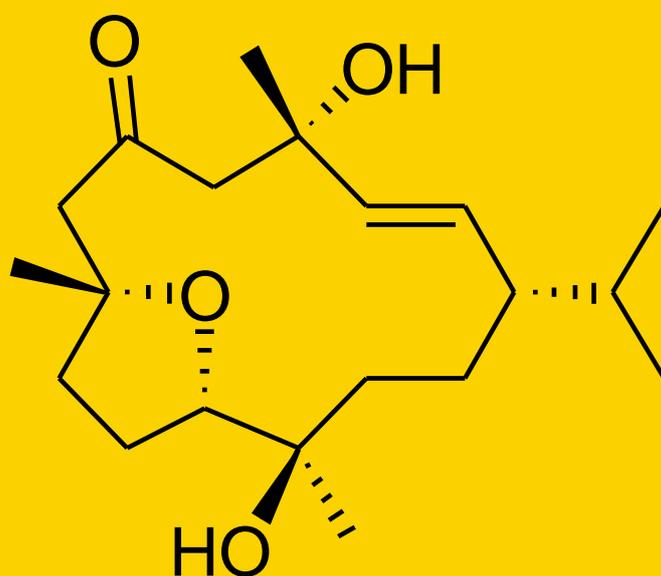


Sören Hölsken

**Untersuchungen zur stereoselektiven
Totalsynthese von polyoxygenierten
Cembranoiden**



Cuvillier Verlag Göttingen

Untersuchungen zur stereoselektiven Totalsynthese von polyoxygenierten Cembranoiden

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Sören Hölsken
aus Wilhelmshaven

Göttingen 2004

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2004
Zugl.: Göttingen, Univ., Diss., 2004
ISBN 3-86537-185-X

D7

Referent:	Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze
Korreferent:	Prof. Dr. U. Diederichsen
Tag der mündlichen Prüfung:	1. Juli 2004

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2004
Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen
Telefon: 0551-54724-0
Telefax: 0551-54724-21
www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2004
Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 3-86537-185-X

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2001 bis Juni 2004 im
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Universität
Göttingen angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze für die
interessante Aufgabenstellung, die Möglichkeit zur Durchführung dieser
Arbeit, sein Interesse am Fortgang der Untersuchungen und für seinen
ansteckenden Optimismus.

Für Eva

Inhaltsverzeichnis

Allgemeiner Teil

1	Einleitung	3
2	Vorkommen, Biosynthese und Synthese von Cembranoiden	5
2.1	Vorkommen und biologische Eigenschaften von Cembranoiden	5
2.2	Biosynthese von cembranoiden Diterpenen	7
2.3	Synthese von Cembranoiden	11
2.3.1	Makrozyklisierung über Schwefel-stabilisierte Carbanionen	11
2.3.2	Makrozyklisierung über Cyanhydrine	12
2.3.3	Makrozyklisierung über die <i>McMurry</i> -Kupplung	13
3	Theoretische Grundlagen	15
3.1	Faciale Differenzierung von Carbonylverbindungen in Allylierungsreaktionen	15
3.1.1	Asymmetrische Allylierung von Aldehyden über chirale Auxiliare oder Mediatoren	16
3.1.2	Asymmetrische Allylierung von Aldehyden über katalytische Ver- fahren	19
3.1.3	Asymmetrische Allylierung von Ketonen über chirale Auxiliare oder Mediatoren	24
3.1.4	Asymmetrische Allylierung von Ketonen über katalytische Verfahren	26
3.2	Asymmetrische α -Alkylierungen	27
3.2.1	Asymmetrische α -Alkylierungen mit zyklischen chiralen Auxiliaren	27
3.2.2	Asymmetrische α -Alkylierungen mit azyklischen chiralen Auxiliaren	30
3.2.3	Katalytische asymmetrische α -Alkylierungen	31
3.3	Makrozyklisierungen durch Olefinmetathese	33

4	Aufgabenstellung und Planung der Arbeit	41
4.1	Retrosyntheseweg A	41
4.2	Retrosyntheseweg B	43
4.3	Übersicht	45
5	Synthese des Nordwestbausteins	47
5.1	Enantioselektiver Aufbau des Westbausteins	47
5.1.1	Synthese des enantiomerenreinen Homoallylkohols 208	47
5.1.2	Diskussion der spektroskopischen Daten ausgewählter Verbindungen	51
5.1.2.1	Homoallylether 194	51
5.1.2.2	Homoallylkohol 208	52
5.1.2.3	Aldehyd 210	52
5.2	Der Aufbau der Nordbausteine	53
5.2.1	Synthese der Nordbausteine	53
5.3	Der Aufbau der Nordwestbausteine	54
5.3.1	Synthese der Nordwestbausteine	54
5.3.2	Diskussion der spektroskopischen Daten ausgewählter Verbindungen	58
5.3.2.1	Enon 219	58
5.3.2.2	Allylkohol 221	59
5.3.2.3	Epoxide <i>syn</i> - 222 und <i>anti</i> - 222	60
5.3.2.4	Primärer Alkohol 225	61
6	Synthese der Südostbausteine	63
6.1	Diastereoselektive Synthese der Südostbausteine 243 und 244	63
6.2	Diskussion der spektroskopischen Daten ausgewählter Verbindungen	67
6.2.1	Vinyliodid 240	67
7	Synthese des Westbausteins 198	69
7.1	Racemischer Aufbau des Westbausteins 254	69
7.1.1	Racemische Synthese des Westbausteins 254	69
7.2	Enantioselektiver Aufbau des Westbausteins 264	71
7.2.1	Synthese des Allylierungsauxiliars 257	71
7.2.2	Diskussion der spektroskopischen Daten von 257	72
7.2.3	Enantioselektive Synthese des Westbausteins 264	73
7.2.4	Diskussion der spektroskopischen Daten ausgewählter Verbindungen	75
7.2.4.1	Homoallylether 200	75

7.2.4.2	Alkohol 263	75
8	Synthese der Ostbausteine	77
8.1	Der neue Weg zum Aufbau der Südostbausteine	77
8.1.1	Synthese des Südostbausteins 201	77
8.1.2	Diskussion der spektroskopischen Daten ausgewählter Verbindungen	81
8.1.2.1	Amid 265	81
8.1.2.2	Alkyliertes Amid 270	82
8.1.2.3	Alkohol 201	83
8.2	Der Aufbau der Ostbausteine	84
8.2.1	Synthese der Ostbausteine	84
8.2.2	Diskussion der spektroskopischen Daten ausgewählter Verbindungen	88
8.2.2.1	Keton 199	88
9	Kupplungen der West- und Ostbausteine	91
9.1	Kupplung mit dem racemischen Westbaustein 254	91
9.1.1	Synthese mit racemischen Substraten	91
9.1.2	Diskussion der spektroskopischen Daten von 290	94
9.2	Kupplung mit dem Westbaustein 264	96
9.2.1	Synthese mit enantiomerenreinen Substraten	96
9.2.2	Diskussion der spektroskopischen Daten ausgewählter Verbindungen	99
9.2.2.1	Kupplungsprodukt 296	99
9.2.2.2	Freier tertiärer Alkohol 303	100
10	Ringschlußmetathese und Folgereaktionen	103
10.1	Ringschlußmetathese der Keton-Substrate	103
10.1.1	Synthese	103
10.1.2	Diskussion der spektroskopischen Daten ausgewählter Verbindungen	107
10.1.2.1	Makrozyklus 307	107
10.1.2.2	Makrozyklus 310	108
10.2	Ringschlußmetathese der Triol-Substrate	109
10.2.1	Synthese der Makrozyklen	109
10.2.2	Diskussion der spektroskopischen Daten des Makrozyklus 312	112
10.3	Folgereaktionen	113
10.3.1	Synthese der Folgeprodukte	113
10.3.2	Diskussion der spektroskopischen Daten des Epoxids 317	115

11 Zusammenfassung	117
11.1 Synthesestrategie A	118
11.2 Synthesestrategie B	122
11.3 Fazit und Ausblick	126

Experimenteller Teil

1 Allgemeine Methoden	129
1.1 Präparative Methoden	129
1.2 Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte	129
1.3 Chromatographische Methoden	131
2 Synthese der Verbindungen	133
2.1 Synthese der verwendeten Reagenzien	133
2.1.1 Synthese von TBSOTf	133
2.1.2 Synthese von TIPSOTf	133
2.1.3 Synthese von 281	134
2.1.4 Synthese von 282	134
2.1.5 Synthese von IBX	135
2.1.6 Synthese von DMP	135
2.1.7 Synthese von DBBP	136
2.2 Synthese der chiralen Auxilliare	137
2.2.1 Synthese von 256	137
2.2.2 Synthese von 257	138
2.2.3 Synthese von 72	139
2.2.4 Synthese von 234	140
2.2.5 Synthese von 235	140
2.3 Synthese der Westbausteine	141
2.3.1 Synthese von 205	141
2.3.2 Synthese von 194	142
2.3.3 Synthese von 208	143
2.3.4 Synthese von 209	143
2.3.5 Synthese von 210	144
2.3.6 Synthese von 212	145

2.3.7	Synthese von 211	145
2.3.8	Synthese von 247	146
2.3.9	Synthese von 248	147
2.3.10	Synthese von 249	147
2.3.11	Synthese von 250	148
2.3.12	Synthese von 251	149
2.3.13	Synthese von 252	150
2.3.14	Synthese von 253	150
2.3.15	Synthese von 254	151
2.3.16	Synthese von 200	152
2.3.17	Synthese von 258	153
2.3.18	Synthese von 259	154
2.3.19	Synthese von 260	155
2.3.20	Synthese von 261	156
2.3.21	Synthese von 263	157
2.3.22	Synthese von 263	158
2.3.23	Synthese von 264	158
2.4	Synthese der Nordwestbausteine	159
2.4.1	Synthese von 216	159
2.4.2	Synthese von 218	160
2.4.3	Synthese von 219	161
2.4.4	Synthese von 221	162
2.4.5	Synthese von 222	163
2.4.6	Synthese von 223	165
2.4.7	Synthese von 224	166
2.4.8	Synthese von 225	167
2.4.9	Synthese von 226	168
2.5	Synthese der Südostbausteine	169
2.5.1	Synthese von 230	169
2.5.2	Synthese von 231	169
2.5.3	Synthese von 232	170
2.5.4	Synthese von 237	171
2.5.5	Synthese von 238	171
2.5.6	Synthese von 239	172
2.5.7	Synthese von 195	173

2.5.8	Synthese von 240	174
2.5.9	Synthese von 241	175
2.5.10	Synthese von 201	176
2.5.11	Synthese von 242	177
2.6	Neue Synthese des Südostbausteins	177
2.6.1	Synthese von 265	177
2.6.2	Synthese von 269	178
2.6.3	Synthese von 270	179
2.6.4	Synthese von 201	180
2.6.5	Synthese von 272	181
2.6.6	Synthese von 271	182
2.6.7	Synthese von 267	183
2.6.8	Synthese von 268	184
2.6.9	Synthese von 274	184
2.6.10	Synthese von <i>rac</i> - 201	185
2.7	Synthese der Ostbausteine	186
2.7.1	Synthese von 199	186
2.7.2	Synthese von 292	187
2.7.3	Synthese von 284	188
2.7.4	Synthese von 285	188
2.7.5	Synthese von 286	189
2.7.6	Synthese von 287	189
2.7.7	Synthese von 288	190
2.8	Kupplung des West- und Ostbausteins	190
2.8.1	Synthese von 296	190
2.8.2	Synthese von 297	192
2.8.3	Synthese von 298	192
2.8.4	Synthese von 301	193
2.8.5	Synthese von 302	195
2.8.6	Synthese von 303	196
2.8.7	Synthese von 306	197
2.8.8	Synthese von 290	198
2.9	Ringschlußmetathesen	199
2.9.1	Synthese von 307	199
2.9.2	Synthese von 310	200

2.9.3	Synthese von 312	201
2.9.4	Synthese von 316	202
2.10	Folgereaktionen	203
2.10.1	Synthese von 317	203

Anhang

Röntgenstruktur und röntgenographische Daten von 271	207
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	213
Literaturverzeichnis	215
Danksagung	227
Lebenslauf	229

Allgemeiner Teil

1 Einleitung

Im Jahre 1828 läutete *Friedrich Wöhler* mit seiner Entdeckung der Harnstoffsynthese¹ das Zeitalter der organischen Chemie ein. Seitdem ist das Interesse der organischen Chemiker ungebrochen, jedes Molekül, und sei dessen Struktur auch noch so komplex, synthetisch herstellen zu wollen. Das zunehmende Interesse an biologisch aktiven Substanzen zur Bekämpfung von Krankheiten hat die Ansprüche zusätzlich beflügelt.

Dem 20. Jahrhundert verdanken wir viele bahnbrechende Entdeckungen auf dem Gebiet der organischen Chemie, was sich unter anderem in der Liste der Nobelpreislaureaten eindrucksvoll widerspiegelt. Angefangen bei *Emil Fischer*, der 1902 für seine Arbeiten über die Synthese von Zuckern und Purinen mit dem Nobelpreis geehrt wurde,² über *Otto Wallach*, dessen Arbeiten über Terpene, Campher und ätherischer Öle zur Auszeichnung 1910 führten, bis in unsere Tage - 2001 erhielten *William S. Knowles*, *Ryoji Noyori* und *K. Barry Sharpless* den Nobelpreis für ihre Entwicklung der asymmetrischen Katalyse - findet sich eine Liste klangvoller Namen, deren Arbeiten Meilensteine im Bereich der organischen Chemie darstellen. Zu dem illustren Kreis der Nobelpreisträger zählen neben vielen anderen auch *Victor Grignard* (Darstellung von Magnesiumverbindungen aus organischen Halogeniden, Nobelpreis 1912), *Heinrich Otto Wieland* und *Adolf Windaus* (Struktur von Steroiden, Auszeichnung 1928) und *Sir Robert Robinson* (Strukturaufklärung des Penicillins, Nobelpreis 1947).

Die Zeit der modernen Naturstoffsynthese beginnt in der Mitte des 20. Jahrhunderts mit den Totalsynthesen *Robert Burns Woodward*s für eine Vielzahl komplexer Naturstoffe wie Cholesterin, Chlorophyll und Vitamin B₁₂ (Nobelpreis 1965). *Herbert C. Brown* entwickelte Bor-, *Georg Wittig* Phosphorreagenzien, die bis heute ihren festen Platz in der organischen Synthese haben. *Elias James Corey* schließlich gelang die Synthese biologisch aktiver Substanzen, deren Herstellung auf synthetischem Wege aufgrund ihrer Komplexität bis dahin als unmöglich gegolten hatte (Nobelpreis 1990).

Da natürlich vorkommende Verbindungen eine definierte Stereochemie besitzen, rückt seitdem die Frage der Stereoselektivität zunehmend in den Vordergrund bei synthetischen Überlegungen. Daß zueinander enantiomere Moleküle, die sich lediglich durch die Kon-

figuration ihres Stereozentrums unterscheiden, tatsächlich unterschiedliche Eigenschaften besitzen können, sei hier an zwei Beispielen demonstriert. So riecht das (*R*)-Enantiomer von Limonen ((*R*)-**1**) nach Orangen, während das (*S*)-Enantiomer ((*S*)-**1**) nach Zitronen duftet (Abbildung 1.1).

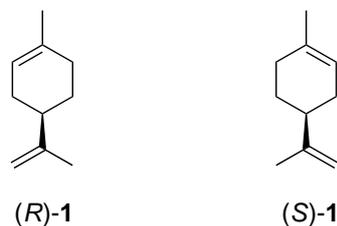


Abbildung 1.1: (*R*)-Limonen ((*R*)-**1**) riecht nach Orangen, (*S*)-Limonen ((*S*)-**1**) nach Zitronen.

Weniger harmlos ist die unterschiedliche biologische Aktivität der Enantiomeren im Fall des Schlafmittels Thalomid. Das (*R*)-Enantiomer des Wirkstoffes hat hier die gewünschte beruhigende Wirkung, die (*S*)-Form weist dagegen teratogene Eigenschaften auf und führte zu schlimmsten Mißbildungen von Kindern während der Schwangerschaft.³ Daher ist die Erforschung und Erprobung von asymmetrischen Synthesemethoden gerade im Hinblick auf eine gezielte Synthese von Naturstoffen von besonderem Interesse.

In der vorliegenden Arbeit wurden effiziente, hochstereoselektive Synthesemethoden eingesetzt, die die enantioselective Darstellung von Bausteinen für die Totalsynthese von Cembranoiden ermöglichen. Ferner konnte mit diesen Bausteinen ein flexibler Zugang zu hochfunktionalisierten Cembranoid-Grundgerüsten erschlossen werden.

2 Vorkommen, Biosynthese und Synthese von Cembranoiden

2.1 Vorkommen und biologische Eigenschaften von Cembranoiden

In den letzten Jahren ist eine große Zahl von Diterpen-Naturstoffen aus terrestrischen und marinen Quellen, hauptsächlich aus Tabakpflanzen und Weichkorallen, isoliert worden, deren charakteristisches Strukturelement ein 14-gliedriger Makrozyklus ist.⁴⁻⁶ Dieser Klasse angehörende Naturstoffe werden nach ihrem einfachsten Vertreter, dem Cembran (**2**), als „Cembranoide“ bezeichnet. Sie umfassen bislang etwa 300 bekannte Verbindungen, sowohl reine Kohlenwasserstoffe als auch oxygenierte Verbindungen. Sauerstoffsubstituenten sind besonders häufig in 4-, 6-, 8- und 12-Position zu finden. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, besitzen die Cembranoide pflanzlichen Ursprungs alle die (1*S*,2*E*)-Konfiguration, während bei Cembranoiden aus marinen Organismen sowohl die (1*S*)- als auch die (1*R*)-Konfiguration gefunden wurde. Das erste cembranoide Diterpen, das (+)-Cembren (**3**), wurde 1962 aus Pinienharz isoliert.^{7,8} In den letzten Jahren wuchs das Interesse an der physiologischen Bedeutung und pharmakologischen Wirkung dieser Substanzklasse. Im Laufe der Untersuchungen stellte sich zum Beispiel heraus, daß das Neocembren (**4**) als Pheromon bei australischen Termiten vorkommt (Abbildung 2.1).^{7,8}

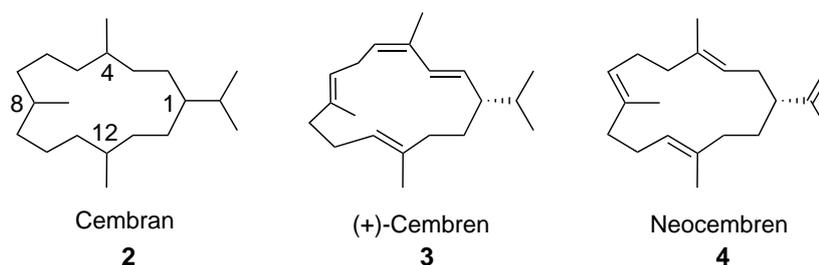


Abbildung 2.1: Drei Vertreter der Naturstoffklasse der Cembranoide: Cembran (**2**), (+)-Cembren (**3**) und Neocembren (**4**).

Die beiden Diole **5** und **6** wurden aus Tabakpflanzen isoliert. Obwohl angenommen wird, daß es sich bei diesen Verbindungen um die Ausgangssubstanzen der Cembranoid-Biosynthese handelt, konnte bislang noch keiner dieser Biosynthesewege aufgeklärt werden. Beide Verbindungen inhibieren die Prostaglandinsynthese⁹ sowie die Sensibilisierung gegenüber Nikotin.¹⁰ Außerdem blockieren sie die Bindung nichtkompetitiver Inhibitoren an neuronale Acetylcholin-Rezeptoren (Abbildung 2.2).¹⁰

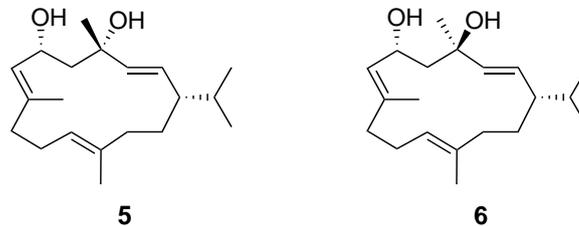


Abbildung 2.2: Mögliche Ausgangssubstanzen der pflanzlichen Cembranoid-Biosynthese.

In weiteren Untersuchungen wurde ein Cembranoid, das Sarcophytol A (**7**), entdeckt, welches die chemische Cancerogenese inhibiert.^{11,12} Andere, wie das Asperdiol (**8**), Isosarcophytoxid und Isosarcophin, sind cytotoxisch gegenüber verschiedenen Krebszelllinien mit vielversprechenden ED₅₀-Werten von bis zu 0.01 µg/mL.^{13,14} Das hochfunktionalisierte Lophotoxin (**9**) wirkt als starkes Neurotoxin, indem es selektiv und irreversibel (LD₅₀ (Maus) = 8 µg/g) an den nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor bindet (Abbildung 2.3).^{15–17}

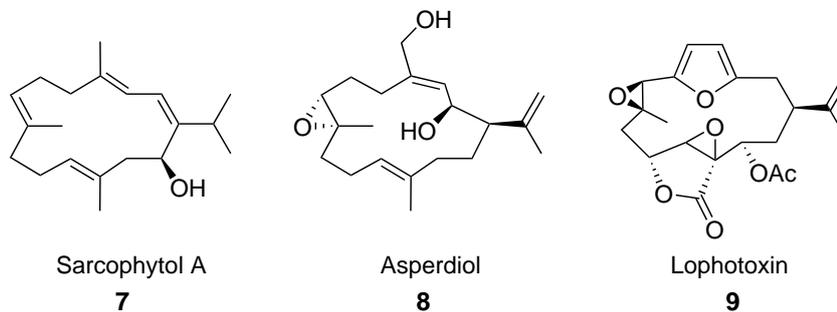


Abbildung 2.3: Cembranoide mit pharmakologisch interessanten Eigenschaften.

Aus Weichkorallen wurden Lohohedleolid (**10**), Iohohedleolid und 17-Dimethylaminohedleolid isoliert, die bei *in vitro* Tests eine Anti-HIV-Aktivität zeigten.¹⁸ Sinularin (**11**), Sinulariolid sowie Crassinacetat wirken antineoplastisch,^{19–21} die letztgenannte Verbindung außerdem antibiotisch.²² Bei 16-Deoxysarcophin (**12**) wurde eine Aktivität als Calcium-Antagonist festgestellt (Abbildung 2.4).²³ Weitere Vertreter dieser Naturstoffklasse weisen Konservierungseigenschaften auf²⁴ oder sind Teil der Abwehrmechanismen von Korallen, indem sie Algenwachstum inhibieren oder als Fischgift wirken.^{25,26} Cembranoide weisen

also vielfältige biologische und pharmakologische Eigenschaften auf, wodurch sie zu attraktiven Syntheszielen werden, die ein großes Potential zur Entdeckung neuer Leitstrukturen bergen.

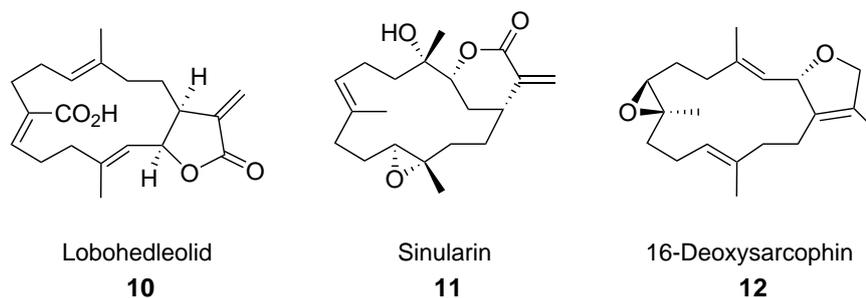


Abbildung 2.4: Weitere Cembranoide mit pharmakologisch interessanten Eigenschaften.

2.2 Biosynthese von cembranoiden Diterpenen

Gegen Ende des neunzehnten Jahrhunderts entdeckte *O. Wallach*, daß eine bestimmte Gruppe von Verbindungen - dazu zählten vor allem die ätherischen Öle aus Pflanzen - formal in verzweigte C₅-Einheiten, sogenannte „Isopentenyl-“ oder „Isopren-Einheiten“, zerlegt werden kann. Diese Verbindungen wurden nach der Terpentin-Pistazie (*Pistacia terebinthus*) als „Terpene“ bezeichnet. Die von *O. Wallach* und *L. Ruzicka* aufgestellten „Isopren-Regeln“²⁷⁻²⁹ besagen, daß Terpene aus Isopren-Einheiten via „Kopf/Schwanz“-Verknüpfung aufgebaut sind. Durch verschiedene Zyklisierungsarten können, ähnlich wie bei den Polyketiden, eine Vielzahl von Grundgerüsten entstehen.³⁰ Die Terpene werden anhand der Anzahl ihrer C₅-Einheiten klassifiziert: Monoterpene (C₁₀), Sesquiterpene (C₁₅), Diterpene (C₂₀), Sesterterpene (C₂₅), Triterpene (C₃₀) und Tetraterpene (C₄₀). Steroide (C₂₇) und verwandte Verbindungen weichen offensichtlich von der Isopren-Regel ab, was jedoch durch Kettenabbau und Verletzung des „Kopf/Schwanz“-Verknüpfungsprinzips erklärt werden kann.³⁰

Bei der Biosynthese von Terpenen ist die Schlüsselsubstanz das sogenannte „aktive Isopren“, welches aus den beiden, miteinander im enzymatischen Gleichgewicht stehenden Hemiterpenderivaten Isopentenylidiphosphat (**20**) und Dimethylallyldiphosphat (**21**) besteht. Neue Untersuchungen haben gezeigt, daß in Pflanzen zwei unterschiedliche Biosynthesewege zum Aufbau dieser Verbindungen existieren: der klassische mevalonatabhängige Weg über (*R*)-Mevalonat (**16**)³⁰ sowie der neu entdeckte mevalonatonabhängige Weg über 1-Deoxyxylulose-5-phosphat (**27**).³¹⁻³⁴ Je nach Zellkompartiment haben beide Wege un-

terschiedliche Bedeutung. Allerdings ist ein Austausch der Biosynthese-Intermediate zwischen den unterschiedlichen Kompartimenten denkbar, so daß bei Blockierung des einen der andere Biosyntheseweg die gesamte Terpensynthese der Pflanze sichern könnte.³⁵

Der mevalonatabhängige, vorwiegend im Cytosol ablaufende Biosyntheseweg hat seinen Ursprung in einer der *Claisen*-Kondensation analogen Verknüpfung zweier Acetyl-Coenzym A Moleküle (**13**) zu Acetoacetyl-CoA (**14**) durch das Enzym Thiolase. Ein weiteres Molekül **13** bindet an das Enzym HMG-CoA-Synthase und wird in einer Aldolreaktion mit **14** zu (*S*)-Hydroxymethylglutaryl-CoA (**15**, HMG-CoA) umgesetzt, welches bei der Biosynthese der Ketonkörper eine Schlüsselrolle innehat. Im Anschluß erfolgt die NADPH-abhängige Reduktion zu (*R*)-Mevalonat (**16**) durch die HMG-CoA-Reduktase sowie eine zweistufige Übertragung von Diphosphat auf die Hydroxyfunktion in 5-Position. Eine ATP-vermittelte irreversible Decarboxylierung mit gleichzeitiger Eliminierung führt zum Isopentenylidiphosphat (**20**). Über die Isopentenylidiphosphat-Isomerase erfolgt eine reversible Umwandlung in das Dimethylallyldiphosphat (**21**) (Abbildung 2.5).^{30,36,37}

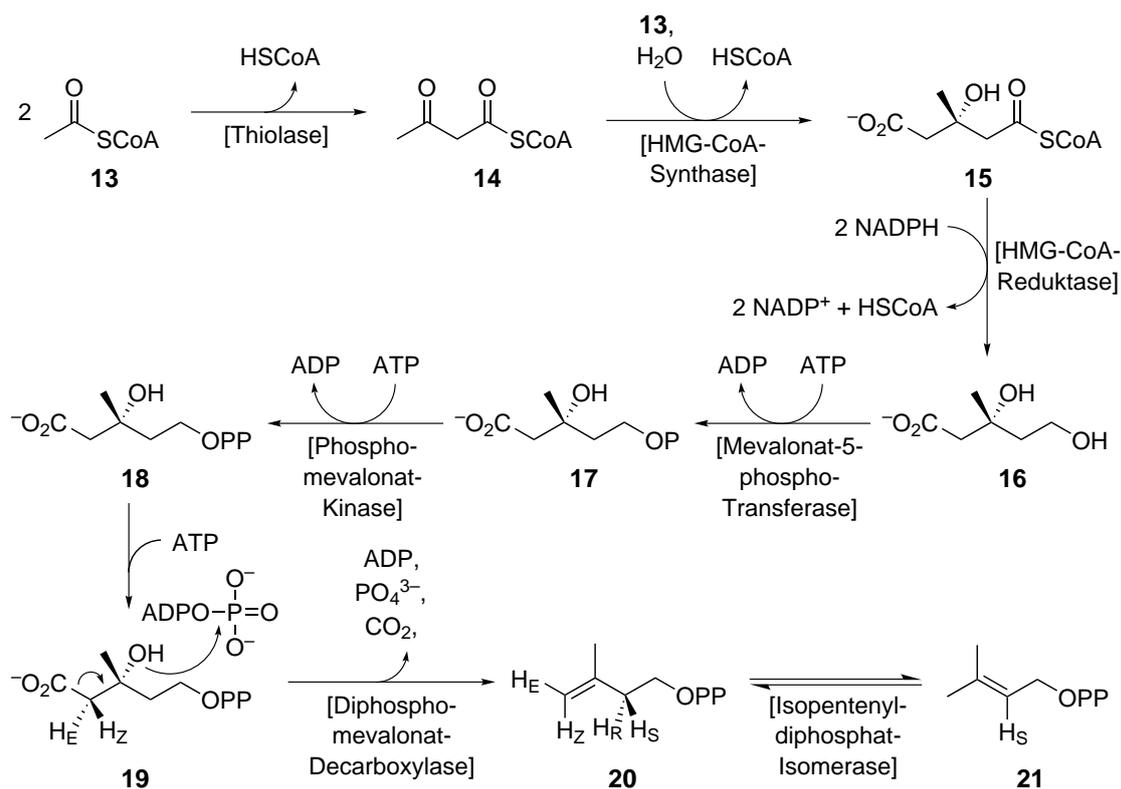


Abbildung 2.5: Mevalonatabhängiger Biosyntheseweg.

Der später entdeckte mevalonatunabhängige Biosyntheseweg zum Aufbau von Isopentenylidiphosphat (**20**) findet in vielen Bakterien, Grünalgen und pflanzlichen Chloroplasten statt.^{34,35} Über Isotopenmarkierungsexperimente wurde herausgefunden, daß der Aufbau der C₅-Einheit über eine Kupplung von decarboxyliertem Pyruvat **24** mit Glyceraldehyd-3-phosphat (**25**) stattfindet. Das decarboxylierte Pyruvat **24** entsteht durch nucleophilen Angriff des Coenzym Thiamindiphosphat in seiner Ylid-Form auf die Ketogruppe des Py-

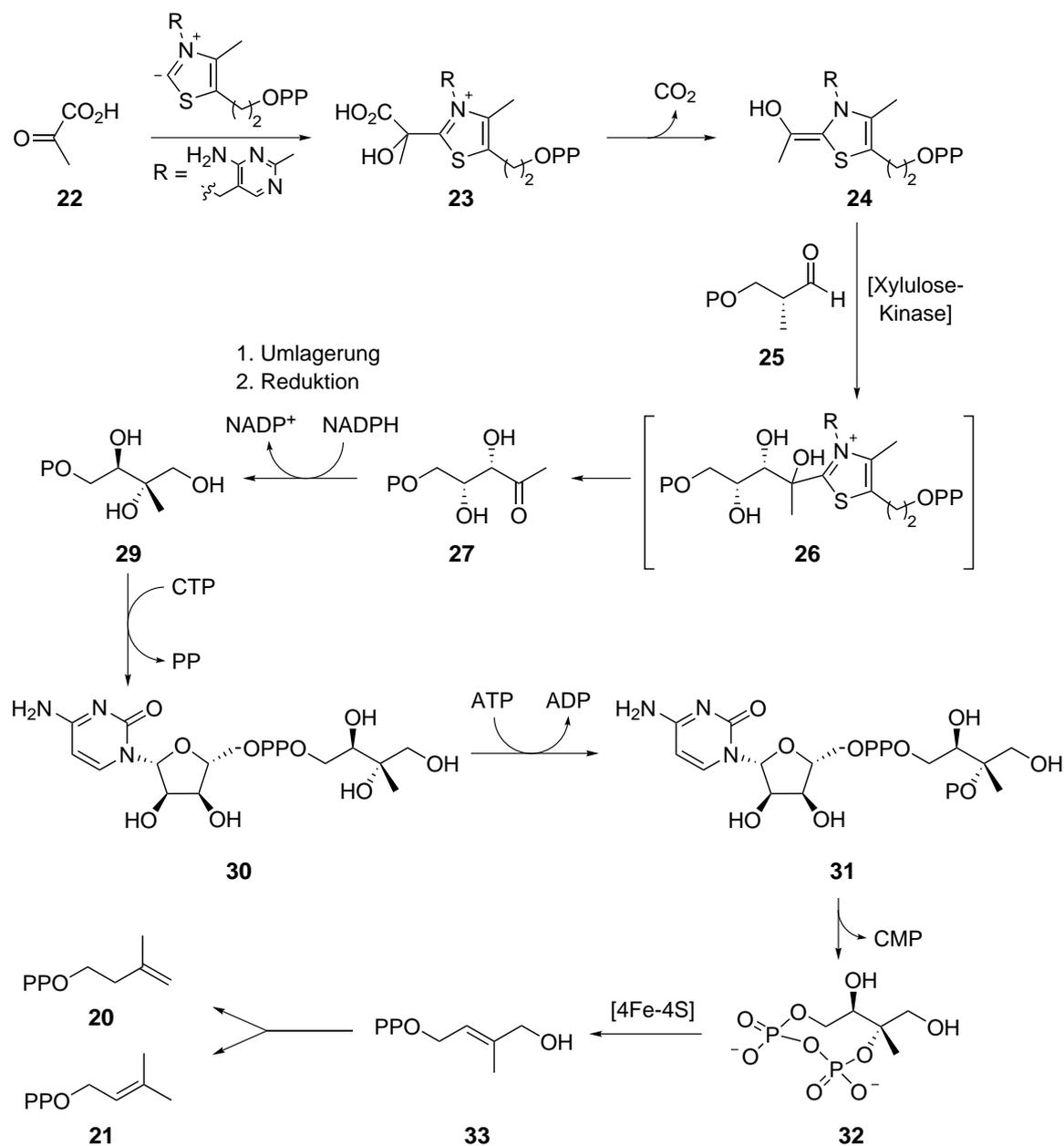


Abbildung 2.6: Mevalonatunabhängiger Biosyntheseweg.

ruvats (**22**),^{30–34,36–38} und somit eine Decarboxylierung zum Hydroxyethylthiamindiphosphat (**24**) bewirkt. **24** reagiert als Enamin mit Glyceraldehyd-3-phosphat (**25**). Durch Abspaltung des Enzyms kommt es zur Bildung von 1-Deoxyxylulose-5-phosphat (**27**) als isolierbaren Stoffwechselprodukt. Nach einer Umlagerung der Methylgruppe (ähnlich einer Retroaldol-Reaktion) erfolgt eine Reduktion zu 2-Methyl-D-erythritol-4-phosphat (**29**). An den bereits in **29** vorhandenen Phosphatrest wird ein Cytosinphosphatrest angehängt (**30**), gefolgt von einer Phosphorylierung der Hydroxyfunktion in 2-Position (**31**). Unter Abspaltung von Cytosinmonophosphat wird das 2,4-Cyclodiphosphat (**32**) aufgebaut.^{34,35} Obwohl die folgenden Schritte noch nicht komplett aufgeklärt sind, wurde mittlerweile eine weitere Zwischenstufe, das (*E*)-4-Hydroxy-3-methylbut-2-enyldiphosphat (**33**) isoliert, welche über eine Eliminierungs-Reduktionssequenz entsteht (Abbildung 2.6). Für die Reduktion ist ein Co-Faktor mit einem [4Fe-4S]-Cluster verantwortlich.³⁴ Die restlichen Reaktionsschritte zum Isopentenylidiphosphat (**20**) und Dimethylallyldiphosphat (**21**) sind Gegenstand der derzeitigen Forschung.

Die Klasse der Cembranoide gehört zu den Diterpenen, die alle aus dem azyklischen Vorläufer Geranylgeranyl-diphosphat (**36**) aufgebaut werden. Der Aufbau von **36** erfolgt, ausgehend von den beiden Isopren-Einheiten **20** und **21**, über eine „Kopf/Schwanz“-Verknüpfung

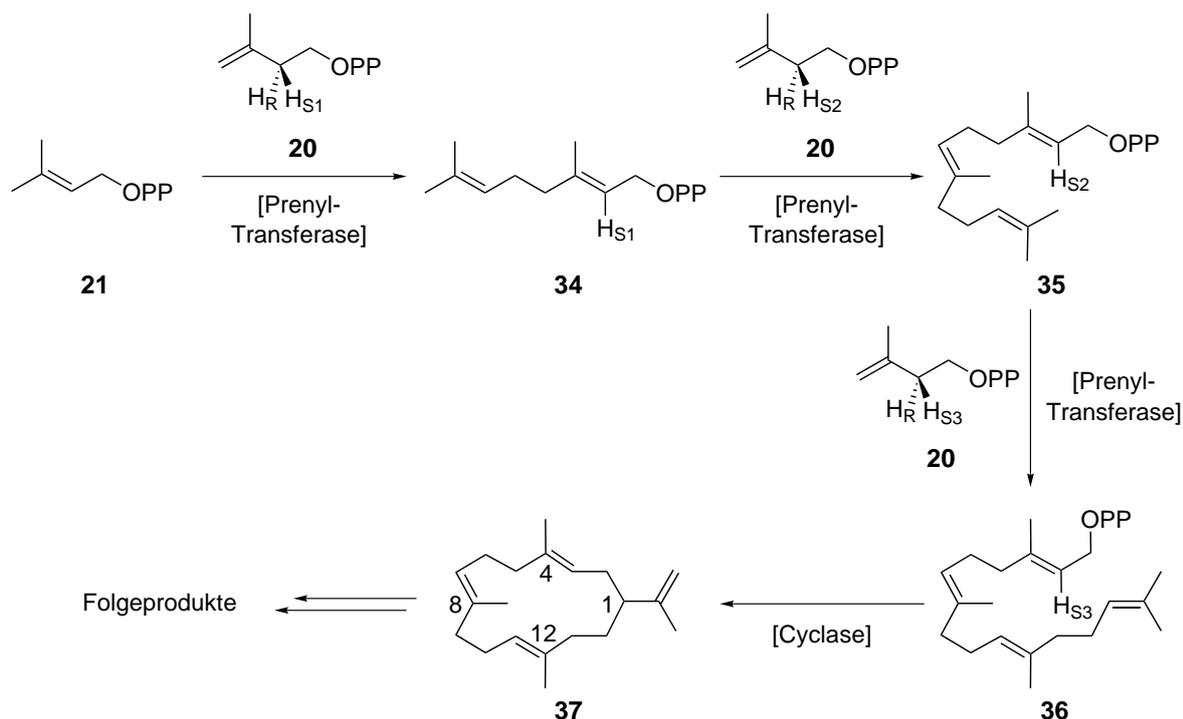


Abbildung 2.7: Biosynthese des Cembranoid-Grundgerüsts (**37**).