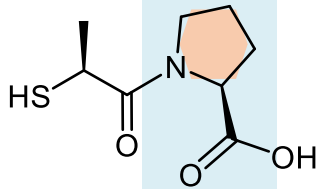


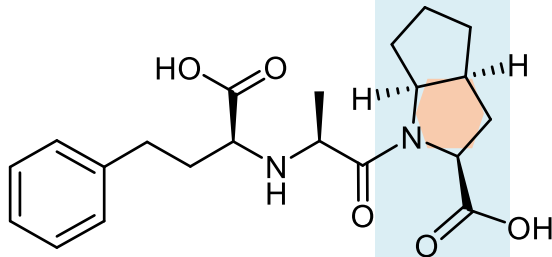
Zyklische Aminosäuren für die Medizinische Chemie

Asp-Lys-Trp-Ala-Pro

Dieses Pentapeptid ist ein Bestandteil eines Schlangengifts (Lanzenotter).

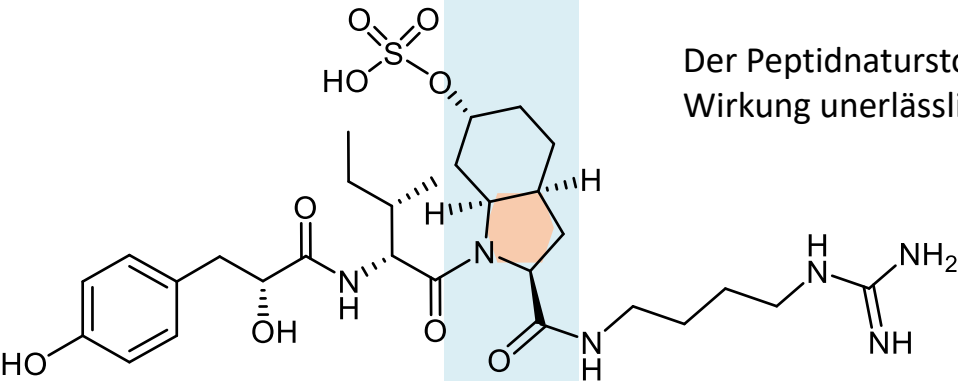


Captopril gilt als das erste am Computer entwickelte Medikament. Bei dem Struktur-basierten Design werden die Aminosäuren systematisch variiert. Prolin bildet den C-Terminus dieser Gruppe von Medikamenten, deren Namen auf ...pril enden.



Ramipril ist eine Weiterentwicklung und hemmt noch effizienter die Bildung eines Blutdruck-steigernden Peptidhormons in unserem Körper. Diese sogenannten ACE-Hemmer gehören zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten.

Weitere *small molecule drugs*: <https://clincalc.com/DrugStats/>



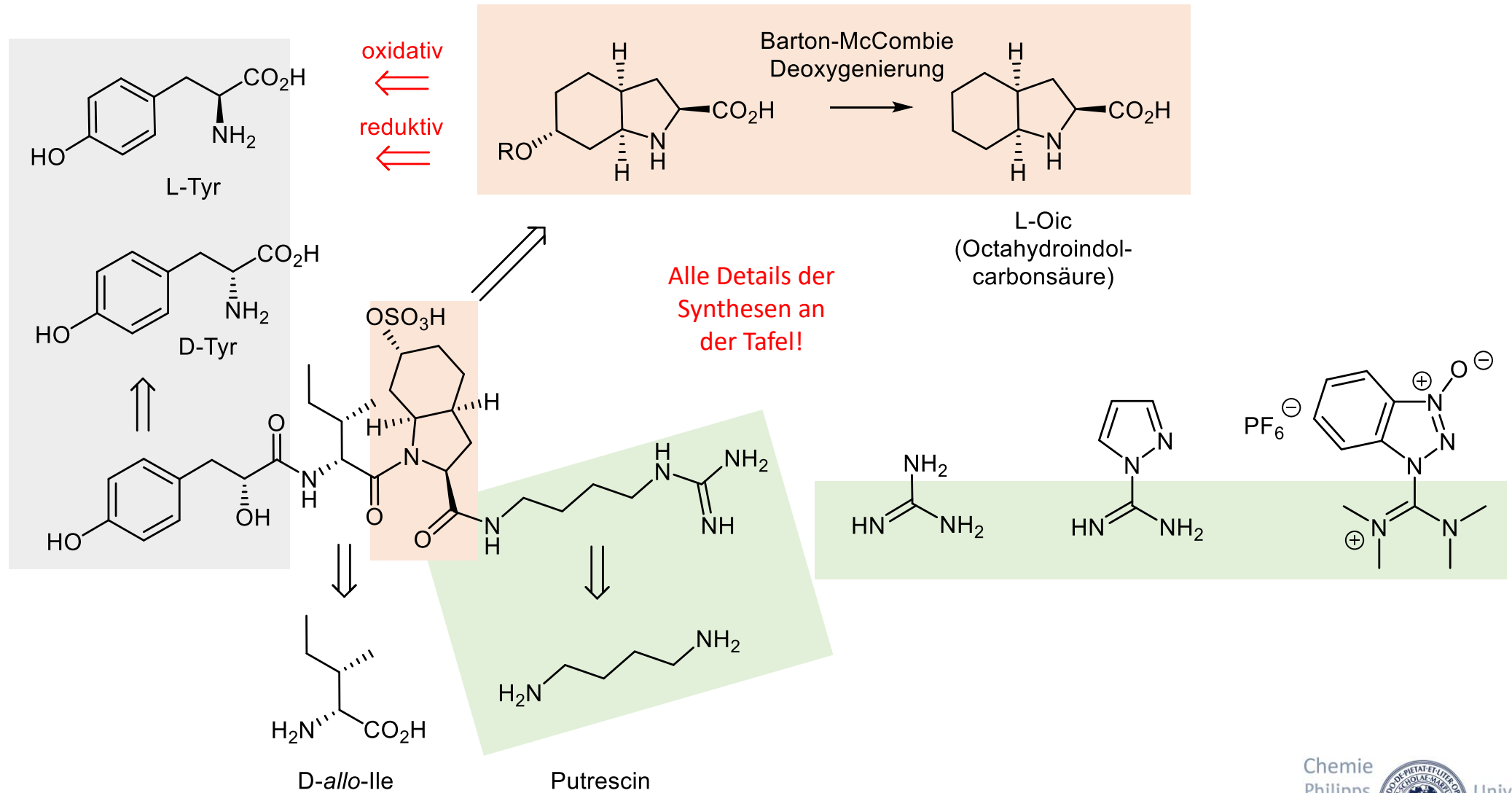
Der Peptidnaturstoff **Aeruginosin** enthält ein bizyklisches Prolin-Derivat (Choi-Fragment), welches für die biologische Wirkung unerlässlich ist. Kann daraus eine nächste Generation von ACE-Hemmern entwickelt werden?

Dieser Peptidnaturstoff und **Octahydroindol-2-carbonsäure Oic** sind die heutigen Synthesziele!

Tipp: Wenn Sie nicht mehr fit in der Dreibuchstabennomenklatur sind, dann laden Sie sich die pdf-Datei Aminosäuresynthese von der Homepage zu OC3.

Systematische Zerlegung des Peptidnaturstoffs **Aeruginosin**

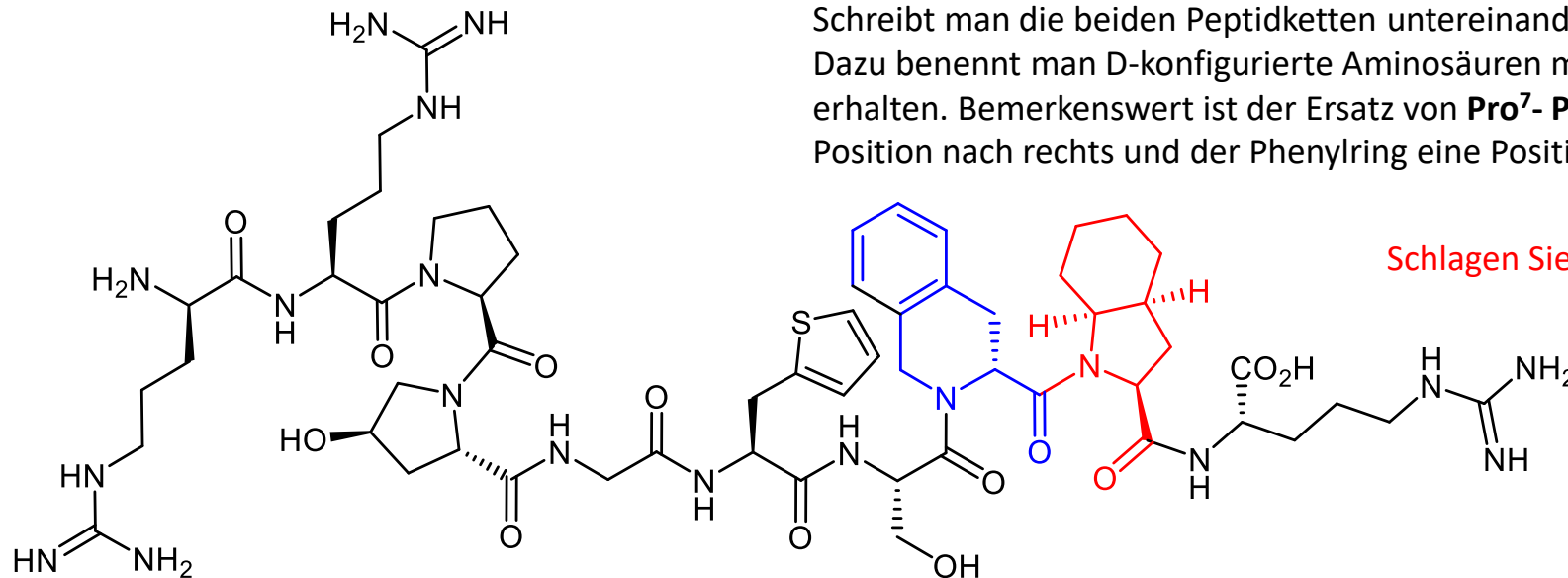
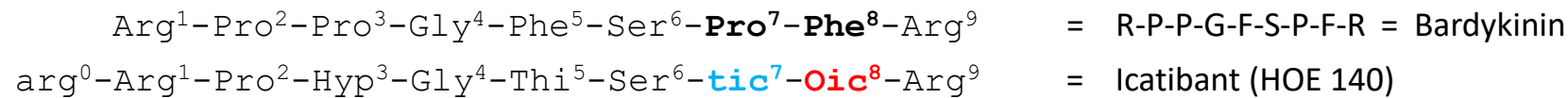
Alle Details der Synthese an der Tafel: Oxidative oder reduktive Funktionalisierung von Tyr



Zyklische Aminosäuren in Peptiden und Peptidmedikamenten

Unser Gehirn sendet **Peptidhormone** als Botenstoffe an andere Nervenzellen und direkt an die Organe. Für jedes Peptidhormon gibt es mindestens einen molekularen Gegenspieler, der meist auch wieder ein Peptid ist. Klassische Beispiele für ein solches Paar sind Insulin (51 As) und Glucagon (29 As). Einige unserer besten Medikamente sind Peptide. Alle diese Peptide haben mehrere physiologische Haupt- und Nebenwirkungen und fast immer sind mehrere unterschiedliche Varianten eines Peptids im Blutstrom unterwegs. Weitere Peptidhormone sind Enkephalin (5 As, Glück), Neuropeptid Y (36 As, Schmerz uvm.) und Bradykinin (9 As Blutdruck, Vasodilation).

Das Medikament **Icatibant** ist ein durch systematischen schrittweisen Austausch von Aminosäuren optimiertes Derivat von **Bradykinin**. Dazu mussten Hunderte verschiedener Peptiden synthetisiert und getestet werden. Icatibant ist ein Bradykinin-Antagonist, d.h. es bindet an den selben Rezeptor an der Zelloberfläche, löst aber kein Signal in die Zelle hinein aus, es blockiert den Rezeptor. Die unnatürlichen Aminosäuren und das N-terminale D-konfigurierte Arginin machen es stabil gegen enzymatischen Abbau durch Proteasen, so verlängert sich die Wirkung.



Schreibt man die beiden Peptidketten untereinander, dann sieht man die Veränderungen am besten. Dazu benennt man D-konfigurierte Aminosäuren mit Kleinbuchstaben, so bleibt das Leseraster erhalten. Bemerkenswert ist der Ersatz von **Pro**⁷- **Phe**⁸ durch **tic**⁷- **Oic**⁸. Der Pyrrolidin wandert eine Position nach rechts und der Phenylring eine Position nach links, wo er als anellierter Ring fixiert wird.

Schlagen Sie eine Synthese für Oic vor!

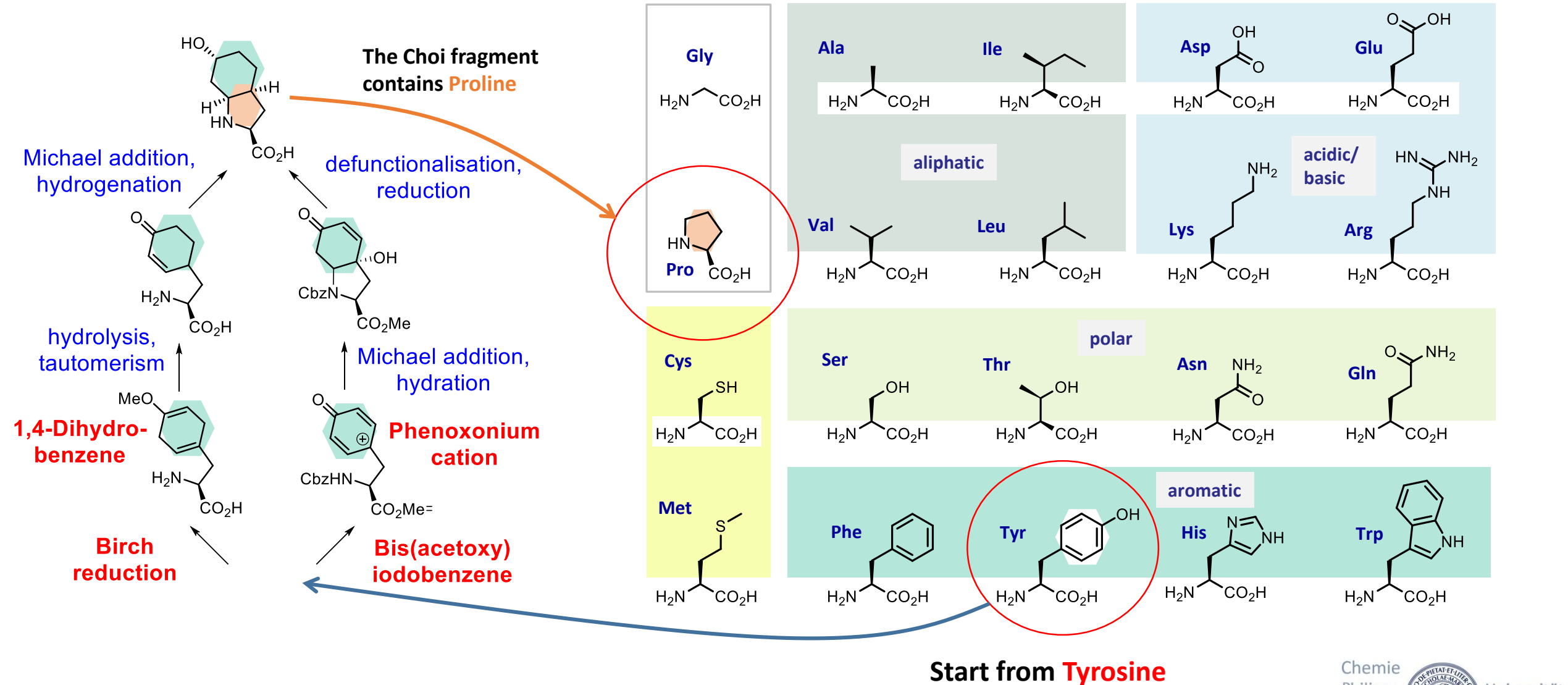
Hyp = *trans*-4-L-Hydroxyprolin

Thi = *b*-(2-Thienyl)-L-alanin

tic = D-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure

Oic = 3a*S*, 7a*S*-Octahydroindol-2-carbonsäure

Cyclic Amino Acids in Medicinal Chemistry



Choi = 2-carboxyl-6-hydroxyoctahydroindole