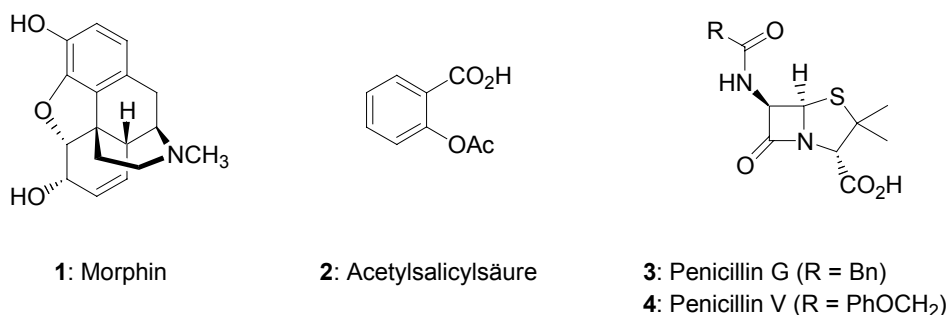


# 1 Einleitung

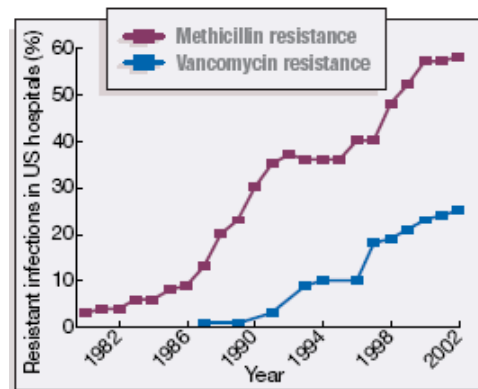
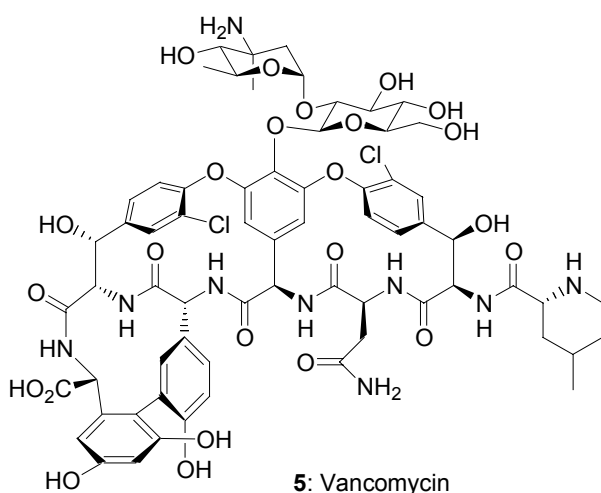
## 1.1 Naturstoffe und Naturstoffsynthese

Die Naturstoffsynthese hat sich in den letzten hundert Jahren rapide entwickelt. Einher mit der Synthese immer größerer und komplexerer Substanzen ging dabei die Entwicklung der dafür benötigten chemischen und analytischen Methoden und Strategien. Ein Wandel hat sich auch in der Motivation vollzogen, aus der heraus Naturstoffe synthetisiert wurden. So wurde die Synthese zu Beginn in erster Linie zur Aufklärung der Struktur eines Naturstoffes eingesetzt.<sup>[1]</sup> Mit der Synthese von Vitamin B12 durch Woodward<sup>[2]</sup> und Eschenmoser<sup>[3]</sup> trat das Ziel, ein komplexes Molekül aus kleinen Bausteinen aufzubauen und die damit verbundene intellektuelle Herausforderung in den Vordergrund. Dabei ist nicht allein die Zielsetzung selbst, sondern vor allem die Art und Weise, wie das Ziel erreicht wird, ein wichtiger Aspekt dieser Disziplin. Ein Beispiel dafür ist die Steroidsynthese durch Johnson,<sup>[4]</sup> die auf einem biomimetischen Syntheseansatz beruht und ein herausragendes Exempel für die Anwendung dieser Vorgehensweise darstellt. Bei einer solchen Biomimese wird der Biosyntheseweg, also die Natur selbst, imitiert. Hierin zeigt sich ein zentrales Bestreben des Synthetikers, der sich durch die Nachahmung ein besseres Verständnis der Natur, ihrer Gesetze und Prinzipien verspricht. Eng verbunden mit dem philosophischen Aspekt ist dabei die Anwendung des gewonnenen Wissens. Diese liegt in der Verbesserung der Gesundheit, der Ernährung und des Wohlbefindens des Menschen und seiner Umwelt. Der am höchsten geschätzte und wichtigste Bereich ist dabei die Behandlung und Bekämpfung von Krankheiten. Schon seit tausenden von Jahren verwenden Menschen Pflanzen oder deren Extrakte zur Heilung oder Linderung.<sup>[5]</sup> Einen historischen Durchbruch brachte im neunzehnten Jahrhundert die Erkenntnis, dass einzelne, reine Substanzen für die beobachtete Wirkung verantwortlich sind. Die Idee, diese Wirkstoffe zu isolieren führte im Jahre 1826 zur kommerziellen Vermarktung des ersten reinen Naturstoffs, Morphin (**1**), durch Merck sowie des ersten semisynthetischen auf einem Naturstoff basierenden Medikaments, Aspirin (**2**), 1899 durch Bayer (Abbildung 1).<sup>[6]</sup> Mit der Entdeckung der Penicilline (**3** und **4**) 1928 durch Fleming begann die Erschließung der Mikroorganismen als Ressource für neue Wirkstoffe und gleichzeitig das Zeitalter der Antibiotika, welches in der zweiten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts seinen Höhepunkt erreichte.<sup>[7]</sup>



**Abbildung 1.** Aus natürlichen Quellen isolierte Wirkstoffe.

Ein endgültiger Sieg gegen Krankheiten jeder Art kann nach neuen Erkenntnissen aber nicht erlangt werden. Erreger wie Bakterien oder Viren entwickeln immer schneller Resistenzen gegenüber den verwendeten Antibiotika. Einem jüngst erschienenen Artikel zufolge steht die Medizin vor einer ernsten Krise.<sup>[8]</sup> So sind zu diesem Zeitpunkt 70% der in US-Krankenhäusern auftretenden Infektionen zumindest einem bekannten Antibiotikum gegenüber resistent. Selbst Vancomycin (**5**), das bislang als letztes Mittel galt, verliert seine ultimative Durchschlagskraft (siehe Abbildung 2).



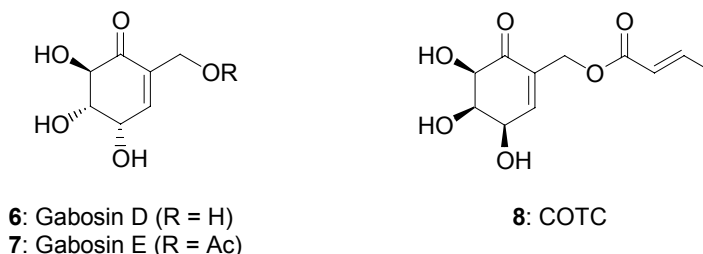
**Abbildung 2.** Vancomycin (**5**) und das Ansteigen der Zahl resistenter Erreger.<sup>[8]</sup>

Die stetige Evolution der Krankheitsverursacher erfordert eine ebenso stetige Weiterentwicklung der Behandlungsmethoden. Für diesen Zweck sind Naturstoffe, mehr aber noch die Synthese von großem Wert. Dies wird zum Beispiel dann deutlich, wenn ein Wirkstoff in der Natur nur in unzureichenden Mengen gebildet wird. Wichtiger noch ist die Weiterentwicklung bekannter Leitstrukturen durch synthetische Modifikationen oder die Totalsynthese von Analoga. Die Herstellung solcher Derivate kann zu einem besseren

Verständnis des Wirkprinzips und letztlich zu einer Optimierung des betreffenden Wirkstoffs führen. Die Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ist dabei der erste Schritt zum Verständnis biologischer Mechanismen und damit zur gezielten Manipulation biologischer Systeme. Die Synthese leistet hier in Zusammenarbeit mit der Biochemie und der Zellbiologie einen wichtigen Beitrag zur Identifikation biologischer Targets sowie zur Erlangung detaillierter Einblicke in zelluläre Ereignisse wie Membrantransport, Zellteilung und Apoptose.

## 1.2 Hexacyclinsäure und verwandte Naturstoffe

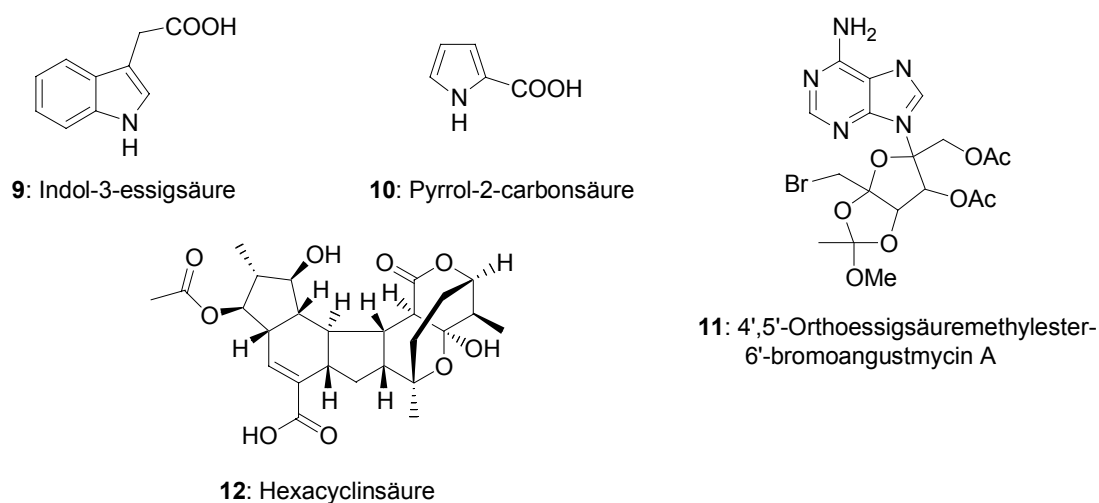
Seit den späten 1980er Jahren wurden im Arbeitskreis von Professor Zeeck Kulturen von *Streptomyces cellulosa* subsp. *Griseorubiginosus* Stamm S 1013 auf sein Metabolitenspektrum hin untersucht. Dieses Bakterium, welches der Ordnung der *Actinomyceten* und der Familie *Streptomycetaceae* angehört, wurde aus einer sizilianischen Erdprobe isoliert. Unter Standardkultivierungsbedingungen konnten aus diesem Stamm die Carbazucker Gabosin D (**6**) und E (**7**) gewonnen werden (Abbildung 3).<sup>[9]</sup>



**Abbildung 3.** Ausgewählte Gabosine.

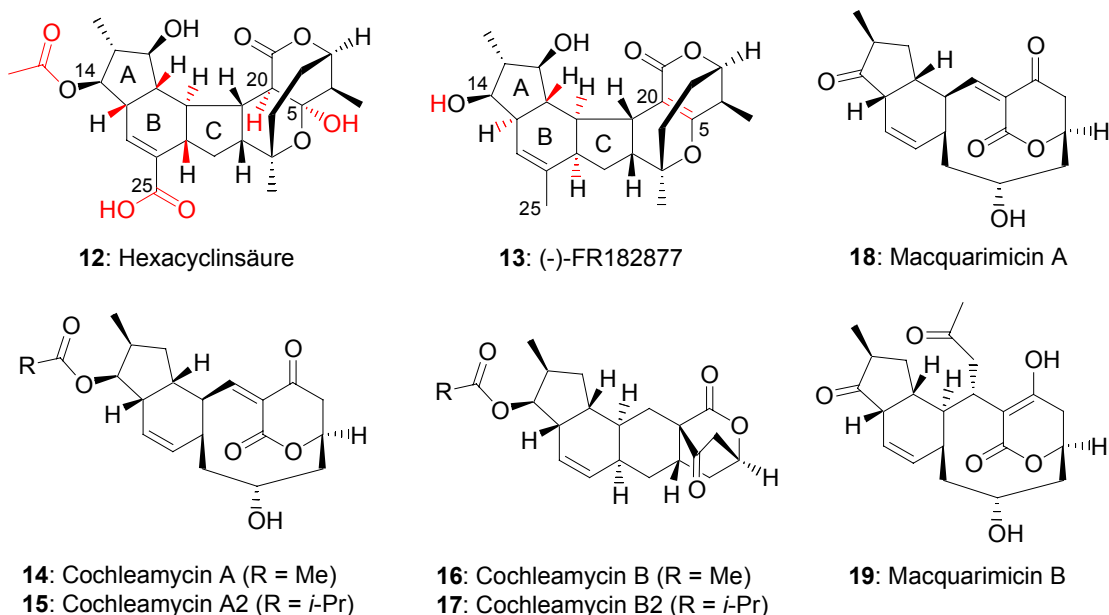
Diese gehören einer Familie von bislang 21 bekannten Gabosinen an, die aus verschiedenen Streptomycetenstämmen isoliert wurden. Mit Ausnahme des Crotonsäureesters von Gabosin C (COTC, **8**), der cancerostatische und cytotoxische Eigenschaften aufweist,<sup>[10]</sup> gelten die Vertreter dieser Naturstofffamilie als biologisch inaktiv. Sie könnten jedoch zum Beispiel als chirale Synthesebausteine Anwendung finden.<sup>[9]</sup> Unter Verwendung des OSMAC-Ansatzes (OSMAC = *one strain, many compounds*)<sup>[11]</sup> konnte das Metabolitenspektrum von Stamm S 1013 um einige Verbindungen erweitert werden.<sup>[12]</sup> Neben Indol-3-essigsäure (**9**), Pyrrol-2-carbonsäure (**10**) und 4',5'-Orthoessigsäuremethylester-6'-bromoangustmycin A (**11**) fiel

besonders Hexacyclinsäure (**12**) durch ihr neuartiges Kohlenstoffgrundgerüst auf (Abbildung 4).<sup>[13]</sup>



**Abbildung 4.** Metabolite des Stammes S1013, die unter Verwendung des OSMAC-Ansatzes erhalten wurden.

Der OSMAC-Ansatz basiert auf der Erfahrung, dass durch Variation der Kultivierungsparameter bei begabten Sekundärstoffproduzenten die Bildung von Metaboliten induziert werden kann, die vorher nicht nachzuweisen waren. Zunächst noch als strukturell beispiellos betrachtet, konnte Hexacyclinsäure (**12**) bald in eine Familie strukturverwandter Verbindungen eingegliedert werden. Eine sehr große strukturelle Ähnlichkeit besteht zu dem aus *Streptomyces* sp. No9885 isolierten WS9885B, dessen Name später in FR182877 (**13**) geändert wurde.<sup>[14]</sup> Beide Naturstoffe besitzen das gleiche Kohlenstoffgrundgerüst und unterscheiden sich in nur wenigen Punkten. Der wichtigste Unterschied liegt in der Stereochemie der AB- und BC-Ringverknüpfungen. Während die Ringe A und B in Hexacyclinsäure (**12**) *syn*- und in FR182877 (**13**) *anti*-verknüpft sind, verhält es sich mit der relativen Stereochemie der BC-Ringverknüpfungen genau umgekehrt (Abbildung 5). Ein weiterer Unterschied liegt in der Funktionalisierung an C5/C20. FR182877 (**13**) weist dort eine Doppelbindung als Teil eines cyclischen Enols auf. Hexacyclinsäure (**12**) besitzt an dieser Stelle ein Halbacetal, das formal dem Hydratisierungsprodukt der Doppelbindung entspricht. Weiterhin unterscheiden sich die Naturstoffe in der Oxidationsstufe an C25; der Methylgruppe in FR182877 (**13**) steht in Hexacyclinsäure (**12**) die namensgebende Säurefunktion gegenüber. Zudem liegt die C14-Hydroxygruppe in Hexacyclinsäure (**12**) acetyliert vor, während FR182877 (**13**) eine entsprechende freie Hydroxygruppe besitzt.



**Abbildung 5.** Hexacyclinsäure (**12**) und verwandte Naturstoffe (die Unterschiede zu FR182877 (**13**) sind farblich hervorgehoben).<sup>a</sup>

Weitere verwandte Naturstoffe sind die Cochleamycine (**14-17**)<sup>[15]</sup> und die Macquarimicine (**18-19**),<sup>[16],[17]</sup> die ähnliche Hexahydroindensysteme, entsprechend dem AB-Ringsystem von Hexacyclinsäure (**12**), aufweisen. Die Unterschiede in den restlichen Molekülteilen lassen sich dadurch erklären, dass diese Naturstoffe gegenüber Hexacyclinsäure (**12**) und FR182877 (**13**) in ihrem Grundgerüst eine Ketideinheit weniger besitzen. Aufgrund ihres pharmakologischen Potenzials haben diese Verbindungen das Interesse renommierter synthetisch orientierter Arbeitsgruppen auf sich gezogen.<sup>[18],[19],[20]</sup> Cochleamycin A (**14**) und Macquarimicin B (**19**) weisen cytotoxische Eigenschaften (mit IC<sub>50</sub>-Werten von 1,6, 0,3 und 30 µg/mL) gegenüber P388 Leukämie-Zelllinien auf.<sup>[15b,c],[16a]</sup> Macquarimicin A (**18**) inhibiert selektiv die membrangebundene neutrale Sphingomyelinase (N-SMase).<sup>[21]</sup> Die N-SMase ist als Produzent von Ceramid, einem wichtigen sekundären Botenstoff, als potenzielles therapeutisches Ziel erkannt worden. Ceramid ist an biologischen Prozessen wie zum Beispiel Entzündungen und an der Apoptose beteiligt.<sup>[22]</sup> FR182877 (**13**) ist in erster Linie durch seine cytotoxischen Eigenschaften aufgefallen. Ähnlich wie Taxol stabilisiert es die Mikrotubuli und wirkt gegen diverse humane Krebszelllinien (mit GI<sub>50</sub>-Werten zwischen 21 ng/mL (P388) und 73 ng/mL (HAT-29 und A549)),<sup>[14b]</sup> weshalb FR182877 (**13**) als mögliches Chemotherapeutikum beziehungsweise als Leitstruktur erkannt wurde.<sup>[14b],[23]</sup> In Tabelle 1

<sup>a</sup> Zur besseren Übersicht wurde in dieser Arbeit generell für beide Naturstoffe die Nummerierung von Hexacyclinsäure (**12**) entsprechend der Publikation von Zecek *et al.* verwendet.<sup>[13]</sup>

sind die grundlegenden biologischen Eigenschaften der zu Hexacyclinsäure (**12**) verwandten Verbindungen aufgeführt.

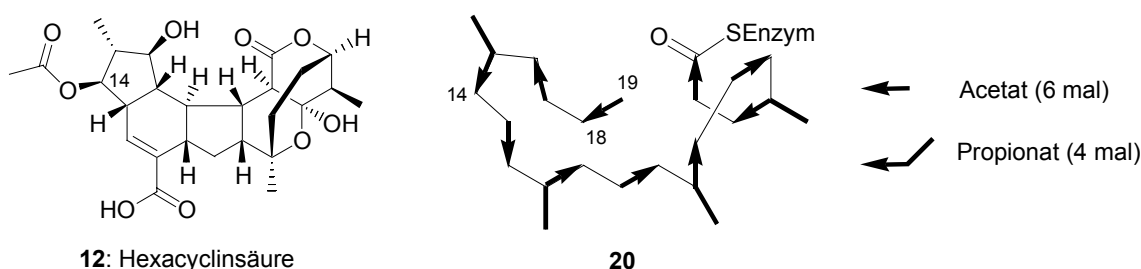
**Tabelle 1.** Biologisches Profil der Naturstofffamilie um FR182877 (**13**).<sup>[24]</sup>

Substanz	Produzent	Gattung	Art	Wirkung
Cochleamycin A	Actinomycetes	Streptomyces	sp. (FERM BP-2298)	Antitumor
Cochleamycin B	Actinomycetes	Streptomyces	sp. (FERM BP-2298)	Antitumor
Cochleamycin A2	Actinomycetes	Streptomyces		Antitumor
Cochleamycin B2	Actinomycetes	Streptomyces		Antitumor
Macquarimicin A	Actinomycetes	Micromonospora	chalcea	Antibakteriell
Macquarimicin B	Actinomycetes	Micromonospora	chalcea	Antitumor
Macquarimicin C	Actinomycetes	Micromonospora	chalcea	Antitumor
FR182877	Actinomycetes	Streptomyces		Antitumor

Die biologische Aktivität von Hexacyclinsäure (**12**) wurde bislang nicht ausführlich untersucht. Sie wirkt gegen drei getestete Zelllinien (HM02, HEP G2 und MCF-7) cytotoxisch<sup>[13]</sup> und weist mit  $GI_{50}$ -Werten von 14  $\mu\text{mol/L}$  (entsprechend etwa 7  $\mu\text{g/mL}$ ) eine um zwei Zehnerpotenzen geringere Wirksamkeit auf als FR182877 (**13**) mit einem  $GI_{50}$ -Wert von 27  $\text{ng/mL}$  gegenüber der gleichen Zelllinie (MCF-7). Als möglicher Grund für die verminderte Cytotoxizität von Hexacyclinsäure wurde das Fehlen der C5/C20-Doppelbindung ausgemacht.<sup>[25]</sup> Dieses elektrophile Strukturelement gilt als potenzielles Pharmakophor. Einen entsprechenden Hinweis liefert die Tatsache, dass FR182877 (**13**) durch Luftsauerstoff leicht zum C5/C20-Epoxid oxidiert wird, welches praktisch keine biologische Aktivität besitzt.<sup>[14c]</sup>

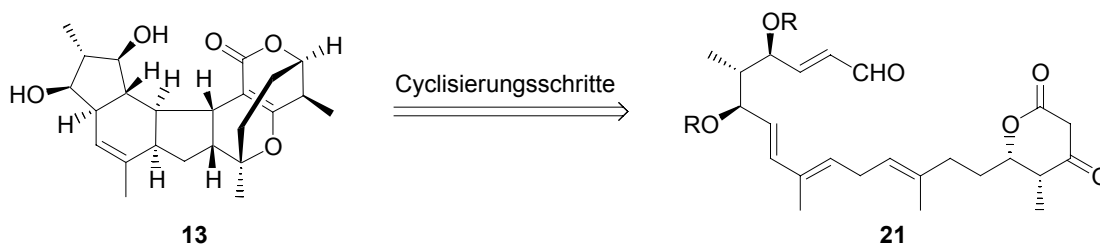
### 1.2.1 Biosynthese von Hexacyclinsäure

Die ersten Einblicke in die Biosynthese wurden von Zeeck *et al.* zusammen mit der Struktur von Hexacyclinsäure (**12**) veröffentlicht.<sup>[13]</sup> Zunächst konnte durch Fütterungsexperimente gezeigt werden, dass Hexacyclinsäure ein Polyketid ist, das aus sieben Acetat- und vier Propionateinheiten aufgebaut ist. Des Weiteren wurde die Starteinheit (C18/C19) definiert und die in Abbildung 6 dargestellte Polyketidkette (**20**) abgeleitet.



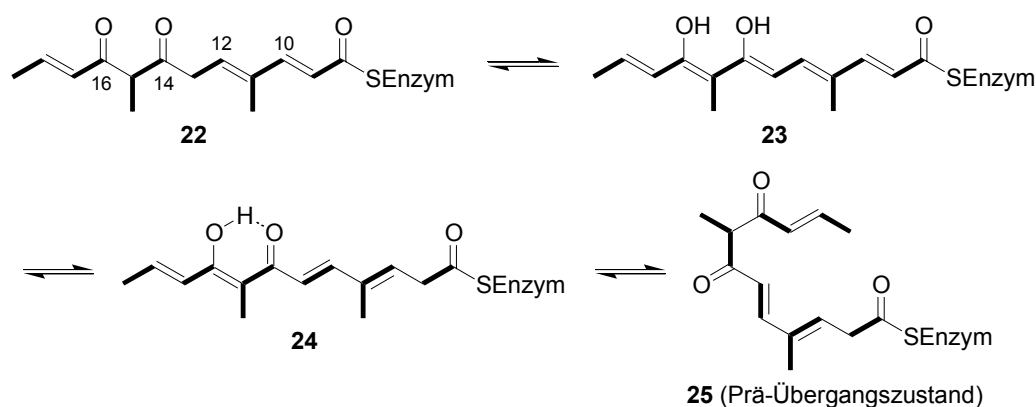
**Abbildung 6.** Die Polyketidkette **20** von Hexacyclinsäure. Die siebte Acetateinheit wird durch Veresterung der C14-Hydroxygruppe eingeführt.

Die in Abbildung 6 dargestellte Faltung der Polyketidkette impliziert, dass die Struktur von Hexacyclinsäure (**12**) aus Cyclisierungsreaktionen resultiert, die im Anschluss an das Kettenwachstum oder sukzessive auf der Stufe verschiedener Oligoketidintermediate stattfinden. Bereits ein Jahr vor der Veröffentlichung der Struktur von Hexacyclinsäure durch Zeeck *et al.* hatten Sørensen *et al.* ihre auf der von ihnen postulierten Biosynthese basierende Synthesestrategie für FR182877 (**13**), das zu diesem Zeitpunkt noch unter der Bezeichnung WS9885B bekannt war, vorgestellt (Schema 1).<sup>[26]</sup>



**Schema 1.** Sørensen's allgemeiner Biosynthesevorschlag für FR182877 (**13**, korrigierte Stereochemie).

Der Kernpunkt dieses Biosynthesevorschlags bestand in der Annahme, dass die architektonisch und stereochemisch komplexe Struktur von **13** aus einem weit weniger komplexen Vorläufer **21** durch spontane intramolekulare Reorganisation hervorgeht. Als Cyclisierungsschritte schlugen Sørensen *et al.* eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion und eine Knoevenagel-Kondensation mit anschließender Hetero-Diels-Alder Reaktion vor. Der von Sørensen *et al.* vorgeschlagene offenkettige Vorläufer **21** entspricht in seinem Kohlenstoffgerüst der von Zeeck *et al.* beschriebenen Polyketidkette **20**. Theoretisch könnten also Hexacyclinsäure (**12**) und FR182877 (**13**) aus demselben Intermediat hergestellt werden. In einem solchen Fall ist insbesondere die unterschiedliche Stereochemie der beiden Naturstoffe interessant. Sie könnte zum Beispiel dadurch erklärt werden, dass in ihren Biosynthesen die intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen mit verschiedenen Intermediaten, oder katalysiert durch verschiedene Enzyme, mit unterschiedlicher Stereinduktion, durchgeführt werden. Das letztere könnte als ein Beispiel für eine reagenz- beziehungsweise enzymkontrollierte Reaktion angesehen werden, während das erstere ein Beispiel für eine substratkontrollierte Reaktion darstellt. Da die Existenz einer „Diels-Alderase“ bislang strittig ist, wurde von Zeeck *et al.* eine Biosynthese vorgeschlagen, die auf der Stereokontrolle des Substrats basiert (Schema 2).<sup>[27]</sup>

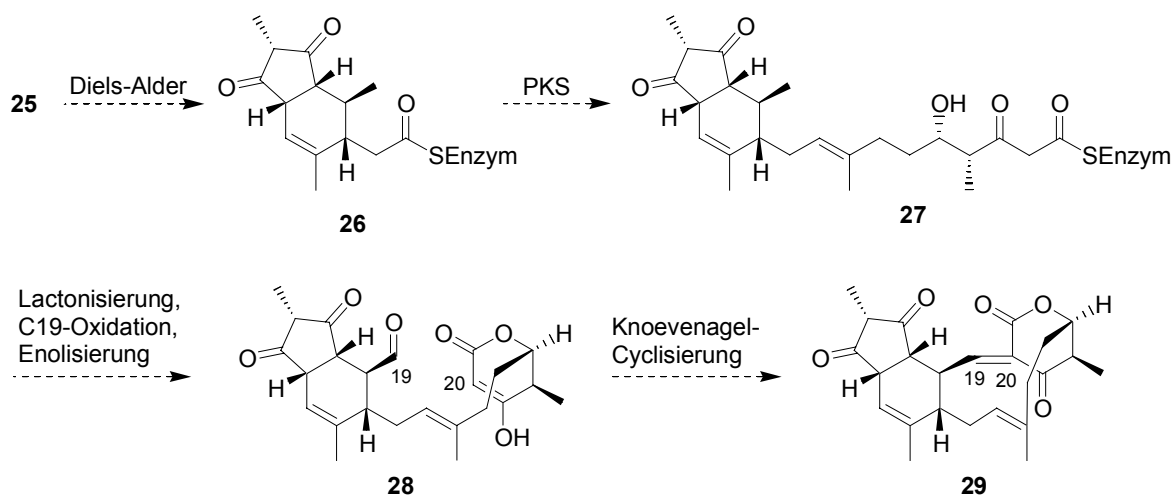


**Schema 2.** Isomerisierung der Doppelbindungen auf der Stufe des Hexaketids.

Dieser Biosynthesevorschlag geht von Hexaketid **22** aus, bei dem alle Doppelbindungen übereinstimmend mit den Kenntnissen über Polyketid-Biosynthesen zwischen den Ketideinheiten lokalisiert und *E*-konfiguriert sind.<sup>[28]</sup> Die Isomerisierung der Doppelbindungen durch Keto-Enol-Tautomerie führt zu dem durch Konjugation stabilisierten bis-Enol **23**, welches im Gleichgewicht mit dem mono-Enol **24** steht. Durch

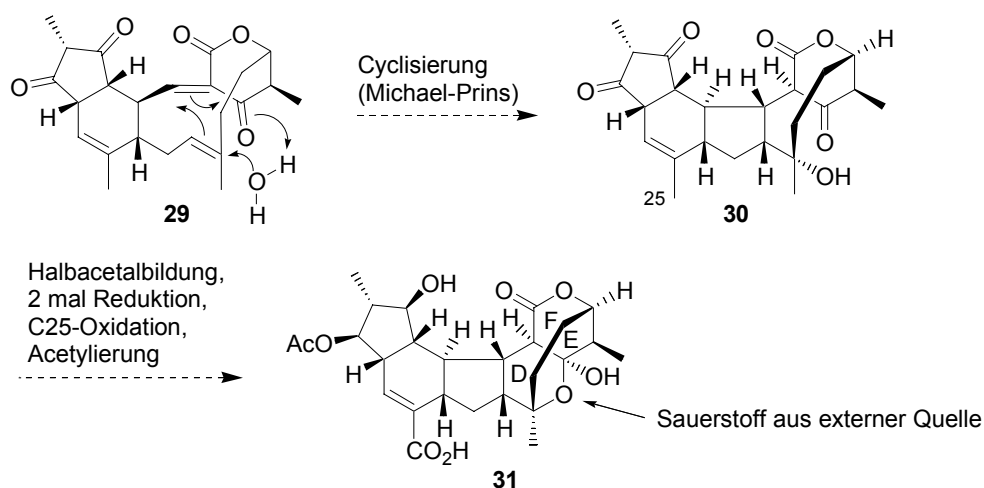


die Faltung der Kette wird das C16-Keton wiederhergestellt, da die stabilisierende Wasserstoffbrücke des entsprechenden Enols zum benachbarten Keton in dieser Konformation nicht ausgebildet werden kann. Das so präorganisierte Intermediat **25** reagiert in einer *endo*-Diels-Alder-Reaktion (Schema 3).



**Schema 3.** Diels-Alder-Reaktion von Diketon **25** und Einbau weiterer Ketideinheiten.

Nach dem Einbau einer Propionat- und drei weiterer Acetateinheiten schlagen Zeeck *et al.* als nachfolgenden Schritt eine Lactonisierung vor. Im Anschluss daran wird die C19-Methylgruppe oxidiert und durch eine Knoevenagel-Kondensation die C19/C20-Doppelbindung gebildet. Die Hypothese, dass analog zu der von Sørensen für FR182877 (**13**) postulierten Biosynthese eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des DEF-Ringsystems von Hexacyclinsäure (**12**) verantwortlich ist, wurde allerdings durch die von Zeeck *et al.* durchgeführten Fütterungsexperimente widerlegt. Es konnte gezeigt werden, dass der Ringsauerstoff im D-Ring nicht aus dem bei der Kultivierung zugegebenen isotoopenmarkierten Propionat stammt. Er muss also aus einer anderen Quelle, zum Beispiel aus dem in der Nährlösung enthaltenen Wasser, eingebaut werden. Der entsprechende Mechanismus ist der einer Michael-Prins-Reaktion (Schema 4). Aus dem Intermediat **30** bildet sich spontan das Halbacetal. Zum Abschluss werden vier Post-PKS-Modifikationen vorgenommen. Diese beinhalten die Reduktion der C14- und C16-Carbonylgruppen, die Oxidation der C25-Methylgruppe zur Carbonsäure sowie die Acetylierung der C14-Hydroxygruppe.

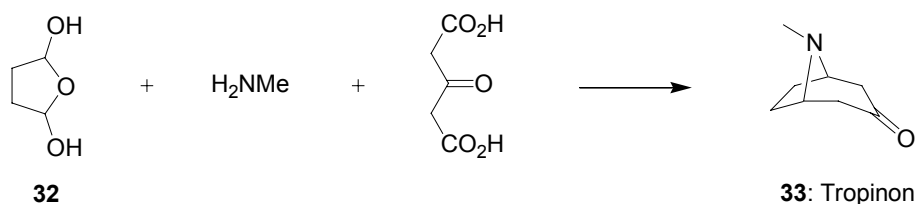


**Schema 4.** Michael-Prins-Cyclisierung und Abschluss der Biosynthese.

Aufgrund der komplexen polycyclischen Struktur erscheint ein biomimetischer Ansatz für die Synthese von Hexacyclinsäure (**12**) als sinnvoll. Dies soll im nächsten Kapitel verdeutlicht werden.

### 1.3 Biomimetische Synthese

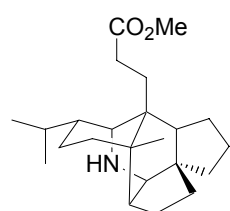
Der Begriff „biomimetische Synthese“ geht auf Sir Robert Robinson zurück, der ihn 1917 im Zusammenhang mit seiner Synthese von Tropinon (**33**) prägte.<sup>[29]</sup> Dabei wurde **33** in einer Eintopfreaktion direkt aus Glutaraldehyd (**32**), Methylamin und Acetondicarbonsäure hergestellt (Schema 5).



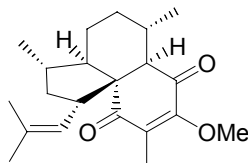
**Schema 5.** Tropinonsynthese nach Robinson (1917).

Van Tamelen griff den Begriff 1961 wieder auf und definierte die biomimetische Synthese als eine Reaktion, die einen angenommenen biologischen Reaktionspfad nachahmt.<sup>[30]</sup> Dabei muss dieser angenommene Biosyntheseweg nicht notwendigerweise bewiesen sein. Im Gegenteil wird durch die biomimetische Synthese häufig eine biosynthetische Hypothese untermauert.<sup>[31]</sup> Vom synthetischen Standpunkt aus offenbaren die (postulierten)

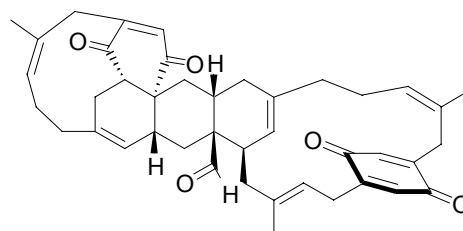
Biosynthesen eine reiche Quelle an Kreativität und Inspiration. Besonders für die Synthese von komplexen Naturstoffen sind biomimetische Strategien interessant. Geht man davon aus, dass die natürlichen Prozesse zur Bildung eines Stoffwechselproduktes hinsichtlich ihrer Effizienz und Ökonomie im Verlauf einer Evolution optimiert wurden, dann bietet die Nachahmung dieser Prozesse einen Erfolg versprechenden Ansatz für die Synthese dieses Metaboliten im Labor. Abbildung 7 zeigt einige Naturstoffe, deren Synthesen eindrucksvolle Beispiele für die erfolgreiche Anwendung biomimetischer Strategien darstellen.



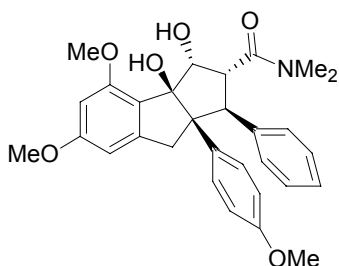
**34:** Methylhomosecodaphniphyllat  
*Heathcock (1988)*



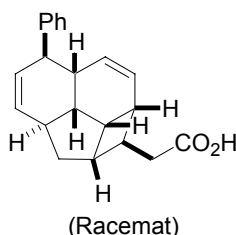
**35:** Elisabethin A  
*Mulzer (2003)*



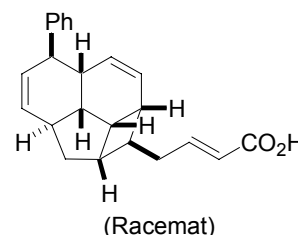
**36:** Longithoron A  
*Shair (2002)*



**37:** Rocaglamid  
*Porco (2004)*



**38:** Endiandrinsäure A  
*Nicolaou (1982)*

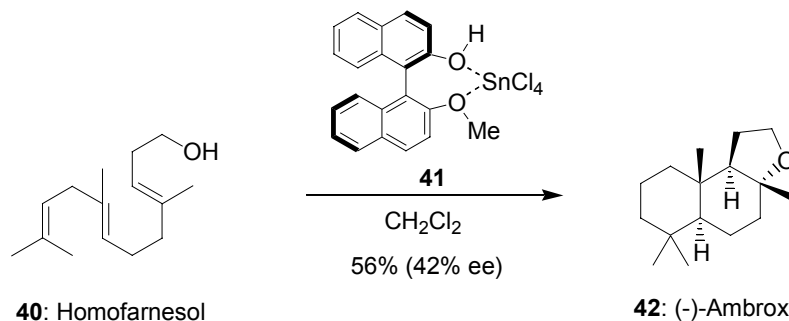


**39:** Endiandrinsäure B

**Abbildung 7.** Beispiele für komplexe Naturstoffe, die durch biomimetische Synthesen dargestellt wurden.

Die eleganten Synthesen von Methylhomosecodaphniphyllat (**34**),<sup>[32]</sup> Elisabethin A (**35**),<sup>[33]</sup> Longithoron A (**36**),<sup>[34]</sup> Rocaglamid (**37**)<sup>[35]</sup> und der Endiandrinsäuren (**38** und **39**)<sup>[36]</sup> basieren auf solchen Strategien. Prinzipiell sind für den Aufbau komplexer Systeme in der Natur zwei unterschiedliche Abläufe denkbar. Die erste Möglichkeit besteht in der Bildung komplizierter Strukturen unter der Kontrolle spezialisierter Enzyme. Diese Möglichkeit wurde von Robinson wie folgt formuliert: „*It has been assumed that plants have enormously powerful reagents that can cause substances, the properties of which have been investigated with considerable care, to undergo transformations that cannot be induced in the laboratory.*“<sup>[37]</sup> Die Mimese einer solchen Reaktion im Labor, sofern überhaupt möglich, erfordert die Verwendung eines spezifischen Katalysators

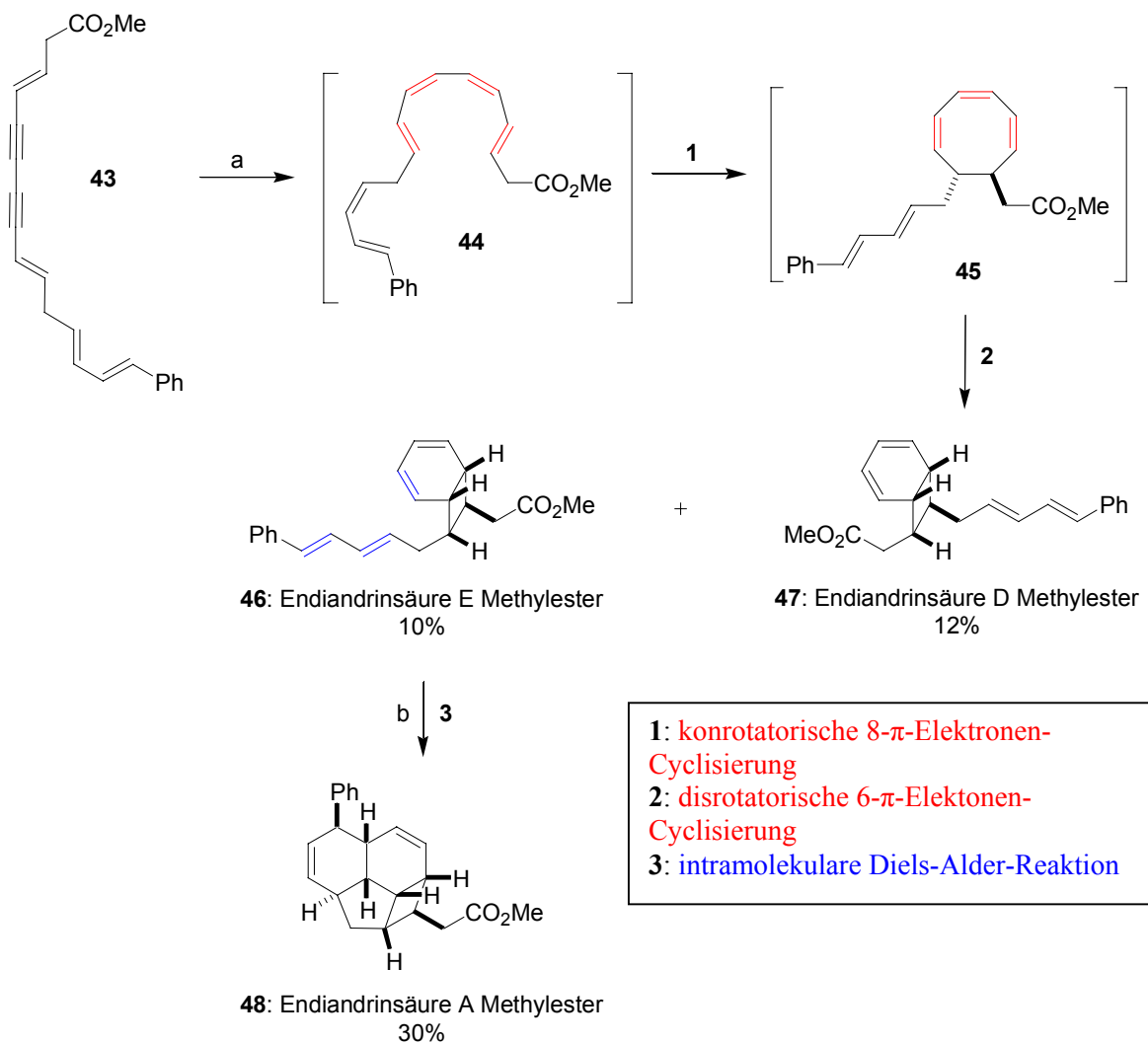
beziehungsweise eines künstlichen Enzyms. Die zweite Möglichkeit besteht in der Bildung komplizierter Strukturen durch eine Art automatischer Organisation, die von Heathcock folgendermaßen definiert wurde: „*We think that the molecular frameworks of most natural products arise by intrinsically favorable chemical pathways – favorable enough that the skeleton could have arisen by a nonenzymic reaction in the primitive organism.*“<sup>[38]</sup> In einem solchen Fall genügt es, ein entsprechendes strukturell einfaches synthetisches Intermediat herzustellen, aus dem in einer spontanen selektiven Reaktion das dem Naturstoff entsprechende Produkt hervorgeht. Durch eine Kombination dieser beiden Prinzipien, die „Theorie der minimalen Enzymunterstützung“<sup>[39]</sup> kann einerseits die strukturelle Vielfalt der Naturstoffe erklärt werden, ohne gleichzeitig eine immense Anzahl spezifischer Enzyme für deren Genese postulieren zu müssen. Gleichzeitig liefert sie eine plausible Erklärung für die Bildung von Produkten, die *in vivo* nicht oder nicht selektiv gebildet werden, durch die Beteiligung entsprechender Enzyme. Dies soll anhand des folgenden Beispiels kurz verdeutlicht werden. Yamamoto *et al.* synthetisierten im Rahmen ihrer Konzeptstudien zur Enantiodifferenzierung bei der kationischen Polyen-Cyclisierung (-)-Ambrox (**42**), das Hauptodorans von Ambra (Schema 6).<sup>[40]</sup>



**Schema 6.** Biomimetische Synthese von (-)-Ambrox nach Yamamoto.

Die Reaktion wurde durch die chirale Lewis-Brønstedt-Säure **41** induziert. Diese imitiert die natürliche Cyclase, welche die Enantioselektivität der Reaktion beeinflusst. Die relative Stereochemie wurde durch die bevorzugte Faltung der Polyenkette in **40**, hervorgerufen durch die Minimierung sterischer Wechselwirkungen, bestimmt. Weiterhin ist anzunehmen, dass auch in der Natur allgemein gültige Regeln, wie zum Beispiel die Baldwin-Regeln<sup>[41]</sup> befolgt werden,<sup>[42]</sup> die in diesem Fall die bevorzugt gebildete Ringgröße vorgibt. Somit resultiert ein diastereomenenreines oder -angereichertes definiertes Produkt unter Beachtung bestimmter Selektivitätsregeln aus der Konstitution und Konfiguration seines Vorläufers. Ein Enzym, welches die Enantioselektivität

bestimmt, wirkt hierbei nur an einem kleinen Teil des Moleküls, während ein großer Teil der strukturellen Komplexität sich aus dem Substrat selbst ergibt. Somit kann eine entsprechende Cyclase für die Bildung diverser polycyclischer Verbindungen verantwortlich sein, was als Beleg für die außerordentliche Effizienz der Natur gewertet werden kann. Die hier gezeigten Beispiele für biomimetische Synthesen deuten bereits an, dass dieses Konzept besonders für die Bildung komplexer cyclischer Systeme geeignet ist. Der Grund hierfür liegt zum einen in dem Potenzial ringbildender Reaktionen, die Komplexität eines Moleküls in einem Schritt erheblich zu erhöhen. Dadurch sind solche Reaktionen synthetisch generell sehr interessant. Zum anderen sind sie für Biomimesen insbesondere geeignet, wenn man davon ausgeht, dass die Natur die gleichen grundlegenden Regeln befolgt wie der Chemiker im Labor und dass bei natürlichen Prozessen aus ökonomischen Gründen möglichst jeder Aufwand vermieden wird, der mit der Überwindung dieser Regeln zusammenhängt. Beispiele für solche Regeln sind die bereits genannten Baldwin-Regeln, die unter anderem bei den Biosynthesen und Biomimesen polycyclischer Isoprenoide zum tragen kommen<sup>[43]</sup> oder die Woodward-Hoffmann-Regeln,<sup>[44]</sup> für die im Folgenden ein zusätzliches Beispiel gegeben wird. Dazu wird ein Ausschnitt aus der Synthese der oben gezeigten Endiandrinsäuren durch Nicolaou *et al.* betrachtet (Schema 7).<sup>[36d]</sup> Aus dem mehrfach ungesättigten Ester **44**, der durch Hydrierung des Diins **43** dargestellt wurde, entstanden durch spontane Cyclisierungsreaktionen Endiandrinsäure E Methylester (**46**) und Endiandrinsäure D Methylester (**47**) sowie durch anschließendes Erwärmen Endiandrinsäure A Methylester (**48**). Aus dem einfachen Polyen-Vorläufer **44** wurde also in einer Kaskade pericyclischer Reaktionen mit erstaunlicher Selektivität ein Gemisch dreier relativ komplexer Produkte gebildet, welches in der gleichen Form auch in der Natur vorkommt. Dieses Beispiel verdeutlicht die Effizienz des biomimetischen Ansatzes, speziell für die Synthese cyclischer beziehungsweise polycyclischer Naturstoffe. Hervorzuheben ist dabei die Tatsache, dass die Endiandrinsäuren in der Natur racemisch vorkommen, was für chirale Stoffwechselprodukte sehr ungewöhnlich ist. In diesem Fall kann dies als Hinweis dafür gewertet werden, dass die Biosynthese tatsächlich sehr ähnlich der hier gezeigten Biomimese verläuft.



**Schema 7.** Biomimetische Synthese der Endiandrin säuren nach Nicolaou *et al.*: a) H<sub>2</sub>, Lindlar-Katalysator, Chinolin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C; b) Toluol, 100 °C.

Folglich könnten die Cyclisierungsreaktionen, die zur Bildung der Endiandrin säuren führen, auch in der Natur ohne Beteiligung von speziellen Enzymen stattfinden, was der von Heathcock beschriebenen Theorie sehr nahe kommt (siehe oben). Ein solcher nichtenzymatischer selektiver Aufbau komplexer Systeme wird auch Selbstorganisation oder Selbstkonstruktion genannt.<sup>[45]</sup>