

Peptide

◆ Chemische Information räumlich zu übertragen, etwa über Nanometerdistanzen, ist eine grundlegende Eigenschaft membrangebundener biochemischer Rezeptoren. Synthetische Modellsysteme können dies nachahmen. Die Arbeitsgruppe Clayden publizierte Resultate zur räumlichen Transmission stereochemischer Information durch ligandinduzierte Schaltung der Helicität eines Peptids.¹⁴⁶⁾ α -Aminoisobuttersäure (Aib, α -Methylalanin) und andere symmetrisch substituierte C^α -dialkylsubstituierte Aminosäuren nehmen definierte 3_{10} -helicale Strukturen ein, wobei diese wegen der Spiegelsymmetrie der einzelnen Aminosäuren als rasch äquilibrierende Mischung

aus rechts- und linksgängigen Helices (*P*- und *M*-Helices) vorliegen. Wird nun das eine Ende der Helix beispielsweise mit einem Boronsäureester zur Bindung vicinaler Dirole derivatisiert (111), so überwiegt nach Bindung eines chiralen, enantiomerenreinen Diols wie (1*R*,2*R*)-1,2-Diphenylethan-1,2-diol (*R,R*-112) die *P*-Helicität des Peptids *R,R,P*-(113) (Drehsinn im Uhrzeigersinn).¹⁴⁶⁾ Diese über die Stereochemie der an die Boronsäure gebundenen Dirole schaltbare Helicität lässt sich mit längeren 3_{10} -Helices wie Aib₁₀ zur Informationsübertragung über die Distanz von 2 nm nutzen.

Dasselbe Prinzip hilft, asymmetrische Induktion über größere Distanzen zu erzielen.¹⁴⁷⁾ So induzieren zwei *L*- α -Methylvalinreste

am N-Terminus eines Oligomers (114) aus Aib und der verwandten cyclischen Aminosäure 1-Aminocyclohexancarbonsäure *P*-Helicität: Die chemische Reaktion verläuft am C-Terminus – 60 Bindungen vom Chiralitätselement entfernt – stereoselektiv (Abbildung 55). Das Diastereomerenverhältnis dieser unter 1,61-Induktion ablaufenden Reaktion beträgt 88:12.

Design, Herstellung und funktionelle Charakterisierung molekularer Maschinen ist wohl die größte Herausforderung in der supramolekularen Chemie. Leigh und Mitarbeiter veröffentlichten Resultate über ein supramolekulares System zur sequenzspezifischen Peptidsynthese.¹⁴⁸⁾ Dieser supramolekulare Peptidsynthesizer, ein Rotaxan, besteht aus ei-

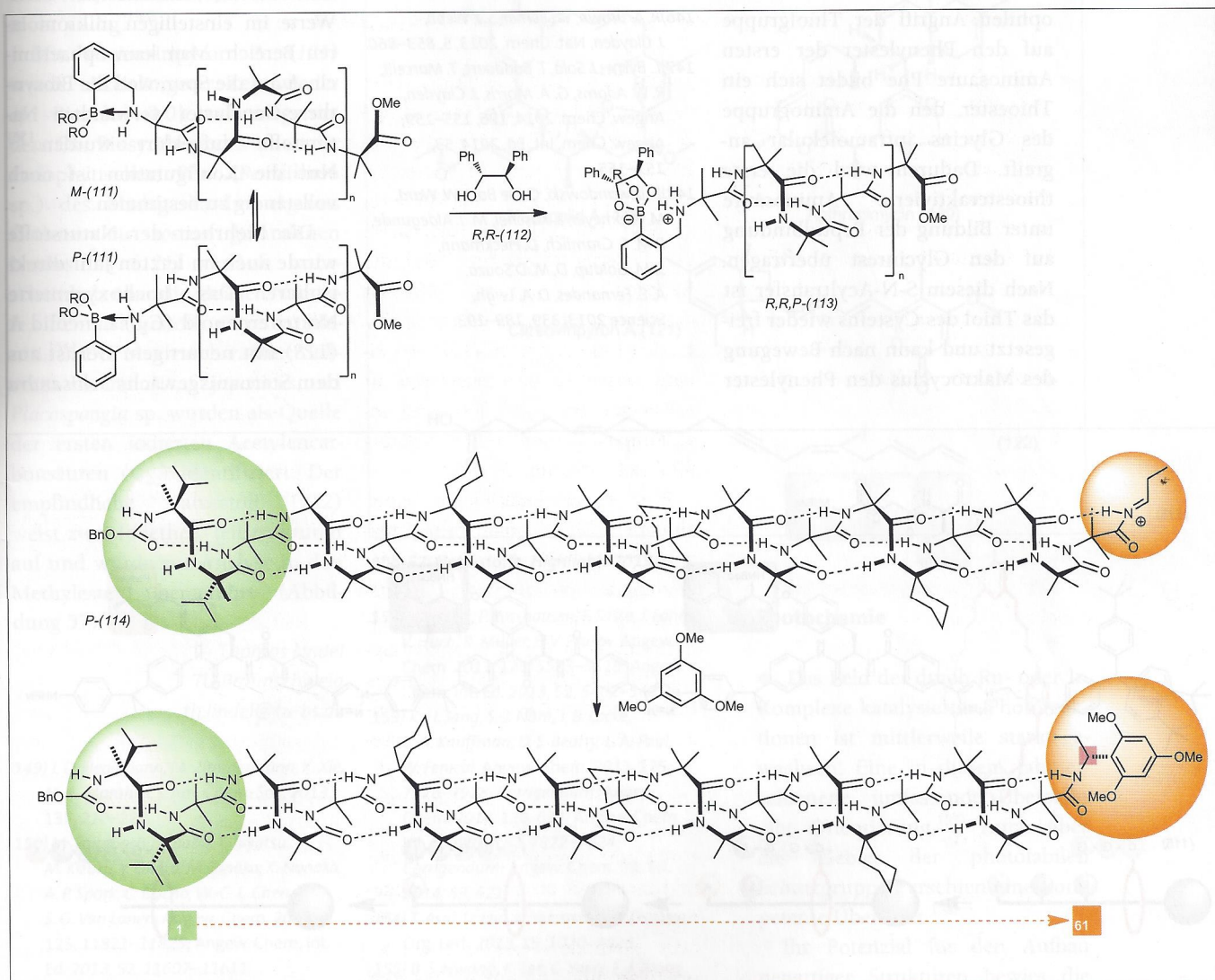


Abb. 55. Bindung des chiralen Diols *R,R*-(112) induziert *P*-Helicität in (113). Zwei *L*- α -Methylvalinreste induzieren eine *P*-Helix in dem Aib-Peptid (114). Amidoalkylierung des elektronenreichen Aromaten mit dem Acyliminiumion *P*-(114) gelingt stereoselektiv unter 1,61-Induktion über 19 achirale Aminosäuren hinweg.

nem funktionalisierbaren Makrocyclus, der auf eine ebenfalls funktionalisierbare Achse aufgefädelt ist. Nach Auffädeln auf die Achse wird der Makrocyclus über einen sperrigen Stopper gehalten; gleichzeitig ist daran über eine Hydrazonbildung das Tripeptidhydrazid Boc-Gly-Gly-Cys(Trt)-NHNH₂ gebunden. Die Achse enthält, jeweils über die phenolische Hydroxygruppe von Tyrosinresten gebunden, die Aminosäuren Boc-Phe, Boc-Leu und Piv-Ala in definierter Reihenfolge (Abbildung 56). Trifluoressigsäure spaltet die Boc- und Trt-Schutzgruppen von (115) ab und die Peptidsynthese wird initiiert. Dabei reagieren die jeweiligen Aminosäuren in der Reihenfolge, in der sie relativ zum Makrocyclus auf der Achse funktionalisiert sind: Durch nucleophilen Angriff der Thiolgruppe auf den Phenylester der ersten Aminosäure Phe bildet sich ein Thioester, den die Aminogruppe des Glycins intramolekular angreift. Dadurch wird die erste thioesteraktivierte Aminosäure unter Bildung der Peptidbindung auf den Glycinrest übertragen. Nach diesem S-N-Acyltransfer ist das Thiol des Cysteins wieder freigesetzt und kann nach Bewegung des Makrocyclus den Phenylester

der zweiten Aminosäure (Leu) angreifen. Die Einzelschritte werden solange wiederholt, bis alle auf der Achse immobilisierten Aminosäuren gekuppelt sind (Abbildung 56). Beim ersten S-N-Acyltransfer wird ein elfgliedriges cyclisches Intermediat durchlaufen; jede neu gekuppelte Aminosäure verlängert das cyclische Intermediat um drei Skelettatome, was die Synthese für längere Peptide limitiert. Diese Peptidsynthese kommt nicht an die Effizienz von biochemischen Verfahren und klassischer Peptidsynthese heran; dennoch besteht der Ansatz konzeptionell und durch seine Sequenzspezifität.

Norbert Sewald

Universität Bielefeld

norbert.sewald@uni-bielefeld.de

146) R. A. Brown, V. Diemer, S. J. Webb, J. Clayden, Nat. Chem. 2013, 5, 853–860.

147) L. Byrne, J. Solà, T. Boddaert, T. Marcelli, R. W. Adams, G. A. Morris, J. Clayden, Angew. Chem. 2014, 126, 155–159; Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 151–155.

148) B. Lewandowski, G. De Bo, J. W. Ward, M. Papmeyer, S. Kusche, M. J. Aldegunde, P. M. E. Gramlich, D. Heckmann, S. M. Goldup, D. M. D'Souza, A. E. Fernandes, D. A. Leigh, Science 2013, 339, 189–193.

Naturstoffe

◆ Genome mining des gramnegativen Bakteriums *Caulobacter segnis* führte zur Identifizierung des Biosynthese-Genclusters des Lasso-Peptids Caulosegnin I (116). Nach heterologer Expression wurde der Naturstoff zu 0,3 mg·L⁻¹ durch Fermentation erhalten und per NMR-Spektroskopie aufgeklärt. Verzweigungspunkt ist Glutaminsäure, deren η-Carboxylgruppe mit dem N-terminalen Glycin das achtgliedrige Macrolactam schließt.¹⁴⁹⁾ Das sulfatierte Polyketid-Nucleosid Sphaerimicin A (117) inhibiert die bakterielle Translocase I (IC₅₀ 13,5 ng·mL⁻¹), die den Lipidcyclus der Peptidoglykan-Biosynthese initiiert. Gegen grampositive Bakterien (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*) resultierten MIC-Werte im einstelligen mikromolaren Bereich. Man kam Sphaerimicin A auf die Spur, weil die Biosynthese-Gencluster verwandter Naturstoffe aufgeklärt wurden.¹⁵⁰⁾ Nur die Konfiguration ist noch vollständig zu bestimmen.

Die Mehrheit der Naturstoffe wurde auch im letzten Jahr direkt isoliert. Das hochoxygenierte Nortriterpenoid (C₂₉) Lancolid A (118) mit neuartigem Gerüst aus dem Sternanisgewächs *Schisandra*

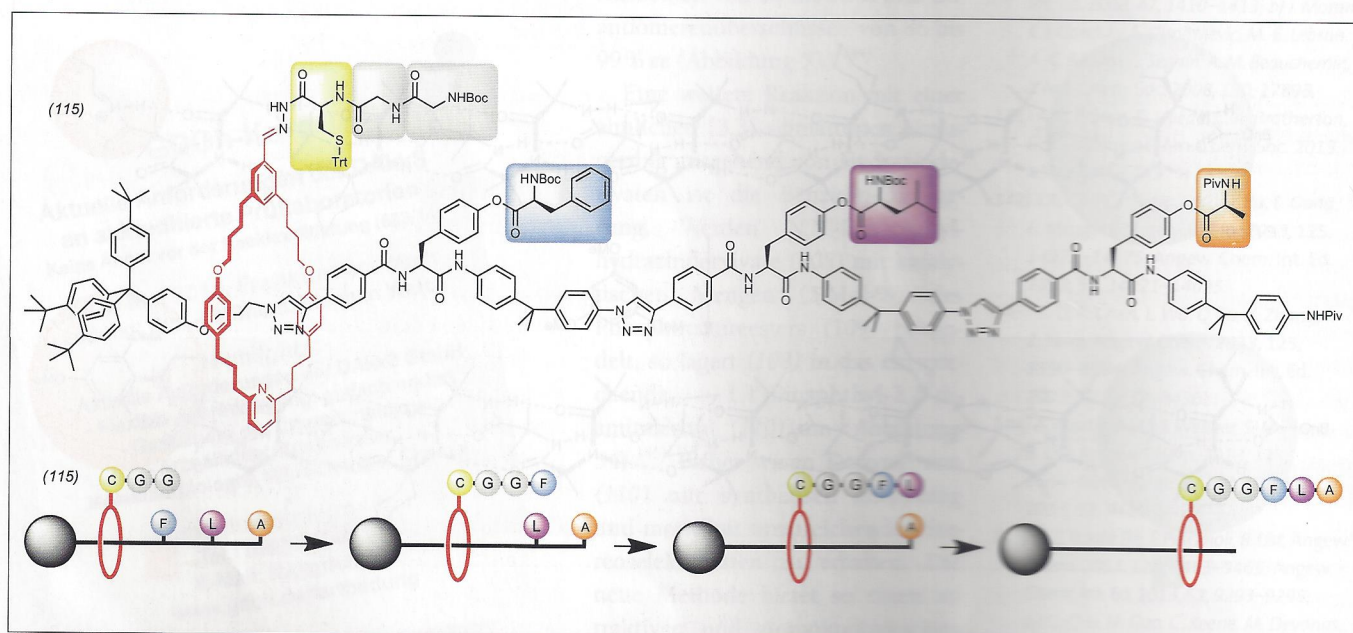


Abb. 56. Supramolekularer Peptidsynthesizer: Nach Abspaltung der Trityl- und Boc-Gruppen greift das Cysteinthiol repetitiv die phenylesteraktivierten Aminosäure-derivate an. S-N-Acyltransfer bildet die Peptidbindung aus und das Thiol wird regeneriert für den nächsten Angriff.