27) unterteilt werden kann (Abbildung 9).^[86] Bryolog-Studien beschäftigten sich außerdem mit der Bedeutung des A-Rings,^[87] des B-Rings,^[88] der von C20^[89] und C7^[90] ausgehenden Seitenketten sowie mit De-novo-Strukturen^[91] und anderen Struktureinflüssen.^[92] Ein beachtenswertes Analogon ist die 2002 von der Wender-Gruppe vorgestellte Verbindung Picolog, die eine PKC-Bindungsaffinität von 0.25 nmol L^{-1} aufweist und in 29 Stufen, davon 19 in der längsten linearen Sequenz, hergestellt werden kann.^[93] Picolog ist eines der wirkungsstärksten und vielversprechendsten Bryologen, vor allem weil es im Vergleich zur damals aktuellen Synthese mit 50 Stufen weniger hergestellt werden kann und die Aktivität von Bryostatin 1 noch übertrifft (Bryostatin 1, PKC $K_i = 1.35 \text{ nmol L}^{-1}$).

Die Synthese von Picolog (**61**) begann mit der Umsetzung von Diol **52** zu Aldehyd **53** in vier Stufen, sodass eine asymmetrische Keck-Allylierung zur Einführung von Stereozentrum C23 und eine säurekatalysierte Cyclisierung/Dehydratisierung zu Lacton **54** folgen konnten (Schema 7).^[93b,c] In sieben Stufen wurde der Pyranring weiter funktionalisiert, unter anderem durch Anbringen des Octansäureesters an C20, sodass Aldehyd **55** erhalten wurde. Das Enal an C15 wurde durch eine Zink-vermittelte Addition von (Z)-Brom-2-ethoxyethen mit anschließender säureinduzierter Eliminierung eingeführt. Durch nachfolgende Sharpless-Dihydroxylierung, Pyranketal-Entschützung und Anbringen der TBS-Schutzgruppe wurde Intermediat **56** erhalten, das später die Erkennungsdomäne in Picolog bilden wird. Die Vorstufe der Spacer-Domäne **60** wurde in zehn Stufen ausgehend von 4-Benzyl-2-butanon (**57**) und Methyl-5-chlor-5-oxovalerat (**58**) über zwei asymmetrische Noyori-Hydrierungen und eine zwischen diesen beiden Hydrierungen durchgeführte Dienolat-Addition von Ethylacetooacetat (**59**) hergestellt. Die Vorstufen der Spacer- und der Erkennungsdomäne wurden über eine PyBOP-vermittelte Veresterung und einen sich anschließenden Entschüttungs- und Makrotransacetalisierungsschritt in 63% Ausbeute über zwei Stufen miteinander zu Picolog (**61**) verknüpft.



Schema 7. Wenders Synthese von Picolog (**61**). DIPEA = Diisopropylethylamin, PyBOP = Bromtrityrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat.

Da die ersten Syntheserouten zum Naturstoff Bryostatin durch eine Sequenz aus Julia-Olefinierung und Lactonisierung limitiert waren, bemühten sich sowohl die Gruppe um Wender als auch jene von Keck um die Entwicklung von Alternativen hierzu und entwickelten eine Prins-Makrocyclisierung als Schlüsselschritt, die 2008 in zwei unmittelbar aufeinander veröffentlichten Artikeln vorgestellt wurde (Abbildung 9).^[94] Diese neue Taktik ermöglichte den Zugang zu komplexeren Bryologen mit einer geringeren Anzahl präparativer Stufen als für die Synthese der Ausgangsverbindung, wobei die beobachtete Wirkstärke sogar noch höher war als beim Picolog.^[95] Die gleiche leistungsfähige Strategie wurde von Wender et al. 2012 zur Synthese von Bryologen angewendet, die sich durch eine 1000-fach höhere Wirkung als Prostratin auszeichneten, das bis dahin der vielversprechendste klinische Kandidat gewesen war.^[78b] Erst kürzlich kulminierten präparative Arbeiten von Keck und Mitarbeitern in der Merle-Serie an Bryologen^[96] und der Herstellung einer von Salicylat abgeleiteten Klasse von extrem verkürzten Bryologen in der Wender-Gruppe (Abbildung 9).^[97] Das gezeigte Salicylat-Bryolog kann in nur 23 Stufen hergestellt werden und zeigt PKC-Bindungsaffinität im nanomolaren Bereich. Die Entwicklung von Bryolog-Strukturen und ihre vielfältigen therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten werden nun schon seit mehr als 40 Jahren erforscht und bieten immer noch eine Inspirationsquelle für weitere Entdeckungen.

2.2. Antibiotische Aktivität

2.2.1. Von Caprazamycin B zum Oxazolidin-Analogon

Caprazamycin B (CPZ-B) wurde 2003 von Igarashi und Mitarbeitern aus der Kulturlösung von Aktinobakterien des Stammes *Streptomyces* sp. MK730-62F2 isoliert (Abbildung 10).^[98] Diese antimikrobielle Verbindung zeigte exzellente Wirkung gegen multiresistente Bakterienstämme.

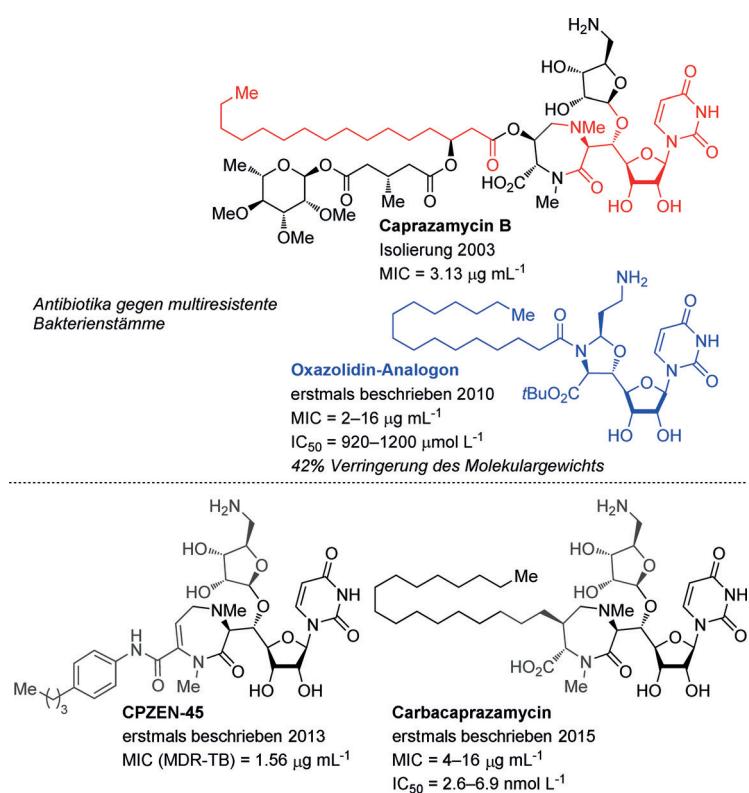
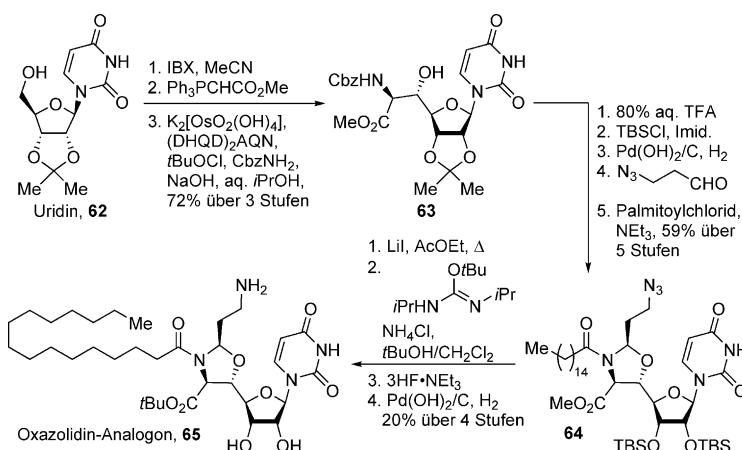


Abbildung 10. Struktureller Vergleich zwischen Caprazamycin B und Analoga. MIC-Werte beziehen sich auf MDR-TB-, XDR-TB-, MRSA- und/oder VRE-Stämme; IC₅₀-Werte beziehen sich auf die Inhibition von MraY-Translokase I.

lente Aktivität gegenüber medikamentenempfindlichen und resistenten Stämmen von *M. tuberculosis* (MDR-TB oder XDR-TB), ohne dass eine signifikante Toxizität in Mäusen beobachtet worden wäre. Die Caprazamycin-Familie (CPZ) gehört zur Klasse der 6'-N-Alkyl-5'-β-O-aminoribosylglycuridin-Antibiotika, zu der auch die Liposidomycine (LPM) gehören, die sich durch ihre außerordentliche Aktivität gegen Gram-positive Bakterien auszeichnen.^[99] Der Wirkmechanismus dieser Liponukleoside ist die Störung der Peptidoglycansynthese durch Inhibition der Phospho-MurNAc-Pentapeptid-Translokase (MraY-Translokase I). MraY-Translokase I ist essenziell für das bakterielle Zellwachstum, sodass dieses Enzym einen interessanten Angriffspunkt in der Behandlung von Tuberkulose (TB)^[100] und Infektionen mit Vancomycin- und Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (VRSA, MRSA) bietet.^[101] Auch wenn die antibakterielle Aktivität von CPZ-B vielversprechend ist, bestehen weiterhin Probleme bei seiner Herstellung, beson-

ders hinsichtlich der Einführung der instabilen Fettsäureseitenkette. Hinzu kommen eine schwierige Trennung durch HPLC und eine schlechte Wasserlöslichkeit, sodass CPZ-B nie als vielversprechender Kandidat für die Medikamentenentwicklung gehandelt wurde.^[102] Erst vor kurzem wurden von der Gruppe um Takemoto eine Totalsynthese^[104] für das weniger aktive Caprazamycin A^[103] und von Watanabe et al. eine Synthese des westlichen Molekülteils von CPZ-B vorgestellt.^[105] Daher hat sich der Fokus in den letzten Jahren auf Analoga von CPZ gerichtet, die vor allem von Ichikawa, Matsuda et al. entwickelt wurden.^[106] In ihren Studien untersuchten sie die Wirkungsstärke des Diketopiperazins und acyclischer Analoga und konnten zeigen, dass die Diazepanon-Struktureinheit für die antibakterielle Wirkung nicht essenziell ist, diese aber unterstützt.^[106b, 107] Ein Austausch der Diazepanon- und der Aminoribose-Struktureinheiten durch einen Oxazolidinrest schränkte die Flexibilität ein und führte zu einem Anstieg der Wirkungsstärke auf MIC = 2–16 µg mL⁻¹ gegen MRSA und VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken) (Oxazolidin-Analogon; Abbildung 10).^[107] In der jüngsten Arbeit auf diesem Gebiet wird das CPZ-Analogon CPZEN-45 vorgestellt, das besonders hohe Aktivität gegen MDR-TB-Stämme zeigt.^[102] Da sich herausstellte, dass die Oxazolidin-Analoga MraY-Translokase I nur schwach inhibieren (IC₅₀ = 920–1200 µmol L⁻¹), entwickelte die Gruppe um Ichikawa kürzlich Carbacaprazamycin-Analoga, deren MIC-Werte zwischen 4 und 16 µg mL⁻¹ lagen und die zusätzlich MraY-Translokase I mit IC₅₀-Werten zwischen 2.6 und 6.9 nmol L⁻¹ inhibierten.^[108] Jedoch lassen die morphologischen Veränderungen bei *S. aureus* darauf schließen, dass der Wirkmechanismus ein vollkommen anderer sein könnte als bei den bisherigen als Peptidoglycan-Inhibitoren aktiven Verbindungen aus der Caprazamycin-Familie.

Das wirkungsstärkste Oxazolidin-Analogon **65** kann in nur zwölf Stufen hergestellt werden. Die Synthese ausgehend von Uridin-Derivat **62** beginnt mit einer Oxidation, einer Kettenverlängerung um zwei C-Atome durch Wittig-Reaktion und einer Aminohydroxylierung^[109] zu Aminoalkohol **63** (Schema 8).^[107] Die Einführung von Schutzgruppen und der Aufbau des Oxaziridinrings durch Kondensation mit Azidoacetaldehyd, gefolgt von einer Acylierung, führte zum N-Palmitoyloxazolidin **64**.^[107] Mithilfe eines Isoharnstoff-Derivats wurde der Methylester in zwei Stufen in den *tert*-Butylester überführt und durch Reduktion des Azids zum Amin schließlich das Oxazolidin-Derivat **65** erhalten. Die außerordentliche Herabsetzung der molekularen Komplexität bei diesem Analogon gegenüber der Ausgangsverbindung CPZ-B ist bemerkenswert, und es bleibt zu betonen, dass die antibiotische Aktivität gegen resistente Bakterienstämme auch hier erhalten bleibt.



Schema 8. Ichikawas und Sakudas Synthese des Oxazolidin-Analogons (65).
Cbz = Benzylloxycarbonyl, (DHQD)₂AQN = 1,4-Bis(dihydrochiridinyl)anthrachinon, IBX = 2-Iodoxybenzoic acid.

2.3. Neuritogene Aktivität

2.3.1. Von Militarinon D/Farinoson A zu Pyridon-Analoga

Eine große Zahl an biologisch aktiven Pyridonalkaloiden wurde aus den entomopathogenen Deuteromycetes-Pilzen gewonnen. Militarinon D wurde 2002 isoliert^[110] und 2003 mit weiteren verwandten Molekülen in der Gruppe um Hamburger durch Bioassay-geleitete Fraktionierung der Myzelien-Extrakte von *Paecilomyces militaris* (RCEF 0095),^[111] die eine ausgeprägte neuritogene Aktivität im PC12-Zellassay zeigten, identifiziert (Abbildung 11). Die aus dem Myzelienextrakt eines verwandten Pilzes isolierten Verbindungen Farinoson A und B gleichen strukturell den Militarinonen, zeigen ähnlich ausgeprägte neuritogene Aktivität und sind praktisch nicht cytotoxisch.^[112] Weitere Pyridonalkalide wurden synthetisiert und hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität evaluiert.^[111, 113]

Die Gruppe um Gademann entwickelte 2011 einen einheitlichen präparativen Zugang zu einer Familie verwandter Pyridonalkaloid-Naturstoffe.^[114] Darüber hinaus zeigten die Autoren, dass diese Naturstoffe, deren Enantiomere und einige Isomere mit einer Z-Doppelbindung, sowie Kongenere mit kürzerer Seitenkette in standardisierten PC12-Zellassays neuritogene Aktivität aufweisen. Aus diesen Befunden ließ sich ableiten, dass weder die Länge der Seitenkette noch die absolute Konfiguration an den Stereozentren der Seitenkette für den Pharmakophor dieser Molekülfamilie essenziell waren. 2013 folgte eine weitere Studie der Gademann-Gruppe zur Struktur-Wirkungs-Beziehung, in der auch gezeigt wurde, dass Ethylester-Analogon 69 bei einer Konzentration von 20 $\mu\text{mol L}^{-1}$ vergleichbare neuritogene Aktivität zeigt wie Farinoson A.^[115] Der gleichen allgemeinen Route wie bei der Synthese der Pyridonalkaloid-Naturstoffe folgend, konnte Pyridon 69

in nur sieben Stufen ausgehend von Cyanessigsäureethylester (66) in 12 % Gesamtausbeute erhalten werden. Das bromierte Pyridon 67 und das Pinakolboran 68 wurden dabei mithilfe einer Suzuki-Miyaura-Kupplung verknüpft (Schema 9). Die neuritogene Aktivität von Pyridonalkaloid-Analogon 69 konnte sogar bei einer Konzentration von 1 $\mu\text{mol L}^{-1}$ noch beobachtet werden. Weitere Untersuchungen waren in Einklang mit vorangegangenen biologischen Studien^[116] und zeigten, dass dieses wirksame Analogon ebenso wie Militarinon D den MAP-Kinase-Signaltransduktionsweg beeinflusst, da die neuritogene Aktivität bei Coinkubation mit dem ERK1/2-Inhibitor PD98059 (bei einer Konzentration von 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$) nicht mehr auftritt. Vor kurzem stellte die Gruppe um Waldmann eine von Militarinon inspirierte Substanzbibliothek von Pyridonen vor und identifizierte die im stressinduzierten Signaltransduktionsweg involvierte Kinase MAP4K4 als biologisches Zielmolekül (Abbildung 11).^[117] Beide Beispiele zeigen, dass selbst bei Halbierung der Anzahl an Kohlenstoffatomen im Molekül immer noch Naturstofffragmente mit hoher biologischer Aktivität erhalten werden können.

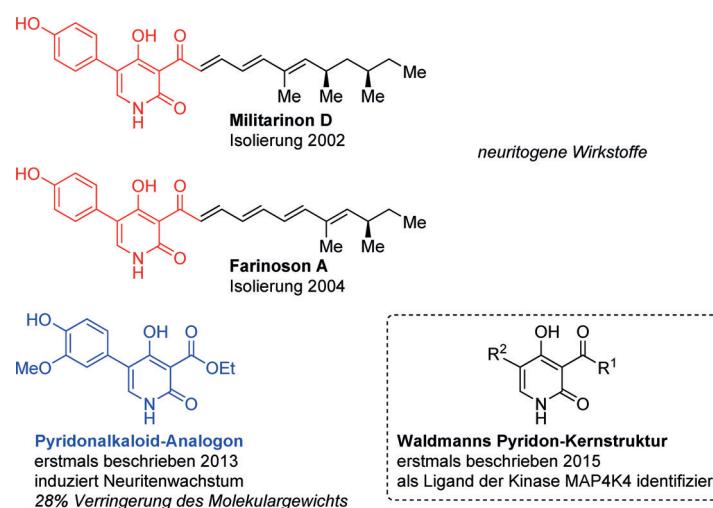
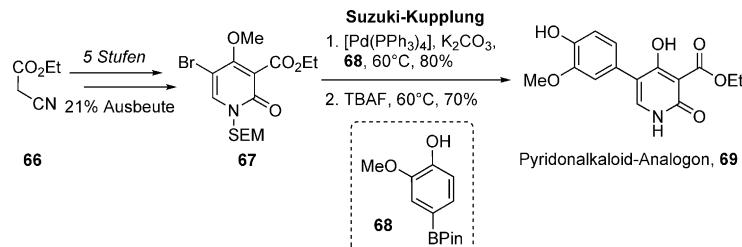


Abbildung 11. Struktureller Vergleich zwischen Militarinon D/Farinoson A und Pyridonalkaloid-Analoga.



Schema 9. Gademanns Synthese von Pyridonalkaloid-Analogon 69. Pin = Pinakol, SEM = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl.

2.4. Weitere biologische Aktivitäten

Außer den in diesem Aufsatz vorgestellten Beispielen gibt es noch viele weitere bemerkenswerte Naturstofffragmente mit biologischer Aktivität (Abbildung 12). Myers und Herzon zeigten, dass Avrainvillamid die gleiche antiproliferative Aktivität gegen verschiedene Krebszelllinien im nanomolaren Konzentrationsbereich ($IC_{50} = 50\text{--}100 \text{ nmol L}^{-1}$) zeigt wie sein strukturelles Dimer, Stephacidin B.^[118] Diese Untersuchungen inklusive Studien zur Struktur-Wirkungs-Beziehung mit verschiedenen Analoga führten zur Bestimmung der absoluten stereochemischen Konfiguration, zu einer mechanistischen Erklärung der reversiblen Dimerisierung über ein 3-Alkyldien-3H-indol-1-oxid, zur Bestätigung der Hypothese, dass die Aktivität von Stephacidin B auf die Dissoziation zu Avrainvillamid zurückzuführen sei, und zur Identifizierung des nukleolaren Phosphoproteins Nukleophosmin als biologische Zielstruktur. In eleganten Studien von Cowley und Boger, die sich mit dem bekannten Antibiotikum Vancomycin und seinem Aglykon beschäftigten, stellte sich heraus, dass die vereinfachte Struktur besser gegen Vancomycin-resistente Stämme wirksam ist als das Vancomycin selbst ($\mu\text{g mL}^{-1}$ gegenüber mg mL^{-1}).^[119] Dadurch wurden das dimere Bindungsmodell wiederum bestätigt^[120] und das zunehmende Problem mit Vancomycin-resistenten Stämmen adressiert. Ein weiteres Beispiel ist die Verkürzung des cy-

clischen tetradecameren Peptidhormons Somatostatin (SRIF₁₄) zum Octamer Octreotid.^[6c, 121] Dessen Acetatsalz wird von Novartis vermarktet und ist *in vivo* um einen Faktor 70 stärker wirksam als das Ausgangspeptid. Es wird als Medikament in der Behandlung von Akromegalie und den mit metastasierenden Karzinoidtumoren und VIP-sekretierenden Adenomen (VIP = vasoaktives intestinales Peptid) verbundenen Symptomen eingesetzt. Dieses Beispiel illustriert, dass es möglich ist, die Aktivität natürlicher Hormone durch verkürzte synthetische Analoga nachzuahmen und diese als klinisch erfolgreiche Medikamente zur Verbesserung des Gesundheitszustands tausender Patienten jährlich einzusetzen. Ein weiteres klinisch wichtiges Beispiel ist Rostafuroxin, dessen Struktur gegenüber jener der Ausgangssubstanz Ouabain, eines toxischen Herzglykosids, stark vereinfacht ist.^[122] Dieses Antihypertensivum durchläuft zurzeit Phase IIb klinischer Studien und hat sich als besonders effektiv bei genetischer Abnormität der Adducin- und EO-abhängigen (EO = endogenes Ouabain) Blutdruckregulation erwiesen. Die Gruppe um Gademann zeigte, dass der bekannte Siderophor Anachelin H zu seinem Chromophor verkürzt werden und dieses Analogon als „Anker“ bei der Herstellung von Oberflächenbeschichtungen mit antimikrobiellen und Anti-fouling-Eigenschaften eingesetzt werden kann, die dann möglicherweise auch zur biokompatiblen Beschichtung von Medizinprodukten verwendet werden können.^[123] Nicolaou

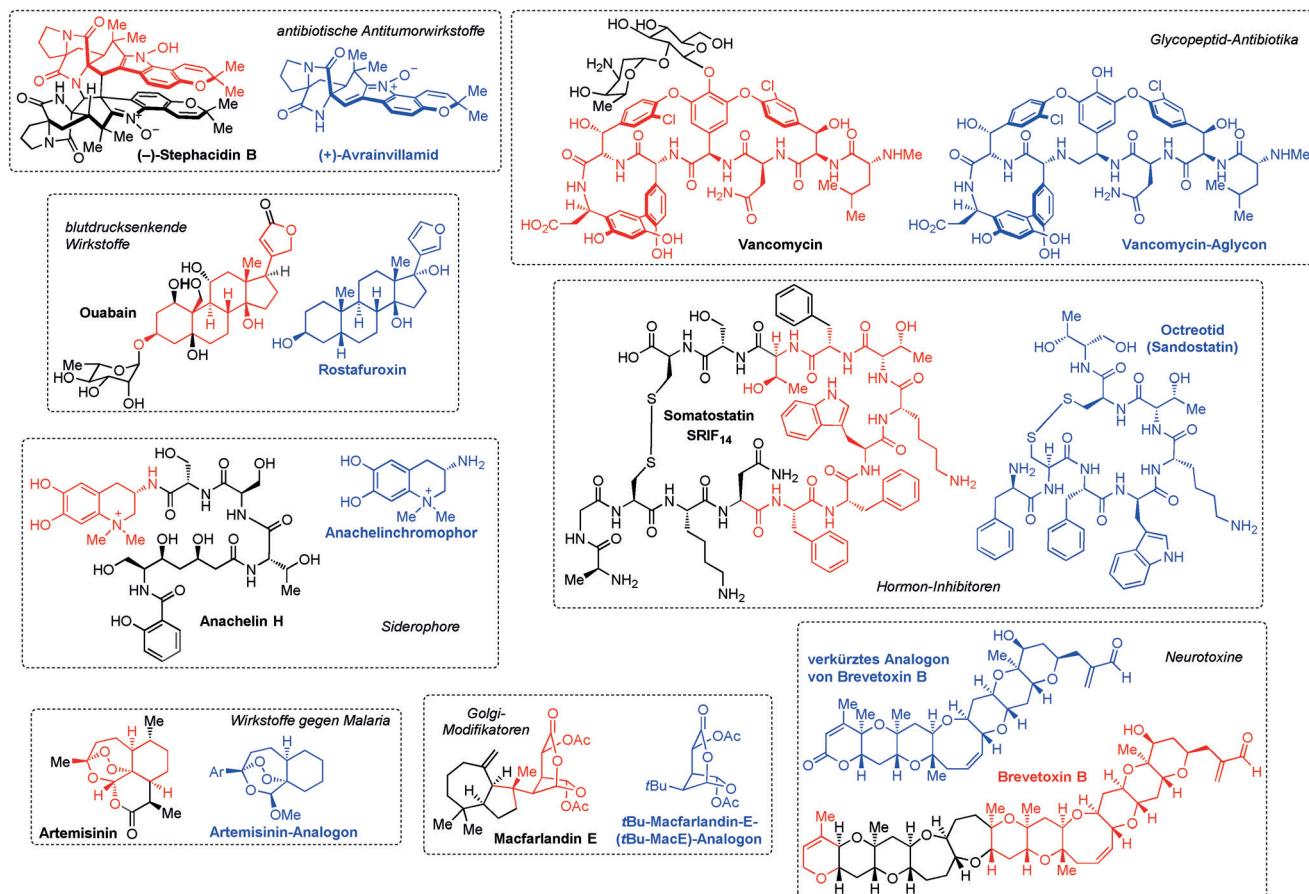


Abbildung 12. Struktureller Vergleich weiterer Naturstoff-abgeleiteter, biologisch aktiver Verbindungen mit den Naturstoffen selbst.

und seine Gruppe stellten 1994 das Design und die Synthese des verkürzten Brevetoxin-Analogons [AFGHJKLM] vor, das an den spannungsgesteuerten Natriumionenkanal bindet und die gleichen elektrophysikalischen Eigenschaften zeigt wie die Ausgangsverbindung, das bei Roter Tide vorkommende leiterartige Polyethertoxin mit vier zusätzlichen Ringen.^[119b, 124] Vor kurzem berichtete die Gruppe um Overman, dass das *t*Bu-MacE-Analogon des aus Meeresschwämmen isolierten Diterpens Macfarlandin E ebenso wie der Naturstoff selbst Einfluss auf den Golgi-Apparat nimmt und dabei weniger cytotoxisch ist.^[125]

Unser letztes Beispiel behandelt die von Posner und O'Neill durchgeföhrten Studien zu Analoga des Sesquiterpen-Trioxans Artemisinin. Es wurden mehrere vereinfachte Aryl-Derivate mit vergleichbarer nanomolarer In-vitro-Aktivität gegen den Malariaerreger hergestellt, wobei der Wirkmechanismus ebenfalls durch Eisenionen induziert wird und die Wirksamkeit der Verbindungen auch in Nagetiermodellen bestätigt wurde.^[126]

3. Weitere Quellen für Naturstofffragment-basierte Leitstrukturen

Dieser Aufsatz hat sich mit der Identifikation geeigneter Naturstofffragmente durch chemische Synthese beschäftigt. Im Hinblick auf zukünftige Entwicklungen zeichnet sich das Potenzial von aktuellen Fortschritten in der Strukturbioologie, bei computerchemischen Methoden und im Genome Mining zur Identifikation geeigneter Naturstofffragmente ab, die dann gegebenenfalls präparativ weiterentwickelt werden können. Ein weiterer, auf genomischen Daten basierender Zugang zu neuartigen Naturstofffragmenten wird durch Fortschritte in Gebieten wie der molekularen Biologie, der Bioinformatik, genetischer Kartierung und der Strukturbioologie befördert. Im Reich der Natur werden für Verbindungsfragmente kodierende DNA-Stücke zwischen Organismen ausgetauscht. Die kodierten Verbindungen können so in neue Strukturen inkorporiert werden, die manchmal in verschiedenen Lebewesen gefunden werden.^[127] Naturstofffragmente werden innerhalb eines Organismus durch horizontalen Gen- oder Genfragmenttransfer ausgetauscht. Ein repräsentatives Beispiel bieten Pederin, Theopederin A und Onnamid A, eine Naturstofffamilie, deren Mitglieder sich durch einige gemeinsame Fragmente auszeichnen.^[128] Revolutionäre Fortschritte beim Genome Mining und Weiterentwicklungen in der Metabolomik werden in immer höherem Tempo zur Entdeckung vieler neuer Naturstoffstrukturen führen.

Gegen Krebs aktive Chemoimmunkonjugate (= Antikörper-Wirkstoff-Konjugate) entsprechen im Moment dem biopharmazeutischen Standard für innovative Krebstherapien, und mehr als dreißig dieser Spezies durchlaufen zurzeit klinische Entwicklungsstadien.^[129] Wie die Bezeichnung bereits suggeriert, ist ein Antikörper darin mit einer zytotoxischen, Naturstoff-abgeleiteten „Nutzlast“ beladen, um die Zielsicherheit und Effizienz des Chemotherapeutikums hinsichtlich des betroffenen Gewebes zu maximieren. Die Leitstrukturdevelopment auf diesem Gebiet umfasst die Verbes-

serung der für die Konjugation nötigen chemischen Methoden, um das Naturstoff-Analogon an den Antikörper binden zu können, sowie die Auswahl eines geeigneten Antikörpers und eines molekularen Verbindungsstücks.^[130] Gemtuzumab-Ozogamicin (Handelsname: Mylotarg) war das erste zugelassene Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das im Jahr 2000 in den USA für die Therapie von schwer zu behandelnder akuter myeloischer Leukämie (AML) zugelassen worden war, wenn die leukämischen Blasen das CD33-Antigen aufwiesen.^[129a, 131] Dieses von Wyeth und UCB Pharma entwickelte Antikörper-Wirkstoff-Konjugat enthält ein *N*-Acetyl- γ -calicheamicindimethylhydrazid als aktive Komponente, die über ein pH-labiles Hydrazonfragment an einen rekombinanten humanisierten IgG4- κ -Antikörper gebunden ist. Auf diesen Ergebnissen aufbauend wurden andere Cytotoxine für die Krebstherapie mit Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten getestet, darunter Taxane, Ansamycine und Duocarmycine.^[130] Im aktuellen Fokus bei der Entwicklung einer nachfolgenden Generation an Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten stehen von Naturstoffen abgeleitete Fragmente.^[129a] Zurzeit gibt es 33 Antikörper-Wirkstoff-Konjugate mit Naturstoff-abgeleiteten „Pfeilspitzen“, von denen zehn in Phase-II- und 23 in Phase-I-Studien getestet werden. Es handelt sich dabei um Derivate von Calicheamicin γ 1, Dolastatin 10, Maytansin und dessen zellulären Metaboliten DM1 und DM4, Doxorubicin, Camptothecin (bzw. dessen Derivat Irinotecan und dessen aktiven Metaboliten SN-38) und Anthramycin-Derivaten (Pyrrolobenzodiazepin oder Dimer; SGD-1882). Spannende Zeiten in diesem relativ neuen Forschungsfeld stehen bevor, da die neuen Technologien sich weiterentwickeln, um effizient Naturstoff-abgeleitete Antikörper-Wirkstoff-Konjugate herzustellen. Die erfolgreiche Optimierung von Leitstrukturen wird wahrscheinlich in naher Zukunft zur vorherrschenden klinischen Anwendung dieser chemotherapeutischen Strategie in der Krebstherapie und schließlich auch zu Anwendungen gegen andere Krankheiten führen.

Während in den letzten Jahren Fragment-basiertes Wirkstoff-Design (fragment-based drug design, FBDD) oder das Screening von Bibliotheken der diversitätsorientierten Synthese (diversity-oriented synthesis, DOS) die vorherrschenden Methoden in der Arzneistoffentwicklung waren, hat sich in den letzten zwei bis drei Jahren eine Taktik heraus entwickelt, die diese beiden Ansätze kombiniert und Computer-gestützte Analysen sowie Data-Mining hinzuzieht, um von Naturstoffen abgeleitete Fragmente zu entwerfen oder in ihrer Funktion umzuwidmen.^[132] Dies ermöglicht die elegante und systematische Identifikation von biologischen Zielstrukturen für „Waisenkinder“ unter den Naturstoffen und/oder Naturstofffragmenten, d.h. solchen Vertretern, die sehr selten sind und mit ihrer Funktion eine spezielle Nische besetzen. Die auf diese Weise Computer-gestützt identifizierte Zielstruktur kann daraufhin synthetisiert und durch anschließende biologische Untersuchungen validiert werden. In einem wegweisenden Artikel aus dem Jahr 2013 stellte die Gruppe um Waldmann einen innovativen Algorithmus vor, mit dem aus einer Gesamtzahl von 180000 Naturstoffen, die reich an sp³-Zentren waren, 2000 Cluster an natürlich vorkommenden Naturstofffragmenten bestimmt wurden.^[133] Das Gesamtkonzept dieser Studie bestand darin, bisher uner-

schlossene Ligandenklassen und Gebiete im chemischen Raum für etablierte pharmazeutische Zielstrukturen zu erschließen, besonders für solche, für die bisher noch kaum Liganden identifiziert wurden. Dieser Ansatz kombinierte die Vorteile des durch die Fragmente aufgespannten chemischen Raums mit den vielfältigen chemischen Eigenschaften und geometrischen Merkmalen der Naturstoffe, wobei stets die Möglichkeit erhalten blieb, die Strukturen für ihre biologische Erkennung nachträglich zu modulieren und optimieren.^[132] Als Beleg für dieses Konzept wurde ein Screening durchgeführt, und schließlich wurden mithilfe der röntgenographischen Protein-Kristallstrukturanalyse neuartige Gerüste als Inhibitoren von p38 α -MAP-Kinase und Tyrosin- oder zweifach spezifischen Phosphatasen identifiziert. Waldmann und Mitarbeiter prägten den Begriff „biologieorientierte Synthese“ (BIOS) für diese Methode.^[134]

Ein weiteres Beispiel stellt die Entwicklung eines Ligand-basierten Modells in der Schneider-Gruppe dar, das biologische Zielstrukturen für Naturstoff-abgeleitete Fragmente vorhersagt und hierzu nicht auf ein dreidimensionales Modell der Zielstruktur angewiesen ist; vielmehr beruht es auf dem hypothetischen polypharmakologischen Charakter von Naturstoffen.^[135] Zur Bestätigung ihrer Methode analysierten Schneider et al. den Antitumorwirkstoff Archazolid A und identifizierten acht neue biochemische Zielstrukturen für diese Verbindung, von denen alle mit einer Antitumorwirkung assoziiert sind. Weitere Arbeiten in der Schneider-Gruppe zielen darauf ab, aus Computermodellen zur Vorhersage der Bioaktivität de novo entwickelte Verbindungen umzuwidmen^[136] oder nach Entwicklung einer generativen topographischen Karte (GTM = generative topographic map) den von Naturstoffen und synthetischen Wirkstoffmolekülen bevölkerten chemischen Raum zu visualisieren und darin zu navigieren.^[137]

2015 demonstrierte die Gruppe um Quinn, dass ihre selbsterzeugte Substanzbibliothek mit Naturstoff-abgeleiteten Fragmenten mehr als die Hälfte der Diversität kleiner Pharmakophore und mehr als andere Naturstoffdatensätze abdeckt.^[138] Lanz und Riedl nutzten Naturstoff-abgeleitete Fragmente als Keimzellen für ihre De-novo-Entdeckung von therapeutisch relevanten Zielstrukturen.^[139]

In der Zusammenschau bilden all diese Fallbeispiele eine vielversprechende Basis für die Zukunft dieses Forschungsfeldes, indem sie aufzeigen, wie die Kombination von bioinformatischen und chemoinformatischen Methoden mit der organischen Synthese Wissenschaftler dazu befähigen wird, bis in entlegene Winkel des biologisch relevanten chemischen Raums vorzudringen.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel dieses Aufsatzes lag darin aufzuzeigen, wie eine erwünschte Eigenschaft eines Naturstoffs, beispielsweise seine starke biologische Aktivität, in einer kleineren, verkürzten Verbindung beibehalten werden kann („Reduktion aufs Maximum“) – einem weiterentwickelten Fragment der aus der Natur gewonnenen Ausgangsverbindung. Diese Strategie widmet sich jenen Problemen, die mit der Ver-

wendung von Naturstoffen als Leitstrukturen in der Wirkstoffentwicklung einhergehen. Die chemische Handhabbarkeit und Modifizierbarkeit strukturell einfacherer Analoga ist häufig höher, da weniger Stereozentren vorliegen und die Synthesen kürzer sind. In der Tat ähneln einige resultierende Fragmente hinsichtlich ihrer Größe und Komplexität klassischen Zielstrukturen der medizinischen Chemie. Darüber hinaus ist es trotz der beachtlichen Fortschritte in der Entwicklung von Synthesemethoden während der letzten Jahrzehnte bislang nicht absehbar, dass interessante Naturstoffähnliche Gerüste durch Synthesechemie allein de novo produziert werden können. Als Reaktion hierauf wurde eine Reihe wegweisender Strategien für eine neue Generation Naturstoff-inspirierter Therapieansätze entwickelt, darunter die Verwendung Naturstoff-abgeleiteter Fragmente in Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten, die Anwendung stereochemisch komplexer Module für die Fragment-basierte Arzneistoffentwicklung oder die Umwidmung von Verbindungsgerüsten.

Neben den genannten Entwicklungen sind es Fortschritte in der Strukturbioologie, der Genkartierung, der Proteinkristallographie, der Computerchemie, der Nanotechnologie und dem Genome Mining, die zeigen, wie Naturstofffragmente eingesetzt werden können, um Lösungsansätze für die absehbaren Herausforderungen der innovativen Wirkstoffentwicklung zu finden. In ihrer Kombination geben diese Ansätze einen klaren Hinweis darauf, dass Naturstoffe auch in Zukunft eine wichtige Rolle bei der Arzneistoffentwicklung spielen werden. Innovative Ideen entlang dieser Trajektorien sind der Schlüssel zu einer Zukunft, in der die Diversität von Naturstoffen die Entdeckung von Wirkstoffen beeinflusst und erweitert.

Danksagung

Finanzielle Unterstützung wurde unter anderem von Novartis gewährt (NIBR Postgraduate Fellowship für E.C.). E.C. wird zurzeit durch das Marie Curie International Incoming Fellowship im 7. Forschungsrahmenprogramm der Europäischen Union gefördert. Wir bedanken uns bei Dr. Christof Sparr für hilfreiche Diskussionen und bei Dr. Regina Berg für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die deutsche Übersetzung.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3882–3902
Angew. Chem. **2016**, *128*, 3948–3970

- [1] a) E. S. Istvan, J. Deisenhofer, *Science* **2001**, *292*, 1160–1164; b) K. S. Jain, M. K. Kathiravan, R. S. Somani, C. J. Shishoo, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4674–4699.
- [2] a) J. Szczowski, J. F. Truchon, Y. L. Bennani, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 9292–9308; b) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311–335.
- [3] M. Feher, J. M. Schmidt, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 218–227.
- [4] Weitere Übersichtsartikel: a) A. M. Szpilman, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9592–9628; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9786–9823; b) P. A. Wender, A. C. Donnelly, B. A. Loy, K. E. Near, D. Staveness in *Natural Products in Medicinal*

- Chemistry*, 1. Aufl. (Hrsg.: S. Hanessian), Wiley VCH, Weinheim, **2014**, S. 475–543.
- [5] R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329–8351.
- [6] a) P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40–49; b) J. Y. Wach, K. Gademann, *Synlett* **2012**, 163–170; c) P. A. Wender, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7529–7550; d) P. A. Wender, R. V. Quiroz, M. C. Stevens, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 752–760.
- [7] a) D. A. Erlanson, R. S. McDowell, T. O'Brien, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3463–3482; b) C. W. Murray, D. C. Rees, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 187–192; c) D. E. Scott, A. G. Coyne, S. A. Hudson, C. Abell, *Biochemistry* **2012**, *51*, 4990–5003; d) S. R. Bathula, S. M. Akondi, P. S. Mainkar, S. Chandrasekhar, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6432–6448.
- [8] Ausführliche Übersichtsartikel: a) K. L. Jackson, J. A. Henderson, A. J. Phillips, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3044–3079; b) M. J. Yu, Y. Kishi, B. A. Littlefield in *Anticancer Agents from Natural Products* (Hrsg.: G. M. Cragg, D. G. I. Kingston, D. J. Newman), CRC, Taylor & Francis, Boca Raton, **2012**, S. 317–345.
- [9] a) D. Uemura, K. Takahashi, T. Yamamoto, C. Katayama, J. Tanaka, Y. Okumura, Y. Hirata, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4796–4798; b) Y. Hirata, D. Uemura, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 701–710.
- [10] G. R. Pettit, C. L. Herald, M. R. Boyd, J. E. Leet, C. Dufresne, D. L. Doubek, J. M. Schmidt, R. L. Cerny, J. N. Hooper, K. C. Rutzler, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3339–3340.
- [11] T/C = Größe des behandelten Tumors/Größe des Tumors in der Kontrollgruppe.
- [12] R. L. Bai, K. D. Paull, C. L. Herald, L. Malspeis, G. R. Pettit, E. Hamel, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 15882–15889.
- [13] a) M. H. Munro, J. W. Blunt, E. J. Dumdei, S. J. Hickford, R. E. Lill, S. Li, C. N. Battershill, A. R. Duckworth, *J. Biotechnol.* **1999**, *70*, 15–25; b) J. B. Hart, R. E. Lill, S. J. H. Hickford, J. W. Blunt, M. H. G. Munro in *Drugs from the Sea* (Hrsg.: N. Fusetani), Karger, Basel, **2000**, S. 134–153; c) Lit. [8b].
- [14] a) J. S. Brimacombe, A. M. Mofti, L. C. N. Tucker, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2911–2915; b) M. Y. H. Wong, G. R. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3548–3553; c) J. A. J. M. Vekemans, J. Boerekamp, E. F. Godefroi, G. J. F. Chittenden, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1985**, *104*, 266–272; d) T. D. Aicher, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3463–3466; e) T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, M. C. Matelich, P. M. Scola, D. M. Spero, S. K. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162–3164; f) T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, P. M. Scola, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1549–1552; g) K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, P. M. Scola, S. K. Yoon, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1553–1556.
- [15] a) K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281–5284; b) N. A. Hughes, *Carbohydr. Res.* **1968**, *7*, 474–479; c) B. B. Lohray, T. H. Kalantar, B. M. Kim, C. Y. Park, T. Shibata, J. S. M. Wai, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2041–2044; d) K. Tomooka, T. Okinaga, K. Suzuki, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1563–1566; e) E. W. Colvin, B. J. Hamill, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 151–152; f) E. W. Colvin, B. J. Hamill, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 869–874; g) J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997–4998; h) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [16] a) J. J. W. Duan, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7541–7544; b) D. P. Stamos, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8643–8646; c) S. B. Liu, J. T. Kim, C. G. Dong, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4520–4523; d) D. P. Stamos, S. S. Chen, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7552–7553; e) K. Namba, H. S. Jun, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7770–7771.
- [17] a) Y. Wang, G. J. Habgood, W. J. Christ, Y. Kishi, B. A. Littlefield, M. J. Yu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1029–1032; b) B. M. Seletsky, Y. Wang, L. D. Hawkins, M. H. Palme, G. J. Habgood, L. V. DiPietro, M. J. Towle, K. A. Salvato, B. F. Wels, K. K. Aalfs, Y. Kishi, B. A. Littlefield, M. J. Yu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5547–5550.
- [18] a) M. J. Towle, K. A. Salvato, J. Budrow, B. F. Wels, G. Kuznetsov, K. K. Aalfs, S. Welsh, W. Zheng, B. M. Seletsky, M. H. Palme, G. J. Habgood, L. A. Singer, L. V. Dipietro, Y. Wang, J. J. Chen, D. A. Quincy, A. Davis, K. Yoshimatsu, Y. Kishi, M. J. Yu, B. A. Littlefield, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 1013–1021; b) W. Zheng, B. M. Seletsky, M. H. Palme, P. J. Lydon, L. A. Singer, C. E. Chase, C. A. Lemelin, Y. Shen, H. Davis, L. Tremblay, M. J. Towle, K. A. Salvato, B. F. Wels, K. K. Aalfs, Y. Kishi, B. A. Littlefield, M. J. Yu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5551–5554.
- [19] a) D. S. Kim, C. G. Dong, J. T. Kim, H. B. Guo, J. Huang, P. S. Tiseni, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15636–15641; b) Y. R. Yang, D. S. Kim, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4516–4519; c) M. D. Shan, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 660–663.
- [20] B. C. Austad, F. Benayoud, T. L. Calkins, S. Campagna, C. E. Chase, H. W. Choi, W. Christ, R. Costanzo, J. Cutter, A. Endo, F. G. Fang, Y. B. Hu, B. M. Lewis, M. D. Lewis, S. McKenna, T. A. Noland, J. D. Orr, M. Pesant, M. J. Schnaderbeck, G. D. Wilkie, T. Abe, N. Asai, Y. Asai, A. Kayano, Y. Kimoto, Y. Komatsu, M. Kubota, H. Kuroda, M. Mizuno, T. Nakamura, T. Omae, N. Ozeki, T. Suzuki, T. Takigawa, T. Watanabe, K. Yoshizawa, *Synlett* **2013**, *24*, 327–332.
- [21] M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, *277*, 936–938.
- [22] M. Kurosu, M. H. Lin, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12248–12249.
- [23] W. Zheng, B. M. Seletsky, M. H. Palme, P. J. Lydon, L. A. Singer, C. E. Chase, C. A. Lemelin, Y. Shen, H. Davis, L. Tremblay, M. J. Towle, K. A. Salvato, B. F. Wels, K. K. Aalfs, Y. Kishi, B. A. Littlefield, M. J. Yu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5551–5554.
- [24] Y. Kaburagi, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8967–8971.
- [25] Y. Kaburagi, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 723–726.
- [26] C. G. Dong, J. A. Henderson, Y. Kaburagi, T. Sasaki, D. S. Kim, J. T. Kim, D. Urabe, H. Guo, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15642–15646.
- [27] a) FDA approves new treatment option for late-stage breast cancer, Pressemeldung, U.S. Food and Drug Administration, **2010**; verfügbar unter: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm233863.htm>, zuletzt abgerufen am 12. Oktober **2015**; b) E7389 Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer, U.S. National Institutes of Health, **2006**; verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00388726NLM>, Identifikationsnummer: NCT00388726, zuletzt abgerufen am 27. Januar **2015**.
- [28] Eisai receives European Commission Approval of Indication Expansion for Anticancer Agent Halavez for Advanced Breast Cancer After Only One Prior Chemotherapy, Pressemitteilung, Eisai, **2014**; verfügbar unter: <http://www.eisai.com/news/news201437.html>; zuletzt abgerufen am 12. Oktober **2015**.
- [29] a) K. Nakae, Y. Yoshimoto, T. Sawa, Y. Homma, M. Hamada, T. Takeuchi, M. Imoto, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1130–1136; b) K. Nakae, Y. Yoshimoto, M. Ueda, T. Sawa, Y. Takahashi, H. Naganawa, T. Takeuchi, M. Imoto, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1228–1230; c) Y. Takemoto, K. Nakae, M. Kawatani, Y. Takahashi, H. Naganawa, M. Imoto, *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 1104–1107.

- [30] H. Nakamura, Y. Takahashi, H. Naganawa, K. Nakae, M. Imoto, M. Shiro, K. Matsumura, H. Watanabe, T. Kitahara, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 442–444.
- [31] a) C. Gaul, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9039–9042; b) C. Gaul, J. T. Njardarson, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6042–6043; c) C. Gaul, J. T. Njardarson, D. Shan, D. C. Dorn, K. D. Wu, W. P. Tong, X. Y. Huang, M. A. S. Moore, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11326–11337; d) weitere Synthesearbeiten zu Migrastatin: e) S. Reymond, J. Cossy, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4800–4804; f) S. Reymond, J. Cossy, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5918–5929; g) G. Anquetin, G. Horgan, S. Rawe, D. Murray, A. Madden, P. MacMathuna, P. Doran, P. V. Murphy, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1953–1958; h) J. S. Yadav, P. N. Lakshmi, *Synlett* **2010**, 1033–1036; i) L. C. Dias, F. G. Finelli, L. S. Conejero, R. Krogh, A. D. Andricopulo, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6748–6759; j) N. R. Gade, J. Iqbal, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4225–4227; k) N. R. Gade, J. Iqbal, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6558–6564.
- [32] a) J. T. Njardarson, C. Gaul, D. Shan, X. Y. Huang, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1038–1040; b) T. Oskarsson, P. Nagorny, I. J. Krauss, L. Perez, M. Mandal, G. L. Yang, O. Ouerfelli, D. H. Xiao, M. A. S. Moore, J. Massague, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3224–3228.
- [33] N. Lecomte, J. T. Njardarson, P. Nagorny, G. L. Yang, R. Downey, O. Ouerfelli, M. A. S. Moore, S. J. Danishefsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 15074–15078.
- [34] a) D. D. Shan, L. Chen, J. T. Njardarson, C. Gaul, X. J. Ma, S. J. Danishefsky, X. Y. Huang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 3772–3776; b) weitere Studien zeigten mithilfe von FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching), dass das Migrastatin-Makroketon-Analogon auch den immobilisierten Anteil an E-Cadherin in vivo signifikant erhöht: D. Lo Re, Y. Zhou, M. Nobis, K. I. Anderson, P. V. Murphy, *ChemBioChem* **2014**, *15*, 1459–1464.
- [35] L. Chen, S. Yang, J. Jakoncic, J. J. Zhang, X. Y. Huang, *Nature* **2010**, *464*, 1062–1066.
- [36] P. Nagorny, I. Krauss, J. T. Njardarson, L. Perez, C. Gaul, G. L. Yang, O. Ouerfelli, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3873–3875.
- [37] K. Majchrzak, D. Lo Re, M. Gajewska, M. Bulkowska, A. Homa, K. Pawłowski, T. Motyl, P. V. Murphy, M. Krol, *PLoS One* **2013**, *8*, e76789.
- [38] Y. Hayakawa, K. Sohda, K. Shinya, T. Hidaka, H. Seto, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 954–961.
- [39] S. Bonazzi, S. Guttinger, I. Zemp, U. Kutay, K. Gademann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8707–8710; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8862–8865.
- [40] a) N. Kudo, B. Wolff, T. Sekimoto, E. P. Schreiner, Y. Yoneda, M. Yanagida, S. Horinouchi, M. Yoshida, *Exp. Cell Res.* **1998**, *242*, 540–547; b) N. Kudo, N. Matsumori, H. Taoka, D. Fujiwara, E. P. Schreiner, B. Wolff, M. Yoshida, S. Horinouchi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 9112–9117; c) X. H. Dong, A. Biswas, Y. M. Chook, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2009**, *16*, 558–560; d) X. H. Dong, A. Biswas, K. E. Süel, L. K. Jackson, R. Martinez, H. M. Gu, Y. M. Chook, *Nature* **2009**, *458*, 1136–1141; e) T. Monecke, T. Guttler, P. Neumann, A. Dickmanns, D. Gorlich, R. Ficner, *Science* **2009**, *324*, 1087–1091.
- [41] Q. X. Sun, Y. P. Carrasco, Y. C. Hu, X. F. Guo, H. Mirzaei, J. MacMillan, Y. M. Chook, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, *110*, 1303–1308.
- [42] E. S. Newlands, G. J. S. Rustin, M. H. Brampton, *Br. J. Cancer* **1996**, *74*, 648–649.
- [43] S. Bonazzi, O. Eidam, S. Guttinger, J. Y. Wach, I. Zemp, U. Kutay, K. Gademann, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1432–1442.
- [44] M. J. Plater, S. Aiken, G. Bourhill, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2415–2422.
- [45] K. Komatsu, K. Tanino, M. Miyashita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4341–4345; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4441–4445.
- [46] T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093–2126.
- [47] a) J. A. Marshall, M. P. Bourbeau, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2751–2754; b) J. A. Marshall, A. M. Mikowski, M. P. Bourbeau, G. M. Schaaf, F. Valeriote, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 320–323.
- [48] Adaptiert aus Lit. [43] mit Genehmigung.
- [49] C. Kalyanaraman, K. Bernacki, M. P. Jacobson, *Biochemistry* **2005**, *44*, 2059–2071.
- [50] K. Gademann, *Curr. Drug Targets* **2011**, *12*, 1574–1580.
- [51] M. Ichimura, T. Ogawa, K. Takahashi, E. Kobayashi, I. Kawamoto, T. Yasuzawa, I. Takahashi, H. Nakano, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1037–1038.
- [52] a) D. L. Boger, D. S. Johnson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 3642–3649; b) K. S. MacMillan, D. L. Boger, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5771–5780.
- [53] D. L. Boger, T. Ishizaki, H. Zarrinmayeh, S. A. Munk, P. A. Kitos, O. Suntornwat, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8961–8971.
- [54] a) D. L. Boger, K. Machiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10056–10058; b) D. L. Boger, K. Machiya, D. L. Hertzog, P. A. Kitos, D. Holmes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9025–9036.
- [55] D. L. Boger, R. S. Coleman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4796–4807.
- [56] E. C. Taylor, D. J. Dumas, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1394–1402.
- [57] M. S. Tichenor, K. S. MacMillan, J. S. Stover, S. E. Wolkenberg, M. G. Pavani, L. Zanella, A. N. Zaid, G. Spalluto, T. J. Rayl, I. Hwang, P. G. Baraldi, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14092–14099.
- [58] K. S. MacMillan, J. P. Lajiness, C. L. Cara, R. Romagnoli, W. M. Robertson, I. Hwang, P. G. Baraldi, D. L. Boger, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6962–6965.
- [59] a) M. Konishi, H. Ohkuma, K. Matsumoto, T. Tsuno, H. Kamei, T. Miyaki, T. Oki, H. Kawaguchi, G. D. Vanduyne, J. Clardy, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1449–1452; b) M. Konishi, H. Ohkuma, T. Tsuno, T. Oki, G. D. Vanduyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3715–3716.
- [60] a) Y. Sugiura, T. Shiraki, M. Konishi, T. Oki, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 3831–3835; b) P. A. Wender, R. C. Kelly, S. Beckham, B. L. Miller, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 8835–8839; c) M. F. Semmelhack, J. Gallagher, D. Cohen, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1521–1522.
- [61] a) J. A. Porco, F. J. Schoenen, T. J. Stout, J. Clardy, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7410–7411; b) K. C. Nicolaou, C. K. Hwang, A. L. Smith, S. V. Wendeborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7416–7418; c) T. Nishikawa, M. Isobe, T. Goto, *Synlett* **1991**, 393–395; d) J. Taunton, J. L. Wood, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10378–10379; e) T. Y. Yoon, M. D. Shair, S. J. Danishefsky, G. K. Shulte, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3752–3754; f) M. D. Shair, T. Y. Yoon, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1721–1723; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1883–1885; g) M. D. Shair, T. Y. Yoon, K. K. Mosny, T. C. Chou, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509–9525.
- [62] a) A. G. Myers, M. E. Fraley, N. J. Tom, S. B. Cohen, D. J. Madar, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 33–43; b) A. G. Myers, M. E. Fraley, N. J. Tom, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11556–11557.
- [63] a) P. A. Wender, C. K. Zercher, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2311–2313; b) P. A. Wender, C. K. Zercher, S. Beckham, E. M. Haubold, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5867–5869; c) P. A. Wender, S. Beckham, J. G. Oleary, *Synthesis* **1994**, 1278–1282; d) P. A. Wender, S. Beckham, D. L. Mohler, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 209–212.
- [64] a) K. C. Nicolaou, W. M. Dai, S. C. Tsay, V. A. Estevez, W. Wrasidlo, *Science* **1992**, *256*, 1172–1178; b) K. C. Nicolaou, A. L. Smith, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 497–503; c) K. C. Ni-

- colaou, W. M. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8908–8921; d) K. C. Nicolaou, A. L. Smith, E. W. Yue, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 5881–5888; e) K. C. Nicolaou, W. M. Dai, Y. P. Hong, S. C. Tsay, K. K. Baldrige, J. S. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7944–7953.
- [65] a) R. Unno, H. Michishita, H. Inagaki, Y. Suzuki, Y. Baba, T. Jomori, T. Nishikawa, M. Isobe, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 883–901; b) R. Unno, H. Michishita, H. Inagaki, Y. Suzuki, Y. Baba, T. Jomori, M. Moku, T. Nishikawa, M. Isobe, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 903–919; c) R. Unno, H. Michishita, H. Inagaki, Y. Suzuki, Y. Baba, T. Jomori, T. Nishikawa, M. Isobe, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 987–999.
- [66] a) A. G. Myers, S. B. Cohen, N. J. Tom, D. J. Madar, M. E. Fraley, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7574–7575; b) A. G. Myers, N. J. Tom, M. E. Fraley, S. B. Cohen, D. J. Madar, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6072–6094.
- [67] a) M. D. Shair, T. Yoon, T. C. Chou, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2477–2479; *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2578–2580; b) S. J. Danishefsky, M. D. Shair, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 16–44.
- [68] F. Bosse, A. R. Tunoori, M. E. Maier, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9159–9168.
- [69] a) P. Magnus, S. A. Eisenbeis, W. C. Rose, N. Zein, W. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12627–12628; b) P. Magnus, S. A. Eisenbeis, R. A. Fairhurst, T. Iliadis, N. A. Magnus, D. Parry, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5591–5605.
- [70] a) M. E. Maier, F. Bosse, A. J. Niestroj, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1–13; b) S. C. Sinha, L. S. Li, G. P. Miller, S. Dutta, C. Rader, R. A. Lerner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 3095–3099; c) R. Riva, L. Banfi, A. Bassi, V. Gandolfo, G. Guanti, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2768–2787.
- [71] K. C. Nicolaou, P. Maligres, T. Suzuki, S. V. Wendeborn, W. M. Dai, R. K. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8890–8907.
- [72] a) G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, E. Arnold, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846–6848; b) ausführlicher Übersichtsartikel zu den Bryostatinstudien in der Wender-Gruppe: P. A. Wender, A. C. Donnelly, B. A. Loy, K. E. Near, D. Staveness in *Natural Products in Medicinal Chemistry*, 1. Aufl. (Hrsg.: S. Hanessian), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**, S. 475–543.
- [73] a) M. Hildebrand, L. E. Waggoner, H. B. Liu, S. Sudek, S. Allen, C. Anderson, D. H. Sherman, M. Haygood, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1543–1552; b) S. Sudek, N. B. Lopanik, L. E. Waggoner, M. Hildebrand, C. Anderson, H. B. Liu, A. Patel, D. H. Sherman, M. G. Haygood, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 67–74.
- [74] Z. Szallasi, C. B. Smith, G. R. Pettit, P. M. Blumberg, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 2118–2124.
- [75] a) A. W. Elgie, J. M. Sargent, P. Alton, G. J. Peters, P. Noordhuis, C. J. Williamson, C. G. Taylor, *Leuk. Res.* **1998**, *22*, 373–378; b) N. R. Wall, R. M. Mohammad, A. M. Al-Katib, *Leuk. Res.* **1999**, *23*, 881–888; c) H. S. Oz, W. T. Hughes, J. E. Rehg, E. K. Thomas, *Microb. Pathog.* **2000**, *29*, 187–190.
- [76] a) J. Kortmansky, G. K. Schwartz, *Cancer Invest.* **2003**, *21*, 924–936; b) S. P. Shaha, J. Tomic, Y. Shi, T. Pham, P. Mero, D. White, L. He, J. L. Baryza, P. A. Wender, J. W. Booth, D. E. Spaner, *Clin. Exp. Immunol.* **2009**, *158*, 186–198; c) aktuelle klinische Informationen sind zu finden unter: <http://clinicaltrials.gov>; zuletzt abgerufen: Mai **2015**.
- [77] a) R. Etcheberrigaray, M. Tan, I. Dewachter, C. Kuiperi, I. Van der Auwera, S. Wera, L. X. Qiao, B. Bank, T. J. Nelson, A. P. Kozikowski, F. Van Leuven, D. L. Alkon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11141–11146; b) J. Hongpaisan, D. L. Alkon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 19571–19576.
- [78] a) W. M. O. Boto, L. Brown, J. Chrest, W. H. Adler, *Cell Regul.* **1991**, *2*, 95–103; b) B. A. DeChristopher, B. A. Loy, M. D. Marsden, A. J. Schrier, J. A. Zack, P. A. Wender, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 705–710.
- [79] M. Kageyama, T. Tamura, M. H. Nantz, J. C. Roberts, P. Somfai, D. C. Whritenour, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407–7408.
- [80] a) D. A. Evans, E. M. Carreira, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4703–4706; b) D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, J. A. Prunet, A. B. Charette, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2354–2359; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2526–2530; c) D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540–7552.
- [81] K. Ohmori, Y. Ogawa, T. Obitsu, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2290–2294; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2376–2379.
- [82] B. M. Trost, G. B. Dong, *Nature* **2008**, *456*, 485–488.
- [83] G. E. Keck, Y. B. Poudel, T. J. Cummins, A. Rudra, J. A. Covell, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 744–747.
- [84] P. A. Wender, A. J. Schrier, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9228–9231.
- [85] Y. Lu, S. K. Woo, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13876–13879.
- [86] a) P. A. Wender, K. F. Koehler, N. A. Sharkey, M. L. Dellaquila, P. M. Blumberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 4214–4218; b) P. A. Wender, C. M. Cribbs, K. F. Koehler, N. A. Sharkey, C. L. Herald, Y. Kamano, G. R. Pettit, P. M. Blumberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 7197–7201; c) P. A. Wender, J. DeBrabander, P. G. Harran, J. M. Jimenez, M. F. T. Koehler, B. Lippa, C. M. Park, C. Siedenbiedel, G. R. Pettit, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 6624–6629; d) K. Kimura, M. Y. Mizutani, N. Tomioka, Y. Endo, K. Shudo, A. Itai, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1134–1137.
- [87] a) P. A. Wender, B. Lippa, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1007–1011; b) P. A. Wender, M. O. Clarke, J. C. Horan, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1995–1998; c) P. A. Wender, J. C. Horan, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4581–4584; d) P. A. Wender, J. Reuber, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9998–10005; e) P. A. Wender, J. L. Baryza, S. E. Brenner, B. A. DeChristopher, B. A. Loy, A. J. Schrier, V. A. Verma, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 6721–6726.
- [88] P. A. Wender, J. C. Horan, V. A. Verma, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5299–5302.
- [89] a) P. A. Wender, K. W. Hinkle, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6725–6729; b) P. A. Wender, J. L. Baryza, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1177–1180.
- [90] P. A. Wender, V. A. Verma, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3331–3334.
- [91] B. M. Trost, H. B. Yang, O. R. Thiel, A. J. Frontier, C. S. Brindle, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2206–2207.
- [92] a) K. J. Hale, M. Frigerio, S. Manaviazar, M. G. Hummersone, I. J. Fillingham, I. G. Barsukov, C. F. Damblon, A. Gescher, G. C. K. Roberts, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 499–502; b) G. E. Keck, Y. B. Poudel, D. S. Welch, M. B. Kraft, A. P. Truong, J. C. Stephens, N. Kedei, N. E. Lewin, P. M. Blumberg, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 593–596.
- [93] a) P. A. Wender, J. De Brabander, P. G. Harran, J. M. Jimenez, M. F. T. Koehler, B. Lippa, C. M. Park, M. Shiozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4534–4535; b) P. A. Wender, J. L. Baryza, C. E. Bennett, C. Bi, S. E. Brenner, M. O. Clarke, J. C. Horan, C. Kan, E. Lacote, B. Lippa, P. G. Nell, T. M. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13648–13649; c) P. A. Wender, A. V. W. Mayweg, C. L. VanDeusen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 277–279; d) B. A. DeChristopher, A. C. Fan, D. W. Felsher, P. A. Wender, *Oncotarget* **2012**, *3*, 58–66.
- [94] Übersichtsartikel zur Prins-Makrocyclisierung in der Synthese von Naturstoffen auf Polyketidbasis: E. A. Crane, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8316–8326; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8494–8505.

- [95] a) P. A. Wender, B. A. DeChristopher, A. J. Schrier, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6658–6659; b) G. E. Keck, M. B. Kraft, A. P. Truong, W. Li, C. C. Sanchez, N. Kedei, N. E. Lewin, P. M. Blumberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6660–6661.
- [96] a) G. E. Keck, Y. B. Poudel, A. Rudra, J. C. Stephens, N. Kedei, N. E. Lewin, M. L. Peach, P. M. Blumberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4580–4584; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4684–4688; b) M. B. Kraft, Y. B. Poudel, N. Kedei, N. E. Lewin, M. L. Peach, P. M. Blumberg, G. E. Keck, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13202–13208.
- [97] a) P. A. Wender, Y. Nakagawa, K. E. Near, D. Staveness, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5136–5139; b) P. A. Wender, D. Staveness, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5140–5143.
- [98] M. Igarashi, N. Nakagawa, N. Doi, S. Hattori, H. Naganawa, M. Hamada, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 580–583.
- [99] K. Kimura, N. Miyata, G. Kawanishi, Y. Kamio, K. Izaki, K. Isono, *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 1811–1815.
- [100] C. Dini, *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1221–1236.
- [101] K. Kimura, T. D. H. Bugg, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 252–273.
- [102] Y. Takahashi, M. Igarashi, T. Miyake, H. Soutome, K. Ishikawa, Y. Komatsuki, Y. Koyama, N. Nakagawa, S. Hattori, K. Inoue, N. Doi, Y. Akamatsu, *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 171–178.
- [103] M. Igarashi, Y. Takahashi, T. Shitara, H. Nakamura, H. Naganawa, T. Miyake, Y. Akamatsu, *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 327–337.
- [104] H. Nakamura, C. Tsukano, M. Yasui, S. Yokouchi, M. Igarashi, Y. Takemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3136–3139; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 3179–3182.
- [105] a) P. Gopinath, T. Watanabe, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9260–9267; b) weitere 2014 publizierte Synthese von (+)-Caprazol: P. Gopinath, L. Wang, H. Abe, G. Ravi, T. Masuda, T. Watanabe, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3364–3367.
- [106] a) S. Hirano, S. Ichikawa, A. Matsuda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1854–1856; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1888–1890; b) S. Hirano, S. Ichikawa, A. Matsuda, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 569–577; c) M. Yamaguchi, A. Matsuda, S. Ichikawa, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1187–1197.
- [107] K. Ii, S. Ichikawa, B. Al-Dabbagh, A. Bouhss, A. Matsuda, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3793–3813.
- [108] S. Ichikawa, M. Yamaguchi, L. S. Hsuan, A. Matsuda, *ACS Infect. Dis.* **2015**, *1*, 151–156.
- [109] a) J. Rudolph, P. C. Sennhenn, C. P. Vlaar, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2810–2813; *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2991–2995; b) B. Tao, G. Schlingloff, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2507–2510; c) A. J. Morgan, C. E. Masse, J. S. Panek, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1949–1952.
- [110] K. Schmidt, W. Gunther, S. Stoyanova, B. Schubert, Z. Z. Li, M. Hamburger, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 197–199.
- [111] K. Schmidt, U. Riese, Z. Z. Li, M. Hamburger, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 378–383.
- [112] Y. X. Cheng, B. Schneider, U. Riese, B. Schubert, Z. Z. Li, M. Hamburger, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1854–1858.
- [113] a) M. Isaka, P. Chinthanom, S. Supothina, P. Tobwor, N. L. Hywel-Jones, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 2057–2060; b) H. J. Jessen, D. Barbaras, M. Hamburger, K. Gademann, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3446–3449; c) P. Burch, A. Chicca, J. Gertsch, K. Gademann, *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 172–177.
- [114] a) H. J. Jessen, A. Schumacher, T. Shaw, A. Pfaltz, K. Gademann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4222–4226; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4308–4312; b) ähnlicher Ansatz für die Synthese von (+)-Torrubiellon C: H. J. Jessen, A. Schumacher, F. Schmid, A. Pfaltz, K. Gademann, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4368–4370.
- [115] F. Schmid, H. J. Jessen, P. Burch, K. Gademann, *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 135–139.
- [116] U. Riese, E. Ziegler, M. Hamburger, *FEBS Lett.* **2004**, *577*, 455–459.
- [117] P. Schröder, T. Förster, S. Kleine, C. Becker, A. Richters, S. Ziegler, D. Rauh, K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12398–12403; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12575–12580.
- [118] a) A. G. Myers, S. B. Herzon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12080–12081; b) S. B. Herzon, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5342–5344; c) J. E. Wulff, S. B. Herzon, R. Siegrist, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4898–4899; d) J. E. Wulff, R. Siegrist, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14444–14451.
- [119] a) B. M. Crowley, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2885–2892; b) ausführlicher Übersichtsartikel zu diesem Thema siehe Lit. [4a].
- [120] a) U. N. Sundram, J. H. Griffin, T. I. Nicas, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13107–13108; b) A. Malabarba, T. I. Nicas, R. C. Thompson, *Med. Res. Rev.* **1997**, *17*, 69–137; c) J. P. Mackay, U. Gerhard, D. A. Beauregard, R. A. Maplestone, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4573–4580; d) J. P. Mackay, U. Gerhard, D. A. Beauregard, M. S. Westwell, M. S. Searle, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4581–4590.
- [121] a) W. Bauer, U. Briner, W. Doeppner, R. Haller, R. Huguenin, P. Marbach, T. J. Petcher, J. Pless, *Life Sci.* **1982**, *31*, 1133–1140; b) P. E. Battershill, S. P. Clissold, *Drugs* **1989**, *38*, 658–702.
- [122] a) L. Quadri, G. Bianchi, A. Cerri, G. Fedrizzi, P. Ferrari, M. Gobbini, P. Melloni, S. Sputore, M. Torri, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1561–1564; b) J. A. Staessen, T. Kuznetsova, R. Acceto, A. Bacchieri, E. Brand, M. Burnier, H. Celis, L. Citterio, P. W. de Leeuw, J. Filipovsky, A. Fournier, K. Kawecka-Jaszcz, P. Manunta, Y. Nikitin, E. T. O'Brien, J. Redon, L. Thijss, P. Ferrari, G. Valentini, G. Bianchi, *Pharmacogenomics* **2005**, *6*, 755–775; c) W. Schoner, G. Scheiner-Bobis, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **2007**, *293*, C509–C536; d) P. Ferrari, M. Ferrandi, G. Valentini, P. Manunta, G. Bianchi, *Med. Hypotheses* **2007**, *68*, 1307–1314; e) P. Ferrari, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* **2010**, *1802*, 1254–1258; f) *First Patient Enrolled in Phase IIb Clinical Trial of Rostafuroxin in Italy*, Pressemitteilung, Lee's Pharm., **2013**; verfügbar unter: http://www.leespharm.com/file/news/FOR%20IMMEDIATE%20RELEASE_Rostafuroxin%20first%20patient.pdf, zuletzt abgerufen am 12. Oktober **2015**.
- [123] a) S. Zürcher, D. Wäckerlin, Y. Bethuel, B. Malisova, M. Textor, S. Tosatti, K. Gademann, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1064–1065; b) J. Y. Wach, S. Bonazzi, K. Gademann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 7123–7126; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7232–7235; c) behandelt in: P. A. Wender, A. C. Donnelly, B. A. Loy, K. E. Near, D. Staveness in *Natural Products in Medicinal Chemistry*, 1. Aufl. (Hrsg.: S. Hanessian), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**, S. 475–543; J. Y. Wach, K. Gademann, *Synlett* **2012**, 163–170.
- [124] a) K. C. Nicolaou, J. Tiebes, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, K. Koide, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9371–9372; b) R. E. Gawley, K. S. Rein, G. Jeglitsch, D. J. Adams, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, K. C. Nicolaou, D. G. Baden, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 533–541.
- [125] a) T. F. Molinski, D. J. Faulkner, C. H. He, G. D. Vanduyne, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4564–4567; b) M. J. Schnermann, C. M. Beaudry, A. V. Egorova, R. S. Polishchuk, C. Sutterlin, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 6158–6163.
- [126] G. H. Posner, P. M. O'Neill, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 397–404.
- [127] E. J. Helfrich, S. Reiter, J. Piel, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2014**, *29*, 107–115.
- [128] J. Piel, D. Hui, G. Wen, D. Butzke, M. Platzer, N. Fusetani, S. Matsunaga, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 16222–16227.

- [129] a) M. S. Butler, A. A. B. Robertson, M. A. Cooper, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1612–1661; Übersichtsartikel zu Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten mit Naturstoff-abgeleiteten Wirkstoffen; b) D. J. Newman, G. M. Cragg, *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 255–278; c) R. V. J. Chari, M. L. Miller, W. C. Widdison, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3796–3827; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3872–3904; d) H. P. Gerber, F. E. Koehn, R. T. Abraham, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 625–639; e) J. A. Flygare, T. H. Pillow, P. Aristoff, *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, *81*, 113–121; f) A. Mullard, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2013**, *12*, 329–332; g) E. L. Sievers, P. D. Senter, *Annu. Rev. Med.* **2013**, *64*, 15–29.
- [130] G. T. Carter, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1783–1789.
- [131] P. R. Hamann, L. M. Hinman, I. Hollander, C. F. Beyer, D. Lindh, R. Holcomb, W. Hallett, H. R. Tsou, J. Upeslasis, D. Shochat, A. Mountain, D. A. Flowers, I. Bernstein, *Bioconjugate Chem.* **2002**, *13*, 47–58.
- [132] B. K. Shoichet, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 9–10.
- [133] B. Over, S. Wetzel, C. Grutter, Y. Nakai, S. Renner, D. Rauh, H. Waldmann, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 21–28.
- [134] a) S. Wetzel, R. S. Bon, K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10800–10826; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10990–11018; b) H. van Hattum, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11853–11859.
- [135] D. Reker, A. M. Perna, T. Rodrigues, P. Schneider, M. Reutlinger, B. Monch, A. Koeberle, C. Lamers, M. Gabler, H. Steinmetz, R. Muller, M. Schubert-Zsilavecz, O. Werz, G. Schneider, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 1072–1078.
- [136] T. Rodrigues, Y. C. Lin, M. Hartenfeller, S. Renner, Y. F. Lima, G. Schneider, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7478–7481.
- [137] T. Miyao, D. Reker, P. Schneider, K. Funatsu, G. Schneider, *Planta Med.* **2015**, *81*, 429–435.
- [138] M. Pascolutti, M. Campitelli, B. Nguyen, N. Pham, A. D. Gorse, R. J. Quinn, *PLoS One* **2015**, *10*, e0120942.
- [139] J. Lanz, R. Riedl, *ChemMedChem* **2015**, *10*, 451–454.

Eingegangen am 26. Juni 2015

Online veröffentlicht am 2. Februar 2016