

Diss. Nr. 4642

**Untersuchung
der bevorzugten Konformationen
einiger tryptophanhaltiger
cyclo-Dipeptide in Lösung**

ABHANDLUNG

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

BERNARD DONZEL

Dipl. Ing.-Chem. ETH
geboren am 27. Mai 1939
von Orvin (Kt. Bern)

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. R. Schwyzer, Referent
P.-D. Dr. K. Wüthrich, Korreferent

Juris Druck+Verlag Zürich
1971

9. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit werden die konformativen Eigenschaften einiger tryptophanhaltiger cyclo-Dipeptide in Lösung mittels NMR- und UV-Spektroskopie untersucht.

Die mittlere Konformation der Diketopiperazinringe wird anhand der beobachteten, vicinalen Kopplungskonstanten $J_{\text{NH-CH}}$ der beiden Peptidfragmente bestimmt (Kap. 3). Zu diesem Zweck wird die Bystrov'sche Beziehung, welche die Winkelabhängigkeit von $J_{\text{NH-CH}}$ beschreibt, durch Betrachtung einer weiteren Modellverbindung bekannter Konformation (cyclo(Gly-Gly)) verfeinert. Die möglichen Typen der Ringdeformation werden besprochen.

Die Rotationsisomerie im C_{α} - C_{β} -Fragment der Tryptophanseitenkette wird nach der Pachler'schen Methode untersucht (Kap. 4). Die Populationen der drei gestaffelten Rotameren werden aus experimentell bestimmten J_g - und J_t -Werten berechnet. In allen untersuchten cyclo-Dipeptiden ist das "gefaltete" Rotamere, bei welchem der Indolrest auf dem Diketopiperazinring liegt, dank der direkten Wechselwirkung zwischen den beiden Ringen bevorzugt. In den cyclo(L-Lys-L-Trp)-Derivaten ist eine erhöhte Stabilität dieses Konformeren festzustellen, welche mit grosser Wahrscheinlichkeit auf Interaktionen zwischen dem Indolkern und der aliphatischen Lysinseitenkette (solvophobe Wechselwirkungen, van der Waals'sche Kräfte) zurückzuführen ist (Lösungsmittel: Wasser, Dimethylsulfoxid). Als Ergänzung wird der Stabilisierungsgrad des "gefalteten" Konformeren in cyclo(L-Trp-Gly) und cyclo(L-Trp-L-Ala) aus dem Ringstromeffekt des Indolkerns auf benachbarte Protonen bestimmt (Kopple). Während die Resultate beider Methoden im Falle des Alanin-Derivates gut übereinstimmen, ergeben sich aus den Messungen des Ringstromeffekts im Falle des cyclo(L-Trp-Gly), wegen einer temperaturbedingten Konformationsänderung des Diketopiperazinringes, zu hohe K-Werte (Kap. 5). Kapitel 6 und 7 befassen sich mit den bevorzugten Konformationen der Lysinseitenkette im cis- und trans-Diastereomeren cyclo(Lys(Pht)-Trp) und cyclo(Nle(Nic⁺)-Trp) sowie der substituierten Alaninseitenkette in cyclo(L-Ala(Nic⁺)-L-Trp). Die direkte Wechselwirkung zwischen dem geladenen Nicotinamidrest und dem Indolkern wird einerseits durch Messung des Charge-Transfer-Effekts mittels UV-Spektroskopie, andererseits durch Bestimmung der Resonanzverschiebungen der einzelnen Nicotinamidprotonen im NMR-Spektrum bestimmt. Die Phthalylgruppe wird lediglich als NMR-Marker benützt. Die Interpretation der Resultate erlaubt eine plausible Beschreibung der konformativen Eigenschaften dieser Verbindungen. Im Kapitel 8 werden die Synthesen der untersuchten cyclo-Dipeptide beschrieben.