

BCM3-Naturstoffchemie

Gliederung

- Einleitung
 - Literatur
 - Geschichte
- Polyketide
- Isoprenoide
- Shikimisäure-Derivate
- Alkaloide

Niedermolekulare Stoffe aus Tieren,
Pflanzen und Mikroorganismen

Literatur

- Nuhn, P.; *Naturstoffchemie*; Springer, **1997**
- McMurry, J.; Begley, T.; *The Organic Chemistry of Biological Pathways*, Roberts and Company Publishers, **2005**, ISBN 097407716
- Breitmaier, E.; *Terpene*, Wiley-VCH, **2005**, ISBN 3527314989
- Breitmaier, E.; *Alkaloide*, Teubner, **2002**, ISBN 3519135426
- Schäfer, B.; *Naturstoffe der chemischen Industrie*, Elsevier Spektrum akademischer Verlag, **2007**, ISBN-13: 97838274-16148
- Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; *Molecules that Changed the World*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, ISBN: 978-3-527-30983-2

Literatur zur Strukturaufklärung und Synthese

- Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.: Chasing Molecules That Were Never There: Misassigned Natural Products and the Role of Chemical Synthesis in Modern Structure Elucidation. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1036-1069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012-1044
- Nicolaou, K. C.: Joys of Molecules. 1. Campaigns in Total Synthesis. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7007-7027
- Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J.: *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, **1996**
- Maier, M. E.: Structural revisions of natural products by total synthesis. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1105-1124

Sommersemester 2018

Natural Products and Drug Discovery

Naturstoffe bzw. Naturstoff-Derivate als Pharmazeutika (Drugs)

- Nach wie vor von Bedeutung
- **Grund**: neue Leitstrukturen, Entdeckung neuer Wirkmechanismen

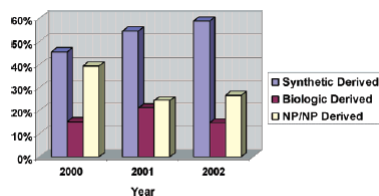


Figure 2. Percentage of NP and NP-derived, biologic-derived, and synthetic-derived drugs in the top 35 worldwide ethical drug sales for 2000, 2001, and 2002 (data derived from Table 1 with "Interferon α -2b+ribavarin" counted as a biologic, "Salmeterol+Fluticasone propionate" as NP-derived, and erythropoietin and pravastatin counted only once per year).

Nachteil

- alles ist sehr aufwendig (Isolierung, Strukturaufklärung, Synthese)

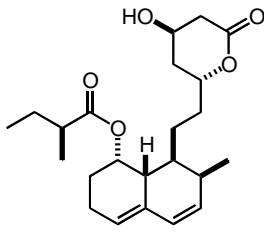
Lit.:

- Feher, M.; Schmidt, J. M.: Property Distributions: Differences between Drugs, Natural Products, and Molecules from Combinatorial Chemistry. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 218-227
- Newman, D. J.; Cragg, G. M.: Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010 *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311-335
- Butler, M. S.: Natural products to drugs: natural product derived compounds in clinical trials. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 162-195
- Butler, M. S.: A snapshot of natural product-derived compounds in late stage clinical development at the end of 2008. *Nat. Prod. Chem. Drug Discovery* **2010**, 321-354

Naturstoffe als Pharmazeutika und Leitverbindungen

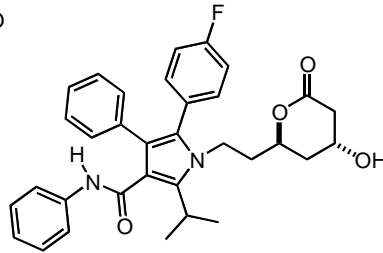
Bsp.: Statine

- Vereinfachung der Leitstruktur ist oft möglich



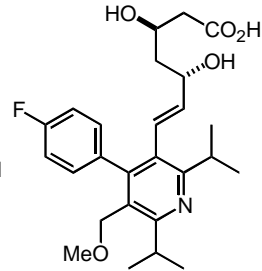
Mevastatin (Compactin)

- Screen für HMG-Reduktase-Inhibitoren
- aus einem Pilz



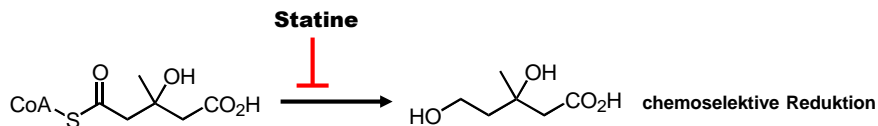
Atorvastatin (Lipitor)

- Pfizer
- Jahresumsatz 10 Milliarden \$



Cerivastatin (Baycol)

- Bayer
- wurde vom Markt genommen



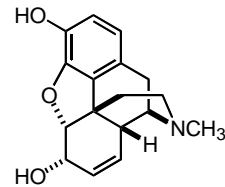
Geschichte

Traditionelle Medizin und Gifte

- Oft aus Pflanzen
- Vor allem die frühen Medikamente
- Farben, Heilmittel, Stimulantien

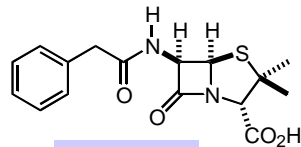
Bsp.: Morphin

- 1806, Reindarstellung von Morphin aus Rohopium durch Sertürner
- 1820, Vertrieb von Morphin durch E. Merck mit Reinheitsgarantie
- 1926, Strukturauflklärung durch Robinson und Schöpf



Bsp.: Penicillin

- 1928, Fleming findet antibiotische Wirkung von Penicillin (Stoff ist aus einem Pilz)
- 1945, Struktur von Penicillin G durch Crowfoot-Hodgkin (X-ray)
- Produktion durch Fermentation
 - früher 6-12 mg/L, heutzutage 50 g/L



Einteilung der Naturstoffe

Primärmetabolite (Domäne der Biochemie)

- aus Photosyntheseprozessen
- relativ einfache, niedermolekulare Moleküle
- Bausteine, Vorläufer der Sekundärmetabolite
- werden oft polymerisiert

Aminosäuren, Nucleotide,
Kohlenhydrate, Fettsäuren MW 50 - 350



Proteine, Enzyme, DNA,
RNA, Cellulose, Stärke,
Fette, Lipide MW 10⁴ - 10⁶

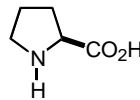
Sekundärmetabolite (Domäne der Naturstoffchemie)

- umfassen alle Stoffklassen
- MW 50 - 20000

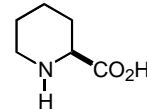
Naturstoffchemie

- Isolierung/Entdeckung
- Strukturaufklärung (Spektroskopie, Abbau-Reaktionen)
- Eigenschaften
- Biosynthese
- Synthesen

scharfe Trennung gibt es allerdings nicht



Prolin (Primärmetabolit)



Pipecolinsäure
(Sekundärmetabolit, Alkaloid)

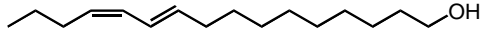
Produzenten der Naturstoffe

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

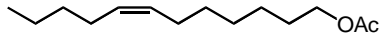
Hinweis: Pflanzen scheiden ihre Substanzen nicht aus (Extraktion notwendig)

Funktionen der Sekundärmetabolite

- Sexuallockstoffe (hauptsächlich bei Insekten)



Bombykol (Pheromon aus dem Seidenspinner),
Grenzkonzentration: 10^{-15} mg/mL



(Z)-dodec-7-en-1-yl acetat im Urin des
Elefantenweibchens, Signal zur
Paarungsbereitschaft

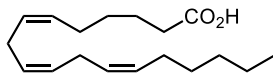
- Fraßschutz (Pflanzen-Tiere)
- Verteidigung (insbesondere bei Bakterien)
- Steuerung der Entwicklung
- Soziales Verhalten

Wichtig für die Koexistenz verschiedener Spezies

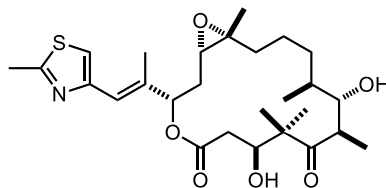
Pheromone: Stoffe, die von einem Individuum abgegeben werden und das Verhalten, die Physiologie oder die Emotionen eines anderen Individuums der selben Art verändern

Fettsäuren vs. Polyketide

- **Fettsäuren**
 - bestehen aus Acetat-Bausteinen
 - pro Runde werden alle 4 Schritte (Claisen-Kondensation, Reduktion des Ketons, Eliminierung von H_2O und Reduktion der Enolat-Doppelbindung) durchlaufen
- **Polyketide**
 - unterschiedliche Starteinheiten
 - Kettenverlängerung mit Acetat- oder Propionat-Bausteinen
 - neben der Claisen-Kondensation sind die anderen Schritte optional (erkennbar an OH-Funktionen, Ketogruppen, Doppelbindungen) im Molekül



Linolensäure (Fettsäure)



Epothilon B (Polyketid)

Wichtige Unterscheidungen/Klassifizierung

Fettsäuresynthese

- **Typ 1 Fettsäure-Synthase (FAS 1)**
 - großes, Multienzym-Protein
 - in Tieren und Pilzen
 - ähnlich wie ein Fließband
 - ca. 270 kDa schwer
- **Typ 2 Fettsäure-Synthase (FAS 2)**
 - in den meisten Bakterien
 - Verwendung von diskreten, monofunktionalen Enzymen
 - Mechanismen von FAS I und FAS II sind vom Prinzip her recht ähnlich, Unterschiede könnten evtl. für Antibiotika genutzt werden

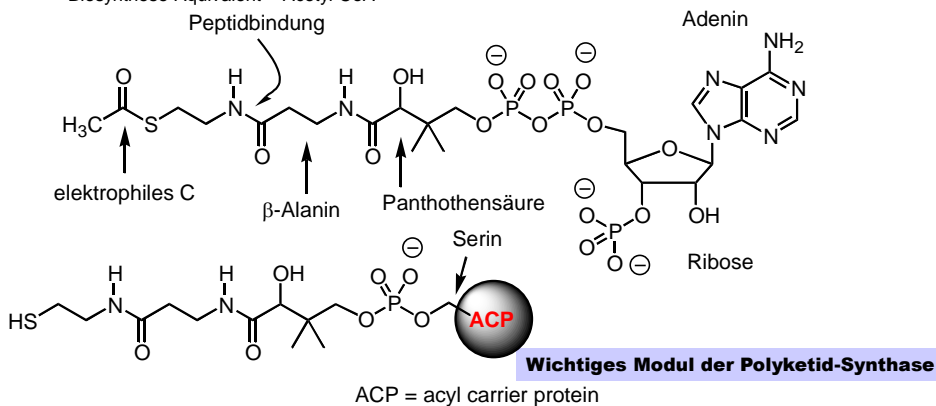
Polyketidsynthese

- **Typ 1 Polyketid-Synthase**
 - großes, Multienzym-Protein
 - weitere Unterteilung in
 - iterative PKS: mehrere Cyclen, Domänen werden wiederholt genutzt
 - z.B. in Pilzen
 - modulare PKS: Sequenz separater Module, keine Wiederholung (bei Bakterien)
- **Typ 2 Polyketid-Synthase**
 - Multienzym-Komplexe monofunktionaler Proteine (dissozierbar, im Genom nicht zusammenhängend codiert)
 - bei Gram-positiven Actinomyceten (Bakterien)
 - Synthese von polycyclischen aromatischen Naturstoffen (Claisen-Kondensationen/IM Knoevenagel)
- **Typ 3 Polyketid-Synthase**
 - kleine, homodimere Proteine
 - besitzen kein ACP (Malonyl-CoA wird direkt auf die wachsende Kette übertragen)

1. Fettsäuren/Polyketide

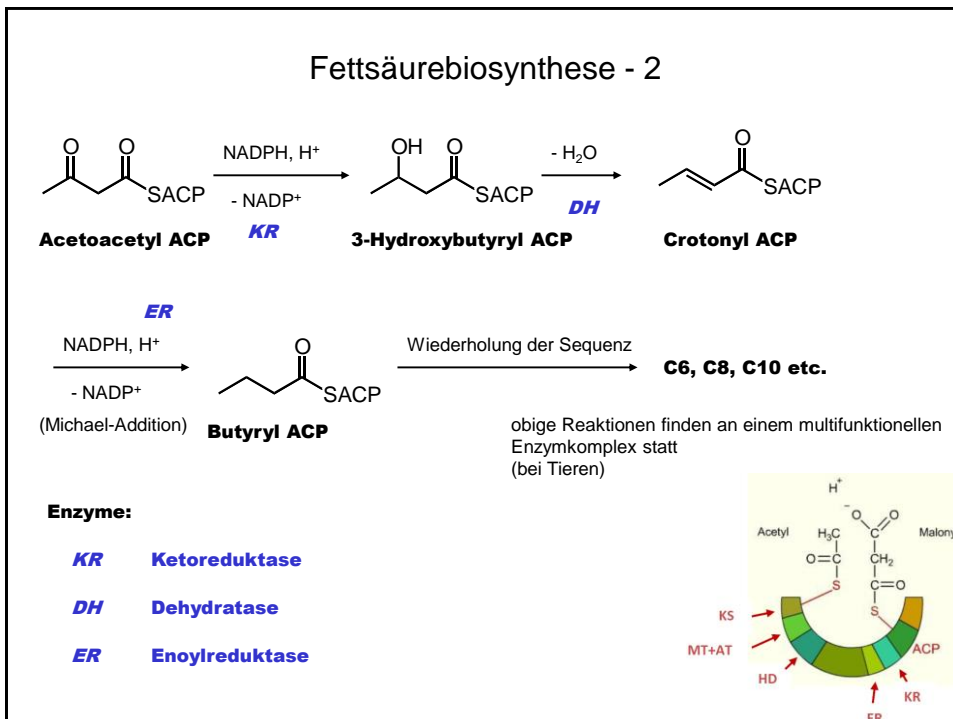
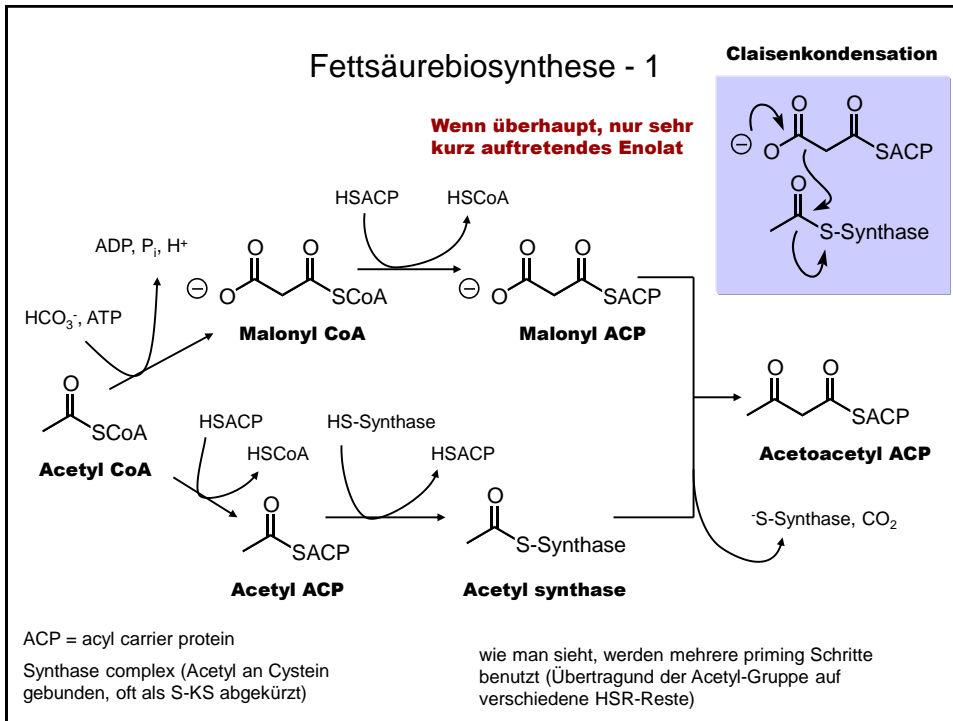
1.1 Fettsäuren

- wichtige Ausprägung von Polyketiden
- zentraler Baustein: Essigsäure
- Biosynthese-Äquivalent = Acetyl-CoA



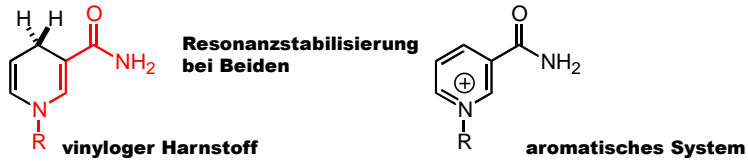
Fischbach, M. A.; Walsh, C. T.: Assembly-line enzymology for polyketide and nonribosomal peptide antibiotics: Logic, machinery, and mechanisms. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3468-3496

Hertweck, C.: The Biosynthetic Logic of Polyketide Diversity. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4782-4811; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4688-4716



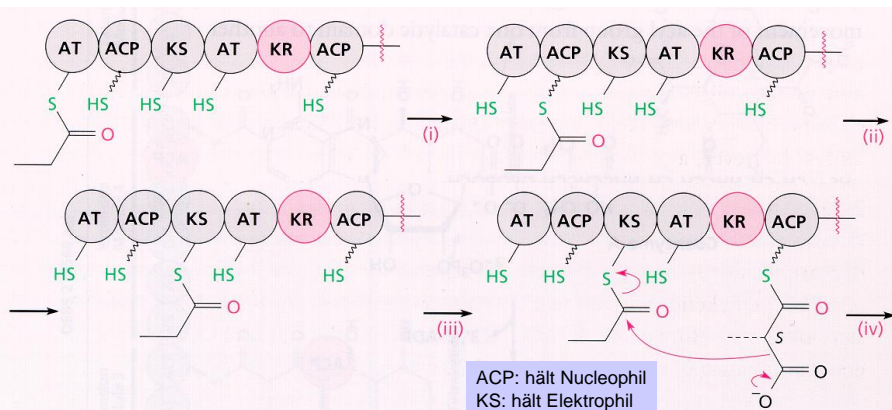
Fettsäurebiosynthese - 3

NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (Coenzym)



Fettsäurebiosynthese - 4

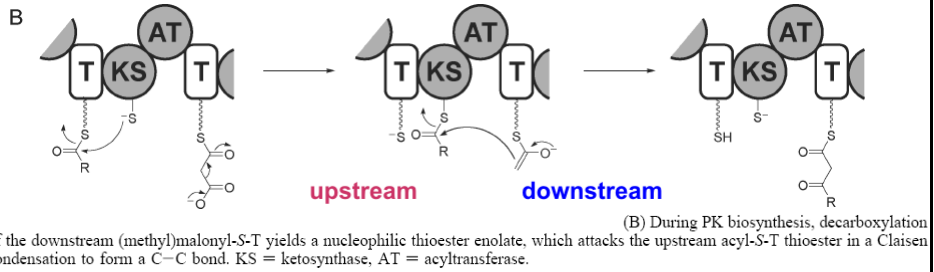
Polyketid-Synthasen bei Bakterien bestehen aus Modulen (Bsp.: Extension Modul)



- AT, acyl transfer domain: fängt ein Acyl CoA ein, katalysiert dessen Transfer zum acyl carrier protein (ACP) (i)
- ACP katalysiert nun die Übertragung der Acyl-(bzw. Propionyl)-Gruppe auf KS (ii)
- Gleichzeitig, AT und ACP des Moduls laden ein Methylmalonyl CoA auf das rechte ACP (iii)
- Nun findet die Claisen-Kondensation statt (iv)

Fettsäurebiosynthese - 5

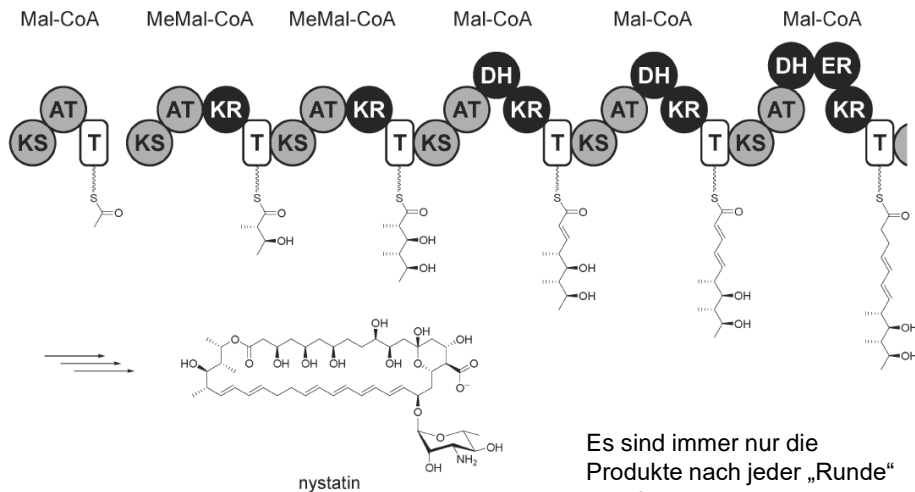
Andere Darstellung des Kondensationsprozesses (bei Bakterien)



T = Thiolation oder Carrier Protein Domäne (entspricht ACP der vorigen Folie, hält Nucleophil)
 KS = Ketosynthase (hält Elektrophil)
 AT = Acyltransferase

Fettsäurebiosynthese - 6

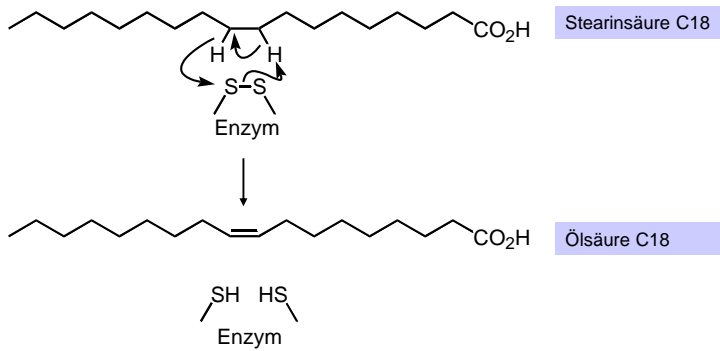
Aus der Reihenfolge der Domänen kann man im Prinzip auf die Produkte schließen:
 Bsp.: die ersten 6 Module der Nystatin-Biosynthese (Antibiotikum)



Modifikationen der Fettsäuren

Einführung von Doppelbindungen an nicht aktivierten Positionen

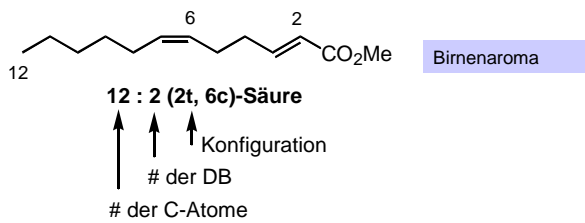
- oft *cis*-Doppelbindungen
- denkbar: Reduktion eines Disulfids
- Alternative: über Peroxid-Radikal, Alkohol und Eliminierung von H₂O



Kurzschreibweise der Fettsäuren

Angabe der Kettenlänge und Position der Doppelbindungen

- mit den DB ergibt sich eine enorme Vielfalt der Sekundärmetabolite



Wichtige Fettsäuren

Man unterscheidet gesättigte und ungesättigte FS

- ungesättigte FS haben relativ niedrige Schmelzpunkte, schlechte Packung und niedrige London'sche Dispersionskräfte bei den ungesättigten FS (Fett vs. Öl)

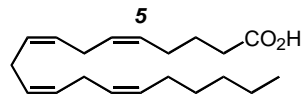
Name	# d. C-Atome	Schmp. [°C]	Struktur
Lauric	12	43.2	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_2\text{H}$
Myristin	14	53.9	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}_2\text{H}$
Palmitin	16	63.1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}_2\text{H}$
Stearin	18	68.8	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}_2\text{H}$
Palmitolein	16	-0.1	$(Z)\text{-CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}$
Öl	18	13.4	$(Z)\text{-CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}$
Linol	18	-12	$(Z,Z)\text{-CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_2(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$
Arachidon	20	-49.5	$(\text{all } Z)\text{-CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$

gesättigt

Prostaglandine

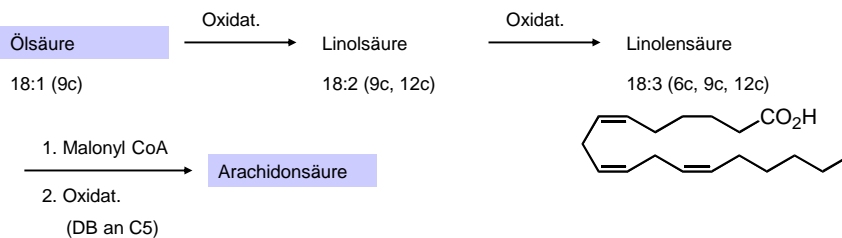
Familie von C₂₀-ungesättigten FS

- aus Arachidonsäure
- relativ kurzlebige Vbg.
- anders als Hormone zirkulieren PG's nicht im Körper
- PG's werden auf Bedarf produziert
- Viele physiologische Effekte
 - senken Blutdruck
 - beeinflussen Blutgerinnung
 - kontrollieren Entzündungen
 - treten bei Asthma auf
 - stimulieren Gebärmutterkontraktion bei der Geburt



20:4 (5c, 8c, 11c, 14c)

Arachidonsäure

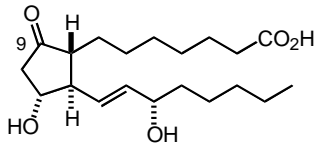


Prostaglandine

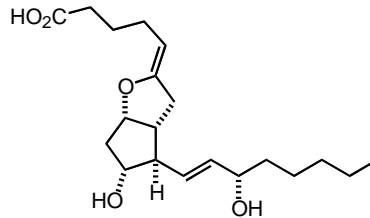
Diese Lipide werden auch als Eicosanoide bezeichnet (von griechisch "zwanzig")

- 3 Strukturtypen
 - Prostaglandine (PG): Cyclopentanring mit 2 langen Seitenketten
 - Thromboxane (TX): Pyranring mit 2 Seitenketten
 - Leukotriene (LT): acyclisch

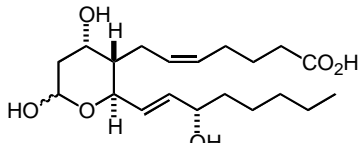
Beispiele



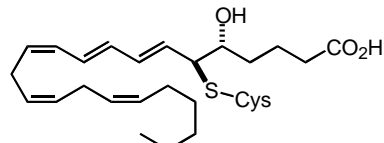
Prostaglandin E₁ (PGE₁)



Prostaglandin I₂ (PGI₂, Prostacyclin)



Thromboxan B₂ (TXB₂)



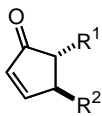
Leukotrien E₄ (LTE₄)

Prostaglandine

Zur Nomenklatur

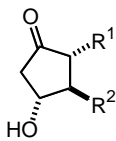
- Buchstaben A, B, E, F geben Funktionalisierung am Cyclopentan an
- 1-3: # der DB
- Zusatz α, β : Stereochemie der OH-Gruppe an C-9

Beispiele



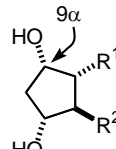
A

Enon



E

Hydroxyketon



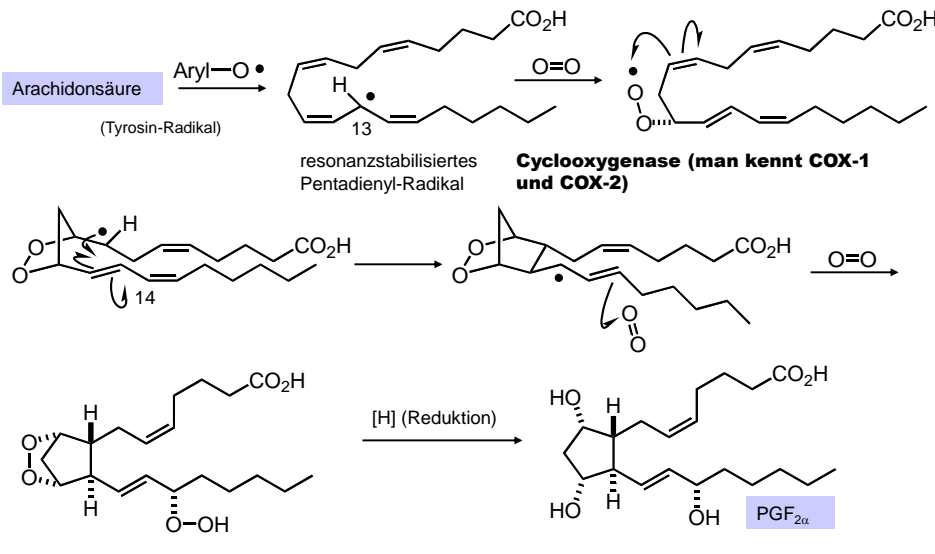
F

1,3-Diol

Prostaglandine - Biosynthese

Schlüsselreaktion = Reaktion mit O₂ zum Endoperoxid

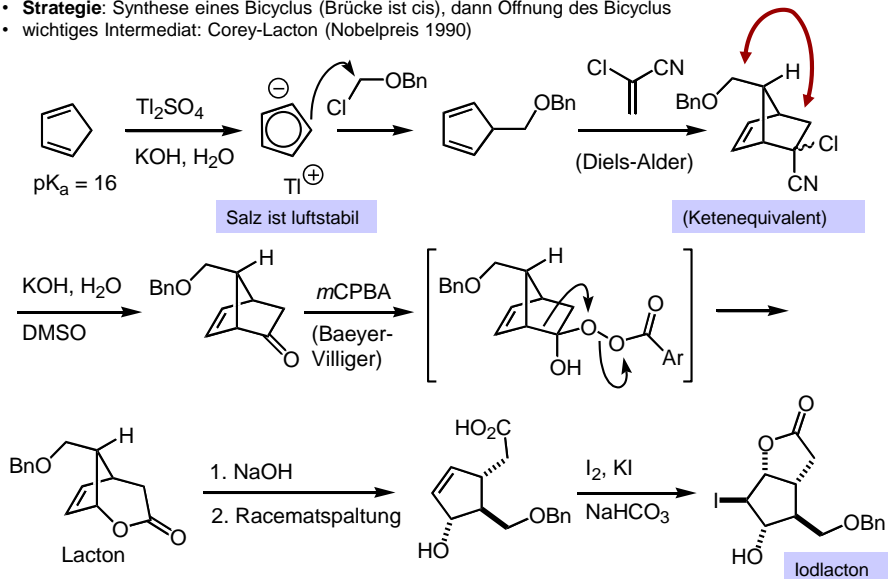
- Beteiligung resonanzstabiler Radikale



Prostaglandine - Laborsynthese

Problem: Synthese des hochfunktionalisierten Fünfringes unter Stereokontrolle *trans*-Anordnung

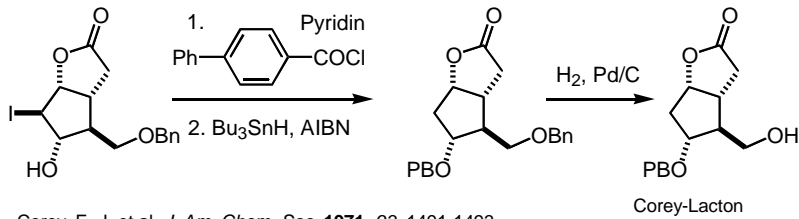
- **Strategie:** Synthese eines Bicyclus (Brücke ist cis), dann Öffnung des Bicyclus
- wichtiges Intermediat: Corey-Lacton (Nobelpreis 1990)



Prostaglandine - Laborsynthese

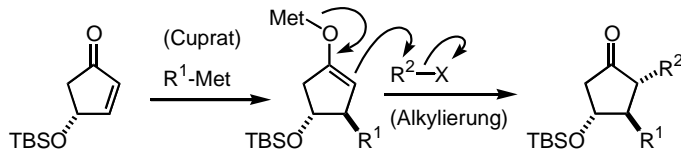
Optimierte Route

- Ziel: möglichst viele kristalline Produkte, Vermeidung von Chromatographie



Alternative (eine von vielen)

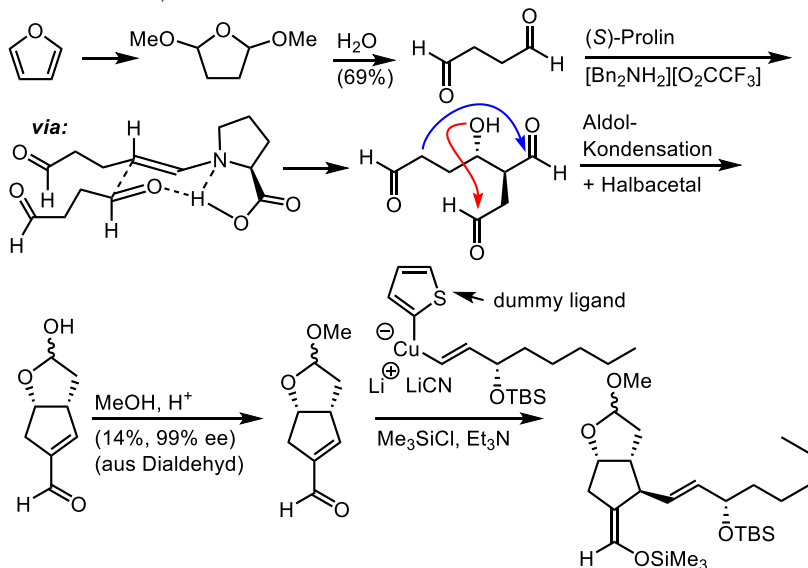
- Anbringen der Seitenketten direkt am Fünfring-Baustein
- Noyori, R. *Science* **1993**, 259, 44-45



Prostaglandine - Organokatalyse

Dimerisierung von Succinaldehyd

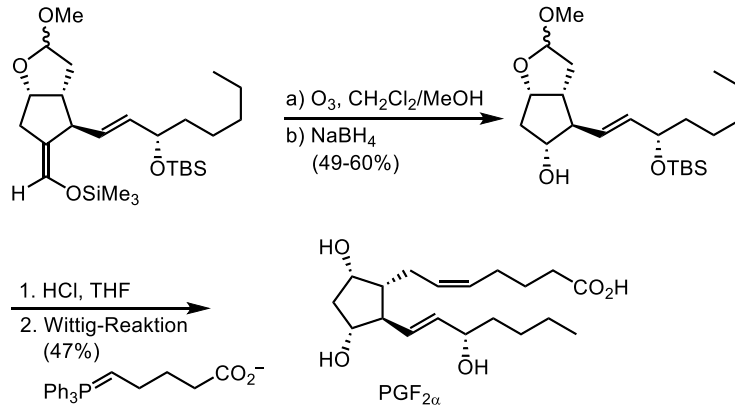
- durch Aldoladdition, vermittelt durch Aminosäure Prolin



Prostaglandine - Organokatalyse

dritter Substituent durch Cuprat-Addition an Enal, Abfangen des Enolats

- Abbau des exocyclischen Enoleters durch Ozonolyse, danach stereoselektive Reduktion des Ketons



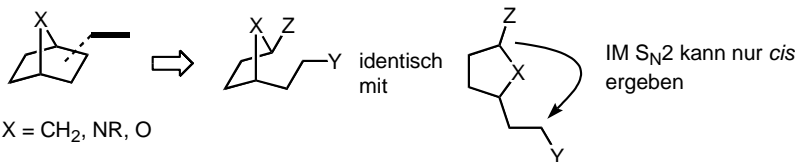
Aggarwal, V. K. et al. *Nature* **2012**, *489*, 278-281

Einschub – Bicyclen

Sind oft Intermediate bei der Synthese von Monocyclen mit definierter Stereochemie

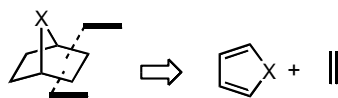
- Vorteil:** gut durch Cycloadditionen zugänglich

Faustregel: Schnitt am Brückenkopf

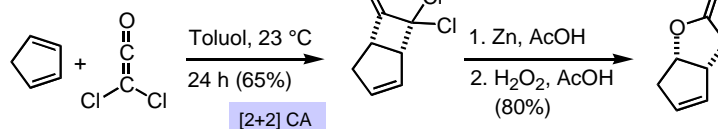


X = CH₂, NR, O

zwei Schnitte gleichzeitig:
Cycloaddition



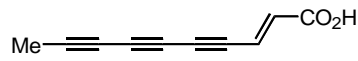
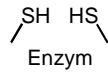
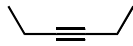
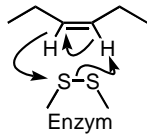
Bsp.:



Fettsäuren mit Dreifachbindungen

Bekannt sind ca. 1000

- oft instabil (thermisch, gegen Licht und O₂)
- **Vorkommen:** z.B. in Compositen (Kamille) und Umbelliferen (Doldengewächse, wie Petersilie)
- **Charakterisierung:** IR-Bande bei 2100-2250 cm⁻¹, Hydrierung (wie viel Mol H₂ werden aufgenommen)
- Ebenfalls bekannt: Verbindungen mit Allen-Einheit

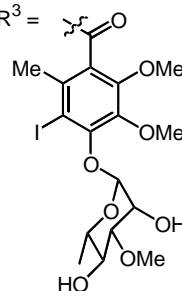
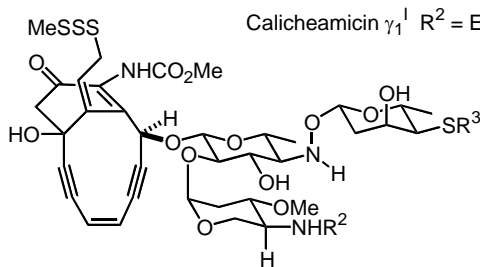
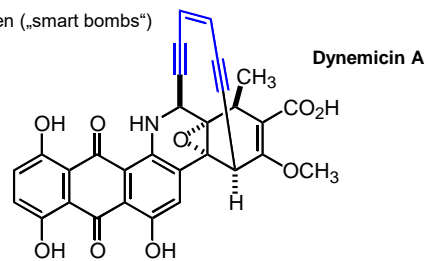
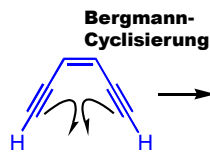


Dehydromatriciasäure (geruchlose Kamille), **C10-Körper**
Entsteht durch Abbau aus C18

Endiin-Antibiotika

Aus polyungesättigten Fettsäuren

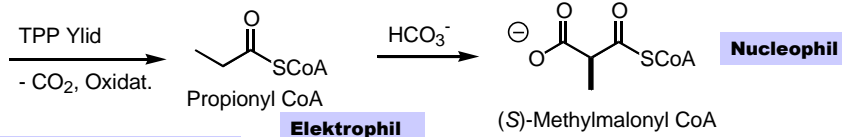
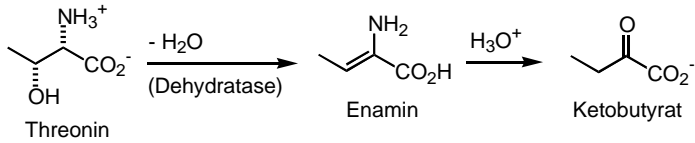
- Nach Aktivierung bildet sich ein aromatisches Diradikal, welches Doppelstrangbrüche auslöst
- Potentiell als Antitumorwirkstoffe interessant
- Substanzen sind quasi mit Sicherungsstift versehen („smart bombs“)



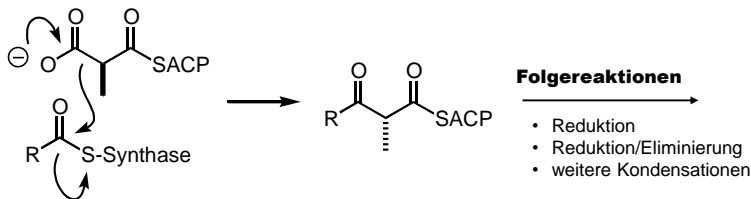
1.2 Verzweigte Fettsäuren

Am wichtigsten: Propionsäure

- aus Threonin (eine Möglichkeit)
- Umwandlung zu Methylmalonyl CoA ergibt Nucleophil für Claisen-Kondensation (**Polypropionate**)



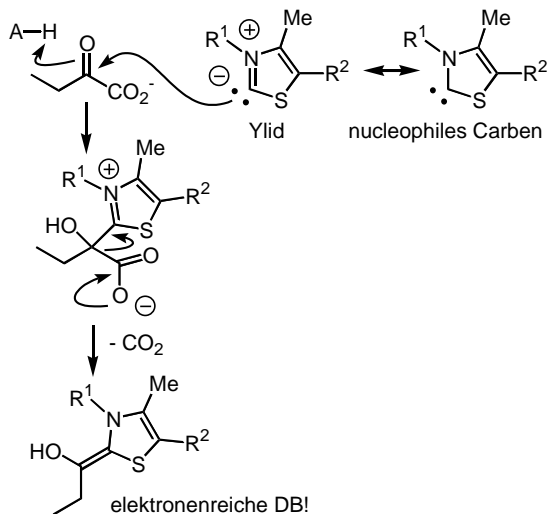
Claisen-Kondensation:



Mechanismus der oxidativen Decarboxylierung - 1

Pyruvat Dehydrogenase Komplex

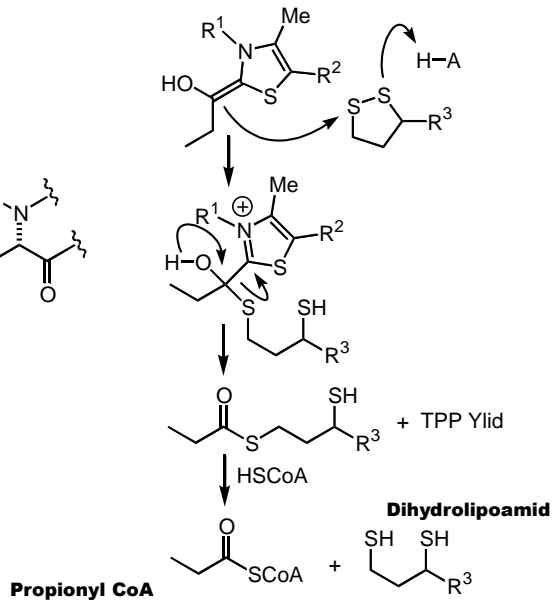
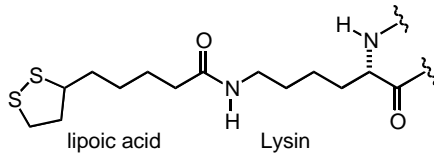
- 3 Enzyme + Kofaktoren
- wichtiger Kofaktor: Thiamin diphosphat (TPP)



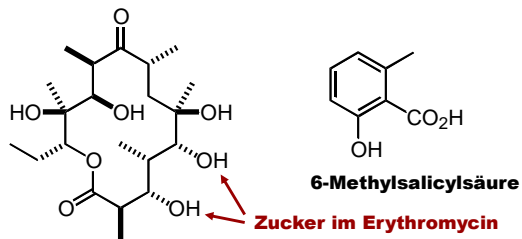
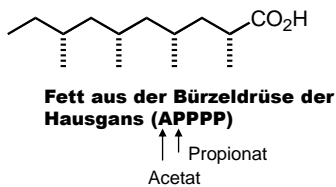
Mechanismus der oxidativen Decarboxylierung - 2

Oxidation erfolgt durch Lipoamid

- wird zu Dihydrolipoamid
- ergibt Thioester
- Umesterung mit HSCoA

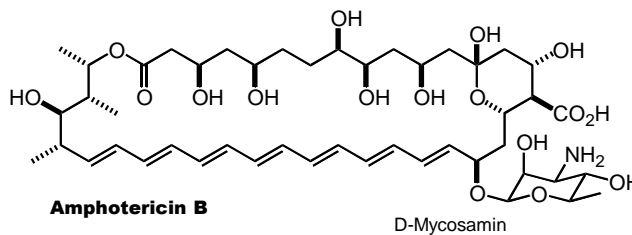


Strukturvielfalt der Polyketide



- Polyen-Antibiotikum
- fungizid (gegen Pilze auf der Haut)
- im Körper toxisch
- Verbindung destabilisiert die Membran der Pilze
- Verbindung ist gelb ($\lambda_{\text{max}} = 406 \text{ nm}$)
- Totalsynthese: Nicolaou, *JACS* **1988**, *110*, 4672 ff

- 14-gliedriges Lacton, Antibiotikum aus *Streptomyces erythreus*
- Aglycon des Erythromycins

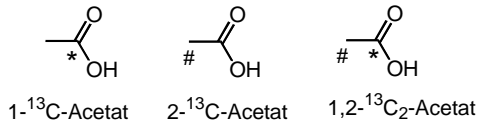


Beispiel für die Biosynthese

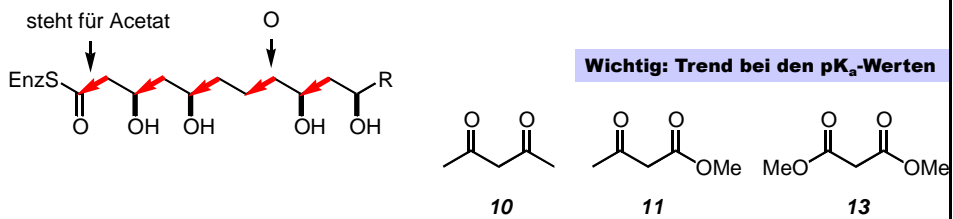
Gene und Biosynthesewege sind im Wesentlichen bekannt

- Kombination aus Fütterungsexperimenten (Zufütterung von isotope-markierten Intermediaten) und Spektroskopie (NMR, MS)
- Molekularbiologie (Genmanipulation)
- **Lit.:** Staunton, J.; Weissman, K. J. Polyketide biosynthesis: a millennium review, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380-416

Verfügbare isotope-markierte Acetate:



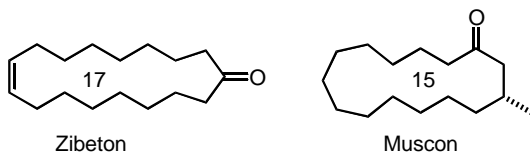
Bsp.: Ausschnitt aus dem Amphotericin B



Riechstoffe

Muscon

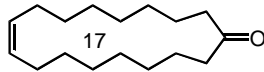
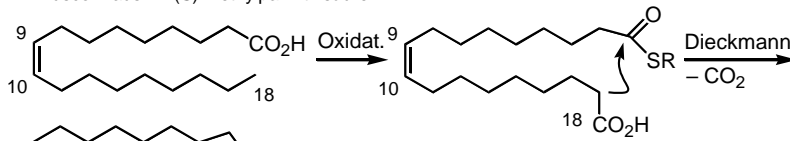
- Parfüm-Zusatz
- Urinartiger-süßlicher Gestank
- Moschus = Duftdrüsen des hirschartigen Moschustieres (während der Brunft ca. Größe von Hühnereiern)
- Markierung des Territoriums und Anlockung von Weibchen (Himalaya, Tibet)
- Isolierung: 1906 durch Heinrich Walbaum
- Struktur: 1926 Ruzicka (Muscon und Zibeton)
- **Zibeton:** aus der äthiopischen Zibetkatze; Zibet ist das gelbliche, viskose Sekret (2 Tonnen pro Jahr aus Äthiopien)



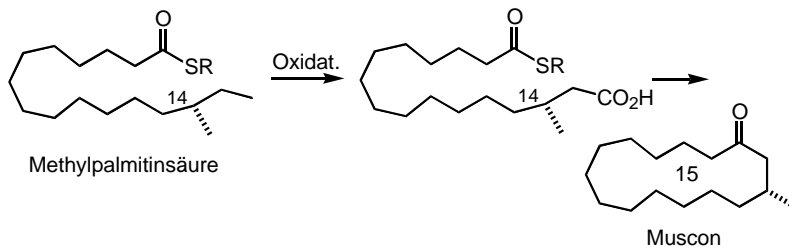
Riechstoffe – Biosynthese

Cyclisierte Fettsäuren

- Zibeton: aus Ölsäure
- Muscon: aus 14-(S)-Methylpalmitinsäure



Zibeton

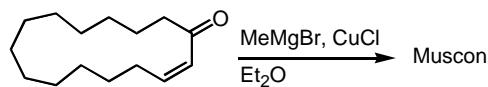
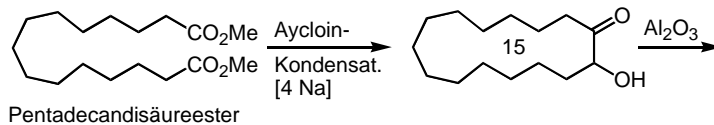


Methylpalmitinsäure

Riechstoffe – Synthesen

Problem: Makrocyclisierung

- Bsp.: Acyloin-Kondensation (Oberflächen- bzw. Templateffekt)

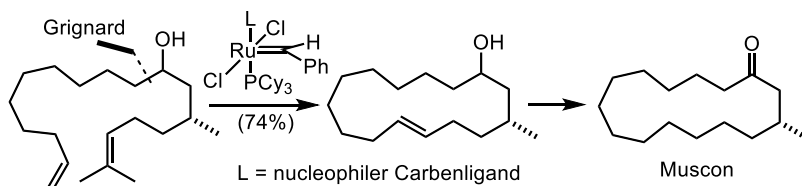


Alternativen

- Ringerweiterung (z.B. 12 zu 15)
- IM Wittig-Horner

Heutzutage

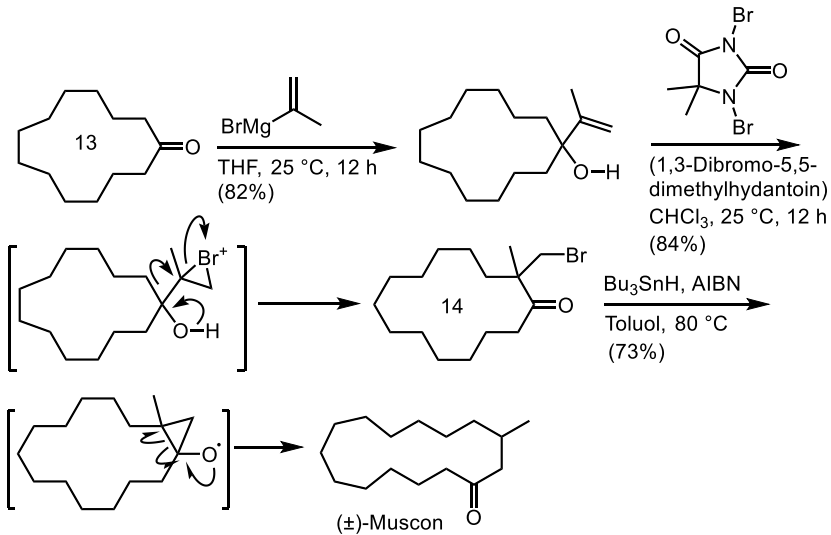
- Beste Option für Makrocyclen: Ringschluss-Metathese



Riechstoffe – Synthesen

Muscon-Synthese durch Ringerweiterung

- Y.-Y. Yeung, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1422
- zwei Ringerweiterungen hintereinander (Semi-Pinakol, radikalische Dowd-Beckwith-Umlagerung)

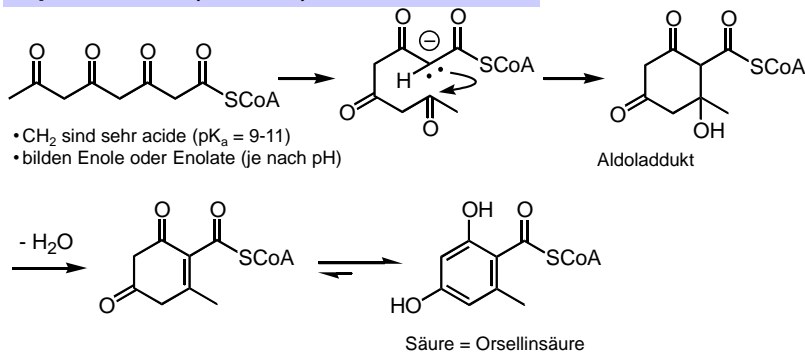


1.3 Kondensation von Polyketiden zu Aromaten

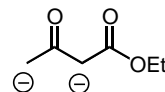
Intermediate sind β -Polyketoester

- Reduktion der Ketogruppe nach jedem Kondensationsschritt ergibt gesättigte Fettsäuren
- nur Kondensationen: β -Polyketoester (in unterschiedlicher Kettenlänge möglich)
- Vbg. sind sehr reaktiv, gehen intramolekulare Claisen- und Aldolkondensationen ein
- in vivo: Vbg. werden temporär durch Chelatisierung am Enzym stabilisiert
- Selektivitäten bei alternativen Ringschlüssen werden vom Enzym kontrolliert

Bsp.: Tetraketide (4 Acetate)



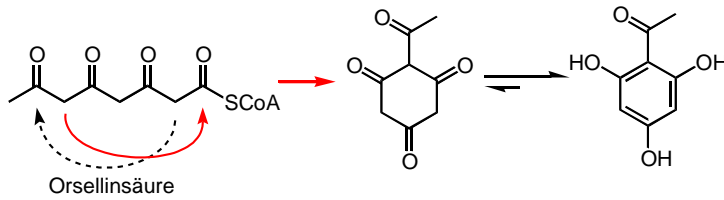
- kann im Labor im Prinzip so gemacht werden
- Verwendung des Dianions von Acetessigester



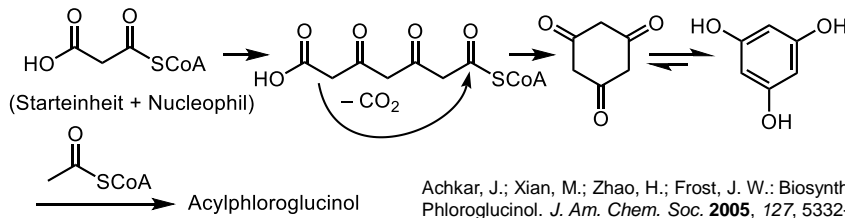
Alternative Kondensation des Tetraketids

Acylphlorglycin

- Angriff an der Carboxylgruppe
- via Anion oder Enol



heute angenommene Biosynthese

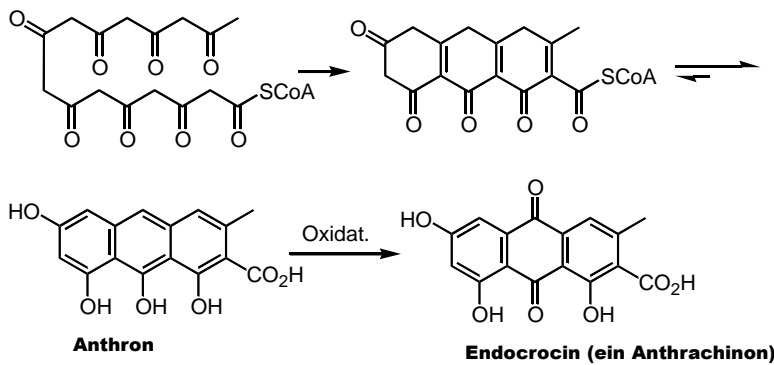


Achkar, J.; Xian, M.; Zhao, H.; Frost, J. W.: Biosynthesis of Phloroglucinol. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5332-5333 (<http://dx.doi.org/10.1021/ja042340g>).

Kondensationen höherer Ketide

Faltungsmöglichkeiten nehmen stark zu

- Hexaketide: Naphthylderivate
- Octaketide: Anthrachinone

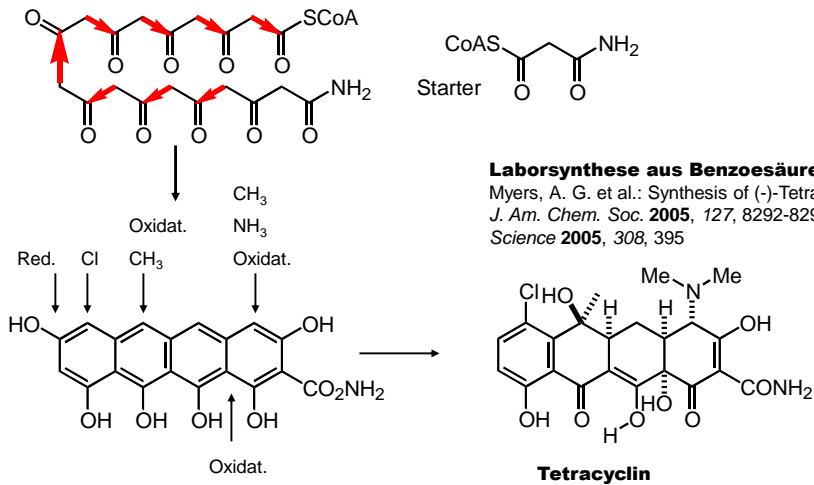


- Anthrone sind sehr instabil, wenn sie aus der Zelle herausgelöst werden
- dabei wird der mittlere Ring zum Chinon oxidiert

Tetracycline

Breitbandantibiotika

- werden klinisch eingesetzt, inhibieren die Ribosomen (keine Proteinbiosynthese)
- kommt bei Menschen nicht in die Zelle (wäre sonst giftig!)
- Amidomalonyl-CoA als Starter

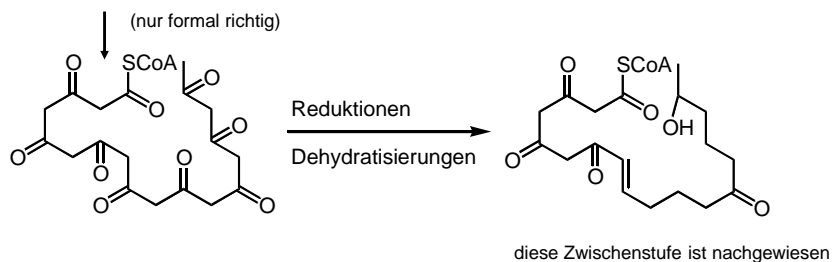


Benzolactone

Makrolide mit Benzoesäure-Untereinheit

- sehr häufig
- bekanntes Bsp.: Zearalenon [aus einem Pilz, kommt in Futtermitteln (Heu, Getreide) vor]
- kann bei Weidetieren Fertilitätsstörungen auslösen
- der Alkohol Zearalenol wird als Futterzusatz (Anabolikum) eingesetzt

AcetylCoA + 8 Malonyl CoA



IM Kondensation

Lactonisierung

Winssinger, N.; Barluenga, S.: Chemistry and biology of resorcylic acid lactones. *Chem. Commun.* **2007**, 22-36.

Zusammenfassung / Lernziele

- Naturstoffchemie = Chemie und Biologie der Sekundärmetabolite
- Funktionen von Sekundärmetaboliten
 - Pheromone
 - Verteidigung
 - Steuerung der Entwicklung
 - Kommunikation
- Polyketide
 - Polyketide aus gesättigten Fettsäuren
 - Fettsäurebiosynthese: Malonyl CoA als Nucleophil (Enolat-Equivalent) für Claisen-Kondensation
 - Ungesättigte Fettsäuren
 - Prostaglandine
 - Biosynthese
 - Laborsynthese
 - Fettsäuren mit Dreifachbindungen
 - Endiin-Antibiotika
 - Verzweigte Fettsäuren
 - Polypropionate
 - Methylmalonyl CoA als Nucleophil
- Aromaten aus Polyketiden
 - Orsellinsäure
 - Tetracycline
 - Benzolactone