

Synthèse asymétrique de l'adamantylalanine

préparation et activité biologique de dérivés pentapeptides morphinomimétiques

Doctoral Thesis

Author(s):

Do, Thi Kim Quang

Publication date:

1980

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000364773>

Rights / license:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

SYNTHESE ASYMETRIQUE

DE

L'ADAMANTYLALANINE.

PREPARATION ET ACTIVITE BIOLOGIQUE

DE

DERIVES PENTAPEPTIDES MORPHINOMIMETIQUES.

THESE

présentée à

L'ECOLE POLYTECHNIQUE FEDERALE ZURICH

pour l'obtention du titre de

Docteur ès sciences naturelles

par

DO THI KIM QUANG

Ingénieur chimiste diplômée de l'Université de Neuchâtel

née le 17 septembre 1953

originaire du Vietnam

acceptée sur proposition de

Prof. Dr. Robert Schwyzer, rapporteur

Dr. Jean-Luc Fauchère, corapporteur

1980

F

RESUME

I RESUME

Dans le cadre des études de la relation structure-activité des peptides biologiquement actifs en général et des enképhalines en particulier, nous avons entrepris la synthèse de l'adamantylalanine, analogue non naturel combinant les caractéristiques d'une "super" leucine et d'une phénylalanine lipophile et volumineuse (fat). Les deux énantiomères de l'adamantylalanine ont été obtenus par synthèse asymétrique modifiée et leur configuration absolue ainsi que leur pureté optique établies. Les énantiomères de l'adamantylalanine ont été incorporés par synthèse peptidique classique en solution en positions 4 et 5 de l'enképhaline dans le but d'étudier la relation structure-activité de cette hormone. Il en résulte une stabilisation de l'hormone envers l'hydrolyse enzymatique ainsi qu'une augmentation considérable de sa lipophilicité globale. Plusieurs agonistes beaucoup plus actifs que les enképhalines naturelles ont été ainsi obtenus, en particulier l'analogue [D-Ala², Ada⁵]-enképhaline dont la puissance est au moins cinq fois plus élevée que celle de la méthionine-enképhaline dans le test d'inhibition des contractions de l'iléum de cobaye. Nos résultats semblent permettre en plus de distinguer, dans l'organisation synchnologique de l'information, l'adresse, localisée probablement dans le résidu 5, du message, constitué par le tétrapeptide Tyr-Gly-Gly-Phe. Nos résultats suggèrent également l'existence d'au moins deux populations distinctes de récepteurs présentes dans des proportions inverses dans l'iléum de cobaye et dans le vaisseau déférent de souris. Notre approche a fourni enfin des points de repère pour le design d'antagonistes peptidiques des enképhalines.

II SUMMARY

In the course of investigation of the structure-activity relationship of the enkephalins, the two enantiomers of adamantylalanine were prepared by the modified Strecker synthesis of Patel & Worsley. This non-natural amino acid has the properties of a large-sized "super leucine" as well as of a non-aromatic "fat phenylalanine". It belongs to the family of the new, "fat" (lipophilic and space-filling) amino acids. The S- or natural L-configuration of the dextro enantiomer and its optical purity were established. Adamantylalanine was incorporated in positions 4 and 5 of the enkephalin, following the classical method of peptide synthesis in solution. This results in a stabilisation of the hormone against enzymatic degradation and a strong enhancement of its total lipophilicity. Some agonistes with strong enhanced activity were obtained. In particular, based on the inhibition of contractions induced in the guinea-pig ileum, the analogue [D-Ala², Ada⁵]-enkephalin is at least five times more potent than methionine-enkephalin. In connection with the sychnological organisation of the biological information, our studies indicated a difference between the address (Leu⁵ or Met⁵) and the message (Tyr-Gly-Gly-Phe). They also suggested the existence of multiple receptors and furnished information about the design of peptide antagonists of enkephalins.