



Chemical Education

A CHIMIA Column

Chemie in Natur und Medizin

L-*tert*-Leucin als Konstitutionsisomer der proteinogenen Aminosäuren L-Leucin und L-Isoleucin: Herstellung sowie Vorkommen in Naturstoffen und als Baustein in Pharmaka

Carsten A. Vock*

*Korrespondenz: Dr. Carsten A. Vock, E-mail: carsten.vock@univie.ac.at

^aDepartment für Ernährungswissenschaften, Fakultät für Lebenswissenschaften, Universität Wien, Althanstr. 14 (UZA II), A-1090 Wien;

^bFakultät für Chemie, Universität Wien, Währinger Str. 38-42, A-1090 Wien.

Abstract: L-*tert*-Leucin wird mit wichtigen Zusatzinformationen zu Herstellung, Vorkommen und Verwendung als Konstitutionsisomer der proteinogenen Aminosäuren L-Leucin und L-Isoleucin vorgestellt.

Keywords: Aminosäuren · Chemical education · Konstitutionsisomerie · Naturstoffe

L-Leucin (**1**, *systematischer Name*: (2*S*)-2-Amino-4-methylpentansäure) und L-Isoleucin (**2**, *systematischer Name*: (2*S*,3*S*)-2-Amino-3-methylpentansäure) (Abb. 1) sind wohlbekannte α -Aminosäuren und gehören zur Gruppe der 20 sogenannten kanonischen proteinogenen (= eiweissbildenden) Aminosäuren. Als solche sind sie nicht nur unverzichtbarer Lerngegenstand in der universitären Grundausbildung der Chemie, sondern auch in allen Fachrichtungen mit Chemie als Nebenfach, in denen eine intensive Auseinandersetzung mit Proteinen bzw. Proteinchemie erfolgt (z. B. Ernährungswissenschaften, Biochemie, Molekularbiologie, etc.).

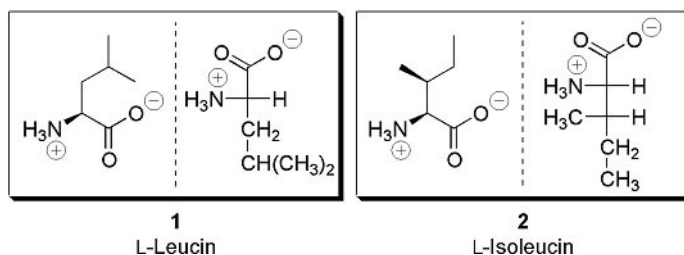


Abb. 1. Strukturformeln (jeweils links) und *Fischer*-Projektionen (jeweils rechts) von L-Leucin (**1**) und L-Isoleucin (**2**).

1 und **2** eignen sich ideal als Anschauungsbeispiel bei der Diskussion der Konstitutionsisomerie. Als Konstitutionsisomere werden Verbindungen mit gleicher Summenformel, aber unterschiedlicher chemischer Verknüpfung der Atome bezeichnet. **1** und **2** sind Konstitutionsisomere: das Strukturelement der α -Aminosäure ist gleich, und die unterschiedliche chemische Verknüpfung ist bei diesem Beispiel nur im Bereich der Seitenkette durch formelle „Wanderung“ einer Methylgruppe realisiert.

Im Rahmen der Besprechung der konstitutionsisomeren Leucine in einer Lehrveranstaltung dürfte sich seitens der Studierenden die Frage ergeben, ob (unabhängig von den durch

das zweite Stereozentrum in **2** bedingten Stereoisomeren) weitere α -Aminosäuren als Konstitutionsisomere von **1** und **2** denkbar wären und – wenn ja – ob diese im Bereich der Proteine oder Naturstoffe ebenfalls eine Bedeutung haben. Da dies zu bejahen ist, werden im Rahmen dieses Beitrags nachfolgend nützliche Informationen für das wichtige Beispiel des L-*tert*-Leucins (**3**, *systematischer Name*: (2*S*)-2-Amino-3,3-dimethylbutansäure) zusammengestellt (Abb. 2).

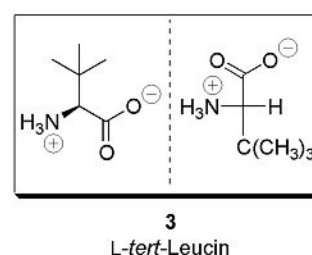
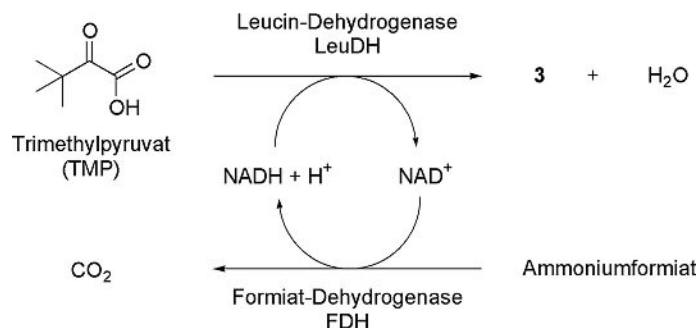


Abb. 2. Strukturformel (links) und *Fischer*-Projektion (rechts) von L-*tert*-Leucin (**3**).

3 wird technisch im Tonnenmassstab mit Hilfe eines biotechnologischen Verfahrens gewonnen: die reduktive Aminierung von Trimethylpyruvat (TMP; *systematischer Name*: 3,3-Dimethyl-2-oxo-butansäure) mit Hilfe des Enzyms Leucin-Dehydrogenase (LeuDH) liefert in Gegenwart des Cofaktors NADH die gewünschte enantiomerenreine Verbindung **3** (Schema 1).^[1–3] Die Regenerierung des Cofaktors NADH aus dem gebildeten NAD⁺ erfolgt durch Reduktion mit Ammoniumformiat in Gegenwart des Enzyms Formiat-Dehydrogenase (FDH). Als Abfallprodukte des Gesamtprozesses entstehen CO₂ und H₂O. Obwohl das Verfahren bereits seit ~ 30 Jahren etabliert ist, gibt es nach wie vor Forschungsarbeiten zur Optimierung der Ausbeute an **3**, beispielsweise durch kontrollierte Mutation des Enzyms LeuDH.^[4]



Schema 1. Kontinuierlicher, durch die Enzyme LeuDH und FDH katalysierter Prozess zur industriellen Herstellung von **3** aus Trimethylpyruvat (TMP) (adaptiert aus Ref. [1]).

Would you like to publish a Chemical Education topic here?

Please contact: Prof. Catherine Housecroft, E-mail: Catherine.Housecroft@unibas.ch

Als nicht-proteinogene Aminosäure zählt **3** zu den sogenannten seltenen Aminosäuren; nichtsdestotrotz kommt sie als Baustein in einigen natürlichen Peptidstrukturen vor. Bekannt sind insbesondere einige kurzkettige marine Naturstoff-Peptide, über die eine exzellente Übersicht in deutscher Sprache von Lang im Rahmen seiner Dissertation verfasst wurde.^[5] Der vielleicht bedeutendste Vertreter ist Hemiasterlin (**4**, Abb. 3), welcher aus dem marinen Schwamm *Hemiasterella minor* (Kirkpatrick) isoliert und im Jahr 1994 erstmals beschrieben wurde.^[6] Aus einem anderen Schwamm (*Cymbastela* sp.) konnte nur wenig später die bis auf die fehlende *N*-Methylgruppe am Indolsystem strukturell identische Verbindung Hemiasterlin A (**5**) erhalten werden (Abb. 3).^[7]

In den ebenfalls aus Schwämmen isolierten Milnamiden – von denen Milnamid A (**6**)^[8] und Milnamid C (**7**)^[9] beispielhaft gezeigt sind (Abb. 3) – ist das charakteristische mehrfach methylierte Tryptophan der Hemiasterline durch verschiedene verbrückende Einheiten zu β -Carbolinsystemen rigidifiziert. Die Naturstoffe der Hemiasterlin-Familie weisen sehr hohe Zytotoxizitäten auf, im Falle von **4** sogar im picomolaren Bereich.

An Leucinen besonders reiche Naturstoffe sind die aus 48 Aminosäuren bestehenden ungewöhnlichen epimeren Peptide Polytheonamid A (**8a**) und B (**8b**, Abb. 3), wobei der Unterschied zwischen beiden Strukturen lediglich auf der Konfiguration des chiralen Schwefelatoms in der Seitenkette von Aminosäure 44 beruht.^[10] Die aus dem Schwamm *Theonella swinhoei* isolierten Verbindungen **8a** und **8b** enthalten fünfmal die Aminosäure **3**, dreimal deren Enantiomer *D*-*tert*-Leucin und zweimal die proteinogene Aminosäure **2** (siehe farbige Markierungen in Abb. 3). Ausserdem weisen **8a** und **8b** eine Vielzahl weiterer ungewöhnlicher seltener Aminosäurebausteine sowie eine alternierende Abfolge von *L*- und *D*-Aminosäuren entlang der Peptidkette auf. Um diese doch sehr speziellen Polypeptide geeignet in den Bereich der Chemieausbildung einzubringen, könnte es für Studierende bzw. Auszubildende beispielsweise eine sehr gute Übungsaufgabe sein, die entsprechenden interessanten Bausteine im Molekül selbst zu finden und korrekt zu identifizieren.

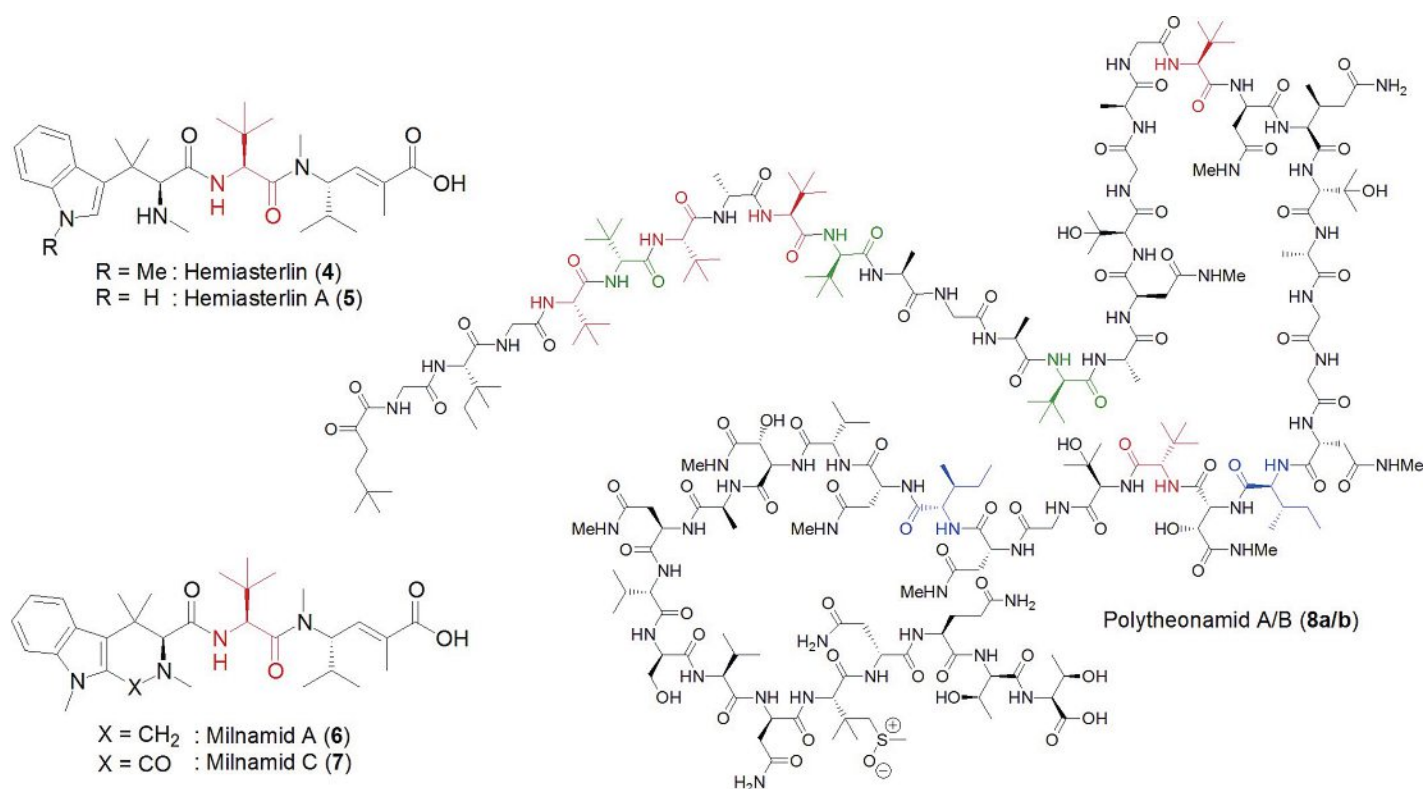


Abb. 3. Strukturformeln einiger Naturstoff-Peptide, die **3** als Baustein enthalten. Farblich markiert sind die Peptidbausteine *L*-*tert*-Leucin (**3**) (rot), die enantiomere Aminosäure *D*-*tert*-Leucin (grün) und *L*-Isoleucin (**2**) (blau).

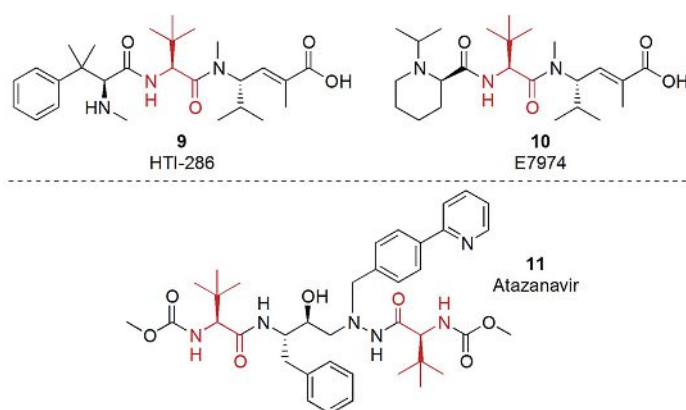


Abb. 4. Strukturformeln einiger Wirkstoffe, die **3** (rot markiert) als Baustein enthalten.

Die Naturstoffe der Hemiasterlin-Familie – und insbesondere Verbindung **4** selbst – waren und sind sehr attraktive Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Krebstherapeutika. Umfangreiche Forschung hat zwei prominente Wirkstoffkandidaten hervorgebracht: HTI-286 (**9**)^[11] und E7974 (**10**)^[12] (Abb. 4). Bemerkenswert ist dabei, dass sowohl bei **9** als auch bei **10** nur eine Aminosäure gegenüber dem Naturstoff **4** verändert wurde und dass die zentrale *tert*-Leucin-Einheit wegen ihrer Sperrigkeit einen massiven Einfluss auf die zytotoxische Aktivität der Verbindungen hat.^[11] Beide Wirkstoffkandidaten wurden in klinischen Prüfungen getestet; die Weiterentwicklung wurde allerdings für **10** nach Phase I und für **9** in Phase II eingestellt.^[5] Als finales Beispiel dieser Übersicht soll noch ein sehr erfolgreicher Wirkstoff, der sogar zwei *tert*-Leucin-Bausteine enthält, angeführt werden. Atazanavir (**11**, Handelsname: Reyataz[®]) (Abb. 4) – ein Wirkstoff gegen HIV/AIDS – erbrachte im Jahr 2016 weltweit einen Umsatz von 919 Millionen US-Dollar.^[13]

Eingegangen: 8. Juli, 2020

- [1] A. S. Bommarius, M. Schwarm, K. Stingl, M. Kottenhahn, K. Huthmacher, K. Drauz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2851.
- [2] A. S. Bommarius, K. Drauz, W. Hummel, M.-R. Kula, C. Wandrey, *Biocatalysis* **1994**, *10*, 37.
- [3] U. Kragl, D. Vasic-Racki, C. Wandrey, *Bioprocess Eng.* **1996**, *14*, 291.
- [4] L. Zhu, Z. Wu, J.-M. Jin, S.-Y. Tang, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2016**, *100*, 5805.
- [5] J. H. Lang, Dissertation, Technische Universität Braunschweig, Deutschland, **2018**.
- [6] R. Talpir, Y. Benayahu, Y. Kashman, L. Pannell, M. Schleyer, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4453.
- [7] J. E. Coleman, E. D. de Silva, F. Kong, R. J. Andersen, T. M. Allen, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10653.
- [8] P. Crews, J. J. Farias, R. Emrich, P. A. Keifer, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2932.
- [9] R. N. Sonnenschein, J. J. Farias, K. Tenney, S. L. Mooberry, E. Lobkovsky, J. Clardy, P. Crews, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 779.
- [10] T. Hamada, S. Matsunaga, G. Yano, N. Fusetani, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 110.
- [11] A. Zask, G. Birnberg, K. Cheung, J. Kaplan, C. Niu, E. Norton, R. Suayan, A. Yamashita, D. Cole, Z. Tang, G. Krishnamurthy, R. Williamson, G. Khafizova, S. Musto, R. Hernandez, T. Annable, X. Yang, C. Discafani, C. Beyer, L. M. Greenberger, F. Loganzo, S. Ayril-Kaloustian, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4774.
- [12] G. Kuznetsov, K. TenDyke, M. J. Towle, H. Cheng, J. Liu, J. P. Marsh, S. E. R. Schiller, M. R. Spyvee, H. Yang, B. M. Seletsky, C. J. Shaffer, V. Marceau, Y. Yao, E. M. Suh, S. Campagna, F. G. Fang, J. J. Kowalczyk, B. A. Littlefield, *Mol. Cancer Ther.* **2009**, *8*, 2852.
- [13] G. Sedelmeier, J. Sedelmeier, *Chimia* **2017**, *71*, 730.