

SPOOR CF, WOOD BA & ZONNEVELD F (1996) Evidence for a link between human semicircular canal size and bipedal behaviour. *J. Hum. Evol.* 30, 183-187.

STRAIT DS, GRINE FE & MONIZ MA (1997) A reappraisal of early hominid phylogeny. *J. Hum. Evol.* 32, 17-82.

WOOD BA & COLLARD M (1999) The genus *Homo*. *Science* 284, 65-71.

Nature knows best!

Clayton HEATHCOCK, Chemie-Professor an der Universität Berkeley und weltbekannter Lehrbuchautor im Bereich Organische Chemie, beschäftigt sich u. a. mit komplexen Naturstoffsynthesen, z. B. von *Daphniphyllum*-Alkaloiden. Nach einer ganzen Reihe von Veröffentlichungen in den Jahren 1992-1995, erschien von ihm ein interessanter Review-Artikel (HEATHCOCK 1996) unter dem genannten Titel.

In diesem würdigt er zunächst die herausragenden Leistungen, die in den letzten Jahrzehnten bezüglich der Synthese hochkomplexer Naturstoffe erbracht wurden (u.a. Häm- und Corrin-Verbindungen, Palytoxin oder Taxol), meist charakterisiert durch das enge Zusammenwirken mehrerer kompetenter Arbeitsgruppen über viele Jahre hinweg. Obwohl also die prinzipielle Machbarkeit gezeigt ist, sind laut Heathcock die in aller Regel enttäuschend geringen Ausbeuten und der langwierige, aus wenig effizienten Teilschritten bestehende Syntheseprozess zu beklagen, so daß pharmakologisch wirksame komplexe Naturstoffe per Totalsynthese i.d.R. kaum in ausreichender Menge zur Verfügung gestellt werden können (Beispiel: Taxol, ein Wirkstoff für die Krebstherapie).

Dem setzt HEATHCOCK eine bemerkenswerte Leitlinie entgegen: Schau, wie es die Natur macht, und lerne von ihr, denn Biosynthesen zeichnen sich durch hocheffiziente Reaktionsfolgen aus. Diese in seinem Labor praktizierte Arbeitsweise, nennt HEATHCOCK „biomimetische präparative Chemie“ (die Natur oder Lebewesen nachahmende chemische Synthese), und illustriert sie anhand seiner Laboruntersuchungen zur Synthese von *Daphniphyllum*-Alkaloiden.

Alkaloide sind eine strukturell äußerst vielfältige Klasse von basisch (= alkalisch) reagierenden pflanzlichen Naturstoffen mit endo- oder exocyclischen Aminfunktionen, deren gemeinsame Klammer die biogenetische Herleitung aus Aminosäuren ist (plus z.T. weiterer Substanzen wie etwa Terpen-Verbindungen). So ist beispielsweise Tryptophan eine Vorstufe von Indol- und Chinolin-Alkaloiden, Tyrosin von Betacyanen und Betaxanthinen, Tyrosin + Phenylalanin von Amarylliden-Alkaloiden und Colchicin, Ornithin von Tropan-Alkaloiden und Lysin von Chinolizidin-Alka-

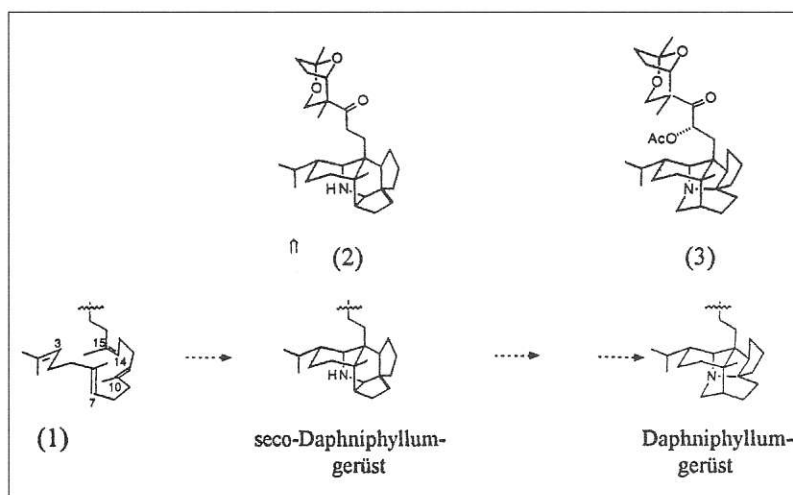
loiden (HESS 1979). *Daphniphyllum*-Alkaloide (ca. 7 Gerüsttypen, > 30 Verbindungen) leiten sich bezüglich ihres Gerüsts von Squalen (**1**) ab, welches zum pentacyclischen (5 Ringe) Kern von *seco*-*Daphniphyllin* (**2**) und weiter von *Daphniphyllin* (**3**) und anderen Gerüsttypen cyclisiert.

Um die einzelnen Schritte der Umwandlung von Squalen zu einer pentacyclischen Verbindung unter N-Einbau experimentell nachvollziehen zu können, wurde eine Synthesestrategie ausgearbeitet, die unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden Daten am geeignetsten erschien (Details siehe Kasten).

Diese wurde zunächst bezüglich ihres letzten Abschnittes mit einem präparativ „naheliegenden“ Reagenz-Set aus einem komplexen Amid, einem Ester, einem Isoprenoyl-iodid und Ammoniak geprüft – mit befriedigendem Resultat (ca. 64% Ausbeute). Doch der Einstieg schon eine Stufe früher war ermutigend.

In einem Wiederholungsexperiment des ersten Ansatzes, bei dem zufällig Methylamin statt Ammoniak zur Anwendung kam, gelang der Einstieg nicht nur mit guten 75% Ausbeute, sondern es entstand auch – anders als zuvor – ein Reaktionsprodukt mit gesättigtem terminalem Isopropylrest, wie beim Naturprodukt (s. Abb. 1, (2)). Und: bei früherem Einstieg in die Reaktionssequenz auf der Dialdehyd-Stufe wurde mit gut 65% Ausbeute wieder das Dihydro-*proto*-*Daphniphyllin* erhalten, mit absolut regioselektiver Sättigung einer von drei

Abb. 1: Squalen als Ausgangsverbindung für die *Daphniphyllum*-Alkaloidsynthese. Bei dieser imposanten Reaktionsfolge werden 4 neue C-C-Bindungen geknüpft [C-10 : C-14; C-6 : C-15; C-3 : C-15-methyl; C-7 : C-10-methyl], verbunden mit N-Einbau zwischen C-15-methyl und C-10-methyl, bzw. zwischen C-10 und dessen Methylrest, welcher auch an C-7 geknüpft ist, und C-15-methyl.



Mit erstaunlichen Reaktionsschritten zum Naturprodukt

Squalen $[R-C(CH_3)=CH_2-CH_2-CH=C(CH_3)-R]$ wird zunächst oxidativ in den 10,15-Dialdehyd $[R-C(CHO)=CH_2-CH_2-CH=C(CHO)-R]$ überführt. Reaktion mit einem Amin führt zum 10-Formyl-15-imino-Derivat $[R-C(CHO)=CH_2-CH_2-CH=C(CH=N-CH_2R')-R]$, aus dem via prototroper Umlagerung das Azadien $[R-C(CHO)=CH_2-CH_2-CH_2-C(=C-N=CH-R')-R]$ entsteht; nucleophile Addition einer weiteren Aminoverbindung führt weiter zu einem Enamin $[R-C(CHO)=CH_2-CH_2-CH_2-C(=C-NH-CHNR''R')-R]$, welches durch nucleophilen Angriff an der 10-Formylgruppe zu Dihydropyran (**4**) cyclisieren kann, aus dem via säurekatalysierter Addition/Elimination ein Dihydropyridin-Derivat (**5**) entstehen kann. Durch eine electrocyclische Diels-Alder-Reaktion würde sich schließlich proto-Daphniphyllin (**6**) bilden, das sich von natürlichem seco-Daphniphyllin u. a. durch den ungesättigten Isopropenylrest unterscheidet (vgl. die Markierung bei Verbindung (**6**) in Abb. 2 und Verbindung (2) in Abb. 1).

Um zunächst den letzten Abschnitt dieses Synthesewegs per Modellreaktion zu überprüfen, wurde via konvergierender Syn-

these aus 3 Bausteinen (1-(N-Pyrrolidinyl)-6-oxa-8-phenyl-octansäureamid; Methyl-isopentenylcarboxylat (Ester); Geranyl-iodid) zunächst das Dialdehyd-Modell und daraus, in mehreren Schritten, unter Anknüpfung von NH_3 / NH_4OAc an den aus der Estergruppe entstandenen Formylrest und nachfolgendem Ringschluß das erwartete ungesättigte proto-Daphniphyllin-Derivat hergestellt – und zwar in guter Ausbeute (64%).

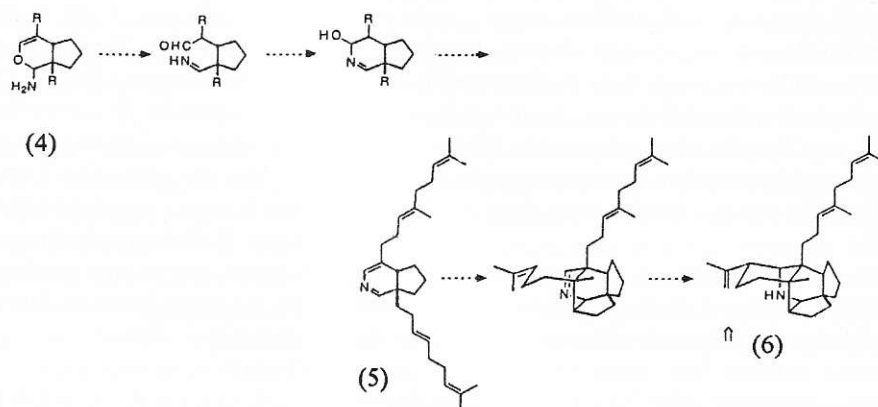


Abb.2: Letzter Abschnitt der Modellreaktionssequenz zur Untersuchung der Daphniphyllum-Alkaloidsynthese aus Squalen.

$C=C$ -Doppelbindungen (vgl. Abb. 2, (6)) – nämlich die terminale Isopropenylgruppe –, und somit korrekter Konformation des Gerüsts.

Dieser Befund konnte auf die Tatsache zurückgeführt werden, daß Methylamin (primäres Amin, analog Aminosäuren!) eine Änderung des Reaktionsmechanismus (Hydridverschiebung statt Protonentransfer) bewirkt.

In der Biosynthese wird kein Methylamin eingesetzt, sondern wohl Pyridoxamin, der Carrier bei den Transformationen zwischen α -Ketosäuren und α -Aminosäuren, oder der allgemeinen Regel folgend eine Aminosäure (beides ebenfalls primäre Alkylamine), so daß die Arbeiten aus dem Labor von Clayton HEATHCOCK als Fortschritt in der Erforschung des natürlichen Synthesewegs betrachtet werden dürfen.

Stellt sich zum Schluß die Frage: warum ist die Natur der geniale Prozeßchemiker, der Lehrer in Sachen effiziente, selektive Reaktionsfolgen, und das über sämtliche Naturstoffklassen hinweg – in besonderem Maße beeindruckend gerade auch im Falle der Isoprenoidsynthese (z.B. Squalen; HESS 1979)? HEATHCOCK folgt der allgemein verbreiteten Ansicht, daß sich in der Natur durch Zufall, lange Zeiträume und Auswahl der besten Reaktionen diese hohe Leistungsfähigkeit allmählich etablie-

ren konnte; zunächst rein chemisch, später, vom Selektionsdruck gefördert, enzymkatalytisch. Die eingangs erwähnte Tatsache, daß komplexe Total-synthesen unter Einsatz modernster Mittel und Methoden, bestens ausgebildeter Arbeitskreise (know-how) und über Jahrzehnte sich erstreckender Kooperationen die dennoch eklatante Ineffizienz nur schwer überwinden können, berechtigt zu Überlegungen, ob nicht das Gegenteil von Zufall, nämlich ein genialer Chemo-Designer (= gesteuerte Synthese) das Geheimnis hinter der Faszination Biochemie sein könnte: Nature works best, because the Creator knows best.

Kurt Weindel

Literatur

- HEATHCOCK CH (1996) Nature knows best: An amazing reaction cascade is uncovered by design and discovery. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 14323-14357. (Die in diesem Artikel enthaltenen Abbildungen wurden aus dieser Publikation entnommen. HEATHCOCK's vorausgehende Veröffentlichungen erschienen im Journal of Organic Chemistry.)
- HESS D (1979) Pflanzenphysiologie, 5. Auflage. Stuttgart, S. 131-194.