

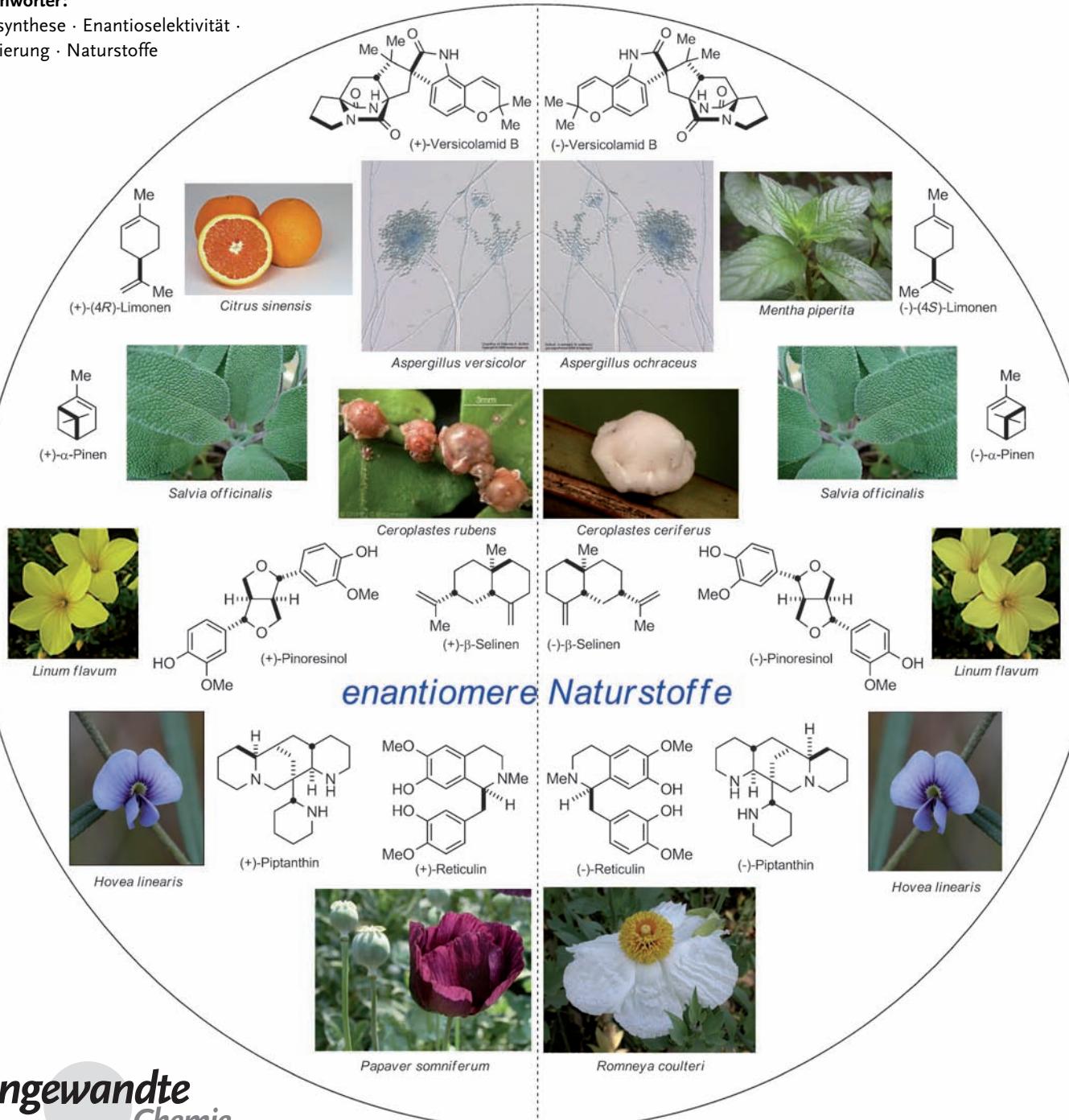
# Enantiomere Naturstoffe: Vorkommen und Biogenese

Jennifer M. Finefield, David H. Sherman, Martin Kreitman und Robert M. Williams\*

Stichwörter:

Biosynthese · Enantioselektivität ·

Isolierung · Naturstoffe



*In der Natur werden chirale Substanzen meist in enantiomerenreiner Form synthetisiert – manchmal entstehen aber auch beide Enantiomere. Solche enantiomeren Naturstoffe können von einer Art oder von verschiedenen Gattungen und/oder Arten gebildet werden. Intensive Forschungen wurden über viele Jahre durchgeführt, um die Biogenese natürlich vorkommender Enantiomere zu verstehen, doch viele faszinierende Rätsel und stereochemische Anomalien sind nach wie vor ungelöst.*

## 1. Einleitung

Land- und Meerespflanzen, Tiere, Pilze, Bakterien und andere Organismen synthetisieren eine Vielzahl von Sekundärmetaboliten, die üblicherweise als „Naturstoffe“ bezeichnet werden.<sup>[1]</sup> Während die Produktion von Metaboliten des Primärstoffwechsels, die dazu dienen, die Lebensvorgänge aufrecht zu erhalten, unabdingbar ist, können Organismen im Allgemeinen ohne die Synthese von Sekundärmetaboliten überleben. Allerdings unterstützen diese Metaboliten oft Reproduktions- und/oder Verteidigungsprozesse der Produzenten.<sup>[2,3]</sup> Aus medizinischer Sicht bieten die Naturstoffe eine reiche Quelle bioaktiver Substanzen, darunter auch solche mit Wirkungen gegen Tumoren, Bakterien, Insekten, Würmer, Nematoden oder mit immunsuppressiven Eigenschaften. Naturstoffe werden vielfach als Ausgangspunkte für die Suche nach und die Entwicklung von synthetischen und halbsynthetischen Wirkstoffen genutzt.<sup>[4,5]</sup>

In der weit überwiegenden Zahl der Fälle werden chirale Naturstoffe in der Natur in enantiomerenreiner Form hergestellt, d.h., im Produzenten entsteht nur ein Enantiomer.<sup>[1,6]</sup> So wird in der Natur nur das biologisch aktive (–)-Isomer von Morphin synthetisiert, und zwar spezifisch durch die Schlafmohn-Pflanze *Papaver somniferum*.<sup>[7]</sup> Andererseits ist die Produktion und Isolierung enantiomerer Metaboliten bekannt, ist aber selten, wenn man sie in Relation zur weiten Verbreitung von Sekundärmetaboliten setzt. Diese Enantiomerenpaare können von verschiedenen Gattungen oder Arten gebildet werden, sodass das eine Enantiomer aus einer Art oder Gattung und das zweite Enantiomer aus einer anderen Art oder Gattung isoliert werden kann. Manchmal lassen sich auch beide Enantiomere aus einer einzigen Art, entweder als Racemat oder mit einem Enantiomerenüberschuss, isolieren.<sup>[6a]</sup>

Seit über 75 Jahren bemühen sich Organiker und Biologen, die Biosynthesewege bioaktiver Naturstoffe aufzuklären.<sup>[2,4]</sup> Die Biogenese enantiomerer Metaboliten ist im Allgemeinen aber noch schlecht verstanden. Dies liegt zum Teil daran, dass in vielen Fällen ein Enantiomer in der Natur gegenüber seinem Gegenstück dominiert, wie dies bei (–)-Nicotin und in vielen anderen Fällen gegeben ist,<sup>[8]</sup> in denen das andere natürliche Enantiomer vielleicht erst Jahre oder Jahrzehnte später gefunden wird. Als Folge davon ist die Biosynthese des vorherrschenden und manchmal aktiveren Enantiomers gut untersucht, während die Biosynthese seines weniger verbreiteten Gegenstücks unbekannt bleibt.

## Aus dem Inhalt

<b>1. Einleitung</b>	4887
<b>2. Terpene</b>	4887
<b>3. Phenylpropanoide</b>	4894
<b>4. Polyketide</b>	4900
<b>5. Alkaloide</b>	4905
<b>6. Zusammenfassung und Ausblick</b>	4914

Mit diesem Aufsatz soll ein Überblick über das Vorkommen gut bekannter Sekundärmetaboliten, von denen beide Enantiomere in der Natur vorkommen, gegeben werden; wenn möglich, soll diskutiert werden, wie die seltenen Enantiomere gebildet werden. Wegen der unüberschaubaren Zahl bekannter Sekundärmetaboliten und der oft übersehenen Berichte über die optische Rotation oder die Circular-dichroismus(CD)-Spektren von ähnlichen Substanzen aus unterschiedlichen Quellen wurden nicht alle enantiomeren Naturstoffe identifiziert. Außerdem sind trotz Jahrzehnte währende Forschung noch nicht alle Biosynthesewege zur Bildung enantiomerer Naturstoffe vollständig aufgeklärt; daher werden sich die biogenetischen Diskussionen auf solche Metaboliten konzentrieren, an denen bedeutsame und relevante Biosyntheseforschung betrieben wurde. Dieser Aufsatz ist nach Verbindungsklassen gegliedert, die auf den wichtigsten Biosynthesewegen beruhen: Terpene (Isoprene), Phenylpropanoide (Shikimisäure), Polyketide (Acetate) und Alkaloide (Aminosäuren). In vielen Fällen greift diese Einteilung allerdings zu kurz, weil viele Naturstoffe gemischten biosynthetischen Ursprungs sind (z.B. Terpenalkaloide oder gemischte Metaboliten aus Polyketid und nichtribosomalem Peptid).

[\*] J. M. Finefield, Prof. Dr. R. M. Williams  
Department of Chemistry, Colorado State University  
Fort Collins, CO 80523 (USA)

Prof. Dr. D. H. Sherman  
Life Sciences Institute and Departments of Medicinal Chemistry,  
Microbiology & Immunology, and Chemistry, University of Michigan  
Ann Arbor, MI 48109 (USA)

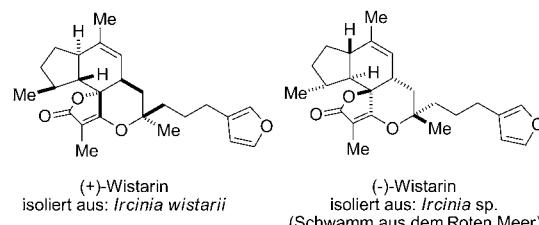
Prof. Dr. M. Kreitman  
Department of Ecology and Evolution, University of Chicago  
1101 East 57th Street, Chicago, IL 60637 (USA)

Prof. Dr. R. M. Williams  
The University of Colorado Cancer Center  
Aurora, CO 80045 (USA)  
E-Mail: rmw@lamar.colostate.edu  
Homepage: <http://rwindigo1.chm.colostate.edu/>

## 2. Terpene

Terpene sind eine große Gruppe strukturell sehr unterschiedlicher Naturstoffe mit weit über 30000 Einzelverbindungen.<sup>[9,10]</sup> Sie werden typischerweise aus einer großen Zahl von Pflanzenarten isoliert und zeigen umfangreiche biologische Aktivitäten, von Lockstoffen für bestäubende Insekten und chemischen Abwehrstoffen für Pflanzen bis zu ätherischen Ölen und Chemotherapeutika für medizinische Anwendungen.<sup>[10]</sup> Alle Terpenoide entstehen durch wiederholte Kopf-Schwanz-Kondensation von C<sub>5</sub>-Isopreneinheiten und werden anhand der Zahl dieser Isoprenoideinheiten weiter in Familien unterteilt. Die Monoterpene (C<sub>10</sub>) entsprechen dem kleinsten Strukturtyp, gefolgt von den Sesquiterpenen (C<sub>15</sub>), den Diterpenen (C<sub>20</sub>), den Sesterterpenen (C<sub>25</sub>), den Triterpenen (C<sub>30</sub>), den Tetraterpenen (C<sub>40</sub>) und den Polyterpenen (>C<sub>40</sub>).

Enantiomere Terpenoide kommen relativ häufig vor. Sie sind allgemein aber auf die Familien der Monoterpene, Sesquiterpene und in seltenen Fällen Diterpene beschränkt. Bislang sind (+)- und (-)-Wistarin die einzigen Beispiele für enantiomere Sesterterpene (Abbildung 1); ihre Biosynthese muss noch aufgeklärt werden.<sup>[11]</sup> Es wurden umfangreiche Forschungen zur Aufklärung der Biosynthese enantiomerer Monoterpene durchgeführt, und während die Biosynthese der Sesquiterpene und Diterpene inzwischen verstanden wird, gibt es doch noch eine Reihe offener Fragen zur Bildung der enantiomeren Gegenstücke aus dieser Gruppe von Sekundärmetaboliten.



**Abbildung 1.** (+)- und (-)-Wistarin, die einzigen bekannten enantiomeren Sesterterpene.

### 2.1. Monoterpene

Verbindungen aus der Familie der C<sub>10</sub>-Monoterpene werden meist aus höheren Pflanzen isoliert, wo sie Duft- und Aromakomponenten vieler ätherischer Öle von Kräutern, Gewürzen, Zitrusfrüchten und Coniferen sind.<sup>[12]</sup> Die Biosynthese von Monoterpnen wurde sorgfältig mithilfe von Isotopenstudien mit Enzympräparationen und durch Isolierung der cDNAs der Monoterpensynthasen untersucht;<sup>[13]</sup> noch sind aber nicht alle Biosynthesewege, die zu Monoterpnen führen, völlig klar.

Über die Jahre wurde spezielles Augenmerk auf den stereochemischen Verlauf und Mechanismus der Cyclisierungsreaktionen gelegt.<sup>[10,14,13a,15]</sup> Umfangreiche Forschungen haben ergeben, dass Monoterpensynthasen für die Bildung acyclischer, monocyclischer und bicyclischer Monoterpene verantwortlich sind und dass jede Synthase ein ganzes Spektrum von Produkten am gleichen aktiven Zentrum bilden



Robert M. Williams erhielt seinen B.A. in Chemie 1975 von der Syracuse University (E.-i. Negishi), promovierte 1979 am MIT bei W. H. Rastetter und absolvierte 1979–80 ein Postdoktorat in Harvard bei R. B. Woodward und Y. Kishi. 1980 wechselte er zur Colorado State University und wurde 2002 Distinguished Professor. Als wichtige Auszeichnungen erhielt er den ACS Cope Scholars Award (2002) und den ACS Ernest Guenther Award in the Chemistry of Natural Products (2011). Sein Forschungsprogramm umfasst die Synthese, Biosynthese und Biochemie biomedizinisch bedeutender Naturstoffe.



David H. Sherman erhielt 1978 seinen B.A. von der UC Santa Cruz, promovierte 1981 bei G. Stork an der University of Columbia und war Postdoktorand in Yale (1981–82) sowie am MIT (1982–84) bei H. Eisen. Jetzt ist er Hans W. Vahlteich-Professor für medizinische Chemie, Professor für Chemie und Professor für Mikrobiologie und Immunologie an der University of Michigan. Er wurde u. a. mit dem ACS Cope Scholar Award (2009) und dem SI Charles Thom Award ausgezeichnet. Sein Interesse gilt der molekulargenetischen, biochemischen und bioorganischen chemischen Untersuchung mikrobieller Naturstoffbiosynthesen.



Jennifer M. Finefield schloss ihr Studium 2004 mit einem B.S. in Chemie an der Illinois State University ab. Sie promovierte 2011 bei R. M. Williams an der Colorado State University mit einer Arbeit über die Biosynthese revers prenylierter Indol-Sekundärmetaboliten aus *Aspergillus versicolor*. In der gleichen Arbeitsgruppe befasst sie sich gegenwärtig als Postdoktorandin mit der Synthese eines neuen HDAC-Inhibitors.



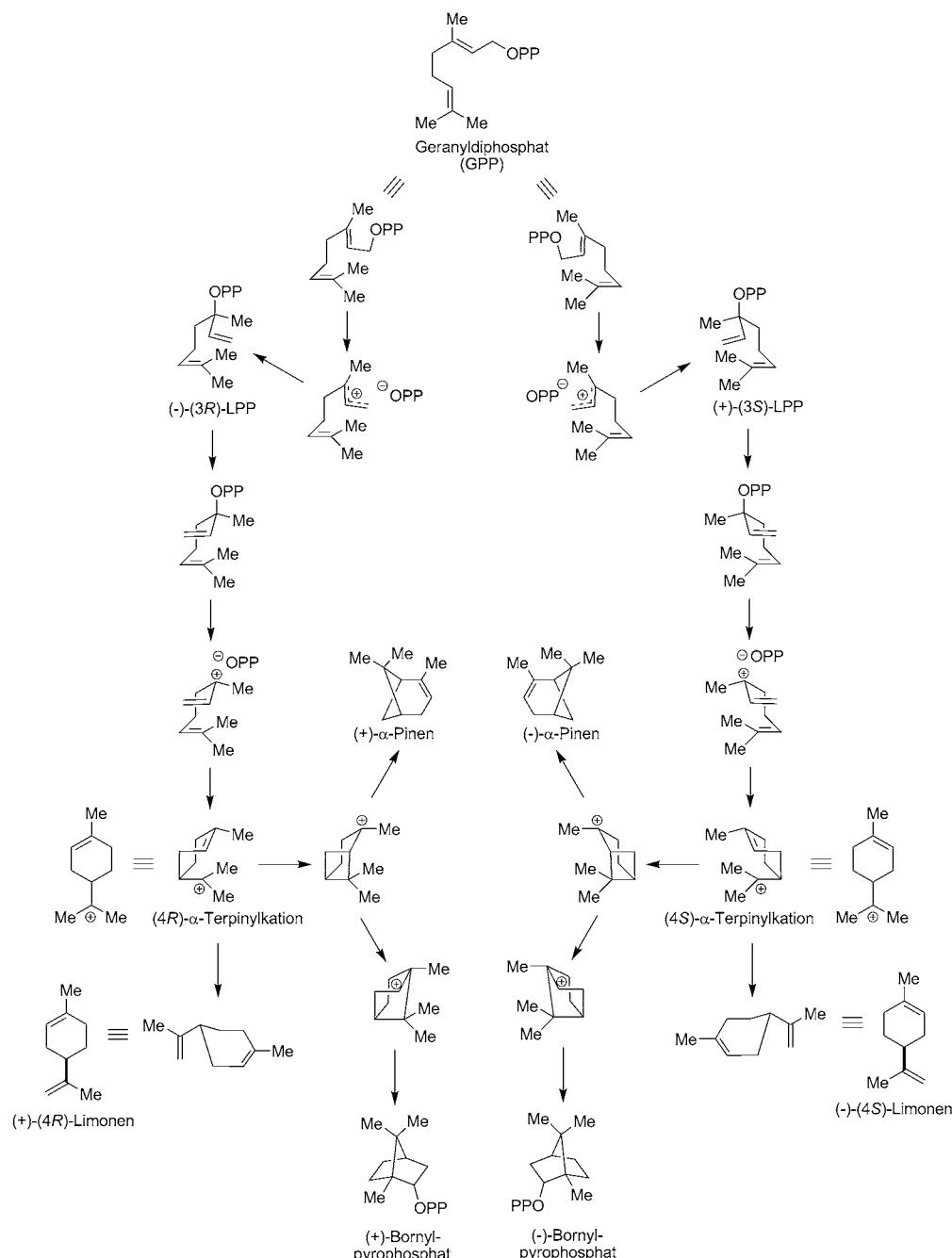
Martin Kreitman erhielt einen B.S. in Biologie 1975 von der Stony Brook University und den M.S. in Zoologie 1977 von der University of Florida. Er promovierte 1983 in Populationsgenetik in Harvard bei R. Lewontin und ist derzeit Professor an der University of Chicago. Zu seinen wichtigsten Auszeichnungen gehören das MacArthur Fellows Program 1991 und die Ernennung zum Fellow of the American Academy of Arts and Science im Jahr 2010. Sein zentrales Forschungsinteresse gilt den evolutionären Kräften, die die molekulare Variation und Evolution beherrschen.

kann. Weil beide Monoterpen-Enantiomere in der gleichen Art häufig gleichzeitig auftreten, kam die Frage nach ihrer Biosynthese auf. Durch die Isolierung und Charakterisierung zahlreicher Cyclasen aus *Salvia*-, *Mentha*-, *Tanacetum*-, *Foeniculum*-, *Pinus*- und *Citrus*-Arten einschließlich der (+)-Limonensynthase aus *Mentha piperita* (Pfefferminze), der (-)-Limonensynthase aus *Carum carvi* L. (Kümmel) und der (+)- und (-)- $\alpha$ -Pinensynthasen aus *Salvia officinalis* (Salbei) konnte nachgewiesen werden, dass die Monoterpen-Enantiomere unabhängig auf stereochemisch verschiedenen Stoffwechselwegen entstehen. Nicht alle Monoterpensynthasen sind jedoch streng stereospezifisch, wie man an der (-)-Limonensynthase aus Kümmelsamen sehen kann (siehe Abschnitt 2.1.1).<sup>[10,13a]</sup>

Anhand der umfangreichen Arbeiten über Monoterpen ließ sich ein weithin akzeptierter Mechanismus für die Monoterpencyclisierung aufstellen (Schema 1).<sup>[10,13a]</sup> Zunächst bindet Geranylidiphosphat (GPP) stereoselektiv im aktiven Zentrum als rechts- oder linkshändiges helicale Konformer. GPP wird ionisiert und isomerisiert zum (3R)- oder zum (3S)-Linalyldiphosphat (LPP). Eine zweite Ionisierung des enzymgebundenen (3R)- oder (3S)-LPP leitet die C6-C1-Cyclisierung zum  $\alpha$ -Terpinylkation in der (4R)- oder (4S)-Form ein. Von diesem universellen monocyclischen Zwischenprodukt aus können die zahlreichen Monoterpenstrukturen über vielfältige Mechanismen (weitere elektrophile Cyclisierung, Hydridverschiebungen oder Wagner-Meerwein-Umlagerungen) aufgebaut werden; die Reaktionssequenz wird schließlich durch eine Deprotonierung oder eine nucleophile Abfangreaktion beendet.

Wie in Tabelle 1 zu sehen, werden viele chirale Monoterpe in

beiden enantiomeren Formen gebildet und das oft von der gleichen Pflanzenart. Außerdem zeigen viele der enantiomeren Monoterpe eine spezifische biologische Aktivität, wobei jedes Enantiomer oft klar unterscheidbare biologische Eigenschaften aufweist. Die Aufklärung der Synthese enantiomerer Monoterpe wurde durch die Isolierung und Charakterisierung verschiedener Monoterpensynthasen weit vorangebracht. Im Folgenden werden drei gut untersuchte Biosynthesen von enantiomeren Monoterpenen (Limonen, Carvon und  $\alpha$ -Pinen) vorgestellt, für die verschiedene stereospezifische Enzyme identifiziert wurden, die die Cyclisie-

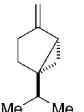


Schema 1. Enantiomere Biogenese ausgewählter Monoterpenen.<sup>[15a]</sup>

Tabelle 1: Vorkommen und biologische Aktivität enantiomerer Monoterpene.

Monoterpene	Art	biologische Aktivität
	<i>Mentha piperita</i> (Pfefferminze), <sup>[17]</sup> <i>Mentha spicata</i> (Grüne Minze), <sup>[17]</sup> <i>Mentha pulegium</i> (Polei-Minze oder Flohkraut), <sup>[17]</sup> <i>Perilla frutescens</i> (Schwarznessel), <sup>[18,19]</sup> <i>Perilla citriodora</i> , <sup>[26]</sup> <i>Abies grandis</i> (Riesen- oder Küstentanne), <sup>[20]</sup> <i>Anethum graveolens</i> L. (Dill), <sup>[27]</sup> <i>Semiardistomis puncticollis</i> (Laufkäfer), <sup>[28]</sup> <i>Mentha cardiaca</i> (Braune Minze), <sup>[21]</sup> <i>Salvia officinalis</i> (Salbei), <sup>[18]</sup> <i>Pinus sylvestris</i> (Gemeine Kiefer), <sup>[29]</sup> Fichtennadelöl, <sup>[9]</sup> <i>Oleum cinae</i> , <sup>[9]</sup> <i>Pistacia vera</i> L. (Pistazie), <sup>[30]</sup> <i>Angelica archangelica</i> L. (Echte Engelwurz) <sup>[31]</sup>	Terpentingeruch <sup>[16a]</sup> Zitronengeruch <sup>[16b]</sup>
	<i>Mentha piperita</i> , <sup>[17]</sup> <i>Mentha spicata</i> , <sup>[17]</sup> <i>Schizonepeta tenuifolia</i> (Japanische Katzenminze), <sup>[22]</sup> <i>Citrus unshiu</i> (Satsuma), <sup>[21]</sup> <i>Anethum graveolens</i> L., <sup>[27]</sup> <i>Carum carvi</i> L. (Kümmel), <sup>[23]</sup> <i>Ardistomis schaumii</i> (Laufkäfer), <sup>[28]</sup> <i>Mentha cardiaca</i> , <sup>[21]</sup> <i>Salvia officinalis</i> , <sup>[18]</sup> <i>Pinus sylvestris</i> , <sup>[29]</sup> <i>Citrus limon</i> (Zitrone), <sup>[24]</sup> <i>Citrus sinensis</i> (Valencia-Orange), <sup>[18]</sup> Orangenschalenöl, <sup>[9]</sup> Dillöl, <sup>[9]</sup> Öle aus Kreuzkümmel, Orangenblüten, Bergamotte, Kümmel und Zitrone ( <i>Citrus</i> , <i>Antethum</i> , <i>Juniperus</i> , <i>Peucedanum</i> spp.), <sup>[9]</sup> <i>Oleum cinae</i> , <sup>[9]</sup> <i>Pistacia vera</i> L., <sup>[30]</sup> <i>Angelica archangelica</i> L. <sup>[31]</sup>	Orangengeruch <sup>[16b]</sup> zeigt insektizide Eigenschaften <sup>[9]</sup>
	<i>Mentha spicata</i> , <sup>[32]</sup> <i>Mentha cardiaca</i> , <sup>[21]</sup> <i>Tanacetum balsamita</i> (Frauenminze oder Balsamkraut) <sup>[16]</sup>	Minzgeruch <sup>[16a]</sup>
	<i>Anethum graveolens</i> L., <sup>[27]</sup> <i>Carum carvi</i> L. <sup>[23]</sup>	Kümmelgeruch <sup>[16a]</sup>
	<i>Abies grandis</i> , <sup>[20]</sup> <i>Pinus contorta</i> (Küstenkiefer), <sup>[33]</sup> <i>Pinus taeda</i> (Weihrauchkiefer), <sup>[34]</sup> <i>Salvia officinalis</i> , <sup>[18,35]</sup> <i>Pinus sylvestris</i> , <sup>[29]</sup> <i>Pistacia vera</i> L., <sup>[30]</sup> <i>Angelica archangelica</i> L., <sup>[31]</sup> <i>Eucalyptus</i> spp. <sup>[9]</sup>	Piniengeruch <sup>[16a]</sup>
	<i>Pinus contorta</i> , <sup>[33]</sup> <i>Pinus taeda</i> , <sup>[34]</sup> <i>Salvia officinalis</i> , <sup>[18,35]</sup> <i>Pinus sylvestris</i> , <sup>[29]</sup> <i>Pistacia vera</i> L., <sup>[30]</sup> <i>Angelica archangelica</i> L., <sup>[31]</sup> <i>Eucalyptus</i> spp. <sup>[9]</sup>	Piniengeruch <sup>[16a]</sup>
	<i>Abies grandis</i> , <sup>[20]</sup> <i>Pinus contorta</i> , <sup>[33]</sup> <i>Pinus taeda</i> , <sup>[34]</sup> <i>Salvia officinalis</i> , <sup>[18,35]</sup> <i>Pinus sylvestris</i> , <sup>[29]</sup> <i>Citrus limon</i> , <sup>[24]</sup> <i>Pistacia vera</i> L., <sup>[30]</sup> <i>Angelica archangelica</i> L. <sup>[31]</sup>	
	<i>Pinus contorta</i> , <sup>[33]</sup> <i>Pistacia vera</i> L., <sup>[30]</sup> <i>Angelica archangelica</i> L. <sup>[31]</sup>	
	<i>Pinus contorta</i> <sup>[36]</sup>	
	<i>Anethum graveolens</i> L. <sup>[27]</sup>	
	<i>Pinus contorta</i> , <sup>[36]</sup> <i>Pinus sylvestris</i> , <sup>[29]</sup> <i>Angelica archangelica</i> L., <sup>[31]</sup> <i>Juniperus</i> spp. (Wacholder), <sup>[9]</sup> <i>Pinus</i> spp. (Kiefer) <sup>[9]</sup>	
	<i>Anethum graveolens</i> L., <sup>[27]</sup> <i>Angelica archangelica</i> L., <sup>[31]</sup> <i>Bupleurum fruticosum</i> (Strauchiges Hasenohr), <sup>[9]</sup> <i>Juniperus</i> spp. <sup>[9]</sup>	
	<i>Salvia officinalis</i> , <sup>[37]</sup> <i>Picea abies</i> , <sup>[29]</sup> <i>Pinus sylvestris</i> , <sup>[29]</sup> <i>Angelica archangelica</i> L. <sup>[31]</sup>	
	<i>Salvia officinalis</i> , <sup>[37]</sup> <i>Picea abies</i> , <sup>[29]</sup> <i>Pinus sylvestris</i> , <sup>[29]</sup> <i>Angelica archangelica</i> L. <sup>[31]</sup>	
	<i>Picea pungens glauca</i> (Blaufichte), <sup>[38]</sup> <i>Salvia officinalis</i> , <sup>[38]</sup> <i>Picea mariana nana</i> (Schwarze Zwergfichte), <sup>[38]</sup> <i>Thuja occidentalis</i> (Abendländischer Lebensbaum), <sup>[38]</sup> <i>Pinus sylvestris</i> , <sup>[38]</sup> <i>Tanacetum vulgare</i> L. (Rainfarn), <sup>[39]</sup> <i>Chrysanthemum parthenium</i> L. (Mutterkraut oder Falsche Kamille), <sup>[40]</sup> <i>Artemisia cana</i> L. (Indianischer Salbeistrauch), <sup>[40]</sup> <i>Chrysanthemum balsamita</i> L. (Balsamkraut), <sup>[40]</sup> <i>Matricaria parthenium</i> (Wilde Kamille), <sup>[9]</sup> <i>Chrysanthemum sinense</i> (Chrysanthemum), <sup>[9]</sup> <i>Chrysanthemum indicum</i> (Chrysanthemum) <sup>[9]</sup>	
	<i>Picea mariana nana</i> , <sup>[38]</sup> <i>Picea albertiana conica</i> (weiße Zwergfichte, Zuckerhutfichte), <sup>[38]</sup> <i>Picea sitchensis</i> (Sitkafichte), <sup>[38]</sup> <i>Artemisia californica</i> (Kalifornischer Beifuß), <sup>[38]</sup> <i>Chamaecyparis lawsoniana</i> (Lawsons Scheinzypresse), <sup>[38]</sup> <i>Pinus sylvestris</i> , <sup>[38]</sup> <i>Salvia officinalis</i> , <sup>[38]</sup> <i>Salvia leucophylla</i> L. (San Luis Purple Sage), <sup>[40]</sup> <i>Chrysanthemum sinense</i> , <sup>[9]</sup> <i>Chrysanthemum indicum</i> , <sup>[9]</sup> <i>Cinnamomum camphora</i> (Campherbaum) <sup>[9]</sup>	
	<i>Camphorgeruch</i> <sup>[16a]</sup> anregend <sup>[9]</sup> atmungsbelebend <sup>[9]</sup> topisch schmerzlindernd <sup>[9]</sup> juckreizstillend <sup>[9]</sup> antirheumatisch <sup>[9]</sup>	

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Monoterpen	Art	biologische Aktivität
	<i>Thuja orientalis</i> (Chinesischer Lebensbaum), <sup>[38]</sup> <i>Thuja standishii</i> (Japanischer Lebensbaum), <sup>[38]</sup> <i>Pinus sylvestris</i> <sup>[29]</sup>	Camphergeruch mit Holznote <sup>[16b]</sup>
(+)-Borneol		
	<i>Picea sitchensis</i> , <sup>[38]</sup> <i>Chamaecyparis lawsoniana</i> , <sup>[38]</sup> <i>Pinus sylvestris</i> , <sup>[29]</sup> <i>Salvia officinalis</i> <sup>[38]</sup>	Camphergeruch mit erdig-pfeffriger Note <sup>[16b]</sup>
(-)-Sabinen	<i>Pinus sylvestris</i> , <sup>[29]</sup> <i>Angelica archangelica</i> L. <sup>[31]</sup>	
(+)-Sabinen	<i>Pinus sylvestris</i> , <sup>[29]</sup> <i>Salvia officinalis</i> , <sup>[41]</sup> <i>Angelica archangelica</i> L. <sup>[31]</sup>	

nung von GPP zu den entsprechenden Monoterpenolefinen entgegengesetzter Konfigurationen katalysieren.

### 2.1.1. Limonen und Carvon

Limonen ist ein weit verbreitetes cyclisches Monoterpen und eine gemeinsame Vorstufe der Naturstoff-Familie der *p*-Menthole und des bekannten Monoterpen Carvon. Limonen und Carvon sind aus Sicht ihrer biologischen Aktivität insofern einzigartig, als jedes Enantiomer anders riecht. Das wohl bekannteste Beispiel dafür ist, dass (+)-Carvon nach Kümmel riecht und das Enantiomer nach Grüner Minze.<sup>[16a]</sup>

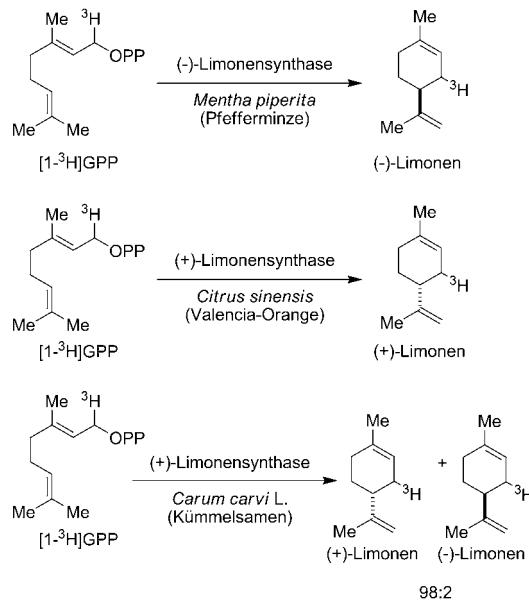
Die beiden Limonen-Enantiomere, die in der Natur vorkommen, werden je nach Art entweder als einzelne Verbindung oder als Enantiomerengemisch synthetisiert. Limonen leitet sich von GPP ab, und aus zellfreien Extrakten und Enzympräparationen aus verschiedenen Arten wurden zwei unterschiedliche Limonencyclasen (-synthasen) identifiziert.<sup>[4, 15d, 17-24]</sup> In Schema 2 ist gezeigt, wie bei der Umsetzung

von tritiummarkiertem GPP durch Limonensynthase aus *Mentha piperita* (Pfefferminze) und *Mentha spicata* (Grüne Minze) (−)-[<sup>3</sup>H]Limonen entsteht.<sup>[17]</sup> Andererseits erhält man durch die Umsetzung von tritiummarkiertem GPP mit einer Präparation der löslichen Limonencyclase aus *Citrus sinensis* (Valencia-Orange) enantiomerenreines (+)-Limonen.<sup>[18]</sup> Wenn auf vergleichbare Art tritiummarkiertes GPP durch eine Limonensynthase aus *Carum carvi* L. (Kümmelsamen) umgesetzt wird, fällt ein Gemisch von (+)- und (−)-Limonen von 98:2 an, was darauf schließen lässt, dass das Enzym aus Kümmelsamen die Bildung von (+)-Limonen begünstigt.<sup>[24]</sup>

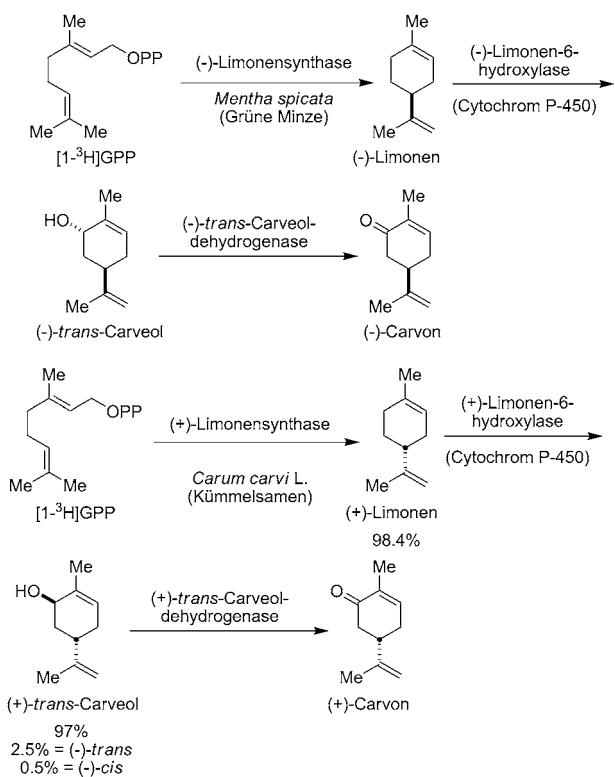
Carvon ist ebenfalls ein cyclisches Monoterpen, von dem beide Enantiomere isoliert wurden. Durch Studien zum Einbau von Vorstufenverbindungen und durch Enzympräparationen konnte Limonen als Biosynthesevorstufe von Carvon bestätigt werden.<sup>[17a, 23, 25]</sup> Zwei Serien enantioselektiver Enzyme für die Umwandlung von (+)- oder (−)-Limonen zu (+)- bzw. (−)-Carvon wurden isoliert und charakterisiert. Wie in Schema 3 gezeigt, wurden die (−)-Limonen-6-hydroxylase und die (−)-trans-Carveoldehydrogenase in *Mentha spicata* (Grüne Minze) gefunden, die die enantioselektive Umwandlung von (−)-Limonen in (−)-trans-Carveol und anschließend in (−)-trans-Carvon katalysieren.<sup>[25]</sup> Während diese Enzyme hoch stereospezifisch sind, sind die entsprechenden enantiomeren Enzyme aus *Carum carvi* L. nicht vollständig stereo- oder substratspezifisch. Beide Limonen-Enantiomere sind Substrate für die (+)-Limonen-6-hydroxylase, und wenn (+)-Limonen allein mit dem Enzym umgesetzt wurde, entstanden nur 97% des erwarteten (+)-trans-Carveols. Die restlichen 3% waren eine Mischung aus (−)-trans- und (−)-cis-Carveol. Carveoldehydrogenase zeigt eine moderate Substratspezifität, ersichtlich aus der Umwandlung von nicht nur (+)-trans-Carveol zu (+)-Carvon, sondern auch von (−)-cis-Carveol zu (−)-Carvon.

### 2.1.2. Pinen

α- und β-Pinen sind verbreitete bicyclische Monoterpene und Hauptbestandteile des ätherischen Öls von *Salvia officinalis* (Gemeiner Salbei).<sup>[18, 35]</sup> Beide Enantiomere von α-Pinen sind Naturstoffe und können gemeinsam vorkommen,



Schema 2. Enantioselektive Biogenese von Limonen.

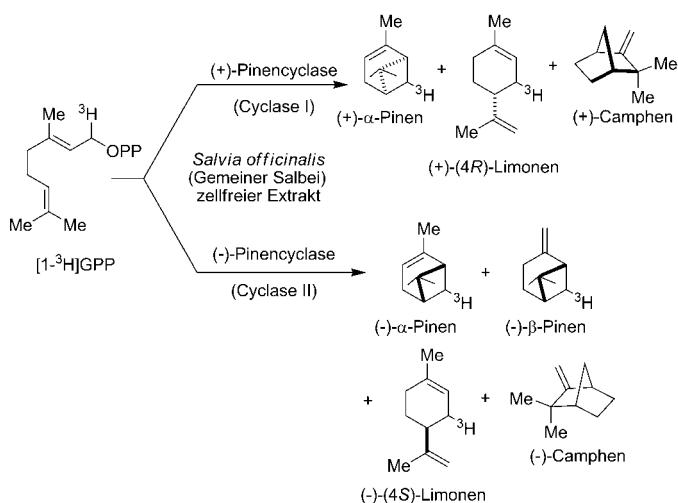


Schema 3. Enantiomere Biosynthese von Carvon.

wobei jedes der beiden Enantiomere überwiegen kann. Im Unterschied dazu wird  $\beta$ -Pinen fast ausschließlich als enantiomerenreine  $(-)$ -Isoform isoliert. Auch das  $(+)$ - $\beta$ -Pinen wurde gefunden, allerdings selten.<sup>[30,31,33]</sup> Biosyntheseuntersuchungen von Croteau und Gambliel in den 1980er Jahren zeigten, dass in *Salvia officinalis* zwei enantiomere Pinencyclasen nebeneinander vorkommen, die  $(+)$ -Pinencyclase (Cyclase I) und die  $(-)$ -Pinencyclase (Cyclase II).<sup>[42]</sup> Wenn  $[^3\text{H}]$ GPP mit jeder Cyclase getrennt umgesetzt wurde, entstanden die jeweils entsprechenden  $\alpha$ -Pinen-Enantiomere (Schema 4). Außerdem wurde bei der Reaktion mit Cyclase II auch  $(-)$ - $\beta$ -Pinen gebildet, während  $(+)$ - $\beta$ -Pinen bei keiner der Cyclasereaktionen nachgewiesen werden konnte. Bei diesen Reaktionen wurden auch geringe Anteile von  $(+)$ - und  $(-)$ -Camphen und Limonen als Gemische mit einem Enantiomerenüberschuss von 80%  $(+)$ -Camphen und 55%  $(-)$ -Limonen gebildet.<sup>[35,42,43]</sup>

## 2.2. Sesquiterpene

Die Sesquiterpene sind eine Gruppe aus vielfältigen acyclischen und cyclischen  $C_{15}$ -Terpenen, die aus zahlreichen Pflanzen-, Pilz-, Bakterien-, Insekten- und marinen Arten isoliert werden können. Wie die Monoterpene finden sich auch die Sesquiterpene oft in ätherischen Ölen wie Vetiveröl und Cubeböl und haben reichhaltige pharmakologische Wirkungen.<sup>[44,45]</sup> Leider wird in den meisten Fällen nicht die optische Drehung der Sesquiterpene mitgeteilt, und so bleibt eine entscheidende Information zur biologischen Aktivität unbekannt.



Schema 4. Enantioselektive Pinencyclasen.

Während der letzten zwanzig Jahre sind zahlreiche Sesquiterpensynthasen isoliert und charakterisiert worden, darunter die zur Synthese von 5-Epiaristolochen,<sup>[46]</sup> Epiubebol,<sup>[47]</sup> Pentalen,<sup>[48]</sup> Germacren C,<sup>[49]</sup>  $\gamma$ -Humulen<sup>[49]</sup> und  $\delta$ -Selinen,<sup>[50]</sup> und die Reaktionsmechanismen dieser Enzyme wurden ebenso untersucht;<sup>[11,45,51]</sup> dennoch gelang es meist nicht, die Biosynthese von enantiomeren Sesquiterpenen aufzuklären. Vor Kurzem isolierten und charakterisierten König et al. zwei enantioselektive Germacren-D-Synthasen aus *Solidago canadensis* (Goldrute).<sup>[44,45]</sup> Das Vorkommen dieser beiden Cyclasen in *S. canadensis* hilft, die Bildung der beiden Germacren-D-Enantiomere in dieser Art zu erklären und stützt auch die Möglichkeit, dass die Biosynthesewege anderer enantiomerer Sesquiterpene auf mehrere enantioselektive Enzyme in unterschiedlichen Arten der gleichen Gattung zurückgehen.

Die meisten Sesquiterpene sind chiral, und einige werden in beiden enantiomeren Formen gebildet.<sup>[44]</sup> Im Allgemeinen werden enantiomere Sesquiterpene von unterschiedlichen Arten der gleichen Gattung produziert (Tabelle 2); es gibt jedoch wichtige Ausnahmen, wie das Vorkommen beider Enantiomere von Germacren D in *Solidago canadensis* und *S. altissima*.<sup>[45,52]</sup> Ein anderes einzigartiges Beispiel ist die Isolierung der beiden Furodysinin-Enantiomere aus dem Hornschwamm *Dysidea herbacea*. Die  $(+)$ -Isoform wurde aus *D. herbacea* isoliert, den man vor Australien gesammelt hatte,<sup>[53]</sup> während die  $(-)$ -Form von der gleichen Art produziert wird, die allerdings vor den Fidschi-Inseln gesammelt wurde.<sup>[54]</sup> Ebenfalls beobachtet wurde, dass aus terrestrischen und marinen Quellen manchmal die entgegengesetzten Sesquiterpenisomere isoliert wurden. Ein Beispiel dafür ist die Isolierung verschiedener Sesquiterpene aus der Weichkoralle *Sinularia mayi*. Sieben der wichtigsten Metaboliten, die aus *S. mayi* isoliert wurden, waren die enantiomeren Gegenstücke zu den verbreiteteren Formen aus terrestrischen Quellen.<sup>[55]</sup> Dies ist sehr wahrscheinlich eine allgemeine Erscheinung, doch wird die stereochemische Untersuchung mariner Sesquiterpene oft vernachlässigt.<sup>[56]</sup>

Tabelle 2: Enantiomere Sesquiterpene.

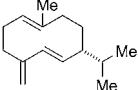
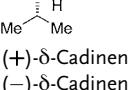
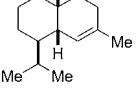
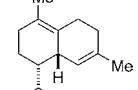
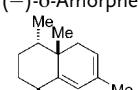
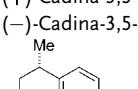
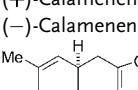
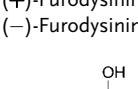
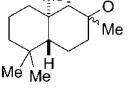
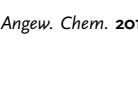
Sesquiterpen	Art	biologische Aktivität
	<i>Ceroplastes rubens</i> (rote Schildlaus), <sup>[57]</sup> <i>Dendropanax trifidus</i> M., <sup>[58]</sup> <i>Sinularia mayi</i> (Weichkoralle), <sup>[55]</sup> <i>Preissia quadrata</i> (Lebermoos), <sup>[59]</sup> <i>Solidago altissima</i> (Goldrute), <sup>[52]</sup> <i>Solidago canadensis</i> (kanadische Goldrute), <sup>[60]</sup> <i>Podocarpus spicatus</i> (Steineibe), <sup>[61]</sup> <i>Zingiber officinale</i> (Ingwer) <sup>[60]</sup>	
	<i>Ceroplastes ceriferus</i> (Wachsschildlaus), <sup>[57]</sup> <i>Solidago altissima</i> , <sup>[52]</sup> <i>Solidago canadensis</i> , <sup>[60]</sup> <i>Pogostemon cablin</i> (Patschulikraut), <sup>[60, 62]</sup> <i>Pseudotsuga japonica</i> (Japanische Douglasie), <sup>[9]</sup> <i>Araucaria bidwillii</i> (Queensland-Araukarie), <sup>[63]</sup> <i>Vitis vinifera</i> (Weinrebe), <sup>[60]</sup> <i>Populus trichocarpa x deltoides</i> (Kalifornische Pappel) <sup>[60]</sup>	
	<i>Araucaria bidwillii</i> , <sup>[63]</sup> <i>Carum carvi</i> L., <sup>[64]</sup> <i>Gossypium arboreum</i> (Baumwollstrauch), <sup>[60]</sup> <i>Gossypium hirsutum</i> (Hochland-Baumwolle), <sup>[60]</sup> <i>Mentha piperata</i> <sup>[9]</sup>	
	<i>Ceroplastes ceriferus</i> , <sup>[57]</sup> <i>Sinularia mayi</i> , <sup>[55]</sup> <i>Araucaria araucana</i> (Affenschwanzbaum), <sup>[63]</sup> <i>Araucaria bidwillii</i> , <sup>[63]</sup> <i>Carum carvi</i> L., <sup>[64]</sup> <i>Heteroscyphus planus</i> <sup>[65]</sup>	
	<i>Streptomyces</i> sp. LL-B7, <sup>[66]</sup> <i>Heteroscyphus planus</i> , <sup>[65]</sup> <i>Scapania undulata</i> (Lebermoos), <sup>[64]</sup> <i>Juniperus rigida</i> (Igel-Wacholder), <sup>[67]</sup> <i>Streptomyces</i> sp. B-7 <sup>[68]</sup>	
	Cubeböl, <sup>[69]</sup> <i>Juniperus rigida</i> , <sup>[67]</sup> <i>Cedrus atlantica</i> (Atlaszeder) <sup>[9]</sup>	
	<i>Leptospermum scoparium</i> (Südseemyrte) <sup>[70]</sup>	
	<i>Vetiveria zizanioides</i> (L. Nash ex Small) (Vetiveröl) <sup>[71]</sup>	
	<i>Conocephalum conicum</i> (Kegelkopfmoos) <sup>[70]</sup>	
	<i>Leptospermum scoparium</i> , <sup>[70]</sup> Kubebenpfefferöl <sup>[70]</sup>	
	<i>Ceroplastes ceriferus</i> , <sup>[57]</sup> <i>Conocephalum conicum</i> <sup>[70]</sup>	
	<i>Leptospermum scoparium</i> , <sup>[70]</sup> <i>Piper cubeba</i> (Kubebenpfeffer) <sup>[70]</sup>	
	<i>Dysidea</i> sp. (mariner Schwamm), <sup>[72]</sup> <i>Dysidea herbacea</i> (mariner Schwamm, Australien) <sup>[53]</sup>	
	<i>Dysidea herbacea</i> (mariner Schwamm, Fidschi), <sup>[54]</sup> <i>Dysidea tupa</i> , <sup>[73]</sup> <i>Ceratosoma trilobatum</i> (Sternschnecke) <sup>[74]</sup>	fraßhemmend, <sup>[74]</sup> fischtoxisch <sup>[74]</sup>
	<i>Disidea pallescens</i> (Schwarzer Seeschwamm) <sup>[75]</sup>	
	<i>Dictyopteris undulata</i> (Braunalge) <sup>[76]</sup>	antibiotisch <sup>[77]</sup>

Tabelle 2: (Fortsetzung)

Sesquiterpen	Art	biologische Aktivität
	<i>Dictyopteris zonarioides</i> (Braunalge), <sup>[64, 78]</sup> <i>Conocephalum conicum</i> <sup>[70]</sup>	
(+)-Zonaren		
(-)-Zonaren		
	<i>Dictyopteris zonarioides</i> , <sup>[64, 78]</sup> <i>Leptospermum scoparium</i> , <sup>[70]</sup> <i>Piper cubeba</i> <sup>[70]</sup>	
(+)-β-Selinene		
(-)-β-Selinene		
	<i>Ceroplastes rubens</i> <sup>[57]</sup>	
(+)-β-Bourbonene		
(-)-β-Bourbonene		
	<i>Ceroplastes ceriferus</i> <sup>[57]</sup>	
(+)-β-Elemen		
(-)-β-Elemen		
	<i>Disidea pallescens</i> <sup>[79]</sup>	
(+)-Pallescensin A		
(-)-Pallescensin A		
	<i>Doriopsilla areolata</i> (marine Nacktschnecke) <sup>[80]</sup>	
	<i>Uvaria lucida</i> spp. <i>lucida</i> (afrikanischer Busch) <sup>[81]</sup>	
(±)-Lucidene		

### 2.3. Diterpene

Diterpene kommen in vielen Pflanzen und Pilzen und dort im Allgemeinen in Harzen und ätherischen Ölen vor. Die strukturell vielfältige Familie der Diterpene enthält ein C<sub>20</sub>-Gerüst, das durch die Kondensation von drei Äquivalenten Isopentenylpyrophosphat (IPP) mit Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP) zur acyclischen Geranylgeranyldiphosphat (GGPP)-Vorstufe entsteht.<sup>[10]</sup>

Ähnlich den Monoterpnen und Sesquiterpenen wurden ebenfalls enantiomere Diterpene isoliert, auch wenn sie relativ selten vorkommen (Tabelle 3). Die Bildung beider Enantiomere verschiedener Diterpene kann innerhalb derselben Art oder – häufiger – in verschiedenen Arten derselben Gattung vorkommen. Leider wurden keine Untersuchungen über die Biosynthese enantiomerer Diterpene veröffentlicht. Außerdem wurden keine biologischen Aktivitäten individueller enantiomerer Diterpene gefunden. Wie im Fall der Sesquiterpene wird auch bei der Isolierung der Diterpene die optische Drehung allgemein nicht bestimmt, und daher

fehlen Informationen über das Vorkommen und die biologische Aktivität enantiomerer Diterpene.

### 3. Phenylpropanoide

Phenylpropanoide kommen in vielen Pflanzenarten vor und haben wichtige Funktionen bei Verteidigung, Struktur- und Pigmentbildung sowie Vermehrung.<sup>[85]</sup> Die Phenylpropanoide entstehen über den Shikimisäureweg und umfassen eine sehr große Zahl von Sekundärmetaboliten, die aus L-Phenylalanin und/oder L-Tyrosin synthetisiert werden.<sup>[3]</sup> Lignine, Lignane, Flavonoide, Cumarine, Chinone, Stilbene, Catechin, Aurone und Neoflavonoide sind nur einige der vielen Typen von Phenylpropanoiden, die durch die enzymatische Umwandlung von Phenylalanin zum Schlüsselmediat *p*-Cumaroyl-CoA (CoA = Coenzym A) über den allgemeinen Phenylpropanoidsyntheseweg gebildet werden.<sup>[86]</sup>

Tabelle 3: Diterpene.

Diterpen	Art
	<i>Dacrydium intermediate</i> (Bergkiefer), <sup>[82]</sup> <i>Araucaria araucana</i> <sup>[63]</sup>
	<i>Podocarpus spicatus</i> <sup>[61]</sup>
	<i>Eperua purpurea</i> (Peruanischer Baum), <sup>[83]</sup> <i>Oxystigma oxyphyllum</i> (afrikanischer Baum) <sup>[84]</sup>
	<i>Podocarpus spicatus</i> <sup>[61]</sup>
	<i>Dacrydium intermediate</i> <sup>[82]</sup>
	<i>Podocarpus spicatus</i> <sup>[61]</sup>
	<i>Dacrydium intermediate</i> T. KIRK, <sup>[82]</sup> <i>Araucaria bidwillii</i> , <sup>[63]</sup> <i>Araucaria araucana</i> , <sup>[63]</sup> <i>Araucaria heterophylla</i> <sup>[63]</sup>
	<i>Dacrydium intermediate</i> , <sup>[82]</sup> <i>Araucaria bidwillii</i> , <sup>[63]</sup> <i>Araucaria heterophylla</i> <sup>[63]</sup>
	<i>Podocarpus spicatus</i> , <sup>[61]</sup> <i>Dacrydium intermediate</i> , <sup>[82]</sup> <i>Araucaria araucana</i> , <sup>[63]</sup> <i>Araucaria heterophylla</i> <sup>[63]</sup>

### 3.1. Lignane

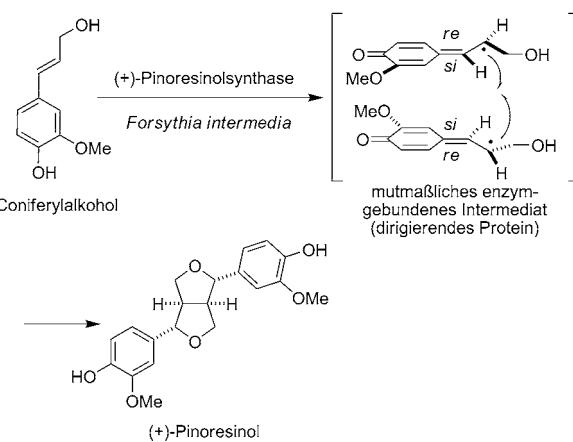
Lignane sind Phenylpropanoid-Dimere, die durch die zentralen C8-Kohlenstoffatome der beiden Phenylpropan-einheiten verbunden sind. Sie sind eine häufig vorkommende Klasse der Phenylpropanoide.<sup>[87,88]</sup> Lignane lassen sich aus einer Vielzahl von Pflanzenarten, besonders aus Bäumen, isolieren, und man vermutet, dass sie helfen, die Kernfäule in Bäumen zu verhindern.<sup>[88]</sup> Sie zeigen auch eine breite Palette biologischer Aktivitäten, wie Antitumor-, antimitotische und antivirale Eigenschaften.<sup>[89]</sup> Einige der Lignane, die früh im Biosyntheseweg gebildet werden, fungieren auch als Leitstrukturen bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe für die Tumortherapie, so wie der bekannte, vom Podophyllotoxin ableitete, halbsynthetische Wirkstoff Etoposid.<sup>[89,90]</sup>

Lignane können als Enantiomerenmischungen in verschiedenen Verhältnissen vorkommen, je nach Pflanzenart.

Ein intensiv untersuchter Lignantyp sind die frühen 9(9')-oxygenierten Lignane (Pinoresinol, Lariciresinol, Secoisolariciresinol und Matairesinol). Diese kommen entweder als enantiomerenreine Verbindungen oder als Enantiomerengemische mit unterschiedlichem Enantiomerenverhältnis vor.<sup>[91]</sup> Aus Tabelle 4 lassen sich verschiedene Trends bezüglich dieser natürlich vorkommenden Lignane ableiten: Furofuran und Furanlignane sind noch nie in enantiomerenreiner Form isoliert worden, während alle mit HPLC an chiraler Phase analysierten Dibenzylbutyrolactonlignane optisch rein waren. Außerdem hängt es von der Pflanzenart ab, welches Enantiomer der Furofuran-, Furan- und Dibenzylbutanlignane vorherrscht.<sup>[91]</sup> Auch die optische Drehung der enantiomerenreinen Dibenzylbutyrolactonlignane schwankt zwischen den verschiedenen Pflanzenarten.<sup>[92]</sup>

Wie alle Phenylpropanoide entstehen die Lignane über den Zimtsäureweg. Die Biosynthese von 9(9')-oxygenierten Lignanen ist einer der am intensivsten untersuchten Lignanstoffwechselwege. Die ersten fünf Schritte wurden ausführlich erforscht, und die meisten Enzyme für die Transformation und Erzeugung der Enantiomerenvielfalt in diesen Lignantypen wurden isoliert und charakterisiert. Inzwischen sind mehrere enantioselektive, Lignan produzierende Enzyme isoliert und charakterisiert worden. Wie in Schema 5 gezeigt, werden die 9(9')-oxygenierten Lignane durch enantioselektive Dimerisierung von zwei Coniferylalkoholresten durch eine Oxidase in Gegenwart eines dirigierenden Proteins zu Pinoresinol mit einem Überschuss an einem Enantiomer gebildet. Das Protein hilft bei der Kontrolle der Stereospezifität bei der bimolekularen Phenoxyradikalkupplung der beiden Coniferylalkoholeinheiten.<sup>[92]</sup> Als nächstes wird Pinoresinol stereoselektiv zu Lariciresinol reduziert, das anschließend durch die Pinoresinol/Lariciresinolreduktase wiederum stereospezifisch reduziert wird. Zwei Isoformen dieses Enzyms wurden isoliert und weisen entgegengesetzte Enantioselektivität auf (Schema 6).

(+)-Pinoresinol/(+)-Lariciresinolreduktase wurde aus *Forsythia intermedia* und *Thuja plicata* isoliert, während man (−)-Pinoresinol/(−)-Lariciresinolreduktase in *Thuja plicata* fand.<sup>[94,95]</sup> Mit Einbaustudien wurde bestimmt, dass die (+)-Pinoresinol/(+)-Lariciresinolreduktasen (+)-Pinoresinol in (−)-Secoisolariciresinol umsetzen und dass die entgegen-



Schema 5. Enantioselektive Biosynthese von (+)-Pinoresinol.

Tabelle 4: Enantiomere Lignane.

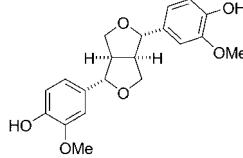
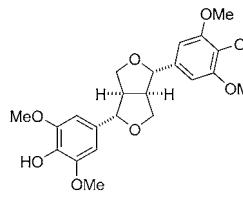
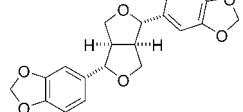
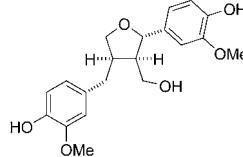
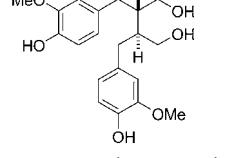
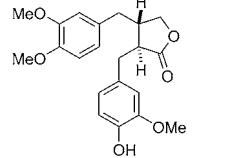
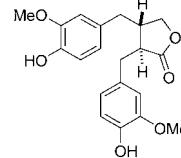
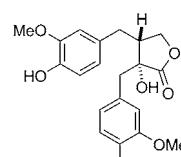
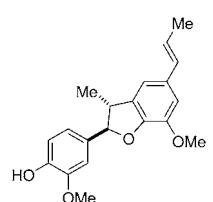
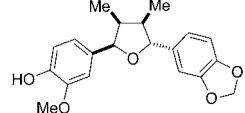
Lignane	Art	biologische Aktivität
	<i>Forsythia koreana</i> (koreanische Forsythie, 82 % ee), <sup>[91]</sup> <i>Linum flavum</i> var. <i>compactum</i> (Zwerg-Leinsamen, 65 % ee), <sup>[91]</sup> <i>Larix leptolepis</i> (Japanische Lärche, 92 % ee), <sup>[91, 92]</sup> <i>Wikstroemia viridiflora</i> , <sup>[92]</sup> <i>Stellera chamaejasme</i> (Tibetische Seidelbastart), <sup>[92]</sup> <i>Forsythia suspensa</i> (Asiatische Forsythie), <sup>[92]</sup> <i>Forsythia</i> spp., <sup>[92]</sup> <i>Fraxinus</i> spp., <sup>[92]</sup> <i>Helianthus annuus</i> (Sonnenblume) <sup>[98]</sup>	phytotoxisch <sup>[98]</sup>
(+)-Pinoresinol (-)-Pinoresinol	<i>Wikstroemia sikokiana</i> (laubabwerfender Strauch, 74 % ee), <sup>[91]</sup> <i>Daphne odora</i> (Seidelbast, 95 % ee), <sup>[91]</sup> <i>Daphne genkwa</i> (92 % ee), <sup>[91]</sup> <i>Daphne tangutica</i> , <sup>[92]</sup> <i>Zanthoxylum ailanthoides</i> (Japanische Eschenart), <sup>[92]</sup> <i>Zanthoxylum kellermannii</i> , <sup>[92]</sup> <i>Senecio scandens</i> (Greiskraut) <sup>[99]</sup>	Antioxidans <sup>[99]</sup>
	<i>Wikstroemia elliptica</i> , <sup>[92]</sup> <i>Daphne tangutica</i> , <sup>[92]</sup> <i>Passerina vulgaris</i> , <sup>[92]</sup> <i>Dirca occidentalis</i> (Western Leatherwood, Strauch aus der Seidelbast-Familie) <sup>[93]</sup>	
(+)-Syringaresinol (-)-Syringaresinol	<i>Daphne tangutica</i> , <sup>[92]</sup> <i>Zanthoxylum acanthopodium</i> , <sup>[92]</sup> <i>Daphne genkwa</i> <sup>[100]</sup>	Antitumorwirkung <sup>[100]</sup>
	<i>Zanthoxylum acanthopodium</i> , <sup>[92]</sup> <i>Zanthoxylum valens</i> , <sup>[92]</sup> <i>Zanthoxylum setulosum</i> <sup>[92]</sup>	blutdrucksenkend <sup>[101]</sup>
(+)-Sesamin (-)-Sesamin	<i>Zanthoxylum piperitum</i> (Szechuanpfeffer) <sup>[92]</sup>	
	<i>Forsythia koreana</i> (35 % ee), <sup>[91]</sup> <i>Linum flavum</i> var. <i>compactum</i> (70 % ee), <sup>[91]</sup> <i>Wikstroemia elliptica</i> , <sup>[92]</sup> <i>Larix leptolepis</i> , <sup>[92]</sup> <i>Abies sachalinensis</i> (Sachalintanne), <sup>[92]</sup> <i>Araucaria angustifolia</i> <sup>[92]</sup>	phytotoxisch (hemmt die Keimung von Salatpflanzen) <sup>[102]</sup>
(+)-Lariciresinol (-)-Lariciresinol	<i>Wikstroemia sikokiana</i> (39 % ee), <sup>[92]</sup> <i>Daphne odora</i> (89 % ee), <sup>[92]</sup> <i>Daphne genkwa</i> (88 % ee), <sup>[92]</sup> <i>Wikstroemia elliptica</i> , <sup>[93]</sup> <i>Daphne tangutica</i> , <sup>[93]</sup> <i>Dirca occidentalis</i> <sup>[93]</sup>	phytotoxisch (hemmt das Wurzelwachstum von Welschem Weidelgras) <sup>[102]</sup>
	<i>Arctium lappa</i> (Große Klette, Stiel) (81 % ee), <sup>[91]</sup> <i>Phyllanthus</i> sp. (98 % ee), <sup>[91]</sup> <i>Daphne odora</i> (> 99 % ee), <sup>[91]</sup> <i>Daphne genkwa</i> (97 % ee)	Antioxidans <sup>[103]</sup>
(+)-Secoisolariciresinol (-)-Secoisolariciresinol	<i>Arctium lappa</i> (Samen) (65 % ee), <sup>[91]</sup> <i>Forsythia koreana</i> (> 99 % ee), <sup>[91]</sup> <i>Forsythia intermedia</i> (> 99 % ee), <sup>[91]</sup> <i>Wikstroemia sikokiana</i> (45 % ee), <sup>[91]</sup> <i>Zanthoxylum ailanthoides</i> , <sup>[92]</sup> <i>Larix leptolepis</i> , <sup>[92]</sup> <i>Larix decidua</i> (Europäische Lärche), <sup>[92]</sup> <i>Araucaria angustifolia</i> , <sup>[92]</sup> <i>Podocarpus spicatus</i> <sup>[92]</sup>	Antioxidans <sup>[103]</sup>
	<i>Wikstroemia indica</i> , <sup>[92]</sup> <i>Daphne genkwa</i> <sup>[100]</sup>	Antitumorwirkung <sup>[100]</sup>
(+)-Arctigenin (-)-Arctigenin	<i>Arctium lappa</i> (Samen) (> 99 % ee), <sup>[91]</sup> <i>Forsythia koreana</i> (> 99 % ee), <sup>[91]</sup> <i>Forsythia intermedia</i> (> 99 % ee), <sup>[91]</sup> <i>Trachelospermum asiaticum</i> var. <i>intermedium</i> (Gelber Sternjasmin), <sup>[92]</sup> <i>Centaurea pamphylica</i> <sup>[104]</sup>	tumorhemmend, <sup>[105]</sup> Antioxidans <sup>[104]</sup>

Tabelle 4: (Fortsetzung)

Lignane	Art	biologische Aktivität
	<i>Wikstroemia sikokiana</i> (> 99% ee), <sup>[91]</sup> <i>Daphne odora</i> (> 99% ee), <sup>[91]</sup> <i>Daphne genkwa</i> (> 99% ee), <sup>[91]</sup> <i>Centaurea pamphylica</i> <sup>[104]</sup>	
(+)-Matairesinol (-)-Matairesinol	<i>Arctium lappa</i> (Samen) (> 99% ee), <sup>[91]</sup> <i>Forsythia koreana</i> (> 99% ee), <sup>[91]</sup> <i>Forsythia intermedia</i> (> 99% ee), <sup>[91]</sup> <i>Stellera charmaejasme</i> , <sup>[92]</sup> <i>Forsythia</i> spp., <sup>[92]</sup> <i>Trachelospermum asiaticum</i> var. <i>intermedium</i> , <sup>[92]</sup> <i>Zanthoxylum kellermanii</i> , <sup>[92]</sup> <i>Picea excelsa</i> (Norwegische Fichte), <sup>[92]</sup> <i>Tsuga mertensiana</i> (Berg-Hemlocktanne), <sup>[92]</sup> <i>Thuja occidentalis</i> (> 99% ee) <sup>[91]</sup>	Antioxidans <sup>[104]</sup>
	<i>Wikstroemia viridiflora</i> , <sup>[92]</sup> <i>Wikstroemia foetida</i> , <sup>[92]</sup> <i>Wikstroemia sikokiana</i> (> 99% ee), <sup>[91]</sup> <i>Wikstroemia indica</i> , <sup>[92]</sup> <i>Daphne odora</i> , <sup>[92]</sup> <i>Passerina vulgaris</i> <sup>[92]</sup>	tumorhemmend <sup>[106]</sup>
(+)-Wikstromol (-)-Wikstromol	<i>Thuja occidentalis</i> (> 99% ee), <sup>[91]</sup> <i>Trachelospermum asiaticum</i> var. <i>intermedium</i> , <sup>[92]</sup> <i>Trachelospermum axillare</i> <sup>[92]</sup>	tumorhemmend <sup>[107]</sup>
	<i>Leucas aspera</i> (Lippenblütler), <sup>[108]</sup> <i>Machilus thunbergii</i> (Japanischer Lorbeerbaum) <sup>[109]</sup>	neuroprotektiv <sup>[109]</sup>
(+)-Licarin A (-)-Licarin A	<i>Leucas aspera</i> <sup>[108]</sup>	
	<i>Schisandra</i> sp. <sup>[110]</sup>	
(+)-Chicanin (-)-Chicanin	<i>Leucas aspera</i> <sup>[108]</sup>	Antioxidans <sup>[108b]</sup>

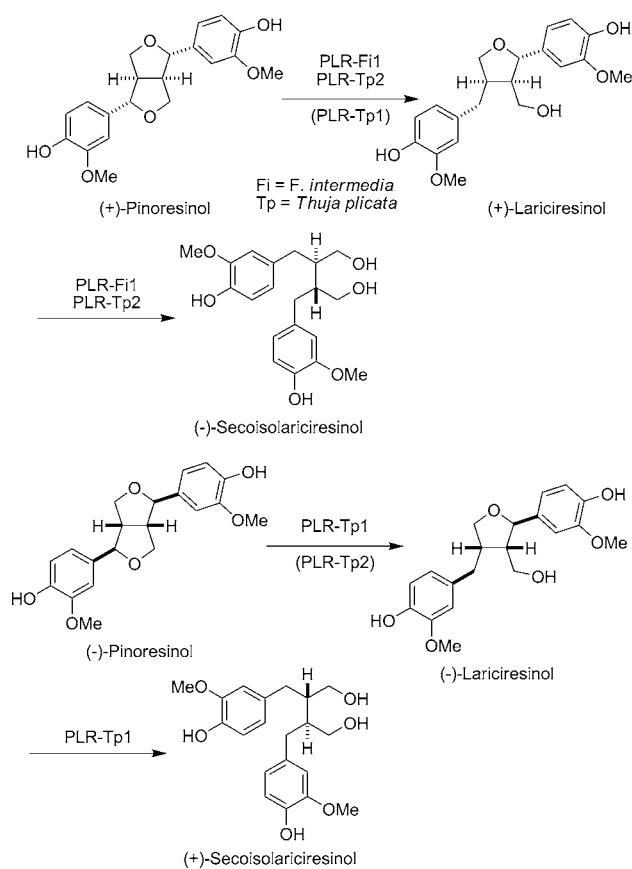
gesetzte Reduktase (–)-Pinoresinol in (+)-Secoisolariciresinol umwandelt.<sup>[95]</sup>

Die abschließende enzymatische Konversion von Secoisolariciresinol in enantiomerenreines Matairesinol ist noch nicht vollständig verstanden. (–)-Matairesinol wird in verschiedenen Pflanzenarten synthetisiert (z.B. in *Forsythia intermedia*, *Arctium lappa*, *Thuja occidentalis*). In Pflanzen aus der Gruppe der Thymelaeaceae (*Wikstroemia sikokiana* und *Daphne odora*) wird das enantiomerenreine rechtsdrehende Enantiomer von Matairesinol gebildet. Aus *Forsythia intermedia* wurde eine Secoisolariciresinoldehydrogenase isoliert, die die enantioselektive Umsetzung von (–)-Secoisolariciresinol zu (–)-Matairesinol katalysiert (Schema 7).<sup>[96]</sup> Eine Präparation von Secoisolariciresinoldehydrogenase gelang auch aus *Daphne odora* und *Daphne genkwa*, die beide das (+)-Enantiomer von Matairesinol bilden. In vitro dagegen entstand mit Enzympräparationen aus beiden *Daphne*-Arten bevorzugt (–)-Matairesinol.<sup>[97]</sup> Bis heute ist nicht bekannt, wie (+)-Matairesinol gebildet wird.

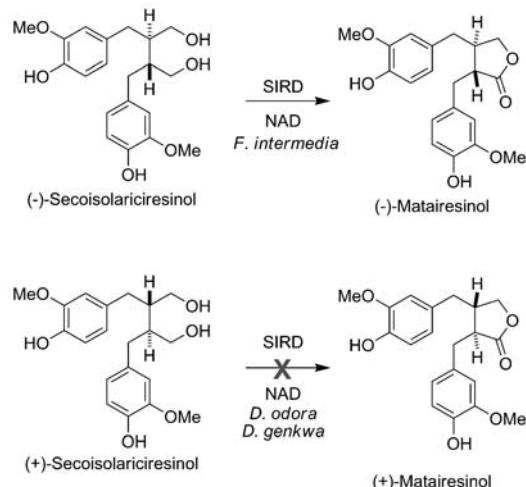
### 3.2. Flavonoide

Flavonoide sind eine große und strukturell vielfältige Familie aromatischer Sekundärmetaboliten, die hauptsächlich wegen der roten, blauen und purpurnen Pigmente aus Pflanzen auffallen.<sup>[111]</sup> Wegen der farbenfrohen Pigmente vermutet man bei Flavonoiden eine Funktion bei der Pflanzenvermehrung, indem bestäubende und Samen verbreitende Tiere angelockt werden. In jüngerer Zeit haben Flavonoide außerdem Interesse geweckt, da sie im Zusammenhang mit dem gesundheitlichen Nutzen von Wein, Schokolade, Früchten und Gemüsen stehen.

Wie in Tabelle 5 zusammengestellt, gehören die meisten Flavonoide einer von drei Strukturgruppen an: den Flavonolen, den Flavonolen oder den Isoflavonoiden. Die Aufklärung des Flavonoidbiosyntheseweges ist ein aufstrebendes Forschungsgebiet, wobei viel Aufmerksamkeit auf die molekulare Genetik des Stoffwechselweges gerichtet wurde.<sup>[71, 86, 111]</sup> Viele der Biosyntheseenzyme der verschiede-



**Schema 6.** Enantioselektive Umwandlung von Pinoresinol in Secoisolaricresinol durch die Pinoresinol/Lariciresinolreduktase (PLR).

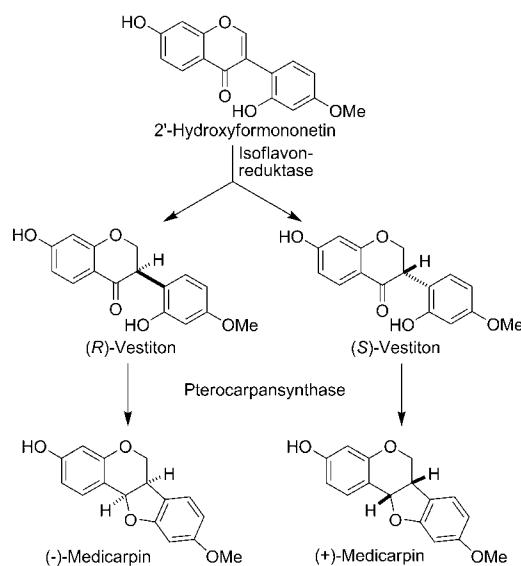


**Schema 7.** (-)-Matairesinolbiosynthese durch die Secoisolaricresinoldehydrogenase (SIRD). NAD = Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid.

nen Flavonoiduntergruppen wurden isoliert und charakterisiert; die Biosynthese der enantiomeren Flavonoide bleibt dagegen noch meist im Dunkeln.

Die Biosynthese von enantiomerem Medicarpin wurde in *Medicago sativa* L. (Alfalfa) und in *Arachis hypogaea* (Erdnuss), die als Produzenten von (-)- und (+)-Medicarpin bekannt sind, untersucht. Der vollständige Biosyntheseweg von

(-)-Medicarpin wurde mit biochemischen Methoden bestimmt und durch Klonierung der Gene und Expressionsexperimente bestätigt.<sup>[112,113]</sup> Schema 8 zeigt, wie die fortgeschrittene achirale Vorstufe 2'-Hydroxyformononetin von



**Schema 8.** Biosynthese der Enantiomere von Medicarpin.<sup>[112]</sup>

einer Isoflavonreduktase zu (R)-Vestiton umgesetzt wird, das anschließend in Alfalfa von der Pterocarpansynthase zu (-)-Medicarpin umgewandelt wird.<sup>[112]</sup> Über die (-)-Medicarpinsynthese weiß man damit deutlich mehr als über diejenige von (+)-Medicarpin in Erdnüssen. Überraschenderweise bildet die Isoflavonreduktase aus Erdnuss das gleiche (R)-Vestitonzwischenprodukt wie das Enzym aus Alfalfa. Die entstehende Verbindung hat allerdings die entgegengesetzten stereochemischen Eigenschaften wie die Substrate und Produkte der Pterocarpansynthase, was auf eine möglicherweise vorhandene Epimerase in der Erdnuss schließen lässt.

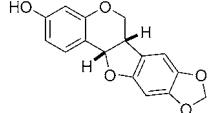
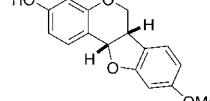
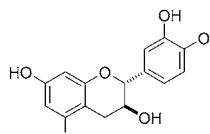
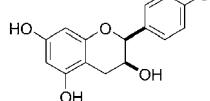
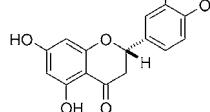
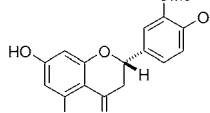
### 3.3. Cumarine

Cumarine werden allgemein von höheren Pflanzen gebildet und entstammen ebenfalls dem allgemeinen Phenylpropanoid-Stoffwechselweg. Cumarine spielen für Pflanzen eine wichtige Rolle als Verteidigung gegen Phytopathogene<sup>[124]</sup> und weisen auch mannigfaltige biologische Aktivitäten für medizinische Anwendungen auf, darunter als Antibiotika, Gerinnungshemmer und Schmerzmittel.<sup>[125]</sup> Die Bildung enantiomerer Cumarine (Tabelle 6) ist weniger verbreitet als bei Lignanen und Flavonoiden, weshalb die Biosynthese dieser enantiomeren Sekundärmetaboliten noch nicht untersucht wurde.

### 3.4. Neoflavonoide

Die Neoflavonoide sind eine Gruppe von Sekundärmetaboliten mit einem C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Gerüst, die strukturell und

**Tabelle 5:** Enantiomere Flavonoide.

Flavonoid	Art	biologische Aktivität
	<i>Dalbergia spruceana</i> (Amazonas-Palisander), <sup>[114]</sup> <i>Dalbergia stevensonii</i> (Honduras-Palisander), <sup>[114]</sup> <i>Sophora japonica</i> (Japanischer Schnurbaum) <sup>[114]</sup>	antimikrobiell <sup>[115]</sup> Phytoalexin <sup>[115]</sup>
(+)-Maackiain (-)-Maackiain	<i>Dalbergia stevensonii</i> , <sup>[114]</sup> <i>Sophora japonica</i> , <sup>[115]</sup> <i>Trifolium pratense</i> L. (Rotklee), <sup>[116]</sup> <i>Pisum sativum</i> L. (Gartenerbse) <sup>[116]</sup>	antimikrobiell <sup>[115]</sup> Phytoalexin <sup>[115]</sup>
	<i>Dalbergia decipularis</i> RIZZ. ET MATT. (Bahia-Rosenholz), <sup>[114]</sup> <i>Dalbergia riparia</i> , <sup>[114]</sup> <i>Dalbergia variabilis</i> , <sup>[114]</sup> <i>Machaerium kuhlmannii</i> Hoehne, <sup>[114]</sup> <i>Machaerium nictitans</i> , <sup>[114]</sup> <i>Machaerium vestitum</i> , <sup>[114]</sup> <i>Arachis hypogaea</i> (Erdnuss), <sup>[117]</sup> <i>Sophora japonica</i> <sup>[115]</sup>	antimikrobiell <sup>[115]</sup> Phytoalexin <sup>[115]</sup>
(+)-Medicarpin (-)-Medicarpin	<i>Dalbergia stevensonii</i> , <sup>[114]</sup> <i>Trigonella foenum-graecum</i> (Bockshornklee), <sup>[115]</sup> <i>Medicago sativa</i> (Alfalfa) <sup>[118]</sup>	antimikrobiell <sup>[115]</sup> Phytoalexin <sup>[115]</sup>
	<i>Acacia mearnsii</i> (Schwarzholz-Akazie), <sup>[119]</sup> <i>Acacia decurrens</i> (Australische Silberakazie), <sup>[119]</sup> <i>Acacia dealbata</i> (Silberakazie), <sup>[119]</sup> <i>Acacia pycnantha</i> (Goldakazie), <sup>[119]</sup> <i>Chamaerops humilis</i> (Zwergpalme), <sup>[109]</sup> <i>Phoenix canariensis</i> (Kanarische Dattelpalme), <sup>[120]</sup> <i>Butia capitata</i> (Gelepalme), <sup>[120]</sup> <i>Howea forsteriana</i> (Kentiapalme), <sup>[120]</sup>	
(+)-Catechin (-)-Catechin	<i>Chamaebatia foliolosa</i> BENTH (Kalifornische Fiederspiere), <sup>[121]</sup> Schokolade <sup>[122]</sup>	
	<i>Chamaerops humilis</i> , <sup>[120]</sup> <i>Livistona chinensis</i> (Chinesische Livingstonpalme) <sup>[120]</sup>	
(+)-Epicatechin (-)-Epicatechin	<i>Acacia dealbata</i> , <sup>[119]</sup> <i>Acacia pycnantha</i> <sup>[119]</sup>	
	<i>Arachis hypogaea</i> (Erdnusschalen), <sup>[123]</sup> <i>Hemizonia increscens</i> <sup>[123]</sup>	
(+)-Eriodictyol (-)-Eriodictyol	<i>Arachis hypogaea</i> , <sup>[123]</sup> <i>Hemizonia increscens</i> , <sup>[123]</sup> <i>Thymus vulgaris</i> <sup>[123]</sup>	
	<i>Eriodictyon glutinosum</i> („Santakraut“) <sup>[123]</sup>	
(+)-Homoeriodictyol (-)-Homoeriodictyol	<i>Eriodictyon glutinosum</i> <sup>[123]</sup>	

biogenetisch eng mit den Flavonoiden, Isoflavonoiden, Cumarinen und Chinonen verwandt sind.<sup>[3,126]</sup> Die Neoflavonide finden sich in zahlreichen Pflanzenfamilien, darunter den Guttiferae, den Leguminosae, den Rubiaceae, den Passifloraceae, den Polypodiaceae und den Compositae.

4-Methoxydalbergion ist ein offenkettiges Neoflavonoid, das in der C7-Position ein stereogenes Zentrum aufweist und das von den verschiedenen Arten der Gattung *Dalbergia* in der *R*- oder *S*-Isoform gebildet wird.<sup>[127]</sup> Wie aus Tabelle 7 hervorgeht, kommen nur wenige enantiomere offenkettige Neoflavonide in der Natur vor. Die Biogenese der enantiomeren Neoflavonide ist daher unbekannt.

### 3.5. Chinone

Mit zahlreichen Fütterungsexperimenten wurde bestätigt, dass auch Chinone von Phenylalanin abgeleitet werden. Dieses wird zum bekannten Zwischenprodukt *p*-Hydroxybenzoësäure (PHB) umgesetzt.<sup>[151]</sup> Durch die nachfolgende Prenylierung an der C3-Position entsteht *m*-Geranyl-*p*-hydroxybenzoësäure, die im Anschluss weiter in ein Schlüsselintermediat (Geranylhydrochinon) der Biosynthese von enantiomerem Shikonin und Alkannin umgewandelt wird (Schema 9). Gegenwärtig sind die frühen Stufen der Biosynthese von Shikonin und Alkannin viel besser verstanden als die späten. Wie in Tabelle 8 zu sehen, zeigen diese enantio-

**Tabelle 6:** Enantiomere Cumarine.

Cumarine	Art	biologische Aktivität
	<i>Angelica gigas</i> (Engelwurz, oberirdische Teile), <sup>[128]</sup> <i>Angelica gigas</i> Nakai (Wurzeln) <sup>[129]</sup>	tumorhemmend, <sup>[130]</sup> wirksam gegen <i>Helicobacter pylori</i> , <sup>[131]</sup> Hemmung des Schmerzempfindens, <sup>[132]</sup> Inhibitor der Acetylcholinesterase <sup>[133]</sup>
(-)-Aegelinol (Decursinolenantioner)	<i>Angelica gigas</i> (oberirdische Teile), <sup>[128]</sup> <i>Aegle marmelos</i> , <sup>[134]</sup> <i>Ferulago campestris</i> (Aegelinolbenzolat), <sup>[135]</sup> <i>Eryngium campestre</i> (Benzoylaegelinol) <sup>[136]</sup>	antibakteriell <sup>[135]</sup>
	<i>Angelica gigas</i> (Wurzeln), <sup>[137]</sup> <i>Angelica gigas</i> (oberirdische Teile), <sup>[128]</sup> <i>Angelica sinensis</i> (weibliche Ginsengpflanze), <sup>[138]</sup> <i>Angelica acutiloba</i> <sup>[136]</sup>	antibakteriell, <sup>[137]</sup> dämpfend <sup>[137]</sup>
(R)-Grandivittin (Decursinenenantioner)	<i>Ferulago campestris</i> , <sup>[135]</sup> <i>Eryngium campestre</i> <sup>[136]</sup>	
	<i>Angelica gigas</i> (oberirdische Teile), <sup>[128]</sup> <i>Angelica gigas</i> (Wurzeln), <sup>[137]</sup> <i>Angelica sinensis</i> , <sup>[138]</sup> <i>Angelica acutiloba</i> <sup>[138]</sup>	antibakteriell <sup>[137]</sup>
(S)-Agasyllin (R)-Agasyllin	<i>Angelica gigas</i> (oberirdische Teile), <sup>[128]</sup> <i>Ferulago campestris</i> , <sup>[135]</sup> <i>Eryngium campestre</i> <sup>[136]</sup>	antibakteriell, <sup>[135]</sup> wirksam gegen <i>Antihelicobacter pylori</i> <sup>[135]</sup>
	<i>Peucedanum praeruptorum</i> DUNN. <sup>[139]</sup>	blutdrucksenkend <sup>[139]</sup>
(-)-Praeruptorin A	<i>Peucedanum praeruptorum</i> Dunn. <sup>[139]</sup>	blutdrucksenkend <sup>[139]</sup>

**Tabelle 7:** Neoflavanoidenantionere.

Neoflavanoid	Art	biologische Aktivität
	<i>Dalbergia violacea</i> , <sup>[127]</sup> <i>Dalbergia baroni</i> BAKER (Madagaskar-Palisander), <sup>[140]</sup> <i>Dalbergia cultrata</i> (Siam-Rosenholz), <sup>[141]</sup> <i>Dalbergia melanoxylon</i> (Afrikanischer Grenadill), <sup>[142]</sup> <i>Dalbergia inundata</i> , <sup>[143]</sup> <i>Dalbergia nitidula</i> , <sup>[144]</sup> <i>Dalbergia miscolobium</i> <sup>[145]</sup>	
(S)-Methoxydalbergion (R)-Methoxydalbergion	<i>Dalbergia niger</i> FR. ALLEM. (Brasilianischer Palisander), <sup>[127]</sup> <i>Dalbergia latifolia</i> ROXB. (Indischer Palisander), <sup>[127c, 146]</sup> <i>Dalbergia parviflora</i> , <sup>[147]</sup> <i>Dalbergia cochinchinensis</i> (Thailändischer Palisander), <sup>[148]</sup> <i>Dalbergia retusa</i> (Cocobolo) <sup>[149]</sup>	wirksam gegen Plasmodien <sup>[150]</sup>

meren Chinone und ihre Derivate vielfältige biologische Aktivitäten, darunter entzündungshemmende, Antitumor- und antibakterielle Wirkungen. Ein tiefergehender Einblick in die Chemie und Biologie von Alkannin, Shikonin und ihren Chinonderivaten findet sich in einem Aufsatz von Nicolaou et al.<sup>[151]</sup>

#### 4. Polyketide

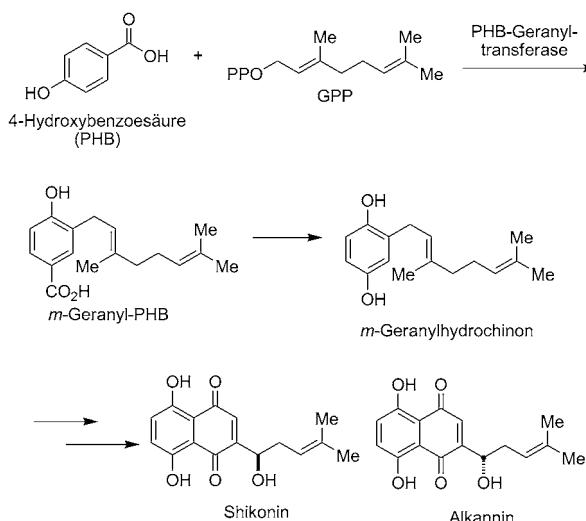
Die Polyketide, die sich vom Acetat ableiten, repräsentieren eine strukturell vielfältige Familie von Sekundärmetaboliten, die von einer Vielzahl von Pflanzen, Pilzen, Bakterien und Insekten gebildet werden.<sup>[3, 154]</sup> Die genaue Rolle der Polyketide in den Produzenten ist nicht bekannt, doch möglicherweise dienen manche der chemischen Verteidigung, der Unterstützung des Wachstums und der Entwicklung von

Pflanzen. Polyketide haben auch wichtige medizinische Eigenschaften wie antibiotische, Antitumor- und immunsuppressive Aktivität.

Es gibt mehrere Beispiele für enantiomere Polyketide, die im Pflanzenreich gebildet werden (Tabelle 9), doch ist über die enantioselektive Biosynthese vieler dieser Sekundärmetaboliten nur wenig bekannt. Bislang wurde auf enzymatischer Ebene intensiv an der Enantiomerenbildung von Makrotetrolid-Antibiotika (Nactine) und Benzylisochromanchinon-Antibiotika gearbeitet.

##### 4.1. Makrotetrolide

Die Makrotetrolid-Antibiotika (Nactine) werden hauptsächlich von *Streptomyces*-Arten produziert und biosynthetisch aus vier Nonactinsäure(NA)-Monomeren oder ihren



Schema 9. Vorschlag für die Biosynthese von Shikonin und Alkannin.

Homologen Homononactinsäure und/oder Bishomononactinsäure gebildet (Abbildung 2).<sup>[155,156]</sup> Von den fünf bekannten Homologen (Nonactin, Monactin, Dinactin, Trinactin und Tetranactin) steht meistens Nonactin im Zentrum von Biosyntheseuntersuchungen. Nonactin ist ein 32-gliedriger Makrocyclus aus zwei alternierenden Einheiten (+)-Nonactinsäure und (-)-Nonactinsäure, wodurch Nonactin achiral wird.<sup>[155, 156, 173–175]</sup>

Die Biosynthese von Nonactin wurde ausgiebig über In-vivo-Fütterungsexperimente mit <sup>13</sup>C-, <sup>2</sup>H- und <sup>18</sup>O-markierten Vorstufen<sup>[173]</sup> sowie durch Isolierung beider Nonactinenantionene und ihrer Dimere untersucht.<sup>[156]</sup> Zuletzt konzentrierte sich die Biosyntheseforschung an Nonactin auf die Isolierung und Charakterisierung der Gene und Enzyme, die an der Biosynthese beider Enantiomere von Nonactinsäure beteiligt sind.<sup>[155]</sup> Die Biosynthese beider NA-Enantiomere mündete in die Vorstellung, dass die enantiomeren Polyketidzwischenstufen Ergebnis eines Paares enantiospezifischer Stoffwechselwege sind. Die vorgeschlagene Biogenese der Makrotetrolide wird durch Fütterungs- und enzymatische Untersuchungen gestützt, die unabhängig von den Gruppen um Robinson, Priesterley und Shen durchgeführt wurden.<sup>[155, 173–175]</sup> Wie in Schema 10 gezeigt, entstehen die Nactine aus Malonyl-CoA, Succinyl-CoA und Acetyl-CoA, aus denen das vorgeschlagene Zwischenprodukt **1** hergestellt wird. Biosyntheseuntersuchungen von Robinson und Mitarbeitern mit <sup>14</sup>C-markierten Verbindungen bestätigten, dass Propionat ebenfalls als primäre metabolische Vorstufe fungiert, aus der höchstwahrscheinlich das vermutete achirale Zwischenprodukt **2** entsteht.<sup>[173]</sup> Da **2** achiral ist, kann es als gemeinsame Vorstufe beider enantiokomplementären Nonactinsäureststoffwechselwege wirken.

Entgegengesetzte stereospezifische Reduktionen von **2** würden die enantiomeren Vorstufen **3** und **4** ergeben. Robinson und Spavold bestätigten, dass die acyclischen Zwischenprodukte **3** und **4** ebenso wie (6R,8R)- und (6S,8S)-2-Methyl-6,8-dihydroxy-2-(2E)-ensäure enantioselektiv über die entsprechenden (+)- und (-)-Nonactatvorstufen in No-

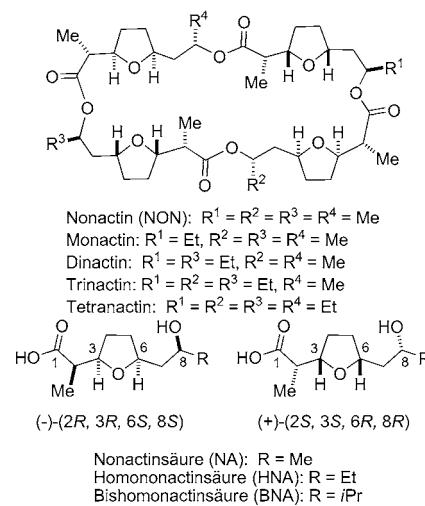


Abbildung 2. Nactine und die monomeren Einheiten, aus denen Makrotetrolidantibiotika bestehen.

nactin eingebaut wurden.<sup>[173b]</sup> Allerdings sind die Einzelheiten der Umwandlung der Primärmetaboliten in **3** und **4** noch weitgehend unbekannt. Durch enzymatische Untersuchungen mit NonS stützten Shen und Mitarbeiter die enantioselektiven Stoffwechselwege weiter.<sup>[155]</sup> Die Autoren zeigten, dass nonS nur die enantioselektive Bildung von (-)-NA und seiner Homologen in *S. griseus* dirigiert; das Enzym für die Biosynthese von (+)-NA bleibt jedoch im Dunkeln.

#### 4.2. Benzoisochromanchinone

Kalafungin, Actinorhodin, Medermycin, Dihydrogranatin und Nanaomycin sind antimykotische und antimycoplasmatische Antibiotika mit einem Benzoisochromanchinon (BIQ)-Gerüst und werden von verschiedenen *Streptomyces*-Arten produziert.<sup>[176]</sup> Strukturell haben die BIQs immer eine *trans*-Konfiguration an den Stereozentren von C3 und C15; daher können diese Metaboliten in eine von zwei Kategorien eingeordnet werden: Dihydrogranatin (DHGRA) hat (3R,15S)- und Actinorhodin (ACT) (3S,15R)-Konfiguration (Abbildung 3).<sup>[177, 178]</sup>

Ausgehend von enantiomer entgegengesetzten Stereozentren in den ACT- und AHGRA-Familien ließen sich auch enantiomere Zwischenprodukte aus frühen Synthesestadien aus verschiedenen Quellen isolieren. Bei der Analyse der zahlreichen identifizierten Gencluster (*act*, *kal*, *nna*, *gra* usw.) wurden zwei enantioselektive Ketoreduktasen gefunden. In Schema 11 ist veranschaulicht, wie RED1/2 in einem bicyclischen Zwischenprodukt stereospezifisch die Carbonylfunktion reduziert und damit die C3-Konfiguration festlegt.<sup>[178]</sup> Im Verlauf der ACT-Biosynthese wird die S-Konfiguration durch *act*-VI-ORF1 (RED1) bestimmt,<sup>[179]</sup> während die R-Konfiguration im Dihydrogranatin (DHGRA) durch die nicht verwandte *gra*-ORF6-Ketoreduktase RED2 eingebracht wird.<sup>[177, 180]</sup> Die beiden Enzyme unterscheiden sich bemerkenswert in ihrer Substratspezifität, ihrer dreidimensionalen Struktur und dem Katalysemechanismus. Dennoch er-

Tabelle 8: Natürliche Chinonenantiomere.<sup>[a]</sup>

Chinon	Art	biologische Aktivität
	<i>Alkanna tinctoria</i> (Schminkwurz), <i>Arnebia hispidissima</i> , <i>Arnebia nobilis</i> , <i>Arnebia tinctoria</i> , <i>Macrotomia cephalotes</i> , <i>Macrotomia euchroma</i> (Syrische Alkanne), <i>Onosma echoioides</i> , <i>Onosma paniculata</i> , <i>Plagiotrochus arizonicus</i>	fördert die Wundheilung, entzündungshemmend, antibakteriell, Hemmung der Topoisomerase I, gerinnungshemmend
<b>Alkannin</b> <b>Shikonin</b> (Alkanninenantiomer)	<i>Arnebia euchroma</i> , <i>Arnebia hispidissima</i> , <i>Arnebia guttata</i> , <i>Arnebia tibetiana</i> , <i>Cynoglossum officinale</i> (Gewöhnliche Hundszunge), <i>Echium lycopsis</i> , <i>Echium rubrum</i> , <i>Echium vulgare</i> (Gewöhnlicher Natternkopf), <i>Eritrichium incanum</i> , <i>Eritrichium sichotense</i> , <i>Jatropha glandulifera</i> , <i>Lappula consanguinea</i> , <i>Lappula echinata</i> (Gewöhnlicher Igelsame), <i>Lithospermum erythrorhizon</i> (Blauer Steinsame), <i>Lithospermum officinale</i> (Echter Steinsame), <i>Macrotomia echoioides</i> , <i>Macrotomia ugagensis</i> , <i>Macrotomia euchroma</i> , <i>Mertensia maritima</i> (Austernpflanze), <i>Onosma caucasicum</i> , <i>Onosma confertum</i> , <i>Onosma hookeri</i> , <i>Onosma livanovii</i> , <i>Onosma polypyllum</i> , <i>Onosma tauricum</i> , <i>Onosma sericum</i> , <i>Onosma setosum</i> , <i>Onosma visianii</i> , <i>Onosma zerizaminium</i>	tumorhemmend, amöbenhemmend, fieber- und schmerzhemmend, antimykotisch, antibakteriell, fördert die Wundheilung, chemopräventiv, entzündungshemmend, Hemmung der Topoisomerase II, Hemmung der mikrosomalen Monoxygenase, Stimulation der Peroxidase, Schutz vor UV-Strahlung, Hemmung der Testosteron- $\alpha$ -Reduktase, Induktion und Sekretion von Nervenwachstumsfaktoren
	<i>Alkanna tinctoria</i> , <i>Arnebia euchroma</i> , <i>Arnebia hispidissima</i> , <i>Arnebia nobilis</i> , <i>Macrotomia cephalotes</i>	antimikrobiell, Hemmung der Topoisomerase I, thrombosehemmend, tumorhemmend
<b>Acetylalkannin</b> <b>Acetylshikonin</b>	<i>Arnebia decumbens</i> , <i>Arnebia euchroma</i> , <i>Arnebia guttata</i> , <i>Cynoglossum officinale</i> , <i>Echium vulgare</i> , <i>Eritrichium incanum</i> , <i>Eritrichium sichotense</i> , <i>Jatropha glandulifera</i> , <i>Lappula consanguinea</i> , <i>Lappula echinata</i> , <i>Lithospermum arvense</i> (Acker-Steinsame), <i>Lithospermum erythrorhizon</i> , <i>Mertensia maritima</i> , <i>Onosma confertum</i> , <i>Onosma hookeri</i> , <i>Onosma paniculatum</i>	
	<i>Alkanna tinctoria</i>	
<b>Isobutyrylalkannin</b> <b>Isobutyrylshikonin</b>	<i>Cynoglossum officinale</i> , <i>Echium vulgare</i> , <i>Eritrichium sichotense</i> , <i>Lappula consanguinea</i> , <i>Lappula echinata</i> , <i>Lithospermum arvense</i> , <i>Lithospermum erythrorhizon</i> , <i>Macrotomia euchroma</i> , <i>Mertensia maritima</i>	
	<i>Alkanna tinctoria</i> , <i>Arnebia hispidissima</i> , <i>Arnebia tinctoria</i> , <i>Macrotomia cephalotes</i> , <i>Onosma heterophylla</i>	Hemmung der Topoisomerase I
<b>Isovalerylalkannin</b> <b>Isovalerylshikonin</b>	<i>Arnebia decumbens</i> , <i>Cynoglossum officinale</i> , <i>Echium vulgare</i> , <i>Lappula consanguinea</i> , <i>Lappula echinata</i> , <i>Lithospermum arvense</i> , <i>Lithospermum erythrorhizon</i> , <i>Macrotomia euchroma</i>	
	<i>Alkanna tinctoria</i> , <i>Macrotomia cephalotes</i>	antimikrobiell
<b>α-Methylbutyrylalkannin</b> <b>α-Methylbutyrylshikonin</b>	<i>Cynoglossum officinale</i> , <i>Echium vulgare</i> , <i>Eritrichium incanum</i> , <i>Eritrichium sichotense</i> , <i>Lappula consanguinea</i> , <i>Lappula echinata</i> , <i>Lappula erythrorhizon</i> , <i>Mertensia maritima</i>	antimikrobiell

Tabelle 8: (Fortsetzung)

Chinon	Art	biologische Aktivität
	<i>Alkanna tinctoria, Arnebia euchroma, Arnebia guttata, Arnebia nobilis, Lithospermum erythrorhizon, Macrotomia cephalotes, Onosma heterophylla, Onosma hookeri, Onosma paniculata</i>	Hemmung der Topoisomerase I, tumorhemmend, antimikrobiell, gerinnungshemmend, entzündungshemmend
	<i>Alkanna hirsutissima, Arnebia euchroma, Arnebia guttata, Arnebia tibetiana, Cynoglossum officinale, Echium vulgare, Eritrichium incanum, Eritrichium sichotense, Jatropha glandulifera, Lappula consanguinea, Lappula echinata, Echium spp., Lithospermum erythrorhizon, Macrotomia ugagensis, Mertensia maritima, Moltkiopsis ciliata, Onosma confertum, Onosma paniculatum, Onosma hookeri, Onosma zerizaminum</i>	
	<i>Arnebia densiflora</i>	antimikrobiell
	<i>Arnebia euchroma, Arnebia guttata, Lithospermum erythrorhizon, Lithospermum euchromum</i>	antimikrobiell
	<i>Alkanna tinctoria</i>	
	<i>Alkanna hirsutissima</i>	
	<i>Arnebia euchroma, Arnebia hispidissima, Macrotomia cephalotes</i>	antimikrobiell
	<i>Arnebia euchroma, Arnebia guttata, Lithospermum arvense, Lithospermum erythrorhizon, Lithospermum euchromum</i>	antimikrobiell
	<i>Alkanna tinctoria, Arnebia euchroma, Moltkiopsis ciliata, Onosma heterophylla</i>	antimikrobiell
	<i>Macrotomia euchroma</i>	
	<i>Streptocarpus dunnii (Kap-Primel),<sup>[152]</sup> Calceolaria integrifolia<sup>[153]</sup></i>	
	<i>Streptocarpus dunnii,<sup>[152]</sup> Calceolaria integrifolia<sup>[153]</sup></i>	
	<i>Streptocarpus dunnii<sup>[152]</sup></i>	
	<i>Streptocarpus dunnii<sup>[152]</sup></i>	

Tabelle 8: (Fortsetzung)

Chinon	Art	biologische Aktivität
	<i>Streptocarpus dunnii</i> <sup>[152]</sup>	
(±)-8-Hydroxydunnione		

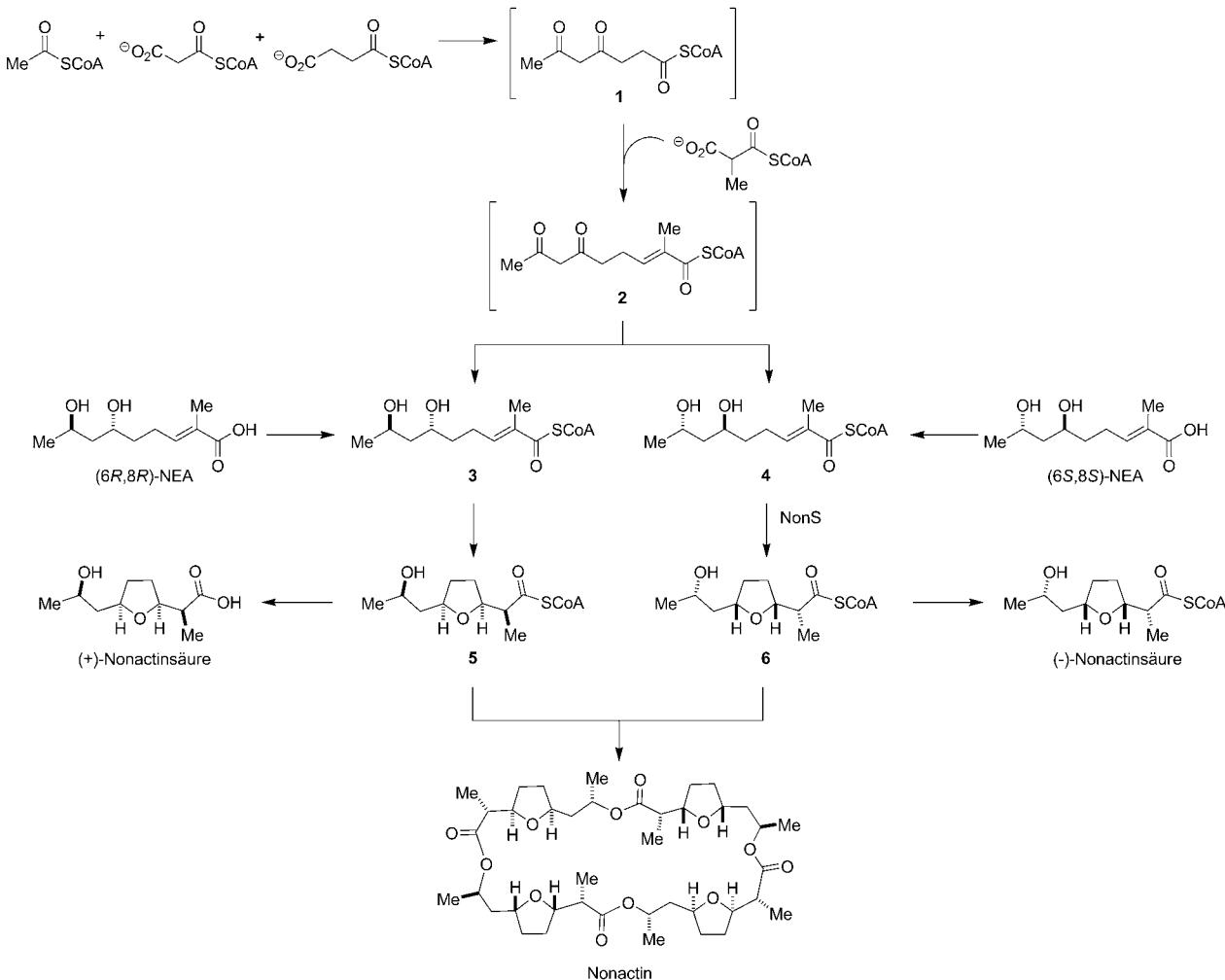
[a] Arten und biologische Aktivität ohne Literaturangabe sind dem Aufsatz von Nicolaou et al. ([Lit.] [151]) entnommen.

Tabelle 9: Enantiomere Polyketide.

Polyketid	Art	biologische Aktivität
	<i>Streptomyces griseus</i> (Bakterien), <sup>[155]</sup> <i>Streptomyces</i> spec. JA 5909-1 <sup>[156]</sup>	
(-)-Nonactinsäure (und Homologe)	<i>Streptomyces griseus</i> , <sup>[155]</sup> <i>Streptomyces</i> spec. JA 5909-1 <sup>[156]</sup>	
	<i>Streptomyces tanashiensis</i> Stamm Kala, <sup>[157]</sup> <i>Streptomyces coelicolor</i> A3(2) <sup>[158]</sup>	antibiotisch <sup>[159]</sup>
Kalafungin		
Nanaomycin D (Kalafunginenantiomer)	<i>Streptomyces rosa</i> var. <i>notoensis</i> OS3966 <sup>[160]</sup>	antibiotisch <sup>[160]</sup>
	<i>Nocardia</i> sp. (Bakterien) <sup>[161]</sup>	antibiotisch <sup>[161]</sup>
(+)-Nanaomycin A		
(-)-Nanaomycin A	<i>Streptomyces rosa</i> var. <i>notoensis</i> OS3966 <sup>[162]</sup>	antibiotisch, <sup>[162]</sup> antimykotisch, <sup>[162]</sup> gegen Mycoplasmen wirksam <sup>[162]</sup>
	<i>Cercospora taiwanensis</i> , <sup>[163]</sup> <i>Fusarium larvarum</i> , <sup>[163]</sup> <i>Grignardia laricina</i> , <sup>[163]</sup> <i>Gyrostroma missouriense</i> (Pilz), <sup>[163]</sup> <i>Helicascus kanaloanus</i> (mariner Pilz), <sup>[164]</sup> nicht identifizierter Pilz <sup>[163]</sup>	
(+)-Mellein		
(-)-Mellein	<i>Aspergillus melleus</i> (Pilz), <sup>[163]</sup> <i>Aspergillus ochraceus</i> (Pilz), <sup>[163]</sup> <i>Aspergillus oniki</i> (Pilz), <sup>[163]</sup> <i>Camponotus</i> spp., <sup>[163]</sup> <i>Cornitermes</i> spp., <sup>[163]</sup> <i>Grapholithia molesta</i> (Pfirsichtriebbohrer), <sup>[163]</sup> <i>Hypoxylon</i> spp., <sup>[163]</sup> <i>Lasiodiplodia theobromae</i> (Pilz), <sup>[163]</sup> <i>Marasmiellus ramealis</i> (Ästchen-Schwindling), <sup>[163]</sup> <i>Pestalotia ramulosa</i> (Pilz), <sup>[163]</sup> <i>Rhytidoponera metallica</i> (grünköpfige Ameise), <sup>[163]</sup> <i>Septoria nodorum</i> (Pilz) <sup>[163]</sup>	Hepatitis-C-Hemmstoff, <sup>[165a]</sup> antibakteriell, <sup>[165b]</sup> antiviral, <sup>[165b]</sup> phytotoxisch <sup>[165b]</sup>
	<i>Dermocybe kula</i> (Pilz) <sup>[166]</sup>	orange-rotes Pilzpigment (Hauptkomponente) <sup>[166]</sup>
(+)-Dermolacton		
(-)-Dermolacton	<i>Dermocybe kula</i> <sup>[166]</sup>	orangerotes Pilzpigment (Nebenkomponente) <sup>[166]</sup>
	<i>Verticillium dahliae</i> (Pilz), <sup>[167]</sup> <i>Phialophora lagerbergii</i> (Pilz), <sup>[168]</sup> <i>Scytalidium</i> sp. <sup>[169]</sup>	
(+)-Scytalon		
(-)-Scytalon	<i>Phialophora lagerbergii</i> , <sup>[168]</sup> <i>Scytalidium</i> sp. <sup>[169]</sup>	
	<i>Dermocybe splendida</i> (Hautkopf-Art, Pilz) <sup>[170]</sup>	antibiotisch, <sup>[171]</sup> Pilzpigment (gelb) <sup>[172]</sup>
(1S,3S)-Austrocortilutein		
(1R,3R)-Austrocortilutein	<i>Dermocybe</i> sp. WAT 20934 <sup>[172]</sup>	

Tabelle 9: (Fortsetzung)

Polyketid	Art	biologische Aktivität
	<i>Dermocybe splendida</i> , <sup>[170]</sup> <i>Dermocybe</i> sp. WAT 20934, <sup>[172]</sup> <i>Dermocybe</i> sp. WAT 21568 <sup>[172]</sup>	antibiotisch, <sup>[171]</sup> Pilzpigment (gelb- <i>D. splendida</i> ) <sup>[172]</sup>
(1R,3S)-Austrocortilutein	<i>Dermocybe</i> sp. WAT 21567, <sup>[172]</sup> <i>Dermocybe</i> sp. WAT 20934 <sup>[172]</sup>	



Schema 10. Vorschlag für stereochemisch komplementäre Biogenesewege für (+)- und (-)-Nonactinsäure.<sup>[155]</sup> NEA = 2-Methyl-6,8-dihydroxynon-(2E)-ensäure.

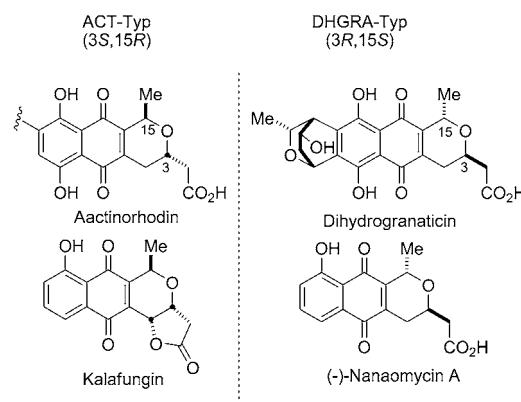
kennen beide dasselbe Substratmotiv des bicyclischen Zwischenprodukts.<sup>[178a]</sup> Aus diesem Zwischenprodukt entstehen durch nachfolgende Cyclisierung und Reduktion die jeweiligen enantiomeren Intermediate (*S*)- und (*R*)-DNPA. Aus diesen chiralen Verbindungen leiten sich die höheren BIQ-Naturstoffe wie Actinorhodin und DHGRA ab.

## 5. Alkaloide

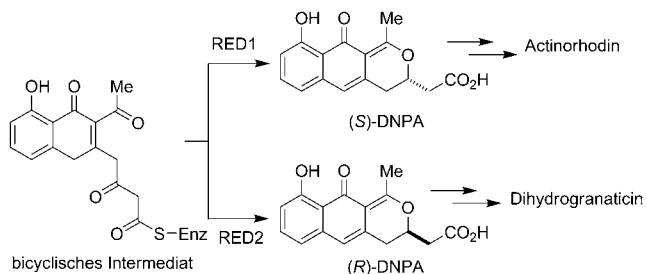
Alkaloide sind eine riesige und strukturell sehr vielfältige Gruppe stickstoffhaltiger Metaboliten, die aus Pflanzen,

Bakterien, Pilzen und Tieren isoliert werden können.<sup>[3]</sup> Diese Naturstoff-Familie kann weiter in Untergruppen eingeteilt werden, die auf den wenigen  $\alpha$ -Aminosäuren beruhen, von denen Alkaloide abgeleitet werden, im Wesentlichen Lysin, Ornithin, Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan. Zusätzlich zu diesen primären Baustein sind auch Mevalonat und Acetat wichtige Ausgangsverbindungen für die Alkaloidbiosynthese.

Alkaloide haben umfangreiche pharmakologische Aktivitäten und werden oft als Medikamente, als Aufputschmittel oder in spirituellen Ritualen verwendet.<sup>[181]</sup> Morphin, Coffein und Psilocin (ein Pilzhalluzinogen) sind verbreitete und gut



**Abbildung 3.** Strukturelle Diversität der BIQ-Antibiotika.



**Schema 11.** Vorschlag für enantioselektive Biosynthesewege von Actinorhodin und Dihydrogranicin. (RED1/2 = stereospezifische C3-Reduktase).

bekannte bioaktive Mitglieder der Alkaloide. Verschiedene weniger bekannte Alkaloide sind ebenfalls biologisch aktiv und zeigen Antitumor-, antibakterielle, antihelmintische oder entzündungshemmende Aktivitäten.<sup>[182]</sup>

Enantiomere Alkaloide kommen in der Natur vor, doch im Allgemeinen werden sie als racemische Gemische oder mit einem Enantiomerenüberschuss produziert und isoliert. Wie bei den Lignanen beobachtet, werden viele der späteren Alkaloidmetabolite in enantiomerreiner Form synthetisiert, doch die Metaboliten aus den frühen Synthesestufen kommen oft als Enantiomerengemische vor. Ausgewählte Beispiele dieser enantiomeren Alkaloide werden in den folgenden Unterabschnitten besprochen.

## 5.1. Manzaminalkaloide

Manzamine sind eine wachsende Klasse  $\beta$ -Carbolin-haltiger cytotoxischer Alkaloide mariner Schwämme, die ein ungewöhnliches polycyclisches Diaminsystem enthalten.<sup>[183]</sup> Diese Naturstoffe wurden erstmals in den späten 1980er Jahren gefunden und zeichnen sich durch vielfältige biologische Aktivitäten aus, zu denen unter anderem Antitumor-, entzündungshemmende, insektizide und antiparasitische Wirkungen gehören. Einige dieser Naturstoffe zeigen auch vielversprechende antiinfektive Aktivität gegen Malaria und Mtb.<sup>[183]</sup>

Die Vielfalt der Gebiete (Okinawa, Philippinen, Indonesien, Rotes Meer, Italien, Südafrika und Papua-Neuguinea) und der Gattungen (*Amphimedon* sp. und *Acanthostrongylophora*) der Schwämme, die die Manzaminalkaloide synthetisieren, röhrt nach allgemeiner Auffassung von der symbiotischen Beziehung zwischen diesen Schwämmen mit gemeinsamen oder eng miteinander verwandten Mikroorganismen her, die für die Bildung der Manzaminenantiomere sorgen.<sup>[183]</sup> Bislang wurden nur wenige enantiomerenreine Manzamine isoliert (Tabelle 10), und die Biosynthese dieser Metaboliten wird gegenwärtig untersucht.

Aus dieser Alkaloidklasse wurden die beiden Enantiomere von 8-Hydroxymanzamin A, Manzamin F und Keramaphidin B isoliert, außerdem die enantiomeren Nebenprodukte Ircinal A und B sowie Ircinol A und B.<sup>[183]</sup> Interessanterweise sind Ircinol A und B enantiomere Nebenkomponenten von Ircinal A und B, und sie sind die ersten Manzaminalkaloide, die die exakt gegensätzliche absolute Konfiguration zu den Manzaminen A und B aufweisen.<sup>[184]</sup> Wie man Abbildung 4 entnehmen kann, gehören ein Enantiomer von Keramaphidin B, die Ircinale A und B und die Manzamine A und B alle zu einer Konfigurationsserie, während das andere Enantiomer von Keramaphidin B, die Ircinole A und B, Ingenamin und Ingamin A die umgekehrte absolute Konfiguration aufweisen und so eine zweite Enantiomerenserie bilden.

Weil wahrscheinlich schwammassozierte Mikroorganismen die Manzamine produzieren, gibt es nur wenig Arbeiten zur Aufklärung des Biosyntheseweges dieser einzigartigen Verbindungen.<sup>[183]</sup> Die Identifizierung der Bakterienisolate aus einem Manzamin produzierenden Schwamm und die Kultivierung der Bakterien, die diese Transformationen durchführen, sind die begrenzenden Faktoren für ein umfassendes Verständnis der Biosynthese der Manzamine. Nach Identifizierung, Isolierung und Durchmusterung vieler Mikroorganismen aus Manzamin produzierenden Schwämmen konnte die Biotransformation von 8-Hydroxymanzamin A zu Manzamin A<sup>[185]</sup> und von *ent*-8-Hydroxymanzamin A zu dem bekannten Zwischenprodukt *ent*-12,34-Oxamanzamin F<sup>[186]</sup> durchgeführt werden (Schema 12).

## 5.2. Indolalkaloide

Indolalkaloide sind Naturstoffe, die von Tryptophan abgeleitet sind und eine der größten Gruppen von Alkaloid-Sekundärmetaboliten darstellen.<sup>[193]</sup> Biogenetisch lässt sich diese Alkaloidklasse in zwei Strukturkategorien einteilen: die isoprenoidhaltigen Naturstoffe und die isoprenenfreien Alkalioide. Die zweite Gruppe besteht aus einfachen Indolderivaten, einfachen  $\beta$ -Carbolinderivaten und Pyrroloindolalkaloiden.<sup>[194]</sup> Die Isoprenoidalkaloide enthalten terpenoide Strukturelemente, die sich von DMAPP und/oder IPP ableiten.<sup>[195]</sup> Die Bildung enantiomerer Indolalkaloide wird bei den verschiedenen Untergruppen der komplexeren Isoprenoidalkaloide beschrieben, die in den Abschnitten 5.2.1 und 5.2.2 abgehandelt werden.

Tabelle 10: Enantiomere Manzaminalkaloide.

Manzamin	Art	biologische Aktivität
	Indonesischer Schwamm <i>Pachypellina</i> sp., <sup>[187]</sup> Okinawa-Schwamm <i>Xestospongia</i> sp., <sup>[188]</sup> Okinawa-Schwamm <i>Amphimedon</i> sp. <sup>[188]</sup>	tumorhemmend <sup>[183]</sup>
(+)-8-Hydroxymanzamin A		
(-)-8-Hydroxymanzamin A	nicht identifizierter indonesisch-pazifischer Schwamm (Familie <i>Petrosiidae</i> , Ordnung <i>Haplosclerida</i> ) <sup>[189]</sup>	tumorhemmend, <sup>[183]</sup> malariahemmend <sup>[183]</sup>
	<i>Xestospongia</i> sp. <sup>[190]</sup>	antimikrobiell, <sup>[183]</sup> tumorhemmend <sup>[183]</sup>
(+)-Manzamin F		
(-)-Manzamin F	nicht identifizierter indonesisch-pazifischer Schwamm (Familie <i>Petrosiidae</i> , Ordnung <i>Haplosclerida</i> ) <sup>[189]</sup>	Aktivität gegen <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <sup>[183]</sup>
	<i>Amphimedon</i> sp., <sup>[191]</sup> <i>Xestospongia ingens</i> [optisch aktiv, $[\alpha]_D = +29.8^\circ$ (c 1.1; MeOH)] <sup>[192]</sup>	tumorhemmend <sup>[183]</sup>
(±)-Keramaphidin B		

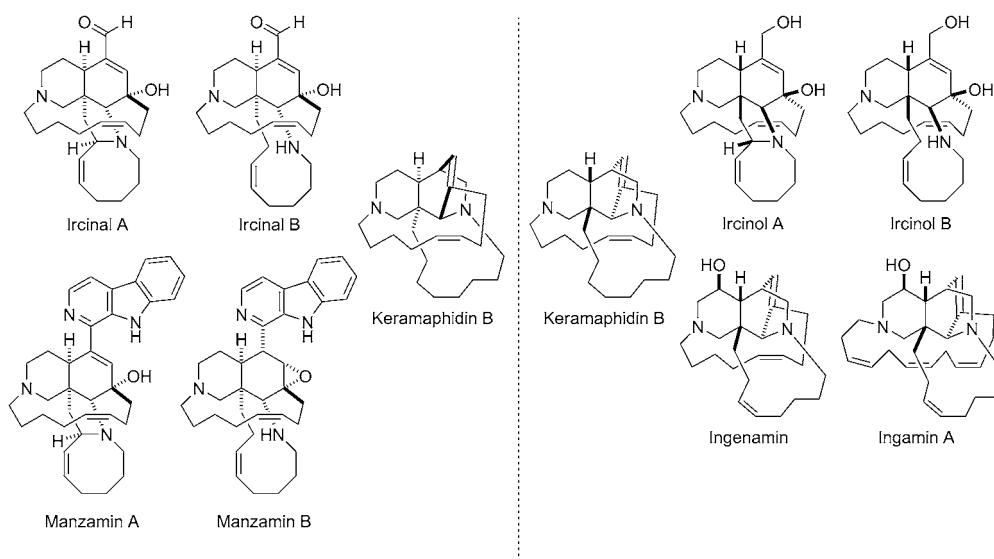
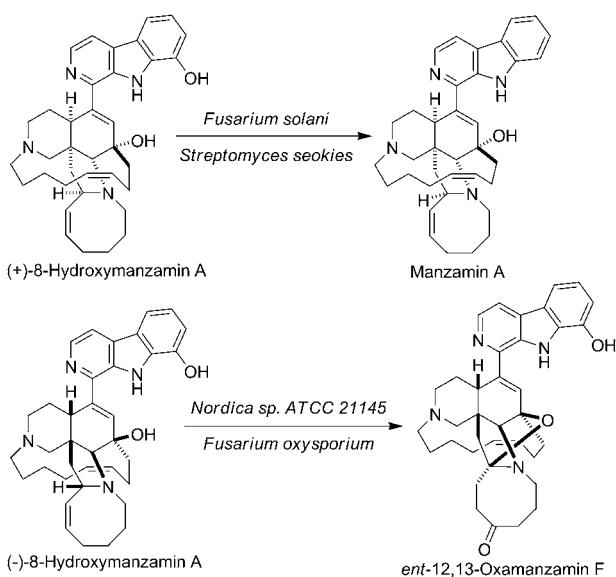


Abbildung 4. Die beiden enantiomeren Serien der Manzaminalkaloide.

### 5.2.1. Terpenoidindolalkaloide

Terpenoidalkaloide finden sich oft in Pflanzenarten aus der Familie der Apocynaceae, Loganiaceae, Rubiaceae und Nyssaceae.<sup>[196]</sup> Das Madagaskar-Immergrün aus der Familie

der Apocynaceae bildet über hundert strukturell unterschiedliche Terpenoidindolalkaloide. Die Aufklärung des zugehörigen Biosyntheseweges in *Catharanthus roseus* wurde intensiv bearbeitet. Mehr als zwanzig enzymatische Stufen in diesem komplizierten Biosyntheseweg wurden identifiziert; sie führen von den primären Metaboliten zum strukturell komplexen antineoplastischen Agens Vinblastin. Wie bei vielen Sekundärmetaboliten werden auch hier die Zwischenprodukte in den späten Synthesestadien, wie Vinblastin und Vincristin, als einzelnes Enantiomer gebildet und isoliert, während die frühen Metaboliten öfter als Enantiomerengemische synthetisiert werden. Wie in Tabelle 11 zu sehen, kommen diese enantiomeren Metaboliten oft in unterschiedlichen Arten als einzelne Enantiomere vor.



**Schema 12.** Biokatalytische Umwandlung des enantiomeren 8-Hydroxymanzamins A.

Während die Gesamtbiosynthese von Terpenoidindolalkaloïden weitgehend geklärt ist, ist die Biogenese enantiomerer Metaboliten gegenwärtig noch unbekannt.

### 5.2.2. Revers prenylierte Indolalkaloide

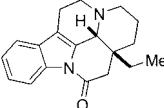
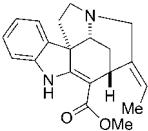
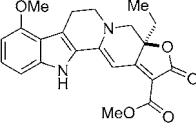
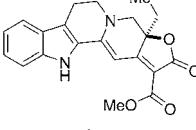
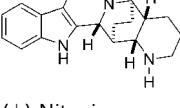
Die einzigartige und vielfältige Familie der revers prenylierten Indolalkaloide mit ihrem Bicyclo[2.2.2]diazaoctan-Ringsystem wurde wegen ihrer komplexen Molekülstruktur und der weitreichenden biologischen Aktivitäten intensiv untersucht.<sup>[203]</sup> Mitglieder dieser Familie wurden aus marinen und terrestrischen Quellen isoliert, hauptsächlich aus den Gattungen *Aspergillus* und *Penicillium*, und es wurden insektizide, antihelminthische, calmodulinhemmende, antibakterielle und Antitumorwirkungen nachgewiesen. Die jüngst erfolgte Identifizierung enantiomerer Verbindungen aus verwandten *Aspergillus*-Arten hat das Interesse am Biosyntheseweg der Stephacidin- und Notoamidfamilie der revers prenylierten Indolalkaloide geweckt.

2009 isolierten Tsukamoto und Mitarbeiter den bekannten Naturstoff (+)-Stephacidin A<sup>[204]</sup> aus der marinen *Aspergillus* sp. MF297-2 zusammen mit einigen neuen Verbindungen, die später als Notoamide bezeichnet wurden.<sup>[205]</sup> Kurz

**Tabelle 11:** Enantiomere Indolalkaloid-Metabolite.<sup>[a]</sup>

Indolalkaloid	Art	biologische Aktivität
(+)-Vincadifformin	<i>Amsonia tabernaemontana</i> (Blausternbusch), <sup>[197]</sup> <i>Amsonia angustifolia</i> , <i>Rhazya stricta</i> , <i>Tabernaemontana riedelii</i> , <i>Vinca difformis</i> (Mittleres Immergrün), <i>Macoubea guianensis</i> <sup>[198]</sup>	
(-)-Vincadifformin	<i>Vinca minor</i> (Kleines Immergrün), <i>Vinca difformis</i> , <i>Rhazya stricta</i> , <i>Tabernaemontana riedelii</i> , <i>Macoubea guianensis</i> <sup>[198]</sup>	
(+)-Vincadin	<i>Vinca minor</i> , <i>Amsonia tabernaemontana</i> , <i>Amsonia angustifolia</i> , <i>Macoubea guianensis</i> <sup>[198]</sup>	
(-)-Vincadin	<i>Amsonia tabernaemontana</i> , <i>Amsonia angustifolia</i> , <i>Macoubea guianensis</i>	
(+)-Vincadin	<i>Vinca minor</i> , <i>Vinca major</i> (Großes Immergrün), <i>Vinca erecta</i> , <i>Vinca difformis</i> , <i>Tabernaemontana rigida</i>	blutdrucksenkend
(-)-Vincadin	<i>Tabernaemontana rigida</i>	
(+)-Vincamin	<i>Vinca erecta</i> , <i>Pleiocarpa tubicina</i> , <i>Pleiocarpa pycnantha</i> var. <i>pycnantha</i> , <i>Stemmadenia donnell-smithii</i>	
(-)-Vincamin	<i>Aspidosperma quebracho-blanco</i> (Quebrachobaum, Südamerika), <i>Aspidosperma chakensis</i> , andere <i>Aspidosperma</i> spp., <i>Gonioma kamassi</i> , <i>Hunteria elliotii</i> , <i>Rhazya stricta</i>	
(+)-Quebrachamin	<i>Aspidosperma dasycarpum</i>	
(-)-Quebrachamin		
(+)-Apparicin	<i>Aspidosperma olivaceum</i> und andere <i>Aspidosperma</i> spp., <i>Catharanthus ovalis</i> (Rosa Immergrün), <i>Catharanthus roseus</i> (Madagaskar-Immergrün), <i>Pandaca ochrascens</i> , <i>Pandaca eusepala</i> , <i>Ervatamia heyneana</i> , <i>Tabernaemontana cumminsii</i> , <i>Schizzygia caffaeoides</i>	tumorhemmend, antibakteriell, antiviral
(-)-Apparicin		

Tabelle 11: (Fortsetzung)

Indolalkaloid	Art	biologische Aktivität
	<i>Hunteria eburnea, Amsonia tabernaemontana, Vinca minor</i>	
(+)-Eburnamonin		
(-)-Eburnamonin	<i>Vinca minor</i>	stimuliert die Muskelaktivität
	<i>Picralima nitida</i>	
(+)-Akuammicin		
(-)-Akuammicin	<i>Picralima nitida, Alstonia scholaris (Ditabaum), andere Alstonia spp., andere Vinca spp., Rauwolfia volkensii, Hunteria congolana, Catharanthus microphyllus, Cabucala erythrocarpa, Pandaca ochrascens, Catharanthus roseus</i> <sup>[199]</sup>	
	<i>Mitragyna speciosa</i> (Kratombaum) <sup>[200]</sup>	
(+)-9-Methoxymitralactonin		
(-)-9-Methoxymitralactonin	<i>Mitragyna speciosa</i> <sup>[200]</sup>	
	<i>Mitragyna speciosa</i> <sup>[201]</sup>	
(+)-Mitralactonin		
(-)-Mitralactonin	<i>Mitragyna speciosa</i> <sup>[201]</sup>	
	<i>Nitraria schoberi</i> (Charmykstrauch) <sup>[193, 202]</sup>	
(±)-Nitrarin		

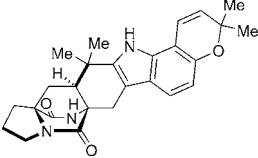
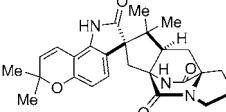
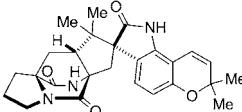
[a] Arten und biologische Aktivität ohne Literaturangabe sind dem *Dictionary of Alkaloids* ([Lit.] [193]) entnommen.

danach isolierten Gloer et al. die entsprechenden Enantiomere aus dem terrestrischen Pilz *Aspergillus versicolor* NRRL 35600.<sup>[206]</sup> Diese enantiomeren Alkaloide (Tabelle 12) entstehen einer Hypothese zufolge über eine biosynthetische Diels-Alder-Reaktion, was voraussetzt, dass die *Aspergillus*-Arten enantiomer unterschiedliche Diels-Alderasen enthalten. Außerdem müssen die Pilzkulturen auch enantiomer unterschiedliche Oxidasen aufweisen, die die seitenspezifische Pinakolumlagerung zum Spirooxindolrest katalysieren, der in Notoamid B und Versicolamid B vorkommt. Daher schlugen Williams und Mitarbeiter vor, dass die Familien der Stephacidine und Notoamide einen gemeinsamen Biosyntheseweg aufweisen und dass die Bildung verschiedener Enantiomere dieser Alkaloide auf einen enantioselektiven Schlüsselschritt in einem ansonsten gemeinsamen biogenetischen Stoffwechselweg zurückgehe.<sup>[203]</sup> Diese Arbeit wurde außerdem durch die Identifizierung und Charakterisierung der Gencluster aus *Aspergillus* sp. MF297-2 und *Aspergillus versicolor* NRRL35600<sup>[207]</sup> und durch parallele Einbaustudien von Vorstufen in beiden Kulturen gestützt.<sup>[208]</sup>

Aufbauend auf vergleichenden Genomuntersuchungen und Fütterungsversuchen wurde ein Biosyntheseweg vorge-

schlagen.<sup>[207, 208]</sup> Wie in Schema 13 dargestellt, beginnt der Weg mit dem vermutlich zentralen Zwischenprodukt Notoamid S,<sup>[209]</sup> von dem aus er sich in mindestens zwei mögliche Richtungen verzweigt. Die Bildung des Pyranoidols mit Notoamid E als Produkt mündet in die Biosynthese von Notoamid C, 3-*epi*-Notoamid C und Notoamid D<sup>[208a,b]</sup> unter Beteiligung des Enzyms NotB. Notoamid S kann aber auch eine Zwei-Elektronen-Oxidation in Gegenwart von NotD oder NotH durchlaufen. Dabei entsteht das achirale Azadien, das als Verzweigungspunkt für die verschiedenen Enantiomere wirkt. Es kann eine stereoselektive [4+2]-Cycloaddition zum (+)-Notoamid T in *Aspergillus* sp. MF297-2 oder zum (-)-Notoamid T in *Aspergillus versicolor* durchlaufen. In diesen möglichen Zwischenprodukten kann durch Cyclisierung das Pyranoidolringssystem gebildet werden, aus dem anschließend das Enantiomerenpaar von Stephacidin A hervorgeht. Durch Einbaustudien mit <sup>13</sup>C-markiertem (±)-Stephacidin A mit *A. versicolor* und *Aspergillus* sp. MF297-2 wurde sichergestellt, dass die seitenspezifischen Oxidationsenzyme (gegenwärtig geht man von Flavoenzymen aus) in beiden Pilzkulturen vorhanden sind, wie sich aus der enantioselektiven Umwandlung von Stephacidin A in Notoamid B

**Tabelle 12:** Enantiomere revers prenylierte Indolalkaloide.

revers prenyliertes Indolalkaloid	Art	biologische Aktivität
	<i>Aspergillus</i> sp. MF297-2 (Pilz), <sup>[205]</sup> <i>Aspergillus ochraceus</i> (Pilz) <sup>[204]</sup>	tumorhemmend <sup>[204]</sup>
(+)-Stephacidin A (-)-Stephacidin A	<i>Aspergillus versicolor</i> (Pilz) <sup>[206]</sup>	
	<i>Aspergillus versicolor</i> <sup>[206]</sup>	
(+)-Notoamid B (-)-Notoamid B	<i>Aspergillus</i> sp. MF297-2 <sup>[205]</sup>	
	<i>Aspergillus versicolor</i> <sup>[206]</sup>	
(+)-Versicolamid B (-)-Versicolamid B	<i>Aspergillus</i> sp. MF297-2 <sup>[210]</sup>	

schließen lässt.<sup>[208c]</sup> Die Oxidase in *A. versicolor* NRRL 35600 ist spezifisch für die Umwandlung von (–)-Stephacidin A in (+)-Notoamid B, während eine stereochemisch komplementäre Oxidase aus der marinen *Aspergillus* sp. MF297-2 (–)-Stephacidin A zu (–)-Notoamid B umsetzt.

Bei jeder dieser Oxidationsreaktionen des 2,3-disubstituierten Indolrestes von Stephacidin A muss die Oxidation von einer definierten Seite der enantiotopen Flächen des Indolringsystems her eingeleitet werden, und wir bezweifeln derzeit, dass dies durch identische Enzyme geschieht. So muss die Oxidation von (+)-Stephacidin A zu (–)-Notoamid B ausschließlich von der pro-*R*-Seite des Indols in *Aspergillus* sp. MF297-2 erfolgen, die Oxidation von (–)-Stephacidin A zu (+)-Notoamid B in *Aspergillus versicolor* hingegen ausschließlich von der pro-*S*-Seite. Bis heute sind keine diastereomeren Oxindole nachgewiesen worden, die bei einer möglichen nichtseitenspezifischen Oxidation entstehen würden. Von Interesse war auch die Beobachtung, dass *Aspergillus* sp. MF297-2 (–)-Versicolamid B bildet und dass *Aspergillus versicolor* dessen Enantiomer (+)-Versicolamid B produziert. Die mutmaßliche Vorstufe von Versicolamid B, C<sub>6</sub>-*epi*-Stephacidin A, ist als natürlicher Metabolit noch nicht entdeckt worden, doch seine Existenz in jedem Pilz wird erwartet. Synthetische Proben dieser Substanz wurden hergestellt und werden derzeit untersucht.

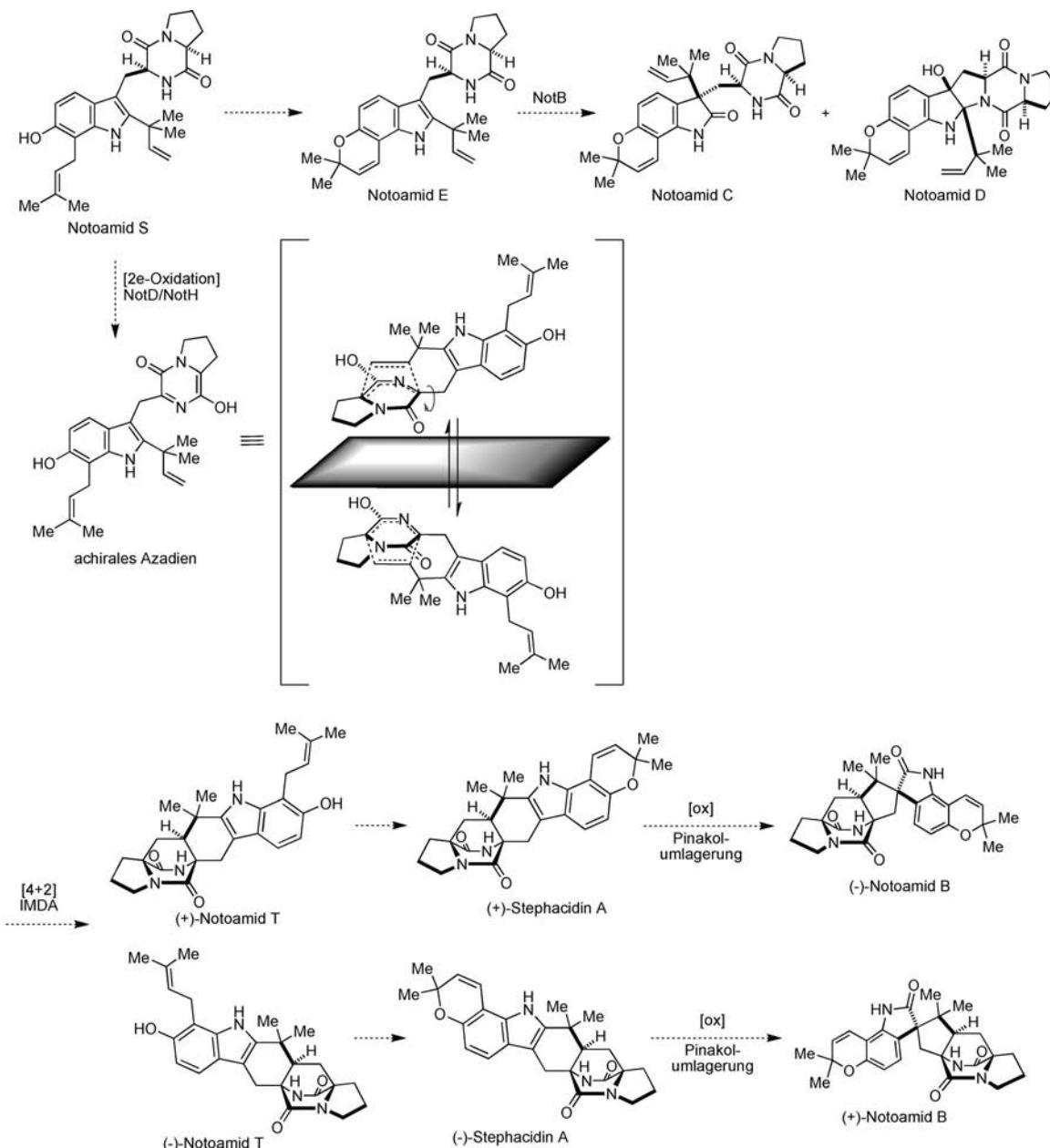
Bei Versuchen zur Aufklärung der enzymatischen Basis der Biosynthese enantiomerer Alkaloide haben wir eine Sequenzierung und ein Mining des vollständigen Genoms für die Stephacidin/Notoamid-Stoffwechselwege zweier Pilzstämme durchgeführt. Der marine *Aspergillus*-sp.-MF297-2-Stamm bildet (–)-Notoamid B und der terrestrische *Aspergillus-versicolor*-Stamm das enantiomere (+)-Notoamid B. Als Schlüsselement für die Bestimmung der Chiralität wird die intramolekulare Diels-Alderase angesehen. Wir fanden

heraus, dass die molekulare Architektur (z. B. die Position der Gene und die Transkriptionsrichtung) dieser Stoffwechselwege die auffällige Ähnlichkeit von >70 % Identität der Nucleotidsequenzen innerhalb des 35 kb großen Genclusters aufweist. Der entsprechend hohe Grad an Übereinstimmung der Aminosäuresequenz lässt erwarten, dass feine Sequenzunterschiede im aktiven Zentrum eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle der Chiralität und der Aufnahme der jeweiligen enantiomeren Substrate für die nachfolgenden Aufbau- und Umwandlungsreaktionen spielen.

### 5.3. Chinolizidin(Lupinen)-Alkaloide

Chinolizidinalkaloide, oft auch Lupinenalkaloide genannt, sind Sekundärmetaboliten, die in vielen Leguminosen und Baumarten vorkommen.<sup>[211]</sup> Es gibt über 550 bekannte Chinolizidinalkaloide, von denen viele in der Unterfamilie Papilioideae der Fabaceae vorkommen. Sie sind besonders in den Familien Genisteae, Sophoreae und Thermopsideae verbreitet. Man vermutet bei ihnen eine Rolle bei der Auseinandersetzung der Pflanzen mit Herbivoren, denn viele dieser Alkaloide haben toxische und/oder teratogene Eigenschaften auf Tiere.<sup>[212]</sup>

Die ersten Isolierungen von Lupinenalkaloiden ergaben, dass in vielen Fällen beide Enantiomere eines Alkaloids in der Natur vorkommen;<sup>[213]</sup> nach vertiefter Untersuchung stellten sich jedoch viele der scheinbaren Racemate als enantiomerenreine Isoformen heraus.<sup>[214]</sup> In diesem Aufsatz werden wir uns auf ausgewählte wichtige enantiomere Lupinenmetaboliten beschränken, die in der Natur vorkommen; eine Auswahl ist in Tabelle 13 zusammen mit einigen der biologischen Quellen für die Isolierung zusammengestellt.



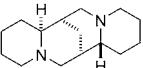
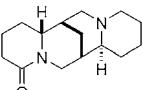
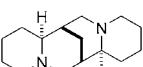
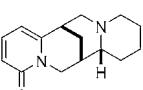
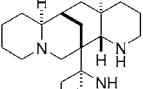
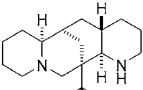
**Schema 13.** Mögliche stereochemische Aufspaltung der Biosynthese von Stephacidin A und den Notoamiden. IMDA = intramolekulare Diels-Alder-Reaktion.

Biosyntheseuntersuchungen an enantiomeren Lupinenalkaloiden sind relativ selten. Unabhängig voneinander wiesen die Gruppen um Spenser, Robins und Wink nach, dass die Chinolizidinalkaloide aus Lysin über ein symmetrisches Cadaverinzwischenprodukt entstehen. Eine Lysindecarboxylase, die Lysin in Cadaverin umwandelt, konnte aus Lupinenzellkulturen und aus ganzen Pflanzen isoliert werden. Die späteren biosynthetischen Reaktionen sind allerdings schwer fassbar.<sup>[222]</sup> Durch Fütterungsversuche mit markierten Vorstufen konnte nachgewiesen werden, dass Lysin und Cadaverin in (–)-Spartein, (+)-Spartein und (+)-Lupanin eingebaut werden (Schema 14).<sup>[223]</sup>

#### 5.4. Piperidin- und Pyridinalkaloide

Piperidin- und Pyridinalkaloide sind sekundäre Naturstoffe, die einen stickstoffhaltigen Sechsring enthalten, der bei Piperidinalkaloiden gesättigt, bei Pyridinalkaloiden ungesättigt ist. Einfache Piperidine und Pyridine finden sich meist in toxischen Alkaloiden, zu deren bekanntesten Mitgliedern das Pyridinalkoid Nicotin zählt.<sup>[8]</sup> Auch einige Piperidinalkaloide sind bekannte, von *Conicum maculatum*, dem Schierling, produzierte Gifte.<sup>[224]</sup> Viele der Piperidin- und Pyridinalkaloide wirken teratogen,<sup>[225]</sup> und die Aufnahme von Pflanzen, die diese Naturstoffe bilden, durch trächtiges Vieh kann bei den Jungtieren Mißbildungen wie Gelenkverwachsungen und/oder Gaumenspalten verursachen.<sup>[226]</sup> Wie in

Tabelle 13: Lupinenalkaloide enantiomere.<sup>[a]</sup>

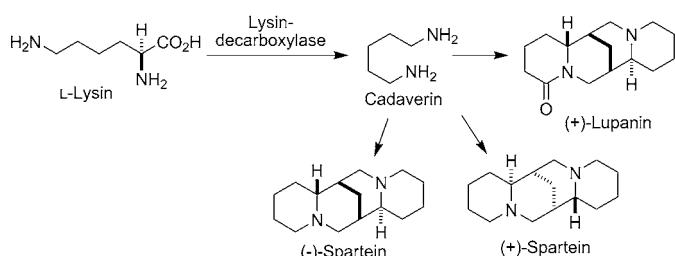
Lupinalkaloide	Art	biologische Aktivität
	<i>Cytisus caucasicus</i> , <i>Lupinus pusillus</i> (rostrote Lupine), <i>Genista monosperma</i> (Ginster), <i>Pelargonium acutifolia</i> , <i>Pelargonium longifolia</i> , <i>Sophora pachycarpa</i> , <i>Ammodendron</i> spp., <i>Baptisia</i> spp., <i>Chamaecytisus proliferus</i> , <i>Adenocarpus hispanicus</i> , <i>Hovea linearis</i> (Vogelaugen-Hovea), <sup>[214]</sup> <i>Lygos raetam</i> var. <i>sarcocarpa</i> , <sup>[215]</sup> <i>Lupinus albus</i> (weiße Lupine), <sup>[216]</sup> <i>Genista lydia</i> (Steinginster) <sup>[217]</sup>	hochgiftig
(+)-Spartein (-)-Spartein	<i>Cytisus scoparius</i> (Besenginster), <i>Lupinus</i> spp., <i>Adenocarpus</i> spp., <i>Piptanthus nanus</i> , <i>Sarothamnus</i> spp., <i>Chamaecytisus proliferus</i> , <i>Corothamnus rectipilosus</i> , <sup>[215]</sup> <i>Chamaecytisus austriacus</i> , <sup>[216]</sup> <i>Genista lydia</i> <sup>[217]</sup>	wehenfördernd, antiarrhythmisch
	<i>Lupinus albus</i> , <i>Lupinus termis</i> , <i>Podalyria buxifolia</i> , <i>Virgilia capensis</i> , <i>Cytisus scoparius</i> , andere <i>Cytisus</i> spp., <i>Cadia purpurea</i> , <i>Ammopiptanthus mongolicus</i> , <i>Thermopsis chinensis</i> (chinesische Scheinlupine), <i>Leontice</i> spp., <i>Genista</i> spp., <i>Templetonia</i> spp., <i>Chamaespartium sagittale</i> , <sup>[215]</sup> <i>Corothamnus rectipilosus</i> , <sup>[215]</sup> <i>Genista rumelica</i> , <sup>[215]</sup> <i>Genista sessilifolia</i> , <sup>[215]</sup> <i>Chamaecytisus austriacus</i> , <sup>[216]</sup> <i>Genista lydia</i> <sup>[217]</sup>	giftig für Vieh
(+)-Lupanin (-)-Lupanin	<i>Lupinus albus</i> , <i>Lupinus termis</i> , <i>Podalyria buxifolia</i> , <i>Virgilia capensis</i> , <i>Lupinus pusillus</i> , <i>Lupinus macounii</i> , <i>Baptisia versicolor</i> , <i>Podalyria calyptrata</i> (Wasserblumenerbse), <i>Ammodendron</i> spp., <i>Leontice smirnovii</i> , <i>Leontice eversmannii</i> , <i>Lygos raetam</i> var. <i>sarcocarpa</i> , <sup>[215]</sup> <i>Genista lydia</i> , <sup>[217]</sup> <i>Clathrotropis glaucocephala</i> <sup>[218]</sup>	giftig für Vieh
	<i>Lupinus</i> spp., <sup>[211a]</sup> <i>Lupinus pusillus</i> <sup>[219]</sup>	
(+)-β-Isopartein (-)-β-Isopartein	<i>Lupinus pusillus</i> , <sup>[211a, 220]</sup> <i>Lupinus sericeus</i> (Seidenlupine), <sup>[221]</sup> <i>Lupinus argenteus stenophyllus</i> (Silberlupine), <i>Lupinus solosericeus</i> , <i>Sophora secundiflora</i> (Meskalbohne)	
	<i>Lupinus caudatus</i> (Bitterlupine), <i>Lupinus corymbosus</i>	
(+)-Thermopsin (-)-Thermopsin	<i>Thermopsis lanceolata</i> (Goldlupine), <i>Thermopsis rhombifolia</i> (Büffelbohne), <i>Sophora secundiflora</i>	
	<i>Ormosia panamensis</i> (Coronil), <i>Piptanthus nanus</i>	
(+)-Ormosanin (-)-Ormosanin	<i>Podopetalum ormondii</i> , <i>Ormosia semicastrata</i> , <i>Ormosia jamaicensis</i> , <i>Piptanthus nanus</i>	
	<i>Hovea linearis</i> , <i>Templetonia retusa</i> (Hahnenzunge), <i>Ormosia semicastrata</i> , <i>Ammopiptanthus mongolicus</i>	
(+)-Piptanthin (-)-Piptanthin	<i>Hovea linearis</i> , <i>Templetonia retusa</i> , <i>Ormosia semicastrata</i> , <i>Ammopiptanthus mongolicus</i> , <i>Piptanthus nanus</i>	

[a] Arten und biologische Aktivität ohne Literaturangabe sind dem *Dictionary of Alkaloids* ([Lit.] [193]) entnommen.

Tabelle 14 zusammengestellt, sind enantiomere Metaboliten dieser Alkaloide besonders selten, doch die bekannten Verbindungen werden von verschiedenen Pflanzen gebildet. Einige dieser Metaboliten wie Ammodendrin werden als fast racemisches Gemisch von einer einzelnen Art gebildet,

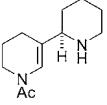
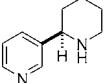
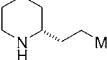
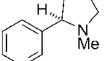
während andere Metaboliten als partielle Racemate vorkommen.<sup>[6b]</sup> So macht die S- oder (−)-Isoform von Nicotin meist mehr als 95 % des von Tabak produzierten Naturstoffs aus.<sup>[8]</sup>

Während viel Arbeit in die Aufklärung der Biosynthese-Wege dieser Metaboliten gesteckt wurde,<sup>[8, 227]</sup> wurde die enantiomere Biogenese der Piperidin- und Pyridinalkaloide noch nicht untersucht. Wie bei Nicotin haben sich die meisten Biosynthese-Untersuchungen auf das Hauptenantiomer, in diesem Fall (−)-Nicotin, konzentriert, und von daher gibt es keine Erklärungen für die Bildung von (+)-Nicotin. Außerdem deckte die Charakterisierung von Enzymen für die Biosynthese von Piperidin- und Pyridinalkaloide wie Coniin eine hohe Substrat- und Stereospezifität auf, sodass nur die Biosynthese eines Enantiomers bekannt ist.<sup>[182]</sup> Bisher wurden noch keine Enzyme für die Synthese von Piperidin-



Schema 14. Biogenese von (−)-Spartein.

**Tabelle 14:** Enantiomere Piperidin- und Pyridinalkaloide.<sup>[a]</sup>

Piperidin- oder Pyridinalkaloid	Art	biologische Aktivität
	<i>Genista sphaerocarpa</i> , <i>Ammodendron conollyi</i> , <i>Ammodendron</i> spp., <i>Sophora franchetiana</i> , <i>Sophora tomentosa</i> (Silberbusch), <sup>[228]</sup> <i>Coelidium fourcadei</i> , <i>Lupinus formosus</i> (Sommerlupine), <sup>[225a,b]</sup> <i>Lupinus varius</i> , <sup>[225a]</sup> <i>Lupinus hirsutus</i> <sup>[225a]</sup>	teratogen <sup>[225]</sup>
(+)-Ammodendrin (-)-Ammodendrin	<i>Ammodendron conollyi</i> , <i>Ammodendron</i> spp., <i>Sophora franchetiana</i> , <i>Sophora tomentosa</i> , <sup>[228]</sup> <i>Coelidium fourcadei</i> , <i>Lupinus formosus</i> , <sup>[225a,b]</sup> <i>Castilleja miniata</i> (Roter Indianerpinsel) <sup>[225a]</sup>	teratogen <sup>[225]</sup>
	<i>Nicotiana glauca</i> (Strauchtabak), <sup>[225d]</sup> <i>Aphaenogaster subterranea</i> (Ameise), <sup>[229]</sup> <i>Aphaenogaster miamiana</i> (Ameise) <sup>[229]</sup>	teratogen <sup>[225d]</sup>
(+)-Anabasin (-)-Anabasin	<i>Nicotiana glauca</i> , <sup>[225d]</sup> <i>Anabasis aphylla</i> , <sup>[230]</sup> <i>Aphaenogaster subterranea</i> , <sup>[229]</sup> <i>Aphaenogaster miamiana</i> , <sup>[229]</sup> <i>Messor sanctus</i> (Ameise) <sup>[229]</sup>	teratogen <sup>[225d]</sup>
	<i>Conium maculatum</i> (Gefleckter Schierling) <sup>[225c]</sup>	giftig für Vieh <sup>[225c]</sup>
(+)-Coniin (-)-Coniin	<i>Conium maculatum</i> <sup>[225c]</sup>	giftig für Vieh <sup>[225c]</sup>
	<i>Nicotiana tabacum</i> (Zuchttabak)	bindet schwach an nicotinische Acetylcholinrezeptoren <sup>[8]</sup>
(+)-Nicotin (-)-Nicotin	<i>Nicotiana tabacum</i> , andere <i>Nicotiana</i> spp., <i>Asclepias syriaca</i> (Gewöhnliche Seidenpflanze), <i>Lycopodium</i> spp., <i>Equisetum arvense</i> (Ackerschachtelhalm), <i>Sedum acre</i> (Scharfe Fett-henne)	sehr reaktiv gegenüber nicotinischen Acetylcholinrezeptoren <sup>[8]</sup>

[a] Arten und biologische Aktivität ohne Literaturangabe sind dem *Dictionary of Alkaloids* ([Lit.] [193]) entnommen.

oder Pyridinalkaloiden mit entgegengesetzter Stereospezifität identifiziert.

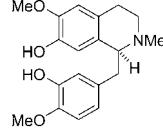
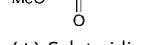
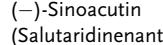
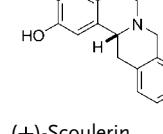
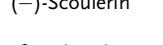
### 5.5. Benzylisochinolinalkaloide

Benzylisochinolinalkaloide (BIA) sind eine strukturell vielfältige Gruppe stickstoffhaltiger sekundärer Pflanzeninhaltsstoffe mit mehr als 2500 definierten Mitgliedern, die überwiegend in fünf Pflanzenfamilien gebildet werden: Papaveraceae, Fumariaceae, Ranunculaceae, Berberidaceae und Menispermaceae.<sup>[196c,231]</sup> Auf der Basis ihrer Struktur können die Substanzen in zahlreiche Untergruppen eingeteilt werden, so die Aporphine, die Phthalidisoquinoline, die Morphinane, die Protoberberine und die Pavine.<sup>[232]</sup> Benzylisochinolinalkaloide werden bekanntermaßen von Schlafmohn (*Papaver somniferum*) gebildet und haben vielfältige biologische Wirkungen, oft von pharmakologischer Bedeutung. Dazu gehören Morphin und Codein, zwei bekannte Analgetika, Papaverin, ein Muskelrelaxans, Noscapin, ein Antitumorkomplex, und Sanguinarin, ein Antibiotikum.<sup>[231b,233]</sup> Die Biosynthese der Benzylisochinolinalkaloide wurde sorgfältig untersucht, und der größte Teil der Biogenese ist auf enzymatischer Ebene aufgeklärt.<sup>[196c,231–233]</sup> Außerdem sind, wie aus Tabelle 15 hervorgeht, auch enantiomere Benzylisochinoline bekannt, doch ist die Biosynthese aller Enantiomere noch nicht in Gänze verstanden.

Die Biosynthese aller Benzylisochinolinalkaloide geht vom L-Tyrosin aus und verläuft nach dem grundlegenden Benzylisochinolin-Stoffwechselweg.<sup>[232,233]</sup> Wie in Schema 15 dargestellt, ist die erste beteiligte Reaktion der BIA-Synthese die asymmetrische Pictet-Spengler-Kondensation von DOPA (aus Tyrosin) und *p*-Hydroxyphenylacetaldehyd (4-HPAA) zu enantiomerenreinem (S)-Norcoclaurin, katalysiert von der Norcoclaurinsynthase (NCS).<sup>[221]</sup> In vier enzymatischen Stufen wird (S)-Norcoclaurin in enantiomerenreines (S)-Reticulin umgewandelt. Dieses fungiert als zentraler Verzweigungspunkt zu den verschiedenen Benzylisochinolinalkaloiden, von denen viele die gleiche Konfiguration wie (S)-Reticulin aufweisen. Demgegenüber sind die Promorphinan- und die Morphinanuntergruppe der BIA R-konfiguriert.<sup>[232]</sup> Diese Alkaloide stammen von (R)-Reticulin ab, das durch Konfigurationsumkehr aus (S)-Reticulin entsteht. Dazu wird die Verbindung durch die 1,2-Dehydroreticulinsynthase (DRS) oxidiert und anschließend durch die 1,2-Dehydroreticulinreduktase (DRR) wieder reduziert.<sup>[235]</sup>

Ursprünglich wurde vermutet, dass die Biosynthese einiger R-konfigurierter Benzylisochinolinalkaloide über (R)-Reticulin verlaufen würde; dies wurde jedoch durch Einbauversuche mit markierten Vorstufen widerlegt.<sup>[236]</sup> Weil (R)-Reticulin nicht in die komplexeren R-konfigurierten BIA eingebaut wird, vermutete man, dass die Bildung der R-Serie auf die stereochemische Inversion des S-Enantiomers über eine enzymatische Oxidation und Reduktion zurückgeht. Ähnlich wie enantiomeres Reticulin werden auch andere

**Tabelle 15:** Enantiomere sekundäre Benzylisochinolin-Alkaloid-Metaboliten.<sup>[a]</sup>

Benzylisochinolinalkaloid	Art	biologische Aktivität
	<i>Annona reticulata</i> (Netzannone), <i>Phylloca rogersii</i> , <i>Papaver somniferum</i> (Schlafmohn)	
	<i>Romneya coulteri</i> var. <i>trichocalyx</i> (Kalifornischer Baummohn)	
	<i>Croton salutaris</i> , <i>Croton balsamifera</i> , <i>Papaver spp.</i> , <i>Glaucium spp.</i>	tumorhemmend
	<i>Sinomenium acutum</i> , <i>Corydalis spp.</i> , <i>Glaucium spp.</i> , <i>Nandina spp.</i> , <i>Croton salutaris</i> , <i>Stephania yunnanensis</i> <sup>[234]</sup>	
	<i>Corydalis tuberosa</i> , <i>Corydalis cava</i>	
	viele <i>Corydalis spp.</i> , <i>Erythrina orientalis</i> , <i>Bocconia frutescens</i> (Baummohn), <i>Glaucium spp.</i> , <i>Eschscholzia lobbii</i> (Goldmohn), <i>Fumaria officinalis</i> (Gewöhnlicher Erdrutsch)	gegen Erbrechen, hustenstillend
	<i>Corydalis tuberosa</i>	schmerzstillend, blutdrucksenkend
	<i>Hydrastis canadensis</i> (Kanadische Orangenwurzel), verschiedene <i>Corydalis spp.</i>	schmerzstillend, blutdrucksenkend
		

[a] Arten und biologische Aktivität ohne Literaturangabe sind dem *Dictionary of Alkaloids* ([Lit.] [193]) entnommen.

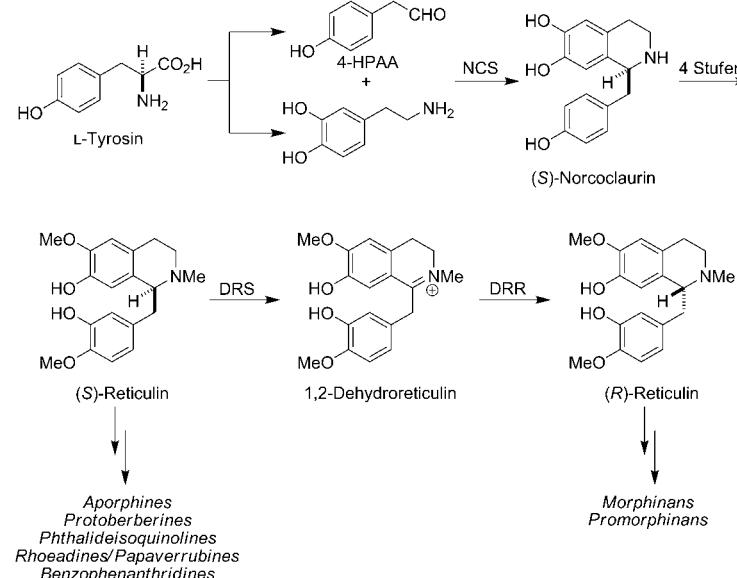
BIA-Enantiomere wie (R)- und (S)-Canadin durch eine Konfigurationsumkehr gebildet. Im Falle des enantiomeren Canadins wird (S)-Canadin zunächst von der (S)-Tetrahy-

droxyprotoberberinoxidase (STOX) zu Berberin oxidiert, das anschließend von der Berberinreduktase zu (R)-Canadin umgesetzt wird (Schema 16).<sup>[236,237]</sup>

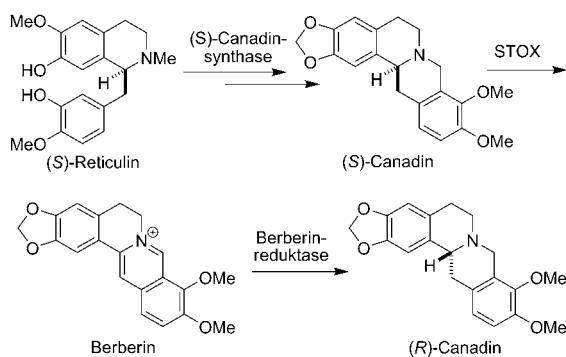
Leider fehlen wichtige Informationen zur Biosynthese aller enantiomeren BIA. Wie man bei der Aufklärung der Stoffwechselwege für enantiomeres Nicotin sehen konnte, ist nur die Synthese von einem Enantiomer der BIA-Naturstoffe bekannt; Gleicher gilt auch für (S)-Scoulerin und (+)-Salutaridin.<sup>[233]</sup> Bis heute wurde noch kein enantiomer entgegengesetzt ausgerichtetes Enzym für die Biosynthese von Benzylisochinolinalkaloiden isoliert.

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Wie in diesem Aufsatz gezeigt wurde, ist die Bildung enantiomerer Naturstoffe in der Natur nicht so ungewöhnlich, wie man ursprünglich erwartet hatte. Während die Zahl der bislang entdeckten Verbindungen nur einen kleinen Bruchteil (< 1 %) des Metaboloms der Biosphäre ausmacht, ist klar, dass biogenetische Mechanismen zur Erzeugung von Enantiomeren weit verbreitet sind. Viele Rätsel und stereochemische Anomalien sind



**Schema 15.** Frühe Stufen der Benzylisochinolinalkaloid-Biogenese.



Schema 16. Biosynthese von enantiomeren Canadin.

und bleiben ein herausforderndes Gebiet für zukünftige Forschungen und Entdeckungen. Umfangreiche Forschungen dokumentieren über die Jahre den Versuch, die Biogenese einiger enantiomeren Metaboliten zu verstehen, doch reicht unser Wissen noch nicht sehr tief.

Die Stellen, an denen sich die Biosynthesewege zu den jeweiligen Enantiomeren aufspalten, wechseln. So kann bei den Terpencyclasen (Pinen, Limonen; siehe Schema 2) eine einfache Vorstufe wie Geranyl-diphosphat in der ersten enzymatischen Stufe der Biosynthese Ausgangspunkt für zwei enantiomere Formen sein. In anderen Fällen geschieht die Verzweigung später im Stoffwechselweg, wie bei den Stephacidinen und Notoamiden. Dank der aktuellen Fortschritte bei der Sequenzierung ganzer Genome, bei Proteom- und Metabolomforschung und dem bioinformatischen Vergleich von Genomen kann erwartet werden, dass die Aufklärung dieser komplexen Stoffwechselwege nunmehr rascher vorankommt. Oft entstehen enantiomere Metaboliten durch das Zusammenwirken zweier getrennter Enzyme mit unterschiedlichen Mechanismen, die enantiodivergent wirken, wie im Fall der (+)- und (-)-Limonensynthasen. Andererseits kann das Entstehen beider Enantiomere in einer Enzymreaktion teilweise durch einen Mangel an Substrat- und Stereospezifität des Enzyms zustandekommen, wie dies bei der Synthese von (+)-Carvon, katalysiert von der (+)-Limonen-6-hydroxylase und der (+)-trans-Carveoldehydrogenase, beobachtet wurde. Es gibt Beispiele, bei denen die Bildung eines Enantiomers auf Enzymebene verstanden ist, während die Biogenese der enantiomeren Nebenkomponente unbekannt ist. Außerdem bleibt der enantioselektive Abbau eines zunächst gebildeten racemischen Metaboliten eine weitere Möglichkeit, die noch wenig untersucht ist. Mit der Entdeckung immer weiterer Naturstoffe werden mit Sicherheit trotz der aktuellen Kürzung der Forschungsförderung für die Isolierung und Strukturaufklärung von Naturstoffen weitere Familien enantiomeren Naturstoffe gefunden werden. Die unüberschaubar vielen genetischen und biochemischen Mechanismen für Kontrolle und phänotypische Ausprägung enantiomeren Naturstoffe werden auch weiterhin die Phantasie anregen. Das Next-Generation-Sequencing und die bioinformatischen Möglichkeiten, Biosynthesegene für Naturstoffe aufzufinden und daraus Stoffwechselwege aus verschiedenen Mikroben- und Pflanzenarten zusammenzufügen, werden die künftige Forschung erheblich beeinflussen. Die ständige Weiterent-

wicklung von molekularen Verfahren zur gezielten Ausschaltung von Genfunktionen wird neue Einblicke in die Einzelheiten des Naturstoffaufbaus und die Rolle funktioneller Gruppen ermöglichen. Außerdem werden durch Klonierung, Überexpression und Reinigung von Biosynthetischen Enzymen aus verschiedenen Mikroorganismen- und Pflanzenarten In-vitro-Untersuchungen einzelner Bestandteile des Metabolismus mit natürlichen und nichtnatürlichen Substanzen ermöglicht. Diese leistungsfähigen Ansätze werden den Zugang zu weiterer chemischer Vielfalt eröffnen, mit deren Hilfe interessante biologische Aktivitäten und potenzielle Leitstrukturen identifiziert werden können.

Schließlich muss der genetische Mechanismus der Bildung enantiomeren Naturstoffe auch noch aus Sicht der evoluti-<sup>[238]</sup>nen Molekulargenetik analysiert werden. Unter diesem Blickwinkel ist die entscheidende Frage die, weshalb ein Enzym, das eine enantiomere Form einer Verbindung synthetisiert, sich so weiterentwickelt, dass es nun das enantiomere Gegenstück bildet. Ist dazu z.B. eine Genduplikation erforderlich, durch die eines der Paralogen von Selektionszwängen befreit wird und sich so durch genetische Drift infolge verschiedener Basensubstitutionen entwickelt? Oder kann alternativ ein einzelnes Orthologes diese Eigenschaft unabhängig von verschiedenen Vorstufenformen einer enzymatischen Funktion entwickeln? Die Beispiele aus dem Aufsatz lassen beide Möglichkeiten zu. Eine verwandte Frage in Fällen, in denen sich zwei stereoselektive Enzyme aus einem gemeinsamen Vorfahren entwickelt haben, ist, welche Funktion dieser Vorfahr hatte – produzierte er ein (teilweise) racemisches Gemisch oder ein reines Enantiomer? Es gibt Beispiele, in denen ein Enzym beide Enantiomere bildet, und auch solche, in denen ein Gemisch mit einem großen Enantiomerenüberschuss entsteht. Kann man sich den zweiten Fall als Beispiel eines Zwischenzustandes in der Evolution eines Enzyms von einer nichtselektiven zu einer rein selektiven Form vorstellen? Dieser provokativen Frage sollte man nachgehen, denn wenn die Evolution von einer Form des Enzyms zur anderen fortschreitet (also von einer (-)-produzierenden zu einer (+)-produzierenden Form) und dies nicht in einem Schritt geschieht (also durch den Austausch einer einzelnen Aminosäure im aktiven Zentrum), sondern durch den sukzessiven Austausch mehrerer Aminosäuren, dann müssen alle Zwischenzustände noch funktionell sein und dürfen auch den produzierenden Organismus nicht schädigen. Der funktionale Zustand des Vorstufenproteins und die Zahl der Veränderungen, die in einem Protein notwendig sind, um von einem Enantiomer als Reaktionsprodukt zum anderen zu gelangen, sind grundlegende Fragen, die bislang kaum oder gar nicht untersucht wurden. Eine ebenso interessante Frage betrifft die adaptive Bedeutung dieser stereoselektiven Übergänge, ein Gebiet, das wahrscheinlich zahlreiche Forschungsmöglichkeiten bereithält. Die phylogenetische und bioinformatische Analyse von enantiomeren Enzymen verspricht, mechanistische Signaturen ihrer funktionellen Evolution aufzudecken, darunter die Bedeutung von Genverdopplung, Exon-Shuffling, natürlicher Selektion und genetischer Drift. Besonders faszinierend an Enzymen, die entgegengesetzte Enantiomere einer bestimmten Struktur bilden, ist die Möglichkeit, viele unabhängige Momente

dieses evolutionären Vorgangs zu untersuchen – eine seltene Gelegenheit in der molekularen Evolution. Eine solche Untersuchung könnte es uns ermöglichen, allgemeine Prinzipien der Evolution von Proteinstruktur und -funktion bei der subtilsten aller möglichen Änderungen in der Naturstoffchemie aufzudecken.

Diese Arbeiten wurden von den National Institutes of Health gefördert (RO1CA070375 an RMW & DHS).

Ein eingegangen am 11. Oktober 2011

Übersetzt von Dr. Burkard Neuß, Jülich

- [1] K. A. Miller, S. Tsukamoto, R. M. Williams, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 63–68.
- [2] G. L. Challis, D. A. Hopwood, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 14555–14561.
- [3] R. B. Herbert, *The Biosynthesis of Secondary Metabolites*, 2. Aufl., Chapman and Hall, New York, **1989**.
- [4] J. Clardy, C. Walsh, *Nature* **2004**, *432*, 829–837.
- [5] A. A. L. Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 509–526.
- [6] a) S. M. Colegate, R. J. Molyneux, *Bioactive Natural Products: Detection, Isolation, and Structural Determination*, 2. Aufl., Taylor and Francis, Boca Raton, **2008**, S. 209–219; b) S. T. Lee, D. R. Gardner, C.-W. T. Chang, K. E. Panter, R. J. Molyneux, *Phytochem. Anal.* **2008**, *19*, 395–402.
- [7] A. Somogyi, F. Bochner, D. Foster, *Aust. Prescr.* **2004**, *27*, 47–49.
- [8] a) J. W. Gorrod, P. Jacob, *Analytical Determination of Nicotine and Related Compounds and Their Metabolites*, Elsevier, Amsterdam, **1999**; b) D. Pogocki, T. Ruman, M. Danilczuk, M. Danilczuk, M. Celuch, E. Walajtys-Rode, *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, *563*, 18–39.
- [9] J. D. Connolly, R. A. Hill, *Dictionary of Terpenoids*, Chapman and Hall, London, **1991**.
- [10] E. M. Davis, R. Croteau, *Top. Curr. Chem.* **2000**, *209*, 53–95.
- [11] a) R. P. Gregson, D. Ouvrier, *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 412–414; b) A. Fontana, I. Fakhr, E. Mollo, G. Cimino, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3869–3872.
- [12] M. L. Wise, *Phycologia* **2003**, *42*, 370–377.
- [13] a) R. Croteau, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 929–954; b) B. M. Lange, T. Rujan, W. Martin, R. Croteau, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 13172–13177; c) D. J. McGarvey, R. Croteau, *Plant Cell* **1995**, *7*, 1015–1026.
- [14] D. C. Hyatt, B. Youn, Y. Zhao, B. Santhamma, R. M. Coates, R. B. Croteau, C. Kang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 5360–5365, zit. Lit.
- [15] a) R. Croteau, D. E. Cane, *Methods Enzymol.* **1985**, *110*, 352–405; b) D. E. Cane, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 220–226; c) C. J. Wheeler, R. Croteau, *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 8213–8219; d) W. Schwab, D. C. Williams, E. M. Davis, R. Croteau, *Arch. Biochem. Biophys.* **2001**, *392*, 123–136.
- [16] a) M. Laska, P. Teubner, *Chem. Senses* **1999**, *24*, 161–170; b) R. Bentley, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4099–4112.
- [17] a) R. Kjonaas, R. Croteau, *Arch. Biochem. Biophys.* **1983**, *220*, 79–89; b) W. R. Alonso, J. I. M. Rajaonarivony, J. Gershenson, R. Croteau, *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 7582–7587; c) S. M. Colby, W. R. Alonso, E. J. Katahira, D. J. McGarvey, R. Croteau, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 23016–23024.
- [18] H.-J. Pyun, R. M. Coates, K. C. Wagschal, P. McGeady, R. B. Croteau, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3998–4009.
- [19] A. Yuba, K. Yazaki, M. Tabata, G. Honda, R. Croteau, *Arch. Biochem. Biophys.* **1996**, *332*, 280–287.
- [20] J. Bohlmann, C. L. Steele, R. Croteau, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 21784–21792.
- [21] K. Rani, A. Akhila, *Fitoterapia* **1998**, *69*, 337–348.
- [22] T. Maruyama, M. Ito, F. Kiuchi, G. Honda, *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, *24*, 373–377.
- [23] H. J. Bouwmeester, J. Gershenson, M. C. J. M. Konings, R. Croteau, *Plant Physiol.* **1998**, *117*, 901–912.
- [24] J. Lücker, M. K. El Tamer, W. Schwab, F. W. A. Verstappen, L. H. W. van der Plas, H. J. Bouwmeester, H. A. Verhoeven, *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 3160–3171.
- [25] J. Gershenson, M. Maffei, R. Croteau, *Plant Physiol.* **1989**, *89*, 1351–1357.
- [26] M. Ito, F. Kiuchi, L. L. Yang, G. Honda, *Biol. Pharm. Bull.* **2000**, *23*, 359–362.
- [27] a) H. J. Bouwmeester, J. A. R. Davies, H. Toxopeus, *J. Agric. Food Chem.* **1995**, *43*, 3057–3064; b) B. Faber, K. Bangert, A. Mosandl, *Flavour Fragrance J.* **1997**, *12*, 305–314.
- [28] A. B. Attygalle, X. Wu, D. R. Maddison, K. W. Will, *Naturwissenschaften* **2009**, *96*, 1443–1449.
- [29] K. Sjödin, M. Persson, J. Fälldt, I. Ekberg, A. K. Borg-Karlsson, *J. Chem. Ecol.* **2000**, *26*, 1701–1720.
- [30] A. Tsokou, K. Georgopoulou, E. Mellou, P. Magiatis, E. Tsitsa, *Molecules* **2007**, *12*, 1233–1239.
- [31] Y. Holm, P. Vuorela, R. Hiltunen, *Flavour Fragrance J.* **1997**, *12*, 397–400.
- [32] A. Akhila, D. V. Banthorpe, M. G. Rowan, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 1433–1437.
- [33] T. J. Savage, H. Ichii, S. D. Hume, D. B. Little, R. Croteau, *Arch. Biochem. Biophys.* **1995**, *320*, 257–265.
- [34] M. A. Phillips, M. R. Wildung, D. C. Williams, D. C. Hyatt, R. Croteau, *Arch. Biochem. Biophys.* **2003**, *411*, 267–276.
- [35] H. Gambliel, R. Croteau, *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 2335–2342.
- [36] K. Wagschal, T. J. Savage, R. Croteau, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5933–5944.
- [37] R. Croteau, J. Gershenson, C. J. Wheeler, D. M. Satterwhite, *Arch. Biochem. Biophys.* **1990**, *277*, 374–381.
- [38] A. R. Battersby, D. G. Laing, R. Ramage, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 2743–2748.
- [39] R. Croteau, J. Shaskus, *Arch. Biochem. Biophys.* **1985**, *236*, 535–543.
- [40] D. V. Banthorpe, D. Baxendale, *J. Chem. Soc.* **1970**, 2694–2696.
- [41] M. L. Wise, T. J. Savage, E. Katahira, R. Croteau, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 14891–14899.
- [42] H. Gambliel, R. Croteau, *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 740–748.
- [43] a) R. Croteau, D. M. Satterwhite, C. J. Wheeler, N. M. Felton, *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 2075–2080; b) R. Croteau, D. M. Satterwhite, *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 15309–15315; c) P. McGeady, H.-J. Pyun, R. M. Coates, R. Croteau, *Arch. Biochem. Biophys.* **1992**, *299*, 63–72.
- [44] I. Prosser, I. G. Altug, A. L. Phillips, W. A. König, H. J. Bouwmeester, M. H. Beale, *Arch. Biochem. Biophys.* **2004**, *432*, 136–144.
- [45] C. O. Schmidt, H. J. Bouwmeester, S. Franke, W. A. König, *Chirality* **1999**, *11*, 353–362.
- [46] C. M. Starks, K. Back, J. Chappell, J. P. Noel, *Science* **1997**, *277*, 1815–1820.
- [47] D. E. Cane, M. Tandon, P. C. Prabhakaran, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8103–8106.
- [48] D. E. Cane, J. S. Oliver, P. M. H. Harrison, C. Abell, B. R. Hubbard, C. T. Kane, R. Lattman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4513–4524.
- [49] S. M. Colby, J. Crock, B. Dowdle-Rizzo, P. G. Lemaux, R. Croteau, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 2216–2221.
- [50] C. L. Steele, J. Crock, J. Bohlmann, R. Croteau, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 2078–2089.
- [51] D. E. Cane, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1089–1103.

- [52] M. Niwa, M. Iguchi, S. Yamamura, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 997–999.
- [53] P. A. Searle, N. M. Jamal, G. M. Lee, T. F. Molinski, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3879–3888.
- [54] P. Horton, W. D. Inman, P. Crews, *J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 143–151.
- [55] C. M. Beechan, C. Djerassi, H. Eggert, *Tetrahedron* **1978**, 34, 2503–2508.
- [56] K. W. L. Yong, A. Jankam, J. N. A. Hooper, A. Suksamrarn, M. J. Garson, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6341–6348.
- [57] Y. Naya, F. Miyamoto, T. Takemoto, *Experientia* **1978**, 34, 984–986.
- [58] K. Yoshihara, Y. Hirose, *Proceedings of the 21st Symposium on the Chemistry of Terpenes, Essential Oils and Aromatics*. The Chemical Society of Japan, Okayama, **1973**, Abstract no. 1E704.
- [59] W. A. König, N. Bülow, C. Fricke, S. Melching, A. Rieck, H. Muhle, *Phytochemistry* **1996**, 43, 629–633.
- [60] J. Degenhardt, T. G. Köllner, J. Gershenson, *Phytochemistry* **2009**, 70, 1621–1637.
- [61] S. D. Lorimer, R. T. Weavers, *Phytochemistry* **1987**, 26, 3207–3215.
- [62] F. Deguerry, L. Pastore, S. Wu, A. Clark, J. Chappell, M. Schalk, *Arch. Biochem. Biophys.* **2006**, 454, 123–136.
- [63] M. Pietsch, W. A. König, *Phytochem. Anal.* **2000**, 11, 99–105.
- [64] M. Bordoloi, V. S. Shukla, S. C. Nath, R. P. Sharma, *Phytochemistry* **1989**, 28, 2007–2037.
- [65] a) K. Nabeta, N. Katayama, S. Nakagawara, K. Katoh, *Phytochemistry* **1993**, 32, 117–122; b) K. Nabeta, M. Fujita, K. Komuro, K. Katayama, T. Takasawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 2065–2070.
- [66] D. E. Cane, M. Tandon, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5602–5603.
- [67] B. Tomita, Y. Hirose, *Phytochemistry* **1972**, 11, 3355–3357.
- [68] N. N. Gerber, *Phytochemistry* **1971**, 10, 185–189.
- [69] Y. Ohta, Y. Hirose, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 2073–2075.
- [70] S. Melching, N. Bülow, K. Wihstutz, S. Jung, W. A. König, *Phytochemistry* **1997**, 44, 1291–1296.
- [71] E. Grotewold, *The Science of Flavonoids*, Springer, New York, **2006**.
- [72] R. Kazlauskas, P. T. Murphy, R. J. Wells, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4951–4954.
- [73] G. Guella, I. Mancini, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1276–1282.
- [74] E. Mollo, M. Gavagnin, M. Carbone, Y.-W. Guo, G. Cimino, *Chemoecology* **2005**, 15, 31–36.
- [75] G. Cimino, S. De Stefano, L. Minale, *Experientia* **1975**, 31, 1117–1118.
- [76] W. Fenical, O. McConnell, *Experientia* **1975**, 31, 1004–1005.
- [77] M. E. S. Koker, *J. Pharm. Biore sour.* **2010**, 7, 77–92.
- [78] W. Fenical, J. J. Sims, D. Squatrito, R. M. Wing, R. Radlick, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2383–2386.
- [79] G. Cimino, S. De Stefano, A. Guerriero, L. Minale, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 1425–1428.
- [80] A. Spinella, L. A. Alvarez, C. Avila, G. Cimino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8665–8668.
- [81] H. Weenen, M. H. H. Nkunya, A. A. El-Fadl, S. Harkema, B. Zwanenburg, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5107–5109.
- [82] N. B. Perry, R. T. Weavers, *Phytochemistry* **1985**, 24, 2899–2904.
- [83] V. De Santis, J. D. Medina, *J. Nat. Prod.* **1981**, 44, 370–372.
- [84] a) C. W. L. Bevan, D. E. U. Ekong, J. I. Okogun, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1067–1070; b) D. E. U. Ekong, J. I. Okogun, *Chem. Commun.* **1967**, 72–73.
- [85] B. Weisshaar, G. I. Jenkins, *Curr. Opin. Plant Biol.* **1998**, 1, 251–257.
- [86] T. Vogt, *Mol. Plant* **2010**, 3, 2–20.
- [87] S. Suzuki, T. Umezawa, M. Shimada, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 3252–3257.
- [88] S. Suzuki, T. Umezawa, *J. Wood Sci.* **2007**, 53, 273–284.
- [89] L. B. Davin, N. G. Lewis, *Curr. Opin. Plant Biol.* **2005**, 16, 398–406.
- [90] P. Meresse, E. Dechaux, C. Monneret, E. Bertounesque, *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 2443–2466.
- [91] T. Umezawa, *Photochem. Rev.* **2003**, 2, 371–390, zit. Lit.
- [92] T. Umezawa, T. Okunishi, M. Shimada, *Wood Res.* **1997**, 84, 62–75, zit. Lit.
- [93] L. D. Davin, H.-B. Wang, A. L. Crowell, D. L. Bedgar, D. M. Martin, S. Sarkanen, N. G. Lewis, *Science* **1997**, 275, 362–366.
- [94] A. T. Dinkova-Kostova, D. R. Gang, L. B. Davin, D. L. Bedgar, A. Chu, N. G. Lewis, *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 29473–29482.
- [95] M. Fujita, D. R. Gang, L. B. Davin, N. G. Lewis, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 618–627.
- [96] Z.-Q. Xia, M. A. Costa, H. C. Pélissier, L. B. Davin, N. G. Lewis, *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 12614–12623.
- [97] T. Okunishi, N. Sakakibara, S. Suzuki, T. Umezawa, M. Shimada, *J. Wood Sci.* **2004**, 50, 77–81.
- [98] F. A. Macías, A. López, R. M. Varela, A. Torres, J. M. G. Molinillo, *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52, 6443–6447.
- [99] Y.-L. Leu, C.-L. Lin, P.-C. Kuo, *Arch. Pharmacal. Res.* **2011**, 34, 377–382.
- [100] B.-Y. Park, S.-R. Oh, K.-S. Ahn, O.-K. Kwon, H.-K. Lee, *Int. Immunopharmacol.* **2008**, 8, 967–973.
- [101] X. Kong, J.-R. Yang, L.-Q. Guo, Y. Xiong, X.-Q. Wu, K. Huang, Y. Zhou, *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, 620, 84–89.
- [102] H. Nishiwaki, M. Kumamoto, Y. Shuto, S. Yamauchi, *J. Agric. Food Chem.* **2011**, 59, 13089–13095.
- [103] T. Masuda, J. Akiyama, A. Fujimoto, S. Yamauchi, T. Maekawa, Y. Sone, *Food Chem.* **2010**, 123, 442–450.
- [104] M. Shoeb, S. M. Macmanus, P. Kong-Thoo-Lin, S. Celik, M. Jaspars, L. Nahar, S. D. Sarker, *Daru J. Pharm. Sci.* **2007**, 15, 118–122.
- [105] S. Zhang, Y.-K. Won, C.-N. Ong, H.-M. Shen, *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* **2005**, 5, 239–249.
- [106] K.-H. Lee, *ACS Symp. Ser.* **1992**, 507, 367–379.
- [107] A. G. Desai, G. N. Qazi, R. K. Ganju, M. El-Tamer, J. Singh, A. K. Saxena, Y. S. Bedi, S. C. Taneja, H. K. Bhat, *Curr. Drug Metab.* **2008**, 9, 581–591.
- [108] a) S. K. Sadhu, E. Okuyama, H. Fujimoto, M. Ishibashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 595–598; b) F. Ahmed, S. K. Sadhu, M. Ishibashi, *J. Nat. Med.* **2010**, 64, 393–401.
- [109] C. J. Ma, S. H. Sung, Y. C. Kim, *Planta Med.* **2004**, 70, 79–80.
- [110] J.-S. Liu, M.-F. Huang, Y.-L. Gao, J. A. Findlay, *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 1680–1684.
- [111] B. Winkel-Shirley, *Plant Physiol.* **2001**, 126, 485–493.
- [112] D. J. Allen, J. C. Gray, N. L. Paiva, J. T. Smith, *Electrophoresis* **2000**, 21, 2051–2057, zit. Lit.
- [113] a) L. Guo, R. A. Dixon, N. L. Paiva, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 22372–22378; b) R. A. Dixon, A. D. Dalkin, R. Edwards, T. Fahrendorf, G. Gowri, M. J. Harison, C. J. Lamb, G. J. Loake, C. A. Maxwell, J. D. Orr, N. L. Paiva in *Phenolic Metabolism in Plants* (Hrsg.: H. A. Stafford, R. K. Ibrahim), Plenum, New York, **1992**, S. 91–138; c) N. L. Paiva, R. Edwards, Y. Sun, G. Hrazdina, R. A. Dixon, *Plant Mol. Biol.* **1991**, 17, 653–667.
- [114] J. T. Cook, W. D. Ollis, I. O. Sutherland, O. R. Gottlieb, *Phytochemistry* **1978**, 17, 1419–1422, zit. Lit.
- [115] H. D. VanEtten, P. S. Matthews, E. H. Mercer, *Phytochemistry* **1983**, 22, 2291–2295, zit. Lit.
- [116] a) J. L. Ingham in *Phytoalexins* (Hrsg.: J. A. Bailey, J. W. Mansfield), Blackie & Son Ltd., Glasgow, **1982**, S. 21; b) L. M. Delserone, D. E. Matthews, H. D. VanEtten, *Phytochemistry* **1992**, 31, 3813–3819.

- [117] R. N. Strange, J. R. Ingham, D. L. Cole, M. E. Cavill, C. Edwards, C. J. Cooksey, P. Garratt, *Z. Naturforsch. C* **1985**, *40*, 313–316.
- [118] Siehe Lit. [113c].
- [119] D. G. Roux, E. A. Maihs, E. Paulus, *Biochem. J.* **1961**, *78*, 834–839.
- [120] F. Delle Monache, F. Ferrari, A. Poce-Tucci, G. B. Marini-Bettolo, *Phytochemistry* **1972**, *11*, 2333–2335.
- [121] A. Nahrstedt, P. Proksch, E. E. Conn, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1546–1547.
- [122] J. L. Donovan, V. Crespy, M. Oliveira, K. A. Cooper, B. B. Gibson, G. Williamson, *Free Radical Res.* **2006**, *40*, 1029–1034.
- [123] M. Krause, R. Galensa, *Chromatographia* **1991**, *32*, 69–72.
- [124] E. Bourgaud, A. Hehn, R. Larbat, S. Doerper, E. Gontier, S. Kellner, U. Matern, *Phytochem. Rev.* **2006**, *5*, 293–308.
- [125] R. L. Mueller, *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **2004**, *17*, 23–53.
- [126] D. M. X. Donnelly, G. Boland, *The Flavonoids: Advances in Research Since 1986*, Chapman and Hall, London, S. 239, **1986**.
- [127] a) W. D. Ollis, H. J. P. E. M. Landgraf, O. R. Gottlieb, M. Taveira Magalhaes, *Anais Acad. Bras. Cienc.* **1964**, *36*, 31–32; b) W. D. Ollis, *Experientia* **1966**, *22*, 777–783; c) W. B. Eyton, W. D. Ollis, I. O. Sutherland, O. R. Gottlieb, M. Taveira Magalhaes, L. M. Jackman, *Tetrahedron* **1966**, *21*, 2683–2696.
- [128] D. Jung, A. Porzel, S. Huneck, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 710–712.
- [129] K. Hata, K. Sano, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 1461–1465.
- [130] K.-S. Ahn, W.-S. Sim, I.-H. Kim, *Planta Med.* **1996**, *62*, 7–9.
- [131] E.-A. Bae, M. J. Han, N.-J. Kim, D.-H. Kim, *Bio. Pharm. Bull.* **1998**, *21*, 990–992.
- [132] S.-S. Choi, K.-J. Han, J.-K. Lee, H.-K. Lee, E.-J. Han, D.-H. Kim, H. W. Suh, *Life Sci.* **2003**, *73*, 471–485.
- [133] S. Y. Kang, K. Y. Lee, S. H. Sung, M. J. Park, Y. C. Kim, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 683–685.
- [134] A. Chatterjee, R. Sen, D. Ganguly, *Phytochemistry* **1978**, *17*, 328–329.
- [135] A. Basile, S. Sorbo, V. Spadaro, M. Bruno, A. Maggio, N. Faraone, S. Rosselli, *Molecules* **2009**, *14*, 939–952.
- [136] C. A. J. Erdelmeier, O. Sticher, *Planta Med.* **1985**, *51*, 407–409.
- [137] S. Lee, D.-S. Shin, J. S. Kim, K.-B. Oh, S. S. Kang, *Arch. Pharmacal Res.* **2003**, *26*, 449–452.
- [138] S.-K. Cho, A. M. A. El-Aty, J.-H. Choi, M. R. Kim, J. H. Shim, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2007**, *44*, 1154–1158.
- [139] Z. Xu, X. Wang, Y. Dai, L. Kong, F. Wang, H. Xu, D. Lu, J. Song, Z. Hou, *Chem.-Biol. Interact.* **2010**, *186*, 239–246, zit. Lit.
- [140] B. J. Donnelly, D. M. X. Donnelly, C. B. Sharkey, *Phytochemistry* **1965**, *4*, 337–340.
- [141] D. M. X. Donnelly, J. O'Reilly, J. Thompson, *Phytochemistry* **1972**, *11*, 823–826.
- [142] D. M. X. Donnelly, J. O'Reilly, W. B. Whalley, *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2287–2290.
- [143] M. E. Leite de Almeida, O. R. Gottlieb, *Phytochemistry* **1974**, *13*, 751–752.
- [144] R. M. Letcher, I. M. Shirley, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 353–354.
- [145] M. Gregson, W. D. Ollis, I. O. Sutherland, O. R. Gottlieb, M. T. Magalhaes, *Phytochemistry* **1978**, *17*, 1375–1377.
- [146] a) C. B. Dempsey, D. M. X. Donnelly, R. A. Laidlaw, *Chem. Ind.* **1963**, 491–492; b) M. M. Rao, T. R. Seshadri, *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 211–215.
- [147] N. Muangnoicharoen, A. W. Frahm, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 767–772.
- [148] V. Pathak, O. Shirota, S. Sekita, Y. Hirayama, Y. Hakamata, T. Hayashi, T. Yanagawa, M. Satake, *Phytochemistry* **1997**, *46*, 1219–1223.
- [149] a) L. Jurd, K. Stevens, G. Manners, *Phytochemistry* **1972**, *11*, 3287–3292; b) M. Gregson, W. D. Ollis, B. T. Redman, I. O. Sutherland, H. H. Dietrichs, O. R. Gottlieb, *Phytochemistry* **1978**, *17*, 1395–1400.
- [150] N. Beldjoudi, L. Mambu, M. Labaïd, P. Grellier, D. Ramanit-ahasimbola, P. Rasoanaivo, M. T. Martin, F. Frappier, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1447–1450.
- [151] V. P. Papageorgiou, A. N. Assimopoulou, E. A. Couladouros, D. Hepworth, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 280–311; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 270–300.
- [152] K. Inoue, S. Ueda, H. Nayeshiro, H. Inouye, *Phytochemistry* **1983**, *22*, 737–741.
- [153] P. Rüedi, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 945–947.
- [154] S. R. Baerson, A. M. Rimando, *ACS Symp. Ser.* **2005**, *995*, 2–14.
- [155] Nonactin und seine Homologen leiten sich von repetitiven monomeren (+)- und (−)-Vorstufen ab, daher beziehen sich viele der folgenden Zitate auf die Isolierung des Makrotetrolid-Naturproduktes im Unterschied zur Isolierung der einzelnen Monomervorstufen; a) R. E. Bennett, S. A. Brindle, N. A. Giuffre, P. W. Jackson, J. Kowald, F. E. Pansy, D. Perlman, W. H. Trejo, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1961**, 169–172; b) R. Corbaz, L. Ettinger, E. Gaumann, W. Keller-Schlierlein, F. Kradolfer, L. Neipp, V. Prelog, H. Zähner, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1445–1448; c) M. Dobler, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1371–1384; d) J. D. Dutcher, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1961**, 173–177; e) H. Gerlach, R. Hutter, W. Keller-Schlierlein, J. Seibl, H. Zähner, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1782–1793; f) W. Keller-Schlierlein, H. Gerlach, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1968**, *26*, 161–189; g) G. P. Menshikov, M. M. Rubinstein, *J. Gen. Chem. USSR* **1956**, *26*, 2267; h) E. Meyers, F. E. Pansy, D. Perlman, D. A. Smith, F. L. Weisenborn, *J. Antibiot.* **1965**, *18*, 128–129; i) W. C. Smith, L. Xiang, B. Shen, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 1809–1817, zit. Lit.
- [156] W. F. Fleck, M. Ritzau, S. Heinze, U. Gräfe, *J. Basic Microbiol.* **1996**, *36*, 235–238.
- [157] a) M. E. Bergy, *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 454–457; b) H. Hoeksema, W. C. Krueger, *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 704–709.
- [158] S. P. Cole, B. A. M. Rudd, D. A. Hopwood, C. Chang, H. G. Floss, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 340–347.
- [159] M. E. Bergy, *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 454–457.
- [160] S. Omura, H. Tanaka, Y. Okada, H. Marumo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 320–321.
- [161] H. Imai, K. Suzuki, S. Kadota, M. Iwanami, T. Saito, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1186–1188.
- [162] a) S. Omura, H. Tanaka, Y. Koyama, R. Oiwa, M. Katagiri, J. Awaya, T. Nagai, T. Hata, *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 363–365; b) H. Tanaka, Y. Koyama, J. Awaya, H. Marumo, R. Oiwa, M. Katagiri, T. Nagai, S. Omura, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 860–867; c) H. Tanaka, Y. Koyama, T. Nagai, H. Marumo, S. Omura, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 868–875.
- [163] R. A. Hill, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 1–78.
- [164] G. K. Poch, J. B. Gloer, *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 257–260.
- [165] a) J.-R. Dai, B. K. Carté, P. J. Sidebottom, A. L. S. Yew, S.-B. Ng, Y. Huang, M. S. Butler, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 125–126; b) siehe Lit. [5].
- [166] a) M. Gill, A. Giménez, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 2585–2591; b) C. D. Donner, M. Gill, L. M. Tewierik, *Molecules* **2004**, *9*, 498–512.
- [167] A. A. Bell, R. D. Stipanovic, J. E. Puhalla, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1353–1356.
- [168] D. C. Aldridge, A. B. Davies, M. R. Jackson, W. B. Turner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1974**, 1540–1541.
- [169] J. A. Findlay, D. Kwan, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 1617–1619.
- [170] M. Gill, A. F. Smrdel, R. J. Strauch, M. J. Begley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 1583–1592.
- [171] K. D. Beattie, R. Rouf, L. Gander, T. W. May, D. Ratkowsky, C. D. Donner, M. Gill, I. D. Grice, E. Tiralongo, *Phytochemistry* **2010**, *71*, 948–955.
- [172] M. Gill, A. Giménez, A. G. Jhingran, A. Qureshi, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 947–951.

- [173] a) D. M. Ashworth, C. A. Clark, J. A. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 1461–1467; b) Z. M. Spavold, J. A. Robinson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 4–6; c) D. M. Ashworth, J. A. Robinson, D. L. Turner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 1719–1727.
- [174] a) A. J. Woo, W. R. Strohl, N. D. Priestley, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, 1662–1668; b) M. E. Nelson, N. D. Priestley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2894–2902; c) J. E. Cox, N. D. Priestley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7976–7977; d) R. J. Walczak, M. E. Nelson, N. D. Priestley, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10415–10416.
- [175] H.-J. Kwon, W. C. Smith, L. Xiang, B. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3385–3386.
- [176] S. Kakinuma, H. Ikeda, S. Omura, *Tetrahedron* **1991**, 47, 6059–6068.
- [177] a) T. Taguchi, Y. Ebizuka, D. A. Hopwood, K. Ichinose, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11376–11380; b) K. Ichinose, *Actinomycetologica* **2003**, 17, 71–75; c) K. Ichinose, T. Taguchi, Y. Ebizuka, D. A. Hopwood, *Actinomycetologica* **1998**, 12, 99–109.
- [178] a) T. Taguchi, K. Kunieda, M. Takeda-Shitaka, D. Takaya, N. Kawano, M. R. Kimberley, K. I. Booker-Milburn, G. R. Stephenson, H. Umeyama, Y. Ebizuka, K. Ichinose, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 5917–5927; b) A. Li, T. Itoh, T. Taguchi, T. Xiang, Y. Ebizuka, K. Ichinose, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 6856–6863.
- [179] a) M. A. Fernández-Moreno, E. Martínez, J. L. Caballero, K. Ichinose, D. A. Hopwood, F. Malpartida, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 24854–24863; b) K. Ichinose, C. Surti, T. Taguchi, F. Malpartida, K. I. Booker-Milburn, G. R. Stephenson, Y. Ebizuka, D. A. Hopwood, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 395–400; c) T. Taguchi, K. Itoh, Y. Ebizuka, F. Malpartida, D. A. Hopwood, C. M. Surti, K. I. Booker-Milburn, G. R. Stephenson, K. Ichinose, *J. Antibiot.* **2000**, 53, 144–152.
- [180] K. Ichinose, T. Taguchi, D. J. Bedford, Y. Ebizuka, D. A. Hopwood, *J. Bacteriol.* **2001**, 183, 3247–3250.
- [181] E. Freye, J. V. Levy, *Pharmacology and Abuse of Cocaine, Amphetamines, Ecstasy and Related Designer Drugs*, Springer, London, **2009**.
- [182] M. F. Roberts, M. Wink, *Alkaloids: Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications*, Plenum, New York, **1998**.
- [183] J.-F. Hu, M. T. Hamann, R. Hill, M. Kelly, *Alkaloids Chem. Biol.* **2003**, 60, 207–285, zit. Lit.
- [184] a) M. Tsuda, N. Kawasaki, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1994**, 50, 7957–7960; b) K. Kondo, H. Shigemori, Y. Kikuchi, M. Ishibashi, T. Sasaki, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2480–2483.
- [185] N. Kasanah, K. V. Rao, M. Yousaf, D. E. Wedge, M. T. Hamann, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1291–1293.
- [186] M. Yousaf, K. A. El Sayed, K. V. Rao, C. W. Lim, J.-F. Hu, M. Kelly, S. G. Franzblau, F. Zhang, O. Peraud, R. T. Hill, M. T. Hamann, *Tetrahedron* **2002**, 58, 7397–7402.
- [187] T. Ichiba, J. M. Corgiat, P. J. Scheuer, M. Kelly-Borges, *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 168–170.
- [188] M. Tsuda, J. Kobayashi, *Heterocycles* **1997**, 46, 765–794.
- [189] K. A. El Sayed, M. Kelly, U. A. K. Kara, K. K. H. Ang, I. Katsuyama, D. C. Dunbar, A. A. Khan, M. T. Hamann, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1804–1808.
- [190] T. Ichiba, R. Sakai, S. Kohmoto, G. Saucy, T. Higa, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3083–3086.
- [191] a) J. Kobayashi, M. Tsuda, N. Kawasaki, K. Matsumoto, T. Adachi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4383–4386; b) M. Tsuda, K. Inaba, N. Kawasaki, K. Honma, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1996**, 52, 2319–2324.
- [192] F. Kong, R. J. Andersen, *Tetrahedron* **1995**, 51, 2895–2906.
- [193] G. A. Cordell, J. E. Saxton, M. Shamma, G. F. Smith, I. W. Southon, J. Buckingham, *Dictionary of Alkaloids*, Chapman and Hall, London, **1989**.
- [194] M. Ishikura, K. Yamada, T. Abe, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1630–1680.
- [195] a) A. I. Scott, *Acc. Chem. Res.* **1970**, 3, 151–157; b) A. C. Ramos-Valdivia, R. van der Heijden, R. Verpoorte, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 591–603.
- [196] a) M. El-Sayed, R. Verpoorte, *Phytochem. Rev.* **2007**, 6, 277–305; b) S. E. O'Connor, J. J. Maresh, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 532–547; c) P. J. Facchini, V. De Luca, *Plant J.* **2008**, 54, 763–784.
- [197] B. Zsadon, P. Kaposi, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 4615–4616.
- [198] L. A. Anderson, N. G. Bisset, J. D. Phillipson, J. L. Zarucchi, *J. Ethnopharmacol.* **1985**, 14, 187–192.
- [199] F. Constabel, S. Rambold, K. B. Chatson, W. G. M. Kurz, J. P. Kutney, *Plant Cell Rep.* **1981**, 1, 3–5.
- [200] H. Takayama, M. Kurihara, M. Kitajima, I. M. Said, N. Aimi, *Tetrahedron* **2000**, 56, 3145–3151.
- [201] H. Takayama, M. Kurihara, M. Kitajima, I. M. Said, N. Aimi, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1772–1773.
- [202] M. Normatov, S. Y. Yunusov, *Khim. Prir. Soedin.* **1968**, 4, 139.
- [203] a) E. M. Stocking, R. M. Williams, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3186–3223; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3078–3115; b) R. M. Williams, R. J. Cox, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 127–139; c) J. D. Sunderhaus, D. H. Sherman, R. M. Williams, *Isr. J. Chem.* **2011**, 51, 442–452; d) R. M. Williams, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4221–4259; e) R. M. Williams, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 711–740; f) K. A. Miller, R. M. Williams, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3160–3174.
- [204] J. Qian-Cutrone, K. D. Krampitz, Y. Z. Shu, L. P. Chang, U.S. Patent 6,291,461, **2000**.
- [205] H. Kato, T. Yoshida, T. Tokue, Y. Nojiri, H. Hirota, T. Ohta, R. M. Williams, S. Tsukamoto, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2304–2306; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2254–2256.
- [206] T. J. Greshock, A. W. Grubbs, P. Jiao, D. T. Wicklow, J. B. Gloer, R. M. Williams, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3629–3633; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3573–3577.
- [207] a) Genomcluster von *Aspergillus* sp. MF297-2: Y. Ding, J. R. de Wet, J. Cavalcoli, S. Li, T. J. Greshock, K. A. Miller, J. M. Finefield, J. D. Sunderhaus, T. J. McAfoos, S. Tsukamoto, R. M. Williams, D. H. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12733–12740; b) Genomcluster von *A. versicolor* NRRL 35600: S. Li, J. M. Finefield, S. Tsukamoto, R. M. Williams, D. H. Sherman, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [208] a) S. Tsukamoto, H. Kato, T. J. Greshock, H. Hirota, T. Ohta, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3834–3835; b) J. M. Finefield, T. J. Greshock, D. H. Sherman, S. Tsukamoto, R. M. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1987–1989; c) J. M. Finefield, H. Kato, T. J. Greshock, D. H. Sherman, S. Tsukamoto, R. M. Williams, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3802–3805; d) J. M. Finefield, D. H. Sherman, S. Tsukamoto, R. M. Williams, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5954–5958; e) H. Kato, Y. Nakamura, J. M. Finefield, H. Umaoka, T. Nakahara, R. M. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6923–6926.
- [209] T. J. McAfoos, S. Li, S. Tsukamoto, D. H. Sherman, R. M. Williams, *Heterocycles* **2010**, 82, 461–472.
- [210] S. Tsukamoto, T. Kawabata, H. Kato, T. J. Greshock, H. Hirota, T. Ohta, R. M. Williams, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1297–1300.
- [211] a) N. R. Norcross, J. P. Melbardis, M. F. Solera, M. A. Sephton, C. Kilner, L. N. Zakharov, P. C. Astles, S. L. Warriner, P. R. Blakemore, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7939–7951; b) B.-E. Van Wyk, G. H. Verdoorn, *Plant Syst. Evol.* **1995**, 198, 267–274; c) M. Wink, C. Meibner, L. Witte, *Phytochemistry* **1995**, 38, 139–153.

- [212] D. Cook, S. T. Lee, D. R. Gardner, J. A. Pfister, K. D. Welch, B. T. Green, T. Z. Davis, K. E. Panter, *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 1646–1653.
- [213] W. M. Golebiewski, I. D. Spenser, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6726–6728.
- [214] a) M. F. Grundon, *Nat. Prod. Rep.* **1984**, *1*, 349–353; b) J. A. Lamberton, T. C. Morton, H. Suares, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 2577–2582.
- [215] J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 639–657.
- [216] J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 619–636.
- [217] J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 719–741.
- [218] J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 625–649.
- [219] D. W. Van Wyk, R. Greinwald, L. Witte, *Biochem. Syst. Ecol.* **1995**, *23*, 533–537.
- [220] L. Marion, S. W. Fenton, *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 780–781.
- [221] M. Carmack, B. Douglas, E. W. Martin, H. Suss, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4435.
- [222] a) M. Wink, T. Hartmann, *Plant Physiol.* **1982**, *70*, 74–77, zit. Lit.; b) M. Wink, *Planta Med.* **1987**, *53*, 509–514, zit. Lit.
- [223] a) W. M. Golebiewski, I. D. Spenser, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 2707–2718; b) I. D. Spenser, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 453–470; c) W. M. Golebiewski, I. D. Spenser, *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 1734–1748; d) A. M. Fraser, D. J. Robins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 545–547; e) A. M. Fraser, D. J. Robins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 105–109.
- [224] a) J. Vetter, *Food Chem. Toxicol.* **2004**, *42*, 1373–1382; b) T. Reynolds, *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1399–1406.
- [225] a) S. T. Lee, K. E. Panter, R. J. Molyneux, C.-W. T. Chang, D. R. Gardner, J. A. Pfister in *Poisonous Plants: Global Research and Solutions* (Hrsg.: K. E. Panter, T. L. Wierenga, J. A. Pfister), CABI Pub., Wallingford, Großbritannien, **2007**, S. 469; b) S. T. Lee, R. J. Molyneux, K. E. Panter, C.-W. T. Chang, D. R. Gardner, J. A. Pfister, M. Garrosoian, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 681–685; c) S. T. Lee, B. T. Green, K. D. Welch, J. A. Pfister, K. E. Panter, *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, *21*, 2061–2064; d) S. T. Lee, K. Wildeboer, K. E. Panter, W. R. Kem, D. R. Gardner, R. J. Molyneux, C.-W. T. Chang, F. Sotí, J. A. Pfister, *Neurotoxicol. Teratol.* **2006**, *28*, 220–228.
- [226] a) R. F. Keeler, J. L. Shupe, M. W. Crowe, A. Olson, L. D. Balls, *Am. J. Vet. Res.* **1981**, *42*, 1231–1234; b) R. F. Keeler, M. W. Crowe, E. A. Lambert, *Teratology* **1984**, *30*, 61–69; c) R. F. Keeler, M. W. Crowe, *Cornell Vet.* **1984**, *74*, 50–59; d) K. E. Panter, T. D. Bunch, R. F. Keeler, D. V. Sisson, R. J. Callan, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **1990**, *28*, 69–83.
- [227] a) K. Mothes, H. R. Schütte, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 265–281; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 341–357; b) E. Leete, *Annu. Rev. Plant Physiol.* **1967**, *18*, 179–196; c) E. Leete, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2509–2513; d) E. Leete, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 100–107; e) W. L. Alworth, H. Rapoport, *Arch. Biochem. Biophys.* **1965**, *112*, 45–53; f) M. L. Solt, R. F. Dawson, D. R. Christman, *Plant Physiol.* **1960**, *35*, 887–894; g) E. Leete, E. G. Gros, T. J. Gilbertson, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3907–3908; h) E. Leete, *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 197–205; i) K. D. DeBoer, J. C. Lye, C. D. Aitken, A. K.-K. Su, J. D. Hamill, *Plant Mol. Biol.* **2009**, *69*, 299–312; j) A. Katoh, H. Ohki, K. Inai, T. Hashimoto, *Plant Biotechnol.* **2005**, *22*, 389–392.
- [228] I. Murakoshi, E. Kidoguchi, M. Nakamura, J. Hagiwa, S. Ohmiya, K. Higashiyama, H. Otomasu, *Phytochemistry* **1981**, *20*, 1725–1730.
- [229] S. Leclercq, S. Charles, D. Daloze, J.-C. Braekman, S. Aron, J. M. Pasteels, *J. Chem. Ecol.* **2001**, *27*, 945–952.
- [230] R. Lukes, A. A. Arojan, J. Kovar, K. Blaha, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1962**, *27*, 751–756.
- [231] a) A. Bonamore, M. Barba, B. Botta, A. Boffi, A. Macone, *Molecules* **2010**, *15*, 2070–2078; b) N. Samanani, P. J. Facchini, *Planta* **2001**, *213*, 898–906.
- [232] J. Ziegler, P. J. Facchini, R. Geibler, J. Schmidt, C. Ammer, R. Kramell, S. Voigtländer, A. Gesell, S. Pienkny, W. Brandt, *Phytochemistry* **2009**, *70*, 1696–1707.
- [233] I. Desgagné-Penix, P. J. Facchini in *Plant Metabolism and Biotechnology* (Hrsg.: H. Ashihara, A. Crozier, A. Komamine), Wiley, Chichester, **2011**, S. 241.
- [234] L.-B. Zhang, G.-X. Rao, *Biochem. Syst. Ecol.* **2009**, *37*, 622–625.
- [235] a) W. De-Eknamkul, M. H. Zenk, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 813–821; b) K. Hirata, C. Poeaknapo, J. Schmidt, M. H. Zenk, *Phytochemistry* **2004**, *65*, 1039–1046.
- [236] W. Bauer, M. H. Zenk, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 487–490.
- [237] L. M. Mascavage, S. Jasmin, P. E. Sonnet, M. Wilson, D. R. Dalton in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [238] a) J. T. Bridgman, S. M. Carroll, J. W. Thornton, *Science* **2006**, *312*, 97–101; b) A. M. Dean, J. W. Thornton, *Nat. Rev. Genet.* **2007**, *8*, 675–688.