

MICHAEL GÖBEL, INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE UND CHEMISCHE BIOLOGIE

Synthese komplexer Moleküle. Molekulare Erkennung und Katalyse durch Anionenrezeptoren. Niedermolekulare RNA-Liganden.

Die Gruppe ist an der Synthese von Rezeptormolekülen interessiert, die in ihren Wirt-Gast-Komplexen chemische Reaktionen katalysieren. Dies umfaßt stereoselektive C-C-Verknüpfungen ebenso wie sequenzspezifische Nucleinsäurespaltungen. Die molekulare Erkennung von Biopolymeren, insbesondere von RNA, nimmt breiten Raum ein. Hier werden gemeinsam mit Forschungspartnern neuartige HIV-inhibierende und antibakterielle Leitstrukturen gesucht. Ein weiteres Forschungsthema ist die matrizengesteuerte Oligomerisierung von RNA.

ENANTIOSELEKTIVE KATALYSE DURCH CHIRALE AMIDINE

Amidines wie die axial-chiralen Vertreter 1 – 3 [1] oder Bisamidine wie 4 – 5 [2] lassen sich als chirale Basen nutzen. In protonierter Form jedoch – bei Abwesenheit polarer Lösungsmittel und koordinierender Gegenionen – bewirken sie als kationische H-Brücken-Donatoren die elektrophile Aktivierung diverser Carbonylverbindungen. Verschiedene C-C verknüpfende Reaktionen lassen sich katalysieren. Erst kürzlich konnten wir eine enantioselective Totalsynthese von (+)-Estron abschließen, deren Schlüsselschritt durch das axial-chirale Amidin ent-3 gesteuert wird.

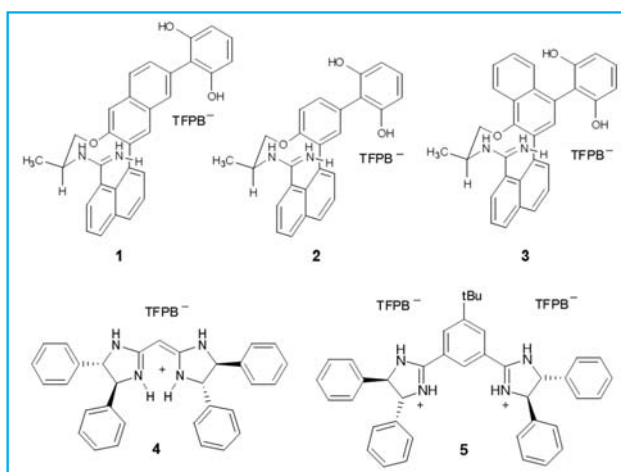


Abb. 1: Beispiele axial-chiraler Amidine (1 – 3) und C_2 -symmetrischer Bisamidine (4 – 5).

MICHAEL GÖBEL, INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND CHEMICAL BIOLOGY

Synthesis of complex molecules. Molecular recognition and catalysis by anion receptors. Small molecule ligands for RNA.

The group is interested in the synthesis of catalytically active receptor molecules able to transform substrates within host-guest complexes. Stereoselective C-C bond forming reactions are studied as well as sequence specific cleavage of nucleic acids. Molecular recognition of biopolymers, especially of RNA, is an important topic. In an concerted effort with partner labs, the group works on the identification of novel HIV inhibiting and antibacterial lead structures. Template controlled oligomerization of RNA is yet another research project.

ENANTIOSELEKTIVE KATALYSE BY CHIRAL AMIDINES

Amidines such as the axially-chiral compounds 1 – 3 [1] or bisamidines 4 – 5 [2] can be applied as chiral bases. In the protonated form, provided polar solvents and coordinating counterions are absent, they behave as cationic H-bond donors causing electrophilic activation of diverse carbonyl substrates. Several C-C bond forming reactions may be catalyzed. Most recently, we could complete an enantioselective total synthesis of (+)-estron. The key step was catalyzed by the axially-chiral amidine ent-3.

Fig. 1: Examples of axially-chiral amidines (1 – 3) and of C_2 -symmetrical bisamidines (4 – 5).

STEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON AMINOSÄUREN

Verschiedene Synthesewege zu nichtnatürlichen Aminosäuren mit (hetero-)aromatischen Seitenketten wurden entwickelt. Sie beruhen auf einer chiralitäts-erhaltenden Transformation natürlicher Aminosäuren, gefolgt von Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen [3]. Die resultierenden Produkte werden als Bausteine RNA-bindender Peptide mit antiviralen und antibiotischen Eigenschaften eingesetzt.

Abb. 2: Beispiel eines HIV-inhibierenden Tripeptids.

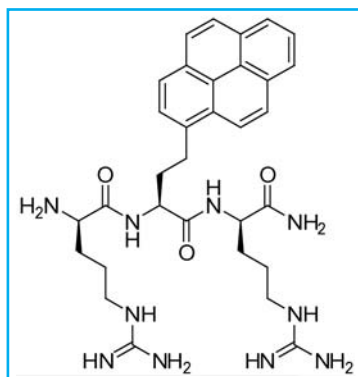


Fig. 2: Example of an HIV-inhibiting tripeptide.

STEREOSELEKTIVE SYNTHESIS OF AMINO ACIDS

Several synthetic pathways have been developed towards non-natural aromatic and heteroaromatic amino acids. They are based on chirality-conserving transformations of natural amino acids followed by transition metal induced cross coupling steps [3]. The resulting products are used as building blocks for RNA binding peptides with antiviral and antibiotic properties.

DESIGN, SYNTHESE UND EVALUIERUNG HIV-INHIBIERENDER HETEROCYCLEN

Durch strukturbasiertes Design konnten kleine heterocyclische Moleküle entworfen werden, die selektiv an HIV-1-TAR binden.

SYNTHETISCHE RIBONUCLEASEN

Mit dem Tris-(2-aminobenzimidazol) **6** entwickelten wir einen der wirksamsten metallfreien RNA-Spalter. **6** katalysiert die Bildung von 2',3'-Cyclophosphaten durch elektrostatische Übergangszustands-Stabilisierung in Kombination mit genereller Säure-/Basenkatalyse. Die Konjugation von **6** mit Oligonucleotiden führt zu den bislang besten organokatalytisch-sequenzselektiven künstlichen Ribonucleasen (**7**) [4].

DNA-SPALTENDE SYNTHETISCHE PHOSPHODIESTERASEN

Basierend auf Vorarbeiten über phosphodiester-spaltende Bisguanidiniumalkohole wurde Verbindung **8** entwickelt. Die OH-Gruppe von **8** greift rasch diverse Phosphodiester-Substrate an, die als Ionenpaar gebunden sind. Selbst Plasmid-DNA wird unter physiologischen Bedingungen gespalten. Nach Konjugation mit sequenzspezifischen DNA-Bindern erfolgt die Reaktion noch im nanomolaren Konzentrationsbereich (Siehe oben, Abb. 3)

MATRIZENGESTEUERTE OLIGOMERISIERUNG VON RNA

Aufbauend auf den Arbeiten L. Orgels wurde das in Abb. 4 gezeigte Experiment konzipiert. Ein Templatstrang hybridisiert mit einem farbstoffmarkierten RNA-Primer und aktivierten Monomer-5'-phosphaten. Vermittelt durch Basenpaarung findet nun die kovalente Verlängerung des Primers statt, deren Kinetik mit einem DNA-Sequencer verfolgt werden kann. Gegenwärtige Experimente sollen die Chancen und Limitationen einer möglichen Selbstreplikation von RNA ausloten [5].

DESIGN, SYNTHESIS, AND EVALUATION OF HIV INHIBITING HETEROCYCLE

Structure based design has allowed to prepare small heterocyclic molecules able to associate selectively with HIV-1 TAR RNA.

SYNTHETIC RIBONUCLEASES

Tris(2-aminobenzimidazole) **6** was developed by us as one of the most active metal free RNA cleavers. **6** catalyzes the formation of 2',3' cyclic phosphates by electrostatic transition state stabilization combined with general acid/base catalysis. Conjugation of **6** with oligonucleotides gives rise to the best organo catalytic sequence selective artificial ribonucleases known today (**7**) [4].

DNA CLEAVING ARTIFICIAL PHOSPHODIESTERASES

Based on previous studies on phosphodiester cleaving bisguanidinium alcohols, compound **8** was developed. The OH group of **8** rapidly attacks different types of phosphodiester substrates when bound as ion pair complexes. Even plasmid DNA is cleaved under physiological conditions. When **8** is conjugated with sequence specific DNA binders, plasmid cleavage is observed even in the nanomolar concentration range. (See above, Fig. 3)

TEMPLATE CONTROLLED OLIGOMERIZATION OF RNA

Based on the work of L. Orgel, the experiment shown in Fig. 4 was designed. A template strand is hybridized with a dye labeled RNA primer and with activated 5' phosphates of monomeric building blocks. Guided by Watson-Crick base pairing, covalent primer extension then starts step by step. A DNA sequencer allows the online detection of this process. Current experiments are run to find out the prospects and limitations for self-replication phenomena of RNA [5].

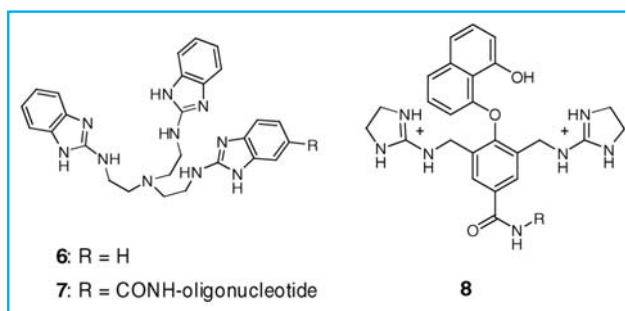


Abb. 3: Struktur der RNA-Spalter **6** und **7** sowie des DNA-Spalters **8**.

Fig. 3: Structures of RNA cleavers **6** and **7** and of DNA cleaver **8**.



Abb. 4: Nach Hybridisierung des Primers assoziieren aktivierte Monomerbausteine (G^*) mit dem überstehenden Teil des Templates. In diesem doppel-helicalem Aggregat findet nun die Verlängerung des Primers statt.

Fig. 4: activated monomers associate with the single stranded part remaining after hybridization of primer and template. Primer extension now occurs in the resulting double helical aggregate.



LITERATUR / REFERENCES

- [1] T. Schuster et al. „Axially Chiral Amidinium Ions as Inducers of Enantioselectivity in Diels-Alder Reactions“, *Org. Letters* **2000**, 2, 179 – 181.
 [2] D. Akalay et al. „Synthesis of C₂-Symmetric Bisami-dines: A New Type of Chiral Metal-Free Lewis Acid Analogue Interacting with Carbonyl Groups“, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5618 – 5624.
 [3] M. Suhartono et al. „Synthesis of Non-Natural Aromatic α -Amino Acids by a Heck Reaction“, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 9, 1608 – 1614.
 [4] C. Gnaccarini et al. „Site-Specific Cleavage of RNA by a Metal-Free Artificial Nuclease Attached to Antisense Oligonucleotides“, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8063 – 8067.
 [5] M. Hey et al. „Nonenzymatic Oligomerization of Ribo-nucleotides: Towards in vitro Selection Experiments“, *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 844 – 854.

KONTAKT / CONTACT:

Prof. Dr. Michael Göbel

Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie
 Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie
 Max-von-Laue-Str. 7
 D-60438 Frankfurt am Main

Tel.: ++49 (0)69 798-29222
 Fax: ++49 (0)69 798-29464
 E-Mail: M.Goebel@chemie.uni-frankfurt.de
<http://www.web.uni-frankfurt.de/fb14/goebel/>



Gestalten Sie Ihre Zukunft mit Merck!

Als Praktikant (m/w) Diplomand

Absolvent

arbeiten Sie eigenverantwortlich und werden durch interessante Aufgaben gefordert.

Doktorand

Ihre Ideen und Ihr Know-how bringen Sie in ein motiviertes Team ein. Wir bieten Ihnen

vielversprechende Perspektiven in einem weltweit erfolgreichen innovativen Unternehmen der chemisch-pharmazeutischen Industrie.

 come2merck.de

