

## 2 Aufgabenstellung

Im vorangegangenen Kapitel wurde gezeigt, daß die natürlichen Endiine effektive DNA-bindende und DNA-spaltende Moleküle darstellen, wobei die Schädigung der DNA nach Radikalbildung und H-Abstraktion nicht spontan erfolgt, sondern zunächst durch vorausgegangene Reaktionen ausgelöst werden muß. Die Endiine sind somit aussichtsreiche Kandidaten für die Krebsbekämpfung, wenn es gelingt, sie als Prodrugs zunächst gezielt zur Tumorzelle zu transportieren. Mit Calicheamicin-Antikörper-Konjugaten sind bereits vielversprechende Versuche durchgeführt worden<sup>30</sup>. Trotzdem zeigen die natürlichen Endiine unerwünschte toxische Nebenwirkungen. Die Triggermechanismen werden in biologischen Systemen offenbar zu schnell und unselektiv ausgelöst, so daß sich die Notwendigkeit der Modifikation oder Konzeption neuer Triggermechanismen ergibt.

Prinzipiell lassen sich die Eigenschaften der natürlichen Endiine durch Variation der drei Funktionszentren - des Transportsystems, der Auslösevorrichtung und des "Sprengkopfs" - beeinflussen. Die weite Verbreitung des Endiin-Teils in den Naturstoffen läßt vermuten, daß der Endiin-Ring die wirkungsvollste Vorstufe für die DNA-schädigenden Radikale darstellt und nahezu perfekt funktioniert. Es ergibt sich somit die Möglichkeit, die Reaktivität durch Modifikation des Triggermechanismus oder durch Variation des Transport- bzw. Bindungssystems zu regulieren.

Voraussetzung für das erfolgreiche Design neuartiger Endiine ist eine genaue Kenntnis der Faktoren, die die Stabilität der Endiine beeinflussen. Neben elektronischen Einflüssen<sup>31</sup> wurde vor allem ein Zusammenhang zwischen sterischen Spannungseffekten und der Reaktivität von monocyclischen und bicyclischen Endiinen gefunden (s. 3.1 **Zur Reaktivität von Dynemicin-Analoga**).

### 2.1 Synthese von Chinon-Endiinen als einfache Dynemicin-Analoga

Während die Calicheamicine und Esperamicine effektive DNA-bindende und DNA-spaltende Moleküle darstellen, führt die Reduzierung der Endiine auf ein Bicyclo[7.3.1]endiin mit gleichen Triggermechanismen zu Verbindungen, die sich analog den Naturstoffen aktivieren lassen und cycloaromatisieren, aber nur noch eine geringe Bindungsaffinität zur DNA zeigen<sup>32</sup>. Diese Experimente unterstreichen die Bedeutung der Oligosaccharid-Fragmente in den Naturstoffen als Erkennungs- und Bindungssystem, das die Endiine zum Zielmolekül - die DNA - leitet. Ein Vorteil des Dynemicins als "Anthracyclin-Endiin-Hybrid" liegt darin, daß dieses verhältnismäßig kleine Molekül auch

ohne komplizierte Oligosaccharid-Fragmente effektiv an die DNA bindet. Der Anthrachinonring ist sowohl für die Bindung des Dynemicins an die DNA durch Interkalation als auch für die Aktivierung des Prodrugs verantwortlich. Die Modifikation des Aromaten sollte also einen großen Einfluß auf die Reaktivität und Toxizität des Dynemicins haben. Wie bei den Anthracyclin-Antibiotika<sup>33</sup> sollte es möglich sein, durch Strukturvariationen im Chinon-Teil die Leichtigkeit der Elektronenübertragung und damit die Reaktivität des Endiins beeinflussen zu können<sup>34</sup>. Die komplexe molekulare Struktur des Dynemicins machen solche Modifikationen jedoch sehr schwierig. Ziel der Arbeit war es, einen effektiven Syntheseweg zu strukturell einfacheren Dynemicin-Analoga zu entwickeln. Die Analoga sollten auf die fundamentalen Struktureinheiten des Dynemicins - Chinon-System, Epoxid, Endiin - reduziert sein, wie es in Abb. 6 dargestellt ist.

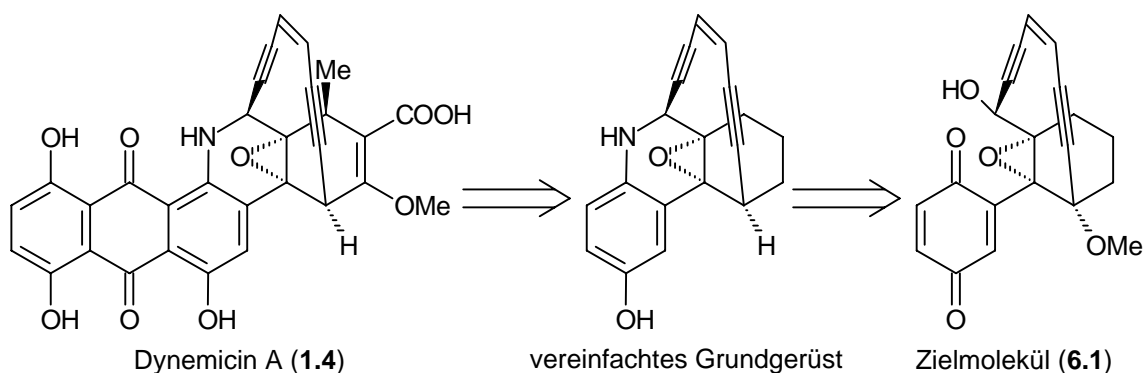


Abb. 6 Ableitung des Zielmoleküls vom natürlichen Vorbild Dynemicin A (1.4).

Als wesentlicher Unterschied zu anderen Dynemicin-Analoga ist hier der Stickstoff-Heterocyclus nicht vorhanden, was zur Beantwortung der Frage nach der Funktion des Heterocyclus im Naturstoff beitragen kann.

Analog zum Dynemicin sollte das Zielmolekül nach Reduktion des Aromaten zum Hydrochinon 7.1 unter Elektronenverschiebung das Epoxid öffnen und nach nucleophilem Angriff in das labile Intermediat 7.3 übergehen, das dann aufgrund der verringerten Aktivierungsenergie der Bergman-Cyclisierung benzoide Diradikale bildet (s. Abb. 7).

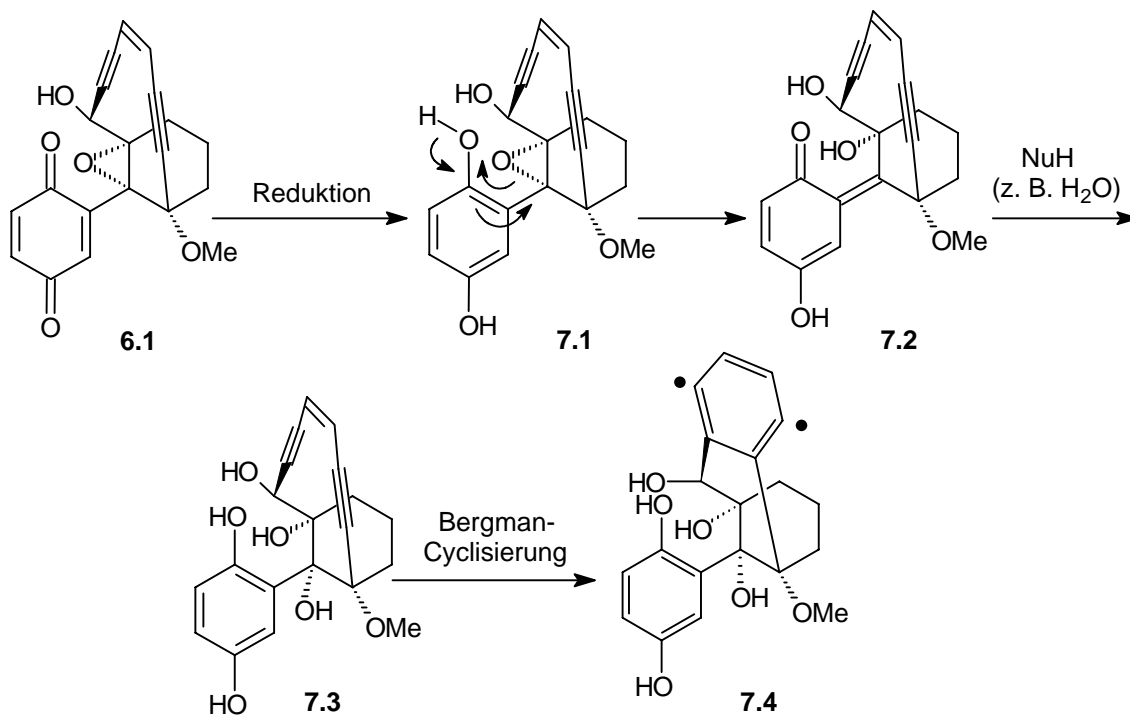
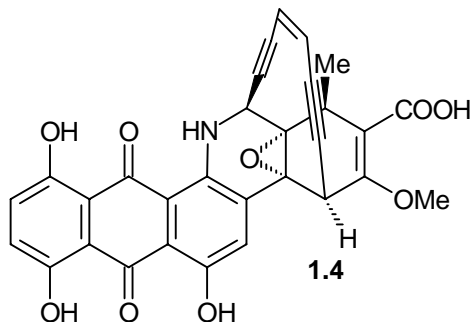


Abb. 7 Reduktive Aktivierung des Zielmoleküls.

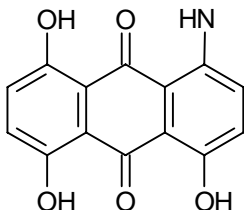
Die Synthesestrategie sollte so angelegt sein, daß verschiedene Aromaten möglichst zu einem späten Zeitpunkt der Synthese eingeführt werden, so daß sich leicht Derivate mit unterschiedlichen Aromaten darstellen lassen. Mit Hilfe dieser Dynemicin-Analoga würden systematische Untersuchungen über die Beziehung zwischen Struktur des aromatischen Substituenten und der Reaktivität des Endiins ermöglicht.

## 2.2 Diels-Alder-Reaktion zur Synthese höher funktionalisierter Arylcyclohexene

Das Dynemicin A läßt sich wie in Abb. 8 gezeigt in verschiedene funktionelle Untereinheiten zerlegen. Während die Funktionen des Anthrachinons, des Epoxids und des Endiinbügels relativ gut verstanden werden, ist über die Bedeutung der Substituenten im Cyclohexyl-Teil des Dynemicins (Ring E) relativ wenig bekannt. Nach ersten Untersuchungen von MYERS et al. bewirkt die Carboxylgruppe eine verminderte Bindungsaffinität an die DNA<sup>35</sup>. Interessanterweise sind dieser Studie zufolge Dynemicin-Analoga, die besser an die DNA binden, weniger wirksam. Diese Ergebnisse werden dahingehend interpretiert, daß interkalierte Chinone gegenüber Reduktion zum biologisch aktiven Intermediat geschützt sind.



1. Bindet an DNA
2. Trigger



Vorläufer für Diradikal  
mit Blockierfunktion



Beeinflusst Bindungs-  
affinität an DNA?

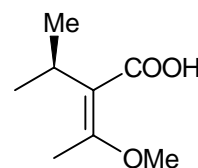


Abb. 8 Funktionelle Untereinheiten des Dynemicin A (**1.4**).

Um den Einfluß genauer untersuchen zu können, ist eine effektive Synthese zu modifizierten Cyclohexylsystemen von großer Bedeutung. Über Diels-Alder-Reaktionen, mit denen die Kontrolle der Stereochemie der Methylgruppe und des Endiinbügels möglich sein sollte, sollen höher funktionalisierte Cyclohexylderivate dargestellt werden. Diese können dann für die Synthese von Dynemicin-Analoga verwendet werden.

Dynemicin-Analoga

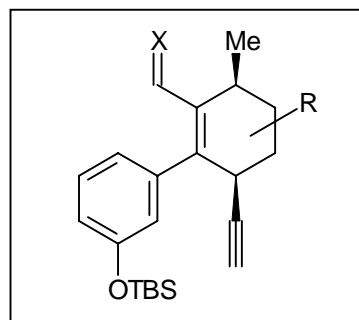
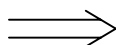


Abb. 9 Höher funktionalisierte Arylcyclohexyle als Schlüsselverbindungen zu Dynemicin-Analoga.