

Naturstoff- chemie

Mikrobielle, pflanzliche und tierische Naturstoffe

Prof. Dr. Peter Nuhn

Institut für Pharmazeutische Chemie
der Martin-Luther-Universität
Halle/Saale

3.. völlig neu bearbeitete Auflage

mit 411 Abbildungen, 414 Formelbildern
und 85 Tabellen



S. Hirzel Verlag Stuttgart • Leipzig 1997

Inhaltsverzeichnis

Vorwort

1	Einleitung	19
1.1	Entwicklung der Naturstoffchemie	19
1.2	Verbreitung und strukturelle Vielfalt der Naturstoffe	23
1.3	Synthesen	35
1.3.1	Biosynthesen	35
1.3.2	Chemische Synthesen	43
1.3.3	Biotechnologische Verfahren	50
1.3.4	Bioorganische Photochemie	52
1.4	Biologische Wirkungen von Naturstoffen	56
1.4.1	Wirkstoffgruppen	56
1.4.2	Gifte	65
1.4.3	Biogene Arzneistoffe	74
1.4.4	Molekulare Angriffspunkte biogener Wirkstoffe	77
1.5	Molekulare Evolution	80
1.5.1	Präbiotische Synthesen	80
1.5.2	Biochemische Evolution	83
I	Grundbausteine der Organismen	87
2	Aminosäuren, Peptide und Proteine	89
2.1	Aminosäuren	89
2.1.1	Struktur	89
2.1.2	Nomenklatur	92
2.1.3	Vorkommen	92
2.1.4	Synthesen	94
2.1.4.1	Biosynthesen	94
2.1.4.2	Chemische Synthesen	95
2.2	Peptide und Proteine	97
2.2.1	Peptidbindung	97
2.2.2	Nomenklatur	98
2.3	Chemische Eigenschaften und Analytik	100
2.3.1	Reaktionen funktioneller Gruppen der Aminosäuren	100
2.3.1.1	Reaktionen der Aminogruppe	100

2.3.1.2	Reaktionen der Carboxylgruppe	103
2.3.1.3	Reaktionen weiterer funktioneller Gruppen	104
2.3.1.4	Oxidative Veränderungen von Aminosäuren	108
2.3.2	Spaltung der Peptidbindung	109
2.3.2.1	Nicht-enzymatische Methoden	110
2.3.2.2	Enzymatische Methoden	111
2.3.3	Analytik	112
2.4	Strukturebenen der Proteine	113
2.4.1	Primärstruktur	114
2.4.1.1	Aminosäureanalyse	114
2.4.1.2	Endgruppenbestimmung	115
2.4.1.3	Sequenzanalyse	116
2.4.2	Sekundärstrukturen	118
2.4.2.1	Helixstrukturen	120
2.4.2.2	Faltblattstrukturen	121
2.4.3	Tertiär- und Quartärstrukturen	122
2.5	Physikalisch-chemische Eigenschaften	126
2.5.1	Ampholytcharakter	126
2.5.2	Löslichkeit	128
2.5.3	Hydratation	129
2.5.4	Denaturierung	129
2.5.5	Spektroskopie	130
2.6	Enzyme	132
2.7	Metalloproteine	137
2.8	Biologisch aktive Peptide und Proteine	140
2.9	Chemische Modifizierung von Proteinen	145
2.10	Peptidsynthesen	151
2.10.1	Totalsynthese von Peptiden	151
2.10.1.1	Allgemeine Probleme	151
2.10.1.2	Schutzgruppen	153
2.10.1.3	Aktivierung der Carboxylgruppe, Methoden zur Knüpfung der Peptidbindung	156
2.10.1.4	Taktik und Strategie	158
2.10.1.5	Synthese von cyclischen Peptiden	163
3 Kohlenhydrate		165
3.1	Monosaccharide	165
3.1.1	Struktur und Vorkommen	165
3.1.1.1	Nomenklatur	165
3.1.1.2	Struktur der Monosaccharide in Lösung	167
3.1.1.3	Vorkommen	170
3.1.2	Physikalisch-chemische Eigenschaften der Monosaccharide	177
3.1.3	Reaktionen der Monosaccharide	179
3.1.3.1	Einwirkung von Basen und Säuren	180
3.1.3.2	Ester	182
3.1.3.3	Acetale und Ketale	186

3.1.3.4	Ether	187
3.1.3.5	Intramolekulare Ether (Anhydrozucker) und Acetale (Zuckeranhydride)	187
3.1.3.6	Glykoside	188
3.1.3.7	C-Glykosyl-Verbindungen	194
3.1.3.8	Oxidationsprodukte	195
3.1.3.9	Reduktionsprodukte	198
3.1.3.10	Nachweis und Bestimmung der Kohlenhydrate	200
3.1.4	Synthesen	201
3.1.4.1	Biosynthesen	201
3.1.4.2	Abiogene Synthese	203
3.2	Oligo- und Polysaccharide	206
3.2.1	Bindungstypen	206
3.2.2	Isolierung	208
3.2.3	Methoden der Strukturaufklärung	208
3.2.3.1	Fragmentierung nativer Polysaccharide	208
3.2.3.1.1	Chemische Methoden	208
3.2.3.1.2	Enzymatische Methoden	209
3.2.3.2	Fragmentierung selektiv modifizierter Polysaccharide	211
3.2.3.2.1	Methylierung	211
3.2.3.2.2	Periodatoxidation	211
3.2.3.2.3	Substitutionen in 2- und 6-Stellung von Glykopyranosiden	213
3.2.4	Oligosaccharide	215
3.2.5	Polysaccharide	217
3.2.5.1	Nomenklatur	219
3.2.5.2	Eigenschaften	219
3.2.5.2.1	Chemisches Verhalten	219
3.2.5.2.2	Physikalisch-chemische Eigenschaften	223
3.2.5.3	Homopolysaccharide	226
3.2.5.3.1	Glucane	227
3.2.5.3.2	Galaktane	234
3.2.5.3.3	Fructane	236
3.2.5.4	Heteropolysaccharide	236
3.2.5.4.1	Glykane	236
3.2.5.4.2	Glykuronane	237
3.2.5.4.3	Glykanoglykuronane	239
3.2.5.5	Komplexe Polysaccharide	240
3.2.5.5.1	Kohlenhydrat-Protein-Verbindungen	240
3.2.5.5.2	Strukturelemente der bakteriellen Zellwand	245
3.2.6	Synthesen	252
3.2.6.1	Biosynthesen	252
3.2.6.2	Chemische Synthesen	254

4 Nucleoside, Nucleotide und Nucleinsäuren

257

4.1	Bausteine der Nucleinsäuren	257
4.1.1	Nucleoside	257
4.1.1.1	Struktur	257
4.1.1.2	Nucleosidsynthesen	260
4.1.2	Mononucleotide	262

4.1.2.1	Struktur	262
4.1.2.2	Biosynthesen und Abbau	264
4.1.2.3	Mononucleotidsynthesen	267
4.1.3	Physikalisch-chemische Eigenschaften	268
4.1.4	Chemische Reaktivität	271
4.1.4.1	Einwirkung elektrophiler Reagenzien	272
4.1.4.2	Einwirkung nucleophiler Reagenzien	274
4.1.4.3	Einwirkung von Radikalen und energiereicher Strahlung	276
4.1.4.4	Hydrolytische Spaltung der N-glykosidischen Bindung	277
4.1.5	Oligo- und Polynucleotide	278
4.1.5.1	Allgemeine Struktur und Nomenklatur	278
4.1.5.2	Oligo- und Polynucleotidsynthesen	280
4.2	Nudeinsäuren	285
4.2.1	Einführung	285
4.2.2	Vorkommen und Primärstruktur der Nudeinsäuren	286
4.2.2.1	Desoxyribonucleinsäuren	286
4.2.2.2	Ribonucleinsäuren	287
4.2.2.3	Virale Nudeinsäuren	290
4.2.3	Methoden der Sequenzanalyse	291
4.2.3.1	Sequenzanalyse der RNA	294
4.2.3.2	Sequenzanalyse der DNA	296
4.2.4	Sekundär- und Tertiärstrukturen	299
4.2.4.1	DNA-Doppelhelix	300
4.2.4.2	Ribonucleinsäuren	304
4.2.5	Physikalisch-chemische Eigenschaften	307
4.3	Biosynthese der Nudeinsäuren und Proteine	311
5 Lipide und Membranen		323
5.1	Allgemeine Einführung	323
5.2	Fettsäuren	324
5.2.1	Strukturen und Biosynthese	324
5.2.2	Hemmer der Fettsäurebiosynthese	332
5.2.3	Physikalisch-chemische Eigenschaften	333
5.2.4	Chemisches Verhalten	334
5.3	Einfache Lipide	338
5.3.1	Wachse	338
5.3.2	Fette	340
5.4	Komplexe Lipide	343
5.4.1	Phospholipide	343
5.4.1.1	Glycerophospholipide	344
5.4.1.1.1	Stereochemie	344
5.4.1.1.2	Strukturen	345
5.4.1.1.3	Synthesen	350
5.4.1.2	Sphingophospholipide	352
5.4.2	Glykolipide	353
5.4.2.1	Glyceroglykolipide	254

5.4.2.2	Sphingoglykolipide	354
5.4.2.3	Glykolipide von Mykobakterien und Corynebakterien	357
5.5	Membranen	358
5.5.1	Phospholipid-Aggregate	358
5.5.2	Die biologische Membran	363

II Essentielle, biologisch aktive Verbindungen 369

6 Vitamine, Coenzyme und Tetrapyrrole 371

6.1	Allgemeine Einführung	371
6.2	Fettlösliche Vitamine	376
6.2.1	Vitamin A - Sehpigmente	376
6.2.2	Vitamin D	380
6.2.3	Chinone mit isoprenoide Seitenkette	384
6.2.3.1	Benzochinon-Derivate	385
6.2.3.2	Naphthochinon-Derivate	389
6.3	Wasserlösliche Vitamine	392
6.3.1	Vitamin C	392
6.3.2	Thiaminpyrophosphat	395
6.3.3	Liponsäure	401
6.3.4	Pteridin- und Benzopteridin-Derivate	401
6.3.4.1	Heterocyclische Grundkörper	401
6.3.4.2	Folsäure	404
6.3.4.3	Vitamin B ₂	409
6.3.5	Vitamin B ₆ - Pyridoxalphosphat	412
6.3.6	Pantothersäure - Coenzym A	415
6.3.7	Nicotinsäureamid - Pyridinnucleotide	417
6.3.8	Biotin	420
6.3.9	Pyrrolochinolinchinone	422
6.4	Tetrapyrrole	423
6.4.1	Allgemeiner Aufbau der cyclischen Tetrapyrrole	423
6.4.2	Nomenklatur	424
6.4.3	Synthesen	426
6.4.4	Metall-Komplexe (Metalloporphyrine)	430
6.4.5	Eisen-Porphyrin-Komplexe	431
6.4.5.1	Allgemeine Struktur	431
6.4.5.2	Sauerstoffübertragende Hämoproteine	432
6.4.5.3	Elektronenübertragende Hämoproteine	437
6.4.6	Chlorophylle	440
6.4.7	Corrinoide (Vitamin B ₁₂)	443
6.4.8	Offenkettige Tetrapyrrole	447

7 Interzelluläre Regulationsstoffe 451

7.1	Einleitung	451
------------	-------------------	-----

7.2	Hormone der Wirbeltiere	452
7.2.1	Allgemeine Einführung	452
7.2.2	Peptidhormone	456
7.2.2.1	Hypothalamus-Neurohormone	456
7.2.2.2	Hypophysenvorderlappen-Hormone	460
7.2.2.3	Pankreas-Hormone	464
7.2.2.4	Blutdruckregulierende Hormone	469
7.2.2.5	Gastrointestinale Hormone	473
7.2.2.6	Calcitrope/Osteotrope Hormone	475
7.2.2.7	Schilddrüsen-Hormone	475
7.2.3	Steroidhormone	477
7.2.4	Arachidonsäure-Metabolite	486
7.3	Hormone der Wirbellosen	497
7.4	Pheromone	499
7.5	Regulationsstoffe der Pflanzen	503
7.5.1	Regulationsstoffe niederer Pflanzen	503
7.5.2	Regulationsstoffe höherer Pflanzen	504
7.5.2.1	Auxine	505
7.5.2.2	Cytokinine	506
7.5.2.3	Gibberelline	507
7.5.2.4	Brassinosteroide	508
7.5.2.5	Abscisinsäure	509
7.5.2.6	Ethen	509

III Sekundäre Naturstoffe 511

8 Isoprenoide Verbindungen: Terpene und Steroide 513

8.1	Allgemeine Einführung	513
8.1.1	Ausgangsstoffe der Biosynthese	514
8.1.2	Bildung acyclischer Precursoren	516
8.1.3	Intramolekulare Cycloadditionen	518
8.1.4	Umlagerung von Carbokationen	521
8.1.5	Naturstoffe, die die Synthese isoprenoider Verbindungen hemmen	524
8.2	Terpene	525
8.2.1	Monoterpene	525
8.2.2	Sesquiterpene	534
8.2.3	Diterpene	537
8.2.4	Sesterterpene	541
8.2.5	Triterpene	542
8.2.6	Tetraterpene	550
8.2.7	Polyterpene	554
8.3	Steroide	555
8.3.1	Nomenklatur	555
8.3.2	Stereochemie	556
8.3.3	Natürlich vorkommende Steroide	558

;.3.3.1	Sterole	558
1.3.3.2	Gallensäuren	562
1.3.3.3	Cardenolide und Bufadienolide	565
.3.3.3.1	Cardenolide	568
.3.3.3.2	Bufadienolide	570
.3.3.4	Steroidsaponine	572
.3.3.5	Steroidalkaloide	574
.3.4	Steroidsynthesen	577
.3.4.1	Partialsynthesen	577
.3.4.1.1	Chemische Umwandlungen	578
.3.4.1.2	Mikrobiologische Umwandlungen	582
.3.4.2	Totalsynthesen	583

9 Aromatische Verbindungen 589

9.1	Allgemeine Einführung	589
9.1.1	Oxidative Kupplung von Phenolen	589
9.1.2	Shikimisäureweg	590
9.1.3	Polyketidweg	591
9.2	Phenylpropan-Derivate	595
9.2.1	Einfache Phenylpropan-Derivate	595
9.2.2	Cumarine	596
9.2.3	Lignane	598
9.2.4	Lignin	599
9.3	Flavanoide	602
9.4	Gerbstoffe	608
9.4.1	Catechingerbstoffe	608
9.4.2	Hydrolysierbare Gerbstoffe	609
9.5	Polyketide	611
9.5.1	Anthracen-Derivate	613
9.5.2	Ergochrome	615
9.5.3	Aflatoxine	615
9.6	Cannabinoid	616
9.7	Melanine	617

10 Alkaloide 621

10.1	Allgemeine Einführung	621
10.2	Biogene Amine, Protoalkaloide	627
10.2.1	Phenylethylamine	628
10.2.2	Indolylalkylamine	629
10.2.3	Inhaltsstoffe des Fliegenpilzes	631
10.2.4	Colchidin-Gruppe	631
10.3	Pyrrolidin-, Piperidin- und Pyridin-Alkaloide	633
10.4	Tropan-Alkaloide	637

10.5	Pyrrolizidin- und Chinolizidin-Alkaloide	539
10.6	Isochinolin-Alkaloide	641
10.6.1	Synthesen	641
10.6.11	Biosynthesen	641
10.6.12	Chemische Synthesen	645
10.6.2	Benzyloisochinolin-Typ	646
10.6.3	Pavin-Typ	647
10.6.4	Protoberberin-Typ	647
10.6.5	Phthalidisochinolin-Typ	649
10.6.6	Thebain-Morphin-Typ	650
10.6.7	Aporphin-Typ	653
10.6.8	Bisbenzyloisochinolin-Alkaloide	653
10.6.9	Ipecacuanha-Alkaloide	654
10.7	Indol-Alkaloide	655
10.7.1	Synthesen	657
10.7.11	Biosynthesen	657
10.7.12	Chemische Synthesen	658
10.7.2	Yohimban-Typ	660
10.7.3	Aspidosperman-Typ	662
10.7.4	Catharanthus-Alkaloide	663
10.7.5	Strychnos-Typ	664
10.7.6	Pyridocarbazol-Alkaloide	666
10.7.7	Pyrrolidinoindol-Alkaloide	667
10.7.8	Ergolin-Alkaloide	667
10.7.9	Tremorgene Indol-Alkaloide	670
10.8	Chinolin-Alkaloide	671
10.8.1	China-Alkaloide	671
10.8.2	Camptothecin	674
10.9	Chinazolin-Alkaloide	674
10.10	Betalaine	676
11 Antibiotika		677
11.1	Allgemeine Einführung	677
11.2	Antibiotika, die sich vom Aminosäurestoffwechsel ableiten	681
11.2.1	Aminosäure- Antagonisten	681
11.2.2	Chloramphenicol	682
11.2.3	Mitomycin-Gruppe	684
11.2.4	β -Lactam- Antibiotika	684
11.2.5	Peptid-Antibiotika	695
11.3	Aminoglykosid-Antibiotika	701
11.3.1	Streptomycin-Typ	702
11.3.2	Neomycin-Typ	703
11.3.3	Kanamycin-Typ	703
11.3.4	Aminoelvkoside anderer Strukturen	704
11.4	Nucleosid-Antibiotika	705

11.5	Antibiotika aus isoprenoiden Vorstufen	709
11.6	Polyketid-Antibiotika	709
11.6.1	Glutarimid-Antibiotika	709
11.6.2	Griseofulvin	710
11.6.3	Tetracycline	710
11.6.4	Antibiotika der Anthracyclin-Gruppe	713
11.6.5	Cytochalasane	714
11.6.6	Polyether-Antibiotika	715
11.6.7	Makrolid-Antibiotika	720
11.7	Ansamycine	724

Anhang 727

Regeln und Regelvorschläge der IUPAC-IUB-Kommission für Biochemische Nomenklatur (CBN) für die Nomenklatur von Naturstoffen	729
Abkürzungsverzeichnis	732
Literatur	735
Stichwortverzeichnis	749