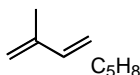


2. Isoprenoide

Größte Gruppe der Sekundärmetabolite

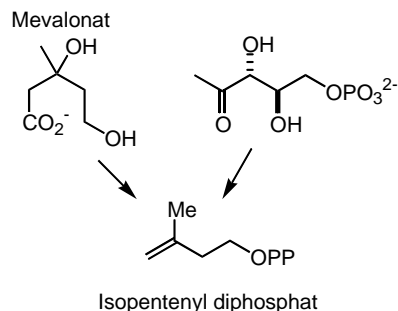
- enorme strukturelle Vielfalt
- Pyrolyse von Terpenen: ergibt Isopren
 - Ruzicka 1922
- dennoch sind Isoprenoide ziemlich stabil
- relativ wichtig in der Riechstoffindustrie
- bekannt sind ca. 22000 Terpene
- Terpinolöl: aus dem Holz von Kiefern



Jahresproduktion der Pflanzen: ca. 500 Mill. Tonnen

Einteilung / Isoprenregel

- vielfaches an C5 (n × Isopren)
- Monoterpene C10
- Sesquiterpene C15
- Diterpene C20
- Triterpene C30 (Steroide; eigentlich C27)
- Tetraterpene C40 (Carotinoide; rel. selten)
- Polyterpene Kautschuk



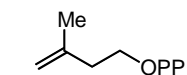
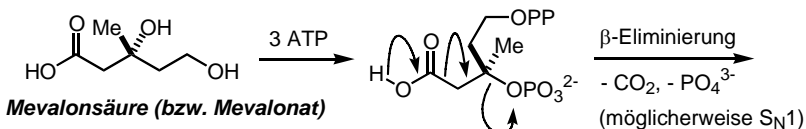
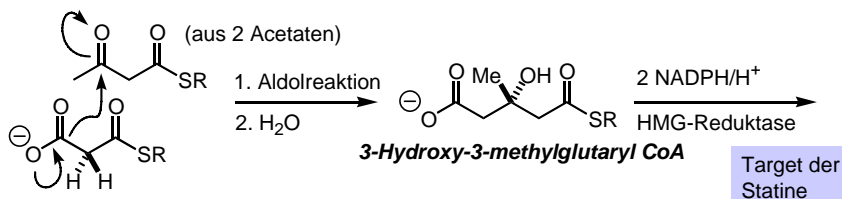
Grundbausteine

- Mevalonat (in Tieren und höheren Pflanzen; Sesquiterpene u. Triterpene)
- 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat (Mono-, Di- und Tetraterpene)
- aus beiden bildet sich Isopentenyl diphosphat (IPP)
- andere Bezeichnung: Isopentenyl pyrophosphat (cf. Abkürzung)

Bildung der Terpenbausteine

Mevalonsäure entsteht aus 3 Acetaten (Triketid)

- Schlüsselreaktionen: Aldoladdition an Acetoacetyl-CoA
- Eliminierung von CO₂



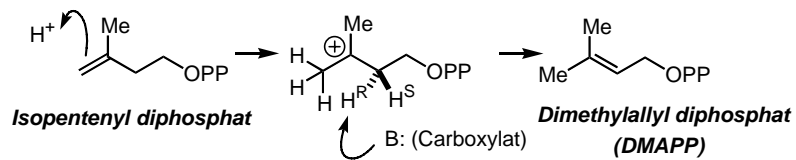
Isopentenyl diphosphat

bifunktionaler Baustein

Isomerisierung von IPP zu DMAPP

Baukastenprinzip

- IPP = nucleophil (elektronenreiche DB)
- DMAPP = electrophil (allylische Abgangsgruppe)
- Carbokation-Intermediat
- Enzym: Isomerase



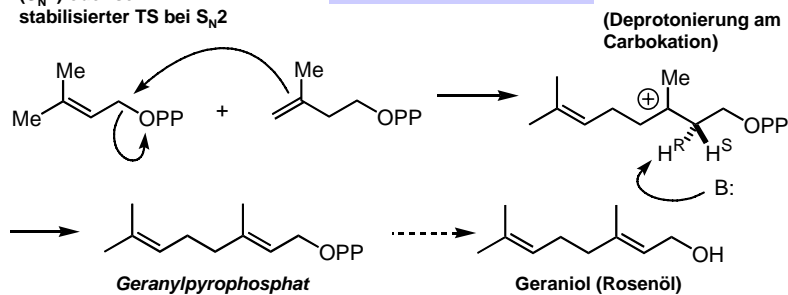
Kupplung von DMAPP und IPP

Geranyl diphosphat (GPP)

- C10 Körper
- Edukt der Monoterpene

stabiles Carbokation ($\text{S}_{\text{N}}1$) oder sehr stabilisierter TS bei $\text{S}_{\text{N}}2$

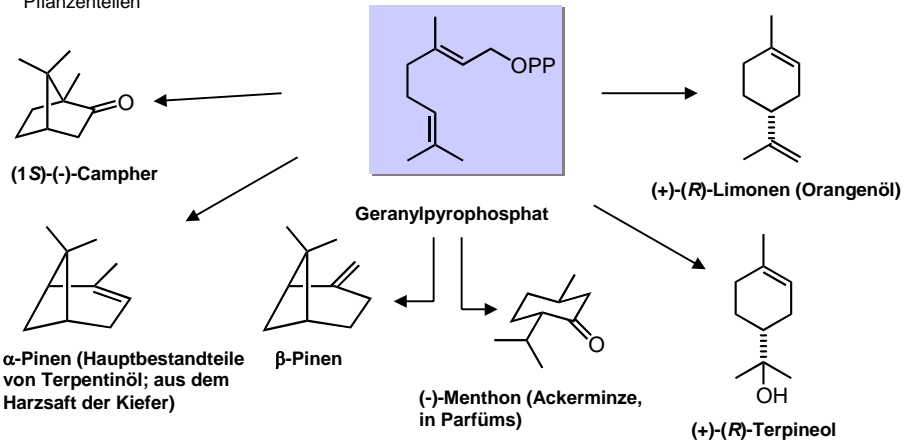
Enzym: Prenyltransferase



2.1 Monoterpene

aus Geranylpyrophosphat

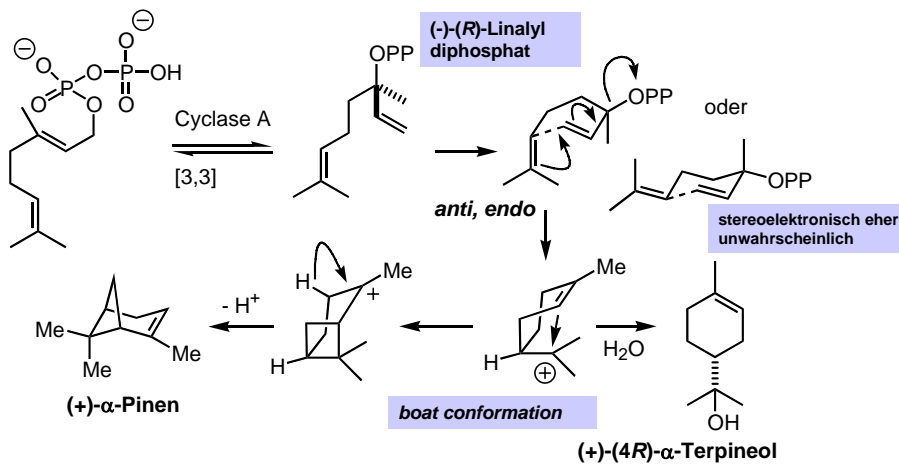
- größte Gruppe der Isoprenoide (Aliphaten, Alicyclen, Monocyclen und Bicyclen)
- = diversitätsorientierte Synthese
- zahlreiche komplexe Terpenstrukturen bilden sich durch kationische Cyclisierungen in Kombination mit Umlagerungen
- vermittelt durch Terpencyclasen
- „ätherische Öle“, Verwendung als Riechstoffe; Gewinnung durch Wasserdampfdestillation von Pflanzenteilen



Mechanismus der Cyclisierung

2 Terpenyclasen

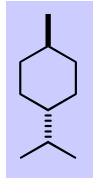
- produzieren die α - und β -Pinene
- zunächst: Isomerisierung zum Linalyl diphosphat (LPP)
 - nicht über Neryl diphosphat (Z-Isomer vom GPP)



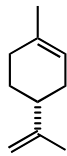
Einige Cyclohexan-Monoterpene

Vom *trans-p*-Menthan abgeleitet

- Enantiomere riechen zum Teil unterschiedlich

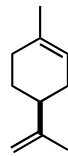


trans-p-Menthan



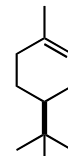
(R)-(+)-Limonen

- orangenähnlich duftend
- Orangen- und Mandarinöl



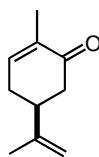
(S)-(-)-Limonen

- Nach Orangen mit Terpentin-Note duftend
- Edeltannenzapfenöl



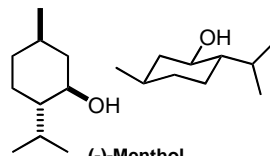
(S)-(-)- α -Thioperpineol

- Grapefruitsaft
- Schwellenwert: 10^{-4} mg/Tonne H_2O



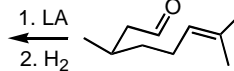
(S)-(+)-Carvon

- Nach Kümmel riechend
- Enantiomer riecht minzig



(-)-Menthol

- Pfefferminzöl
- Aroma- und Duftstoff
- süß, minzig, frisch duftend
- techn.: IM En-Reaktion (Takasago)

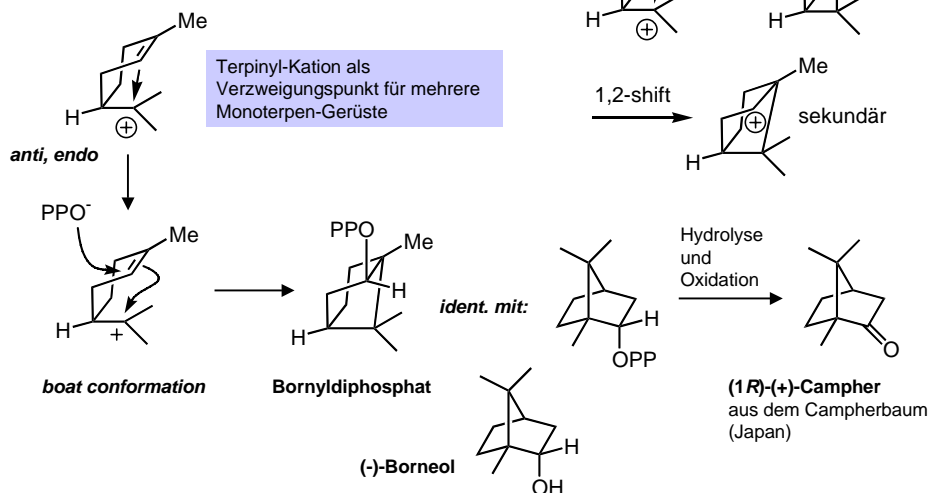


(R)-Citronellal

Biosynthese von (1R)-(+)-Campher

Wichtigstes Molekül der Bornangruppe

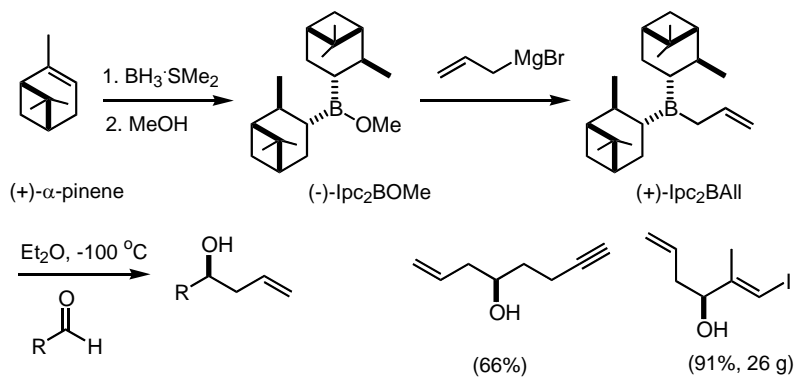
- 500 g = 130 Euro, interessantes chirales Ausgangsmaterial
- ebenfalls aus (-)-(3R)-LPP via (+)-Borneol
- Borneol: Herstellung von Badesalzen mit Fichtennadelgeruch



Verwendung des α -Pinens

Chirales Alken

- Hydroborierung ergibt chirale Borane
- **Bsp.:** chirale Allylborverbindung, addiert enantioselektiv an prochirale Aldehyde

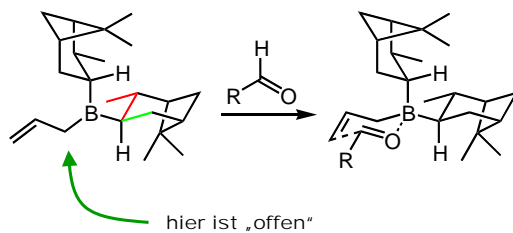


Brown, H. C. et al.: Chiral Synthesis via Organoboranes. 35. Simple Procedures for the Efficient Recycling of the Terpenyl Chiral Auxiliaries and Convenient Isolation of the Homoallylic Alcohols in Asymmetric Allyl- and Crotylboration of Aldehydes. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6608-6614.

Verwendung des α -Pinens

TS-Modell

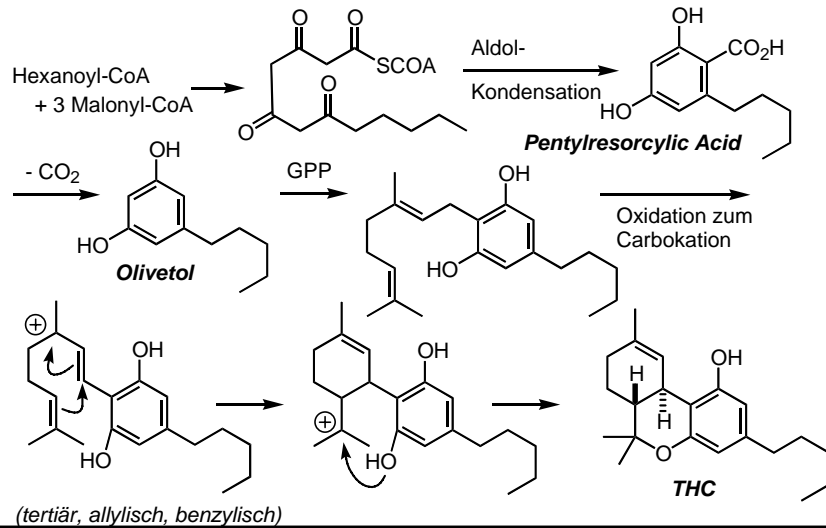
- Methylgruppe sperrt eine Seite ab



Tetrahydrocannabinol (THC)

Gemischte Biosynthese (Polyketid + Terpen)

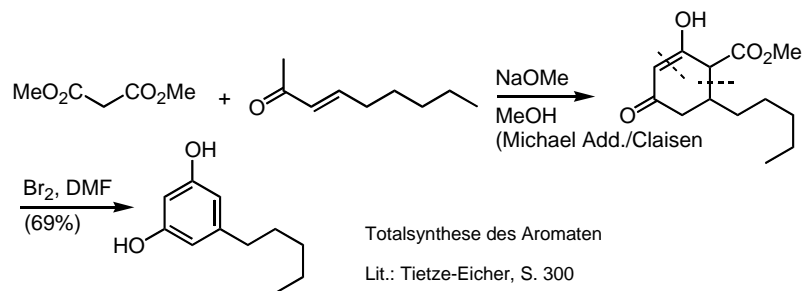
- Aus dem indischen Hanf, beruhigende Wirkung
- Marihuana: getrocknete Blätter und Blüten
- Hashisch: Harzsekret, hoher Wirkstoffgehalt (aus den weiblichen Pflanzen)



Chemische Synthese von THC

Analog der Biosynthese

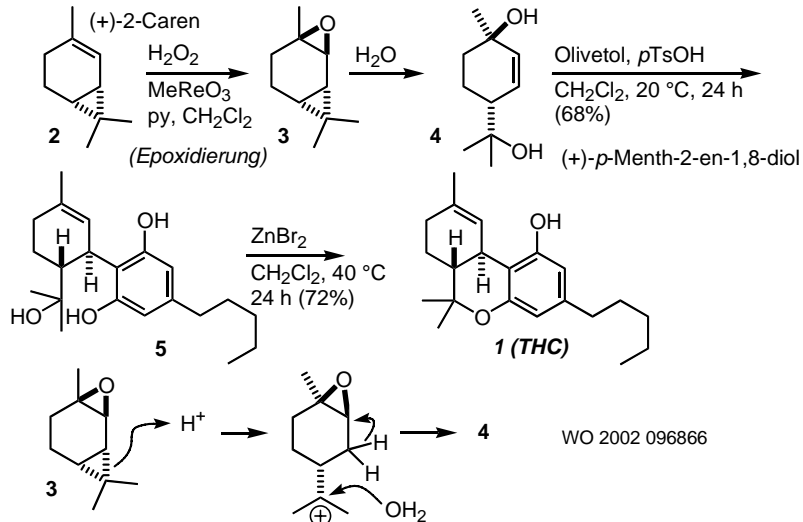
- Olivetol + Monoterpen-Baustein



Chemische Synthese von THC

Kombination

- Friedel-Crafts-Alkylierung, danach Etherbildung via S_N1

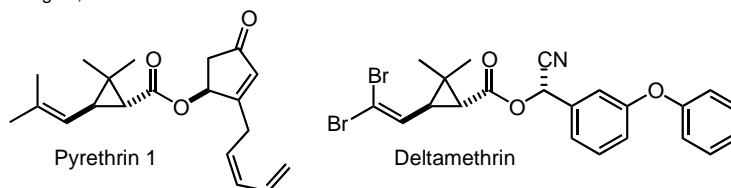


Stoss, P.; Merrath, P.: A Useful Approach Towards Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. *Synlett* **1991**, 553-554.
 Siehe auch: Janda, K. D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7389-7399.

Pyrethroide

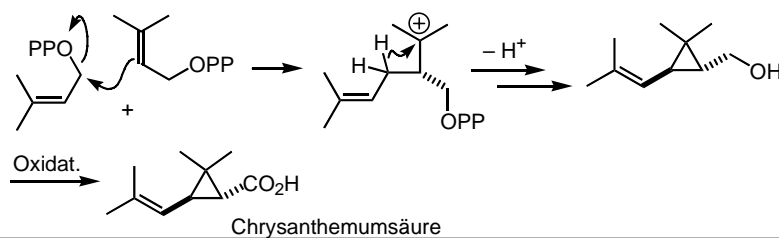
Pyrethrum

- Extrakt aus den getrockneten Blüten der Dalmatinischen Insektenblume (Chrysanthenen)
- Verwendung als Insektenpulver seit ca. 1830
- Hauptbestandteil: Pyrethrin 1 (zu 10%), Ester aus (+)-Pyrethron und (+)-*trans*-Chrysanthemumsäure
- Heutzutage: synthetische Pyrethroide, wie z.B. Deltamethrin
- Kontaktgifte, stören Na-Kanäle der Nervenzellen



Biosynthese

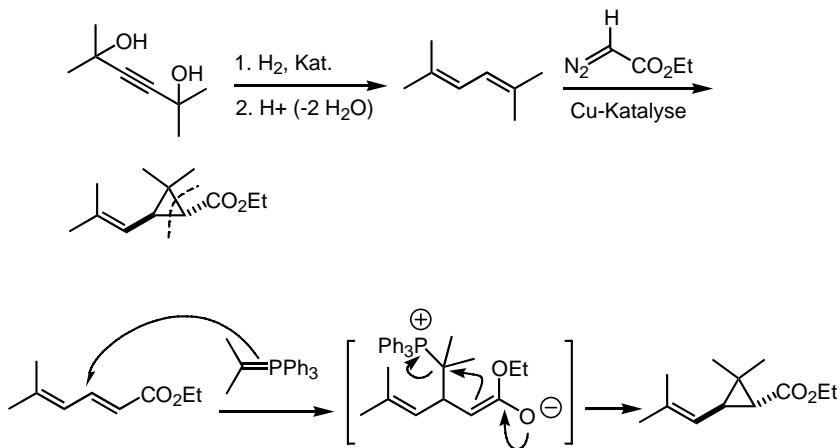
- Schwanz-Schwanz-Verknüpfung zweier DMAPP-Moleküle



Pyrethroide – Synthesen

2 Zugänge

- Cyclopropanierung
- 1,3-Cycloelminierung



Siehe auch: Tietze-Eicher, S. 490, 544

Sesquiterpene (C₁₅)

Ausgangspunkt: Farnesol

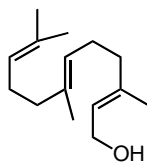
- Geranioldiphosphat + IPP
- größere Kettenlänge: große Zahl von Cyclisierungsvarianten
- Mehr als 200 bekannte C-Gerüste
- Sesquiterpen-Cyclasen brauchen Mg^{++} als Cofaktor
- Lit.: *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1998**, 8, 695

Folgereaktionen führen zu bicyclischen und tricyclischen Verbindungen

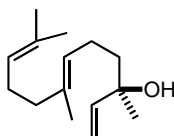
- Kationenchemie
- Wagner-Meerwein-Umlagerungen
- [3,3]-Umlagerungen
- Hydrid-Shifts
- Transannulare Reaktionen

Acyclische Sesquiterpene

- Geranioldiphosphat + IPP



Farnesol
riecht nach Maiglöckchen

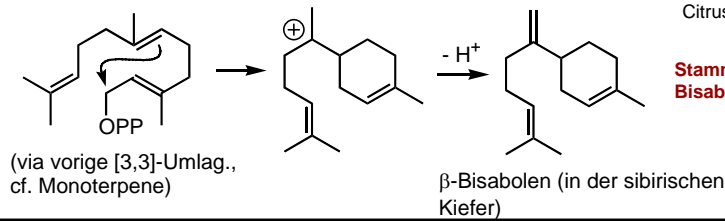
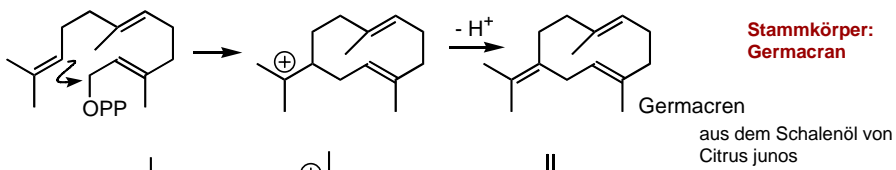
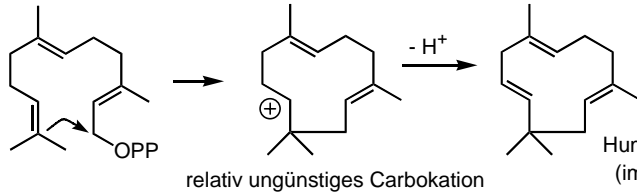


(S)-(+)-Nerolidol
im Orangenblütenöl

Sesquiterpene (C15)

Cyclisierungen durch Sequiterpencyclasen

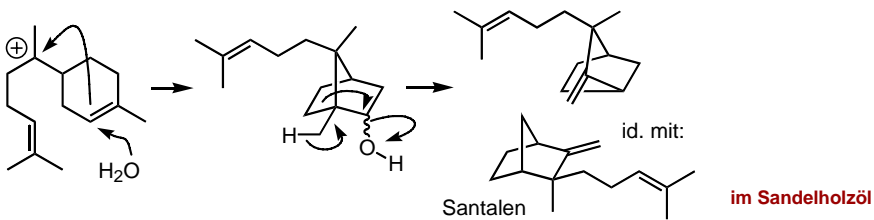
- Unmittelbar aus FPP: 3 wichtige Gerüsttypen

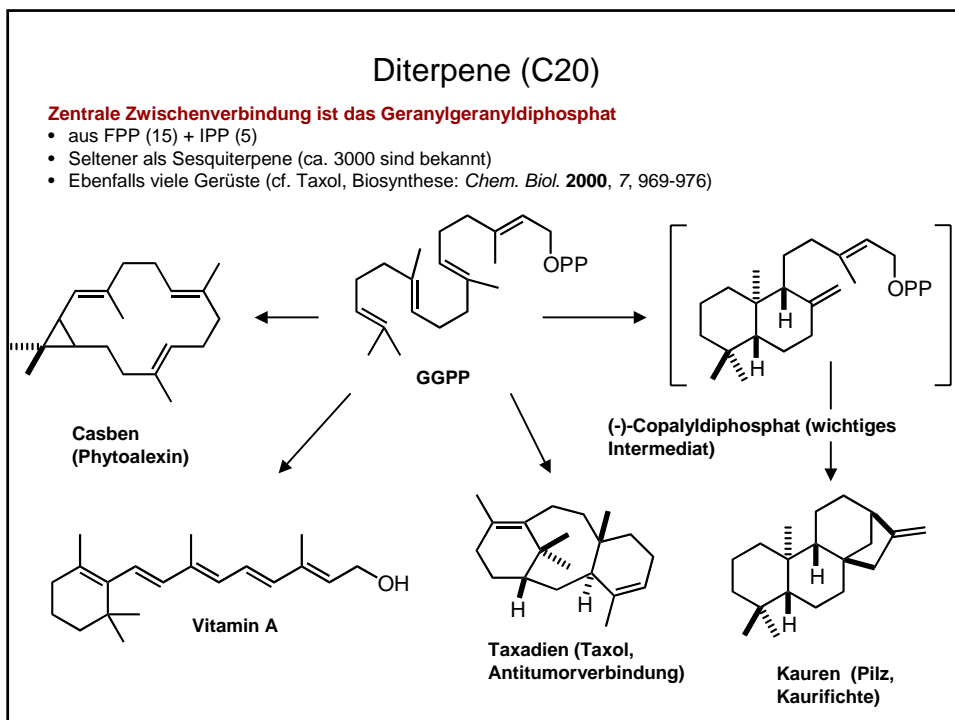
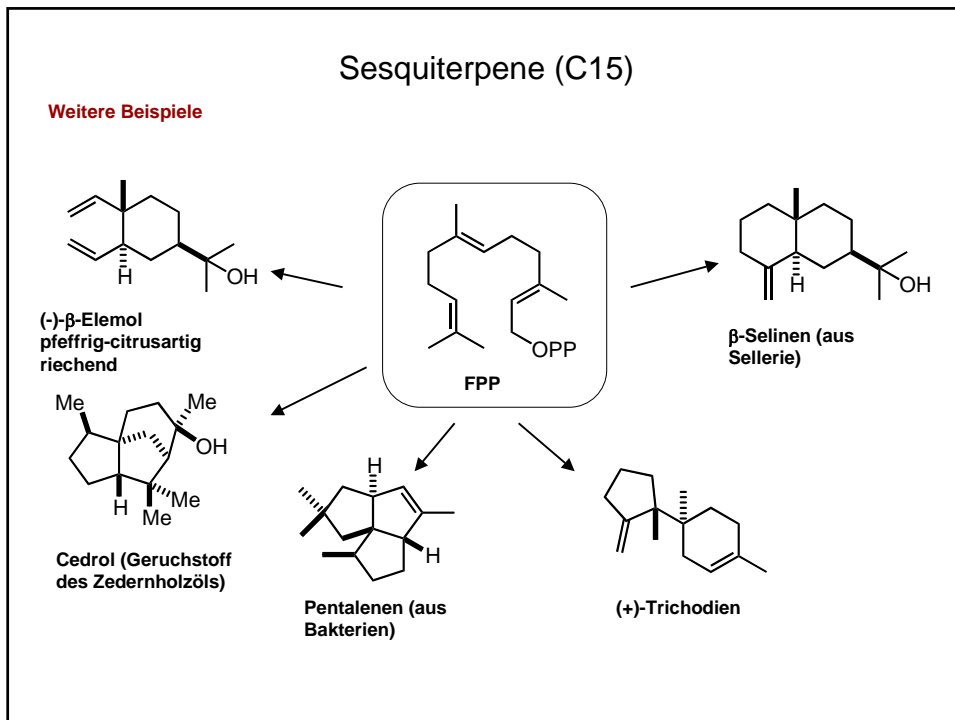


Sesquiterpene (C15)

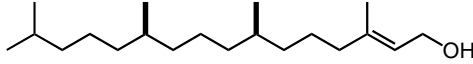
Folgereaktionen

- Bsp.: Santalen (erstes identifiziertes Sesquiterpen, 1910)

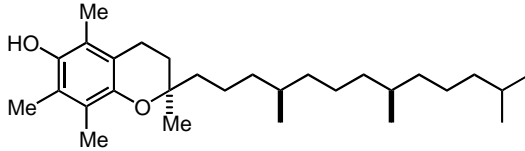




Acyclische Diterpene



Phytol
Lipophile Seitenkette im Chlorophyll



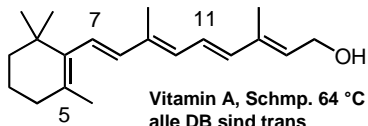
α -Tocopherol (Vitamin E)

- fungiert als Antioxidans
- wird dabei zum Tocochinon oxidiert
- in Weizenkeimen, Sojaöl
- Fruchtbarkeitsvitamin: Mangel an Vit. E macht Ratten steril

Monocyclische Diterpene

Am wichtigsten: Vitamin A (Retinol)

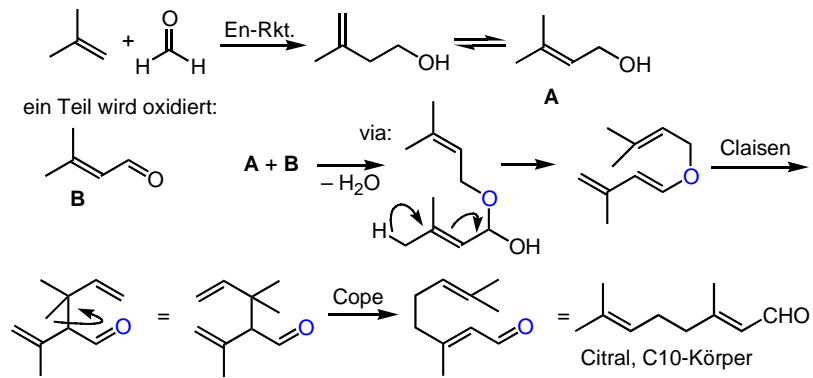
- 1931 isoliert aus dem Leberöl des Heibutts (Karrer)
- weiters im Lebertran, Milch
- Mangel an Vitamin A führt zu Nachtblindheit
- Beim Sehprozeß wird das 11-*cis*-Retinal photochemisch in das 11-*trans*-Retinal umgewandelt (beide an Lysin gebunden) (R. R. Rando *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 507-526)
- führt zu einer Konformationsänderung des Proteins, löst Nervenimpuls aus



Vitamin A Synthese – Citral

Wird heute totalsynthetisch dargestellt

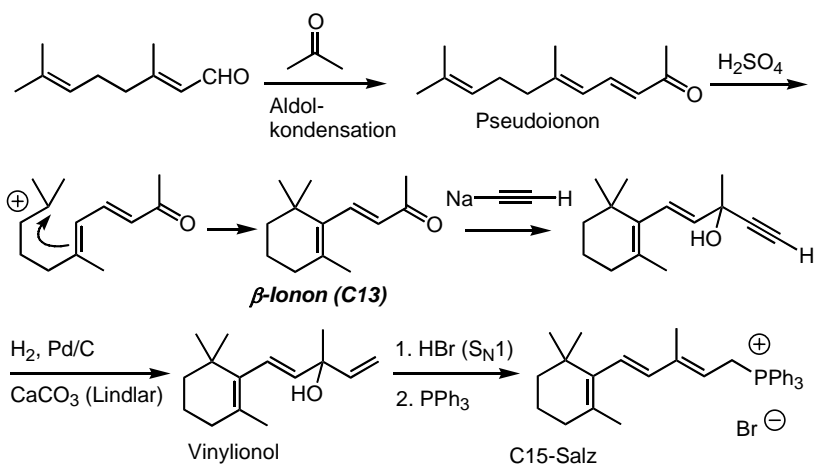
- Roche, BASF etc.
- Citralsynthese der BASF (40 000 Tonnen pro Jahr)
- Domino-Claisen-Cope



Vitamin A Synthese

Wird heute totalsynthetisch dargestellt

- Roche, BASF

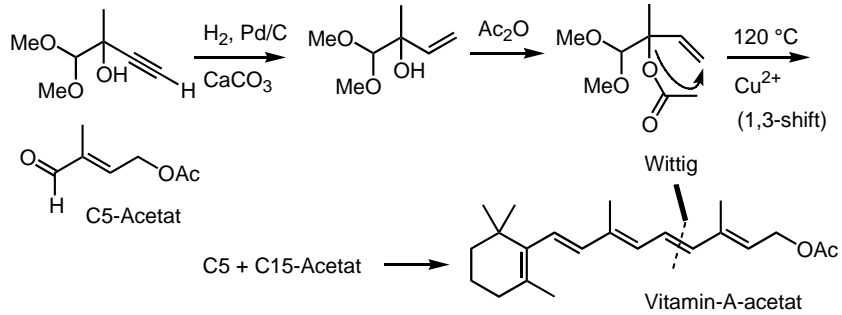


Siehe auch: Tietze-Eicher, S. 500, 505

Vitamin A Synthese

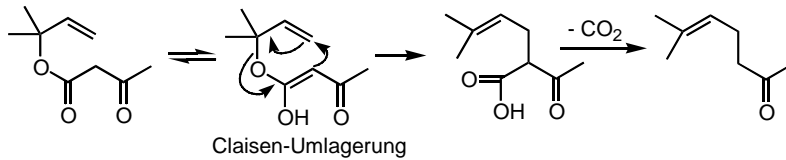
Kombination C15 + C5 (Wittig-Reaktion)

- Alternative: Kreuzkupplungsreaktionen



Carroll-Reaktion

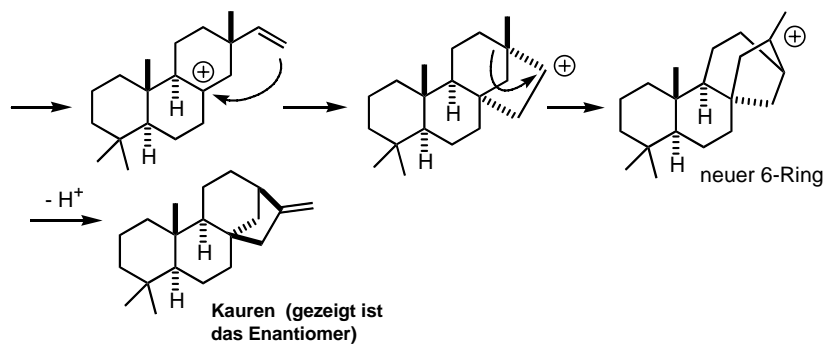
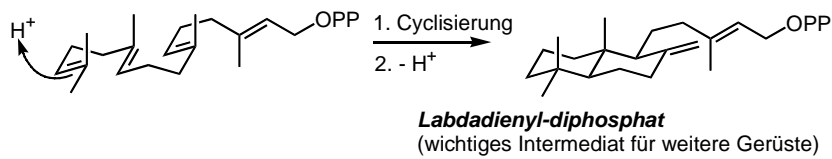
(cf. S. R. Wilson, *Org. Synth.* **1990**, 68, 210, geht besser via Dianion)



Polycyclische Diterpene

In der Regel: bevorzugt Sechsring-Cyclisierungen

- Geranylgeranyldiphosphat wird in einer *chair-chair*-Konformation gefaltet



Zusammenfassung / Lernziele

- Isoprenoide
- Baustein: Isopentenyl diphosphat
 - aus 3 Acetaten (1 × Claisen, 1 × Aldoladdition, Reduktion und Decarboxylierung)
 - Isomerisierung von IPP (Nucleophil) ergibt DMAPP (Elektrophil)
- Kupplung von IPP mit DMAPP ergibt Geranyl diphosphat (GPP, C10)
 - Vorstufe aller Monoterpene
- Monoterpene (C10)
 - GPP wird zu Linalyldiphosphat isomerisiert ([3,3]-Umlagerung)
 - Cyclisierung zum Terpeneol-Kation
 - Wichtige Monoterpene
 - Limonen, Carvon, Menthol
 - Campher, Pinen
 - Wagner-Meerwein-Umlagerungen
- Sesquiterpene (C15)
 - GPP + IPP ergibt Farnesyldiphosphat
 - Typische Gerüste bzw. Verbindungen
 - Humulen (11-Ring, monocyclisch)
 - Germacren (10-Ring, monocyclisch)
 - Bisabolen (6-Ring)
- Diterpene (C20)
 - aus GGPP
 - Vitamin E
 - Vitamin A
 - Kauren