



## Chemical Education

A CHIMIA Column

Chemie in Natur und Medizin

### Die bedeutende nicht-proteinogene Aminosäure Norleucin und ihre komplizierte Namensfindung

Carsten A. Vock\*

\*Korrespondenz: Dr. C. A. Vock, E-Mail: carsten.vock@univie.ac.at <sup>a</sup>Department für Ernährungswissenschaften, Fakultät für Lebenswissenschaften, Universität Wien, Althanstr. 14 (UZA II), A-1090 Wien; <sup>b</sup>Fakultät für Chemie, Universität Wien, Währinger Str. 38-42, A-1090 Wien.

**Abstract:** Im Rahmen einer didaktischen Einordnung der bedeutenden nicht-proteinogenen Aminosäure Norleucin in die Familie der konstitutionsisomeren Leucine werden Vorkommen in Naturstoffen und Pharmaka sowie insbesondere die komplizierte historische Namensfindung der Verbindung dargestellt.

**Keywords:** Aminosäuren · Bioisosterie · Chemical education · Nomenklatur

In einem vorherigen Beitrag zur *Chemical Education*-Reihe in *Chimia*<sup>[1]</sup> haben wir L-tert-Leucin **1** als Konstitutionsisomer der proteinogenen Aminosäuren L-Leucin **2** und L-Isoleucin **3** vorgestellt (Abb. 1) und sind dabei auf das Vorkommen in einigen Naturstoffen und synthetischen Arzneistoffen eingegangen. **1** ist aber nicht das einzige mögliche Konstitutionsisomer der Leucine **2** und **3** in Form einer  $\alpha$ -Aminosäure. Daher soll hier weiterführend und ergänzend das L-Norleucin **4** (Abb. 1; *systematischer Name*: (2*S*)-2-Aminohexansäure) mit nützlichen Informationen zu Vorkommen und Anwendungen besprochen werden, wobei insbesondere auch auf offensichtliche didaktische Schwierigkeiten im Rahmen seiner Nomenklatur eingegangen wird.

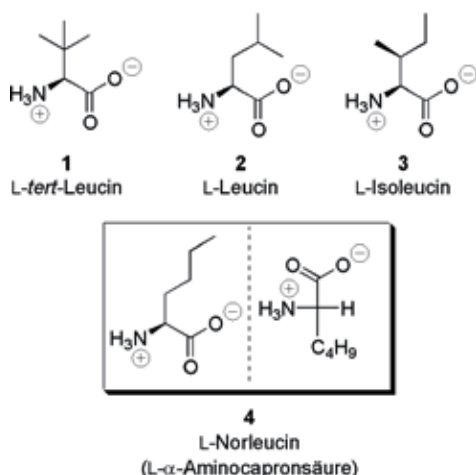


Abb. 1. Strukturformeln der konstitutionsisomeren Leucine **1–3** (oben) sowie Strukturformel und *Fischer*-Projektion des Norleucins **4** (unten).

Die Aminosäure **4** zählt aufgrund der reinen Alkylseitenkette ohne weitere funktionelle Gruppen wie die anderen Leucine **1–3** auch zu den unpolaren Aminosäuren. Neben der Bezeichnung Norleucin und dem oben erwähnten systematischen Namen wurden für **4** in der Vergangenheit je nach Autor verschiedene, nicht immer eindeutige Namen – basierend auf dem auch heute noch üblichen alten Trivialnamen Capronsäure für Hexansäure **5** (Schema 1) – verwendet ( $\alpha$ -Aminocapronsäure,  $\alpha$ -Amino-Normalcapronsäure, *n*-Aminocapronsäure,  $\alpha$ -Amino-*n*-capronsäure; siehe dazu auch die weiter unten angeführten Zitate aus der Originalliteratur).

Da es sich bei **4** um das in der Seitenkette unverzweigte Konstitutionsisomer in der Gruppe der Leucine handelt, sollte es eigentlich als Stammverbindung den Namen „Leucin“ tragen; Aminosäure **2** wäre dann in Analogie zu ähnlichen Nomenklaturansätzen wahrscheinlich als „Isoleucin“ bezeichnet worden usw. Die großen zeitlichen Abstände bei der Entdeckung der Verbindungen **2–4** und unzureichende Möglichkeiten der Strukturaufklärung führten bei der Namensfindung der isomeren Leucine allerdings zu zwischenzeitlichen, im Nachhinein schwer zu korrigierenden Fehlbezeichnungen. Der komplizierte Prozess, der mit Blick auf die heutigen systematischen und zusätzlichen gebräuchlichen Nomenklaturregeln nicht wirklich befriedigend gelöst ist, soll nachfolgend kurz skizziert werden.

Als erstes der isomeren Leucine wurde L-Leucin **2** im Jahr 1819 durch *Proust* als „*Oxide caséeux*“ beschrieben,<sup>[2]</sup> aber strukturell erst durch Forschungsarbeiten von *Schulze* und *Likiernik* am Polytechnikum Zürich im Jahr 1891 zutreffend charakterisiert.<sup>[3]</sup> Über die Nomenklatur vermerkte der deutsche Forscher *Felix Ehrlich* dazu in seiner Arbeit zur Entdeckung des Isoleucins **3** im Jahre 1904:

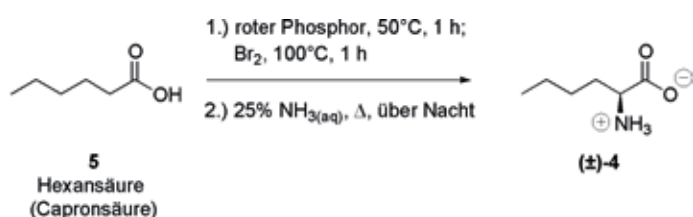
„Man fasste früher unter dem Namen Leucin natürlich auftretende Aminocapronsäuren zusammen, von denen man glaubte, dass sie je nach ihrer Herkunft eine andere chemische Configuration besaßen, und nahm ... an, dass das in der Natur verbreitetste Leucin die  $\alpha$ -Amino-Normalcapronsäure darstellt.“<sup>[4]</sup>

Bereits vier Jahre zuvor – im Jahr 1900 – beklagte der spätere deutsche Nobelpreisträger *Emil Fischer*:

„In den chemischen Lehrbüchern findet man trotz der Arbeit von *Schulze* die normale *n*-Aminocapronsäure noch immer als Leucin bezeichnet. Da diese Gewohnheit nur zu Verwechslungen führt, und da bisher die normale  $\alpha$ -Aminocapronsäure überhaupt noch nicht mit Sicherheit in der Natur aufgefunden worden ist, so wird es sich empfehlen, den Namen Leucin nur für die Isoverbindung ... zu benutzen.“<sup>[5]</sup>

Mit dem Begriff „Isoverbindung“ war hierbei die proteinogene Aminosäure **2** gemeint.

Die Einführung des heute noch gebräuchlichen Namens Norleucin für **4** blieb dem Schweizer Forscher *Emil Abderhalden* vorbehalten. Im Rahmen seiner Untersuchungen zur Eiweißzusammensetzung des Nervengewebes an der Universität Halle / Saale im Jahr 1913 fanden er und *Arthur Weil* ein neues isomeres Leucin,<sup>[6]</sup> welches laut einer anschließenden Publikation<sup>[7]</sup> höchstwahrscheinlich der Aminosäure **4** entsprach. In letzterer Veröffentlichung<sup>[7]</sup> beschreiben *Abderhalden*, *Froehlich* und *Fuchs* detailliert die zweistufige, bereits von *Fischer*<sup>[5]</sup> kurz erwähnte Synthese von (±)-**4**: eine heute als *Hell-Volhard-Zelinsky-Reaktion* lehrbuchbekannte Umsetzung von Hexansäure **5** mit rotem Phosphor und Brom zu racemischer  $\alpha$ -Bromhexansäure und anschließende nucleophile Substitution des Bromids durch konzentrierte wäßrige Ammoniaklösung in der Wärme lieferten (±)-**4** (Schema 1).



Schema 1. Zweistufige Synthese des racemischen Norleucins (±)-**4** nach *Abderhalden*, *Froehlich* und *Fuchs*.<sup>[7]</sup>

*Abderhalden* und Mitarbeiter legten dann folgende Definition fest:

„Die  $\alpha$ -Aminocapronsäure ist, um zur Bildung der Namen für Polypeptide ein kurzes Wort zur Verfügung zu haben, als *Caprin* bezeichnet worden. Dieser Name ist jedoch mehrdeutig. Man würde ein Fett, an dessen Aufbau Caprinsäure beteiligt ist, auch *Caprin* nennen. Es sei deshalb der Name *Caprin* durch *Norleucin* ersetzt. *Norleucin* soll zum Ausdruck bringen, daß ein *Leucin* vorliegt, das die Struktur der normalen, in  $\alpha$ -Stellung substituierten *Capronsäure* besitzt.“<sup>[7]</sup>

Aus damaliger Sicht verständlich, macht *Abderhaldens* Festlegung *Norleucin 4* heute zu einem didaktisch und logisch schwierig zu vermittelnden Ausnahmefall. Die Vorsilbe *Nor* steht heutzutage nicht mehr für die „normale Form“, sondern generell für das Fehlen einer CH<sub>2</sub>-Gruppe / Methyleneinheit im Vergleich zu einer regulär benannten Referenzverbindung. Dies findet insbesondere im Bereich der Steroidchemie und der Naturstoffe breite Anwendung, wie einige Beispiele zeigen sollen (Abb. 2). Das Grundgerüst für Steroidsysteme vom Estran-Typ weist 18 C-Atome auf. Ein typisches Beispiel ist das weibliche Geschlechtshormon *Estradiol 6*. Beim B-Norestran-System fehlt im B-Ring des tetracyclischen Systems eine CH<sub>2</sub>-Gruppe. Ein konkretes Beispiel für eine solche Verbindung ist das synthetische Derivat **7**.<sup>[8]</sup> Im Bereich der Neurotransmitter und Nebennierenhormone unterscheidet sich *Noradrenalin 9* von *Adrenalin 8* durch das Fehlen einer CH<sub>3</sub>-Gruppe, was in diesem Fall den Unterschied zwischen einem primären Amin und einer *N*-Methylverbindung bedeutet.

Das Prinzip der Bioisosterie beschreibt die Austauschbarkeit von Molekülteilen (oder auch ganzer Moleküle) unter Beibehaltung der Wechselwirkungen in Art und Stärke mit der Umgebung, beispielsweise der Bindetasche eines Enzyms. Bioisostere Gruppen können grundverschieden sein, sind aber meistens von einer recht hohen Ähnlichkeit in Struktur und Polarität geprägt. Das nicht-proteinogene L-Norleucin **4** ist ein Bioisoster

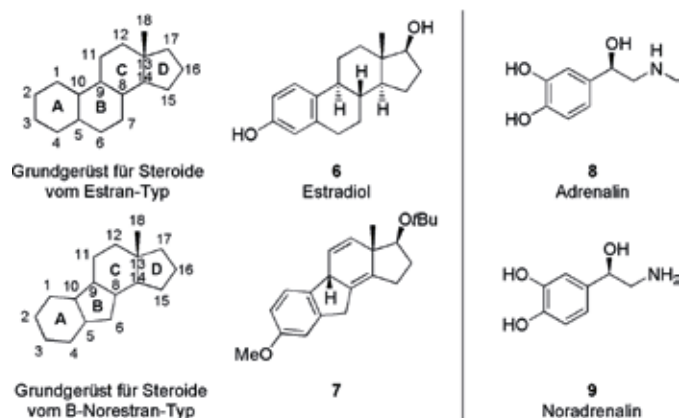


Abb. 2. Beispiele für die Verwendung der Vorsilbe *Nor*- in der heutigen Nomenklatur: Estran- und B-Norestran-Systeme (links) sowie die Neurotransmitter und Nebennierenhormone vom Adrenalin-Typ (rechts).

der proteinogenen Aminosäure L-Methionin **10** (Abb. 3); beide Verbindungen unterscheiden sich lediglich durch den Austausch einer Methylengruppe gegen ein Schwefelatom. Die Größe und Lipophilie der Seitenketten ist sehr ähnlich.

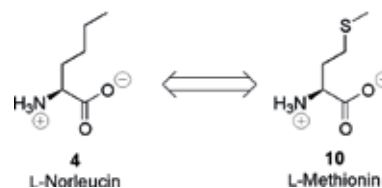


Abb. 3. Veranschaulichung der Bioisosterie von L-Norleucin **4** und L-Methionin **10**.

Die Bioisosterie von **4** und **10** führt zu interessanten Konsequenzen im Bereich der Proteinchemie. So ist die Rate des Fehleinbaus von **4** in natürliche Peptide relativ hoch, wenn es in Kombination mit oder statt **10** angeboten wird.<sup>[9]</sup> Als Peptidbaustein hat **4** gegenüber **10** zwei entscheidende Vorteile für die Peptidstabilität: (1) die Empfindlichkeit zur Bildung von Oxidationsprodukten wie Sulfoxiden und Sulfonen ist in der reinen Alkylseitenkette nicht gegeben, und (2) die Spaltung durch entsprechende Peptidasen ist trotz der Bioisosterie (stark) erschwert. Letzteres konnten möglicherweise bereits *Abderhalden* und Mitarbeiter beobachten, die bei der versuchten Spaltung eines Dipeptids aus Glycin und racemischem *Norleucin 4* sowohl mit „*Hefemacerationsaft* (nach *Lebedew*)“ als auch mit einer Mischung aus „*Pankreassaft* und *Darmsaft vom Hunde*“ keine eindeutigen Ergebnisse erzielten, wohingegen ein Dipeptid aus Glycin und racemischem *Leucin 2* meßbar gespalten wurde.<sup>[7]</sup>

In Naturstoffen ist **4** selten als Baustein vertreten; die Bioisosterie mit **10** bedingt allerdings, daß es für jeden *Norleucin*-haltigen Naturstoff mit gewisser Wahrscheinlichkeit auch ein *Methionin*-haltiges Analogon gibt. Zwei Beispiele hierfür sind in Abb. 4 (links) dargestellt. Das aus dem Mutterkorn-Pilz *Claviceps purpurea* im Jahr 2005 von *Cvak et al.* isolierte Ergot-Alkaloid  $\gamma$ -Ergokryptinin **11** enthält als Baustein L-**4**.<sup>[10]</sup> Die analoge L-Methionin-haltige Verbindung *Ergoladinin 12* aus der gleichen Quelle wurde bereits 1996 ebenfalls von *Cvak et al.* beschrieben.<sup>[11]</sup> Beide Verbindungen gehören allerdings zur durch die Namensendung -inin gekennzeichneten pharmakologisch eher inaktiven Gruppe der Familie der Ergot-Alkaloide.

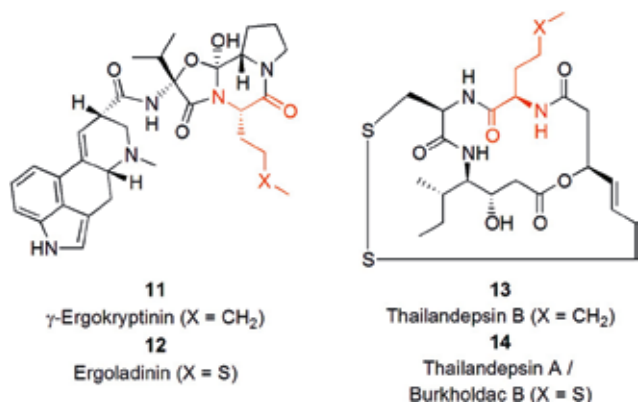


Abb. 4. Beispiele für Naturstoffe, die die Aminosäuren L-4 bzw. L-10 (links) und D-4 bzw. D-10 (rechts) enthalten. Die wichtige Aminosäureeinheit ist jeweils rot markiert.

Die komplexen, durch eine intramolekulare Disulfidbrücke gekennzeichneten Cyclodepsipeptide Thailandepsin B **13** und Thailandepsin A **14** (Abb. 4, rechts) enthalten die D-Form der Aminosäuren **4** bzw. **10** als Baustein. Beide Verbindungen wurden durch die Arbeitsgruppe Cheng aus der Kultur des gram-negativen Bakterienstamms *Burkholderia Thailandensis* E264 isoliert.<sup>[12]</sup> Depsipeptid **14** wurde ungefähr zeitgleich auch durch die Arbeitsgruppe um Brady isoliert und Burkholdac B benannt.<sup>[13]</sup> Verbindung **13** ist ein selektiver Hemmer der Histone-Deacetylase HDAC1 und Gegenstand aktueller medizinisch-chemischer Entwicklungsarbeiten.<sup>[14]</sup>

Im Gegensatz zum eher seltenen Vorkommen in Naturstoffen wird Norleucin **4** in der Entwicklung von therapeutischen Peptiden und Peptidomimetika gerne als stabilisierender Methionin-Ersatz verwendet. SCH 900518 (Narlaprevir) **15** (Abb. 5, oben) ist ein von Schering-Plough entwickelter Inhibitor der NS3 Serin-Protease des Hepatitis C-Virus.<sup>[15]</sup> Im Wirkstoffmolekül ist sowohl das Strukturelement von L-4 (rot) als auch das von L-1 (blau) erkennbar. Allerdings ist L-4 streng genommen nicht mehr als typischer peptidischer Aminosäure-Baustein vorhanden, sondern in stark modifizierter Form als (3*S*)-3-Amino-2-oxoheptansäure, welche aber aus L-4 synthetisch hergestellt wird.<sup>[15]</sup>

Humanes Minigastrin (MG) ist ein aus 13 Aminosäuren bestehendes Peptid und natürlicher Ligand des Cholecystokinin-2-Rezeptors (CCK2R), der in bestimmten Tumoren stark überexprimiert ist.<sup>[16]</sup> Die Verknüpfung von Minigastrin-Analoga bzw. verkürzten Ketten mit geeigneten Chelatoren für radioaktive und daher cytotoxische Metallisotope ist eine seit mehr als 20 Jahren erfolgreich erprobte Strategie.<sup>[16,17]</sup> Ein Beispiel für ein solches Konjugat ist das mit dem Chelator 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure (DOTA) ausgestattete [<sup>15</sup>Nle]MG11 **16** (Abb. 5, unten).<sup>[18,19]</sup> Dabei wurde wiederum das eigentlich in MG11 vorhandene L-10 (Met<sup>15</sup>) bioisoster gegen L-4 (Nle<sup>15</sup>) ausgetauscht, um die Stabilität des Peptids gegen

Oxidationsreaktionen beim finalen Einführen der radioaktiven Isotope zu verbessern.<sup>[18,20]</sup>

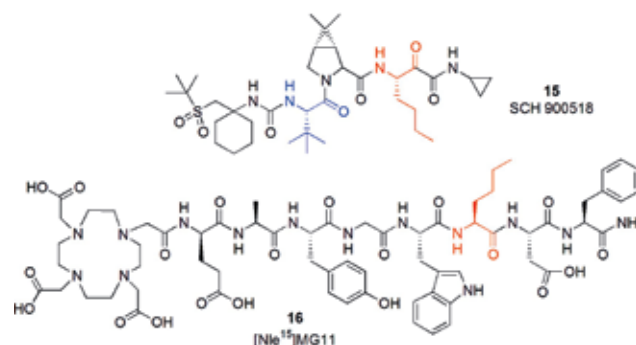


Abb. 5. Beispiele für synthetische Wirkstoffe, die die Aminosäuren L-4 (rot) bzw. L-1 (blau) enthalten.

Eingegangen am 10. Januar, 2021

- [1] C. A. Vock, *Chimia* **2020**, *74*, 825.
- [2] J. L. Proust, *Ann. Chim. Phys.* **1819**, *10*, 29.
- [3] E. Schulze, A. Likiernik, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 669.
- [4] F. Ehrlich, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 1809.
- [5] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 2370.
- [6] E. Abderhalden, A. Weil, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* **1913**, *83*, 425.
- [7] E. Abderhalden, C. Froehlich, D. Fuchs, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* **1913**, *83*, 454.
- [8] L. F. Tietze, J. M. Wiegand, C. A. Vock, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 346.
- [9] H. Jakubowski, E. Goldman, *Microbiol. Rev.* **1992**, *56*, 412.
- [10] L. Cvak, A. Jegorov, P. Sedmera, I. Cisarova, J. Cejka, B. Kratochvil, S. Pakhomova, *Amino Acids* **2005**, *29*, 145.
- [11] L. Cvak, J. Minar, S. Pakhomova, J. Ondracek, B. Kratochvil, P. Sedmera, V. Havlicek, A. Jegorov, *Phytochemistry* **1996**, *42*, 231.
- [12] C. Wang, C. J. Flemming, Y.-Q. Cheng, *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 976.
- [13] J. B. Biggins, C. D. Gleber, S. F. Brady, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1536.
- [14] J. Brosowsky, M. Lutterbeck, A. Liebich, M. Keller, D. Herp, A. Vogelmann, M. Jung, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 16241.
- [15] A. Arasappan, F. Bennett, S. L. Bogen, S. Venkatraman, M. Blackman, K. X. Chen, S. Hendrata, Y. Huang, R. M. Huelgas, L. Nair, A. I. Padilla, W. Pan, R. Pike, P. Pinto, S. Ruan, M. Sannigrahi, F. Velazquez, B. Vibalban, W. Wu, W. Yang, A. K. Saksena, V. Girijavallabhan, N.-Y. Shih, J. Kong, T. Meng, Y. Jin, J. Wong, P. McNamara, A. Prongay, V. Madison, J. J. Piwinski, K.-C. Cheng, R. Morrison, B. Malcolm, X. Tong, R. Ralston, F. G. Njoroge, *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 64.
- [16] M. Klingler, A. A. Hörmann, C. Rangger, L. Desrues, H. Castel, P. Gandolfo, E. von Guggenberg, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 14668.
- [17] T. M. Behr, N. Jenner, S. Radetzky, M. Behe, S. Gratz, S. Yücekent, F. Raue, W. Becker, *Eur. J. Nucl. Med.* **1998**, *25*, 424.
- [18] N. M. Grob, S. Schmid, R. Schibli, M. Behe, T. L. Mindt, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 4496.
- [19] S. Good, M. Walter, B. Waser, X. Wang, J. Müller-Brand, M. Behe, J.-C. Reubi, H. Maecke, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2008**, *35*, 1868.
- [20] C. Müller, M. Behe, S. Geistlich, N. P. van der Meulen, R. Schibli, *Chimia* **2020**, *74*, 939.