

Neue natürliche Aminosäuren**

Von Ingrid Wagner und Hans Musso*

Professor Hans Brockmann zum 80. Geburtstag gewidmet

Die Mehrzahl der ca. 500 heute bekannten natürlichen Aminosäuren wurde in den letzten 30 Jahren entdeckt, z. B. bei der Suche nach neuen Antibiotica in der Kulturflüssigkeit von Mikroorganismen oder als Bestandteile dieser Antibiotica, in Pilzen, in Samen, in zahlreichen Pflanzen und Früchten, auch in Körperflüssigkeiten von Tieren in gebundener Form. Etwa 240 dieser Aminosäuren kommen auch frei in der Natur vor, einige nur als Zwischenprodukte des Stoffwechsels. Der vorliegende Beitrag vermittelt einen Überblick über die Entwicklung dieses Gebietes seit 1956, als die letzte Zusammenfassung erschien. Kurz und summarisch abgehandelt werden neue ungesättigte Aminosäuren, Cyclopropan- und Cyclobutanaminosäuren, heterocyclische Aminosäuren, halogenhaltige Aminosäuren, schwefel-, selen- und phosphorhaltige Aminosäuren sowie aliphatische Aminosäuren. Nur in wenigen Fällen, z. B. bei Betalaminsäure und Muscaflavin, wird die Biosynthese ausführlich erläutert.

1. Historische Einleitung

Glycin wurde 1820 aus Gelatinehydrolysat isoliert. In den folgenden 100 Jahren gelang die Aufklärung der übrigen zwanzig Aminosäuren, die normalerweise in Eiweiß enthalten sind; bis 1940 kamen nur noch vier hinzu. Mit der Anwendung chromatographischer Methoden stieg die Zahl der natürlichen Aminosäuren sprunghaft; 1956 konnte über ca. 60 neue berichtet werden^[1]. Zur Zeit kennt man über 500; davon kommen ca. 240 frei in der Natur vor. Jedes Jahr werden noch einige neue natürliche Aminosäuren gefunden^[2,3].

Die Methoden zur Entdeckung und Konstitutionsermittlung sind inzwischen so verbessert worden, daß Spuren eines neuen fluoreszierenden Fleckes im zweidimensionalen Chromatogramm der Dansyl-Derivate^[4-6] erkannt werden

können (Dansyl ist 5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonyl). Die GC-MS-Kopplung von *N*-Trifluoracetyl-methylesterderivaten^[7] bestätigt die Einheitlichkeit und liefert die Summenformel und häufig auch einen Strukturvorschlag, der mit wenigen mg der Aminosäure und einem ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum erhärtet werden kann. In hartnäckigen Fällen, wie z. B. beim Streptolidin^[8a], führt erst die Röntgen-Strukturanalyse zum Ziel^[8b]. Die Enantiomerenreinheit kann man heute gaschromatographisch meist auf 0.1% genau mit flüchtigen Aminosäurederivaten an einem Peptidester als stationärer Phase prüfen. Ebenso genaue Resultate ergibt die Chromatographie der freien Aminosäuren als diastereomere Kupferkomplexe mit L-Prolin an octadecyliertem Silicagel mit wäßrigen Fließmitteln^[9]. Die absolute Konfiguration läßt sich leicht aus den CD-Spektren ermitteln, wenn man durch Komplexbildung^[10a] oder mit Dinitrophenylderivaten^[10b] einen charakteristischen langwelligen Übergang erzeugt. Liegen mehrere Chiralitätszentren vor, so ermöglicht die spezifische Synthese aller Isomere eine zweifelsfreie Zuordnung, z. B. bei den 3-Hydroxyprolinen^[11] (vgl. 39 in Abschnitt 4.1) oder bei

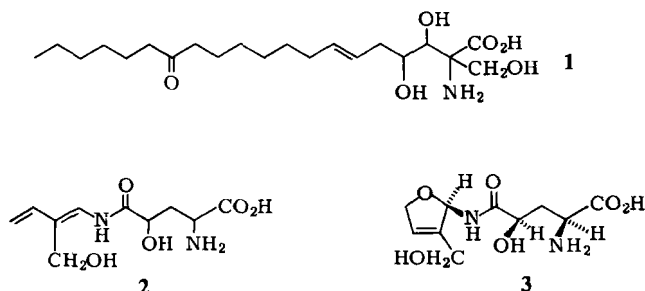
[*] Prof. Dr. H. Musso, I. Wagner
Institut für Organische Chemie der Universität
Richard-Willstätter-Allee 2, D-7500 Karlsruhe

[**] Für viele neue Aminosäuren werden nach Möglichkeit Sammelreferate oder eine der letzten Arbeiten über die Synthese zitiert.

(-)-S-(2-Carboxypropyl)-L-cystein^[12] (vgl. 151 in Abschnitt 6).

2. Ungesättigte Aminosäuren

Thermocymocidin 1 aus einer thermophilen Eumycetenart^[2b, 31, 13] und Myriocin aus dem thermophilen Pilz *Myriococcum albomyces*^[14] stimmen überein, sowohl in der Konstitution mit *trans*-Doppelbindung als auch in der Wirksamkeit gegen Schimmelpilze.

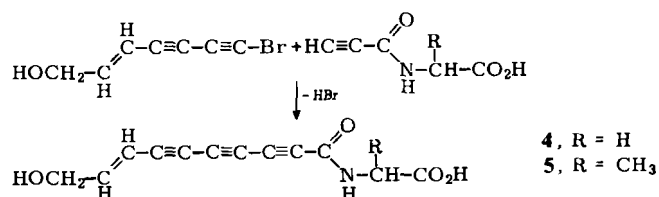


Aus dem Samen des Strauches *Staphylea pinnata* stammen Pinnatanin 2 und Oxypinnatanin 3, dessen absolute Konfiguration am Dihydrofuranteil durch Röntgen-Strukturanalyse bestimmt wurde^[31].

α -Methylen- β -alanin ist toxisch und kommt als *N*-Acetylderivat in Hawaiischwämmen vor^[15], β -Methylen-L-norvalin im Pilz *Lactarius helvus*^[3b], β -Methylen-L-norleucin in *Amanita vaginata*^[2a] und (2*S*,3*S*)-3-Hydroxy-4-methy-

lenglutaminsäure in *Gleditsia caspica*^[3a]. Neben γ -Methylen- und γ -Ethylidenglutaminsäure konnte jetzt aus *Myccena pura* auch γ -Propyliden-L-glutaminsäure isoliert werden^[31]. Es sind auch Aminosäuren mit Methylencyclopropylsubstituenten bekannt (vgl. 13–15 in Abschnitt 3). Weitere ungesättigte, meist nicht proteingebundene, natürliche Aminosäuren sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Neben den Aminosäuren, die eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten, gibt es auch einige Aminosäuren mit Dreifachbindungen. Etwas Besonderes sind die Polyaminosäuren 4 und 5, die der Pilz *Fayodia bisphaerigera* in fortgeschrittenem Wachstumsstadium produziert^[17] und die als Methylester isoliert wurden.



Es wird vermutet, daß sie durch Acylierung der Aminosäuren mit der Hydroxyentriensäure entstehen, denn diese kommt im Pilz neben 4 und 5 vor. Bei der Synthese wurden die durch Propiolsäure acylierten Aminosäureester mit dem Hydroxyendiämbromid verknüpft.

3. Cyclopropan- und Cyclobutanderivate

1-Aminocyclopropanecarbonsäure 7 wurde Ende der fünfziger Jahre proteingebunden in Preiselbeeren entdeckt,

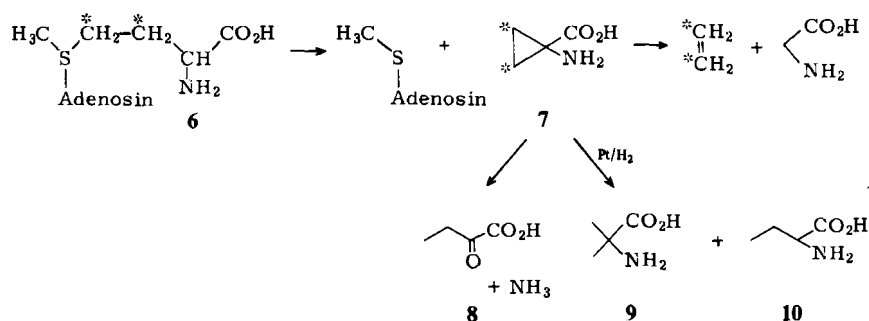
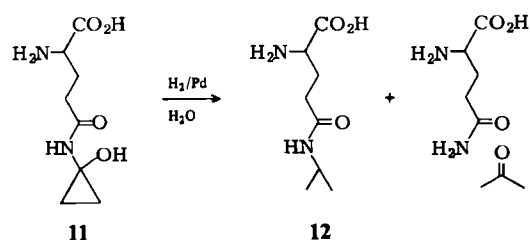


Tabelle 1. Neue ungesättigte Aminosäuren.

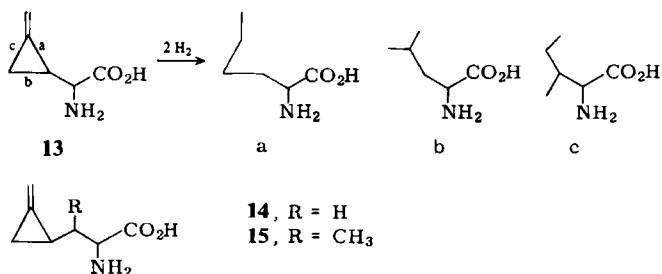
Ungesättigte Aminosäuren	isoliert aus	Lit.
L-2-Amino-4-(2-aminoethoxy)- <i>trans</i> -3-butensäure	unidentifizierten Streptomyceten	[3g]
2-Amino-4-(2-amino-3-hydroxypropoxy)- <i>trans</i> -3-butensäure	<i>Rhizobium japonicum</i>	[3e]
4-Acetamido-2-butensäure	<i>Fusarium graminearum</i>	[3j]
L-2-Amino-3-formyl-3-pentensäure	<i>Bankera fulgineoalba</i>	[3a]
L-2-Amino-3-hydroxymethyl-3-pentensäure	<i>Bankera fulgineoalba</i>	[3a]
L-2-Amino-4-chlor-4-pentensäure	<i>Amanita pseudoporphyria</i>	[3g]
<i>trans</i> -2-Amino-5-chlor-4-hexensäure	<i>Amanita solitaria</i>	[3e]
2-Amino-4-methyl-5-hexensäure	<i>Tricholomopsis rutilans</i>	[16]
2-Amino-5-methyl-4-hexensäure	<i>Leucocortinarius bulbiger</i>	[3a]
2-Amino-4-methyl-4-hexensäure	<i>Aesculus californicus</i>	
2-Amino-6-hydroxy-4-methyl-4-hexensäure	<i>Aesculus californicus</i>	[3a]
L-2-Amino-6-hydroxy-5-methyl-4-hexensäure	<i>Blighia unijugata</i>	[2b]
2-Amino-4,5-hexadiensäure [a]	<i>Amanita solitaria</i>	[3e]
2-Amino-4-methyl-5-hexensäure		[3b]
2-Amino-4-hydroxy-6-heptensäure	<i>Euphoria longan</i>	[3b]
2-Amino-4-hydroxymethyl-5-hexensäure		[3b]
2-Amino-3-hydroxy-4-hexensäure	<i>Tricholomopsis rutilans</i>	[3f, g]
2-Amino-4-hexensäure	einem Neu-Guinea-Pilz	[3e]

[a] Diese Hexadiensäure kann als Vorstufe der Biosynthese von Hypoglycin A 14 angesehen werden.

später auch in Äpfeln und Birnen^[18]. Diese Aminosäure ist eine Zwischenstufe bei der Biosynthese von Ethylen^[19,20], das als Pflanzenwachstumsregulator wirkt. Dabei wird Methionin über einen Adenosinkomplex 6 enzymatisch in 7 und Methylthioadenosin umgewandelt; 7 wird aber nicht freigesetzt, sondern – sehr wahrscheinlich in einem Enzymkomplex gebunden – unmittelbar in Ethylen und Glycin gespalten. Außerdem dient 7 als einzige Stickstoffquelle für das Bacterium *Pseudomonas sp. ACP* und die Hefe *Hansenula saturnus*, die es enzymatisch zu α -Oxobuttersäure 8 desaminieren^[20]. Bei der Hydrierung mit Pt in Eisessig wird aufgrund der Substituenteneffekte^[21] bevorzugt α -Aminoisobuttersäure 9 gebildet, in alkoholischem Ammoniak dagegen bevorzugt α -Aminobuttersäure 10^[22]. Entsprechend wird auch bei der Hydrierung des Coprins 11 die $\text{CH}_2\text{--CH}_2$ -Bindung im Cyclopropan unter Bildung von 12 geöffnet. Diese Aminosäure wurde aus *Coprinus atramentarius* isoliert^[23] und bewirkt den Antabuseffekt dieses Pilzes^[*].

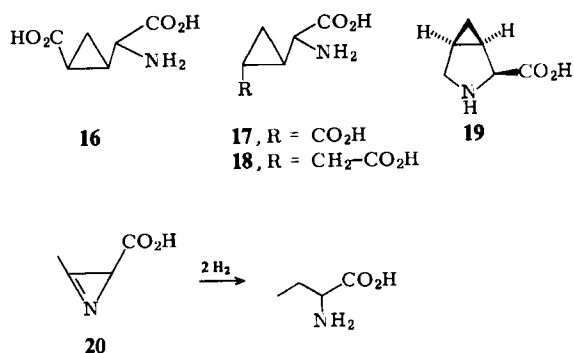


1-Amino-2-ethyl-1-cyclopropanecarbonsäure, auch Coronamsäure genannt, ist Bestandteil des Toxins Coronatin aus *Pseudomonas coronafaciens* var. *atropurpurea*^[24]. α -(Methylencyclopropyl)glycin 13, das entsprechende Alaninderivat Hypoglycin A 14 sowie Hypoglycin B (das Di-peptid aus 14 und Glu^[25]) wurden aus unreifen Früchten von *Blighia sapida* und Litchi-Samen isoliert^[2b]. 13 und 14 wirken so stark blutzuckersenkend, daß es nach dem Genuß unreifer Früchte zu tödlicher Hypoglykämie kommen kann. Bei der Konstitutionsermittlung von 13 erhielt man durch katalytische Hydrierung Norleucin, Leucin und Isoleucin (a, b und c).

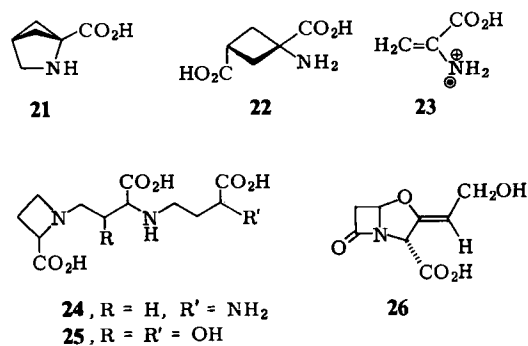


β -(Methylencyclopropyl)- β -methylalanin 15 wurde im Samen von *Aesculus californica* gefunden^[3a], *cis*- und *trans*- α -(Carboxycyclopropyl)glycin 16 bzw. 17 isolierte man aus den Samen von *Aesculus parviflora* bzw. *Blighia sapida*^[3a]. *Blighia unijugata* enthält das homologe Carboxymethylderivat 18, und das L-*exo*(*cis*)-3,4-Methanoprolin 19 leitet über zum Breitspektrum-Antibioticum Azirinomycin

20^[3d] aus *Streptomyces aureus*. 20 ist erwartungsgemäß in konzentrierter Lösung nicht stabil; bei der katalytischen Hydrierung entsteht L- α -Aminobuttersäure.



2,4-Methanoprolin 21 und 2,4-Methanoglutaminsäure 22 aus den Samen der Hülsenfrucht *Ateleia Herbert Smithii*^[26,27] zeigen im Massenspektrum den gleichen Basis-peak 23 und andere gemeinsame Fragmente.

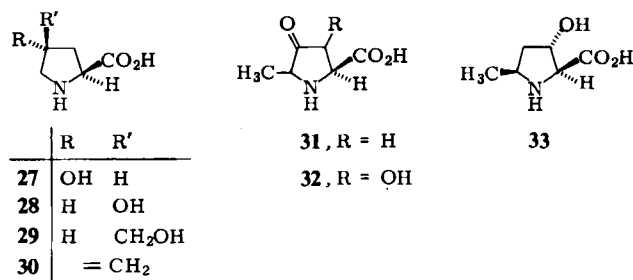


Auch neue Azetidinderivate wie Nicotianamin 24 aus den Blättern von *Nicotiana tabacum*, Mugineinsäure 25 aus Haferwurzeln^[29] und Clavulansäure 26 aus *Streptomyces clavuligerus*^[30] sind hinzugekommen. 24 konnte auch als Normalisationsfaktor in Tomatenmutanten nachgewiesen werden^[28], 26 wirkt als Inhibitor für β -Lactamasen^[30].

4. Heterocyclische Aminosäuren

4.1. Prolinderivate

Neben 4-Hydroxy-L-prolin 27 und dem bereits 1940 von H. Wieland und B. Witkop^[31] gefundenen 4-Allohydroxy-L-prolin 28 mit *cis*-L-Konfiguration konnte die D-Form ent-28 als Baustein des Antibioticums Etamycin erkannt werden^[32]. 4-Hydroxymethylprolin 29 wurde aus Äp-

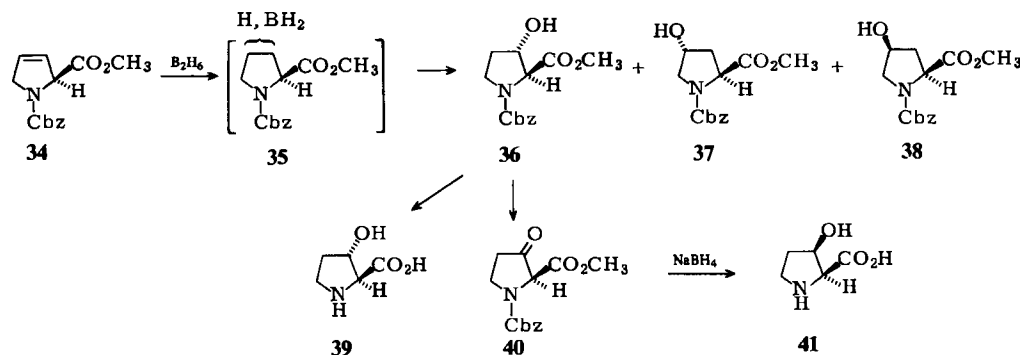


[*] Unter Antabuseffekt versteht man die Sensibilisierung und Intoleranz des Organismus gegen Alkohol durch eine Droge.

fein^[33], später aus *Eriobotrya japonica*^[2b] isoliert, das 4-Methylen-D,L-prolin **30/ent-30** aus der gleichen Pflanze^[2b]. Die beiden 5-Methyl-4-oxoprolin **31** und **32** sowie 3-Hydroxy-5-methylprolin **33** wurden im Peptidlactonring des Antibiotikums Actinomycin Z₁^[11,2f], 5-Methylprolin wurde in Actinomycin Z₅ gefunden^[3f]. *N*-Methyl-4-hydroxyprolin **27**, NCH₃ statt NH, auch Betonin genannt, kommt in vielen Pflanzen vor, unter anderem in der Schafgarbe^[34,35].

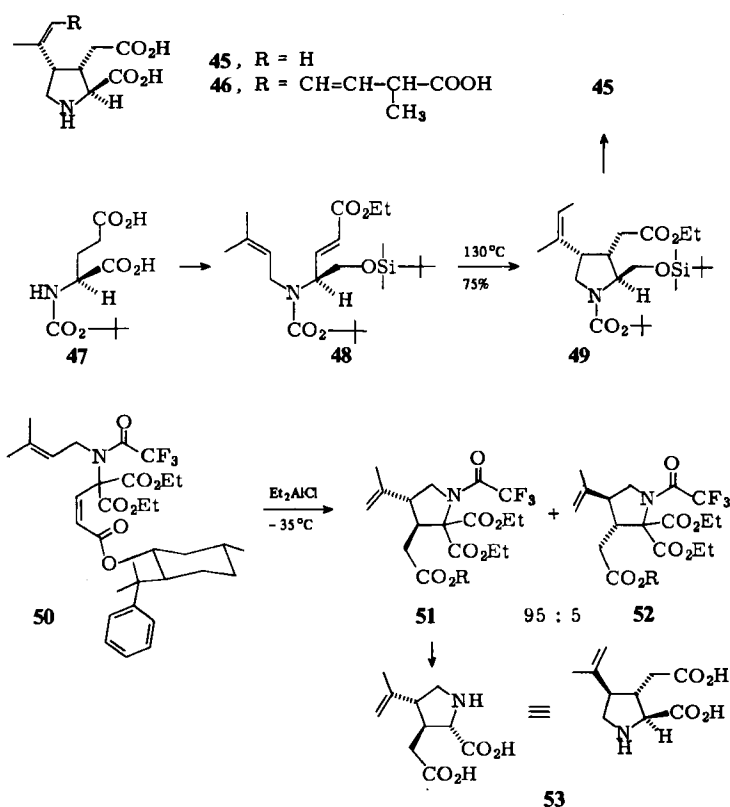
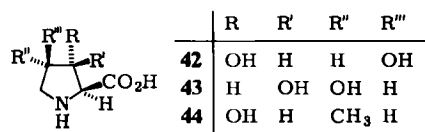
Anhand des aus Collagen-Hydrolysat durch Ionenaustauschchromatographie isolierten *trans*-3-Hydroxyprolins **39** sei gezeigt, wie die Konfiguration durch stereoselektive Synthese festgelegt wurde. Später wurde **39** auch in Schwämmen aus dem Mittelmeer sowie im Antibiotikum Telomycin gefunden, das *cis*-Isomer **41** nur im Antibiotikum^[36,37].

Bei der Hydroborierung des *N*-Benzyloxycarbonyl-3,4-dehydro-DL-prolinmethylesters **34/ent-34** wird das Molekül bevorzugt von der Rückseite angegriffen; durch Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid wurden 68% *trans*-3-Hydroxyprolin **36/ent-36**, 10% *trans*-4-Hydroxyprolin **37/ent-37** und eine Spur *cis*-4-Hydroxyprolin **38/ent-38** jeweils als *N*-geschütztes Derivat erhalten. Die Oxidation von **36** mit Chromsäure ergibt den Ketoester **40**, der von NaBH₄ wiederum von der Rückseite angegriffen wird. Alkalische Esterhydrolyse und katalytische Hydrogenolyse der Schutzgruppe am Stickstoff lieferten die reinen Aminosäuren **39** (aus **36**) und **41**.

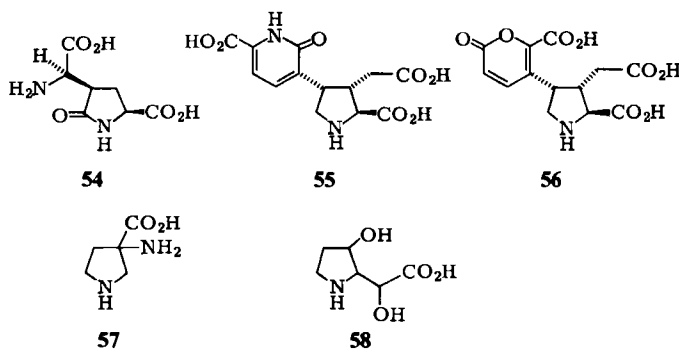


Die *N*-Methylderivate des *trans*- und *cis*-3-Hydroxyprolins **39** bzw. **41**, jeweils NCH₃ statt NH, wurden aus reifen Früchten von *Courbonia virgata* isoliert^[38], das *trans,trans*-3,4-Dihydroxyprolin **42** als eine der sieben Aminosäuren im Virotoxin des weißen Knollenblätterpilzes^[39]; das *cis,trans*-Isomer **43** ist Bestandteil eines Proteins aus Diatomeen^[39].

(2*S*,3*S*,4*S*)-3-Hydroxy-4-methylprolin **44** ist im Antibiotikum Enchinocandin B enthalten^[3i]. Aus der Alge *Digenea simplex* wurden die Kainsäure **45**^[40], die an C-4 epimere Allokainsäure **53**^[41] und die Domosäure **46**^[42] isoliert. Wegen der neuronstimulierenden Wirkung wurden enantioselektive Synthesen ausgearbeitet. (–)-α-Kainsäure **45** wurde aus dem Derivat **47** der (*S*)-Glutaminsäure durch



eine thermische *En*-Reaktion **48**→**49** unter Induktion der (*S,S*)-Konfiguration an den neuen Chiralitätszentren in **49**, Abspaltung der Silylschutzgruppe, Rückoxidation und Esterhydrolyse mit natürlicher Konfiguration erhalten^[40]. Die epimere (+)-α-Allokainsäure **53** entsteht bei einer mit Diethylaluminiumchlorid ausgelösten analogen *En*-Reaktion des Malonesters **50**, in dem die Carboxygruppe an der

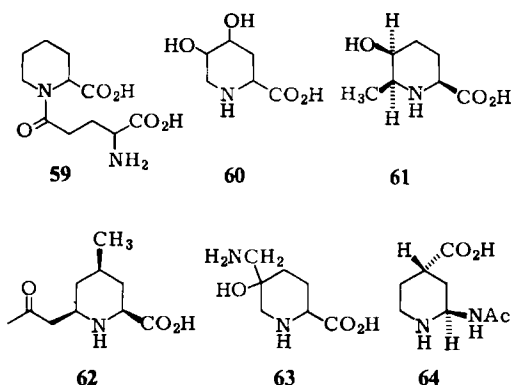


cis-Doppelbindung mit einem optisch aktiven Mentholderivat verestert ist, wobei die richtige Konfiguration **51** über die falsche **52** mit 95 : 5 überwiegt. Mit einer *trans*-Doppelbindung im Ausgangsmaterial **50** ändert sich das Verhältnis in 15 : 85^[41].

Weitere Prolinderivate sind eine neue Aminosäure **54** aus *Pentaclethra macrophylla*^[3h] sowie die Acromelinsäuren A **55** und B **56**, die aus dem giftigen Pilz *Clitocybe acromelalga* isoliert wurden^[43]. Zu nennen sind hier noch *cis*-3-Amino-L-prolin aus *Morchella esculenta*^[3b] und 4-Carboxy-L-prolin aus *Chondria coerulescens*^[3j]. Das aus *Cucurbitaceae* erhaltene Cucurbitin **57**^[44] ist ebenso wenig ein Prolinderivat wie die Pyrrolidinglycolsäure **58**, die als Bestandteil des Depsipeptides Detoxin-D gefunden wurde^[3e].

4.2. Piperidin-, Pyridin-, Chinolin- und Azepinderivate

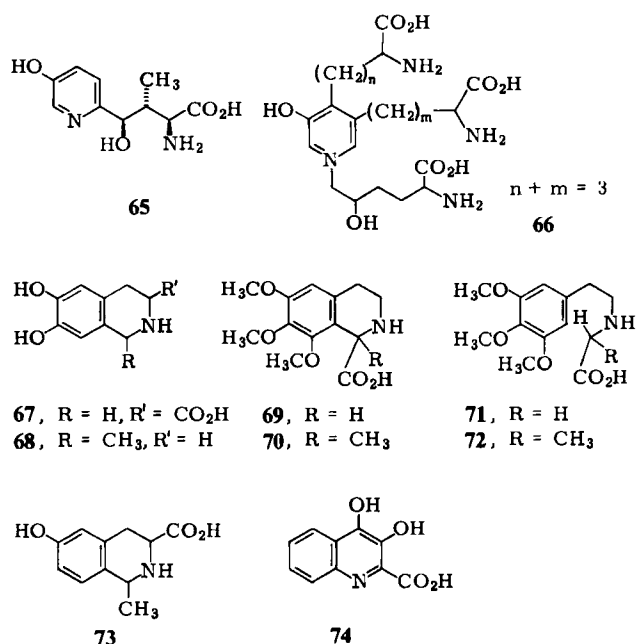
Von der länger bekannten Pipecolinsäure leiten sich zahlreiche neue Aminosäuren ab. Das *N*- γ -L-Glutamylderivat **59** stammt aus dem Samen von *Gleditsia caspica*^[2b]. Die 3-Hydroxy- fand man in Halophyten^[2a], die L-4-Hydroxy- in *Peganum harmala* und die 4,5-Dihydroxypipecolinsäure **60** in *Gymnocladus dioica*^[3j]. (2*S*,5*S*,6*S*)-5-Hydroxy-6-methylpipecolinsäure **61** und ihr 5*R*-Epimer kommen in *Fagus silvatica* frei vor^[3j]. Trichoponamsäure **62** wurde aus *Trichoderma polysporum* isoliert^[45].



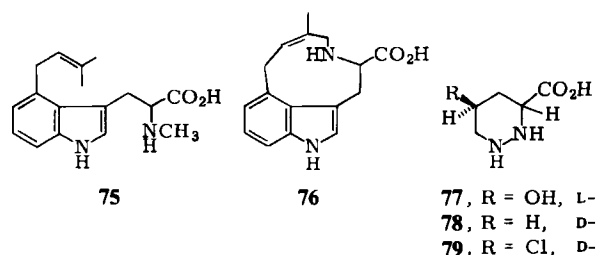
Im Hydrolysat von *Pseudomonas*-Toxinen konnte 5-Aminomethyl-5-hydroxy-pipecolinsäure **63** identifiziert werden^[31]; (2*R*,4*S*)-2-Acetylamino-4-piperidincarbonsäure **64** kommt in den Blättern von *Calliandra haematocephala* vor^[3e].

Das Pyridinderivat **65** liegt als *N*-terminale Aminosäure in den Nikkomycin-Antibiotica vor^[46,47], die Tris(amino-säure) **66** ist im Knochencollagen von Rindern enthalten^[3k].

Die Tetrahydroisochinoline **67** und **68** wurden aus den Samen von *Mucuna mutisiana* und *M. deeringiana* isoliert^[2b]. Die Tris-*O*-methylpeoxylsäure **69** und deren Methylderivat **70** fand man in Extrakten des Peyote-Kaktus^[2b], in dem auch die Dihydroderivate Mescaloxylsäure **71** bzw. Mescaloruvssäure **72** – vielleicht als Vorstufen – enthalten sind^[2b]. Die 6-Hydroxy-1-methyl-3-carbonsäure **73** wurde aus *Euphorbia myrsinites* isoliert^[3a], die 3,4-Dihydroxy-2-chinolincarbonsäure **74** aus dem Schwamm *Aplysina aerophoba*^[2a]. 5-Hydroxy-L-tryptophan kommt in vielen Pflanzen vor^[2a], *N*^a-Methyl-4-(3-methyl-2-butenyl)-

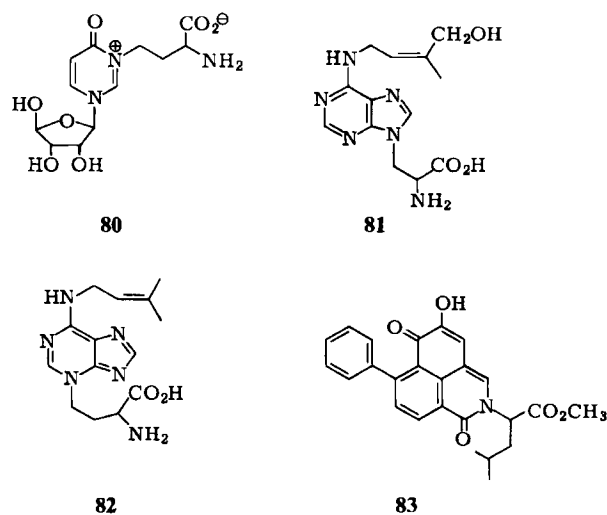


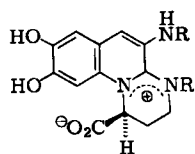
L-tryptophan **75** in *Lotus subglauca*^[2a]; die cyclische Clavi-pitinsäure **76** aus *Claviceps*-Arten ist möglicherweise eine Vorstufe in der Biosynthese der Lysergsäure^[3b].



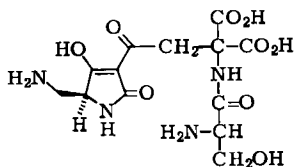
Die L-Konfiguration der Piperidazincarbonsäure **77** aus Monamycin konnte durch Korrelation mit L-Ornithin ermittelt werden; ebenso wurden die beiden D-Aminosäuren **78** und **79** aus dem gleichen Antibioticum aufgeklärt^[3b].

Die Transfer-RNA aus *E. coli* enthält das modifizierte Uridin **80**^[3a]. Lupinsäure **81** aus Keimlingen von *Lupinus angustifolius*^[3h] und Discadenin **82** aus *Dictyostelium discoideum* sowie Sinefungin aus *Streptomyces griseolus*^[105] sind Purinderivate mit Aminosäureresten.

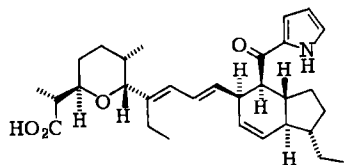




84, R, R = H, H
85, R, R = >C=O



86



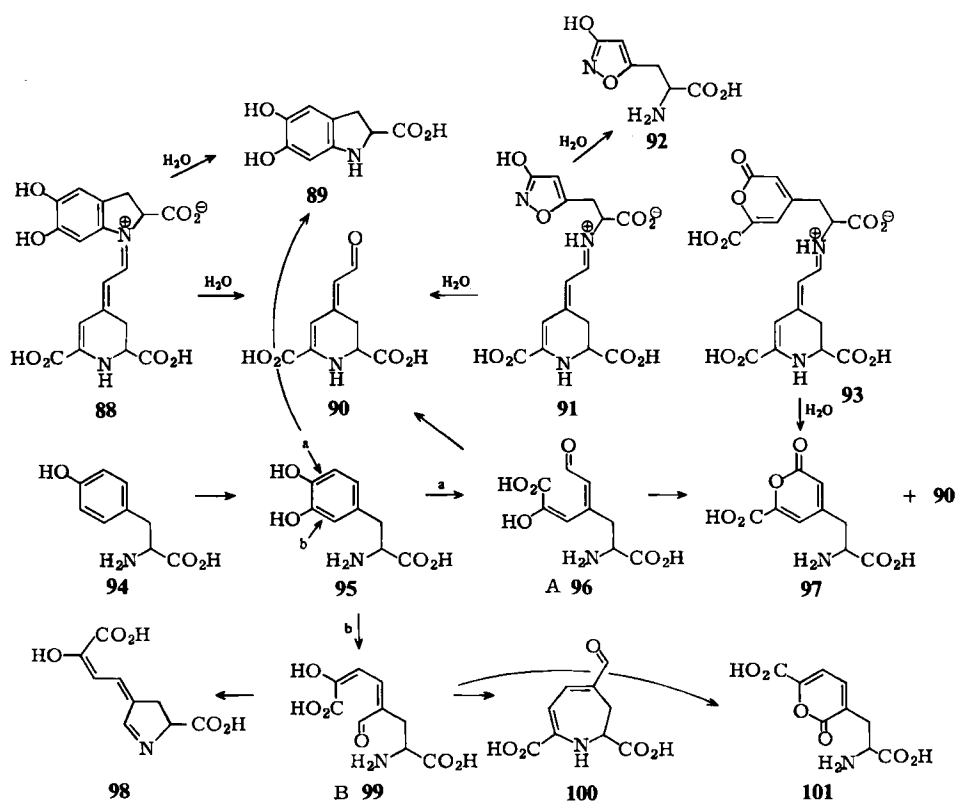
87

Verbindungen wie das Blütenpigment **83** aus *Lachnanthus tinctoria*^[31], Alkaloide wie **84**^[48] aus Pseudobactin sowie **85**^[3c] aus dem Hydrolysat eines fluoreszierenden Peptids, das von *Azotobacter vinelandii* produziert wird, und zuletzt Antibiotica wie Malonomycin **86**^[49] oder das ionophore Antibioticum X-14547A **87**^[50] sind formal noch Aminosäuren oder nahe Derivate, haben aber mit den meisten hier besprochenen Aminosäuren nur wenig zu tun. Die nun folgenden Tetrahydropyridin- und Dihydroazepinderivate sind jedoch wieder am Aminosäurestoffwechsel beteiligt.

Die Aufklärung der Betalainfarbstoffe^[51,52] aus höheren Pflanzen wie des Betanins und Vulgaxanthins aus der roten Bete (*Beta vulgaris*) oder der Musca-aurine I und II aus dem Fliegenpilz (*Amanita muscaria*) hat uns mehrere neue Aminosäuren erkennen lassen. Betanidin **88** ergibt bei der milden Hydrolyse Cyclodopa **89** und Betalaminsäure **90**, Musca-aurin I **91** entsprechend Ibotensäure **92** und **90**,

Musca-aurin II **93** neben **90** die Stizolobsäure **97**, die kurz zuvor aus *Stizolobium hassjo* isoliert worden war. Bei Cyclodopa **89** ist die Herkunft aus Tyrosin **94** und Dopa **95** offensichtlich. Zur Bildung der Betalaminsäure **90** muß man eine oxidative Öffnung des Benzolringes neben den Hydroxygruppen in **95** bei a und eine Recyclisierung der Zwischenstufe A **96** annehmen, wobei zwischen der enolisierten α -Ketosäure und der Aminogruppe Wasser abgespalten wird. Dieser Biosyntheseweg konnte durch ¹⁴C- und ³H-Markierungen des Tyrosins **94** in der Pflanze bestätigt werden^[53,54]. Nimmt man in der Zwischenstufe A **96** eine intramolekulare Halbacetalbildung und Oxidation zum Lacton an, so gelangt man zur Stizolobsäure **97**. Auch diese Annahme ließ sich in der Bohnenpflanze *Stizolobium hassjo* mit markierten Vorstufen beweisen. Aus Fliegenpilzen wurde noch eine weitere gelbe Aminosäure, das Muscaflavin, isoliert und als Dihydroazepinderivat **100** identifiziert. Um dessen Biosynthese zu erklären, kann man eine Spaltung des Benzolringes in Dopa **95** bei b annehmen und eine analoge Cyclisierung der A entsprechenden Zwischenstufe B **99**. Die Oxidation des Halbacetals von **99** liefert die zu **97** isomere Stizolobinsäure **101**, die in kleiner Menge neben **97** sowohl in Bohnen wie in Pilzen frei vorkommt. Auch die empfindliche Betalaminsäure **90** konnte bereits als freie Aminosäure nachgewiesen werden.

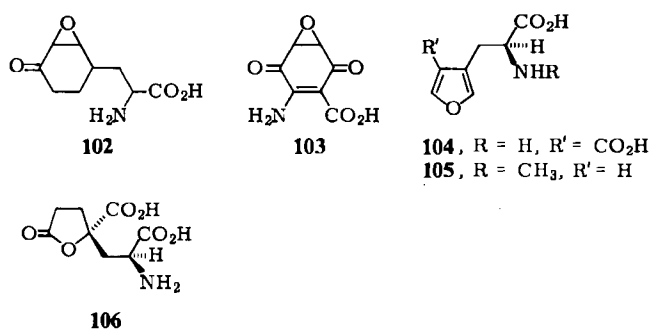
Bei der Synthese des Muscaflavins **100** wurde die Bildung der Zwischenstufe B **99** durch Öffnung eines geschützten Pyridinderivates angestrebt. Tatsächlich entstand dabei der siebengliedrige Ring in **100**; zunächst trat aber bevorzugt Cyclisierung zum Fünfring, einem Derivat von **98**, ein^[55]. Diese Beobachtung ist von großem Interesse, weil Hurley^[56] kürzlich die Biosynthese des mehr oder weniger ungesättigten Pyrrolidinteils der Antibiotica Anthramycin, Tomaymycin, Sibiromycin und Lincomycin aus



Tyrosin nachgewiesen hat und, um das zu erklären, eine Cyclisierung der gleichen Zwischenstufe B zum Dihydropyrrol **98** fordern mußte.

4.3. Sauerstoff-Heterocyclen

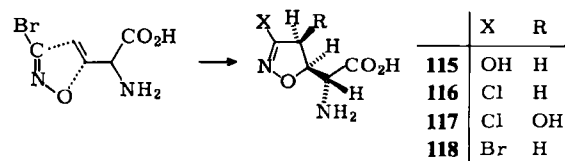
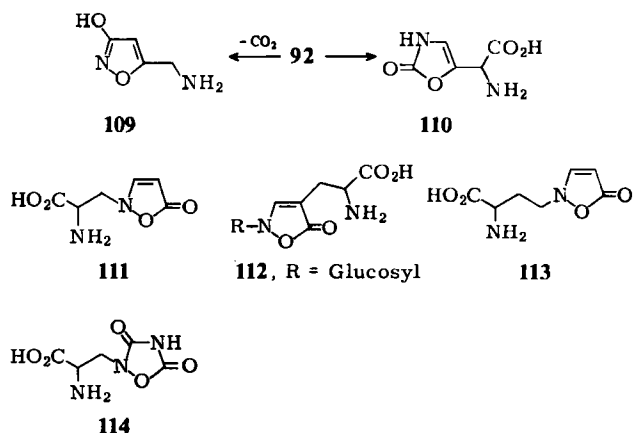
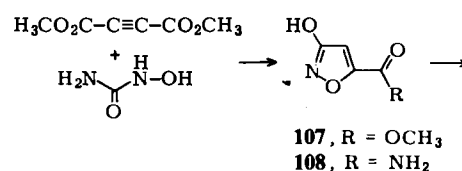
Im Anschluß an die α -Pyrone **97** und **101** folgen je drei Epoxide und Furanderivate. Anticapsin **102** wird von *Streptomyces griseoplanus* produziert^[3d], der Chloramphenicol-Antagonist **103** von *Streptococcus fulvoviolaceus*^[3k] sowie (2S, 9S)-2-Amino-9,10-epoxy-8-oxodecansäure aus Chlamomycin, einem Cyclopeptid mit extremer cytostatischer Wirkung^[106]. L- β -(4-Carboxy-3-furyl)alanin **104** kommt frei in *Phyllotopsis nidulans* und den Fruchtkörpern von *Tricholomopsis rutilans* vor^[3h]. N-Methyl- β -(3-furyl)alanin **105** fand man im Cyclopeptid Rhizonin A, einem Mycotoxin aus *Rhizopus microsporus*^[57]. Lycoperdinsäure **106** wurde aus dem Pilz *Lycoperdon perlatum* isoliert^[3l].



4.4. Isoxazolinderivate

Ibotensäure **92** aus *Amanita muscaria* wurde schon erwähnt; sie kommt in diesem Pilz auch frei in recht großen Anteilen vor, decarboxyliert leicht zum Muscimol **109** und wird durch Licht im Muscazon **110** umgelagert^[58]. Wegen der angeblich interessanten psychotropen Wirkung werden immer wieder neue und bequeme Synthesen für Muscimol entwickelt^[59]. In der letzten^[59c] wird N-Hydroxyharnstoff an Acetylendicarbonsäureester zu **107** addiert und das Amid **108** mit Boran-Dimethylsulfid reduziert; so läßt sich **109** in drei Stufen in ca. 30% Ausbeute erhalten.

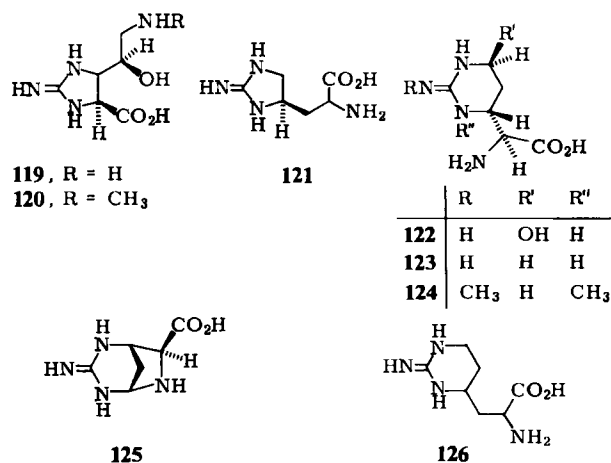
Die beiden Isoxazolone **111** und **112** wurden aus jungen Erbsensetzlingen isoliert und spektroskopisch sowie durch Abbaureaktionen aufgeklärt. Behandlung mit schwachen Basen und anschließende saure Hydrolyse ergaben aus **111** α,β -Diaminopropionsäure, aus **112** D-Glucose und Glutaminsäure. Es wird vermutet, daß diese gegen UV-Licht sehr empfindlichen Verbindungen an einem photobiologischen Vorgang beteiligt sind^[3c]. Sie wurden auch in anderen Leguminosen-Pflänzchen nachgewiesen, so in *Lathyrus odoratus*, in dem noch die 2-Amino-4-(5-oxo-2-isoxazolyl)buttersäure **113** vorkommt^[3al]. Die Konstitution der Quisqualin-Säure **114** aus *Quisqualis fructus* mit L-Konfiguration konnte durch Synthese bewiesen werden^[3h]. Aus *Tricholoma* ließen sich die Tricholomsäure **115**^[60] und aus Kulturen von *Streptomyces sviveus* die Chlorisoxazolinderivate **116** und **117**^[3h] mit antibakterieller und Antitumor-Aktivität isolieren. Deshalb wurden auch hier Synthe-



versuche unternommen^[61]; die 1,3-dipolare Addition von Bromnitroxid an Vinylglycin zu **118** verlief erfolgreich^[61b].

4.5. Cyclische Guanidinderivate

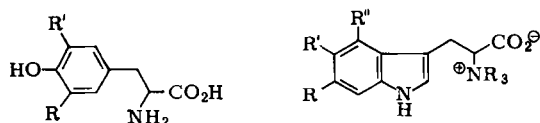
Diese Verbindungen kommen alle als Bausteine von Peptidantibiotica aus Mikroorganismen vor und lassen sich strukturell und stereochemisch von Arginin ableiten^[3c]. Die aus zahlreichen Antibiotica wie Streptolin, Streptothricin und Geomycin durch Hydrolyse gewonnene, stark basische Aminosäure Streptolidin konnte nach Kontroversen über die Konstitution erst vor kurzem durch Röntgen-Strukturanalyse als **119** aufgeklärt und aus chiralen Zuckerbausteinen synthetisiert werden^[8b, 62]. Bei dem ebenfalls aus einem Antibioticum vom Streptothricin-Typ erhaltenen N-Methylderivat **120** herrscht Unklarheit über



die Konfiguration der Seitenkette^[3c]. Die beiden α -Epimere Enduracidin und Alloenduracidin **121** wurden aus Enduracidin isoliert^[3b]. Aus dem Hydrolysat des gegen Tuberkelbazillen sehr wirksamen Tuberactinomycins erhält man die beiden Sechsring-Guanidinderivate Tuberacidin **122** und Viomycin **125**^[3c], aus dem ebenso wirksamen Capreomycin das Capreomycin **123**^[63]. Die relative und absolute Konfiguration des Stendomycidins **124** aus dem Peptidantibioticum Stendomycin konnte ebenfalls unter anderem durch das ORD-Spektrum als *L-erythro* geklärt werden^[3c]. Tetrahydrolathyrin **126** wurde aus *Lancho-carpus costaricensis* isoliert^[31].

5. Halogenhaltige und andere aromatische Aminosäuren

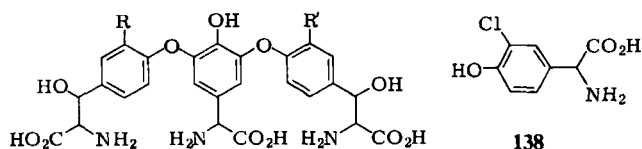
Aus den Hydrolysaten der Skleroproteine von Weichtieren wurden die Chlor- und Bromderivate **127–131** von Tyrosin isoliert^[2b]. Auch halogenierte Tryptophane kommen in der Natur vor: das Betain 6-Brom-L-hypaphorin **132** in Leguminosen und Schwämmen^[64] und 5-Chlor-D-tryptophan **133** als Bestandteil des Antibioticums Longicatnamycin^[65]. Der positive Cotton-Effekt sprach wie beim D-Tryptophan für die D-Konfiguration, die durch Ozonolyse von **133** zu D-Asparaginsäure bewiesen werden konnte. Auch die aus *Pisum sativum* isolierten 4-Chlortryptophanderivate **134** und **135** gehören der D-Reihe an^[2a].



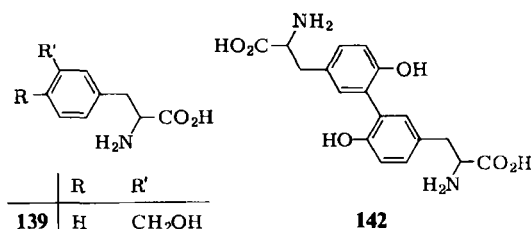
	R	R'		R	R'	R''	R ₃
127	Cl	H	132	Br	H	H	(CH ₃) ₃
128	Cl	Br	133	H	Cl	H	H ₃
129	Br	H	134	H	H	Cl	2 H, COCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅
130	Cl	Cl	135	H	H	Cl	2 H, COCH ₂ CO ₂ CH ₃
131	Br	Br					

Antibiotica der Vancomyngruppe enthalten als Baustein die ungewöhnliche Vancomycinsäure **136** mit 3-Chlor- β -hydroxytyrosineinheiten; im Glycopeptidantibioticum Actinoidin kommt die Monochlortricarbonsäure **137** vor, und 3-Chlor-4-hydroxyphenylglycin **138** ist Bestandteil des Antibioticums LL-AV 290^[3a]. Zwei weitere chlorhaltige Aminosäuren wurden schon in Tabelle 1^[3a, 3c] bei den ungesättigten und die Chlorisoxazoline **116** und **117** in Abschnitt 4.4 genannt.

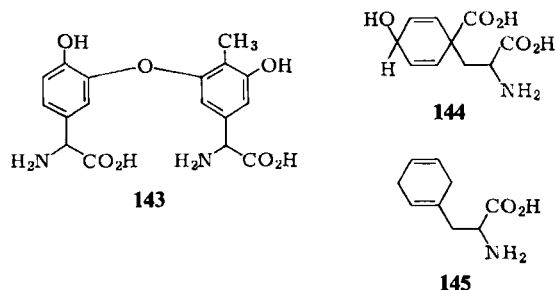
Vor den schwefelhaltigen Heterocyclen sollen noch einige Phenylalaninderivate aus höheren Pflanzen aufgeführt werden: die Hydroxymethylverbindungen **139** und **140** aus *Caesalpinia tinctoria* und *p*-Aminophenylalanin **141** aus *Vigna vexillata*^[2b]. Das dimere Tyrosin **142** konnte als Komponente von alkalilöslichem Bindegewebsprotein identifiziert werden^[2b] und dürfte wohl durch Phenoloxidation^[66] entstanden sein. Ob das an **136** und **137** erinnernde Antibioticum Ristocetin oder Ristomycin A **143**^[31] analog gebildet wird, dürfte fraglich sein. Von biosyntheti-



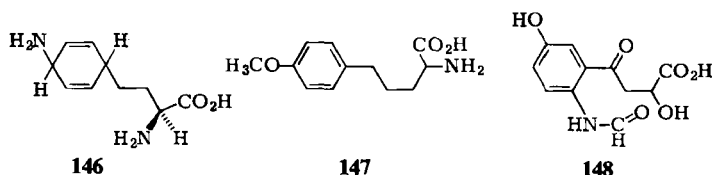
136, R = R' = Cl
137, R = H, R' = Cl



	R	R'
139	H	CH ₂ OH
140	OH	CH ₂ OH
141	NH ₂	H



chem Interesse ist Prätyrosin **144**^[31], das in der blaugrünen Alge *Pseudomonas aeruginosa* aus Prephensäure entsteht und enzymatisch in Phenylalanin oder Tyrosin **94** umgewandelt wird^[67]. Mit Säure wird **144** zu Phenylalanin abgebaut. Weitere Dihydroarene sind L- β -(1,4-Cyclohexadienyl)alanin **145** aus Ratten, *Leuconostoc dextranicum* und Streptomyceten^[2a], das Aminosäureantibioticum L-2-Amino-4-(4-amino-2,5-cyclohexadienyl)buttersäure **146**^[3a] sowie (+)-*trans*-2,3-Dihydro-3-hydroxyanthranilsäure aus *Str. aureofaciens* S-652^[68]. L- β -(2,5-Dihydroxyphenyl)alanin aus Streptomyceten^[2a] und *N*-Carbamoyl-2-(4-hydroxyphenyl)glycin aus den Blättern von *Vicia faba*^[2a], 3-Carboxy-L-tyrosin aus den Samen von *Reseda odorata*^[69], 3-Formylaminosalicylsäure aus Antimycin A3^[70], Alternamsäure **147**^[71] aus dem Toxin Alternariolid aus *Alternaria mali*, Blespharismen **148**^[72] aus *Blepharisma japonicum* und zuletzt das Oxim der α -Ketosäure des Tyrosins^[3h] aus dem Schwamm *Hymeniacidon sanguinea* sind noch als neue Derivate aromatischer Aminosäuren zu nennen.



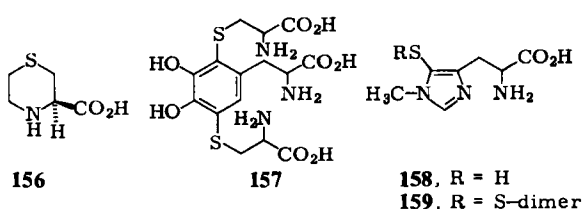
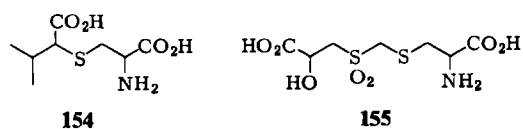
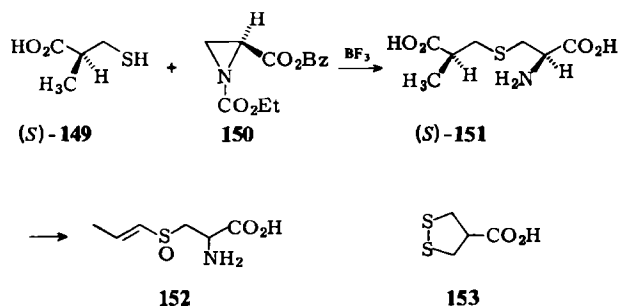
6. Schwefel-, selen- und phosphorhaltige Aminosäuren

Viele neue schwefelhaltige Aminosäuren aus dem Pflanzen- und Tierreich sind Derivate oder Homologe des Cysteins und Methionins (Tabelle 2).

Tabelle 2. Neue schwefelhaltige Aminosäuren.

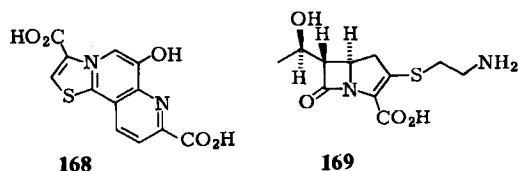
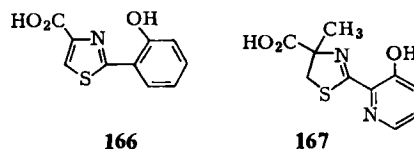
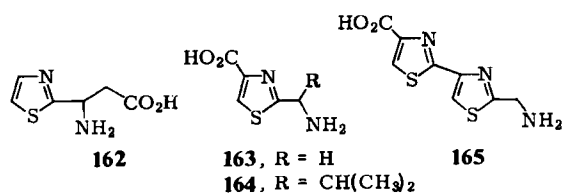
Schwefelhaltige Aminosäuren	isoliert aus	Lit.
<i>N</i> -Formylmethionin	<i>Clostridium pasteurianum</i> , Rubredoxin, Thorax der Honigbiene	[2a]
<i>N</i> -Acetylmethionin	Thorax der Biene	[2a]
<i>L</i> -Homomethionin	Kohl	[2a]
<i>N</i> -Methylmethioninsulfoxid	roten Algen	[3h]
<i>S</i> -(2-Carboxy-2-hydroxyethyl)cystein	menschlichem Urin	[2a]
<i>S</i> -(Carboxymethyl)homocystein	} Urin von Cystathionurie- und Homocystinurie-Patienten	[2a]
<i>S</i> -(3-Carboxy-3-hydroxypropyl)cystein		[2a]
<i>S</i> -(3-Carboxy-3-hydroxypropylthio)homocystein		[2a]
<i>S</i> -(2-Carboxy-2-hydroxyethylthio)homocystein		[2a]
<i>S</i> -(3-Carboxy-3-hydroxypropylthio)homocystein		[2b]
<i>S</i> -(Carboxymethylthio)homocystein		[2b]
<i>S</i> -(2-Carboxy-2-hydroxyethylthiomethyl)- <i>L</i> -cystein	<i>Acacia georginae</i>	[2b]
Cystathioninsulfoxid	} Urin von Cystathionurie-Patienten	[3h]
Perhydro-1,4-thiazepin-3,5-dicarbonsäure		[3h]
α - <i>S</i> -Cysteinylthymine	Collagen aus Rinderknochen	[3k]

(-)-*S*-(2-Carboxypropyl)-*L*-cystein **151**^[12] ist im glutathion-analogen Tripeptid aus Zwiebeln und Knoblauch enthalten und wird in *trans*-*S*-1-Propenyl-*L*-cystein-*S*-oxid **152** umgewandelt, die Vorstufe für das zu Tränen reizende Prinzip der Zwiebel^[1]. Aus **151** bildet sich auch die Asparagussäure **153**^[73] im Spargel. Die absolute Konfiguration von **151** wurde durch Synthese der beiden Diastereomere bewiesen. Beide Enantiomere des 3-Mercapto-2-methylpropionsäureesters **149** wurden mit dem aus *L*-Serin zugänglichen Aziridincarbonsäureester **150** und Bortrifluorid-Ether umgesetzt. Nach Entfernung der Schutzgruppen zeigte nur die aus (*S*)-**149** erhaltene Aminosäure **151** einen negativen Drehwert wie die natürliche Probe^[12].



Weiterhin wurden die schon länger bekannten Cystein-derivate Isovalthionin **154**^[74] aus dem Urin von Menschen mit zu hohem Cholesterinspiegel, Dichrostachinsäure **155**^[75] aus Samen von *Dichrostachys glomerata*, 1,1,4-Thiazinan-3-carbonsäure **156**^[3k] aus der Alge *Heterochordaria abietina* und das zweifach cysteinsubstituierte Dopa **157**^[3b] aus den Augen des Alligators *Lepisosteus spatula* isoliert.

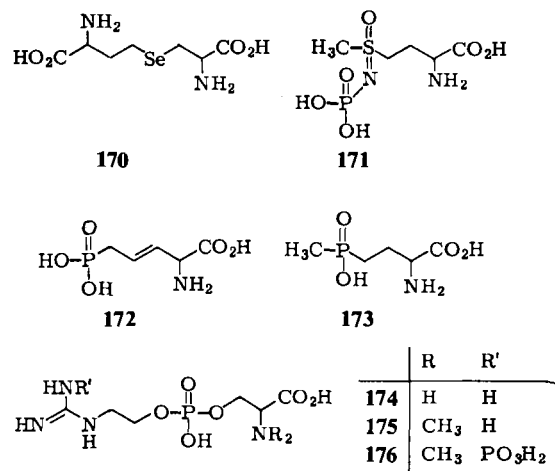
5-Mercapto-1-methyl-*L*-histidin **158** konnte aus dem Hydrolysat des Fe^{III} -bindenden Adenochroms von *Octopus vulgaris* abgetrennt werden. Neuerdings fand man **158** in Seeigelleiern, die auch das entsprechende Disulfid **159** enthalten^[76]. Die 2-Mercaptohistinderivate Clithionein **160**^[77] und *S*-(2-Amino-2-carboxyethyl)ergothionein **161**^[78] wurden aus dem Pilz *Clitocybe acromelalga* bzw. aus *Neurospora crassa* isoliert.



β -(2-Thiazolyl)- β -alanin **162**^[79] aus Bottromycin und die anderen Thiazolderivate wie **163** als Bestandteil eines cyclischen Peptides aus dem Seehasen *Dolabella auricularia*^[80], **164**^[81a] aus Ascidiacyclamid, das *sec*-Butyl-Analogon von **164** aus Bacitracin^[81b] und ähnliche, deren absolute Konfiguration nach Abbau mit Singulett- O_2 an den Spaltprodukten ermittelt werden kann^[81c]; die Bithiazolyl-carbonsäure **165** als *N*-terminale Aminosäure aus dem

auch gegen Krebs wirksamen Antibioticum Bleomycin A₂^[82], Aeruginsäure 166^[83] aus *Pseudomonas aeruginosa*, 167^[84] aus *Streptomyces antibioticus*, Berninamycinsäure 168 aus dem Antibioticum Berninamycin A^[85] und das penicillinähnliche Antibioticum Thienamycin 169^[86] beenden die neuen schwefelhaltigen Aminosäuren.

Von Selen und Phosphor enthaltenden Aminosäuren sind mehrere Beispiele nachgewiesen worden. Selenocystein konnte als Nr. 35 in der Peptidkette des Enzyms Glutathion-Peroxidase aus Rindererythrocyten identifiziert werden^[87], Se-Methyl-selenocystein^[3b] fand man in *Astragalus bisculatus*, Selenomethionin^[3f] in Lima-Bohnen und Selenocystathionin 170^[2a] in *Morinda reticulata*.



Aus einem nicht klassifizierten *Streptomyces* wurde als Stoffwechselprodukt das *N*-Phosphonosulfonimidoylderivat 171 isoliert^[3f]. Die D-2-Amino-5-phosphono-3-pentensäure 172^[3j] kommt in einem Tripeptid aus *Streptomyces plumbeus* vor. Der Phosphorsäureester von 4-Hydroxypipicolinsäure^[3k] wurde aus *Peltophorum* isoliert. Phosphinotricin 173^[3l] ist die *N*-terminale Aminosäure in einem Tripeptid mit zwei L-Alaninmolekülen, das Bestandteil eines Antibioticums ist. L-Lombricin 174 aus *Lumbricus terrestris* kommt auch in geringer Menge im Wurm *Thalassema neptuni* vor, aus dessen Muskeln das N^α,N^α-Dimethylderivat L-Thalassemin 175 und *N*-Phosphothalassemin 176 isoliert wurden^[3e, 88].

7. Aliphatische Aminosäuren

Neue Aminosäuren, die sich in der Konstitution nur wenig von den gewöhnlichen „Eiweißaminosäuren“ unterscheiden, wurden in den letzten Jahren ebenfalls in großer Zahl gefunden. Wegen der in der Natur seltenen Nitrilgruppe^[89] seien zuerst genannt das β-Cyanalanin aus Keimlingen von *Vicia sativa* und aus *Acacia georginae*^[2b] sowie L-2-Amino-4-cyanbuttersäure aus *Chromobacterium violaceum*-Kulturen, die Cyanid-Ionen in der Nährlösung enthielten^[3c].

7.1. Neutrale α-Aminosäuren

α-Aminosäuren mit der „unnatürlichen“ D-Konfiguration sind wiederholt gefunden worden: D-Alanin^[2b] in den

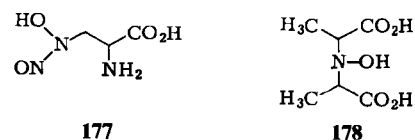
Zellwänden von Bakterien und auch in höheren Pflanzen, D-Valin im Valinomycin und D-Isoleucin^[3b] im Monamycin sowie D-Ala, D-Phe, D-Asp und D-Glu im Lophyrotinin, einem toxischen Peptid aus der Larve einer Fliege (*Lophyrotoma interrupta*), das in Australien weidendem Vieh zum Verhängnis werden kann^[107]. Bei den cyclischen Peptid- oder Peptidlactonantibiotica ist es eine interessante Frage, ob die D-Aminosäure als solche in den Ring eingebaut wird, oder ob zuerst nur L-Aminosäuren den Makrocyclus bilden, der anschließend nur an einigen Stellen epimerisiert. Dann müßte sich D-Isoleucin von L-Alloisoleucin ableiten, das noch nicht in der Natur gefunden wurde, wohl aber *N*-Methyl-γ-methyl-L-alloisoleucin in Etamycin und Triostin C^[2a]. Weiterhin wurden entdeckt: *N*-Methyl-alloisoleucin^[3c] in Cycloheptamycin, 2-Amino-4-oxopentensäure^[2a] in *Clostridium stricklandii*, und Isoleucin, das am Stickstoff mit Jasmon- und Dihydrojasmonsäure acyliert ist, im Pilz *Gibberella fujikuroi*^[2a]. Glutathionderivate der Leukotriene spielen im Körper eine wichtige Rolle^[90].

7.2. α-Verzweigte Aminosäuren

Diese Verbindungen interessieren als Antimetaboliten und Enzymhemmer, z. B. α-Methyl-dopa. Sie kommen auch natürlich vor wie α-Aminoisobuttersäure (α-Methylalanin) und (–)-Isovalin (2-Aminovaleriansäure, „β-Ethylalanin“) in Peptidantibiotica. Nach der Röntgen-Strukturanalyse des *N*-Chloracetylderivates hat (–)-Isovalin D-Konfiguration^[91] und ist mit der Schöllkopfschen Lactimethermethode^[92] mit 93% Enantioselektivität zugänglich.

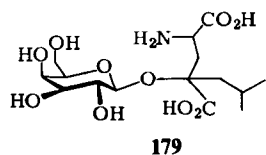
7.3. Hydroxy-α-aminosäuren

Zu den neuen Hydroxy-α-aminosäuren zählen *N*-(2-Hydroxyethyl)glycin und -alanin^[2a] aus dem Seetang *Petalonia jascia* bzw. aus *Rumen protozoa*, *O*-Ethyl-, *O*-*n*-Propyl- und *O*-*n*-Butyl-L-homoserin^[3a] aus *Corynebacterium ethanolaminophilum*, D-Allothreonin aus Pseudobactin^[48], *threo*-L-2-Amino-3,4-dihydroxybuttersäure^[2a] und L-β-Hydroxy-norvalin^[2a] aus Mikroorganismen, (2*S*,4*S*)-(+)-γ-Hydroxynorvalin und das (4*R*)-(–)-Epimer^[2b] aus *Boletus satanas*, β-Hydroxyvalin^[2b] aus einem Antibioticum, (2*S*,3*R*,4*R*)-γ-Hydroxyisoleucin^[2b] aus den Samen von *Trigonella foenum-graecum*, γ,δ-Dihydroxyisoleucin^[2a] aus *Amanita phalloides* sowie Alanosin 177^[93] aus *Streptomyces alanosinicus*. Zuletzt seien die vier *N*-Hydroxyaminosäuren L-2-Amino-5-(1-hydroxyguanidino)valeriansäure (*N*⁵-Hydroxyarginin)^[3f] aus *Nannizzia gypsea*, das D-Enantiomer aus dem Eisen(III)-Komplex Pseudobactin^[48], *N*^c-Hydroxylysin aus Aerobactin^[94] und Verbindung 178 aus dem Fliegenpilz^[95], die dort mit Vanadium den blaßblauen Komplex Amavadin bildet, genannt.

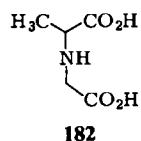
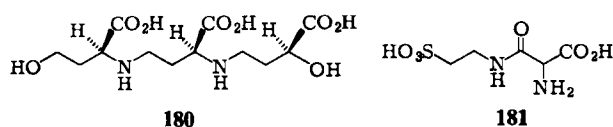


7.4. Saure Aminosäuren und Diaminodicarbonsäuren

Neue Aminosäuren dieser Gruppe sind *threo*- β -Hydroxy-L-asparaginsäure^[3h] aus Streptomyceten und die D-konfigurierte Verbindung aus dem Eisen(III)-Komplex Pseudobactin^[48], *erythro*- β -Hydroxy-L-asparaginsäure^[2a] aus *Astragalus sinicus*, β -Carboxyasparaginsäure aus den ribosomalen Proteinen von *E. coli*^[96], *threo*- β -Methyl-L-asparaginsäure^[2a] aus dem Antibioticum Amphomycin, *threo*- β -Hydroxy-L-glutaminsäure^[2a] aus Streptomyceten, (2*S*,4*R*)-4-Methylglutaminsäure^[2b] aus *Gleditsia caspica*, (2*S*,3*S*,4*R*)-3-Hydroxy-4-methylglutaminsäure^[2b] aus *Gleditsia caspica* und aus *Gymnocladus dioica* sowie β -Hydroxy- γ -methylglutaminsäure^[3i] aus den Samen des Kentucky-Kaffeebaums.



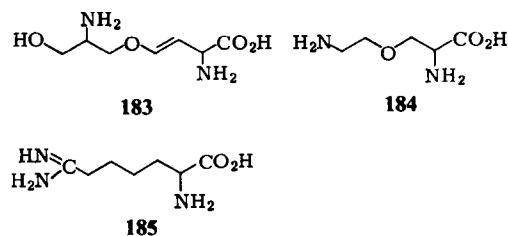
(2*S*,4*R*)-4-(β -D-Galactopyranosyloxy)-4-isobutylglutaminsäure^[3i] 179 aus *Reseda odorata* ist das erste Beispiel für ein Glycosid aus einer höheren Pflanze, in dem der Zucker an die Hydroxygruppe einer aliphatischen Amino-hydroxysäure gebunden ist. Weitere saure Aminosäuren sind 2-Amino-4,5-dihydroxyadipinsäure aus menschlichem Urin^[3k], 2-Amino-4-methylpimelinsäure^[3h] aus den Fruchtkörpern von *Lactarius quietus*, 2,6-Diamino-3-hydroxypimelinsäure^[2a] aus Zellwänden von Mikroorganismen, 2,6-Diamino-7-hydroxyazelainsäure^[3c] aus Edein A und B, Aveninsäure 180^[97] aus Haferwurzeln (bildet Chelate mit Eisen), Arcamin 181^[98] aus *Acra zebra* und Strombin 182^[98] aus *Strombus gigas*.



7.5. Basische Aminosäuren

An neuen basischen Aminosäuren sind zu nennen: β -Acetamido-L-alanin^[3a] aus *Acacia armata*, β -(3-Hydroxyureido)-L-alanin^[37] aus Streptomyceten, L-2-Amino-3-(oxalamino)propionsäure^[2a] aus *Lathyrus sativus*, 2-Amino-3-(1-hydroxyureido)propionsäure^[37] aus *Quisqualis fructus*, 4-Guanidinobuttersäure neben 2,3-Diaminopropionsäure aus Samen von *Trichosanthes cucumeroides*^[99], 2,3-Diaminobuttersäure aus Asparatocin (die L-*threo*- und D-*erythro*-Formen kommen im Amphomycin vor)^[2a], 4-Amino-2-(6-methyloctanoylamino)buttersäure^[2a] aus *Bacillus colistinus* sowie L-2-Amino-4-(lactoylamino)buttersäure^[2b] aus *Beta vulgaris*. O-(2-Amino-3-hydroxypropyl)ho-

moserin, Dihydrorhizobitoxin und die entsprechende β , γ -ungesättigte 2-Amino-4-(2-amino-3-hydroxypropoxy)-*trans*-3-butensäure 183^[2b], Rhizobitoxin genannt, wurden aus *Rhizobium japonicum* isoliert. 183 deaktiviert die β -Cystathionase in Bakterien und Pflanzen und verhindert die Bildung von Ethylen aus Methionin (siehe 6 und 7 in Abschnitt 3). δ -Amidinooxy-L-norvalin wurde aus einer Bakterienkultur isoliert^[37]. Weitere neue basische Aminosäuren sind 2,4-Diaminovaleriansäure^[2a] aus *Clostridium stricklandii*, (2*S*,4*R*,5*R*)-4,5-Dihydroxyornithin^[3i] aus dem



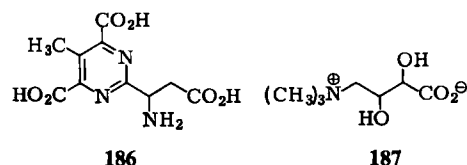
Antibioticum Echinocandin B, N⁶-(1-Iminoethyl)-L-ornithin^[2b] aus Streptomyceten (wirkt wie ein Arginin-Metabolit), 2-Amino-5-(1-methylguanidino)valeriansäure^[2a] aus Proteinen der Rattenleber, 2-Amino-5-(3,3-dimethylguanidino- und 2-Amino-5-(2,3-dimethylguanidino)valeriansäure^[3c] aus menschlichem Urin, γ -Hydroxyarginin^[100] aus Seegurken, γ -Hydroxycitrullin^[2a] aus *Vicia fulgens* und verwandten Arten, N^ε,N^ε-Dimethyllysin^[2a] aus Amöben, N^ε,N^ε,N^ε-Trimethyl- und N^ε-Methyllysin^[2a] aus Myosin, β -Hydroxy-N^ε,N^ε,N^ε-trimethyllysin^[3i] aus *Neurospora crassa*, δ -Hydroxy-N^ε,N^ε,N^ε-trimethyl-L-lysin^[3c] und der entsprechende O-Phosphorsäureester aus Zellwänden von Diatomeen, *threo*- γ -Hydroxy-L-lysin^[3h] aus den Antibiotica Cereixin A und B, N^ε-Acetyl-*allo*- δ -hydroxy-L-lysin^[3i] aus *Beta vulgaris*, N^α,N^ε-Bis(2,3-dihydroxybenzoyl)-L-lysin^[3c] aus *Azotobacter vinelandii*, γ -Oxa-L-lysin^[2a] 184 aus *E. coli* und Streptomyceten, Indospicin^[2a] 185 aus Pflanzen (soll hepatotoxisch und teratogen wirken), N^ε-(4-Amino-2-hydroxybutyl)lysin^[2a] aus Rinderhirn sowie N^ε-Acetyl-N^ε-hydroxylysin als α -Amid der Citronensäure im Eisen(III)-Komplex aus *Aerobacter aerogenes*^[94, 101].

7.6. Nicht- α -Aminosäuren

Die meisten Aminosäuren, bei denen sich die Aminogruppe nicht in α -Stellung befindet, wurden in den vergangenen Jahren aus Hydrolysaten von Peptidantibiotica isoliert, sind selbst Antibiotica wie 86 und 87 oder haben komplexe Strukturen wie das Pigment 83 und die Alkaloide 84 und 85. Dazu gehören noch folgende β - und γ -Aminosäuren: Isoserin und β -Tyrosin^[2a] aus Edein A und B, 4-Amino-2,3-dihydroxy-3-methylbuttersäure^[2a] aus Carzinophilin, 5-Amino-4-hydroxyvaleriansäure^[2a] aus *Rhodospirillum rubrum*, Puretanin (3-(4-Aminobutylamino)propionsäure)^[2a] unter anderem aus menschlichem Gehirn und Urin, 3-Amino-3-phenylpropionsäure^[3c] aus *Rocella canariensis*, 4-Amino-2-hydroxy-3-oxobuttersäure^[3k] aus menschlichem Urin, N⁶-Methyl-L- β -arginin^[3k] aus dem Antibioticum LL-BM 547 B, γ -Hydroxy- und δ -Hydroxy- β -lysin^[2a, b] aus Tuberactinomycin A sowie 4-Amino-3,6-dihydroxy-2-methylhexansäure^[2b] und 4-Amino-3-hydroxy-

6-methylheptansäure^[2b] aus Pepstatin A. β -(2-Thiazolyl)- β -alanin 162^[79] ist schon in Abschnitt 6 erwähnt worden.

Im Bleomycin wurde schließlich das heterocyclisch substituierte β -Alanin 186^[2b] gefunden. Anthopleurin 187^[102], die Alarmsubstanz für Seeanemonen, enthält die Trimethylammoniumgruppe in γ -Stellung.



8. Ausblick

Es ist damit zu rechnen, daß sich die Zahl der neuen Aminosäuren auch in Zukunft weiter vergrößern wird, wenn auch vermutlich nicht mehr so stark wie in den letzten 30 Jahren. Schon jetzt erscheint die Vielfalt erdrückend, und man fragt sich, ob es sinnvoll ist, sie so wie hier grob nach Strukturmerkmalen zu ordnen. Solange man aber nicht mehr über die Zusammenhänge der Biosynthese weiß und die Bedeutung im Stoffwechsel nicht besser kennt, solange möge die hier gewählte Form entschuldigt werden, die helfen kann, eine natürliche Aminosäure als neu zu identifizieren.

Großes Interesse verdienen mehrere moderne Entwicklungen in der Chemie natürlicher Aminosäuren, z. B. die Erkenntnis neuer Stoffwechselwege des Tyrosins als Vorstufe von Farbstoffen und Antibiotica, die man für die Absicherung des Stammbaumes der Evolution nutzen kann, oder die psychotrope Wirkung von Isoxazolderivaten vom Typ der Ibotensäure. Die Natur bedient sich an manchen Stellen der *N*-Hydroxyaminosäuren als Bausteine von Chelatbildnern für die Akkumulation von Schwermetallen aus der Umgebung^[95] oder den Transport von Eisen^[94, 101]. Und nicht zuletzt dürfte die Altersbestimmung von Gebeinen aus der Antike^[103] oder die Überprüfung der ca. 2000 Jahre alten Schriftrollen vom Toten Meer anhand der Racemisierung von Aminosäuren wie Asparaginsäure aus dem Collagen, das in den Proben enthalten ist^[104], auch bei Nichtchemikern Beachtung finden.

Eingegangen am 29. Juni 1983 [A 472]

- [1] H. Musso, *Angew. Chem.* 68 (1956) 313.
- [2] a) *International Review of Science, Organic Chemistry Series One* 6 (1973) 1; b) *Two* 6 (1976) 1.
- [3] a) *Amino Acids, Peptides and Proteins*, Specialist Periodical Reports, Chem. Soc., London 1 (1969) 1; b) 2 (1970) 1; c) 3 (1971) 1; d) 4 (1972) 1; e) 5 (1974) 1; f) 6 (1975) 1; g) 7 (1976) 1; h) 8 (1976) 1; i) 9 (1978) 1; j) 10 (1979) 1; k) 11 (1981) 1; l) 12 (1981) 1.
- [4] W. R. Gray, B. S. Hartley, *Biochem. J.* 89 (1963) 59.
- [5] K. R. Woods, K. T. Wang, *Biochim. Biophys. Acta* 133 (1967) 369.
- [6] H. Laatsch, *Chromatogr. J.* 173 (1979) 398.
- [7] F. Weygand, R. Geiger, *Chem. Ber.* 92 (1959) 2099; F. Weygand, G. Klipping, D. Palm, *ibid.* 93 (1960) 2619; H. Döpp, S. Maurer, A. N. Sasaki, H. Musso, *Liebigs Ann. Chem.* 1982, 254.
- [8] a) Nach dem Vorkommen im Geomycin früher auch Geamin genannt; H. Brockmann, H. Musso, *Chem. Ber.* 88 (1955) 648; b) B. W. Bycroft, T. J. King, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 652.
- [9] B. Feibush, E. Gil-Av, *Tetrahedron* 26 (1970) 1361; E. Gil-Av, P. E. Hare, A. Tishbee, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5115; *J. Chromatogr.* 112 (1975) 121.
- [10] a) F. Kerek, G. Snatzke, *Angew. Chem.* 87 (1975) 133; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 109; b) U. Nagai, M. Kawai, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 653.

- [11] A. B. Mauger, O. A. Stuart, E. Katz, K. T. Mason, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 1000.
- [12] R. J. Parry, M. V. Naidu, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 1133.
- [13] R. Destro, A. Colombo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1979, 896.
- [14] J. F. Bagli, D. Kluepfel, M. St. Jacques, *J. Org. Chem.* 38 (1973) 1253; Synthese aus D-Fructose: L. Banfi, M. Gracia-Beretta, L. Colombo, C. Gennari, C. Scolastica, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1983, 1613.
- [15] A. Holm, P. J. Scheuer, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1125.
- [16] B. B. Snider, J. V. Duncia, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 3223.
- [17] M. Ahmed, M. Y. Jarrah, E. R. H. Jones, A. F. Magalhaes, M. G. Roberts, V. Thaller, *J. Chem. Res.* 1981, 262.
- [18] T. Hiyama, M. Kai, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 2103.
- [19] K. Lürssen, K. Naumann, R. Schröder, *Naturwissenschaften* 66 (1979) 264.
- [20] N. Amrhein, D. Seebeck, H. Skorujka, S. Tophof, J. Stöckigt, *Naturwissenschaften* 68 (1981) 619.
- [21] C. Gröger, H. Musso, I. Roßnagel, *Chem. Ber.* 113 (1980) 3621.
- [22] H. Musso, H. Nozaki: *IUPAC Current Trends in Organic Synthesis*, Pergamon Press, London 1983, S. 371.
- [23] P. Lindberg, R. Bergmann, B. Wickberg, G. M. Hatfield, P. P. Schaumburg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 946; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1977, 684.
- [24] A. Ishihara, K. Shiraishi, H. Sato, S. Sakamura, K. Nishiyama, R. Sakai, A. Furasaki, T. Matsumoto, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 636. Neue Synthese: M. Suzuki, E. E. Gooch, C. H. Stammer, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 3839.
- [25] A. Jöhl, W. G. Stoll, *Helv. Chim. Acta* 42 (1959) 156.
- [26] E. A. Bell, M. Y. Qureshi, R. J. Pryce, D. H. Janzen, P. Lemke, J. Charady, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 1409.
- [27] M. C. Pirrung, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 4577.
- [28] M. Budesinsky, Z. Prochazka, H. Budzikiewicz, A. Römer, H. Ripperger, K. Schreiber, G. Scholz, *Tetrahedron* 37 (1981) 191.
- [29] K. Nomoto, Y. Mino, T. Ishida, H. Yoshioka, N. Ota, M. Inoue, S. Takagi, T. Takemoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 338.
- [30] T. T. Howarth, A. G. Brown, T. J. King, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 266.
- [31] H. Wieland, B. Witkop, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 543 (1940) 171.
- [32] J. C. Sheehan, H. G. Zachau, W. B. Lawson, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 3933.
- [33] K. G. Untch, G. A. Gibbon, *Tetrahedron Lett.* 1964, 3259.
- [34] M. Pailer, W. G. Kump, *Monaish. Chem.* 90 (1959) 396.
- [35] J. W. W. Morgan, *Chem. Ind. (London)* 1964, 542.
- [36] F. Irreverre, K. Morita, A. V. Robertson, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 2824.
- [37] J. D. Ogle, R. B. Arlinghaus, M. A. Logan, *J. Biol. Chem.* 237 (1962) 3667.
- [38] J. C. Sheehan, R. R. Kuhn, *J. Org. Chem.* 29 (1964) 2008.
- [39] J. U. Kahl, Th. Wieland, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 1445.
- [40] W. Oppolzer, K. Thirring, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 4978.
- [41] W. Oppolzer, C. Robbani, K. Bättig, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 2015.
- [42] T. Takemoto, K. Daigo, Y. Kondo, K. Kondo, *J. Pharm. Soc. Jpn.* 1966, 86, 874.
- [43] K. Konno, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 939.
- [44] H. J. Monteiro, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 2.
- [45] T. Fujita, Y. Takaishi, A. Okamura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 585.
- [46] W. A. König, K. P. Pfaff, H. H. Bartsch, H. Schmalke, H. Hagenmaier, *Liebigs Ann. Chem.* 1980, 1728.
- [47] W. Hass, W. A. König, *Liebigs Ann. Chem.* 1982, 1615; Synthese: B. J. Banks, A. G. M. Barrett, M. A. Russell, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 873.
- [48] M. Teintze, M. B. Hossain, C. L. Barnes, J. Leong, D. van der Helm, *Biochemistry* 20 (1981) 6446.
- [49] J. L. van der Baan, J. W. F. K. Barnick, F. Bickelhaupt, *Tetrahedron* 34 (1978) 223.
- [50] M. P. Edwards, S. V. Ley, S. G. Lister, B. D. Palmer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 630.
- [51] H. Musso, *Tetrahedron* 35 (1979) 2843.
- [52] H. Reznik, *Ber. Dtsch. Bot. Ges.* 88 (1975) 179.
- [53] N. Fischer, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* 55 (1972) 649.
- [54] G. Impellizzeri, M. Piattelli, *Phytochemistry* 11 (1972) 2499.
- [55] H. Barth, G. Burger, H. Döpp, M. Kobayashi, H. Musso, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 2164.
- [56] L. H. Hurley, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 263.
- [57] P. S. Steyn, A. A. Tuinman, F. R. van Herden, P. A. van Rooyen, P. L. Wessels, C. J. Rabie, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 47.
- [58] T. Takemoto, T. Nakajima, R. Sakuma, *Yakugaku Zasshi* 84 (1964) 1186, 1232, 1233; *Chem. Abstr.* 62 (1965) 7050, 8121, 11901.
- [59] a) P. Krogsgaard Larsen, S. B. Christensen, *Acta Chem. Scand. B* 30 (1976) 281; b) B. E. McCarry, M. Savard, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 5153; c) V. Jäger, M. Frey, *Liebigs Ann. Chem.* 1982, 817.
- [60] T. Takemoto, T. Nakajima, *Yakugaku Zasshi* 84 (1964) 1183.

- [61] a) J. E. Baldwin, C. Hoskins, L. Kruse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 795; b) A. A. Hagedorn III, B. J. Miller, J. O. Nagy, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 229.
- [62] a) T. Goto, T. Ohgi, *Tetrahedron Lett.* 1974, 1413; b) S. Kusumoto, S. Tsuji, T. Shiba, *ibid.* 1974, 1417.
- [63] T. Shiba, T. Ukita, K. Mizuno, T. Teshima, T. Wakamiya, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2681.
- [64] W. D. Raverty, R. H. Thomson, T. J. King, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1977, 1204.
- [65] a) T. Shiba, Y. Mukunoki, H. Akiyama, *Tetrahedron Lett.* 1974, 3085; b) *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 48 (1975) 1902.
- [66] H. Musso, *Angew. Chem.* 75 (1963) 965; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2 (1963) 723.
- [67] N. Patel, D. L. Pierson, R. A. Jensen, *J. Biol. Chem.* 252 (1977) 5839.
- [68] J. R. D. McCormick, J. Reichenthal, U. Hirsch, N. O. Sjolander, *J. Am. Chem. Soc.* 84 (1962) 3711.
- [69] P. O. Larsen, A. Kjaer, *Acta Chem. Scand.* 16 (1962) 142.
- [70] E. E. van Tamelen, J. P. Dickie, M. E. Loomans, R. S. Dewey, F. M. Strong, *J. Am. Chem. Soc.* 83 (1961) 1639.
- [71] T. Okuno, Y. Ishita, A. Sugawara, Y. Mori, K. Sawai, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* 1975, 335.
- [72] M. Entzeroth, T. Kunczik, L. Jaenicke, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 226.
- [73] R. J. Parry, A. E. Mizusawa, M. Ricciardone, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 1442.
- [74] S. Oomori, S. Mizuhara, *Arch. Biochem.* 96 (1962) 179.
- [75] R. Gmelin, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 327 (1962) 186.
- [76] A. Palumbo, M. d'Ischia, G. Misuraca, G. Proto, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3207.
- [77] K. Konno, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1617.
- [78] Y. Ishikawa, S. E. Israel, D. B. Melville, *J. Biol. Chem.* 249 (1974) 4420.
- [79] Y. Seto, K. Torii, K. Bori, K. Inabata, S. Kuwata, H. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 47 (1974) 151.
- [80] G. R. Pettit, Y. Kamano, P. Brown, D. Gust, M. Inoue, C. L. Herald, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 905.
- [81] a) T. Hamamoto, M. Endo, M. Nakagawa, T. Nakanishi, K. Mizukawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 323; b) E. G. Seebauer, E. P. Diliba, D. A. Scogin, R. B. Gennis, R. L. Belford, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 4926; c) J. E. Biskupiak, C. M. Ireland, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 2302.
- [82] Y. Aoyagi, K. Katano, H. Suguna, J. Primeau, L. H. Chang, S. M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5537.
- [83] Y. Yamada, N. Seki, T. Kitahara, M. Takahashi, M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.* 34 (1970) 780.
- [84] H. U. Naegele, H. Zähner, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 1400.
- [85] J. M. Liesch, D. S. Millington, R. C. Pandey, K. L. Rinehart, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 8237; J. M. Liesch, J. A. McMillan, R. C. Pandey, I. C. Paul, K. L. Rinehart, *ibid.* 98 (1976) 299.
- [86] G. Albers-Schönberg, B. H. Arison, O. D. Hensens, J. Hirshfield, K. Hoogsteen, E. A. Kaczka, R. E. Rhodes, J. S. Kahan, F. M. Kahan, R. W. Ratcliffe, E. Walton, L. J. Ruswinkle, R. B. Morin, B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 6491.
- [87] R. Ladenstein, A. Wendel, *Eur. J. Biochem.* 133 (1983) 51.
- [88] N. van Thoi, Y. Robin, Y. Guillou, *Biochemistry* 11 (1972) 3890.
- [89] Beispielsweise Ricinin, Indolylacetonitril, Diatretyn 2, Latyrusfaktor, Bursatellin; Y. Gopichand, F. J. Smits, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 5383. Cyanocyclin A: T. Hayashi, Y. Nawata, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1983, 335.
- [90] B. Samuelsson, *Angew. Chem.* 94 (1982) 881; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 902; *Science* 220 (1983) 568; *Angew. Chem.* 95 (1983) 854; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) Nr. 11.
- [91] R. Bosch, H. Brückner, G. Jung, W. Winter, *Tetrahedron* 38 (1982) 3579.
- [92] U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, K. O. Westphalen, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 696.
- [93] Y. Isoua, H. Kurita, M. Ohmori, M. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 46 (1973) 1847.
- [94] P. J. Maurer, M. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 240.
- [95] H. Kneifel, E. Bayer, *Angew. Chem.* 85 (1973) 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12 (1973) 508.
- [96] M. R. Christy, T. H. Koch, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 1771.
- [97] S. Fushiya, Y. Sato, S. Nozoe, K. Nomoto, T. Takemoto, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3071.
- [98] A. W. Sangster, S. E. Thomas, *Tetrahedron* 31 (1975) 1135.
- [99] T. Mukakami, N. Mori, M. Nagasawa, *J. Pharm. Soc. Jpn.* 88 (1968) 488.
- [100] Y. Fujita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 33 (1960) 1379.
- [101] W. R. Harris, C. J. Carrano, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 2722.
- [102] N. R. Howe, Y. M. Sheikh, *Science* 189 (1975) 386.
- [103] P. S. Zurer: „Archaeological Chemistry“, *Chem. Eng. News* 61 (1983) Nr. 8, S. 26.
- [104] S. Weiner, Z. Kustanovich, E. Gil-Av, W. Traub, *Nature (London)* 287 (1980) 820.
- [105] J. W. Lyga, J. A. Secrist, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 1982.
- [106] Synthese: U. Schmidt, T. Beuttler, A. Lieberknecht, H. Griesser, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 3573.
- [107] D. H. Williams, S. Santikarn, F. De Angelis, R. J. Smith, D. G. Reid, P. B. Oelrichs, J. K. MacLeod, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1983, 1869.