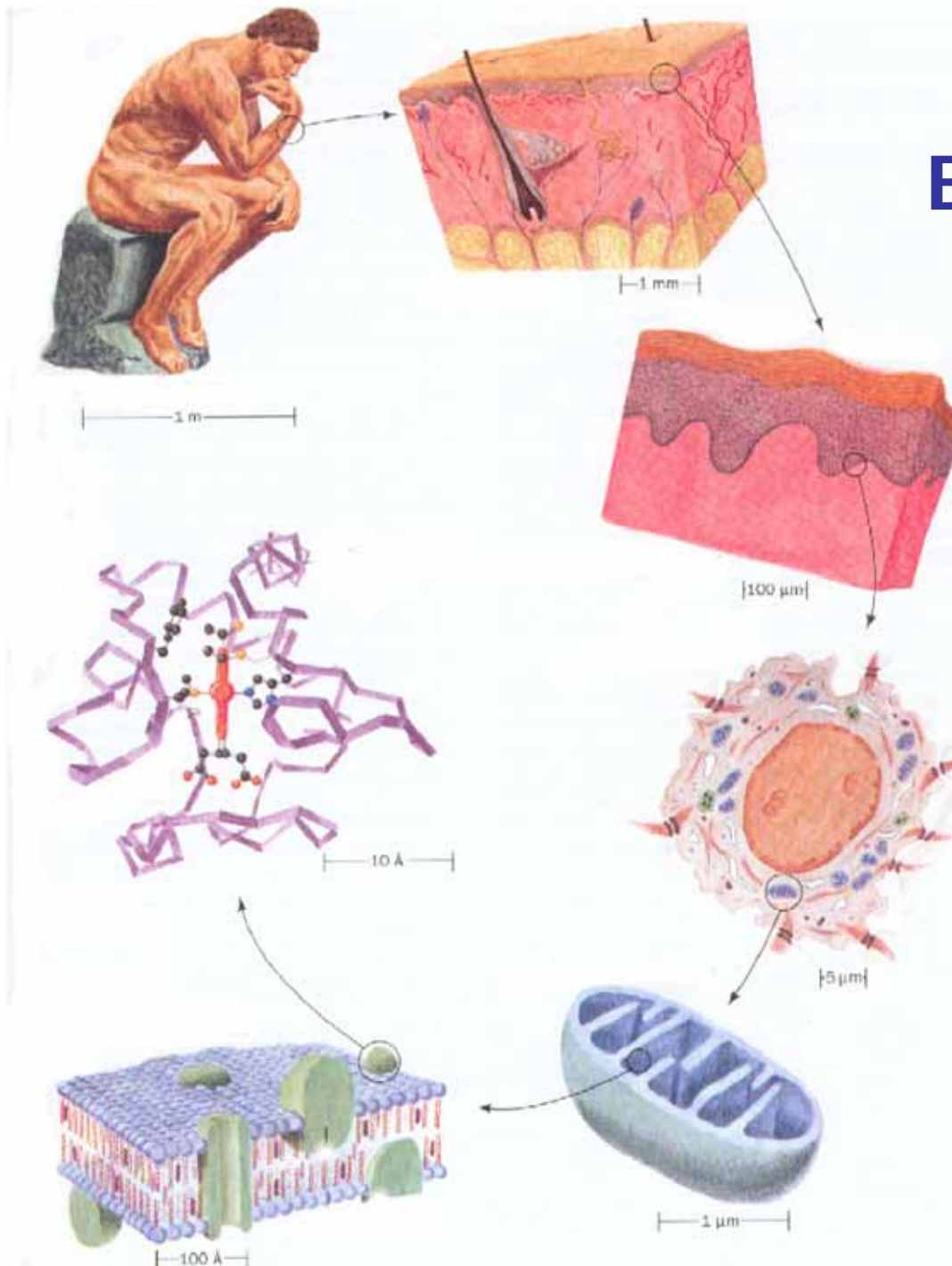


Ringvorlesung Bio(an)organische Chemie

Kofaktoren und Vitamine Die Moleküle des Lebens

Armin Geyer
Fachbereich Chemie
Philipps-Universität

15. Apr. 2005



Inhalt

- Redoxchemie der Chinone
- Hydridübertragung mit Dihydropyridinen
- Struktur von N-Heterozyklen

Definition und Übersicht

Antioxidantien: Vitamin C und E

para-Chinone

Vorlesungsteil Chemie (Folien: *Chem*)

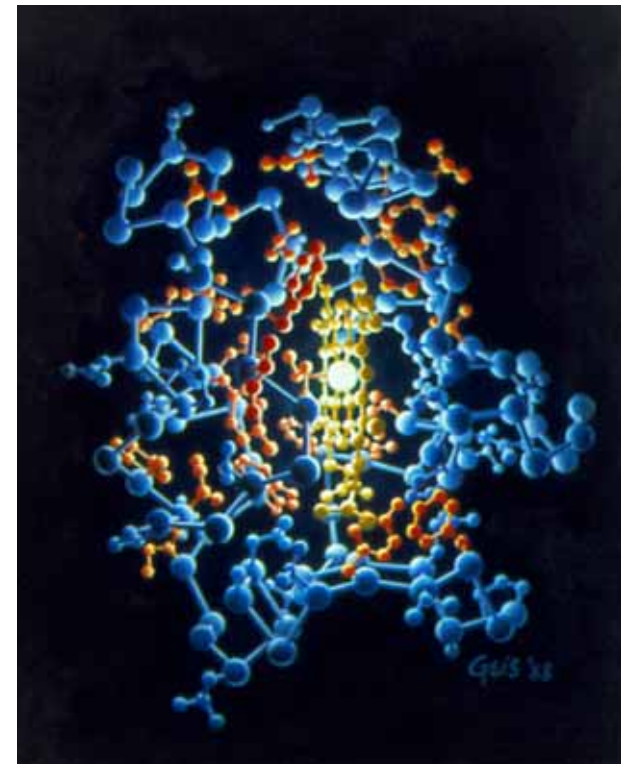
Vitamin E in Industrie und Labor

Hydridübertragung mit NAD(P)H

Dihydropyridine

N-Heterozyklen, Folsäure:

Vom Kofaktor zum Medikament



Kofaktoren und Vitamine

Viele Enzyme benötigen sogenannte Kofaktoren, um ihre Funktion erfüllen zu können.

1. Metallionen: Zink für Carboxypeptidase A, Eisen für Hämoglobin
2. Organische Moleküle: Coenzyme

Einige Coenzyme werden vom Protein nur vorübergehend (transient) gebunden, andere sind permanent mit dem Protein verknüpft: Prosthetische Gruppen

Holoenzym = Apoenzym + Kofaktor

Einige Kofaktoren kann der Körper nicht selbst synthetisieren. Diese müssen mit der Nahrung aufgenommen werden: Vitamine und Spurenelemente.

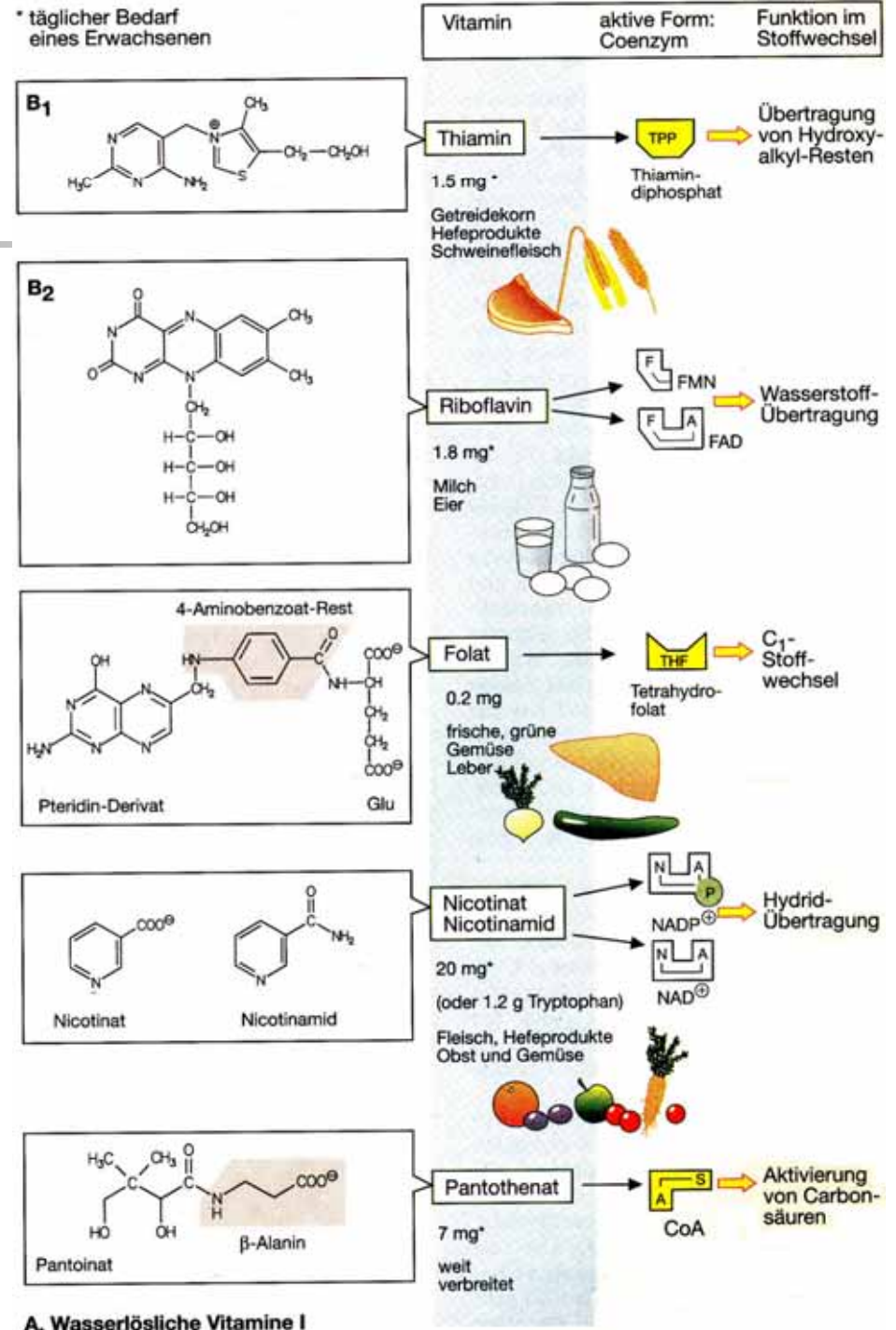
Vitamine sind die chemischen Vorstufen der Kofaktoren.

Kofaktoren und Vitamine

Die wasserlöslichen Vitamine: B, C, H

Gruppenübertragungen und Redoxprozesse

Zahlreiche weitere Stoffe werden mit der Nahrung aufgenommen. Z.B.: Die essentiellen Aminosäuren etc.

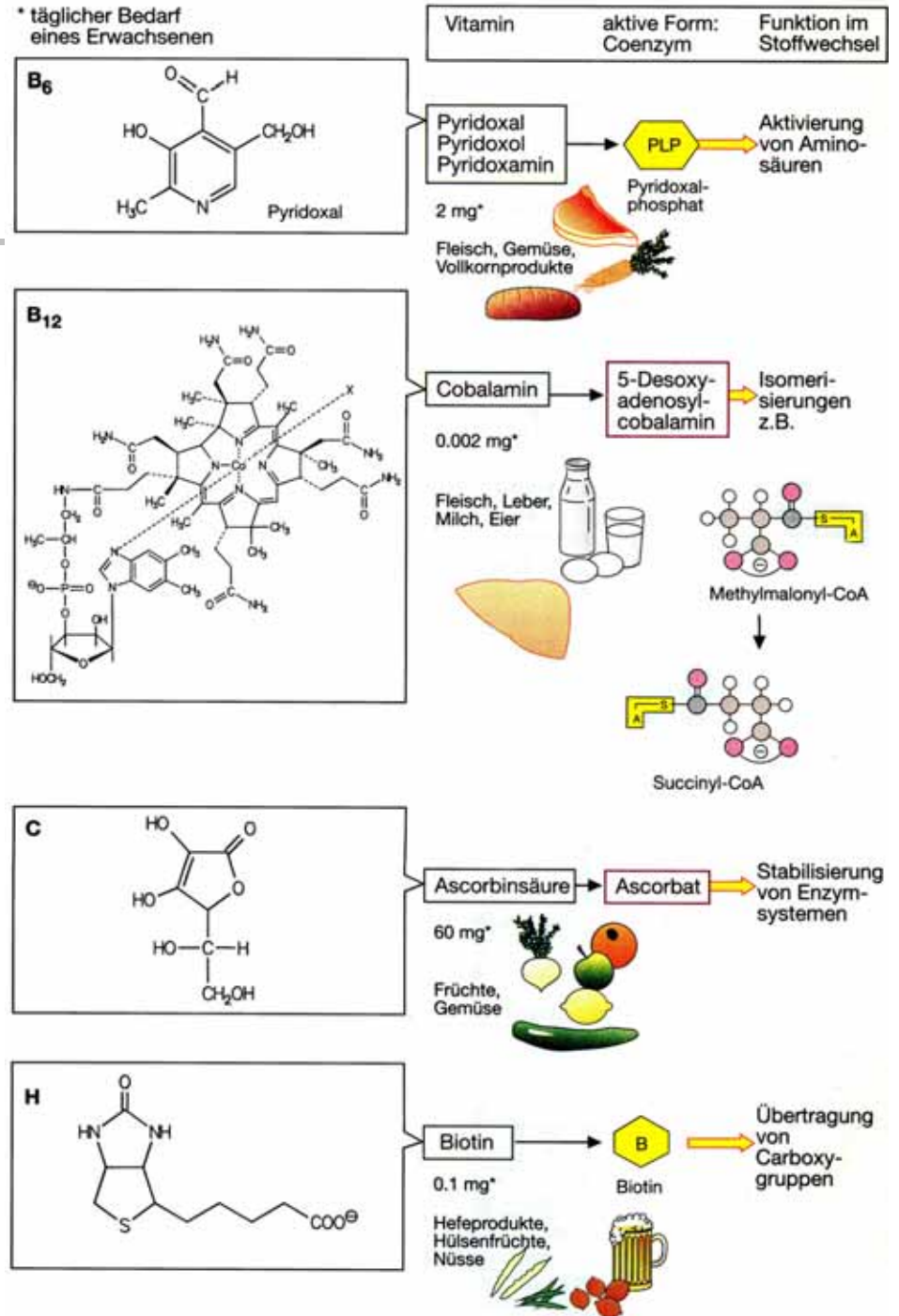


A. Wasserlösliche Vitamine I

Kofaktoren und Vitamine

Die wasserlöslichen Vitamine: B, C, H

Nur ein wasserlösliches Vitamin ist kein Koenzym: Ascorbinsäure (Vitamin C)



A. Wasserlösliche Vitamine II

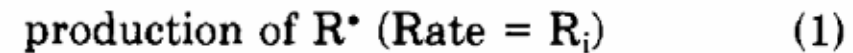
Vitamin E

Lecithin ist ein typischer Baustein von Biomembranen. Der homolytische C-H Bindungsbruch erfolgt leicht bei ungesättigten Fettsäuren:

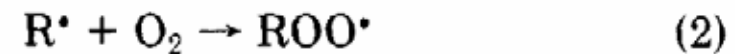
R-H wird zu $R^\bullet + H^\bullet$



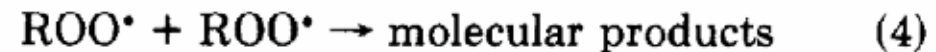
initiation



propagation



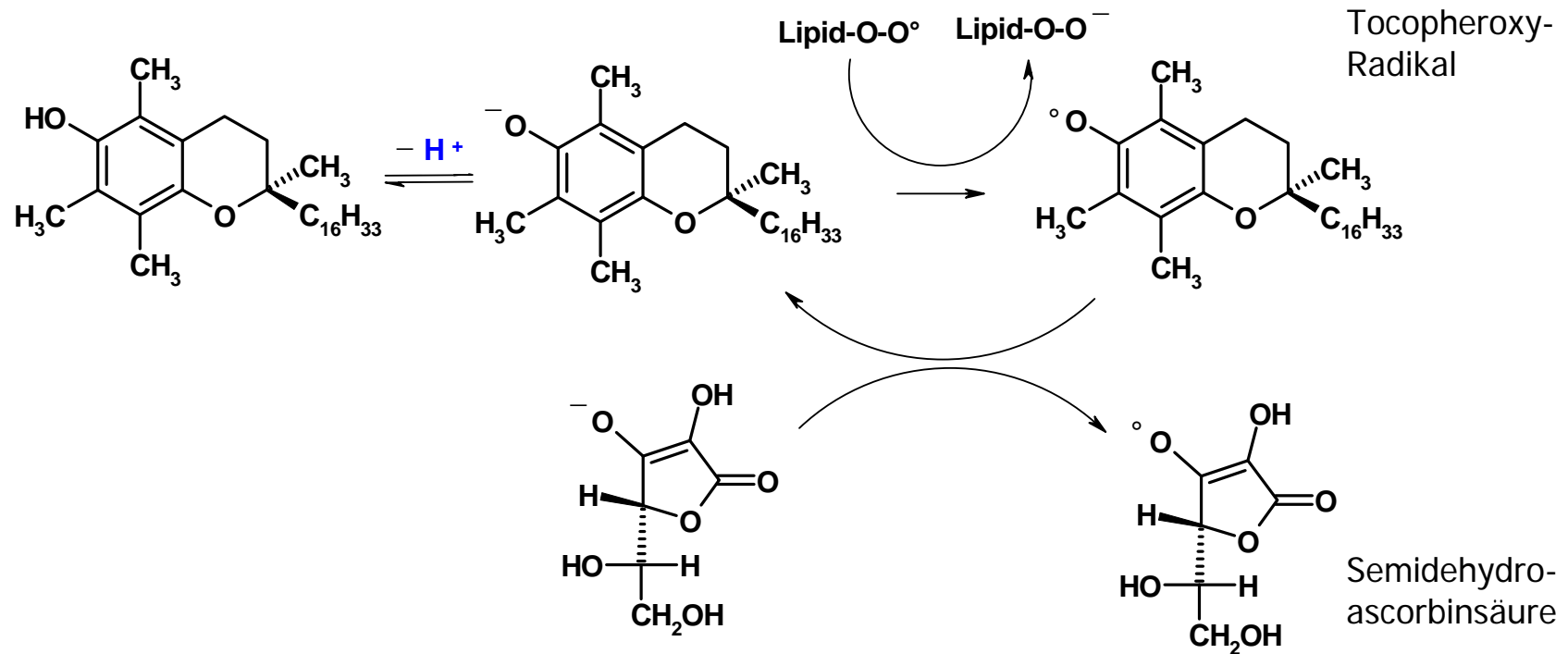
termination



In this scheme, RH represents a lipid molecule and R^\bullet the carbon-centered radical derived from it by removal of a hydrogen atom.



Vitamin E



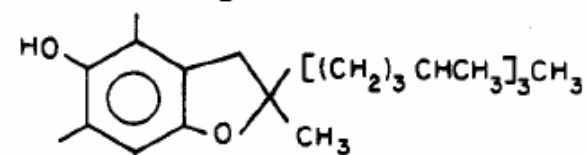
Die Vitamin-Radikale ist stabilisiert (mesomere Grenzformeln).
Ascorbinsäure übernimmt das Radikal in die wässrige Phase (Blut).
Dort zersetzt es sich weiter und wird über die Nieren ausgeschieden.
Vitamin E wird mehrfach verwendet, Vitamin C nicht.
Daran misst sich der tägl. Bedarf

Vitamin E: Application of the Principles of Physical Organic Chemistry to the Exploration of Its Structure and Function¹

G. W. BURTON and K. U. INGOLD*

Chem

An Attempt To Outdo Nature



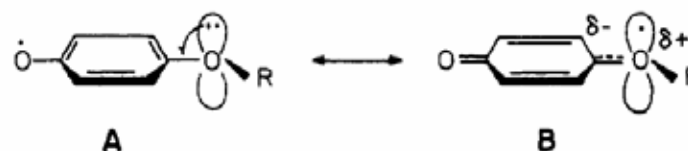
of *all-rac-α-T*. To our knowledge this represents the first time that a systematically designed, man-made compound has at least equaled, and perhaps even outperformed⁷⁰ the natural vitamin.

Table II.
Values of k_t at 30 °C and Some Other Properties of Certain Phenols Which Show a Dependence on θ'

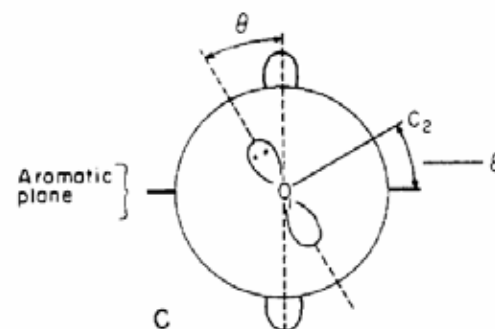
phenol	$10^4 k_t$, $M^{-1} s^{-1a}$	θ'^b	ΔV_2^c kcal/mol	Σa , (o-CH ₃) ^d gauss
	39	89°	0.45	12.36
	250	38° ^d	0.92	n.d. ^e
	380	17°	1.04	10.45
	570	6° ^d	1.13	10.55
	130	8° ^f	n.d. ^e	n.d. ^e

^a Values from ref 16. ^b Values from ref 10 and 16. ^c Reference 18. Values are given as the difference $\Delta V_2 = V_2$ (2,3,5,6-tetramethylphenol) - V_2 (ArOH) because differences are more precise than absolute values. ^d Angle for a structurally related phenol, ref 16. ^e Not determined. ^f Angle for 4-methoxyphenol, ref 10.

group. This atom can stabilize the phenoxy radical by conjugative electron delocalization, $A \leftrightarrow B$, provided



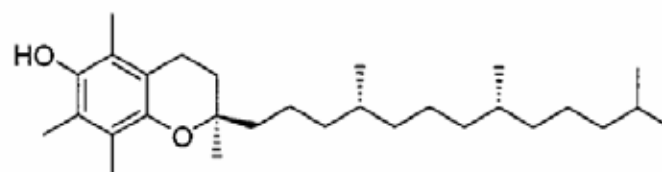
its p-type lone-pair orbital overlaps with the semioccupied molecular orbital (SOMO) in the radical. The extent of such overlap will depend on the dihedral angle, θ between the p-type orbital on O₁ and a perpendicular to the aromatic plane (see C), and this angle



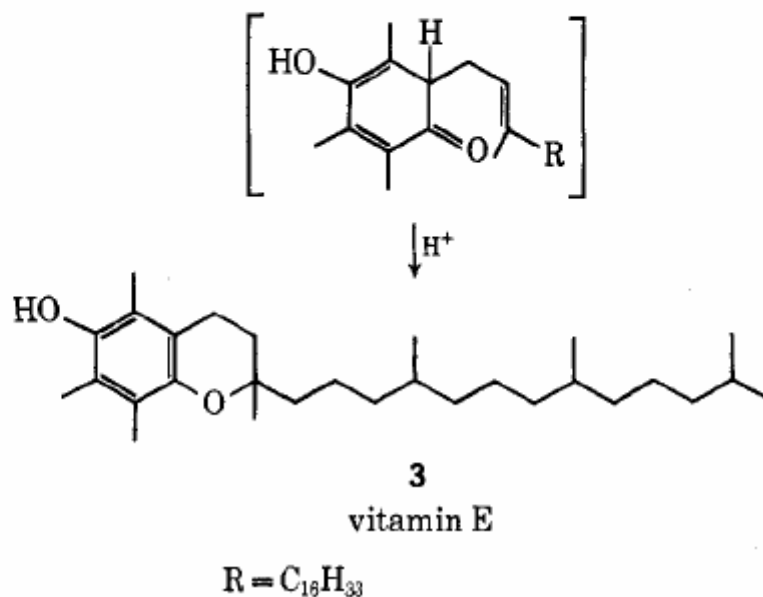
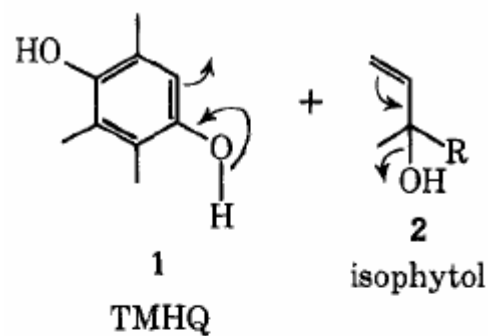
should be equal to the dihedral angle, θ' , between the O₁-C₂ bond and the aromatic plane. Stabilization will be maximized when $\theta = 0^\circ$ and will be at a minimum when $\theta = 90^\circ$. X-ray values of θ' for various phenols

Vitamin E

Chem



The acid-catalyzed overall reaction in the formation of α -tocopherol (**3**) from **1** and **2** consists of a Friedel–Crafts alkylation reaction followed by a ring-closure reaction (Scheme 1). This is based on the fact that alcohols and preferably tertiary allylic alcohols like **2**, easily lose water in the presence of acids^[14] to form highly reactive carbocations.



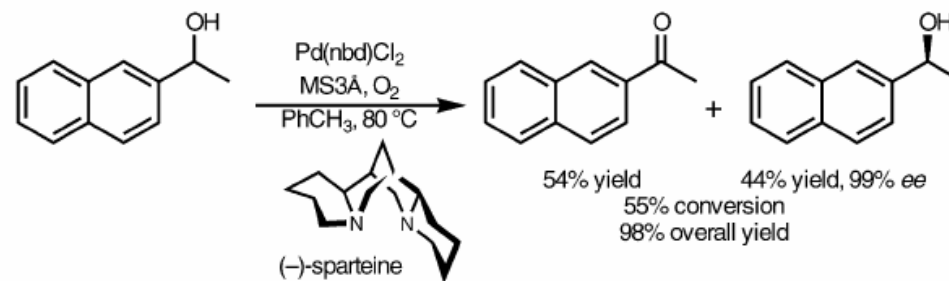
J. Org. Chem., Vol. 36, No. 19, 1971 2911

Vitamin E

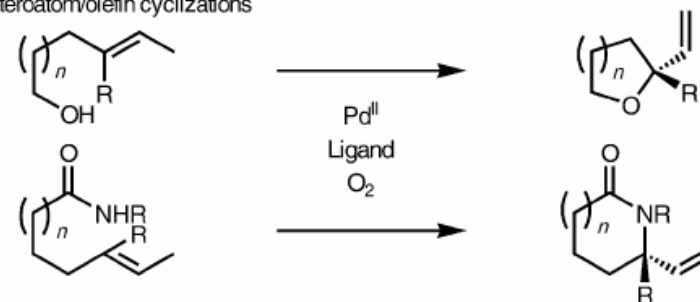
Angew. Chem. 2003, 115, 2998–3001

Chem

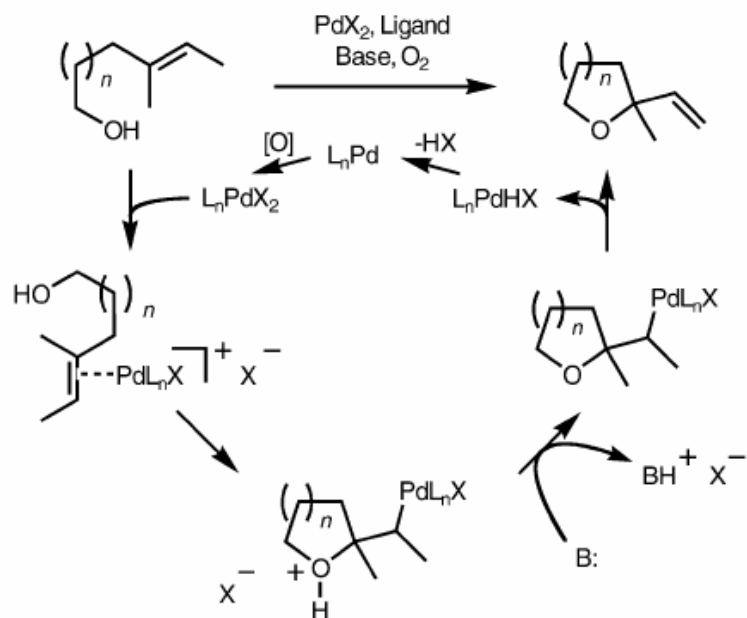
Aerobic kinetic resolution of racemic alcohols



Aerobic heteroatom/olefin cyclizations



Scheme 1. Some aerobic oxidation reactions.

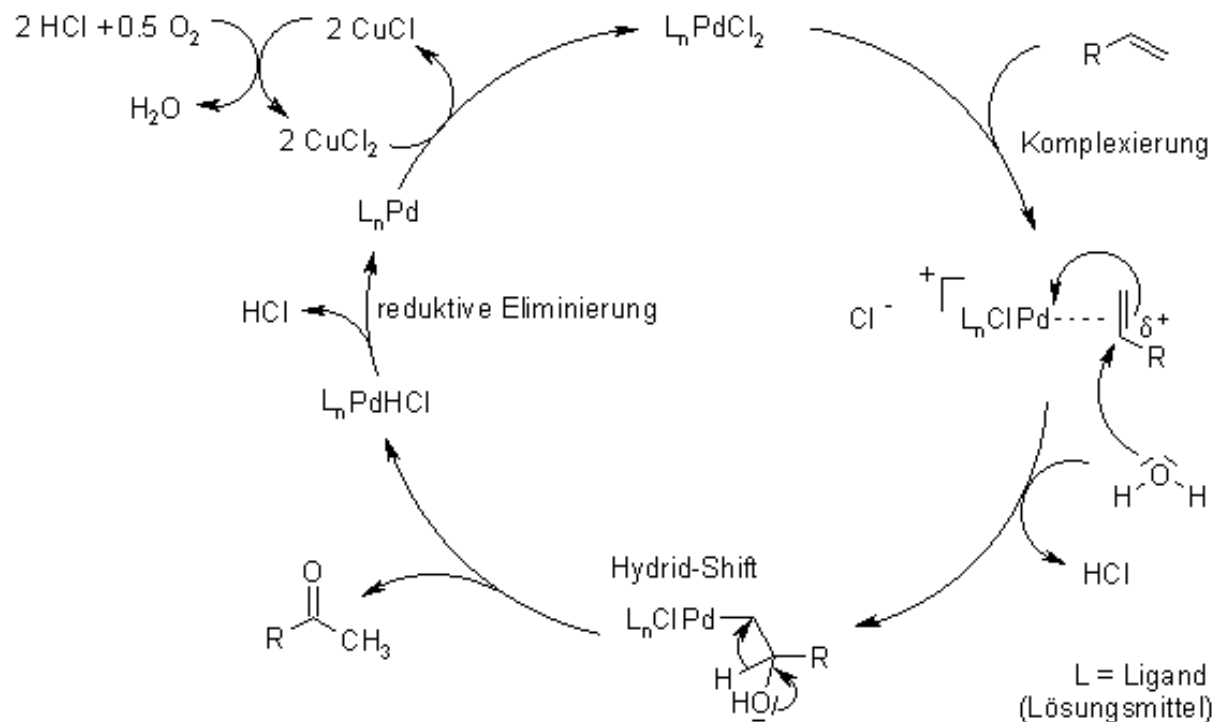


Scheme 2. Potential mechanism for the Pd-catalyzed aerobic oxidative Cyclizations.

Wacker Oxidation

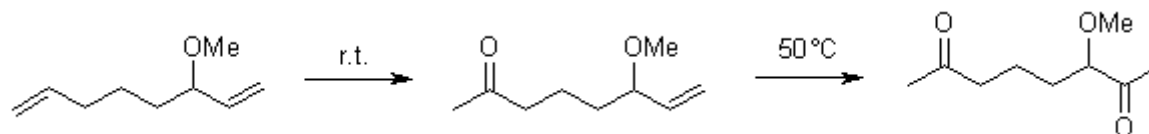
Chem

Die Oxidation von Ethen zu Acetaldehyd mit Palladium(II)chlorid und Kupfer(II)chlorid - der Wacker-Prozess - ist einer der wichtigsten, katalysierten, industriellen Prozesse. Die grosstechnische Umsetzung von Ethen erfolgt in wässriger Salzsäure. Dieses System ist aber für endständige Olefine aufgrund möglicher Umlagerungen der Doppelbindung nicht geeignet.



nach: J. Tsuji, "Palladium Reagents and Catalysts", First Edition 2004, Wiley, 29-35.

Im ersten Schritt der Wacker-Oxidation erfolgt eine Komplexierung des Olefins am Palladium(II)-Katalysator. Durch nucleophilen Angriff eines Wasser-Moleküls bildet sich ein Palladiumorganyl. Ein Hydridshift führt zum Keton als Produkt. Die reduktive Eliminierung von HCl ergibt Palladium der Oxidationsstufe 0, das durch Kupfer (II) reoxidiert wird.

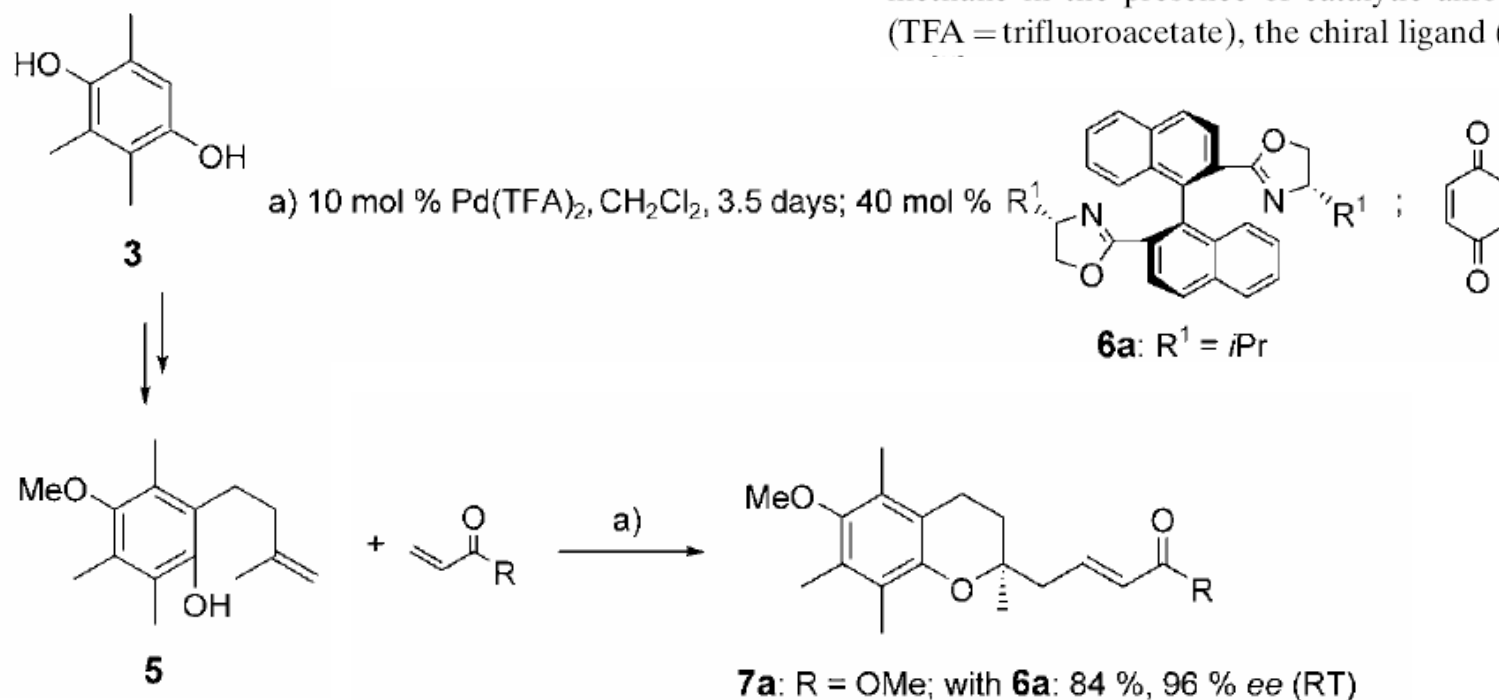


Palladium-Catalyzed Enantioselective Domino Reaction for the Efficient Synthesis of Vitamin E**

Chem

Lutz F. Tietze,* Konrad M. Sommer, Julia Zinngrebe, and Florian Stecker

Angew. Chem. Int. Ed. **2005**, *44*, 257–259

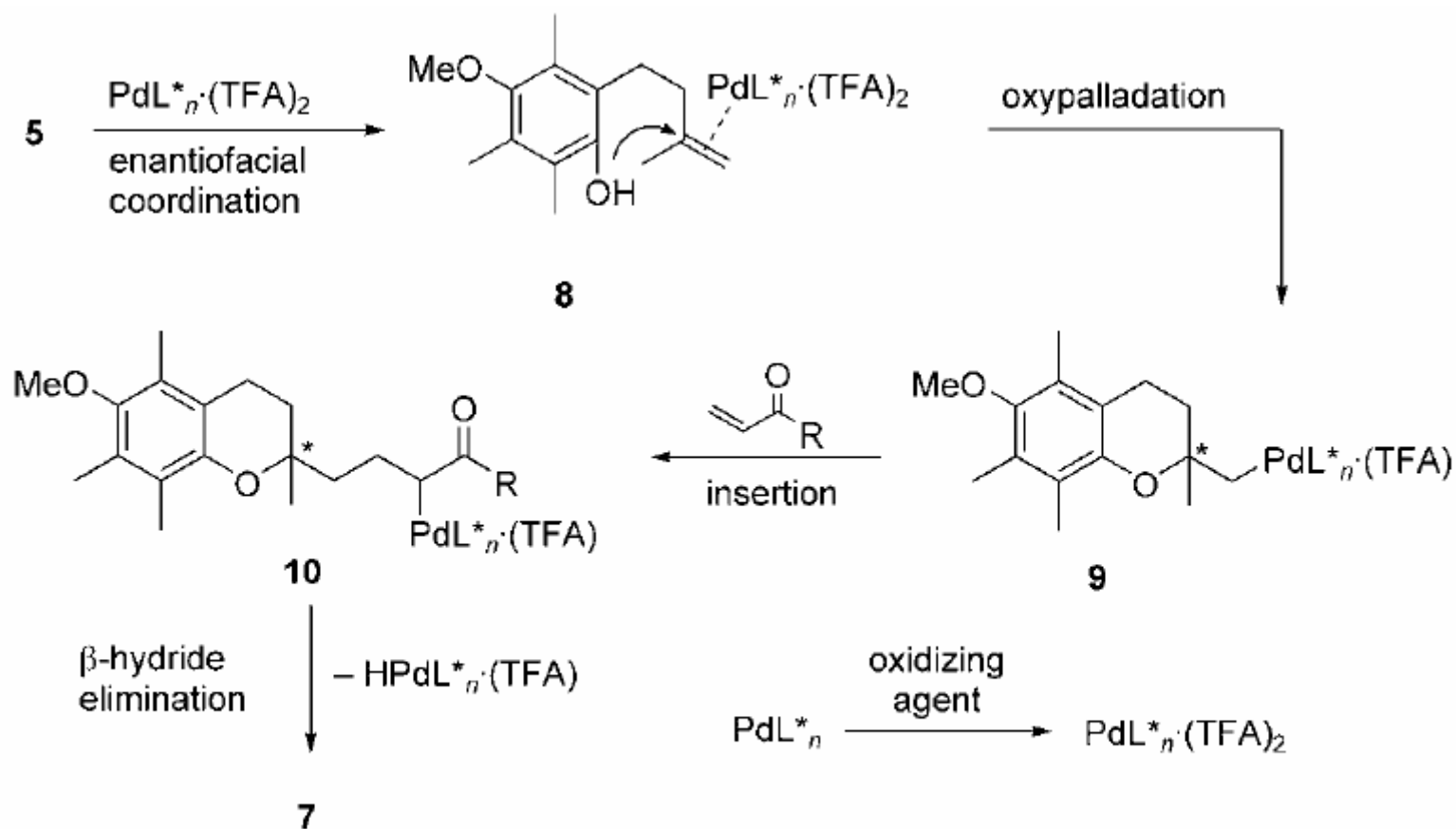


use.^[4] Here we describe a new enantioselective palladium-catalyzed method^[5] which allows not only the formation of the chiral chroman framework^[6] with an enantioselectivity of 96 % ee but also the simultaneous introduction of part of the side chain of vitamin E within the context of a domino reaction.^[7] This sequence comprises an enantioselective Wacker oxidation^[8] and a subsequent Heck reaction (Scheme 1).^[9]

The substrate for the domino reaction, alkene **5**, was obtained in an overall yield of 60% from trimethylhydroquinone (**3**) in a few steps by acid-catalyzed condensation with methyl vinyl ketone and reaction with the Lombardo reagent.^[10] The reaction of **5** with methyl acrylate in dichloromethane in the presence of catalytic amounts of Pd(TFA)₂ (TFA = trifluoroacetate), the chiral ligand (*S,S*)-*i*Pr-BOXAX

Vitamin E

Chem



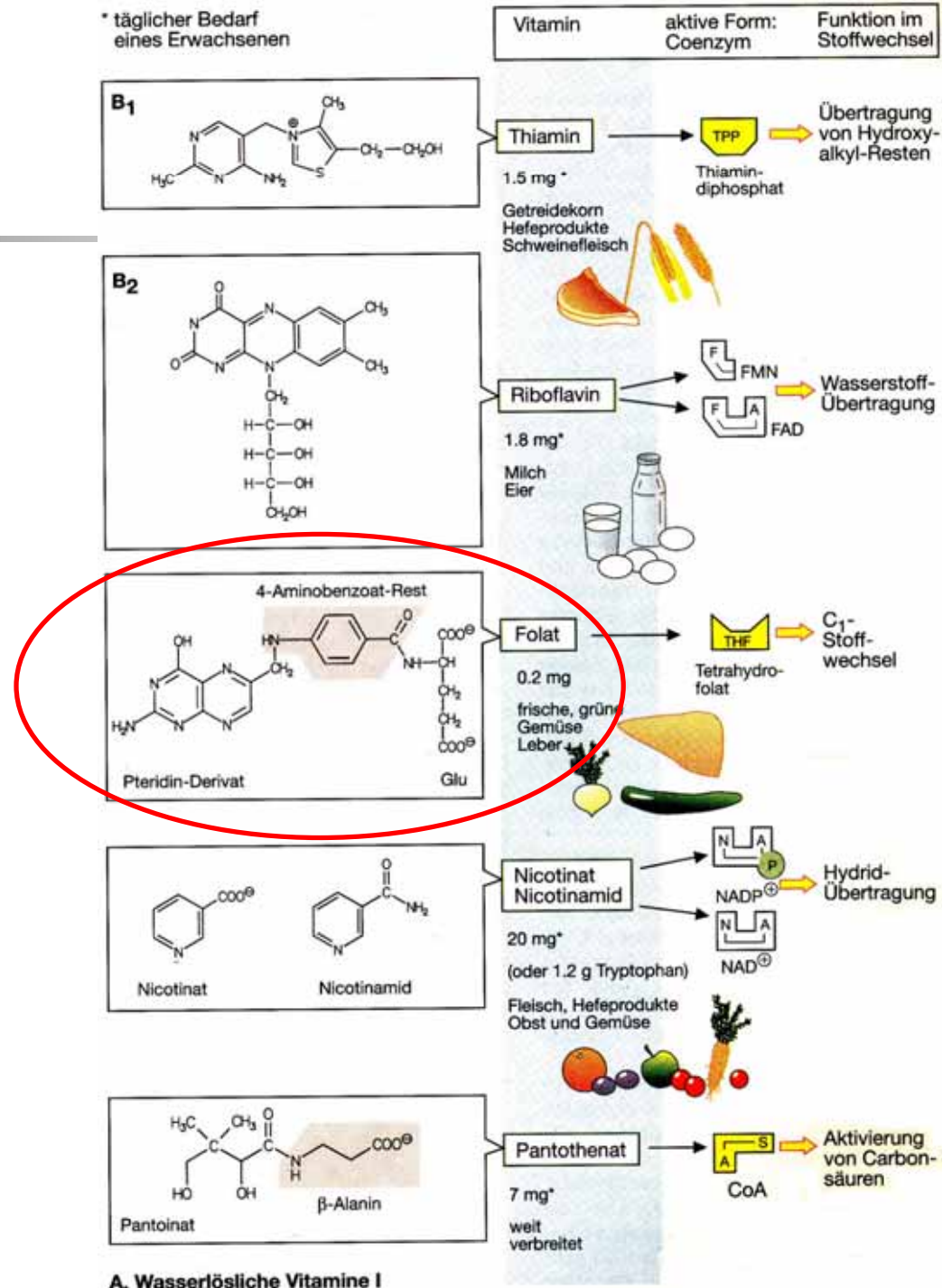
Scheme 2. Mechanism of the palladium-catalyzed domino reaction of 5.

Kofaktoren und Vitamine

Beispiel Folsäure (Folat)

1. Entwicklung von Medikamenten auf der Basis von Sulfanilamid

2. Funktion von Folat in unserem Körper: C₁-Stoffwechsel

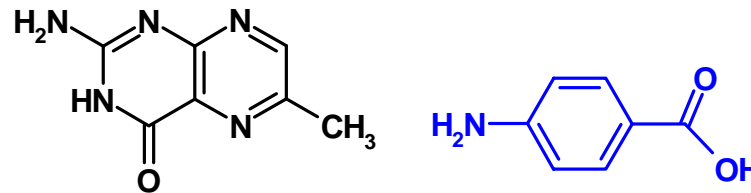
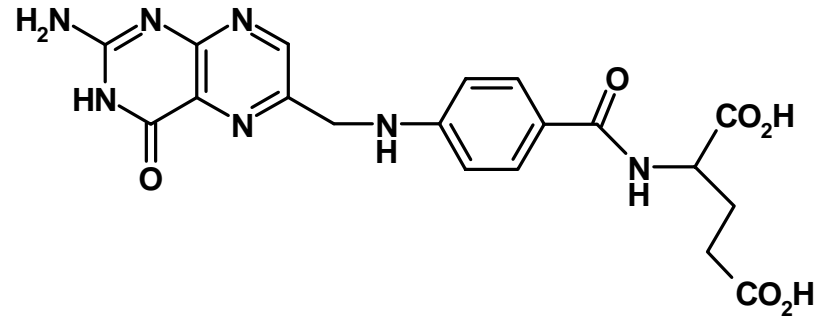


Folsäure

Mikroorganismen können Folsäure (Folat) synthetisieren

Ein wichtiger Baustein dafür ist *para*-Aminobenzoesäure

zusammen mit 2-Amino-6-methyl-4-oxo-pteridin und Glutaminsäure



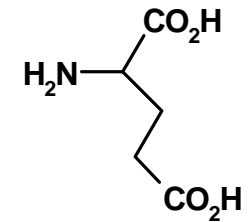
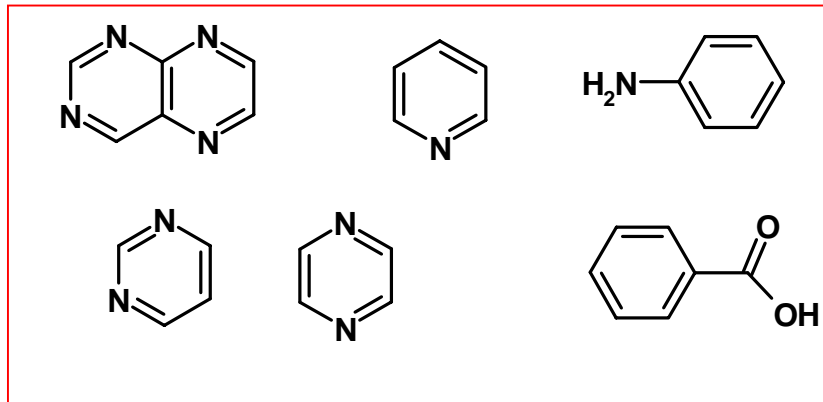
Chemische Grundkörper:

Heterozyklen:

Pteridin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridin

Substituierte Aromaten:

Anilin, Benzoesäure



Hemmung der Folsäuresynthese

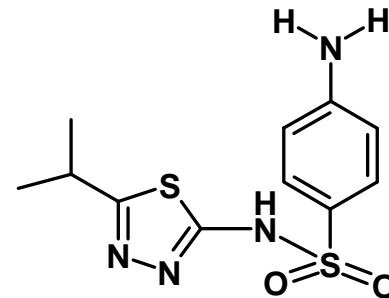
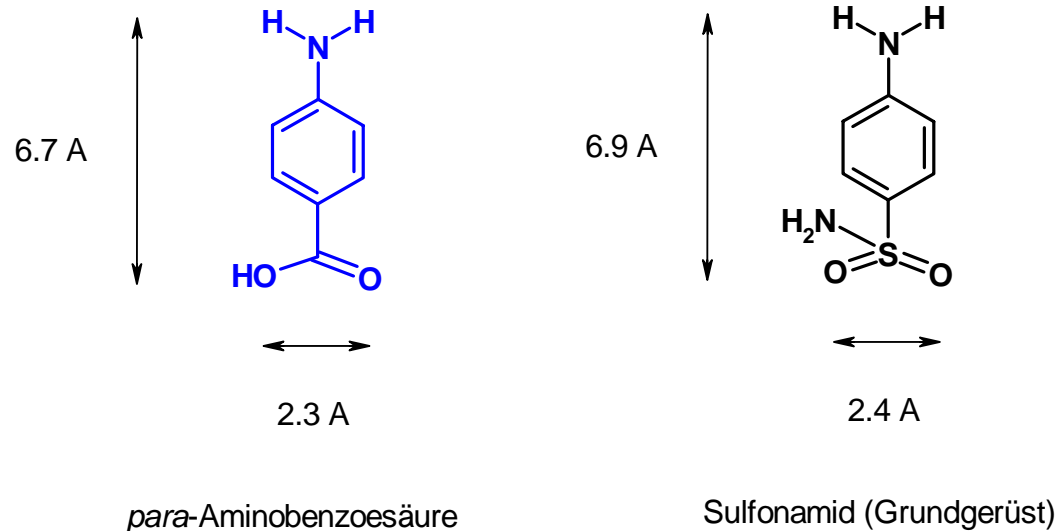
para-Aminobenzoesäure und Sulfonamide haben ähnliche molekulare Abmessungen.

Bakterien „verwechseln“ die Sulfonamide mit der *para*-Aminobenzoesäure.

Sulfonamide stören den Stoffwechsel von Bakterien.

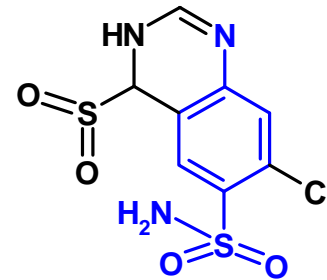
Sulfanilamid-Derivate sind antiinfektiöse Heilmittel

z.B. RP2254
Hauptwirkung: **antiinfektiös**
Nebenwirkung: Krämpfe durch zu niedrigen Blutzucker, diuretisch etc...

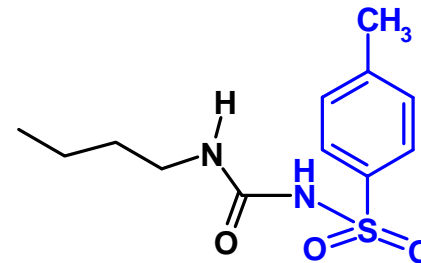


Vom Kofaktor zum Medikament

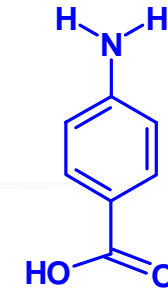
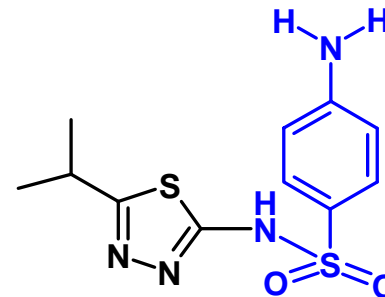
z.B. **Carzenid**
Hauptwirkung: **diuretisch**,
Nebenwirkung: ?



z.B. **Tolbutamid**
Hauptwirkung: **Antidiabetikum**
Nebenwirkung: diuretisch,
bakteriostatisch



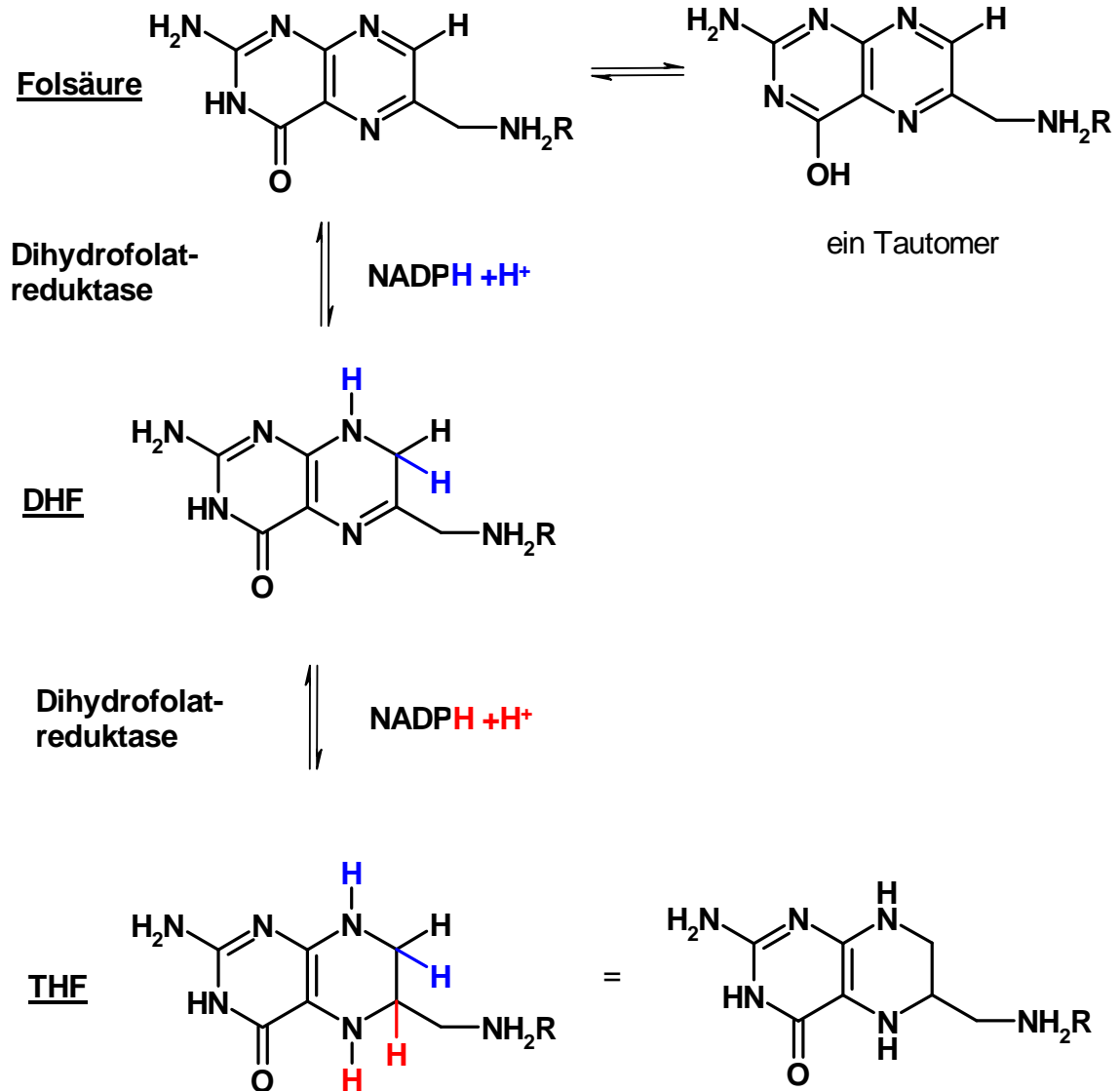
z.B. **RP2254**
Hauptwirkung: **antiinfektiös**
Nebenwirkung: Krämpfe durch
zu niedrigen Blutzucker,
diuretisch etc...



Folsäure und ihre eigentliche Aufgabe in unserem Körper

Folsäure wird in zwei Stufen über DHF (Dihydrofolsäure) zu THF (Tetrahydrofolsäure) reduziert.

In dieser Form dient es als Kofaktor für den C₁-Metabolismus



Folsäure und ihre eigentliche Aufgabe in unserem Körper

Der THF-Pool dient als Quelle für C₁-Bausteine.

Diese werden für den Aufbau unterschiedlicher Stoffklassen eingesetzt.
Beispiel:

