

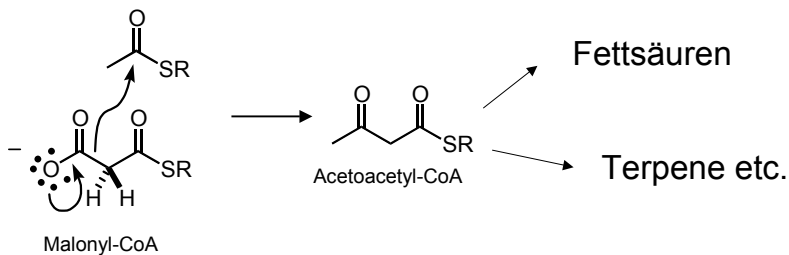
## Strukturelle Diversität bei Terpenen

- **Naturstoffe**
  - Farben, Heilmittel, Stimulantien
- **Einteilung**
  - **Primärmetabolite** (niedermolekulare Moleküle)
    - dienen als Bausteine, Zwischenprodukte der natürlichen Polymere, Vorläufer der Sekundärmetabolite
    - Aminosäuren, Nucleotide, Kohlenhydrate, Fettsäuren (MW 50-350)
  - **Sekundärmetabolite** (Domäne der Naturstoffchemie, umfassen alle Stoffklassen)
    - Funktion: Sexuallockstoffe, Verteidigung, Steuerung der Entwicklung, Soziales Verhalten
- **Grundprinzipien:**
  - Verzweigungen, unterschiedliche Faltungen bei Cyclisierungen
- **Bevorzugt in Pflanzen**

	Primärmet.	Sekundärmet.
Bakterien	+	+
Pilze	+	+
Pflanzen	+	++
Tiere	+	+/-
Summe	500	40000
Masse	95%	< 5%

## Biosynthese von IPP und DMAPP

- Acetylcoenzym A und Malonylcoenzym A reagieren in einer Claisen-Kondensation zu  $\beta$ -Ketoacyl-CoA

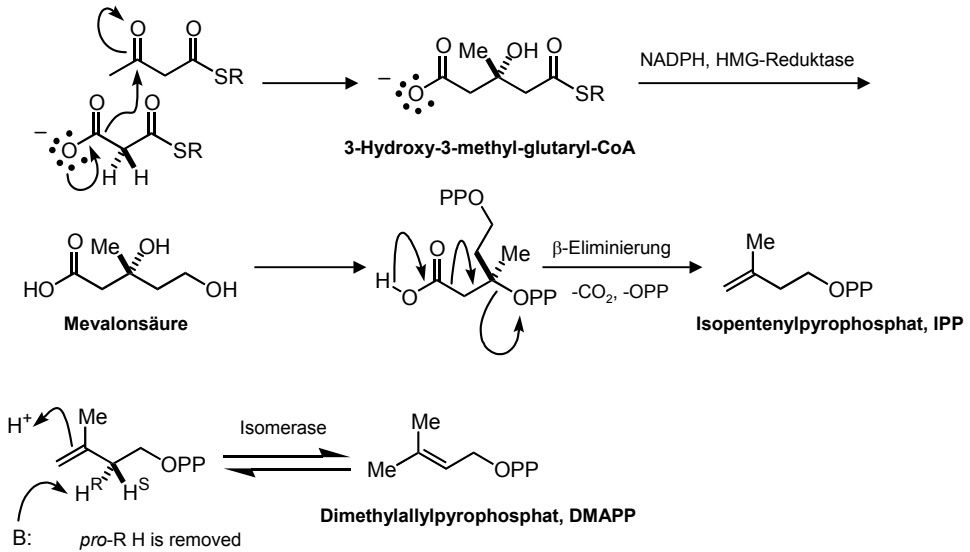


Malonyl-CoA

Biologische Claisen-Kondensation läuft nicht über das freie Enolat!

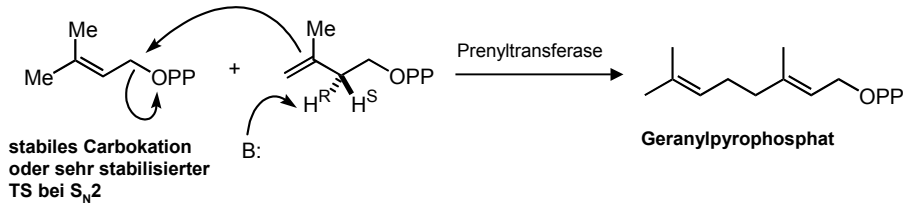
## Bildung der Terpenbausteine

- Reaktion an der Ketogruppe mit Malonyl-CoA (Aldolreaktion)



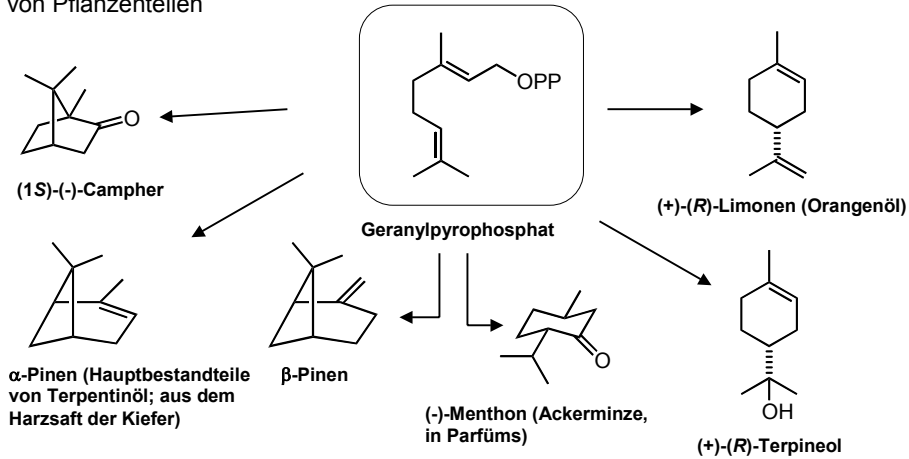
## Kombination von IPP und DMAPP zu Geranylpyrophosphat

- IPP = Nucleophil
- DMAPP = Elektrophil



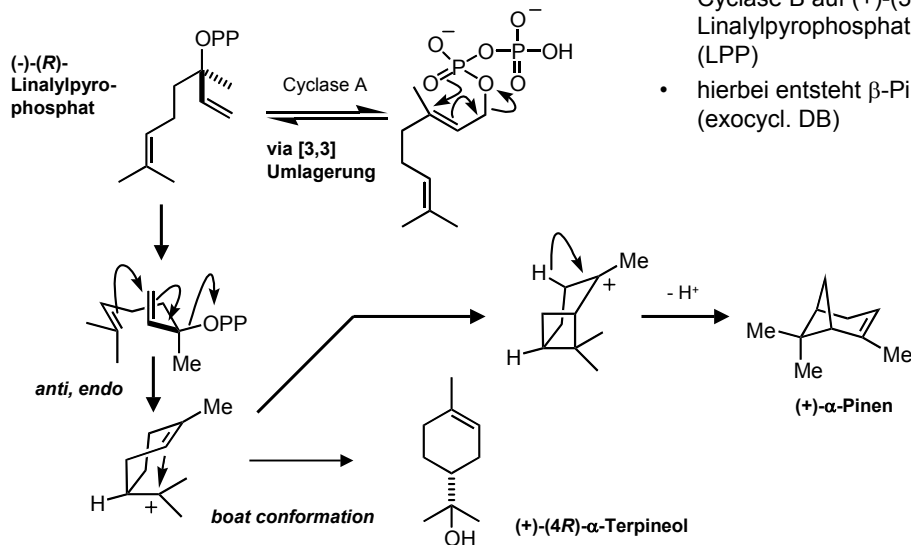
## Monoterpene aus Geranylpyrophosphat

- Zahlreiche komplexe Terpenstrukturen bilden sich durch kationische Cyclisierungen in Kombination mit Umlagerungen
- Vermittelt durch Terpencyclasen
- Monoterpene sind die größte Gruppe (Aliphaten, Alicyclen, Bicyclen)
- „ätherische Öle“, Verwendung als Riechstoffe; Gewinnung durch Wasserdampfdestillation von Pflanzenteilen



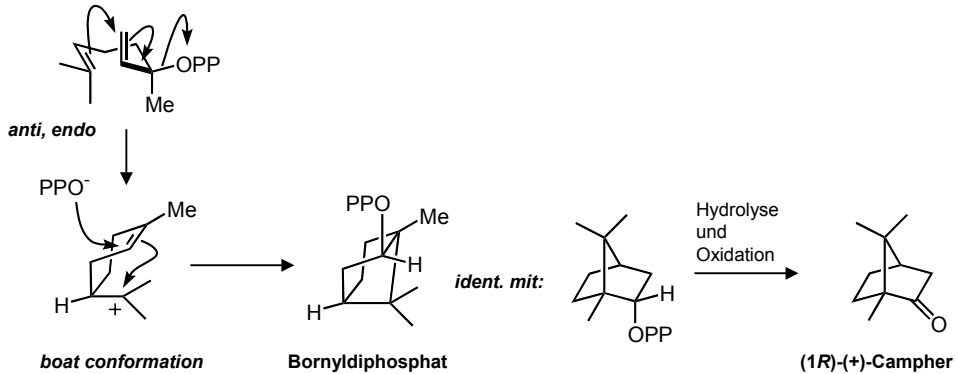
## Mechanismus der Cyclisierung

- Man kennt 2 Terpenyclasen
- Produzieren die pseudoenantiomeren  $\alpha$ - und  $\beta$ -Pinene
- Entsprechend wirkt die Cyclase B auf (+)-(3S)-Linalylpyrophosphat (LPP)
- hierbei entsteht  $\beta$ -Pinen (exocycl. DB)



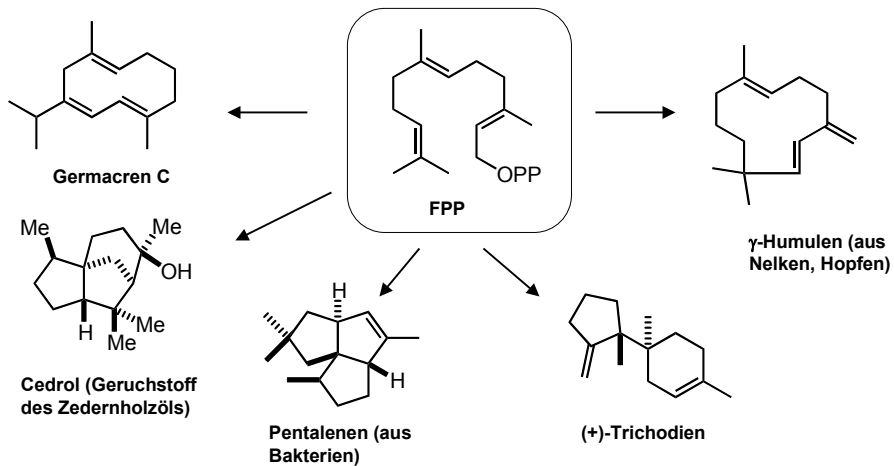
## Biosynthese von (1R)-(+)-Campher

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



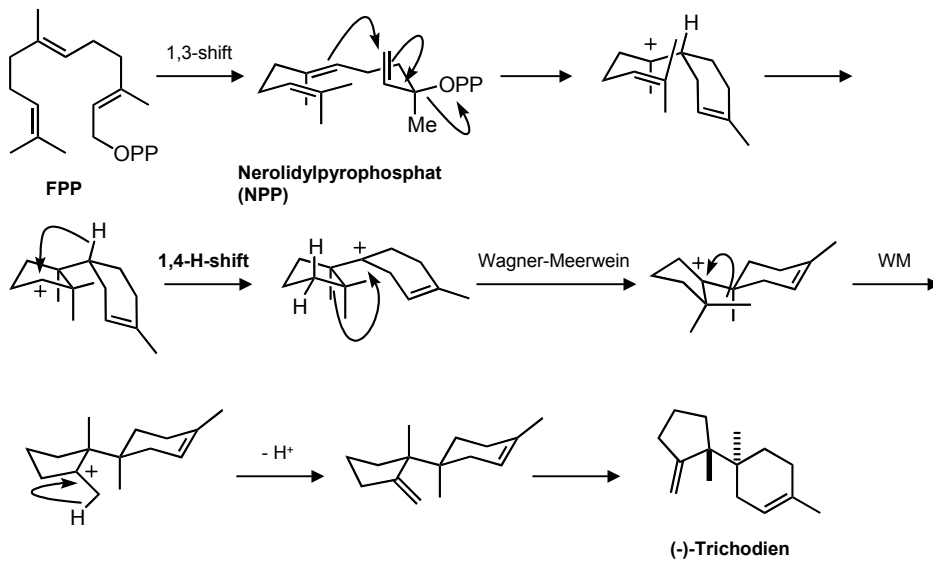
## Sesquiterpen-Cyclasen

- Sesquiterpene (C<sub>15</sub>) werden aus **Farnesylpyrophosphat (FPP)** gebildet
- Mit den 3  $\pi$ -Bindungen ist eine fast unendliche Zahl von Faltungs- und Cyclisierungsmustern möglich
- Sesquiterpen-Cyclasen brauchen Mg<sup>++</sup> als Cofaktor
- Lit.: *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1998**, 8, 695



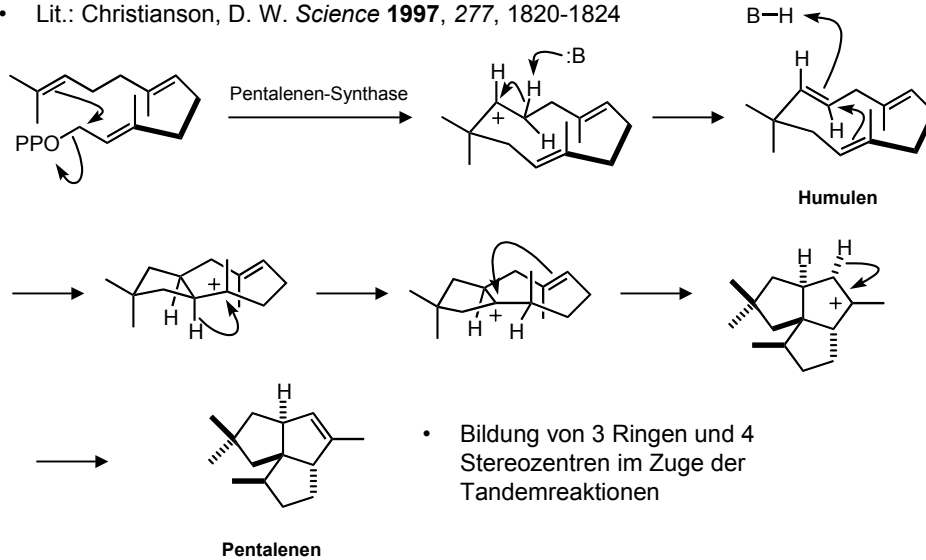
## Trichodien-Synthese aus *Fusarium sporotrichioides*

- Sesquiterpene (C<sub>15</sub>) werden aus **Farnesyldiphosphat (FPP)** gebildet



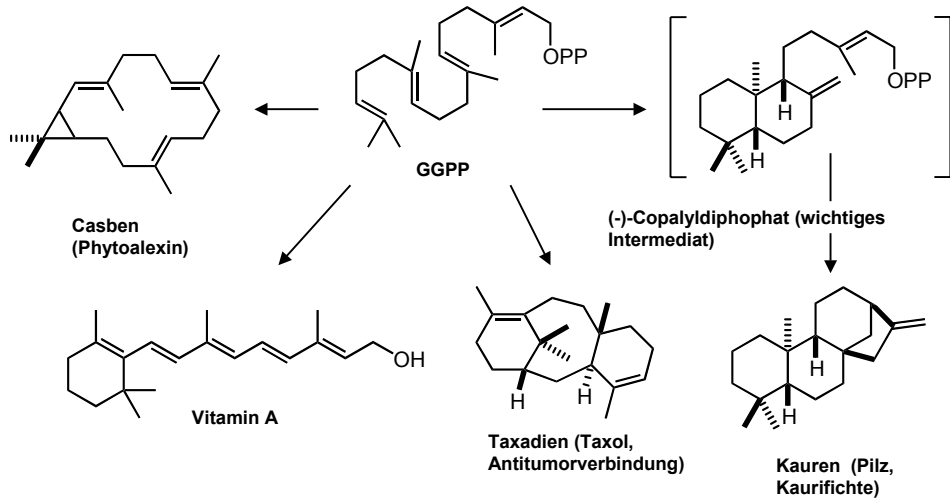
## Pentalenen-Synthese

- Macrocyclisierung, transannulare Reaktion, Hydrid-Shift als wichtige Schritte
- Lit.: Christianson, D. W. *Science* **1997**, 277, 1820-1824



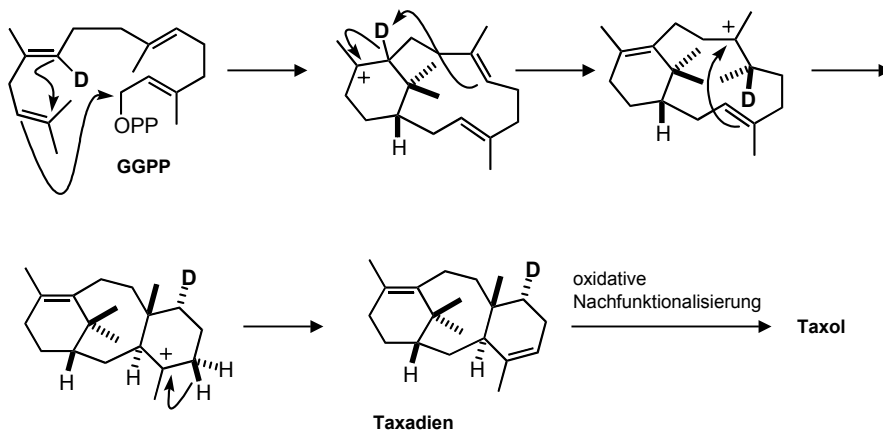
## Diterpen-Cyclasen – Repräsentative Strukturen

- Wichtige Schritte: Macrocyclisierung, transannulare Reaktion, Hydrid-Shift
- Geranylgeriolypposphat aus 2 Molekülen Geranylpyrophosphat (GGPP)
- Lit.: Christianson, D. W. *Science* **1997**, 277, 1820-1824



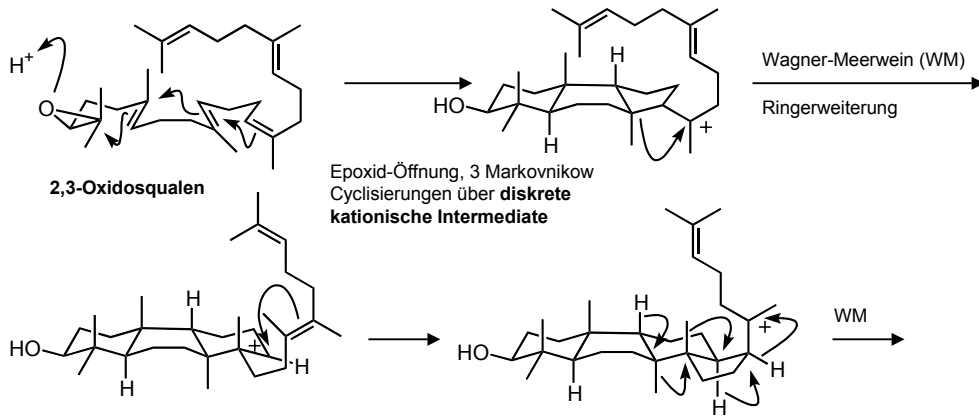
## Taxol-Biosynthese

- Taxadien-Synthese
- kationischer Macrocyclus (Enzym = Reagenzkontrolle, Enzym bewirkt Faltung), intramolekularer Protonentransfer (Substratkontrolle, räuml. Nähe)
- Lit.: Williams, R. M. *Chem. Biol.* **2000**, 7, 969-976



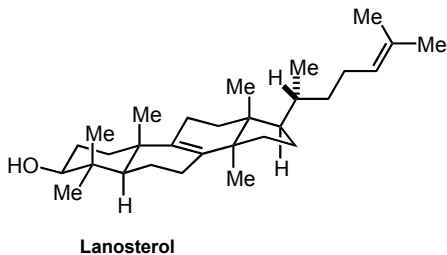
## Triterpene aus Squalen

- Squalen (C<sub>30</sub>) fungiert als Vorläufer für die Bildung von Triterpenen, u. a. auch für alle Steroide
- Enzym: Oxidosqualen-Lanosterin-cyclase
- Funktion: Abschirmung der Carbokationen gegen Anlagerung von Wasser und Deprotonierung; eröffnet dadurch Hydrid- und Methylwanderungen
- Lit.: Schulz, G. E. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2930-2952; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2812-2833.

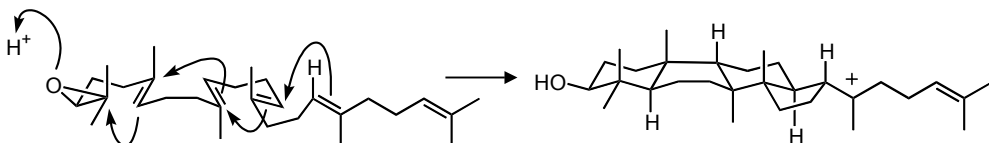


## Triterpene aus Squalen – Teil 2

- In eukaryontischen Organismen dient **Lanosterol** als biosynthetischer Vorläufer **aller** Steroide.



- Mechanismus in Lehrbüchern (**falsch!**):



## Funktionelle Aspekte von Terpen-Cyclasen

- **Fragen:** Wichtige Funktionen? Evolution der Ursprungscyclase?
  - Templat: **Active site** sorgt für die korrekte Faltung des acyclischen Vorläufers
  - Trigger: Initiierung (Bildung des 1. Carbocations)
  - Schutz: Cation wird in einer hydrophoben Tasche begraben. Gleichzeitig werden Carbocationen durch aromatische Reste in der active site via Cation- $\pi$ -WW stabilisiert.
- **Evolution**
  - 300 verschiedene Sesquiterpencyclasen
  - Homologe  $\alpha$ -Barrel-Strukturen, aber geringe (ca. 10-20%) Sequenzidentität
  - Die  $\alpha$ -Barrel-Struktur wird auch bei der Farnesylpyrophosphat-Synthase gefunden
  - **Bedeutet:** frühe Enzyme konnten sowohl die Bausteine verknüpfen als auch die Cyclisierung bewirken
  - D.h.: Funktion entwickelte sich rascher als die Aminosäure-Sequenz, Sequenz wiederum entwickelte sich rascher als die Tertiärstruktur
- Lit.: (a) Christianson, D. W. et al. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1998**, 695-703; (b) Starks, C. M. *Science* **1997**, 277, 1815-1819

## Zusammenfassung – Strategien der Natur

- **Acyclische Ausgangsmaterialien** werden unterschiedlich gefaltet
- **Nutzung von Homologen** (5, 10, 15 etc), die ähnlich reagieren. Auf diese Weise lässt sich gut die Größe von Gerüsten kontrollieren
- **Anwesenheit von Doppelbindungen** ist fundamental (Weiterleitung von Kationen, Radikalen und Anionen ist so erst möglich)
- Ausgiebige **Nutzung von Umlagerungen** [hauptsächlich Wagner-Meerwein (1,2-shifts)]