

# Isocyclische Aromatische Verbindungen

## 1. Allgemeines: Vorkommen, Biosynthese

Aromatisierung durch Dehydratisierung und Dehydrierung.

*Mikro-Organismen:* Fettsäuresynthese -> Haupts. **Polyketidweg**. Oft 1,3-Di-O-Verbindungen

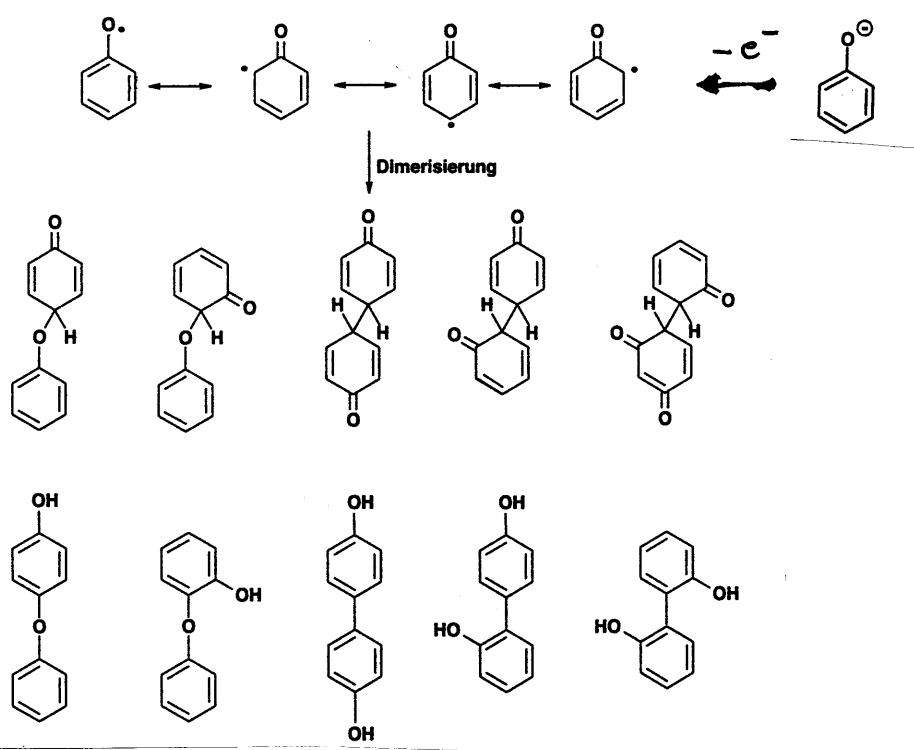
*Pflanzen:* Kohlenhydrat-Stoffwechsel -> Haupts. **Shikimisäureweg**. Ca. 20 % des fixierten Kohlenstoffs

*Tiere:* Vorkommen ja, Synthese kaum. Ausnahme: Estrogene. Abhängig von Aufnahme essentieller Aromaten (arom. Aminosäuren, Vitamine).

Manchmal auch isoprenoide Stoffe als Ausgangsprodukte: Thymol, Estrogene, gew. Carotenoide.

### Weiterreaktion von Phenolen:

(siehe auch S. 9, radikalische Kupplungen bei Benzyl-tetrahydroisochinolin-derivaten):



Die höchste Spindichte am Sauerstoff selbst und am *para*-C (ESR). Kupplung *inter*- und bei größeren Verbindungen auch *intra*- molekular (s. Alkaloide).

## 2. Polyketidweg:

In Mikroorganismen und höheren Pflanzen. Als Intermediate bei der Fettsäuresynthese entstehen  $\beta$ -Ketosäurederivate, welche nicht wie bei der Fettsäure-Synthese reduziert werden, sondern die  $\beta$ -Keto-gruppe bleibt im Polyketidweg erhalten. Ausgangsprodukt: Haupts. Acetyl-CoA, aber auch Propionyl- (Anthracycline), Malonyl- (Cycloheximid), Caproyl- (Cannabinoide) oder Cinnamoyl-CoA- (Flavonoide) -Wege sind bekannt.

Zwei prinzipielle Wege:

- Mehrere Reaktionen am aktiven Zentrum (Multienzymkomplexe): -> Aromaten
- Nur eine Reaktion am aktiven Zentrum: -> Lactone (Makrolide, siehe dort).

Der Multienzym-komplex einer Polyketid-Synthase enthält Transferasen (Kettenverlängerung),  $\beta$ -Ketoacyl-Synthase (Kondensation), Keto-Reduktase und -Dehydratase (keine Enoyl-Reduktase!), dann noch Cyclasen und Aromatasen. Beispiel 6-Methylsalicylsäure-Synthase-Cyclus:

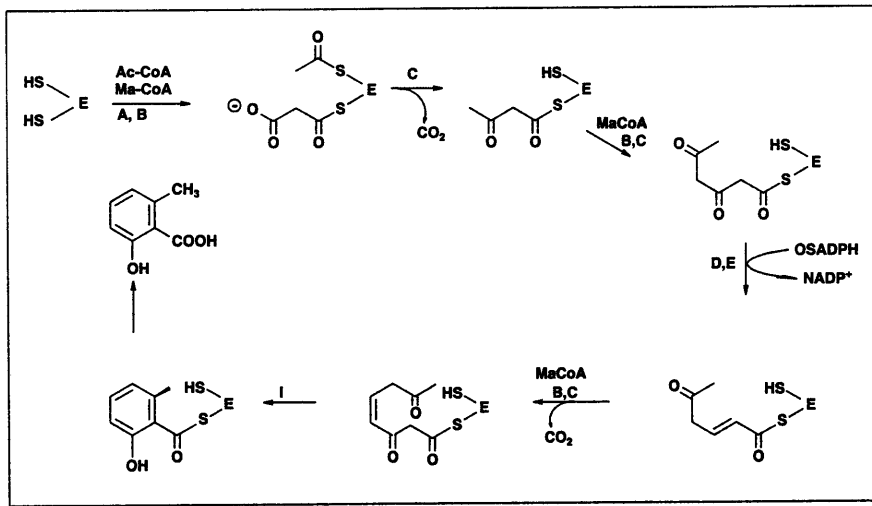
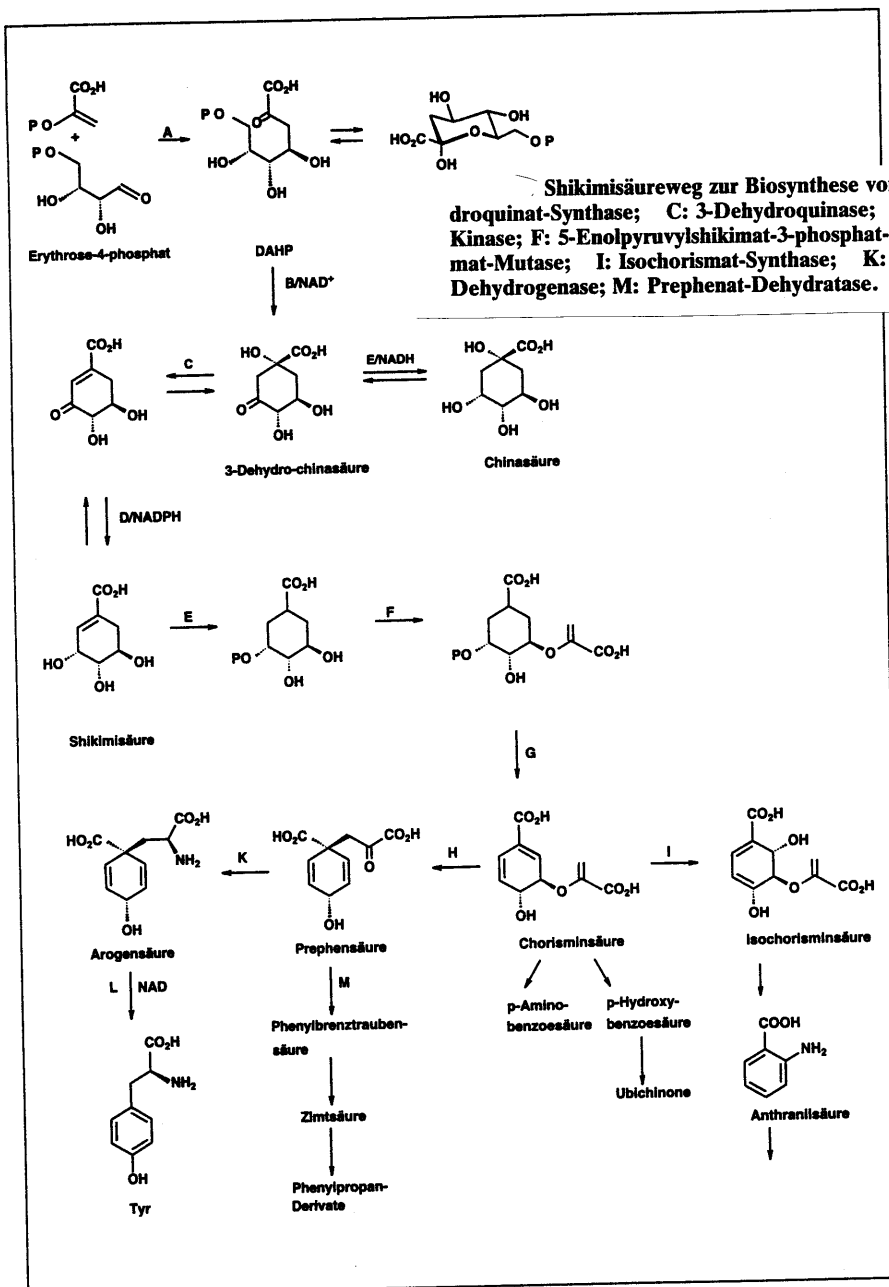
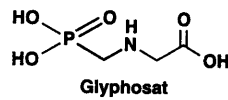


Abb. 9-5 Angenommene Reaktionsschritte des 6-Methylsalicylsäure-Synthese-Cyclus. A, B: Acetyl-, Malonyl-Transferasen; C: Kondensierendes Enzym:  $\beta$ -Ketoacyl-Synthase; D:  $\beta$ -Ketoacyl-Reduktase; E: 3-Hydroxyacyl-Dehydratase; I: Cyclase, Aromatase; K: Thioesterase.

### 3. Shikimisäureweg:

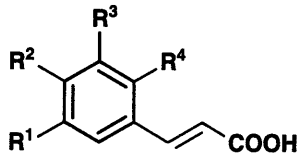


Das Herbizid *Glyphosat* hemmt die Enolpyruvylshikimat-3-phosphat-Synthase, dadurch Anreicherung von Shikimisäure.



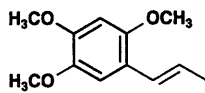
#### 4. Phenylpropan-Derivate: (Decarboxylierung von Prephenensäure)

##### 4.1. Einfache:

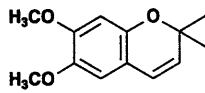


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	
H	H	H	H	Zimtsäure
H	H	H	OH	o-Cumarsäure
H	OH	H	H'	p-Cumarsäure
OH	OH	H	H	Kaffeensäure
OCH <sub>3</sub>	OH	H	H	Ferulasäure
OH	OCH <sub>3</sub>	H	H	Isoferulasäure
OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Sinapinsäure

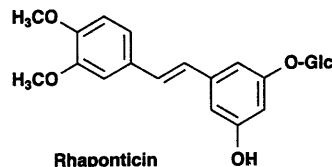
Zimtsäure -> Stilbene (wie etwa das aus *Rhabarber*-Arten isolierte Rhaponticin, welches estrogen wirksam ist). Kaffee- und Ferulasäure hemmen Samenkeimung (in der Frucht).  $\beta$ -Asaron (isoliert aus *Kalmusöl*) wirkt als Chemosterilans für Insekten. Precocen (aus *Ageratum*-Arten) hemmt die Biosynthese der Juvenilhormone von Insekten -> Leitsubstanz für neue Wirkstoffentwicklung. Vgl auch Dimilin (Kastanienminiermotte). Kavain (aus Rauschpfeffer) wirkt angstlösend.



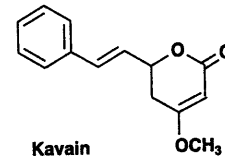
$\beta$ -Asaron



Precocen

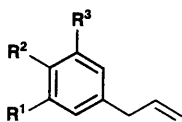


Rhaponticin

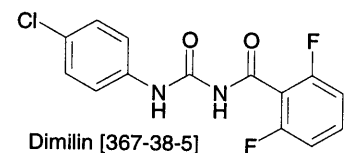


Kavain

##### Phenylallyl-derivate:



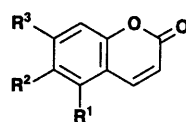
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Vorkommen	
H	OH	H	Chavicol	Schwarzer Pfeffer
H	OCH <sub>3</sub>	H	Estragol	Lamiaceen
OCH <sub>3</sub>	OH	H	Eugenol	Lamiaceen (z.B. Nelkenöl)
O-CH <sub>2</sub> -O	H	H	Safrol	Sassafrasöl
O-CH <sub>2</sub> -O	OCH <sub>3</sub>	H	Myristicin	Muskatnuß



Dimilin [367-38-5]

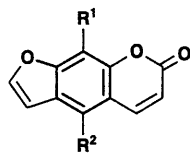
Sind neben *Terpenen* (siehe dort) wichtigste Bestandteile der *Ätherischen Öle*. Safrol wird erst nach Biotransformation (Ratte) cancerogen.

##### 4.2. Coumarine: (aus Zimtsäure-derivaten; typischer Geruch von Heu)

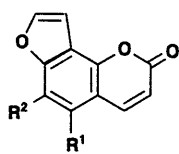


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
H	H	H	Coumarin
H	OH	H	Umbelliferon
H	OH	OH	Aesculetin
H	OCH <sub>3</sub>	OH	Scopoletin
OH	OH	H	Daphnetin

Photodynamisch aktiv sind einige *Furocoumarine* wie Psoralen und Bergapten, welche über Dimethylsuberosin und Marmesin biosynthetisch entstehen:

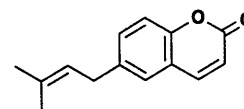


Furo[2',3':7,6]-  
cumarine

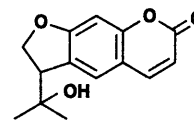


Furo[2',3':7,8]-  
cumarine

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
Psoralen	H	H	Isopsoralen	H	H
Xanthotoxin (Methoxsalen)	OCH <sub>3</sub>	H	Isobergapten	OCH <sub>3</sub>	H
Xanthotoxol	OH	H	Sphondin	H	OCH <sub>3</sub>
Bergapten	H	OCH <sub>3</sub>	Pimpinellin	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
Bergaptol	H	OH			



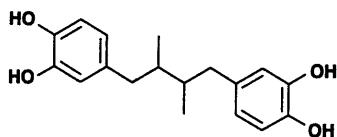
Dimethylsuberosin



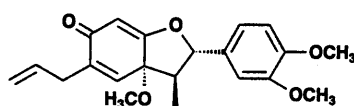
Marmesin

#### 4.3. Lignane: (oxidative Kupplung von 2 Phenylpropan-einheiten)

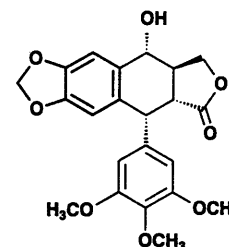
Beispiele: Nordihydroguajarsäure (aus *Gujakharz*, Antioxidans), die **Cyclolignane** Podophyllotoxin (aus *Podophyllin-Harz*, zytostatisch) und Kadsurenon (aus einer chin. Pfefferart: *Haifenteng*; PAF-Antagonist).



Nordihydroguajarsäure



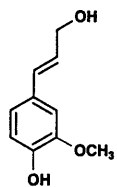
Kadsurenon



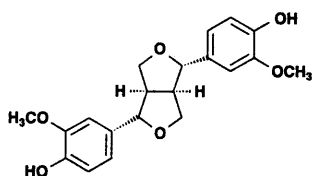
Podophyllotoxin

#### 4.4. Lignin: (20-30% des Trockengewichts verholzter Pflanzen)

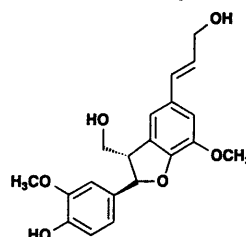
Polymer mit Grundstruktur Coniferylalkohol. Folgeprodukte Vanillin und Syringaldehyd. Wenn enzymatische Umwandlung des Coniferylalkohols vor Produktion des Polymers unterbrochen wird, entstehen Lignole wie etwa Pinoresinol oder Phenylcumaran.



Coniferylalkohol



(+)-Pinoresinol



Phenylcumaran

Wiederholung Holzaufschlußverfahren (Sulfit-, Sulfat-Verfahren. Ligninsulfonsäuren, **Tallöl**-> Sterole; Sulfat-Lignin ---->Vanillin). **Cutin** und **Suberin** (Kork) als verwandte Schutz-Polymere mit eingebauten Fettsäuren.

#### 5. Flavanoide:

Grundkörper Flavan (2-Phenylchroman). Gehören zu den verbreitetsten Pflanzeninhaltsstoffen, aber nicht von Bakterien oder Pilzen gebildet. Ring A auf Polyketidweg, Ringe B und C stammen aus Phenylpropanderivat. Biosynthese verläuft über **Chalcone** (Ring B noch geöffnet):

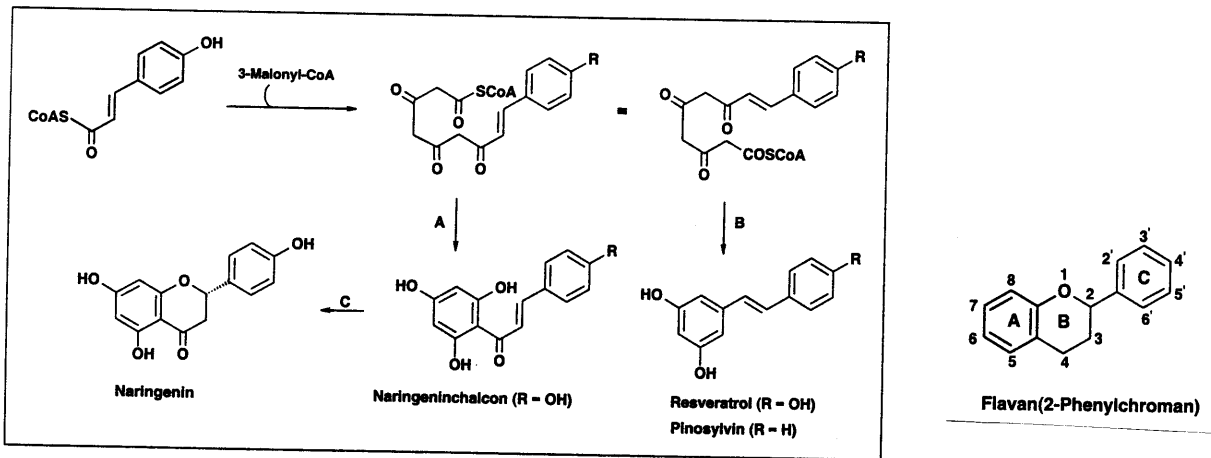


Abb. 9-13 Bildung von Stilbenen (Resveratrol) und Chalconen (Naringenin-Chalcon) aus Zimtsäure und Malonyl-CoA. A: Resveratrol-Synthase; B: Chalcon-Synthase; C: Chalcon-Isomerase.

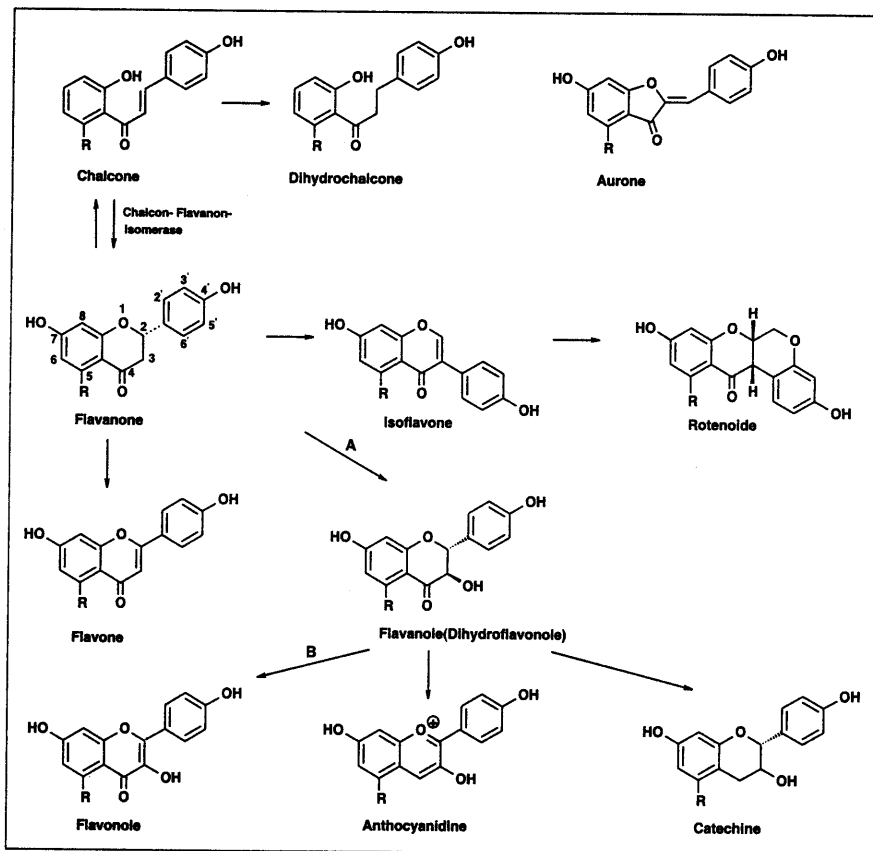
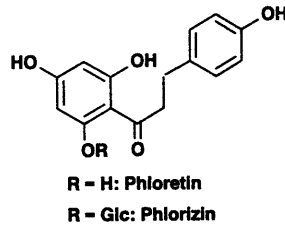
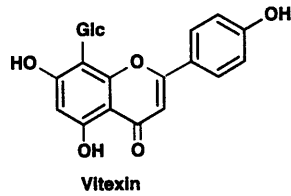


Abb. 9-14 Strukturen und biogenetischer Zusammenhang der Flavanoide (R = H, OH). A: Flavanon-3-Hydroxylase; B: Flavonol-Synthase.

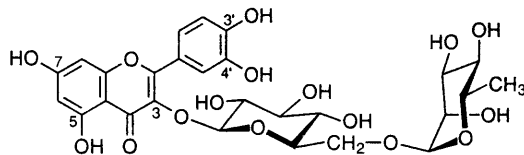
Die meisten Verbindungen liegen in den Pflanzen als *O-Glycoside* vor. Selten auch *C-Glycoside* wie Vitexin aus Weißdorn-Art. Zucker: D-Glucose, D-Galactose, D-Glucuronsäure, D-Galacturonsäure, D-Xylose, D-Apiose, L-Rhamnose und L-Arabinose.

Untergruppe *Dihydrochalcone* wie etwa das Phloretin (in den Früchten von Rosaceen, Rolle beim Reifungsvorgang und bei Bräunung. Hemmt den Membrantransport von Aldosen -> Behandlung von Diabetes, bestimmter Tumoren und Malaria)



Flavonoid-Typ	Name	Substituenten in Stellung				
		5	7	3'	4'	5'
■ Flavon	Apigenin	OH	OH	H	OH	H
	Luteolin	OH	OH	OH	OH	H
■ Flavonole	Galangin	OH	OH	H	H	H
	Kämpferol	OH	OH	H	OH	H
	Quercetin	OH	OH	OH	OH	H
	Isorhamnetin	OH	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	H
	Rhamnetin	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	OH	H
	Myricetin	OH	OH	OH	OH	OH
■ Flavanone	Naringenin	OH	OH	H	OH	H
	Eriodyctiol	OH	OH	OH	OH	H
	Hesperitin	OH	OH	OH	OCH <sub>3</sub>	H
	Liquiritigenin	H	OH	H	OH	H
■ Anthocyanidine	Pelargonin	OH	OH	H	OH	H
	Cyanidin	OH	OH	OH	OH	H
	Delphinidin	OH	OH	OH	OH	OH
	Päonidin	OH	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	H
	Petunidin	OH	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	OH
	Malvidin	OH	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>
	Hirsutidin	OH	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>
■ Isoflavone	Genistein	OH	OH	H	OH	H
	Daidzein	H	OH	H	OH	H

Am verbreitetsten: **Flavonole**: Beeinflussen Membranpermeabilität, früher auch als *Vitamin P* bezeichnet. Am meisten als Reinsubstanz wird **Rutin** (Quercetin-3-rhamnoglucosid) eingesetzt (Venenerkrankungen, heute aus *Buchweizen* und *sophora japonica* = ostasiat. Färberdroge gewonnen)



Rutin (Zucker = ??)

Neben **Carotinoiden** (gelb bis orange) sind **Anthocyane** (orange bis tiefblau) die verbreitetsten Blütenfarbstoffe. Diese sind Glycoside, die in 3- und /oder 5- Stellung des Flavonoid-Gerüsts befindlich, leicht säurekatalysiert gespalten werden können und dann die Aglykone (Anthocyanidine) ergeben. Sie gehören zu den Flavyliumsalsen: Ihre Farbe ist pH-abhängig: Im sauren Zellsaft als Oxoniumsalze, sonst violett bis blau.

