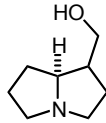
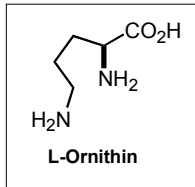
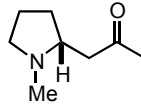


Biosynthese von Alkaloiden – Diversität in der Natur

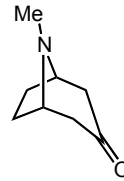
- Stickstoffhaltige Naturstoffe vorwiegend aus Pflanzen und Mikroorganismen
- Ca. 10000 Stück bekannt
- Wirken oft bereits in kleinen Dosen auf den menschlichen Organismus (Heil-, Rausch- und Genussmittel)
- **Bsp.:** Strychnin als Rattengift (wird in Toten aber nur langsam abgebaut)
- Nur wenige Aminosäuren dienen als Vorläufer von Alkaloiden
- Zusätzliche Vielfalt durch Kombination mit Terpenen oder Polyketiden
- **Bsp.:**



(-)-Trachelanthamin
(aus Pflanzenfamilie
Senecionae, aus
Goldregen, Orchideen)



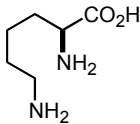
Hygrin (in Bättern des
Coca-Strauches)



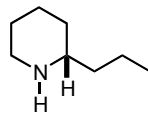
Tropinon

Alkaloide aus Lysin

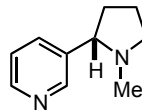
- Piperidin-, Pyridin- und Chinolizidin-Alkaloide aus L-Lysin



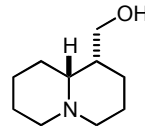
L-Lysin



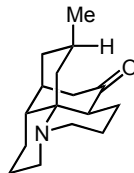
(+)-Coniin (aus dem
Schierling, Lähmung der
Muskeln)



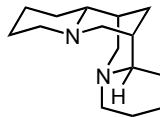
(-)-S-Nicotin (tödl.
Dosis oral: 40-60
mg)



(-)-Lupinin (aus
Fabaceen-
Gattungen)



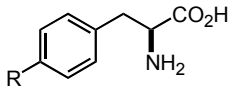
Lycopodin (aus
Bärlapp-Art, moderat
giftig)



(-)-Sparteine [in Fabaceen-Gattungen
(Lupinus), wirkt erregend auf glatte
Muskulatur]

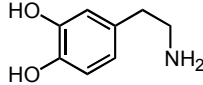
Alkaloide aus Tyrosin und Phenylalanin

- Alkaloide aus aromatischen Aminosäuren umfassen die größte Gruppe

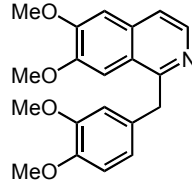


Tyrosin

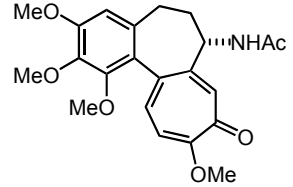
Phenylalanin



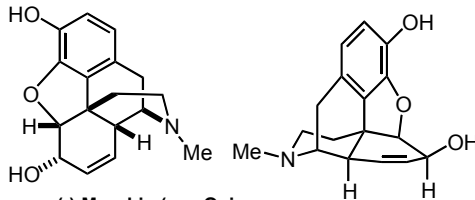
Dopamin (Neurotransmitter, Mangel: Parkinson, verengt die Gefäße)



Papaverin (wirkt relaxierend auf glatte Muskulatur,



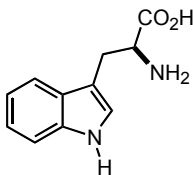
(-)-Colchicin [in der Herbstzeitlosen, hochwirksames Mitosegift (LD₅₀ = 20 mg)]



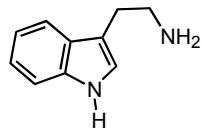
(-)-Morphin (aus Opium, starkes Schmerzmittel)

Alkaloide aus Tryptophan

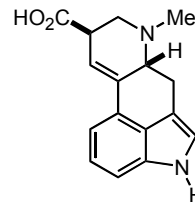
- Alkaloide aus Tryptophan, davon abgeleitete Alkaloide nennt man **Indol-Alkaloide**
- Ebenfalls beeindruckende strukturelle Vielfalt, oft in Kombination mit Terpenbausteinen



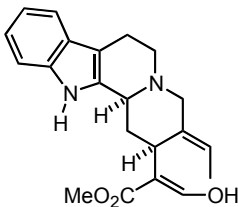
Tryptophan (+ Terpen)



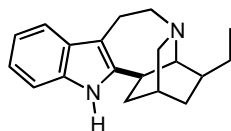
Tryptamin



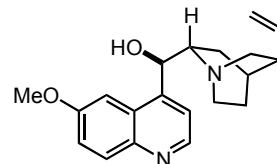
Lysergsäure [Mutterkorn-Alkaloid (Pilz)]



Geissoschizin (aus *Rauvolfia volkensii*)



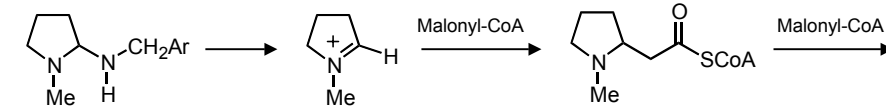
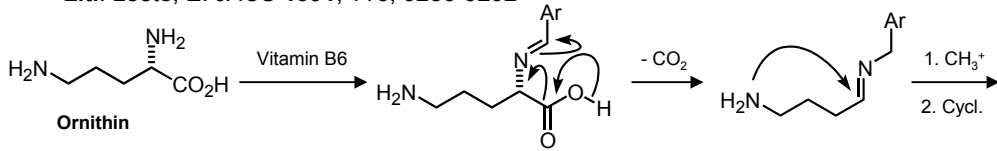
Ibogamin (aus Iboga-Pflanze, halluzinogene Wirk., fördert Kraft u. Ausdauer, Pflanze der Götter)



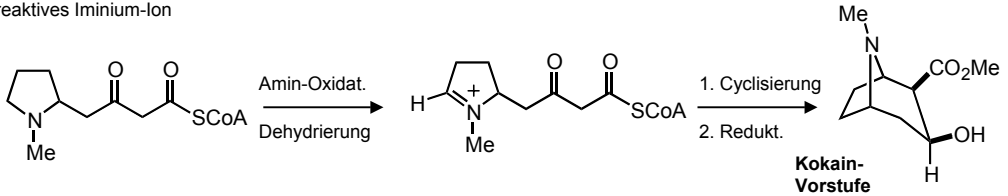
(-)-Chinin [Protoplasmagift, komplexiert DNA, Mittel gegen Malaria, sehr bitter (in Tonic Water), Dopingmittel bei Pferden]

Ornithin als Ausgangsstoff – Kokain-Biosynthese

- Unmittelbarer Vorläufer für die Pyrrolidin-Alkaloide
- **Lit.:** Leete, E. *JACS* **1991**, *113*, 9286-9292

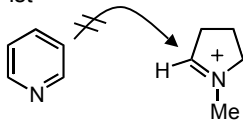


Aminal, zerfällt in reaktives Iminium-Ion

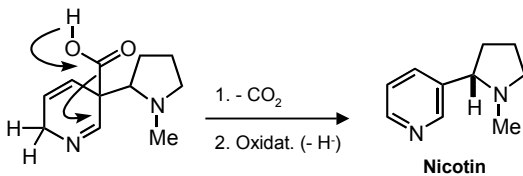
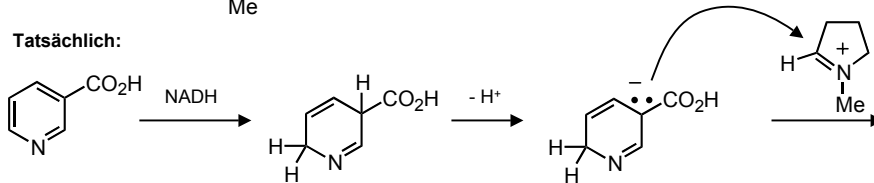


Ornithin als Ausgangsstoff – Nikotin-Biosynthese

- Wird im Körper rasch metabolisiert, kleine Dosen: beschleunigte Atmung, große Dosen: Atemlähmung
- Formaler Angriff von Pyridin am Iminium-Ion geht nicht, da Pyridin nicht nucleophil genug ist

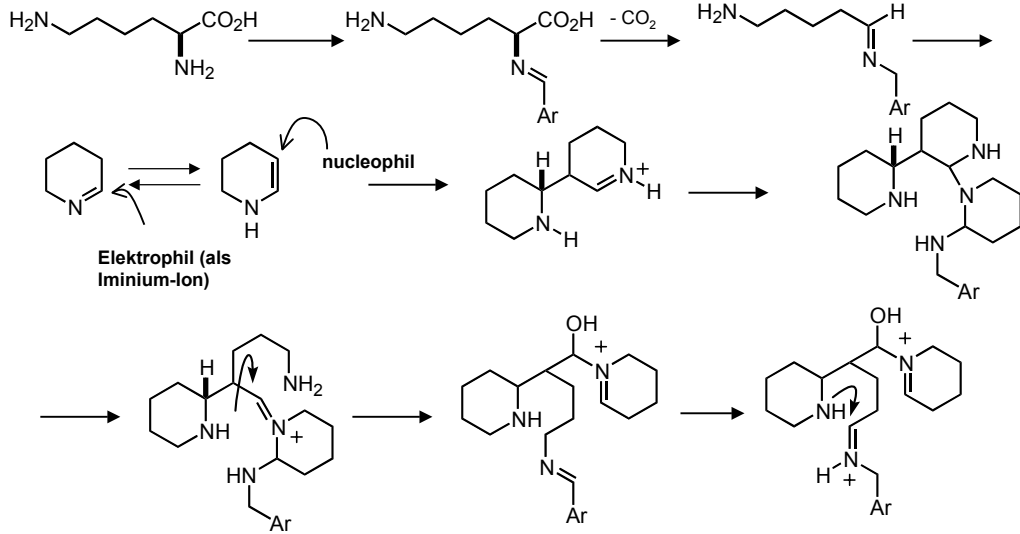


Tatsächlich:



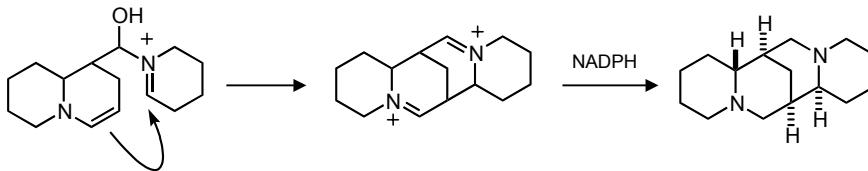
Lysin als Ausgangsstoff – Spartein-Biosynthese

- Oft: Verwendung als **chiraler Ligand** in asymmetrischen Synthesen
- **Lit.:** Hoppe, D.; Hense, T.: Enantioselective Synthesis with Lithium/(-)-Sparteine Carbanion Pairs. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376-2410; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282-2316

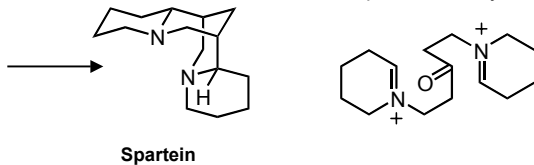


Lysin als Ausgangsstoff – Spartein-Biosynthese - 2

- Teil 2

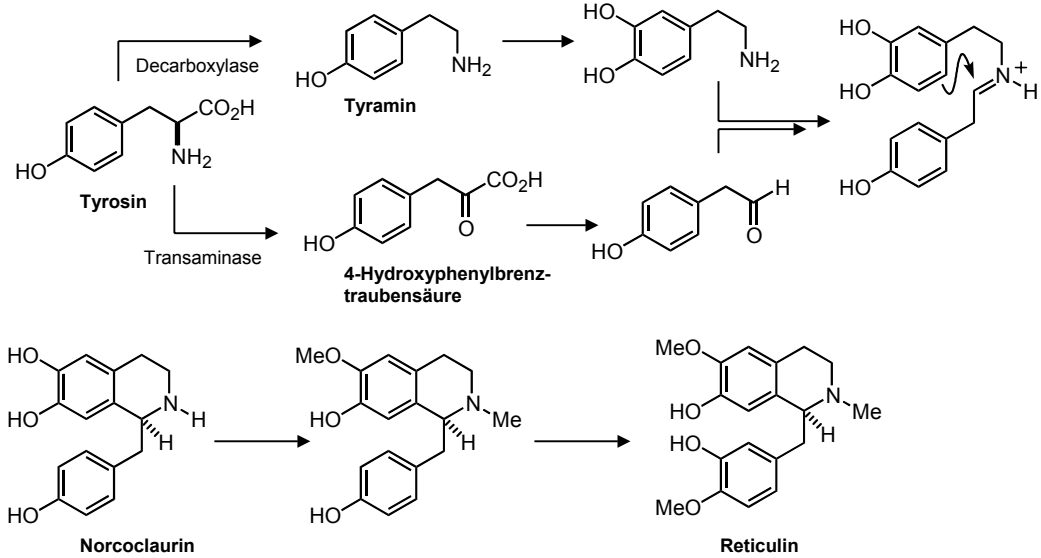


Prinzip von Laborsynthesen:



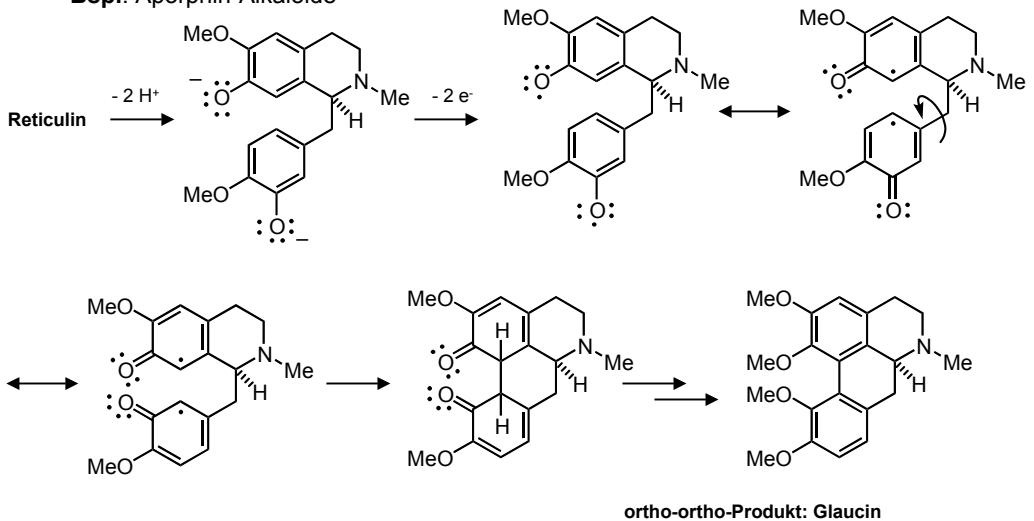
Benzylisochinolin-Alkaloide - 1

- Entstehen im Prinzip aus 2 Molekülen Tyrosin
- Zu Beginn: Pictet-Spengler Reaktion



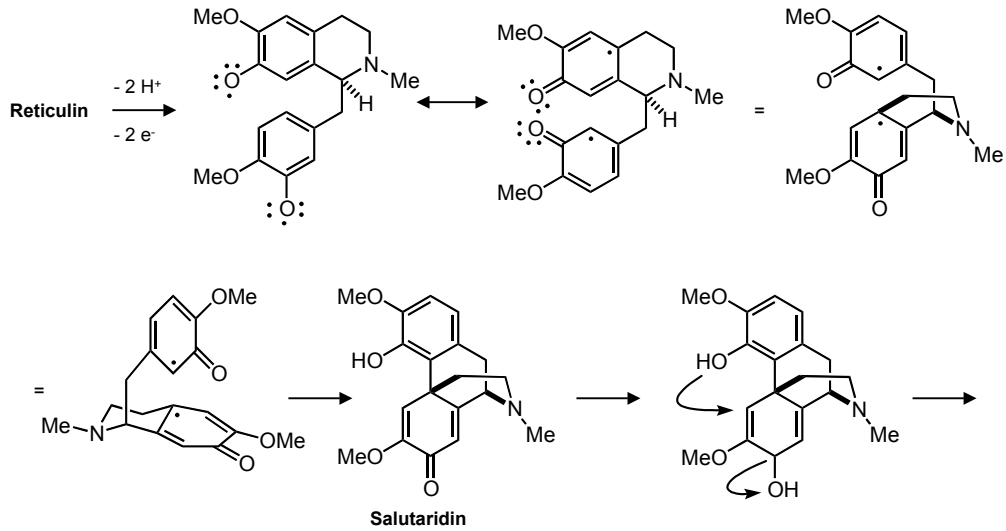
Benzylisochinolin-Alkaloide - 2

- Viele Alkaloide werden ausgehend von Reticulin gebildet (Branching durch unterschiedliche **oxidative Phenol-Kupplungen** (Cytochrom P450; im Labor: $K_3Fe(CN)_6$)
- **Bsp.:** Aporphin-Alkaloide



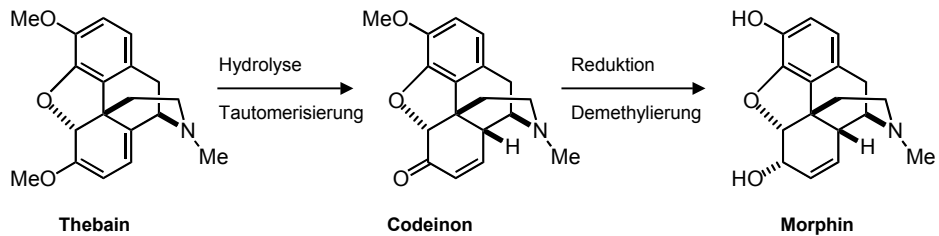
Morphin-Biosynthese - 1

- Ein ganz anderes Molekülgerüst erhält man durch **para-ortho-Kupplung**
- **Morphin-Alkaloide**



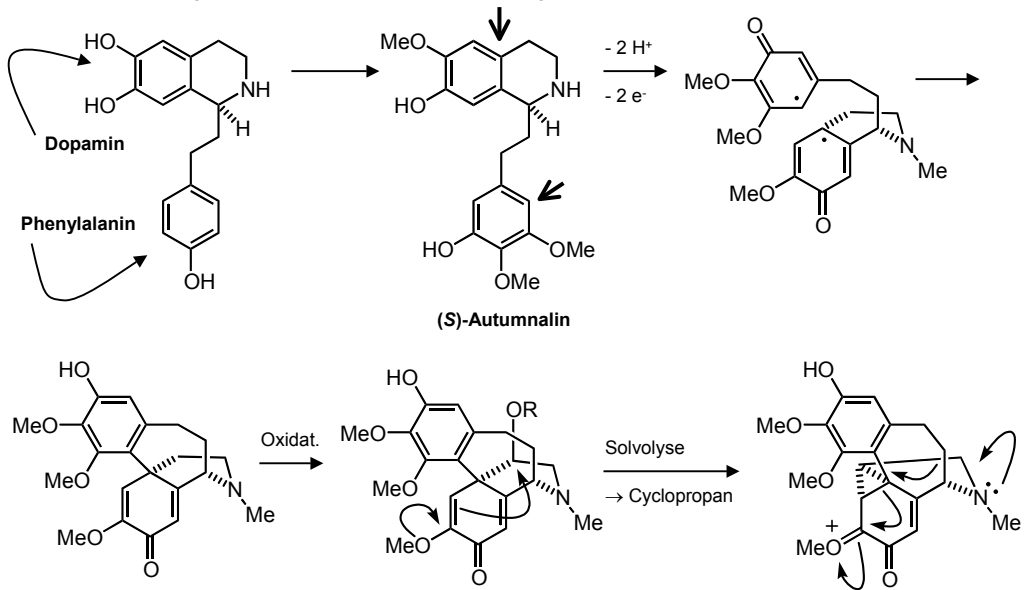
Morphin-Biosynthese - 2

- Abschluss der Synthese



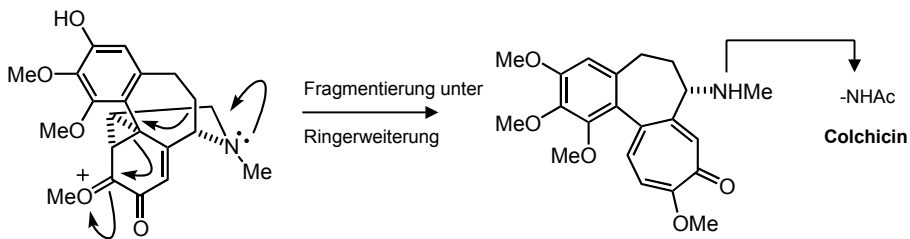
Colchicin-Biosynthese - 1

- Pictet-Spengler, dann oxidative *p,p*-Kupplung



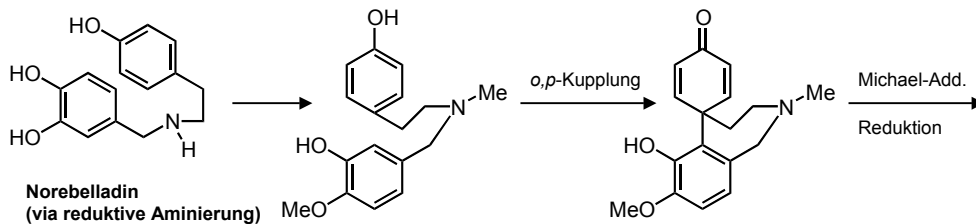
Colchicin-Biosynthese - 2

- Pictet-Spengler, dann oxidative *p,p*-Kupplung

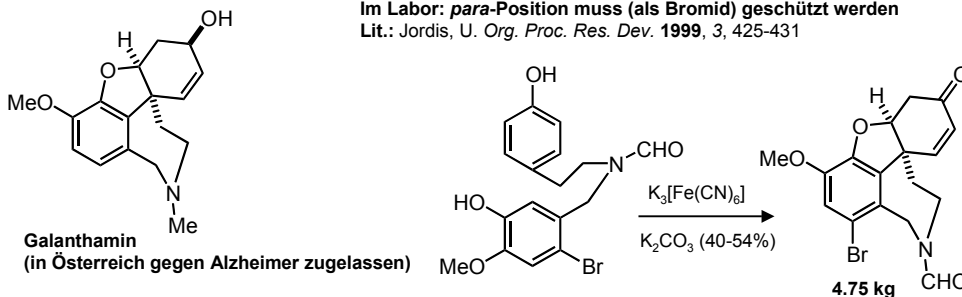


Amaryllidacea-Alkaloide - 1

- Aus Pflanzen der Familie der Amaryllidaceae
- Sehr viele Gerüste, aus einem gemeinsamen Vorläufer

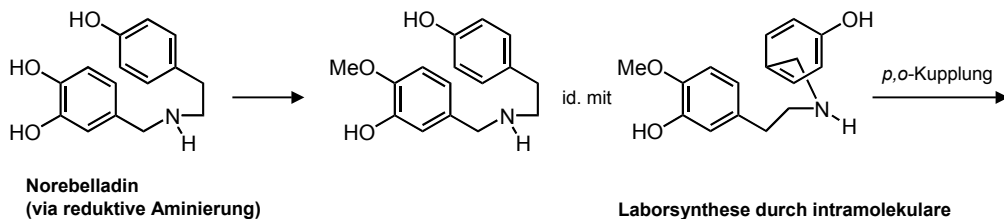


Im Labor: *para*-Position muss (als Bromid) geschützt werden
Lit.: Jordis, U. *Org. Proc. Res. Dev.* **1999**, 3, 425-431

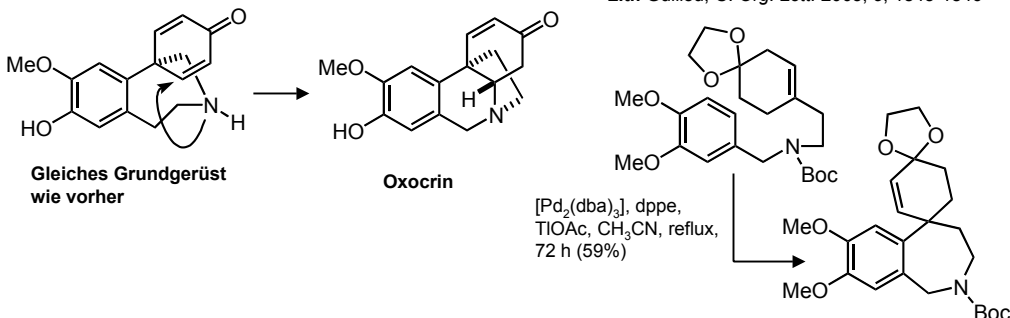


Amaryllidacea-Alkaloide - 2

- Weitere Kupplungsvarianten

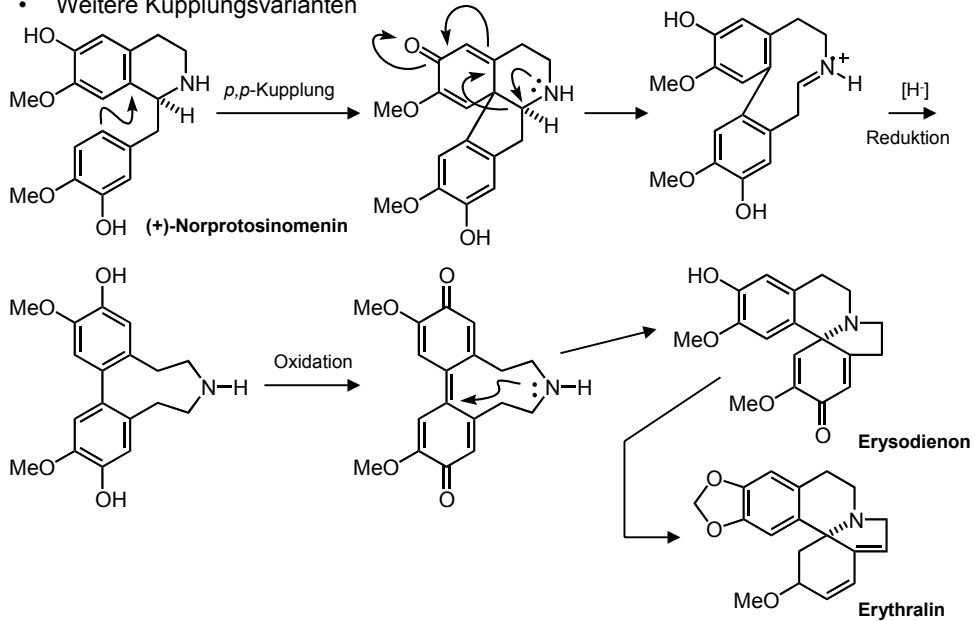


Laborsynthese durch intramolekulare Heck-Reaktion
Lit.: Guillou, C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1845-1846



Biosynthese der *Erythrina*-Alkaloide

- Weitere Kupplungsvarianten



Zusammenfassung – Alkaloid-Biosynthese

- Verwendung weniger, **bifunktionaler Grundbausteine**
- Entweder **Pictet-Spengler Reaktion** (via Iminium-Salz) gefolgt von
- **Oxidativer Kupplung** (2 Komponenten, verschiedene Regioisomere an jedem Aromat möglich)
- Oder **reduktive Aminierung**, gefolgt von einer **oxidativen Kupplung**
- **Tryptophan** (Indol) und **Tyrosin** (Phenol) als wichtige Edukte (Aminosäureteil + Aromat)
- Nutzung von **Umlagerungen** (Wagner-Meerwein)
- Häufig **Kombination mit Terpenbausteinen**