

Reaktionen und Synthesen einiger natürlicher Amino-hydroxysäuren^{*)}

Von Prof. Dr. THEODOR WIELAND

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

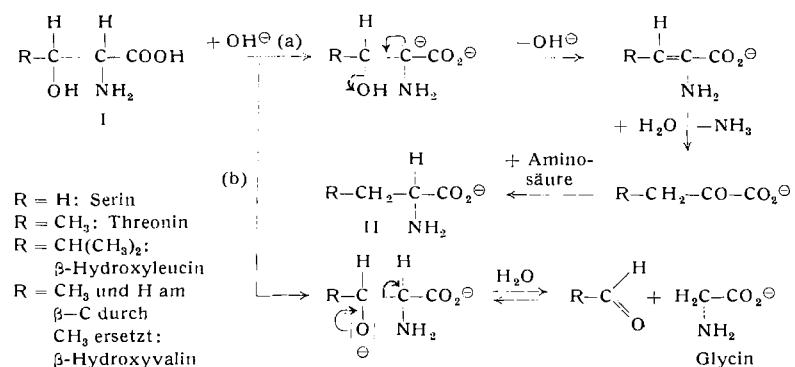
Professor Dr. Richard Kuhn zum 60. Geburtstag gewidmet

Vorkommen, chemische Reaktionen und Synthesen einiger alter und neu entdeckter Amino- und Imino-hydroxysäuren werden zusammenfassend besprochen.

In allen verbreiteten Proteinen kommen nur die aliphatischen Amino-hydroxysäuren L-Serin und L-Threonin vor. L- δ -Hydroxylysin, an dessen asymmetrischem δ -Kohlenstoff von B. Witkop¹⁾ die D-Konfiguration ermittelt wurde (erythro-Anordnung), findet sich im Kollagen sowie im γ -Globulin von Mensch und Kaninchen²⁾. Kollagen besitzt als einziges Protein auch einen relativ hohen Gehalt an L- γ -Hydroxyprolin. Bei der Suche nach weiteren Aminosäuren, die durch die leistungsfähigen Methoden der Papierchromatographie und -elektrophorese sehr erleichtert wird, und bei der Konstitutionsermittlung biologisch aktiver Peptide ist man in den letzten Jahren auf Amino-hydroxysäuren gestoßen, die bis dahin nicht oder nur von der Laboratoriumssynthese her bekannt waren. Über die Entdeckung der meisten von ihnen ist vor kurzem in dieser Zeitschrift zusammenfassend berichtet worden^{3,4)}. Dieser Beitrag befaßt sich daher besonders — aber nicht ausschließlich — mit der Natur und Chemie solcher Amino-hydroxysäuren, die im Arbeitskreis des Verfassers aufgefunden und untersucht wurden.

α -Amino- β -hydroxysäuren

Diese Verbindungsklasse (I) zeigt ein charakteristisches Verhalten gegenüber heißen wäßrigen Alkalien, das zu ihrer raschen Erkennung dienen kann. Serin und Threonin erleiden beim mehrstündigen Erhitzen mit gesättigtem, wäßrigem Bariumhydroxyd auf 120–130 °C zwei Spaltungsreaktionen⁵⁾: Neben der Eliminierung von Wasser, die über die α -Amino-acryl- bzw. -crotonsäure zu den α -Oxosäuren führt (a), tritt eine Aldolspaltung zwischen C-2 und C-3 ein (b), die Glycin entstehen lässt. Die α -Oxosäuren können hierbei nicht als solche, sondern nur als ihre in einer *Herbst-Engel*-Reaktion mit unveränderter Aminosäure entstehenden α -Aminosäuren (II) (Alanin bzw. α -Aminobuttersäure) nachgewiesen werden:



^{*)} Wir geben dieser Bezeichnung gegenüber „Hydroxyminosäuren“ den Vorzug, um Verwechslungen mit Hydroxylaminosäuren zu vermeiden.

¹⁾ B. Witkop, Experientia 12, 372 [1956].

²⁾ E. Waidenschmidt-Leitz, G. Bretzel u. L. Keller, Naturwissenschaften 17, 254 [1960].

³⁾ A. I. Virtanen, Angew. Chem. 67, 385 [1955].

⁴⁾ H. Musso, Angew. Chem. 68, 313 [1956].

⁵⁾ Th. Wieland u. L. Wirth, Chem. Ber. 82, 468 [1949].

Um den Einfluß des Restes R zu erkennen, wurden auch β -Hydroxyvalin und β -Hydroxyleucin dieser Spaltungsreaktion unterworfen⁶⁾. Dabei zeigte sich, daß beim Valin-Derivat Reaktionsweg (a), wohl wegen der Abneigung des 2-fach methylsubstituierten β -C-Atoms, das Elektronenpaar der α -Stellung aufzunehmen, nicht beschritten wird. Dagegen beobachtet man die Aldolspaltung (b), deren Reversibilität durch den Nachweis von β -Hydroxyvalin im baryalkalischen Ansatz von Glycinat + Aceton auch hier erwiesen wurde. Beim Leucin-Derivat ($\text{R} = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), in dem der negativierende induktive Effekt der beiden Methylgruppen abgeschwächt ist, beobachtet man beide Spaltungsreaktionen. Die Umkehrung von (b) hat hier zu einer präparativ brauchbaren Synthese für β -Hydroxyleucin geführt (s. u.).

Wir⁶⁾ haben auch Versuche angestellt, um den Einfluß einer Substitution an der Carboxylgruppe in der Amino-hydroxysäure auf die Geschwindigkeit der Aldolspaltung (b) zu ergründen. Sie tritt leichter ein, wenn das Carboxyl keine negative Ladung übernehmen kann, da dann die Annäherung der Base OH^\ominus erleichtert ist. Substitution der Carboxylgruppe, wie im Peptid β -Hydroxyleucyl-alanin führt zur rascheren Spaltung.

Die hier beschriebene reversible Aldolreaktion kann nach Snell et al.⁷⁾ durch Pyridoxal und Metallionen, bes. Al^{3+} wesentlich beschleunigt werden. Bei pH -Werten um 6, wo keine Spaltung von Peptidbindungen zu befürchten ist, konnten Th. Wieland und K. Dose⁸⁾ in einem solchen Ansatz eine gesteigerte Kondensationsfähigkeit von aminoständig gebundenem Glycin in Peptiden mit Formaldehyd und Acetaldehyd zu Seryl- bzw. Threonylpeptiden nachweisen.

β -Hydroxyleucin ist von Kenner⁹⁾ als Baustein eines antibiotisch wirkenden bakteriellen Peptids (I.C.I.No. 13959) erkannt worden. Da die Verbindung, wie Threonin

in einer threo- und erythro-Form vorkommen kann (IVa und b), war es zum Vergleich notwendig, die Diastereomeren getrennt in die Hand zu bekommen. Dies gelang Kenner und Mitarb.¹⁰⁾ auf die von Elliot¹¹⁾ für das Threonin angegebene Weise, d. h. unter Ausnutzung der Tatsache, daß bei der Oxazolinbildung aus N-Benzoyl- β -hydroxy-aminosäure-estern (III) mit SOCl_2 am β -C-Atom Konfigurationsumkehr eintritt.

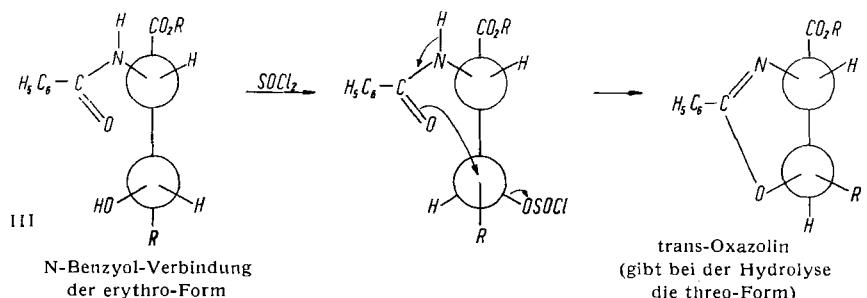
Die im Antibioticum enthaltene β -Hydroxy-aminosäure hat sich als L-threo-

⁶⁾ Th. Wieland, H. Cords u. E. Keck, Chem. Ber. 87, 1312 [1954].
⁷⁾ D. E. Metzler, J. B. Longenecker u. E. E. Snell, J. Amer. chem. Soc. 75, 2786 [1953].

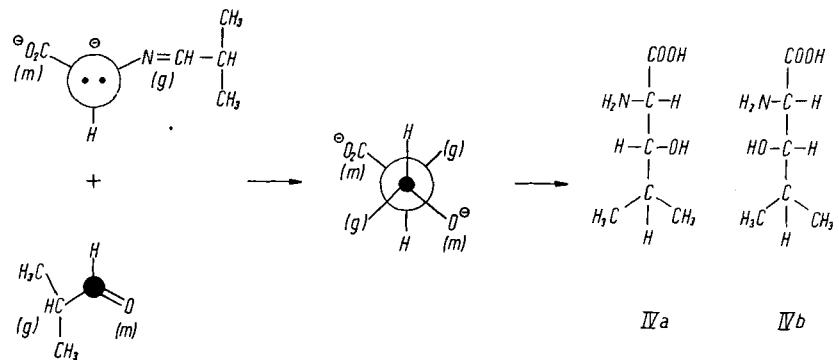
⁸⁾ Th. Wieland u. K. Dose, Angew. Chem. 66, 781 [1954].
⁹⁾ G. W. Kenner u. R. C. Sheppard, Nature [London] 181, 48 [1958].

¹⁰⁾ S. Dalby, G. W. Kenner u. R. C. Sheppard, J. chem. Soc. [London] 1960, 968.

¹¹⁾ D. F. Elliot, J. chem. Soc. [London] 1949, 589; 1950, 62.

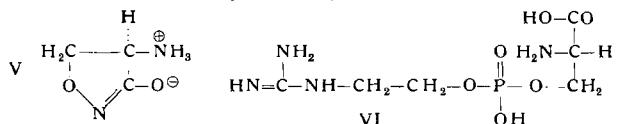


Verbindung (IVa) erwiesen. Bei der von uns⁶⁾ angegebenen einfachen Synthese aus Glycin und Isobutyraldehyd in Gegenwart von KOH entsteht 10-mal mehr threo- als erythro-Verbindung¹⁰⁾. Das Isobutylidenglycin-Anion lagert sich mit dem Aldehyd bevorzugt so zusammen, daß im Übergangszustand die großen (g) und die mittelgroßen (m) Substituenten, die zudem noch eine negative Ladung tragen, möglichst weit voneinander entfernt sind.



Bei der von japanischen Autoren^{12a)} veröffentlichten einfachen Synthese des Threonins aus Glycin-Cu und Acetaldehyd beträgt das Verhältnis threo- : erythro-Form 2 : 1. Hingegen stellt die Erythroverbindung weitaus die Hauptkomponente dar (95 % der insgesamt 53 % betragenden Ausbeute an Threonin), wenn man nach einer neuen ergiebigen Methode von H. Hellmann und H. Piechota^{12b)} Acetaminomalonsäure-monomethylester in Gegenwart von Triäthylamin mit Acetaldehyd kondensiert. Formaldehyd gibt hier sogar 73 % an Serin, bei den höheren Aldehyden sinkt die Ausbeute der entsprechenden Aminohydroxsäuren ab. Die Aldolreaktion kann auch enzymatisch katalysiert werden^{13, 14)}.

Die beiden oben für Basenkatalyse formulierten Zersetzungsreaktionen von β -Hydroxy-aminosäuren können auch in Gegenwart starker Säuren eintreten. So bildet sich aus Threonin beim mehrstündigen Erhitzen in konz. Salzsäure auf 140 °C oder beim Erhitzen der Hydrochlorid-Schmelze neben geringen Mengen von Glycin α -Aminobuttersäure, aus Serin unter gleichen Bedingungen Alanin¹⁵⁾. Die der Aminobuttersäure zugrunde liegende α -Oxobuttersäure verursacht den typischen Bouillongeruch saurerer Proteinhydrolysate^{16, 17)}.



^{12a)} M. Sato, K. Okawa u. S. Akahori, Bull. chem. Soc. Japan 30, 937 [1957].

^{12b)} H. Hellmann u. H. Piechota, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 318, 66 [1960].

¹³⁾ J. O. Meinhard u. S. Simmonds, J. biol. Chemistry 213, 329 [1955].

¹⁴⁾ M. A. Karasek u. D. M. Greenberg, Feder. Proc. 15, 284 [1956]; J. biol. Chemistry 227, 191 [1957].

¹⁵⁾ K. Heyns u. W. Walter, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 294, 111 [1953].

¹⁶⁾ H. Brockmann u. B. Frank, Angew. Chem. 67, 303 [1955].

¹⁷⁾ Th. Wieland u. H. Wiegandt, Angew. Chem. 67, 399 [1955].

Serin kommt im Antibioticum Cycloserin (V) und im Lombrecin (VI)^{18a)} des Regenwurms sowie dort auch frei^{18b)} in der D -Form vor.

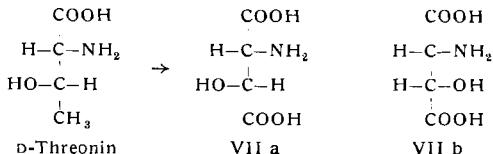
Das im Knollenblätterpilzgift¹⁹⁾ Phalloidin enthaltene Threonin gehört ebenfalls der D -Reihe an^{20).}

β -Hydroxy-asparaginsäure. Diese durch Ammonolyse aus Chloräpfelsäure in den beiden diastereomeren Formen VIIa und b schon

1921 gewonnene²¹⁾ Aminosäure konnte in jüngster Zeit von H. Schnabel am hiesigen Institut als Baustein einer neuen Komponente des Knollenblätterpilzgiftes aufgefunden werden, die wir als Phallacidin bezeichnen. Dieses mit dem Phalloidin nahe verwandte, S-verbrückte Cyclopeptid enthält den sauren Baustein an der Stelle des D -Threonins. Durch Vergleich der Wanderungsgeschwindigkeit mit synthetischen Proben im Papierpherogramm bei $\text{pH} = 1,9$, in welchem die threo-Verbindung VIIa rascher zur Kathode wandert, konnte die Verbindung als threo-Form identifiziert werden. Zweifellos ist sie mit dem Threonin des Phalloidins und Phalloins biogenetisch verknüpft.

Ob sie, was anzunehmen ist, ebenfalls der D -Reihe angehört, muß noch untersucht werden. Beide Verbindungen zerfallen beim Erhitzen mit Barytlauge sehr leicht unter Aldolspaltung. Unter den Bedingungen

einer Eiweißhydrolyse mit 25-proz. Schwefelsäure werden sie quantitativ desaminiert, so daß VIIa nur im salzauren Hydrolysat des Phallacidins neben wenig durch



Epimerisierung entstandenem VIIb auftritt. Im Salzsäure-Hydrolysat einer Fraktion von Azotobacter-Nährösung ist eine Hydroxy-asparaginsäure von N. E. Saris und A. I. Virtanen schon 1957 nachgewiesen worden²²⁾.

α -Amino- γ -hydroxsäuren

Außer dem Homoserin, das bekanntlich nicht im Proteinverband vorkommt, aber aus verschiedenen Pflanzen, besonders Erbsen isoliert werden konnte^{3, 4)}, war bis vor wenigen Jahren keine γ -hydroxylierte Aminosäure in der Natur aufgefunden worden. Die in den Übersichtsreferaten³⁾ und⁴⁾ aufgezählten neuen Verbindungen dieses Typs wurden seither weiter bearbeitet, andere sind zusätzlich in der Natur entdeckt worden. Bei den meisten ist die Konfigurationsbestimmung an den Asymmetriezentren noch nicht abgeschlossen. In solchen Fällen sind in den nachstehenden Formeln die Substituenten in Klammern gesetzt.

^{18a)} I. M. Beatty, D. I. Magrath u. A. H. Ennor, Nature [London] 183, 591 [1959].

^{18b)} H. Rosenberg u. A. H. Ennor, Nature [London] 187, 617 [1960].

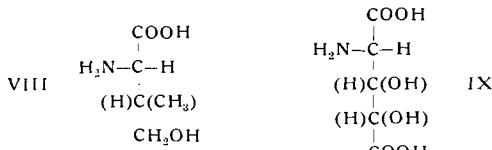
¹⁹⁾ Th. Wieland, Angew. Chem. 69, 44 [1957].

²⁰⁾ Th. Wieland u. A. Schöpf, Liebigs Ann. Chem. 626, 174 [1959].

²¹⁾ H. D. Dakin, J. biol. Chemistry 48, 273 [1921]; 50, 410 [1922].

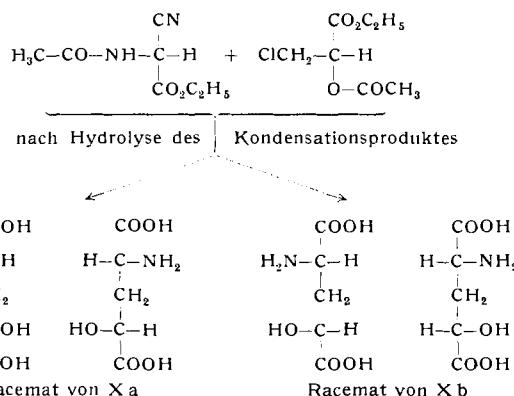
²²⁾ N. E. Saris u. A. I. Virtanen, Acta chem. scand. 11, 1440 [1957].

Als neu seien das γ -Hydroxy-valin (VIII) und die β,γ -Dihydroxy-glutaminsäure (IX) erwähnt.



VIII wurde von J. K. Pollard, E. Sondheimer und F. C. Steward aus Tumoren von *Kalanchoe daigremontiana* isoliert und mit einem Vergleichspräparat identifiziert²³⁾, das man aus dem α -Chlor- β -methyl- γ -butyrolacton von F. Fleck und H. Schinz²¹⁾ durch Ammonolyse erhalten hatte. IX konnte von A. I. Virtanen und T. Ettala²⁵⁾ papierchromatographisch in zahlreichen Pflanzen nachgewiesen werden.

Von der ebenfalls aus Pflanzen (*Phlox*, *Linaria*) isolierten²⁶⁾ γ -Hydroxy-glutaminsäure (X) sind vor kurzem die 4 denkbaren Stereoisomeren von *L. Benoitii* et al.²⁷⁾ synthetisiert worden. Die Kondensation von α -Acetoxy- β -chlor-propionsäure-methylester mit α -Acetamino-cyanessigester führt zu einer Diastereomeren-Mischung²⁸⁾, aus deren Verseifungsprodukt aus wäßriger Lösung bei -10°C beim Sättigen mit HCl-Gas das kristallisierte Aminolacton-hydrochlorid der Form Xa ausfällt.

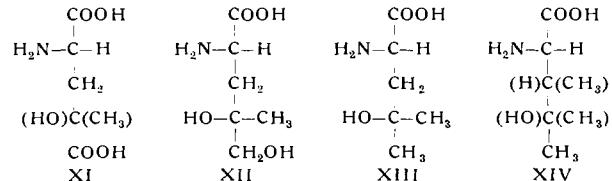


Das Epimere Xb bildet auffallenderweise auch unter diesen drastischen Bedingungen kein Lacton. Von den getrennten Racematen wurden als N-Chloracetyl-Verbindungen mit Nierenacylase I in Gegenwart von Co^{2+} -Ionen nur die L_S-Verbindungen entacyliert und die D-Verbindungen nach Abtrennung durch Hydrolyse mit Säure vom Acylrest befreit. Die Zuordnung geschah schließlich dadurch, daß aus den Antipoden von Xa mit salpetriger Säure (unter Erhaltung der Konfiguration) die optisch aktiven α,α' -Di-hydroxy-glutarsäuren entstehen, während bei Xb die inaktive Mesoform resultiert. Die Autoren bezeichnen die threo-Verbindungen Xa als Alloformen, weil sie durch Ringschluß der γ -ständigen Carboxyl- mit der α -Aminogruppe formal mit L- bzw. D-Allo-hydroxyprolin verwandt sind.

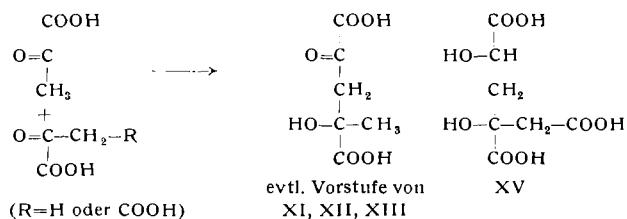
Es ist nicht uninteressant, daß die Allo(threo)formen (Xa) deutlich stärkere Säuren sind als Xb, während bei den Hydroxyasparaginsäuren nach dem elektrophoretischen Verhalten den erythro-Formen (VIIb) die stärkere Acidität zukommt.

Die γ -Methyl- γ -hydroxyglutaminsäure (XI), ein Inhaltsstoff verschiedener Farnarten^{3,4)}, bietet dem hiesigen Arbeitskreis wegen ihrer denkbaren Verwandtschaft mit den Phalloidin- bzw. Phalloinbausteinen γ , δ -Dihydroxy-

leucin (XII) und γ -Hydroxyleucin (XIII) ein gewisses Interesse.

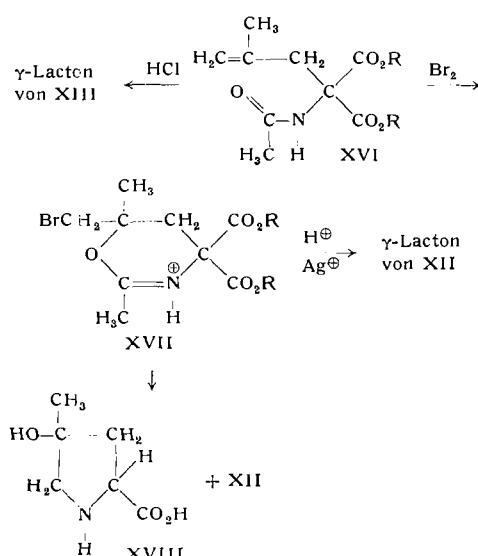


Über die Biosynthese dieser Verbindungen sind plausible Vermutungen geäußert worden^{19, 20}), die eine Kondensation von 2 Mol Brenztraubensäure (oder Oxalessigsäure) als ersten Schritt annehmen. In diesem Zusammenhang ist der Nachweis von 2,4-Dihydroxy-1,2,4-butantricarbonsäure (XV) in Hundeleber²⁰) und Bakterien²¹) suggestiv.



Versuche mit ^{14}C -Pyruvat an Blättern von *Asplenium septentrionale*²⁹⁾ lassen zwar im biosynthetisch erzeugten XI Radioaktivität erkennen, doch ist dieser Befund bei der vielspurigen Nutzbarkeit von Brenztraubensäure in biosynthetischen Prozessen nicht als strenger Beweis für den postulierten Weg zu werten. Denkt man an die sicherlich bestehende biochemische Verwandtschaft von XII mit XIII im Sinne einer Methyloxydation, so wäre auch eine Kondensation von Pyruvat (oder Oxalacetat) mit Acetyl-Coenzym A mit nachträglicher Decarboxylierung und ω -Oxydation denkbar. Die im Amanitin enthaltene β -Methylverbindung XIV³²⁾ könnte analog aus α -Oxobuttersäure entstehen.

Die Synthese von racem. XIII ist schon vor längerer Zeit von *H. D. Dakin*, der diese Aminosäure in Caseinhydrolysaten aufgefunden zu haben glaubte, ausgeführt worden³³). In einfacher Weise erhält man das γ -Lacton-hydrochlorid durch Erhitzen von Methallyl-acetaminomalonester³⁴⁾.



²³⁾ J. K. Pollard, E. Sondheimer u. F. C. Steward, Nature [London] 182, 1356 [1958].

²⁴⁾ F. Fleck u. H. Schinz, Helv. chim. Acta 33, 140 [1950].

²⁵⁾ A. I. Virtanen u. T. Ettala, Acta chem. scand. 11, 182 [1957].

²⁶) A. I. Virtanen u. P. K. Hietala, Acta chem. scand. 9, 175 [1955].
²⁷) L. Benoiton, U. Winitz, S. M. Birnbaum u. J. P. Greenstein, J. Amer. chem. Soc. 79, 6192 [1957].

²⁸) L. Benoiton u. L. P. Bouthillier, Canad. J. Chem. 33, 1473 [1955].

— XVIII —

²⁹⁾ P. Linko u. A. I. Virtanen, Acta chem. scandinavica, 1957, 11, 103.

³⁰) S. Rapoport u. R. H. Wagner, Nature [London] 168, 295
[1951]. W. Vierling, J. Polym. Sci. 12, 715 (1954).

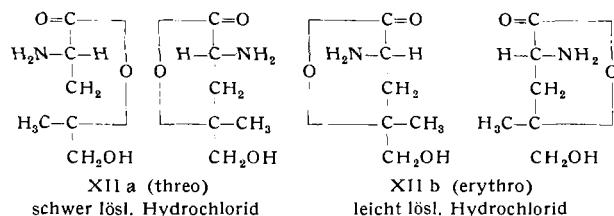
³¹) W. W. Umbreit, J. Bacteriol. 66, 74 [1953].
³²) T. Wichterle, A. Hüfner, Lichten-Aubel, G. 510, 85 [1950].

³²) Th. Wieland u. A. Höfer, Liebigs Ann. Chem. 619, 35 [1958].
³³) H. D. Dakin, J. biol. Chemistry 154, 549 [1944].
³⁴) N. E. Albertson u. S. Archer, J. Amer. chem. Soc. 67, 308 [1945].

³⁴) N. F. Albertson u. S. Archer, J. Amer. chem. Soc. 67, 308 [1945]; J. Fillman u. N. F. Albertson, ebenda 70, 171 [1948].

(XVI) mit Salzsäure³⁵). Läßt man auf XVI Brom einwirken, so entsteht, wie schon angedeutet¹⁹), ein Brommethyl-oxaziniumbromid (XVII), das mit schwefelsaurer Silbersulfatlösung zum Lacton des Dihydroxy-leucins XII verseift werden kann³⁶). Mit wäßrigen Laugen entsteht aus XVII ebenfalls XII, daneben aber viel γ -Methyl- γ -hydroxy-prolin (XVIII), eine Verbindung, die ebenfalls als Naturstoff, und zwar in Äpfeln aufgefunden wurde⁴).

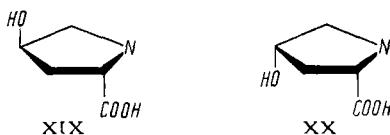
Zur Gewinnung der 4 Diastereomeren des γ,δ -Dihydroxy-leucins (XII) trennte man³⁷) die Lactonhydrochloride XIIa und XIIb auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeit in Alkohol-Äther.



Die Spaltung der beiden Racemate in die Antipoden gelang enzymatisch oder über die sauren Di-p-tolyltartrate, die Zuordnung der Formeln zu den Antipoden durch Anwendung der Hudsonschen Lactonregel. Die L-Verbindung von XIIb hat sich als identisch mit dem Baustein des Phalloidins erwiesen²⁰).

Hydroxy-iminosäuren

Aus dieser Körperklasse sind die beiden diastereomeren γ -Hydroxyproline XIX und XX altbekannt.



L-Allo-hydroxyprolin (XX) wurde als Hydrolyseprodukt des Phalloidins 1940 von H. Wieland und B. Witkop³⁸) zum ersten Mal in der Natur aufgefunden. Die D-Form ist als Baustein im Antibioticum Etamycin enthalten³⁹). Wegen des Vorkommens der Alloverbindung im Pilzgift haben wir uns um eintrachtere Synthesen bemüht. Überträgt man die auf S. 894/95 ausgeführte Bromierungsreaktion auf Allylacetaminomalonester, so resultiert ein Gemisch aus dem methyl-freien, XVII entsprechenden Oxaziniumsalz und einer γ,δ -Dibromverbindung. Beim längeren Kochen mit Wasser erhält man hieraus ein gleich zusammengesetztes Gemisch von XIX und XX⁴⁰). Die Diagnose ist sehr einfach, da bei der Papierelektrophorese ($p_{\text{H}} = 1,9$) die Allo-verbindung erheblich rascher als die normale zur Kathode wandert, die Trennung über die Cu-Komplexe aber ist recht mühsam. Es wurde deshalb das von R. Kuhn und G. Osswald angegebene Verfahren⁴¹) zur Grundlage einer ergiebigeren Synthese genommen⁴²). Dabei wird das Na-Salz des N-Carbäthoxy-glycinesters mit Fumarsäure-diäthylester zu 1,2,3-Tricarbäthoxy-pyrrolidon-(4) kondensiert, das nach Ketonspaltung 1,2-Dicarbäthoxy-pyrrolidon-(4) (XXI) liefert. XXI kann über Pt/O₂ oder Raney-Ni in stereospezifischer Weise zum N-Carbäthoxy-allo-hydroxy-

³⁵) Th. Wieland, K. Mannes u. A. Schöpf, Liebigs Ann. Chem. 617, 152 [1958].

³⁶) Th. Wieland u. O. Weiberg, Liebigs Ann. Chem. 607, 168 [1957].

³⁷) Th. Wieland u. H. Krantz, Chem. Ber. 91, 2619 [1958].

³⁸) H. Wieland u. B. Witkop, Liebigs Ann. Chem. 543, 171 [1940].

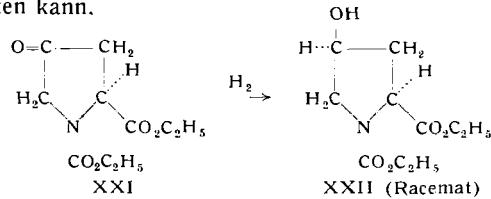
³⁹) J. C. Sheehan, H. G. Zachau u. W. B. Lawson, J. Amer. chem. Soc. 79, 3933 [1957].

⁴⁰) Th. Wieland u. U. Wintermeyer, Chem. Ber. 90, 1721 [1957] und die uns erst später zur Einsicht gekommene Arbeit von R. Gaudry, K. Berlinguet, A. Laupis u. Cr. Paris, Canad. J. Chem. 34, 502 [1956].

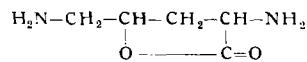
⁴¹) R. Kuhn u. G. Osswald, Chem. Ber. 89, 1423 [1956].

⁴²) Th. Wieland u. H. Wehrt, Chem. Ber. 92, 2106 [1959].

D,L-prolinester XXII hydriert werden. Die freie N-Carbäthoxy-allosäure läßt sich mit Brucin in die Antipoden spalten, so daß man nach Hydrolyse mit starker Salzsäure die L-Form von XX mit einer Ausbeute von insgesamt 15% erhalten kann.

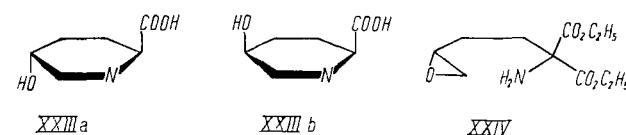


Die Umwandlung des L-Histidins in L-Hydroxyprolin gelang B. Witkop und T. Beiler⁴³) durch Bamberg-Berlek-Spaltung des Imidazolrings über die γ -Hydroxyornithin-lactone mit Nitrosylchlorid.



γ -Hydroxyarginin ist jüngst von Y. Fujita⁴⁴) in See-gurken nachgewiesen worden.

An weiteren Hydroxy-iminosäuren sei nur noch ein Hydroxy-methyl-prolin erwähnt, das aus Apfelbaumholz von F. Urbach⁴⁵) isoliert wurde, sowie die sterische Analyse der gleichzeitig aus verschiedenen Pflanzen erhaltenen 5-Hydroxy-pipecolinsäure (XXIIIa) durch B. Witkop und C. M. Foltz⁴⁶). Bei ihrer Isolierung aus Datteln wurde von der Nitrosaminbildung sek. Amine Gebrauch gemacht. Die N-Nitrosoverbindungen der Iminosäuren wurden aus Wasser in Äther geschüttelt und nach dem Regenerieren mit Salzsäure an Dowex 50 chromatographiert. Da die Salze von XXIIIa in Wasser stärker nach rechts drehen als die Zwitterionen kommt den Substituenten am α -C-Atom L-Konfiguration zu (Lutz-Jorgenson's Regel, vgl.⁴⁷). Die Konfiguration an C-5 ergibt sich u. a. daraus, daß die Bildung eines Lactonderivates ausbleibt, die am Diastereomer XXIIIb zu beobachten ist. Hieraus ergibt sich für den Naturstoff die L-trans-Anordnung (XXIIIa) analog dem L-Hydroxyprolin



Die Synthese der Diastereomere gelang durch interne Kondensation des 3',4'-Epoxy-butylaminomalonesters XXIV, wobei sich auch der 5-Ring bildete.

Die Auswahl der behandelten Naturstoffe ist wesentlich durch die speziellen Erfahrungen des Verfassers bestimmt. Andere biochemisch wichtige Amino-hydroxysäuren wie Neuraminsäure, ihr N-Acetyl-derivat Lactaminsäure und ihre Zucker-Verbindungen, die von R. Kuhn so erfolgreich bearbeitet wurden, die verwandte Muraminsäure, die Rolle von Amino-hydroxysäuren in Lipiden und cyclischen Antibiotica sind hier nicht erwähnt worden. Die Biochemie vieler der aufgezählten Verbindungen ist bisher noch beschreibend, sie fängt gerade an, aus diesem Stadium zum Verständnis des Funktionellen zu kommen. Auch beginnen sich biogenetische Zusammenhänge abzuzeichnen, so daß man von der Entwicklung dieser Arbeitsrichtung auch eine weitere Einsicht in Stoffwechselvorgänge, vornehmlich der Pflanzen, erhoffen darf.

Eingegangen am 25. Juli 1960 [A 60]

⁴³) B. Witkop u. T. Beiler, J. Amer. chem. Soc. 78, 2882 [1956].

⁴⁴) Y. Fujita, Bull. chem. Soc. Japan 32, 439 [1959].

⁴⁵) F. Urbach, Nature [London] 175, 171 [1955].

⁴⁶) B. Witkop u. C. M. Foltz, J. Amer. chem. Soc. 79, 192 [1957].

⁴⁷) M. Winitz, S. M. Birnbaum u. J. P. Greenstein, J. Amer. chem. Soc. 77, 716 [1955].