

# Naturstoffe: Richtige Strukturen oder logische Irrtümer?

*S. Fotso, R. P. Maskey und H. Laatsch*

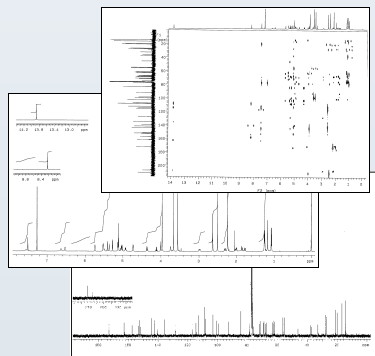
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie, Universität Göttingen,  
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen

## Das Problem

Die modernen nicht-destruktiven Analysetechniken ermöglichen die Strukturaufklärung kleinster Substanzmengen. Wie verlässlich sind aber die Resultate? Es wird geschätzt, daß 5-10% der publizierten Naturstoff-Strukturen falsch sind. Durch die Mehrdeutigkeit der Ergebnisse sind Fehler aber nicht immer vermeidbar.

## Die Methode

Spektren sind unscharfe nichtlineare Zuordnungen, aus denen durch Abstrahieren Strukturen generiert werden können. In der Praxis geschieht dies meist graphisch.



$$y^3 \quad py \quad q \quad 0$$
$$y_1 = \sqrt[3]{\frac{q}{2} \sqrt{\frac{q^2}{4} \frac{p^3}{27}}}$$
$$y_2 = \sqrt[3]{\frac{q}{2} \sqrt{\frac{q^2}{4} \frac{p^3}{27}}}$$

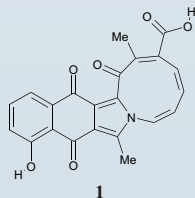
Gleichungen höheren Grades können mehrere Lösungen haben!

Auch wenn die Ergebnisse in sich schlüssig sind und alle Daten erklären, wird häufig übersehen, daß fast alle Probleme mehrere formal richtige Lösungen haben können. Alternativen lassen sich durch den Ablauf unserer Denkprozesse aber nur schwer finden.

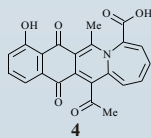
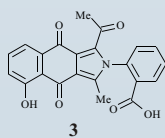
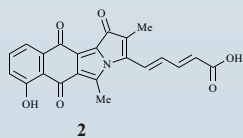
Computerprogramme wie COCON oder SESAMI finden dagegen im Idealfall alle formal richtigen Lösungen, können aber nur ungenügend zwischen den Alternativen entscheiden.

## Beispiel I

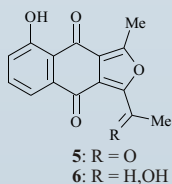
Der terrestrische Streptomycet GW32/698 produzierte neben zahlreichen anderen Verbindungen Bhimamycin D, für das aus den Spektren zunächst eine höchst ungewöhnliche Struktur **1** abgeleitet wurde. Verdächtig war, daß es keine Parallelen in der Literatur gab.



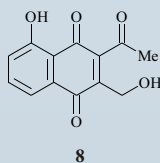
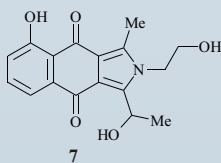
Mit SESAMI<sup>1)</sup> wurden 6 weitere Strukturen gefunden, die mit den Daten in Einklang stehen, u.a.:



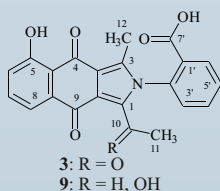
Die Strukturen der Bhimamycine A-C (**5-7**) und E (**8**) lassen die Bildung von Bhimamycin D aus **5** durch Reaktion mit Anthranilsäure vermuten.



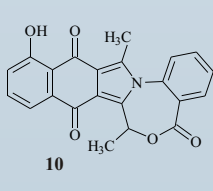
**5:** R = O  
**6:** R = H, OH



Durch die Umsetzungen von **5** bzw. **6** mit Anthranilsäure konnten die Strukturen von Bhimamycin D (**3**) und dem entsprechenden Alkohol (**9**) sowie dem Lacton **10** schließlich bewiesen werden<sup>2)</sup>:

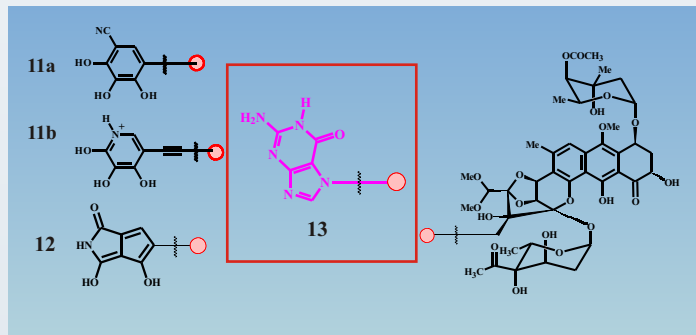


**3:** R = O  
**9:** R = H, OH

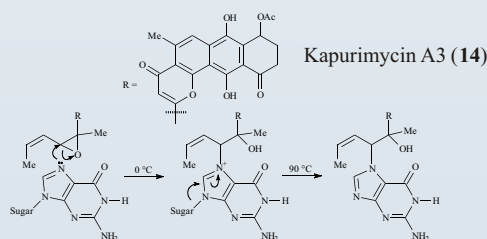


## Beispiel II

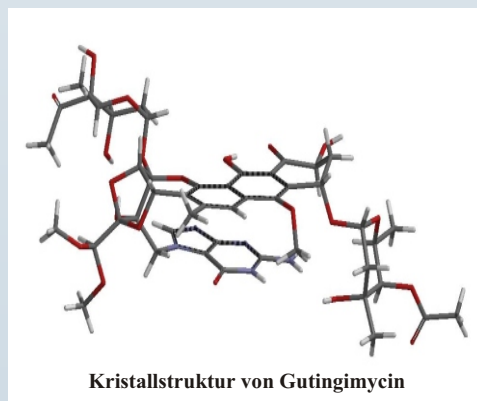
Die IR- und <sup>15</sup>N-NMR-Spektren sowie das Reaktionsverhalten des aus dem marinen Streptomyceten B8652 isolierten Gutingimycins C<sub>49</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>23</sub> oder C<sub>47</sub>H<sub>57</sub>N<sub>5</sub>O<sub>21</sub> paßten nicht auf einen ersten Vorschlag **11a/11b** mit Dreifachbindungen.



Mit MOLGEN wurden ca. 50.000 Alternativen für die Partialstruktur C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub> berechnet und die Lösung **12** ausgewählt. Gutingimycin könnte aus Trioxacarcin A (TA) und dem **12**-Phenolat durch nucleophilen Angriff auf das Epoxid in TA entstehen. Ein derartiges Cyclopentapyrrolon ist allerdings noch unbekannt und auch schwer zu synthetisieren, die Struktur **12** daher zweifelhaft.



Eine Kristallstruktur-Analyse zeigte schließlich, daß Gutingimycin (**13**) ein Konjugat aus Trioxacarcin und Guanin ist: Es entsteht, indem ersteres in die DNA interkaliert und einen Guanin-Rest durch Angriff auf N-7 und Spaltung des N,O-Glycosids herauslöst. Obwohl ähnliche DNA-Reaktionen künstlich auch mit Kapurimycin A3 (**14**) erzeugt wurden, ist Gutingimycin der erste Naturstoff dieser Art. Es ist wie zu erwarten weit weniger cytotoxisch als Trioxacarcin A.



Kristallstruktur von Gutingimycin

## Triviale, aber oft vergessene Schlußfolgerungen

Formeln mit aufregend neuen Strukturelementen sind fast immer falsch, vor allem, wenn sie keine Parallelen in der Literatur haben.

Die Strukturen müssen biosynthetisch "schlüssig" sein.

Gemeinsame Biosynthesewege in Haupt- und Nebenprodukten sollten zu verwandten Strukturen führen.

Die letzte Entscheidung muß ggf. durch Kristallstrukturanalyse oder Synthese getroffen werden.

## Literatur

- 1) Morton Munk, Arizona State University, Tempe, Arizona
- 2) S. Fotso, R. P. Maskey, I. Grün-Wöllny, K.-P. Schulz, M. Munk, H. Laatsch: Bhimamycin A ~ E and Bhimamycin: Isolation, Structure Elucidation and Biological Activity of Novel Quinone Antibiotics from a Terrestrial Streptomycete. J. Antibiot. **56** (2003) 931-941
- 3) R. P. Maskey, M. Sevvana, I. Usón, E. Helmke und H. Laatsch, Gutingimycin: A Highly Complex Metabolite with Unusual Origin from a Marine Streptomycete, Angew. Chemie, 2004 in press