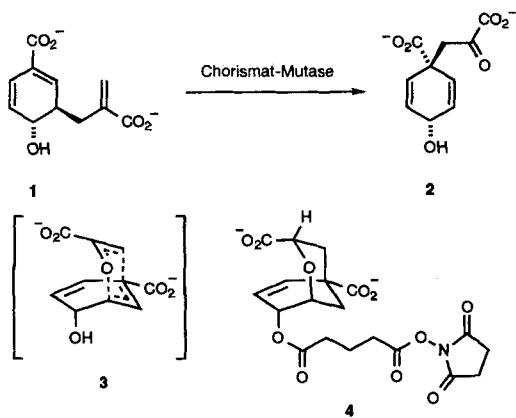


Pericyclische Reaktionen in biologischen Systemen – kennt die Natur die Diels-Alder-Reaktion?

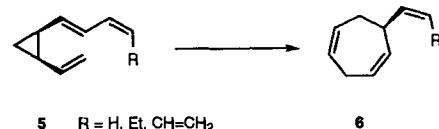
Sabine Laschat*

Pericyclische Reaktionen, d. h. einstufige Prozesse, die über cyclische Übergangszustände unter Erhaltung der Orbitalsymmetrie verlaufen, gehören seit langem zum festen Repertoire des organischen Synthesechimikers. Aber auch in natürlichen Systemen laufen eine Reihe pericyclischer Schlüsselreaktionen ab^[1]. Das klassische Beispiel, das Woodward und Hoffmann zur Aufstellung der Regeln zur Erhaltung der Orbitalsymmetrie veranlaßte, ist die Bildung von Vitamin D₃ aus 7-Dehydrocholesterin durch eine photochemisch induzierte, conrotatorische Cycloreversion des Steroid-B-Ringes, gefolgt von einer thermisch erlaubten [1,7]-sigmatropen H-Verschiebung. Auch Claisen-Umlagerungen kommen in der Natur vor. Als zentraler Schlüsselschritt in der Biosynthese aromatischer Verbindungen, dem sogenannten Shikimisäure-Weg, gilt die von dem Enzym Chorismat-Mutase katalysierte [3,3]-sigmatrope Claisen-Umlagerung von Chorismsäure 1 zu Prephensäure 2. Durch Dop-



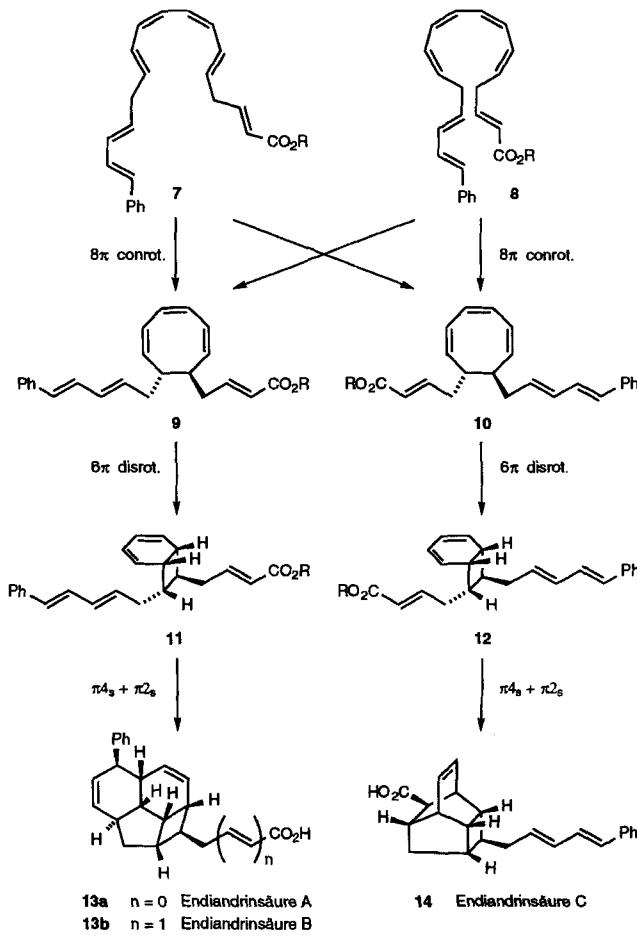
pelmarkierungsexperimente konnte hierbei die sesselartige Struktur des Übergangszustandes 3 nachgewiesen werden^[2]. Im Labor kann diese Umsetzung jedoch nicht nur enzymatisch, sondern auch durch katalytische Antikörper beschleunigt werden^[3]. Zur Erzeugung solcher Antikörper werden Haptene wie 4 verwendet, d. h. Moleküle, die dem Übergangszustand der betreffenden Reaktion strukturell sehr ähnlich sind und vom Antikörper gut gebunden werden.

Pericyclische Reaktionen in natürlichen Systemen benötigen jedoch nicht in jedem Fall die Beteiligung eines Enzyms. Etliche Reaktionen laufen spontan ab, wie etwa die oben erwähnte 1,7-H-Verschiebung bei der Biosynthese von Vitamin D₃. Vor kurzem konnten Boland et al. zeigen, daß es sich bei den aus den Braunalgen *Ectocarpus siliculosus* isolierten Ectocarpenen 6 und verwandten Substanzen nicht, wie bislang vermutet, um



Sexualpheromone der Algen handelt, sondern daß diese Cycloheptadiene **6** durch spontane Cope-Umlagerung aus den eigentlichen Pheromonen, nämlich den thermolabilen *cis*-Divinylcyclopropanen **5** entstehen^[4]. Die Cope-Umlagerung zu **6** ist also quasi ein Weg zur Desaktivierung der Pheromone **5**.

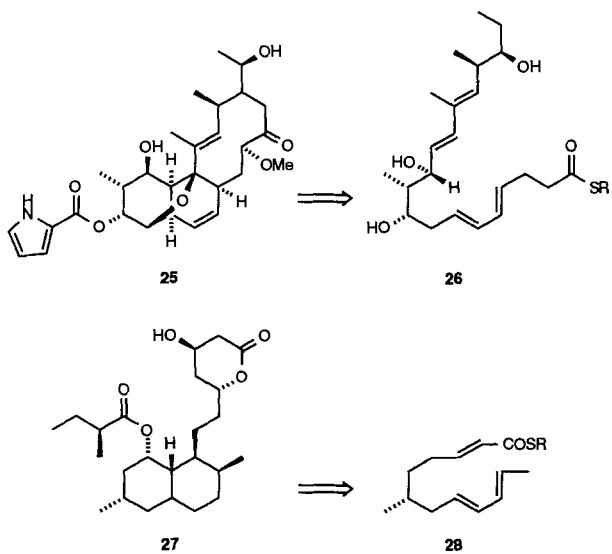
Diels-Alder-Reaktionen wurden bisher bei einer ganzen Reihe biosynthetischer Umsetzungen als Schlüsselschritte postuliert. Als Beispiel für eine spontan ablaufende [4 + 2]-Cycloaddition soll hier die Biosynthese der Endiandrinäuren **13** und **14** vorgestellt werden. Diese von der australischen Pflanze *Endandra introsa* (Lauraceae) produzierte Substanzklasse ist insofern bemerkenswert, als mehrere Konstitutionsomere nebeneinander gebildet werden und in allen Fällen Racemate entstehen. Gemäß einer zunächst von Black et al.^[15] postulierten und später



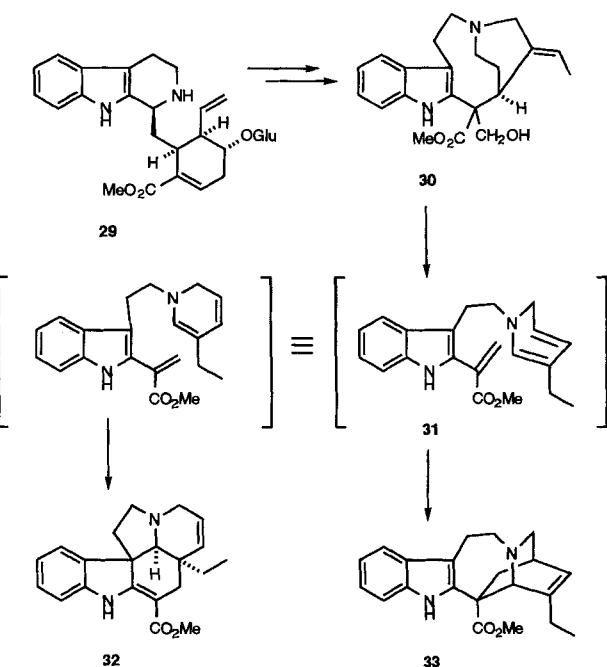
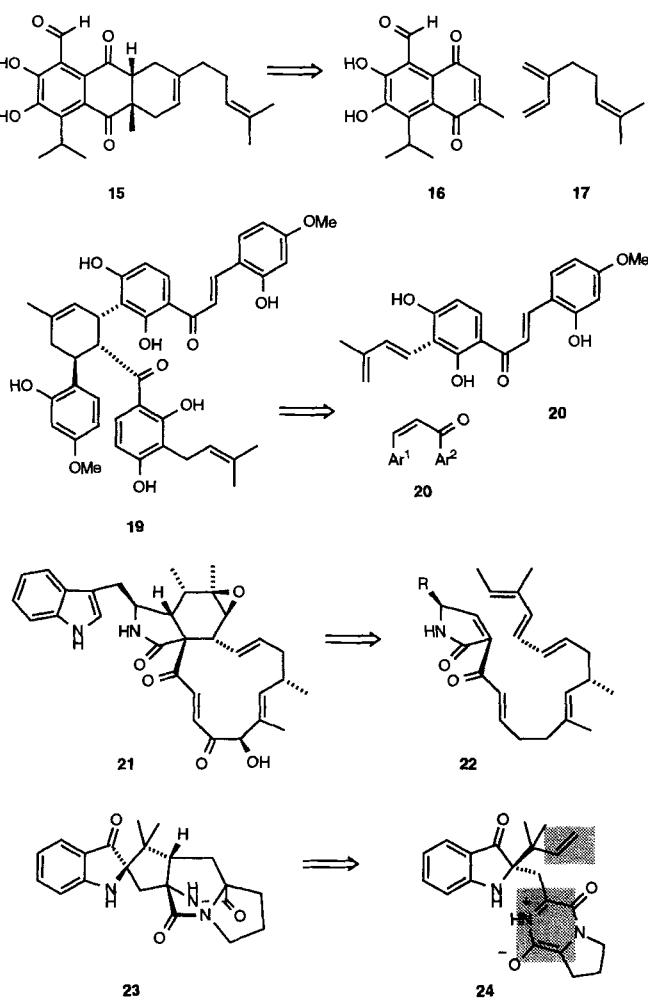
[*] Dr. S. Laschat
Organisch-chemisches Institut der Universität
Corrensstraße 40, D-48149 Münster
Telefax: Int. + 251/83-9772

von Nicolaou et al.^[6] durch biomimetische Totalsynthesen begleiteten Reaktionskaskaden entstehen die Endiandrinsäuren A, B und C (**13a**, **13b** bzw. **14**) durch eine Folge von elektrocyclischen Reaktionen. Eingeleitet wird diese Kaskade durch einen conrotatorischen 8π -Elektronen-Ringschluß der Polyencarbonäsuren **7** und **8** zu den isomeren Cyclooctatrienen **9** bzw. **10**, die anschließend eine disrotatorische 6π -Elektronen-Cyclisierung zu **11** bzw. **12** eingehen. Hieran schließt sich eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion an, die entweder die tetracyclischen Endiandrinsäuren **13a**, **b** liefert oder das überbrückte Derivat **14**.

Neben solchen eindeutig spontan ablaufenden Prozessen kommt eine Vielzahl von [4 + 2]-Cycloadditionen vor, bei denen bislang nicht eindeutig geklärt werden konnte, ob es sich überhaupt um Diels-Alder-Reaktionen handelt, und wenn ja, ob sie spontan oder nur unter Enzybmehrteilnahme ablaufen^[7]. Hierzu zählt beispielsweise die stereospezifische Synthese des aus Baumwolle isolierten, insektizid wirkenden Sesterpenoids Heliocid-H₂ **15** aus Hemigossypolon **16** und Myrcen **17**^[8, 9]. Weitere Beispiele von Biomolekülen, die vermutlich durch Diels-Alder-Reaktionen entstehen, sind das Chalcon Kuwanon J **19** aus dem Maulbeerbaum *Morus alba L.*^[10], die Mycotoxine Chaetoglobosin A **21**^[11] und Brevianamid A **23**^[12], das Polyketid Nargenicin **25**^[13] sowie Mevinolin **27**, ein Stoffwechselprodukt des Pilzes *Aspergillus terreus* MF4845, das als Medikament zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut eingesetzt



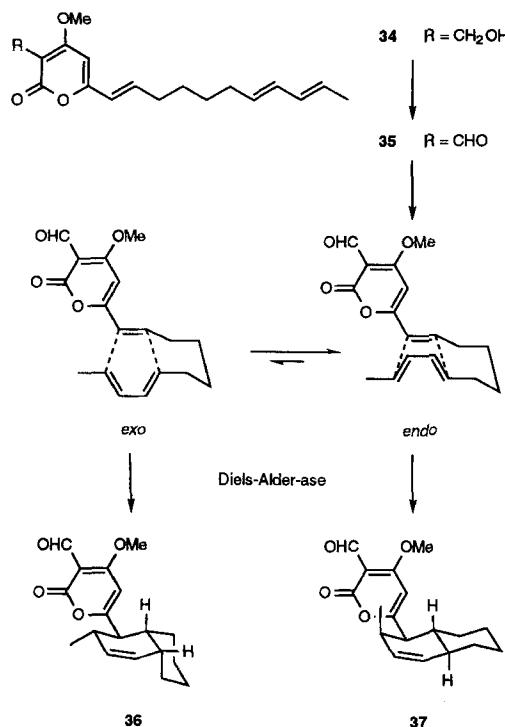
wird^[14]. Allerdings konnte bisher in keinem Fall ein entsprechendes Enzymsystem, also eine „Diels-Alder-ase“ nachgewiesen werden. Auch bei der Biosynthese der Iboga- und Aspidosperma-Alkaloide fehlte bislang der endgültige Beweis für eine Diels-Alder-Reaktion^[15]. So konnten Scott et al. bereits 1970 durch Fütterungsversuche an Pflanzenkeimlingen nahezu den gesamten Biosyntheseweg aufklären^[16]. Danach wird ausgehend von Isovincosid **29** über mehrere Zwischenstufen Stemmadenin **30** gebildet. Heterolytische Ringöffnung unter



gleichzeitiger Wasserabspaltung führt zu dem postulierten Intermediat Dehydrosecodin **31**. Ausgehend vom Acrylester **31** sind zwei [4 + 2]-Cycloadditionen denkbar. Reagiert das 2-Dihydropyridin-System von **31** als Dienophil, so wird das Aspidosperma-Alkaloid Tabersonin **32** gebildet, während die entsprechende Beteiligung des 2-Dihydropyridins als Dien zum Iboga-Alka-

loid Catharanthin 33 führt. Aufgrund der Reversibilität der Reaktionen gehen die Autoren jedoch davon aus, daß es sich um konsekutive Michael-Additionen handelt.

Angesichts der Schwierigkeiten, Diels-Alder-Asen nachzuweisen, könnte man auf den Gedanken kommen, daß es in der Natur überhaupt keine enzymkatalysierten [4+2]-Cycloadditionen gibt. Diese Vermutung ist aber anscheinend unzutreffend. Vor kurzem berichteten nämlich Oikawa, Ishihara et al. über experimentelle Hinweise, daß die Solanapyrone 36 und 37, zwei Phytotoxine, die von dem pathogenen Pilz *Alternaria solani*



produziert werden, höchstwahrscheinlich durch enzymkatalysierte [4+2]-Cycloadditionen entstehen^[17]. Wird Prosolanapyron III 35 mit dem zellfreien Extrakt aus *A. solani* behandelt, so bildet sich bei 30 °C nach 10 min ein Gemisch von 36 und 37 (25 % Umsatz) mit einem *exo/endo*-Verhältnis von 53:47. In Abwesenheit des zellfreien Extraktes geht der Aldehyd 35 unter den gleichen Bedingungen eine unkatalysierte Diels-Alder-Reaktion zu 36 und 37 ein (15 % Umsatz), wobei das *exo/endo*-Verhältnis jedoch bei 3:97 liegt^[18]. Die entsprechende Umsetzung von 35 mit dem denaturierten Extrakt liefert ebenfalls ein *exo/endo*-Verhältnis von 3:97 (10 % Umsatz). Daraus folgt, daß der enzymbedingte Umsatz bei 15 % und das *exo/endo*-Verhältnis bei 87:13 liegt (>92 % ee für 36). Diese hohe *exo*-Selektivität ist bemerkenswert, weil sie durch chemische Verfahren nicht erreicht werden kann. In diesem Zusammenhang muß jedoch nochmals betont werden, daß bei den obigen Untersuchungen kein isoliertes Enzym eingesetzt wurde, sondern ein zellfreier

Extrakt, so daß der hier postulierte, enzymatische Diels-Alder-Mechanismus erst dann als geklärt betrachtet werden kann, wenn es gelingt, das beteiligte Enzym (oder den Enzymkomplex) zu charakterisieren. Aber bei der Biosynthese der Solanapyrone 36 und 37 tritt noch eine weitere Besonderheit auf. Während der Alkohol Prosolanapyron II 34 unkatalysiert in wäßrigem Medium keinerlei Cycloadditionsprodukte bildet, entsteht in Gegenwart des zellfreien Extraktes 19 % der Solanapyrone 36 und 37 (*exo/endo* 85:15) und 6 % des Aldehyds 35. Anscheinend liegt neben der Diels-Alder-ase auch noch eine Dihydrogenase vor, die die Oxidation von 34 zu 35 katalysiert. Ob diese beiden Enzyme getrennt vorliegen oder möglicherweise in einem Enzymkomplex miteinander gekoppelt sind, müssen insbesondere Umsatzstudien mit isolierten Enzymen zeigen. Man darf aber angesichts dieser Ergebnisse gespannt sein, bei welchen Biosynthesewegen in nächster Zukunft Diels-Alder-Reaktionen gefunden oder die dafür zuständigen Enzyme isoliert werden.

Stichworte: Biochemie · Diels-Alder-Reaktionen · Enzymkatalyse · Pericyclische Reaktionen

- [1] U. Pindur, G. H. Schneider, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *94*, 409–415.
- [2] Trotz eingehender mechanistischer Untersuchungen ist bislang immer noch umstritten, ob die enzymatische Claisen-Umlagerung tatsächlich konzertiert verläuft. Vgl. dazu: Y. Asano, J. J. Lee, T. L. Shieh, F. Spreafico, C. Kowal, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4314–4320; J. J. Delany, R. E. Padykula, G. A. Berchtold, *ibid.* **1992**, *114*, 1394–1397, zit. Lit.
- [3] Übersichten: P. G. Schultz, R. A. Lerner, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 391–395; J. D. Stewart, L. J. Liotta, S. J. Benkovic, *ibid.* **1993**, *26*, 396–404; D. R. Burton, *ibid.* **1993**, *26*, 405–411; P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1336–1348; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1283–1295; R. A. Lerner, S. J. Benkovic, P. G. Schultz, *Science* **1991**, *252*, 659–667.
- [4] W. Boland, G. Pohnert, I. Maier, *Angew. Chem.* **1995**, *117*, 1717–1719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1602–1604.
- [5] W. M. Bandaranayake, J. E. Banfield, D. S. C. Black, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 902–903.
- [6] K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, J. Uenishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5555–5564.
- [7] Bei Antikörper-katalysierten Diels-Alder-Reaktionen tritt das Problem der Produktinhibition aufgrund der Strukturähnlichkeit von Übergangszustand (oder Hapten) und Produkt auf. Daher muß entweder eine cheletrope Reaktion nachgeschaltet oder das Hapten sterisch anspruchsvoller als der zugehörige Übergangszustand gestaltet werden. Vgl. dazu: D. Hilvert, K. W. Hill, K. D. Nared, M. T. M. Auditor, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9261–9262; A. C. Braisted, P. G. Schultz, *ibid.* **1990**, *112*, 7430–7431.
- [8] R. D. Stipanovic, A. A. Bell, D. H. O'Brien, M. J. Lukefahr, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 567–570.
- [9] Als Alternative zur Diels-Alder-Reaktion wäre hier eine nachträgliche, enzymatische Prenylierung des entsprechenden Sesquiterpenhydrochinons zum Sesterpen 15 denkbar.
- [10] Y. Hano, A. Ayukawa, T. Nomura, *Naturwissenschaften* **1992**, *79*, 180–182.
- [11] H. Oikawa, Y. Murakami, A. Ichihara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2955–2959.
- [12] J. F. Sanz-Cervera, T. Glinka, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 347–348.
- [13] D. E. Cane, W. Tan, W. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 527–535.
- [14] Y. Yoshizawa, D. J. Witter, Y. Liu, J. C. Vedera, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2693–2694.
- [15] W. A. Carroll, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1164–1165; W. G. Bornmann, M. E. Kuehne, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1752–1760.
- [16] A. I. Scott, *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 151–157; E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 98–102.
- [17] H. Oikawa, K. Katayama, Y. Suzuki, A. Ichihara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1321–1322.
- [18] Dieses Verhältnis entspricht dem *endo*-Verhältnis von anderen Diels-Alder-Reaktionen in wäßrigem Medium.