

Diss ETH 6242

Ueber die konformationellen Eigenschaften einiger  
L,D-alternierender Cooligopeptide  
aus L-Isoleucin und D-Alloisoleucin

---

ABHANDLUNG  
zur Erlangung  
des Titels eines Doktors der Naturwissenschaften  
der  
EIDGENOESSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE  
ZUERICH

vorgelegt von  
Tullio PAGANETTI  
dipl. Chem. ETH  
geboren am 15. Oktober 1946  
von San Nazzaro(Kt. Tessin)

Angenommen auf Antrag von  
Prof. Dr. P. Pino, Referent *P. Pino*  
Prof. Dr. K. Wüthrich, Korreferent

## ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der Untersuchungen über Polypeptide, die aus Isomeren des Isoleucins bestehen, um den Einfluss der Konfiguration der asymmetrischen Kohlenstoffatome der Seitenketten für die Bestimmung der Konformation abzuklären, wurde eine Serie von regulär-alternierenden Boc-geschützten LD-Cooligopeptidmethylester aus den diastereomeren Aminosäuren L-Isoleucin (H-L-Ile-OH) und D-Alloisoleucin (H-D-Ile-OH), mit D-Ile als Carboxylendiger Rest, synthetisiert.

Die L- und D-Aminosäuren wurden in alternierender Sequenz mit der Methode der gemischten Anhydride, welche racemisierungsfreie schrittweise Kettenverlängerungen erlaubt, zusammengekoppelt. Bestätigungen auf der optischen Reinheit der Edukte (L-Isoleucin und D-Alloisoleucin) und des durch die gemischte Anhydrid-Methode synthetisierten LD-Dipeptides wurden durch Gaschromatographie bzw. NMR-Spektroskopie erhalten.

Die schrittweise Synthese der LD-Cooligopeptide wurde bis zum LD-Oktameren fortgesetzt und ergab Peptide, die in Trifluoräthanol ziemlich löslicher waren als die L- oder D-Homooligopeptide und, im Falle der zwei höheren Glieder (Hepta- und Oktamer), eine gute Löslichkeit in Cyclohexan zeigten.

Der Versuch längere LD-Ketten durch Polykondensation der aktivierten Ester des LD-Dipeptides zu synthetisieren gelang nicht, wegen unmöglicher Verhinderung der Cyclisierungsreaktion zum LD-Dichetopiperazin.

Aufgrund der NMR- und Circular dichroismus-Spektren wurde festgestellt, dass im Falle vom Hepta- und Oktameren in cyclohexanischer Lösung eine  $\beta$ -Helix mit ca. vier Resten pro Windung die stabilere Konformation ist.

Die gleichen experimentellen Daten wiesen ausserdem auf die Bevorzugung des linksgängigen Schraubensinnes dieser helikalen

Konformation hin, während mit Hilfe der IR-Spektroskopie die Situation der Wasserstoffbrücken teilweise abgeklärt werden konnte. Für die unterschiedlichen Konformationseigenschaften der LD-Peptiden in Trifluoräthanol wurden einige mögliche Erklärungen vorgeschlagen.

ABSTRACT

Specific helical conformations variously called  $\beta$ -,  $\tilde{\pi}_{LD}$ -, or LD-helices have been proposed for chains of alternating L- and D-amino acid residues. However experimental evidence for these helices is rather limited.

I have investigated a series of Boc-protected L,D-alternating cooligopeptide methyl esters derived from the diastereomeric amino acids L-isoleucine(H-L-Ile-OH) and D-alloisoleucine (H-D-aIle-OH) with-D-aIle- as the C-terminal residue.

The highest members of this series that I have synthesized, Boc-D-aIle-(L-Ile-D-aIle)<sub>3</sub>-OMe (I) and Boc-(L-Ile-D-aIle)<sub>4</sub>-OMe (II), are soluble in cyclohexane.

The NMR-and CD-Data of these two cooligopeptides in this solvent suggest that:

- these two cooligopeptides assume helical conformations of the  $\beta$ -type, with the same prevailing sense of twist.
- for short chains such as those of I and II, the sequence number of the two different residues in the chain may play an important role in stabilizing or destabilizing one sense of twist with respect to the other.