



## 1 EINLEITUNG

### 1.1 ENTWICKLUNG

### 1.2 STRUKTURVIELFALT

### 1.3 ANWENDUNG UND WIRKUNG

### 1.4 SYNTHESSEN

#### 1.4.1 Biosynthesen

#### 1.4.2 Chemische Synthesen

### 1.5 ISOLIERUNG UND STRUKTURAUFKLÄRUNG

#### 1.5.1 Dialyse, Gelfiltration, Ionenaustauscherchromatographie, Elektrophorese, NP- und RP-HPLC

#### 1.5.2 Aminosäure-Analyse, chirale GC, MS, NMR, Röntgenstrukturanalyse

## 2 PRIMÄRE NATURSTOFFE

### 2.1 AMINOSÄUREN, PEPTIDE, PROTEINE

#### 2.1.1 Aminosäuren

#### 2.1.2 Peptide und Proteine

#### 2.1.3 chemische Eigenschaften und Analytik

#### 2.1.4 Peptidsynthesen

### 2.2 KOHLENHYDRATE

#### 2.2.1 Monosaccharide

#### 2.2.2 Oligo- und Polysaccharide

### 2.3 NUKLEOSIDE, NUKLEOTIDE UND NUKLEINSÄUREN

#### 2.3.1 Bausteine der Nucleinsäuren

#### 2.3.2 Nucleinsäuren

#### 2.3.3 Biosynthese der Nucleinsäuren und Proteine

### 2.4 LIPIDE UND MEMBRANE

#### 2.4.1 Fettsäuren

#### 2.4.2 komplexe Lipide

#### 2.4.3 Membrane



### 3 SEKUNDÄRE NATURSTOFFE

3.1 ISOPRENE: TERPENE UND STEROIDE

3.2 AROMATEN

3.3 ALKALOIDE

3.4 ANTIBIOTIKA

### 4 AUSBLICK

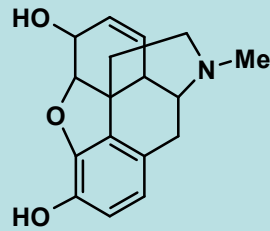
#### Literatur

- Peter Nuhn, Naturstoffchemie, mikrobielle, pflanzliche und tierische Naturstoffe  
4. Auflage, Hirzel Verlag Stuttgart, Leipzig, von 2006
- Lubert Stryer, Biochemie, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft  
Heidelberg, 6. Auflage,
- Naumer & Heller, Untersuchungsmethoden in der Chemie, Thieme Verlag Stuttgart
- aktuelle Reviews und Publikationen

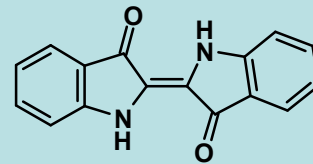


### Geschichte der Naturstoffchemie

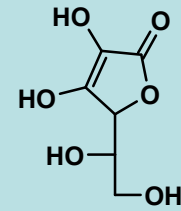
- 1805 Isolierung des ersten Alkaloids. Sertürner: Morphin
- 1828 Harnstoffsynthese Wöhler
- 1886 Erste Alkaloidsynthese. Ladenburg: Coniin
- 1901 Erste Peptidsynthesen. E. Fischer
- 1905 Totalsynthese von racemisches Campher
- 1926 Isolierung der ersten Vitamine. Vitamin B1, D  
Erste Kristallisation eines Proteins. Abel: Insulin
- 1928 Penicillin: antibiotische Wirkung. Fleming
- 1929 Isolierung des ersten Steroidhormons. Butenandt: Estron
- 1944 Totalsynthese des Alkaloids Chinin: Woodward
- 1952 Sequenzanalyse von Insulin: Sanger
- 1956 Strukturaufklärung von Vitamin B12: Hodkin-Crowfoot (RSA)
- 1959 Doppelhelix von DNA: Watson, Crick
- 1960-1972 Totalsynthese von Vit. B12: Woodward, Eschenmoser
- 1965 Erste Sequenzanalyse einer Nucleinsäure
- 2001 Nobelpreis Sharpless: chirale Reaktionen
- 2002 Nobelpreis Wüthrich: NMR von Biomolekülen



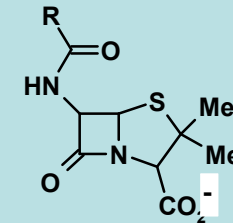
Morphin



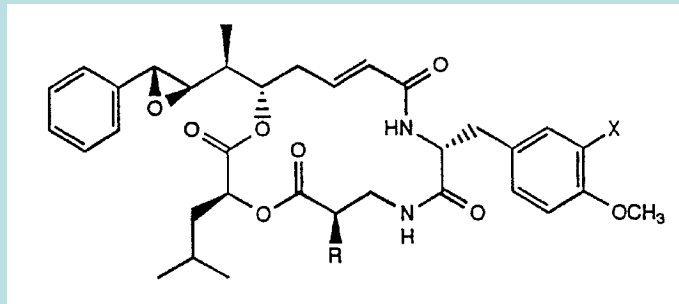
Indigo



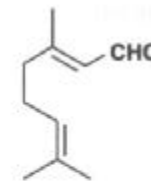
Vitamin C



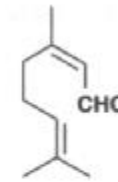
Penicillin



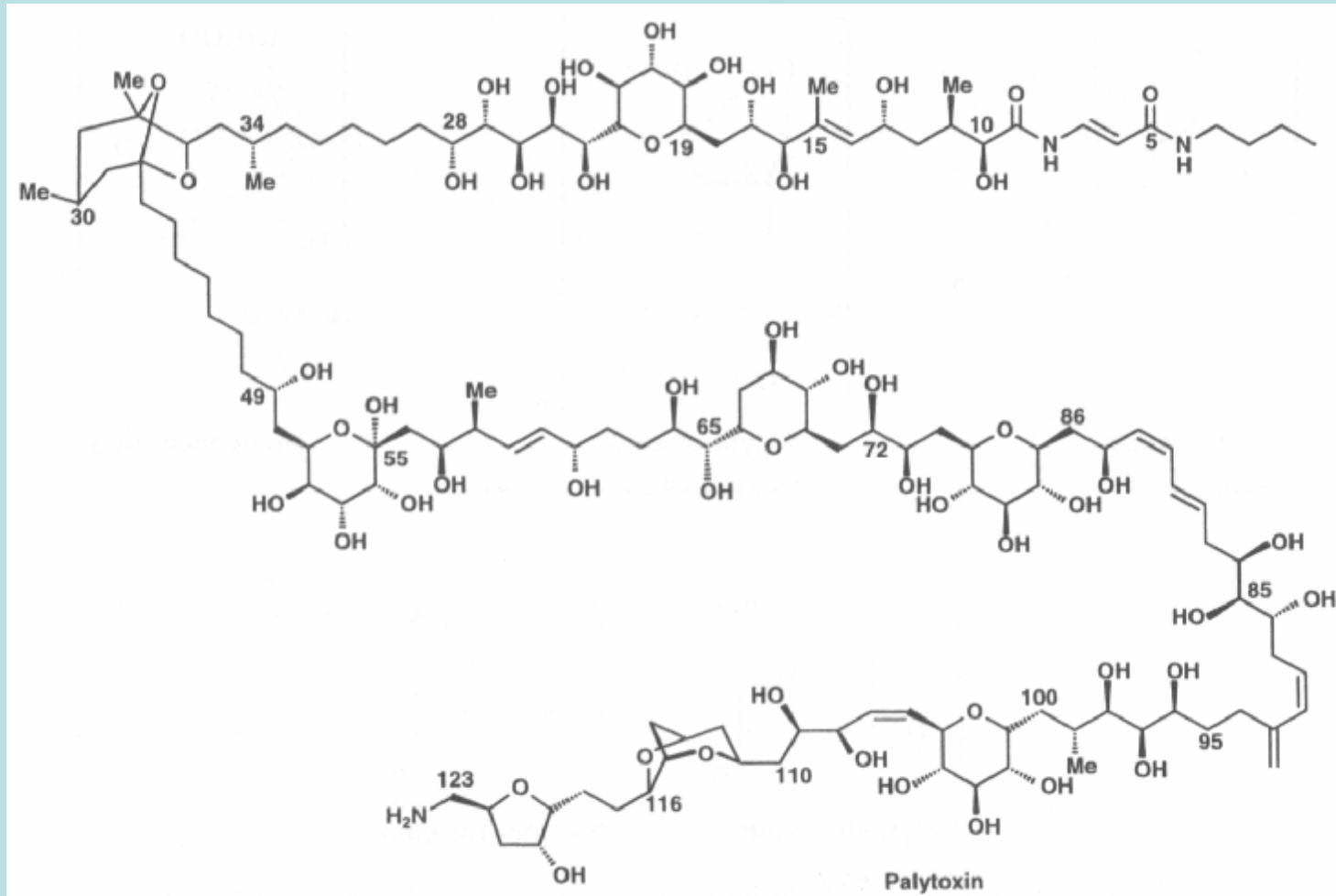
Cryptophycin-1

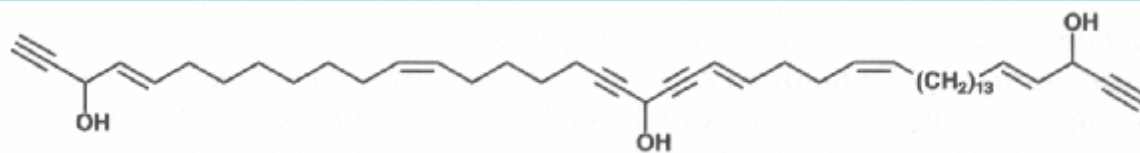


Geranial  
(Citral a)

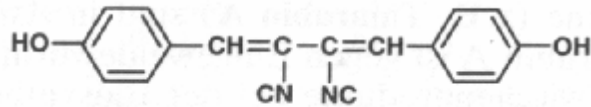


Neral  
(Citral b)

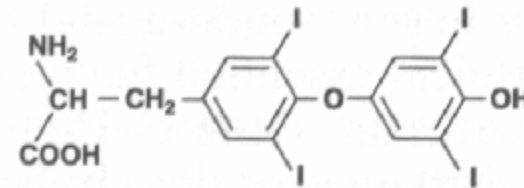




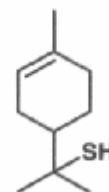
Polyacetylen aus einem Schwamm



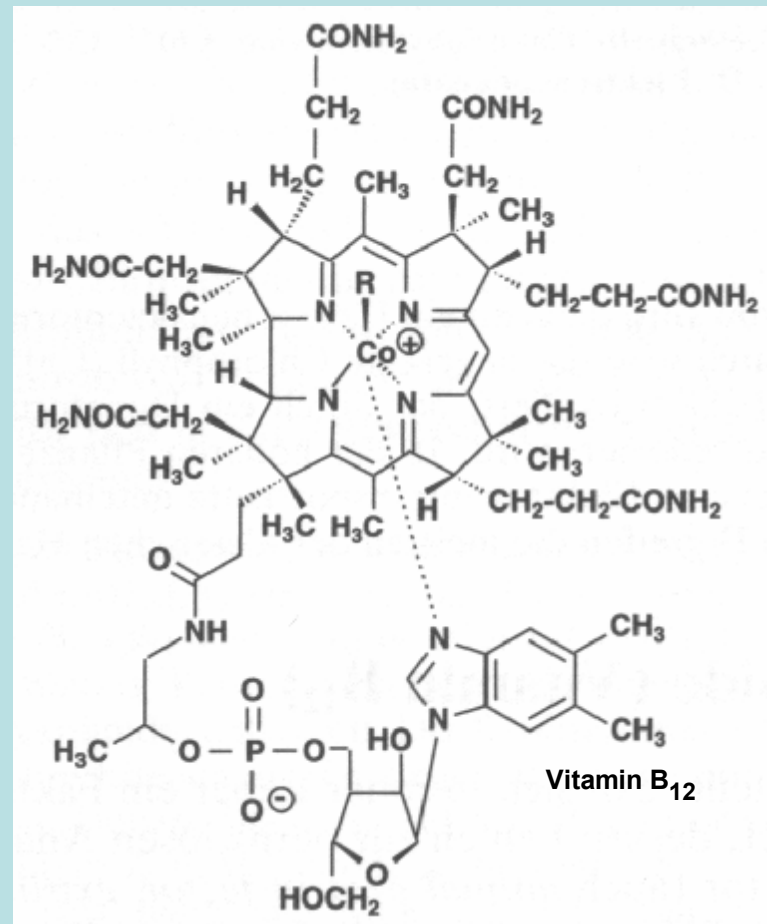
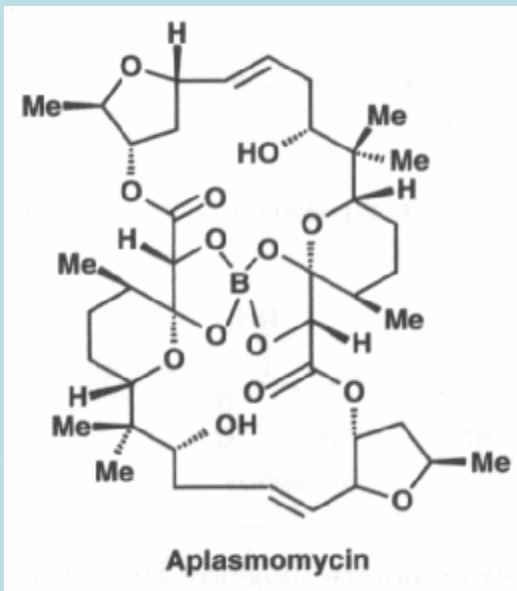
Xanthocillin



Thyroxin



1-p-Menthen-8-thiol





	Primäre Naturstoffe	Sekundäre Naturstoffe
Vorkommen		
Biosynthese		
Biologische Funktion		
Stoffklassen		



### erwünschte Wirkungen & Anwendungen von Naturstoffen

- Arzneimittel (Antibiotika, herzwirksame Glykoside, Zytostatika, Immunsuppressiva) , Phytopharmaka, in der Homöopathie
- in Nahrungsmitteln, als Aroma- und Geschmacksstoffe, Farbstoffe, Vitaminzusätze
- als Waschmittel, Enzyme, Duftstoffe, Kosmetika
- in der chemischen Industrie, biotechnologische Verfahren, Enzyme als Katalysatoren, Antioxidanzien in Gummireifen
- Schädlingsbekämpfungsmittel (Pestizide: Fungizide, Insektizide, Herbizide)
- Analytik als Standardsubstanz, für Doping-Probenanalysen
- legale Rauschmittel (Alkohol, Tabak, Koffein, Tee und Cola)
- illegale Rauschmittel (Morphin und Derivate, Heroin, Cocain, Tetrahydrocannabinol, Lysergsäurediethylamid, LSD)



Begriffsdefinitionen

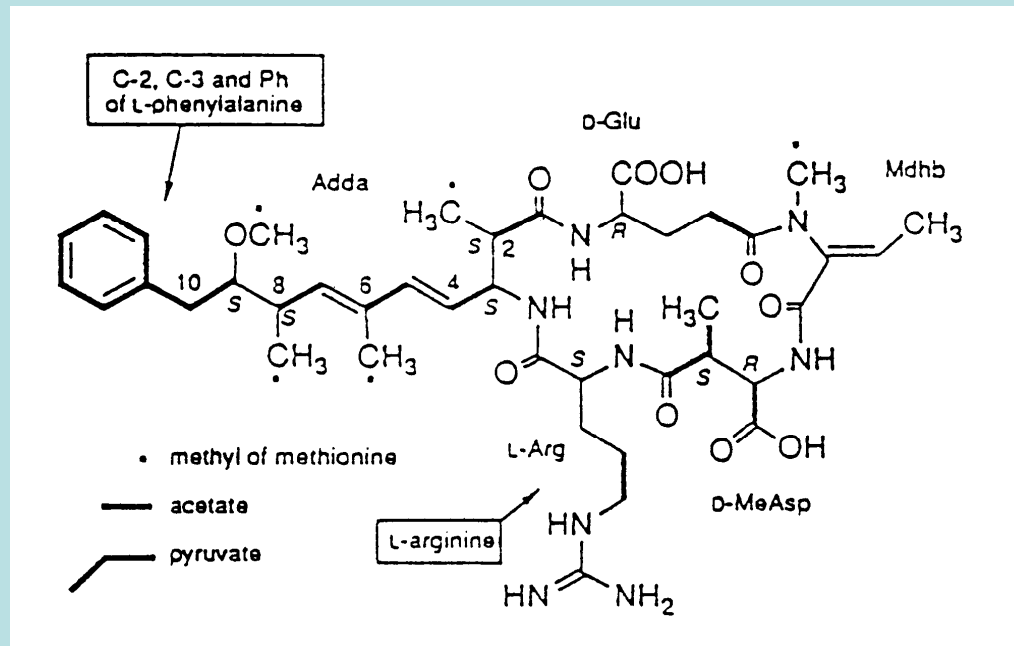
- *Chemoökologie (Ökologie als Beziehung der Lebewesen zur Umwelt).*
- *Gentransformation*
- *Allelochimica, Pheromon, Allomon, Kairomon*
- *Antibiotika (Bakteriostatika, Bakterizide)*
- *Hormone (Peptidhormone, Steroidhormone)*
- *Phytoalexine*
- *Phytotoxine*
- *Mykotoxine*
- *Allergene*
- *Mutagene*
- *Karzinogen, kanzerogen*

*(unerwünschten Wirkungen durch Toxine, Allergene und Mutagene, Kanzerogene und Tumorpromotoren)*



	Chemische Synthese ( <i>in vitro</i> )	Biosynthese ( <i>in vivo</i> )
Reaktions-energie	das chemische Gleichgewicht ist umso weiter zugunsten der Produkte verschoben, je stabiler sie gegenüber den Edukten sind. Aber nicht nur die Energieänderung, $\Delta H$ , sondern auch die Entropie $S$ , als Maß für die Unordnung, geht in die Energiebilanz ein: $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ( $\Delta G$ Änderung der Freien Enthalpie). Wenn ein System einen energiearmen Zustand anstrebt, so hat es die Tendenz, die Energie zu minimieren und die Entropie zu maximieren.	<b>ATP, Adenosintriphosphat</b> als Träger der Freien Energie, dient aufgrund seines hohen Phosphorylgruppenübertragungspotentials als Energiequelle. $ATP + H_2O \rightarrow ADP + Pi + H^+$ ( $\Delta G = -30 \text{ kJ/mol}$ ) $ATP + H_2O \rightarrow AMP + Pi + H^+$ ( $\Delta G = -30 \text{ kJ/mol}$ ) <b>Adenosindiphosphat</b> <b>Adenosinmonophosphat</b>
Bedingungen	Lösungsmittel und Temperaturen beeinflussen die Reaktionsgeschwindigkeit.	<b>Wässriges Millieu</b> , enger pH- und Temperaturbereich
Katalyse	Katalysatoren beschleunigen den Reaktionsweg, Edukte durchlaufen oft neue, energiearme Zwischenstufen zum Produkt	<b>Biokatalysatoren</b> erreichen hohe Regio- und Stereospezifität, auf engstem Raum nach- und nebeneinander, bi- und multifunktionelle Enzyme (Enzymkomplexe); z. B. <b>Kinase</b>
Beispiel: Aldolreaktion	Aldehyde mit $\alpha$ -Wasserstoffatomen reagieren mit Basen ( $\text{OH}^-$ ) unter Bildung eines stabilisierten Carbanions; dieses kann das Carbonylkohlenstoffatom eines zweiten Aldehyds angreifen und ein Aldol, $\beta$ -Hydroxycarbonyl bilden	<b>Biosynthese von Citrat</b> (katalysiert von der Citrat-Synthase): Reaktion zwischen Oxalacetat und Acetyl-CoA, $\text{H}_3\text{C}$ -Protonen des Acetyl-CoA sind genügend azide, daher ist der nukleophile Angriff möglich

## Aufklärung von Biosynthesewegen mit Hilfe von radioaktiv markierter Vorstufen (Tracermethode)



Der **Biosyntheseweg des Nodularin**, einem sekundären Naturstoff aus Cyanobakterien, baut sich anhand von  $^{14}\text{C}$ -radioaktiv markierten **Vorstufen** des Methionin, Acetat und Pyruvat auf. Ausgehend von Phenylalanin stellen die Cyanobakterien durch aufeinanderfolgende Verlängerung von C2-Einheiten und abschließender Methylierung Adda her. Anschließend kondensieren die Aminosäuren (Glu, Mdhb, MeAsp, Arg) zum cyclischen Pentapeptid, deren Fragmente massenspektrometrisch nachgewiesen wurden (Rinehart et al. J. Appl. Phycol. 6, 159-176, 1994).

**Biocarrier:** vermitteln den Austausch aktivierter Gruppen  
in vielfältigen biochemischen Reaktionen

**wichtige Biocarrier in der Biosynthese sind:**      **sie übertragen:**

•S-Adenosylmethionin (s. Struktur)

•Coenzym A

•ATP

•Biotin

•Nukleosidtriphosphat

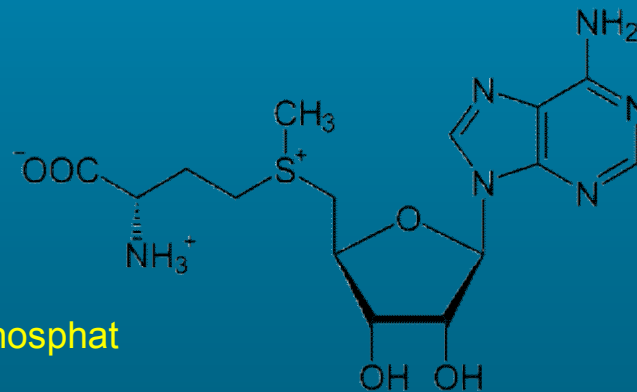
•Methylgruppen (durch positive  
Ladung am benachbarten S aktiviert)

•Acetylgruppen

•Phosphorylgruppen

•CO<sub>2</sub>

•Nukleotide





## Chemische Synthesen zum Verständnis von Mechanismen

Für alle **Totalsynthesen** gilt, ein Zielmolekül herzustellen und mit möglichst wenig Stufen zu einer hohen Gesamtausbeute zu kommen:

Aber: Eine 7-stufige Synthese mit je 85% kann ungünstiger sein, als eine 4-stufige, in der drei Schritte mit 88% und einem mit 45% Ausbeute abläuft:  $A_1: 0.85^7 = 32\%$ ,  $A_2: 0.88^3 \times 0.45 = 30.7\%$ .

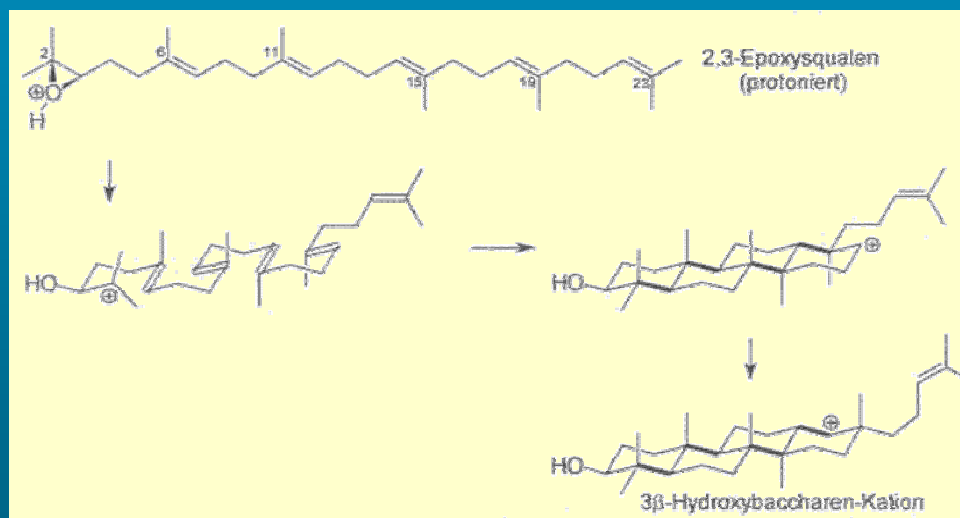
Stufen, Zeit, Geld und Ressourcen einsparen

Edukte sollen leicht zugänglich sein, preiswert, umweltschonend, keine Sicherheitsprobleme aufwerfen und ihre Beseitigung problemlos/günstig sein

Die **Retrosynthese** wurde in den 60er Jahren von Corey eingeführt (Nobelpreis 1990, Synthese des Longifolins). Auf dem Papier wird das komplizierte Synthesziel rückwärts, d. h. von rechts nach links in Substrukturen zerlegt und diese werden anhand bekannter Reaktionen synthetisiert.

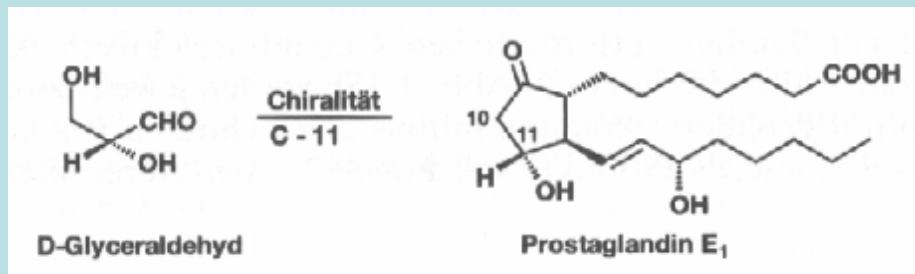
**Eintopfreaktionen, Tandem- bzw. Kaskadenreaktionen**, von einem Starter initiiert, anschließend läuft eine Folge von Reaktionen hintereinander ab. Dieser Starter kann

- entweder ein Kation (Elektrophil):  
(Bsp. s. Schema: Cyclisierung des 2,3-Epoxysqualen, es wird zum tetracyclischen Lanosterol protoniert, biomimetische Cyclisierung, Bindungsöffnung und Bindungsschließung, zeitgleich, konzertiert)
- ein Anion (Nukleophil):  
(Bsp.: Reaktion zwischen einer CH-aziden Verbindung und einer  $\alpha,\beta$ - ungesättigten Carbonylverbindung (Michael-Reaktion) und der Verknüpfung zweier Carbonylverbindungen zu einem Aldol,  $\beta$ -Hydroxycarbonyl (Aldolkondensation) und abschließender Wasserabspaltung)
- oder ein Radikal sein

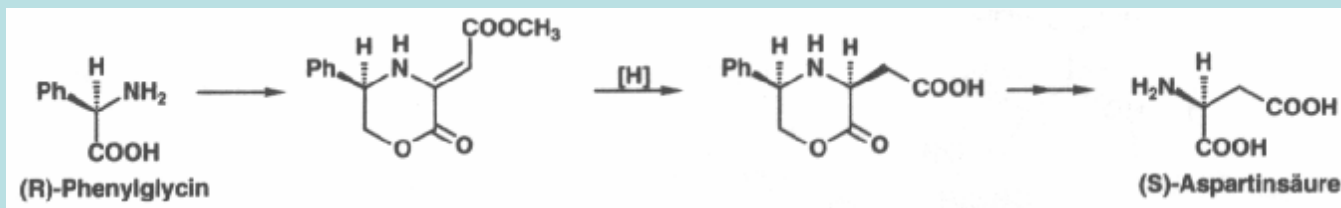


### Chirale Synthese: drei Möglichkeiten zur Einführung chiraler Zentren

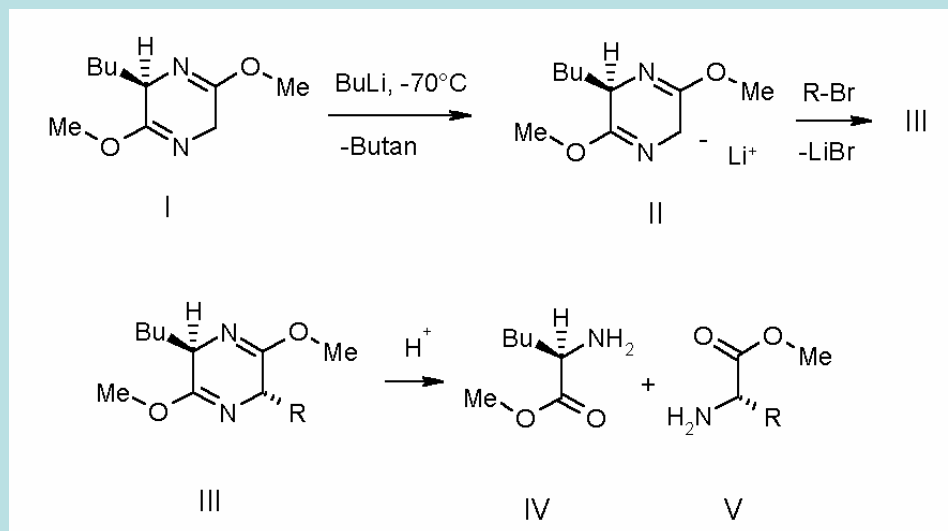
- **chirales-pool Verfahren:** es werden von vornherein chirale Bausteine eingesetzt, wie die natürlichen, optisch-aktiven  $\alpha$ -Hydroxysäuren (D- oder L-Apfel-, Wein-, oder Mandelsäure),  $\alpha$ -Aminosäuren (D- oder L-Form), Monosaccharide (D-Glucose, D-Fruktose ...)  
D entspricht dabei R (im Uhrzeigersinn), L entspricht S (im Gegenuhrzeigersinn)



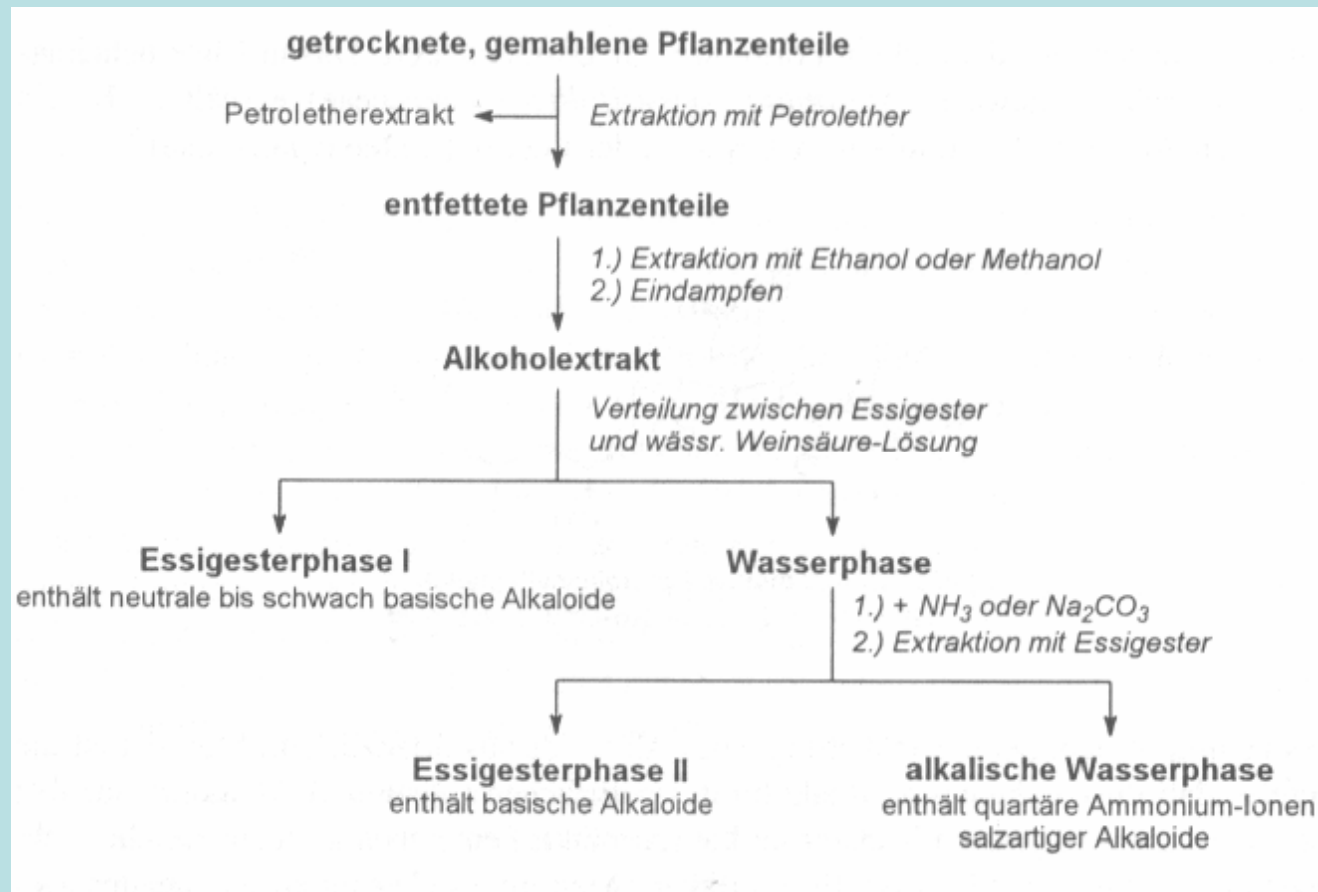
- **durch chirale Katalysatoren** (vergleichbar den Bioenzymen): Die chirale Information wird durch kleine Mengen eines zugesetzten chiralen Katalysators übertragen, z. B. bei asymmetrischen Hydrierungen, Aldoladditionen oder am Bsp. (S)-Aspartinsäure durch Hydrierung eines R-Phenylglycin-derivats mit einem achiralen Katalysator



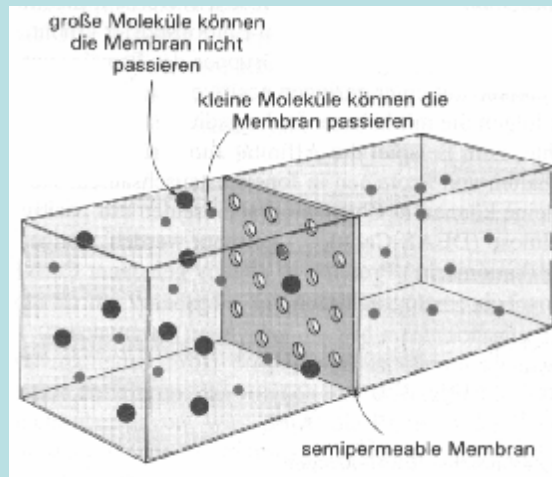
•**durch asymmetrische Induktion:** sterische Effekte am Beispiel der Synthese von D- oder L-Aminosäure nach der **Schöllkopf-Methode:** Kondensationsprodukt aus tBu-Leucin und Glycin wird mit BuLi deprotoniert, Bildung des Carbanion, Reaktion mit Alkylhalogenid Angriff aus sterischen Gründen von der Rückseite begünstigt, Spaltung des Zwischenstoffs durch Salzsäure ergibt Aminosäure-Derivate mit definierter Stereochemie



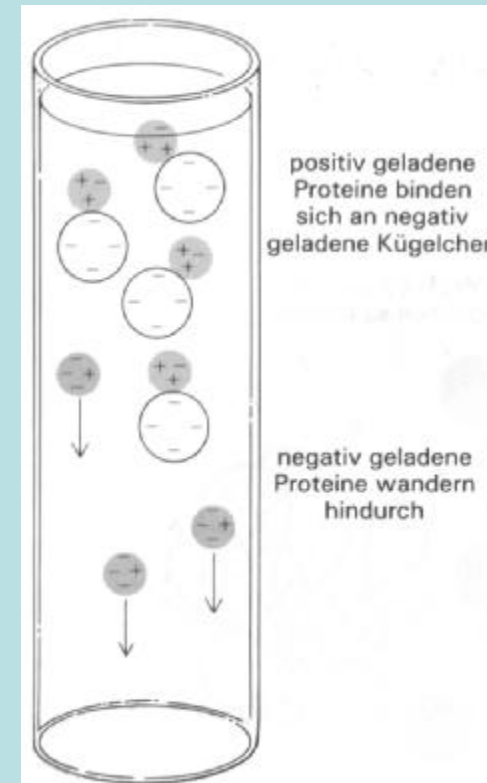
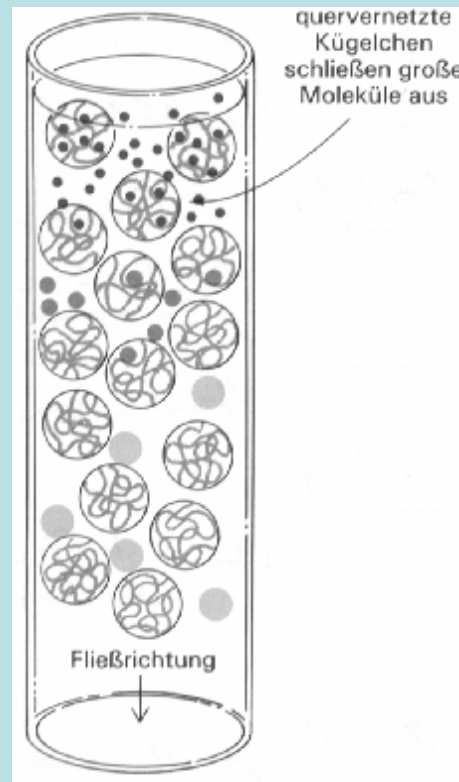
## Gewinnung von Alkaloiden aus Pflanzen



## Dialyse & Chromatographie

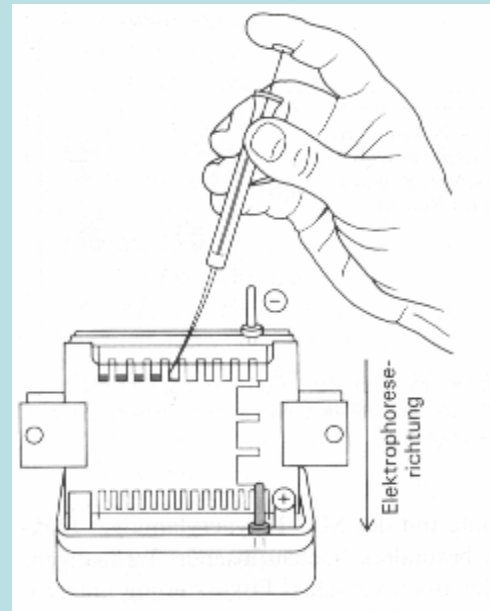
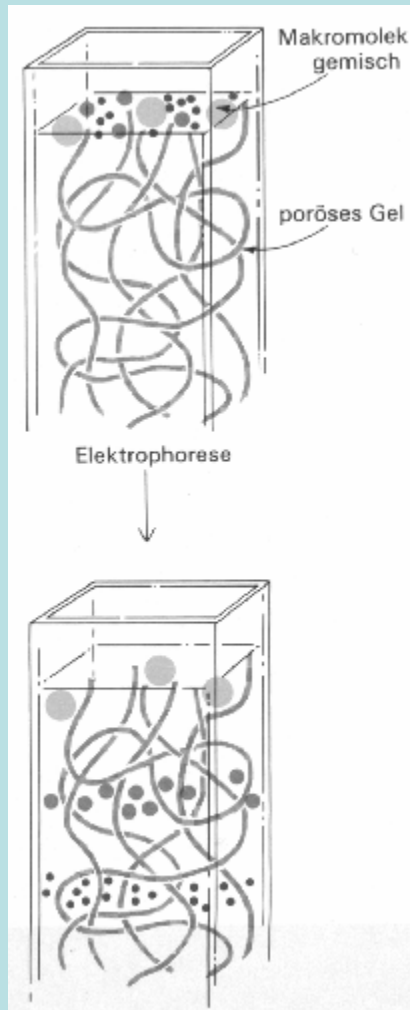


**Dialyse:** Trennung von Molekülen aufgrund ihrer Größe

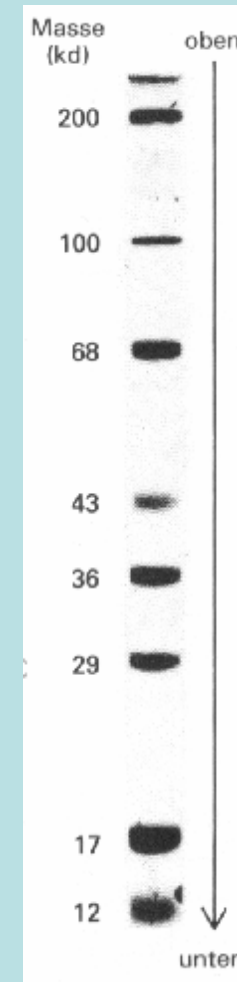


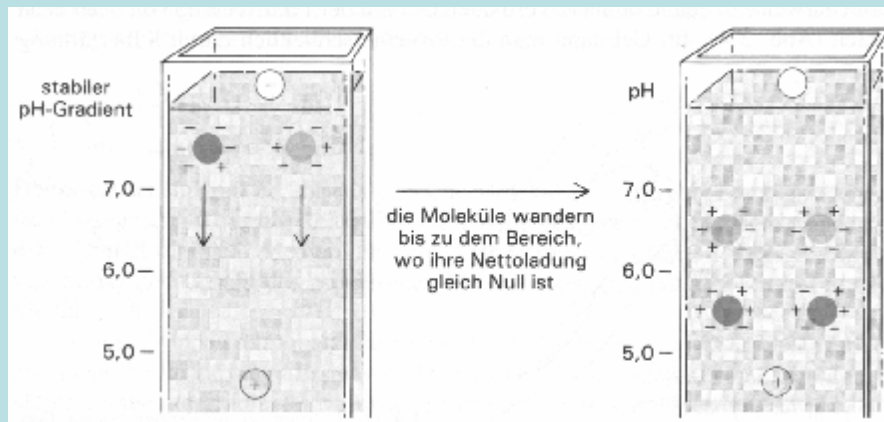
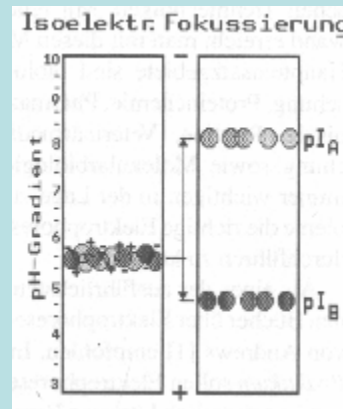
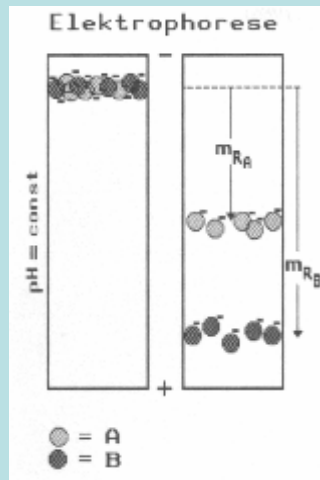
links: **Gelfiltrationschromatographie** trennt drei Proteine unterschiedlicher Größe  
rechts: **Ionenaustauschchromatographie** trennt Proteine vorwiegend nach ihrer Nettoladung

## Gelelektrophorese



links: Molekularsiebeffekt eines porösen **Polyacrylamidgel**.  
mitte: die Proteinlösungen werden in Taschen des Gels gefüllt, wobei negativ geladene Sodiumdodecyl-Protein-Komplexe bei 200V zur Anode wandern; rechts: die so getrennten Proteine werden mit Coomassie-Blue angefärbt.





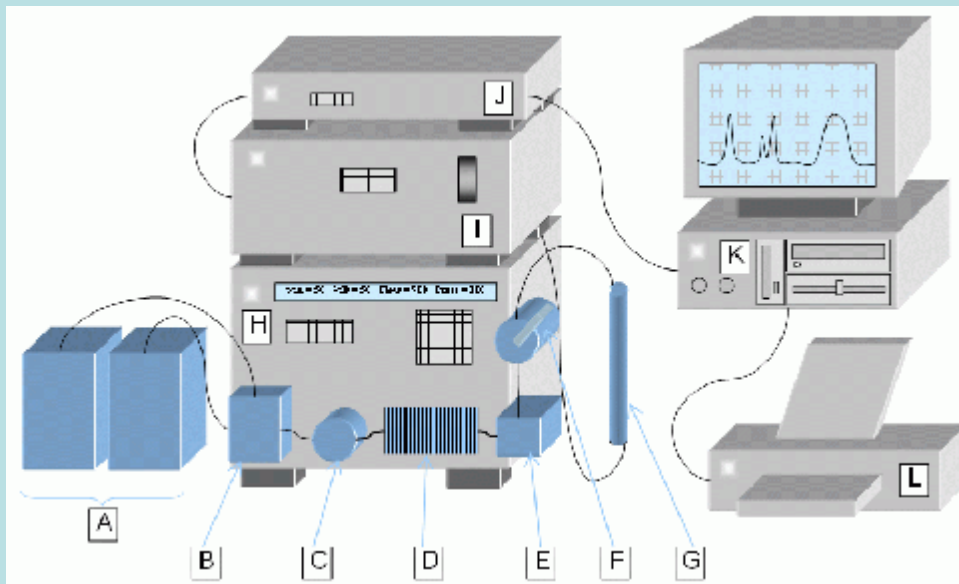
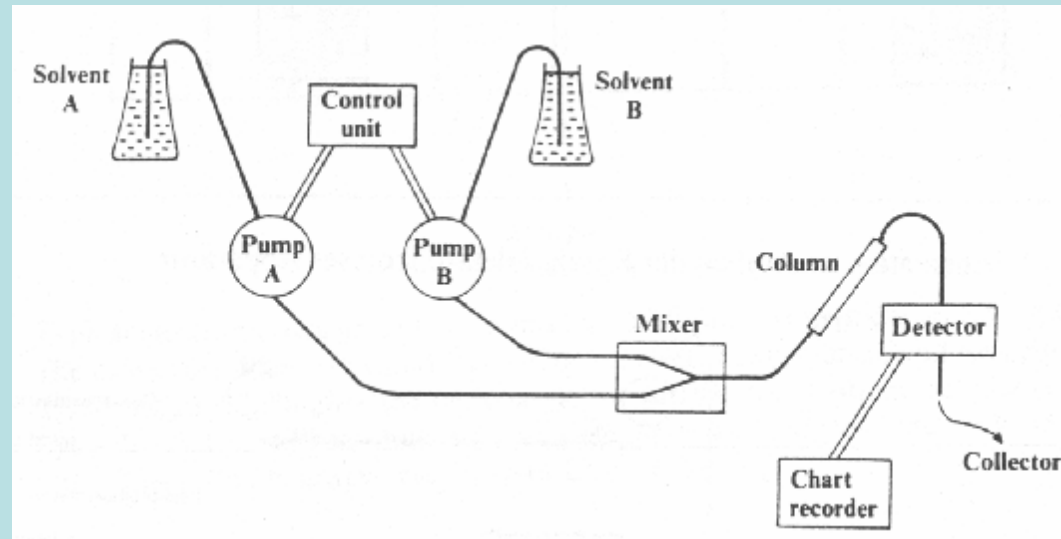
Links: in einem elektrischen Feld wandern die Moleküle jeweils zur Elektrode mit den **entgegen gesetzten Vorzeichen** nach ihren Ladungen und Massen mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten.

Rechts und unten: die **isoelektrische Fokussierung** zur Trennung von sog. amphoteren Stoffen (sowohl Akzeptor wie Donator von Protonen, z. B. bei Aminosäuren, Peptiden). Sie wandern entlang eines pH-Gradienten bis an den pH-Wert, an dem ihre Nettoladung gleich Null ist (isoelektrischer Punkt).

## HPLC

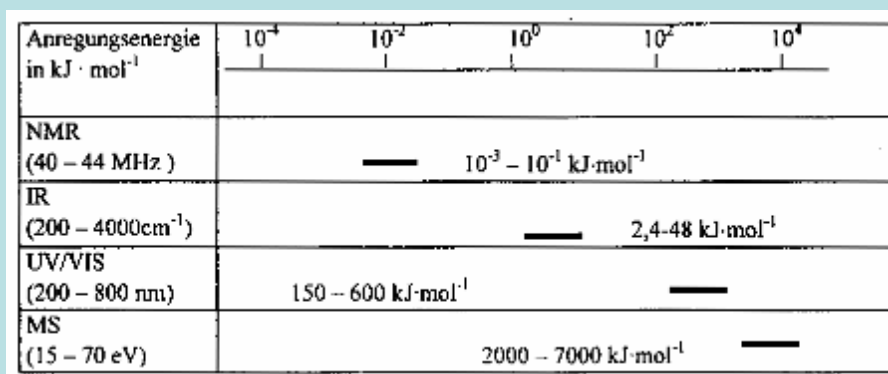
### High Pressure Liquid Chromatography

Schema und typischer Aufbau einer Anlage



- A = Eluentenreservoir
- B = Elektromagnetische Mischventile mit Doppelhubkolbenpumpe
- C = Überdruckventil
- D = Druckkompensationsschleife um Pumpimpulse der Pumpe zu egalisieren
- E = Mischkammer
- F = Einspritzventil
- G = Trennsäule
- H = HPLC-Einheit
- I = Detektor-Einheit (UV-Spektrometer)
- J = Computer-Interface
- K = PC
- L = Drucker zur Ausgabe der Ergebnisse

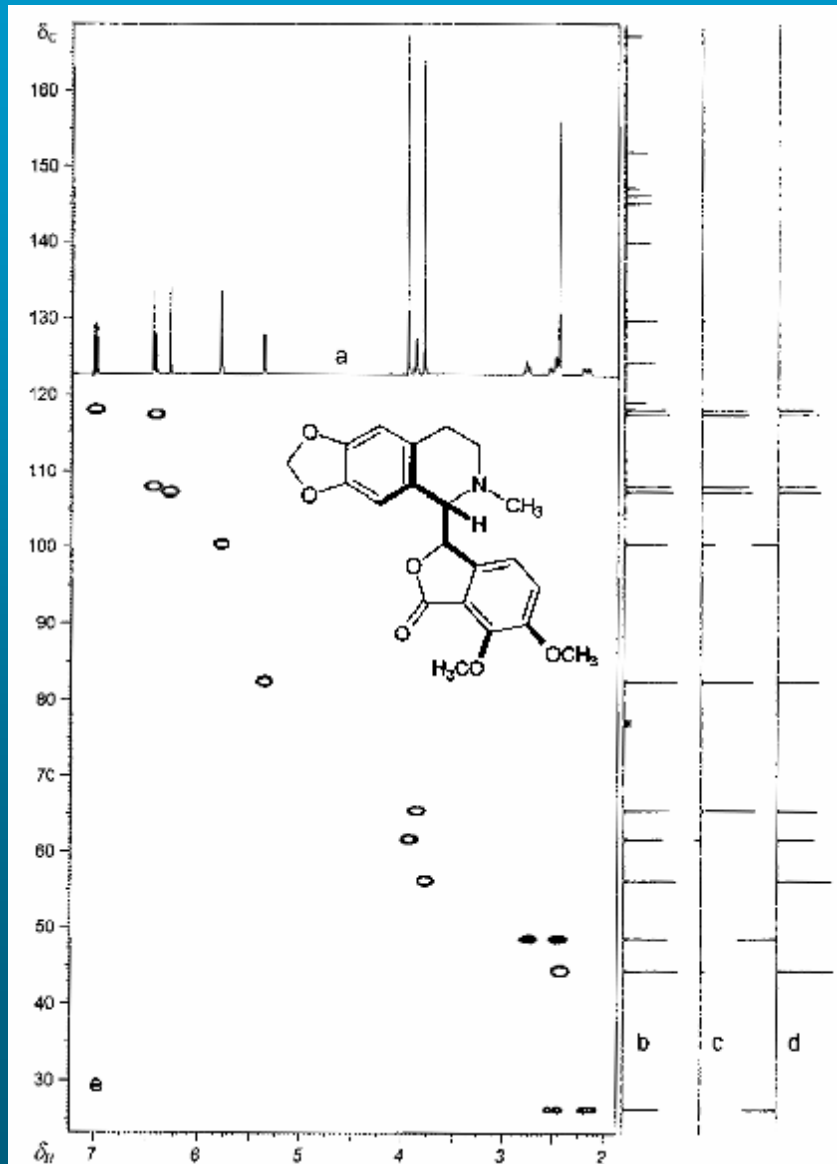
## Angewandte spektroskopische Methoden



Anregungsenergien der vier spektroskopischen Methoden

Anregung von	geeignete Strahlung	spektroskopische Methode	Energiemaß
Kernspin	Radiowellen	NMR-Spektroskopie	Frequenz in Hz
Rotation /Schwingung	Infrarot-Strahlung	IR-Spektroskopie	Wellenzahl in $\text{cm}^{-1}$
Elektronenanregung	UV/VIS-Strahlung	UV/VIS-Spektroskopie	Wellenlänge in nm
Ionisation	Elektronenstrahlung	Massenspektroskopie (Elektronenstoßionisation - EI)	Energie in eV

Ihre Energiemaße und Anregungsart

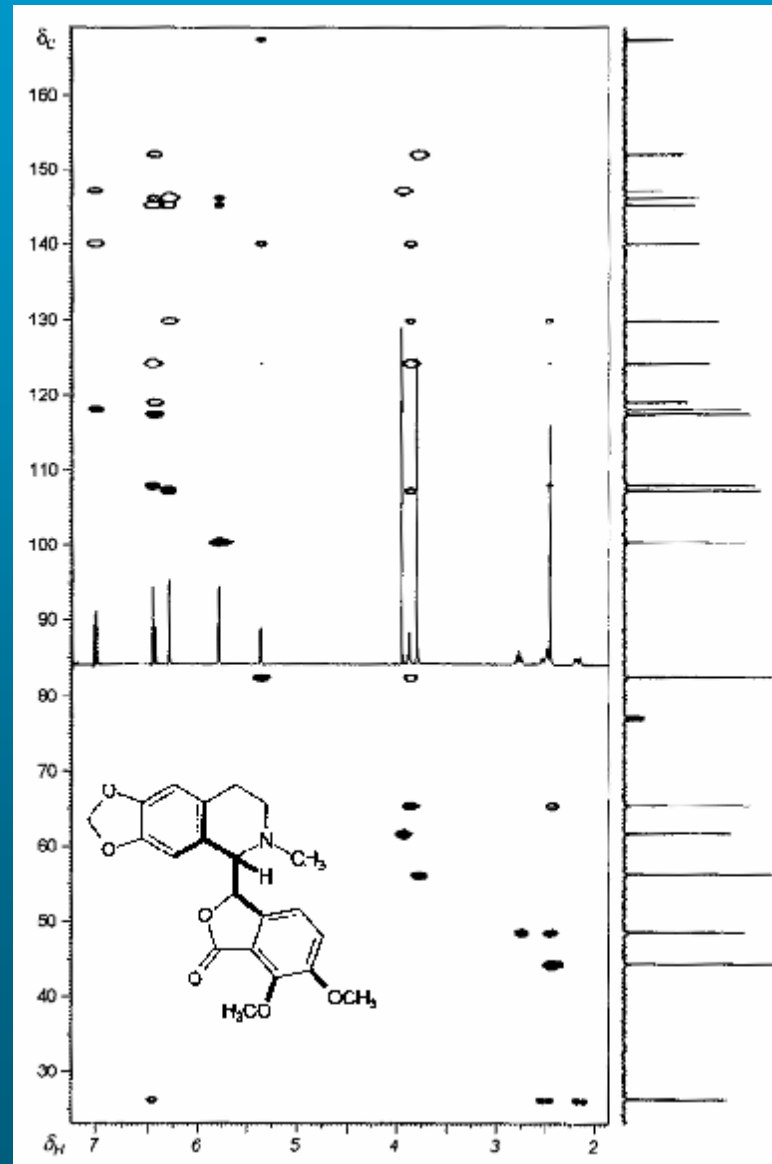


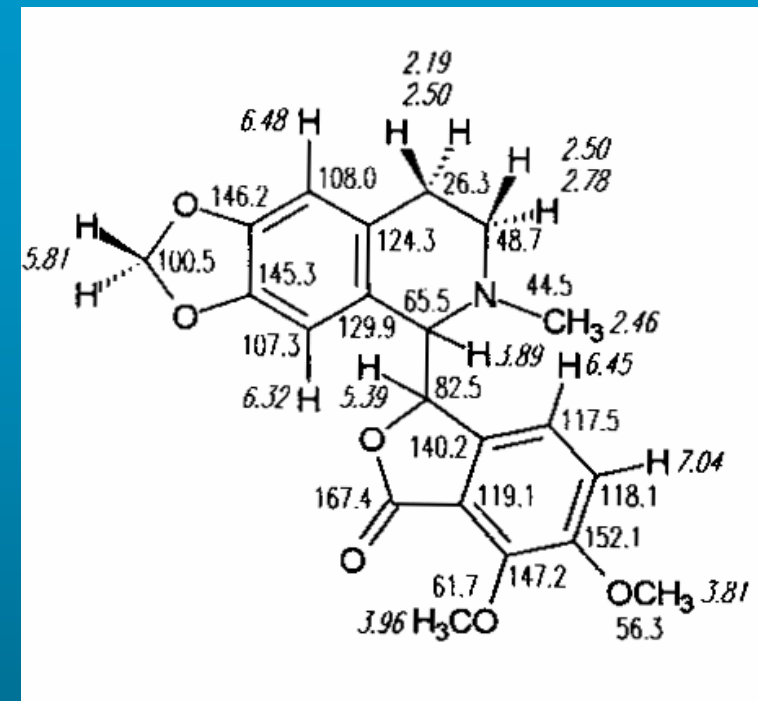
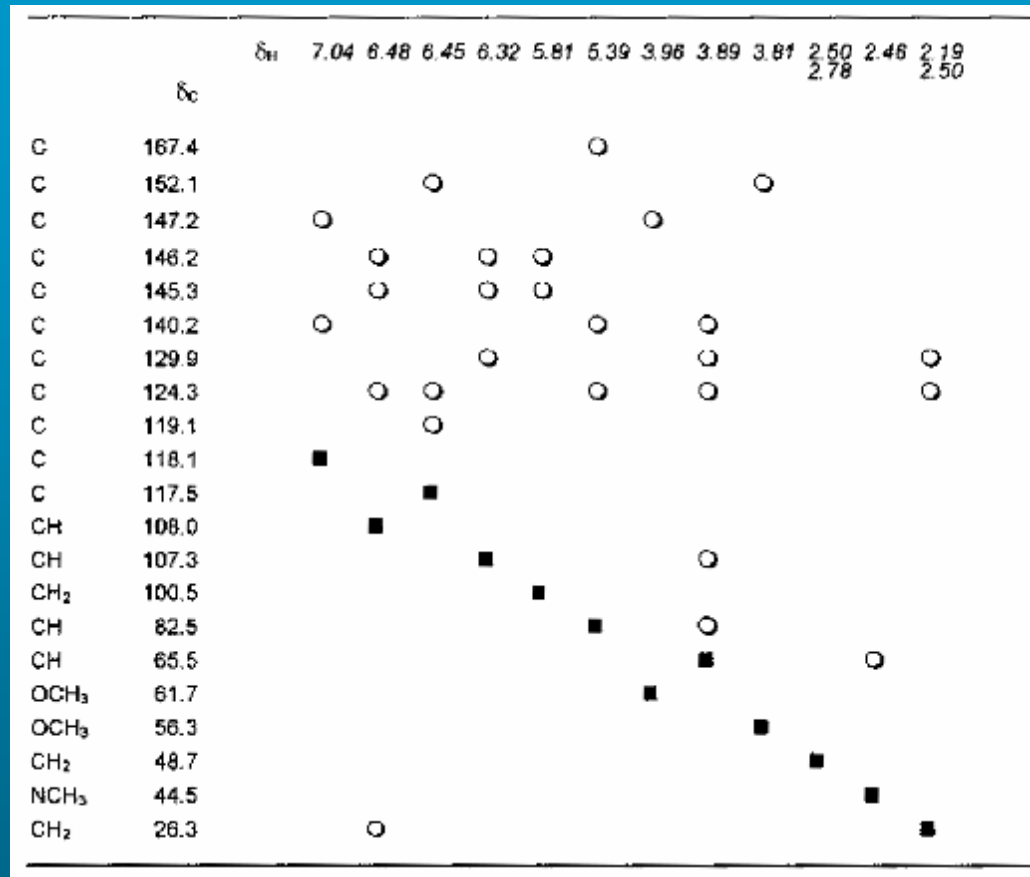
## NMR-Spektroskopie

### $\beta$ -Hydrastin:

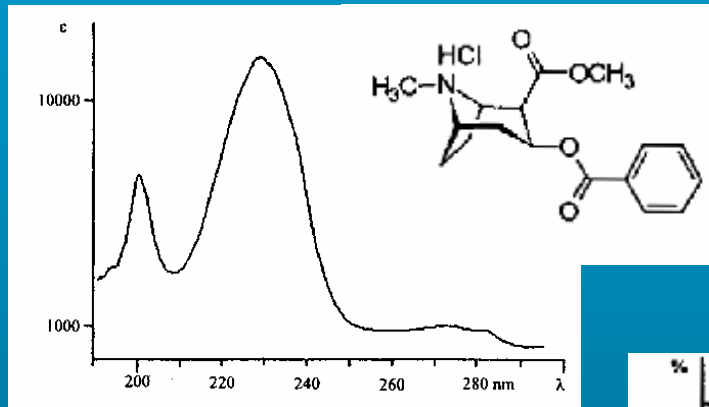
- a)  $^1H$ -NMR-Spektrum
- b)  $^{13}C$ -NMR-Spektrum
- c) Subspektrum aller CH-Fragmente (DEPT),
- d) Subspektrum aller  $CH_n$ -Fragmente (CH und  $CH_3$  positive;  $CH_2$  negative Amplitude,
- e) CH-COSY-Spektrum

**$\beta$ -Hydrastin:**  
CH-COLOC (hohl) und  
CH-COSY-Spektren  
(schwarz) zur  
Bestimmung der CH-  
Korrelationen über zwei  
bis drei Bindungen mit  
 $^1\text{H-NMR}$  und  $^{13}\text{C-NMR}$ -  
Spektren

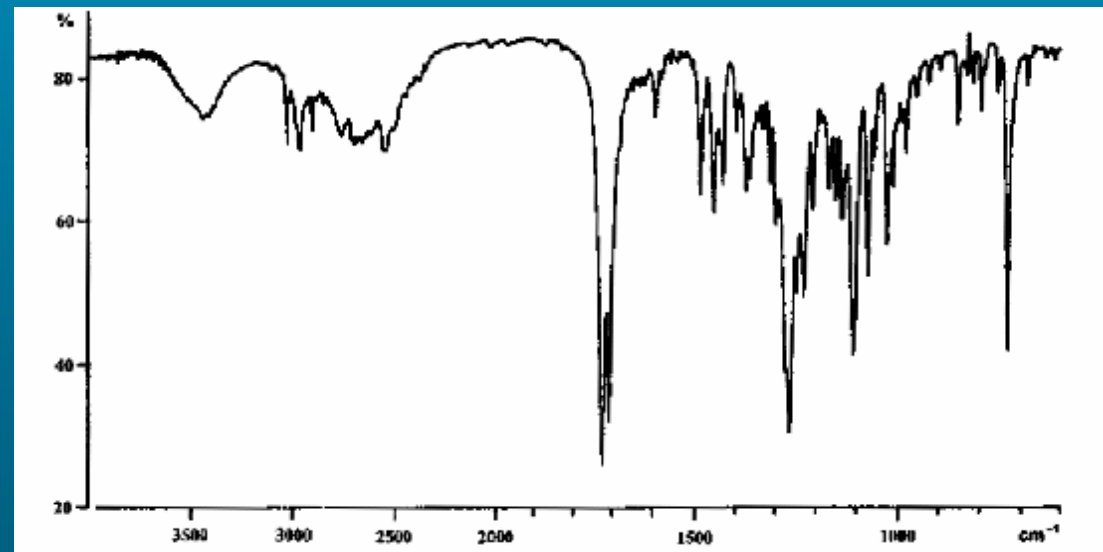




CH-Korrelationen des  $\beta$ -Hydrastin aus dem CH-COLOC und CH-COSY-Spektren. Die CH-Multiplizitäten in der ersten Spalte ergeben sich aus den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Subspektren. Ein schwarzes Quadrat markiert eine CH-Bindung und ein hohler Kreis markiert eine CH-Korrelation über zwei oder drei Bindungen.

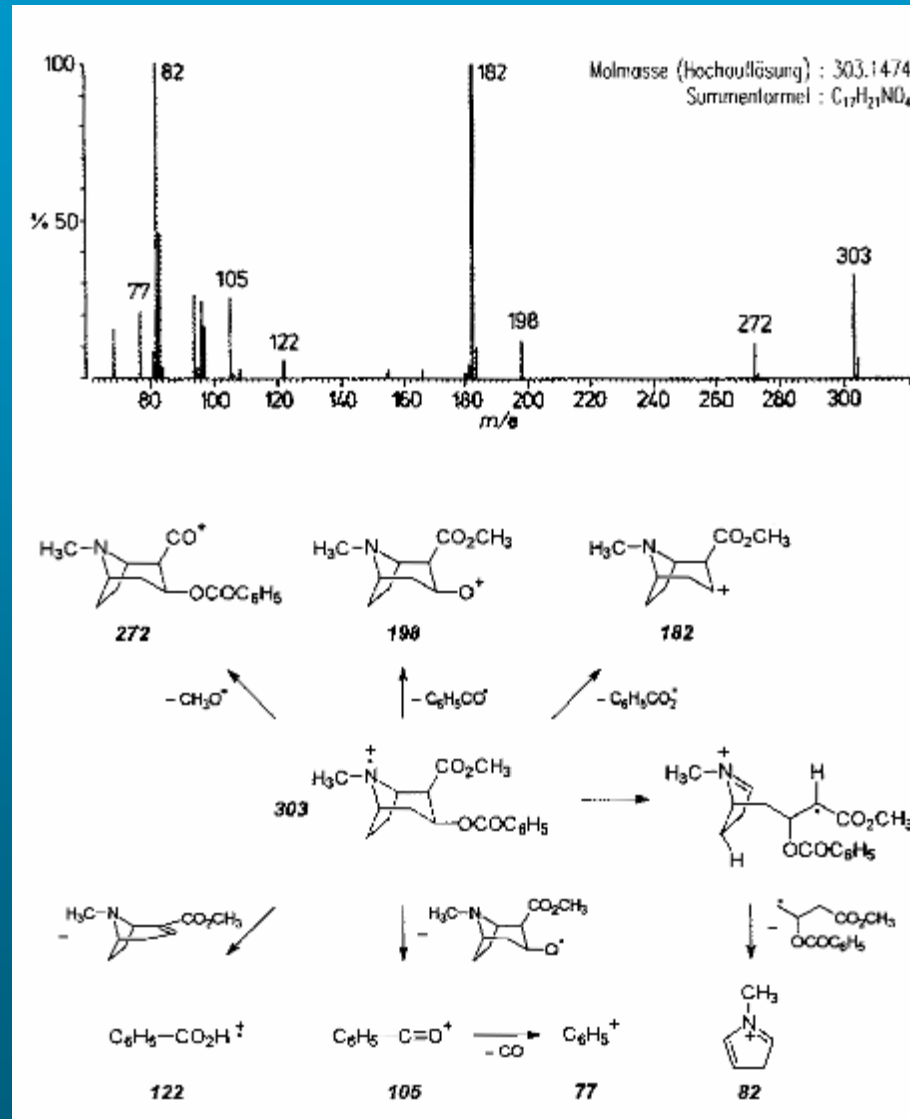


oben: **UV-Spektrum**  
und rechts:  
**IR-Spektrum** des  
Cocain-Hydrochlorids



**EI-Massenspektrum**  
des Cocain als freie  
Base bei 70 kV-  
Elektronenbeschuss  
und darunter:

Fragmentierungs-  
schema des Cocains  
zur Erläuterung des  
Massenspektrums



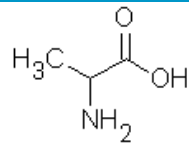


**Amino(-carbon)säuren** haben eine oder mehrere Aminogruppen. 20 verschiedene Aminosäuren sind am Aufbau der Proteine beteiligt (proteinogen). Ihre Aminogruppe ist in  $\alpha$ -Stellung zur Carboxylgruppe. Der "Rest" (R) oder die "Seitenkette" ist im einfachsten Fall, (=Glycin), ein Wasserstoffatom, sonst eine aliphatische oder aromatische Gruppe. Mit Ausnahme von Glycin sind alle  $\alpha$ -Aminosäuren chiral und *L*-konfiguriert.

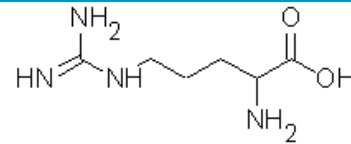
**Zwitterionenstruktur:** Jede Aminosäure besitzt eine basische Amino- und eine saure Carboxyl-Gruppe:

Sie nehmen von Säuren ein Proton auf und geben an Basen ein Proton ab, reagieren als **Ampholyte (amphoter:** wirken als Säuren und Basen). Im elektrischen Feld wandern sie in saurer Lösung als Kation (positiv geladen) zum negativen Pol; in alkalischer Lösung als Anion (negativ geladen) zum positiven Pol. Dazwischen liegt ein pH-Wert, bei dem das Zwitterion elektrisch neutral ist. An diesem **isoelektrischen Punkt (IEP)** wandert die Aminosäure im elektrischen Feld nicht. Dieser IEP ist für die einzelnen AS charakteristisch und ist von der Seitenkette abhängig.

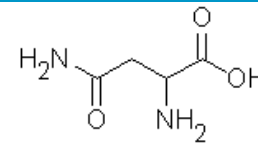
Sie haben **Trivialnamen**, und einen **Drei- und Einbuchstabensymbol**.



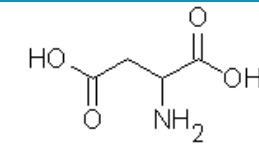
**Alanin (Ala)**



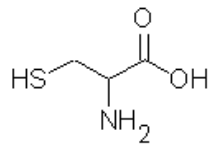
**Arginin (Arg)**



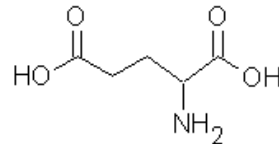
**Asparagin (Asn)**



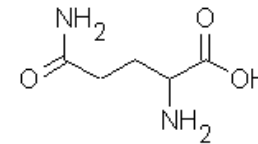
**Asparaginsäure (Asp)**



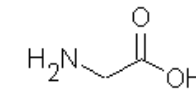
**Cystein (Cys)**



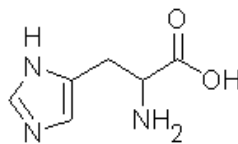
**Glutaminsäure (Glu)**



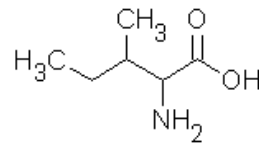
**Glutamin (Gln)**



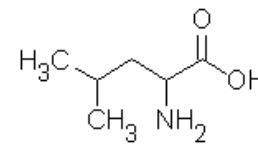
**Glycin (Gly)**



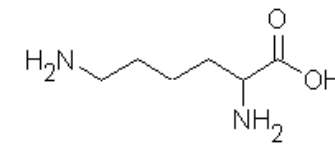
**Histidin (His)**



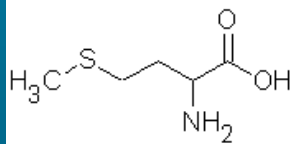
**Isoleucin (Ile)**



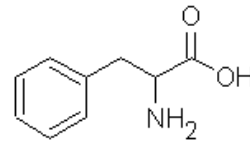
**Leucin (Leu)**



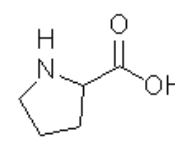
**Lysin (Lys)**



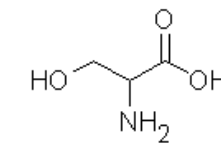
**Methionin (Met)**



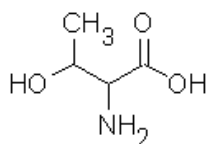
**Phenylalanin (Phe)**



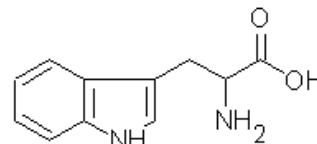
**Prolin (Pro)**



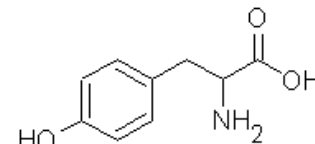
**Serin (Ser)**



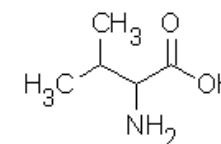
**Threonin (Thr)**



**Tryptophan (Trp)**



**Tyrosin (Tyr)**



**Valin (Val)**

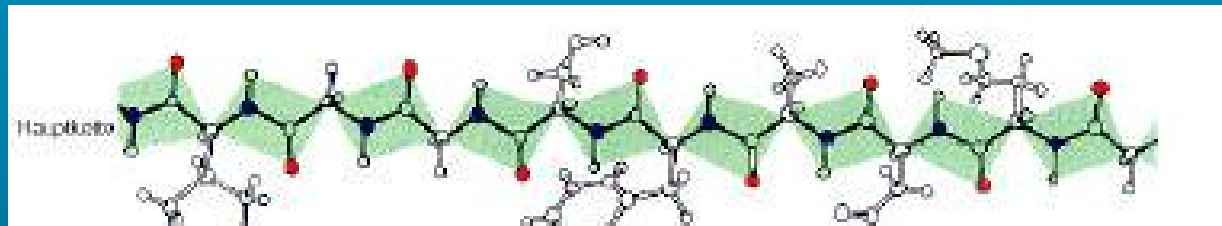


Detektion der Aminosäuren mit Ninhydrin

Derivatisierung der Carboxylgruppe : z.B. Veresterung

Derivatisierung der Aminogruppe : z.B. Acylierung

Zwei Aminosäuren können unter Bildung einer **Amidbindung** Kopf-Schwanz-verknüpft werden. Bis 20 Aminosäuren: Oligopeptide ; > 20 Aminosäuren: Polypeptide. Polypeptide sind Biopolymere. Viele Kombinationsmöglichkeiten; z.B. Tripeptid mit Gly, Ala und Phe:  $3! = 6$  Konstitutionsisomere Reihenfolge der Aminosäuren = Sequenz eines Polypeptids ist die **Primärstruktur**. Peptide werden in der Regel durch Peptidbindung der  $\alpha$ -ständigen Carboxy/Amino-Funktionen gebildet.



Das **Säure-Base-Verhalten** eines Peptids wird durch die terminalen freien Amino/Carboxy-Gruppen bestimmt. Auch Peptide besitzen isoelektrische Punkte.

### Chemische Synthese von Peptiden

Im Labor werden Peptide durch gezielte Synthese aufgebaut. Um Nebenreaktionen zu verhindern, muss die Amino- bzw. die Carboxygruppe, die nicht reagieren soll, geschützt werden (Carboxygruppen als Ester, Aminogruppen als Kohlensäureesteramide). Nach erfolgter Peptidknüpfung (unter Aktivierung der Carboxyfunktion) durch formale Wasserabspaltung, können dann die Schutzgruppen selektiv abgespalten werden.

## Biosynthese von Peptiden

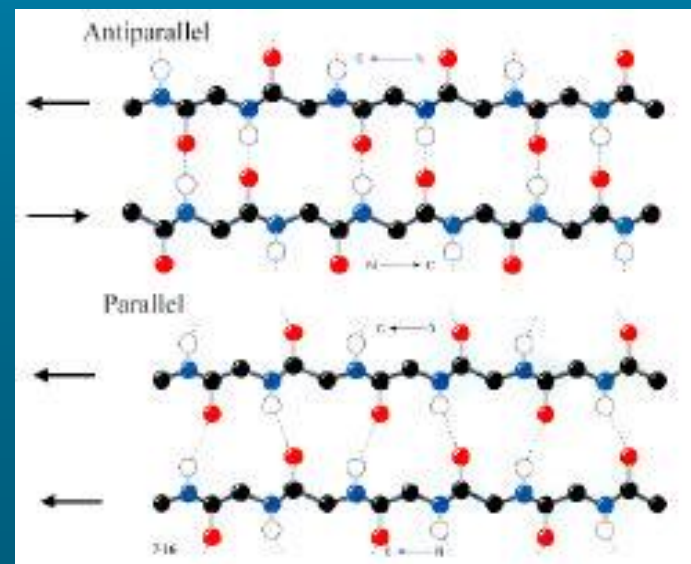
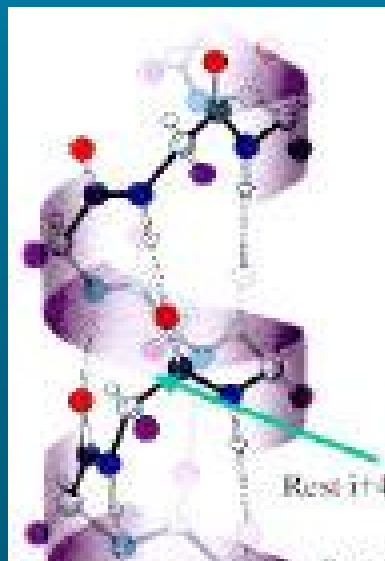
Die Biosynthese von Peptiden erfolgt in den Ribosomen. Die Carboxygruppe wird als Ester aktiviert und die Peptidkette wird am Carboxy-Ende mit der nächsten Aminosäure unter Aminolyse des Esters gebildet.

## Totalhydrolyse eines Peptids

24 h, 6 M HCl bei 105 °C, Hydrolysat mit Aminosäuren, Trennung, HPLC-Analyse

## Sekundärstruktur

H-Brücken zwischen Carbonyl-O (Acceptor) und Amid-H (Donor).  $\alpha$ -Helix und  $\beta$ -Faltblatt



### Tertiärstruktur

Die 3D-Struktur von Proteinen ergibt sich durch weitere Wechselwirkungen zwischen  $\alpha$ -Helix- und  $\beta$ -Faltblatt-Segmenten.

- a) H-Brücken (nichtpeptidische)
- b) polare und ionische Wechselwirkungen (polare Seitenketten der Aminosäuren, Carboxylat-Ammonium-Ionenpaare)
- c) Hydrophobe Wechselwirkungen (aliph. und aromatische Reste, van-der-Waals-Wechselwirkungen)
- d) Disulfidbrücken (kovalent) durch oxidative Cystein-Dimerisierung zu Cystin-Einheiten

### Quartärstruktur

Ein Protein ist meist aus mehreren Peptid-Untereinheiten aufgebaut. Z.B. Hämoglobin besteht aus 4 Polypeptidketten (je 2 identisch: 2 $\alpha$ , 2 $\beta$ ), wobei an jede Peptidkette eine Hämgruppe (Fe - Porphyrin) gebunden ist. Die kooperative Sauerstoffbindung an die vier Hämgruppen gestattet erst den effektiven Sauerstofftransport.

