



Doctoral Thesis

Herstellung und C-Alkylierung von Aminomalonsäure-haltigen Peptiden ein neues Konzept zur Rückgratmodifizierung von Peptiden

Author(s):

Matt, Thomas Josef

Publication Date:

1997

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-001891496> →

Rights / License:

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

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH Nr. 12307

Herstellung und C -Alkylierung von
Aminomalonsäure-haltigen Peptiden

-
Ein neues Konzept zur Rückgratmodifizierung
von Peptiden

ABHANDLUNG
zur Erlangung des Titels
Doktor der Naturwissenschaften
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

THOMAS JOSEF MATT

Dipl. Chem. ETH
geboren am 3. September 1969
von Ruggell (F. Liechtenstein)

Angenommen auf Antrag von :

Prof. Dr. Dieter Seebach, Referent
Prof. Dr. H.-J. Borschberg, Korreferent

Zürich 1997

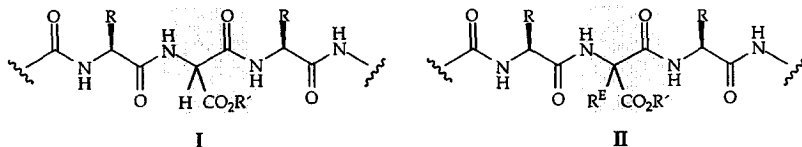
1. Zusammenfassung

In früheren Arbeiten der Gruppe *Seebach* konnte gezeigt werden, dass offenkettige und cyclische Oligopeptide über ihre polyolithierten Derivate an Sarkosin- und Glycin-Einheiten alkyliert werden können. Die Methode beruht auf dem Prinzip, dass zunächst alle relativ sauren HX-Protonen entfernt werden und schliesslich eine CH_2 -Gruppe unter Enolatbildung deprotoniert wird. Dazu ist der Einsatz starker Basen und das Arbeiten unter Wasserausschluss erforderlich. Die Voraussetzung, dass der Peptidenolatinheit in Richtung C-Ende eine *N*-alkylierte Aminosäure folgt, ist für den Erfolg dieses Verfahrens unerlässlich.

Bei der in der vorliegenden Arbeit entwickelten Modifizierungsmethode wurde die Acidität am α -Kohlenstoffatom eines Glycinderivates so stark erhöht, dass schwächere Basen zur Deprotonierung eingesetzt werden konnten. Dieses Ziel wurde durch den Einbau einer Aminomalonsäuremonoester-Einheit (Ama-Einheit) in eine Peptidkette erreicht. Damit war es auch möglich, nicht *N*-alkylierte Oligopeptide mit Elektrophilen umzusetzen.

Der erste Teil der vorliegenden Arbeit befasst sich mit der Herstellung von Tri-, Penta- und Heptapeptiden des Typs I mit eingebauter Ama-Einheit. Die Herstellung der Ama-Bausteine erfolgte durch Carboxylierung der entsprechenden Glycinderivate. Für den Einbau des Ama-Bausteines in die Peptidkette konnten Standard-Kupplungsverfahren angewendet werden.

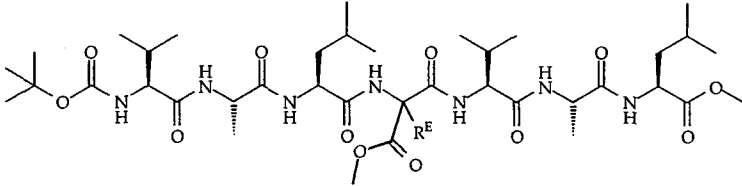
Im zweiten Teil konnte gezeigt werden, dass sich die Ama-haltigen Peptidderivate I unter milden Reaktionsbedingungen mit einem breiten Spektrum an Elektrophilen zu den Peptidderivaten des Typs II umsetzen lassen. Die neuartigen Enolatderivate reagierten auch mit Elektrophilen, bei denen in Umsetzungen mit den elektronenreichen polyolithierten Peptidderivaten keine guten Ausbeuten beobachtet wurden (z.B. Acrylsäurederivate oder α,β -ungesättigte Nitrile).



Die entsprechenden α,α -disubstituierten Peptidderivate vom Typ II bildeten sich unabhängig von der Grösse der Ausgangsverbindung in hervorragenden Ausbeuten. Die Selektivität bezüglich des neu gebildeten Stereozentrums konnte durch Variation der Reaktionsbedingungen gesteuert werden. Die Umsetzung der Pentapeptidderivate und des Heptapeptids mit Acrylsäure*tert*.butylester verliefen

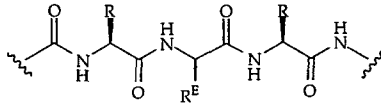
diastereoselektiv. Durch Wahl der Reaktionsbedingungen gelang es, bevorzugt das eine (6:1) oder das andere Diastereoisomere (1:9) zu bilden.

Die Konformationsanalyse mittels CD-Spektroskopie zeigte, dass Heptapeptide vom Typ III eine helikale Sekundärstruktur in Lösung (TFE) ausbilden.



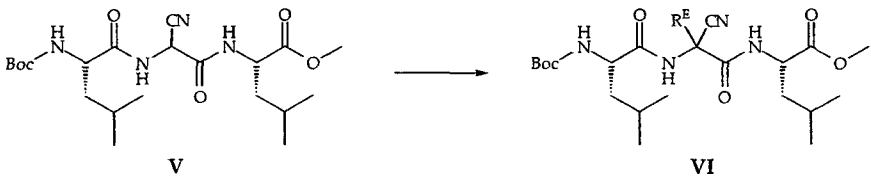
III

Die Peptidderivate II konnten nach erfolgter Esterspaltung an der Ama-Einheit in sehr guten Ausbeuten decarboxyliert werden. Unter den verwendeten Reaktionsbedingungen (2 eq. LiBr, kat. Pyridin, Δ) wurden die Peptidderivate IV als meist trennbare 1:1 Diastereoisomerengemische gebildet.



IV

Im letzten Teil der Arbeit wurde das Tripeptid V mit einer Malonitrileinheit in der Mitte aufgebaut. Durch die Cyanid-Gruppe wurde ebenfalls eine Erhöhung der Acidität der Protonen am α -Kohlenstoffatom dieses Glycinderivates erreicht. Die Verbindung V konnte in guten Ausbeuten in die entsprechenden α, α -disubstituierten Derivate VI überführt werden. Die Abspaltung der Cyanid-Gruppe, die einen Zugang zu den modifizierten Peptiden ermöglicht, gelang reduktiv, mit Natrium in flüssigem Ammoniak. Das erhaltene modifizierte Peptid wurde wiederum als 1:1 Gemisch isoliert.



V

VI

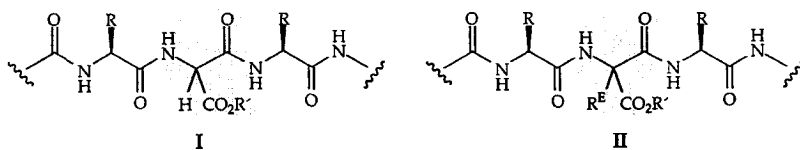
2 Summary

As has been shown in previous work of the Seebach group, linear and cyclic oligopeptides can be alkylated at sarcosine or glycine residues via polyolithiated derivatives. This method is based upon the following principle: first, all acidic HX protons are removed and then the CH₂ group is deprotonated to form the enolate. Strong bases are therefore needed and special precautions are necessary to ensure anhydrous conditions. This procedure is only successful if an *N*-methylated amino acid is incorporated next to the peptide enolate unit in the direction of the C terminus.

In order to alkylate oligopeptides that are not *N*-alkylated, a new method for backbone modification of peptides has been developed. The acidity of the α -carbon of a glycine derivative was increased by introduction of a carboxyalkyl group. Hence, the position to be substituted is now the most acidic one in the molecule and weaker bases can be used for the deprotonation.

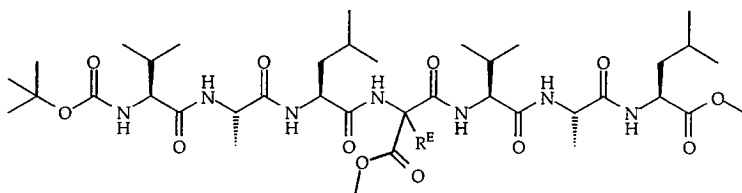
The first part of this thesis consists of the synthesis of tri-, penta- and heptapeptides of type I containing an Ama-residue in the central position. The Ama half-esters were prepared by carboxylation of fully protected glycine derivatives. These building blocks can be activated and incorporated into peptides by conventional methods.

The peptide derivatives I can be readily alkylated or added in a *Michael* fashion to α,β -unsaturated ketons, -esters and -nitriles leading to the peptide derivatives II. The new enolate derivatives react well with electrophiles (such as enones, α,β -unsaturated nitriles) which would not be the case with the electron-rich polyolithiated species involved in the earlier reactions.

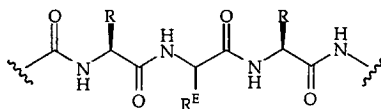


The peptide derivatives II were isolated in high yields. The diastereoselectivities were in the range of 1:1 to >95:5. Under optimized conditions, it was possible to preferentially form one diastereoisomer (6:1) or the other (1:9). The addition of the pentapeptides and the heptapeptide to *tert*-butyl acrylate in a *Michael* fashion gave the desired, diastereoisomerically pure (>95:5) product.

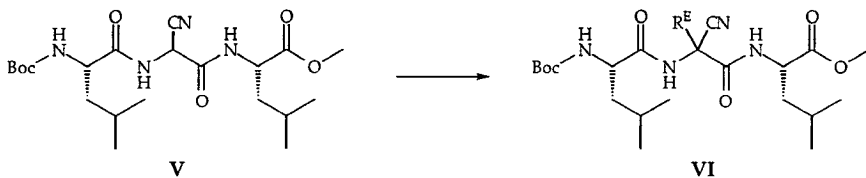
The conformation of the heptapeptide derivatives of type **III** was analyzed by CD-measurements and there are indications of a defined secondary structure in TFE solution.

**III**

After cleavage of the ester on the Ama-side chain these peptide derivatives were successfully decarboxylated. The modified peptide derivatives **IV** were obtained with no diastereoselectivity; but most of them could be readily separated.

**IV**

The last part of this thesis consists of the synthesis of the tripeptide **V**. The incorporation of a 2-cyanoglycine residue into the peptide yields a backbone CH group which is the most acidic in the whole molecule. The tripeptide **V** was then alkylated in the same fashion as the Ama-containing peptides. The products **VI** were obtained in good yields but with no diastereoselectivity. The removal of the cyano group to give the modified peptide was achieved by reaction with sodium in liquid ammonia, but the modified peptide was obtained with no diastereoselectivity.

**V****VI**