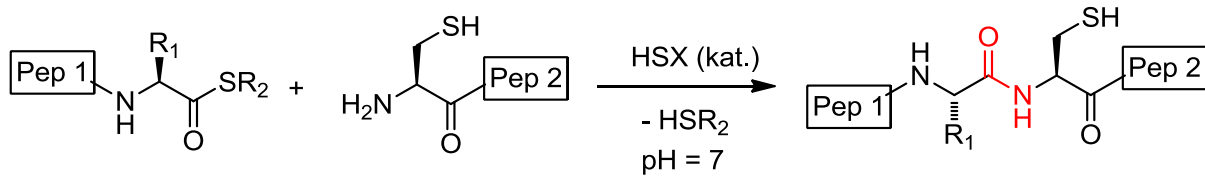


## Native chemische Ligation, „native chemical ligation“<sup>[1]</sup>



HSX: z.B. 4-mercaptophenylacetic acid (MPAA) oder 5-thio-2-nitrobenzoesäure (TNB)

### Definition<sup>[2]</sup>

Thioester vermittelte Bildung einer Peptidbindung zwischen zwei ungeschützten Peptidsegmenten mit Hilfe eines Thiol-Thioester Austausches.

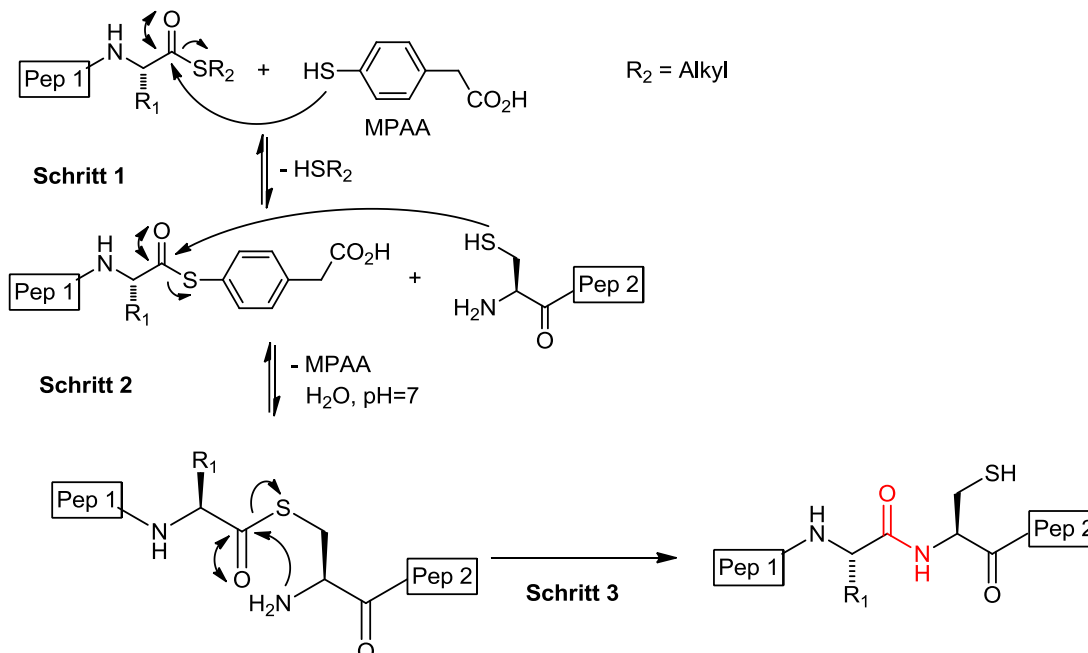
### Vorteile<sup>[2]</sup>

Keine Schutzgruppen nötig  
Chemoselektive Reaktion  
In wässrigem Milieu durchführbar

### Nachteile<sup>[2]</sup>

Cys-Abhängigkeit an Kupplungsstelle  
Keine Prolin kuppelbar (kein Thioester Austausch)

### Mechanismus<sup>[3]</sup>



- Schlüsselschritt ist Schritt 1, da reversibel
- Auch interne Cys-Reste stören nicht, da keine Folgereaktion möglich
- Verwendung von Alkylestern als Edukte (billig), Problem: rel. unreaktiv, daher Katalysator
- Aufgaben Katalysator:
  - In situ Bildung eines reaktiveren Thioesters
  - Stellt Reversibilität von Schritt 2 sicher (auch mit internen Cys-Resten)
  - Gute Abgangsgruppe bei Schritt 2
- 5-gliedriger ÜZ durch Geometrie bevorzugt
- Hohe Ausbeuten wegen der Irreversibilität von Schritt 3

### Cys-Abhängigkeit

#### I. Nachträgliche Desulfurierung<sup>[2, 4]</sup>

Ermöglicht Xaa-Ala-Yaa Bindungsknüpfung  
Mit Pd<sup>0</sup>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>  
Schutzgruppen für weitere Cys-Reste nötig

#### II. Verwendung von Auxiliaren<sup>[5]</sup>

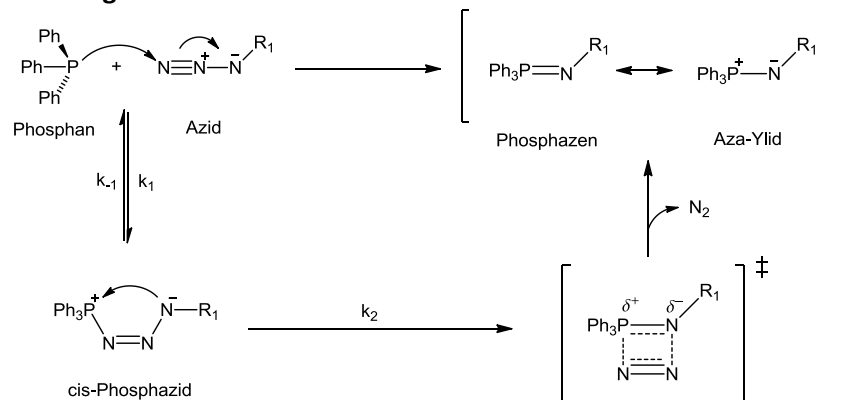
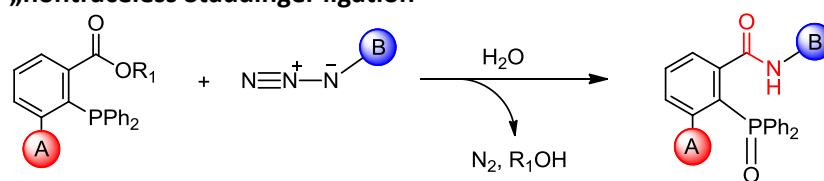
Auxiliar an N-terminales Ende gebunden  
Vermittelt Thioester Austausch, danach Abspaltung  
Keine sterisch anspruchsvollen Aminosäuren

**Anwendung<sup>[6]</sup>**

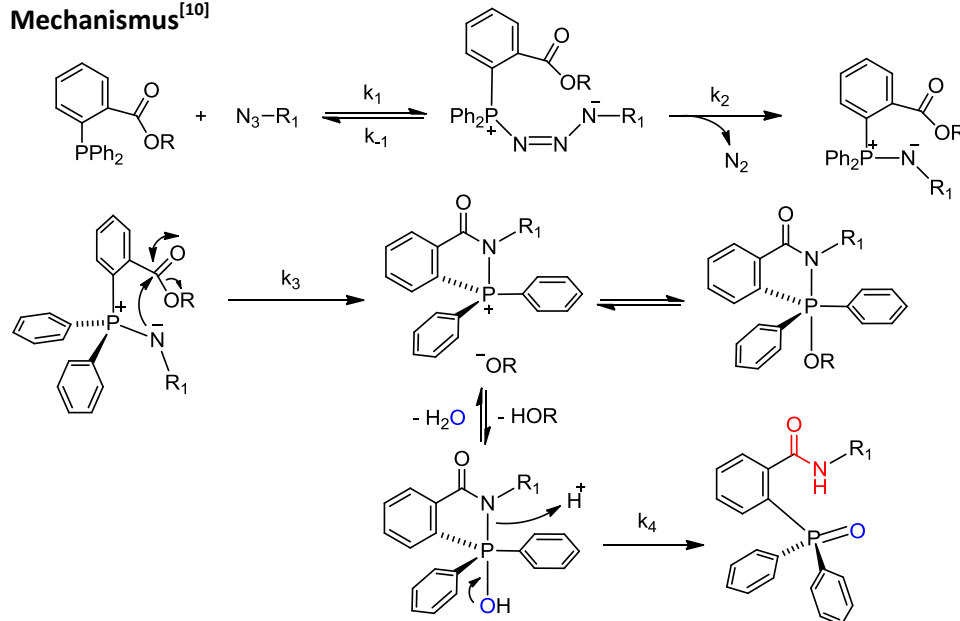
- Totalsynthese von großen Proteinen<sup>[7]</sup> (z.B. Crambin)
- Als Teilschritt in der „expressed protein ligation“ (=EPL)<sup>[8]</sup>

**Staudinger Ligation<sup>[9]</sup>**

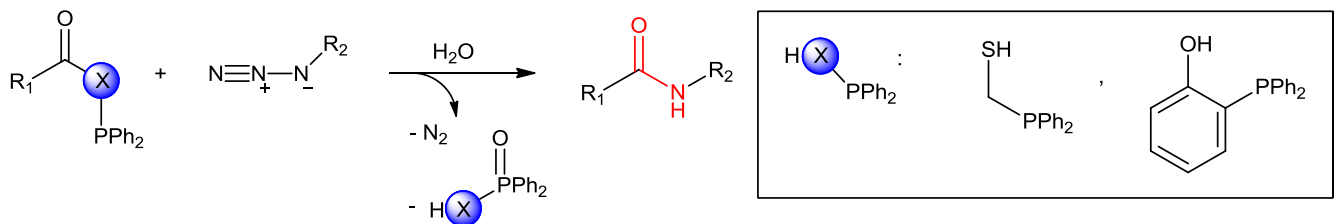
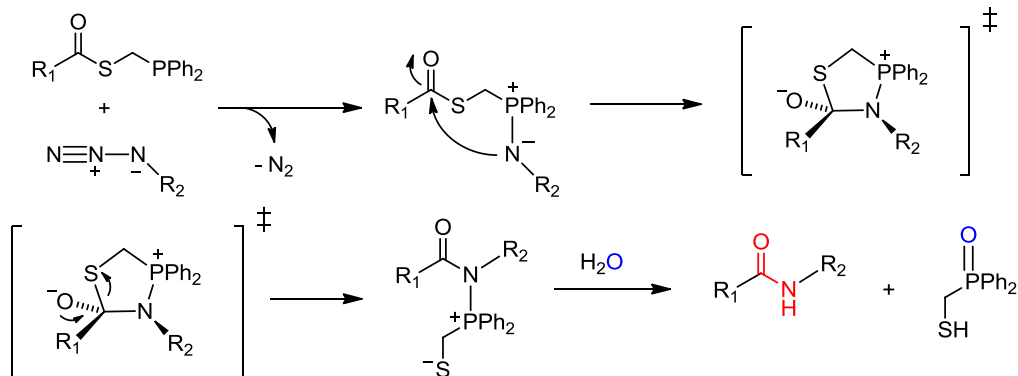
Vorteile	Nachteile
Keine Schutzgruppen nötig	Mind. 1 Glycin bei Kupplung vorteilhaft (Ausb. >90%)
Chemoselektive Reaktion	Kupplungen ohne Glycin, Ausb. 20-50%
Bioorthogonal	
In wässrigem Milieu, bzw. in vivo durchführbar	

**Staudinger Reaktion<sup>[9]</sup>****„nontraceless Staudinger ligation“<sup>[10]</sup>**

➤ Durch Einbau einer elektrophilen Falle wird die Hydrolyse des Aza-Ylids verhindert

**Mechanismus<sup>[10]</sup>**

- Geschwindigkeitsbestimmender Schritt ist bimolekulare Bildung des Phosphazids
- Elektrophile Falle verbleibt im Molekül, daher beschränkte Anwendung
- Elektronendonoren am Phosphin beschleunigen Reaktion

„traceless Staudinger ligation“<sup>[9]</sup>Mechanismus<sup>[11]</sup>

- Geschwindigkeitsbestimmender Schritt ist bimolekulare Bildung des Phosphazids (bei Thioestern !)
- Elektrophile Falle wird nach Kupplung abgespalten (natürliche Peptidbindung)
- Mechanismus unsicher, da je nach Edukten z.T. weitere Produkte

## Anwendung

- Peptid Ligation<sup>[12]</sup>
- Synthese mittelgroßer Lactame durch intramolekularen Ringschluss<sup>[13]</sup>

- 
- [1] P. E. Dawson, T. W. Muir, I. Clark-Lewis, S. B. H. Kent, *Science* **1994**, *266*, 776-779.  
 [2] S. B. H. Kent, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 338-351.  
 [3] E. C. B. Johnson, S. B. H. Kent, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6640-6646.  
 [4] L. Z. Yan, P. E. Dawson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 526-533.  
 [5] J. Offer, *Pept. Sci.* **2010**, *94*, 530-541.  
 [6] D. S. Y. Yeo, R. Srinivasan, G. Y. J. Chen, S. Q. Yao, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4664-4672.  
 [7] a) D. Macmillan, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7830-7834; b) R. J. Clark, D. J. Craik, *Biopolymers* **2010**, *94*, 414-422.  
 [8] a) L. Berrade, J. A. Camarero, *Cell. Mol. Life Sci.* **2009**, *66*, 3909-3922; b) C. P. R. Hackenberger, D. Schwarzer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 10182-10228; c) T. W. Muir, *Synlett* **2001**, 733-740.  
 [9] M. Köhn, R. Breinbauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3106-3116.  
 [10] F. L. Lin, H. M. Hoyt, H. van Halbeek, R. G. Bergman, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2686-2695.  
 [11] M. B. Soellner, B. L. Nilsson, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8820-8828.  
 [12] B. L. Nilsson, L. L. Kiessling, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2000**, *3*, 9-12.  
 [13] O. David, W. J. N. Meester, H. Bieräugel, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4373-4375.