

Diss. ETH Nr. 15299

**Herstellung enantiomerenreiner
geminal disubstituierter und hydroxylierter β -Aminosäuren und
Synthese zugehöriger β -Peptide**

ABHANDLUNG

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

vorgelegt von

ANDREAS MARKUS HÄNE

Dipl. Chem. ETH
geboren am 9. Juni 1974
von Zürich/Kirchberg (SG)

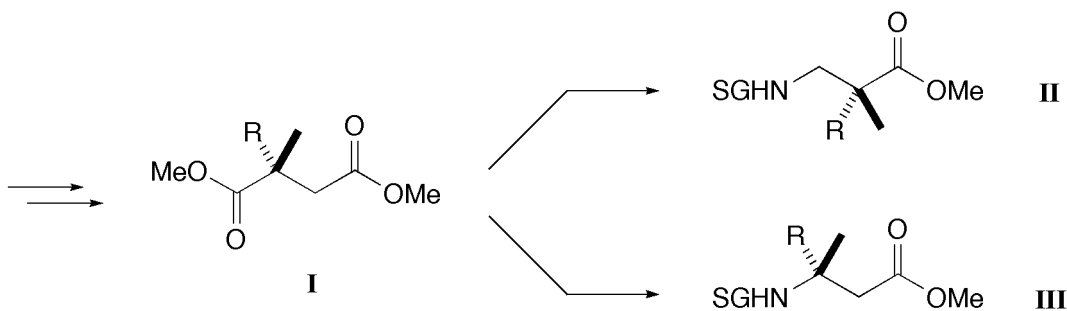
Angenommen auf Antrag von:
Prof. Dr. Dieter Seebach, Referent
Prof. Dr. Andrea Vasella, Korreferent

Zürich, 2003

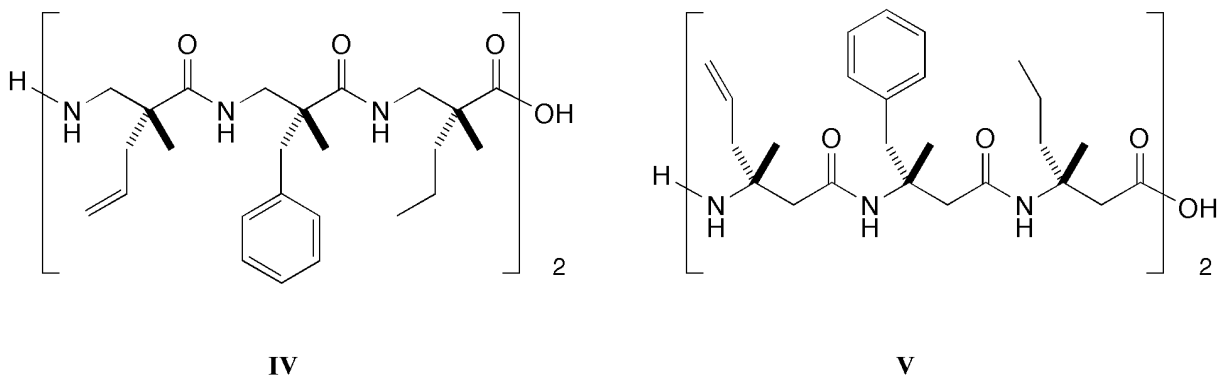
1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Herstellung von β -Aminosäuren mit verschiedenen Substitutionsmustern sowie deren Verwendung für die Synthese von β -Peptiden mit dem Ziel, neuartige Sekundärstrukturelemente zu finden.

Im ersten Teil liegt das Schwergewicht auf chiralen, geminal disubstituierten β -Aminosäuren und daraus aufgebauten β -Peptiden. Ausgehend von (*S*)-(-)-Äpfelsäure wurde eine EPC-Synthese realisiert, die je nach Wahl der Reaktionsbedingungen selektiv $\beta^{2,2}$ - oder $\beta^{3,3}$ -Aminosäuren zu liefern vermag. Die Syntheserouten für die $\beta^{2,2}$ - wie auch für die $\beta^{3,3}$ -Aminosäurederivate verlaufen über die zweimalige Alkylierung von (*S*)-(-)-Äpfelsäuredimethylester gefolgt von der Reduktion zum geminal disubstituierten Bernsteinsäurediester **I**. Die selektive Herstellung der beiden möglichen Bernsteinsäuremonoester und vor allem die nachfolgende Curtius-Reaktion zu den *N*-geschützten $\beta^{2,2}$ - resp. $\beta^{3,3}$ -Aminosäureestern (**II** resp. **III**) sind Schlüsselschritte der Synthese.



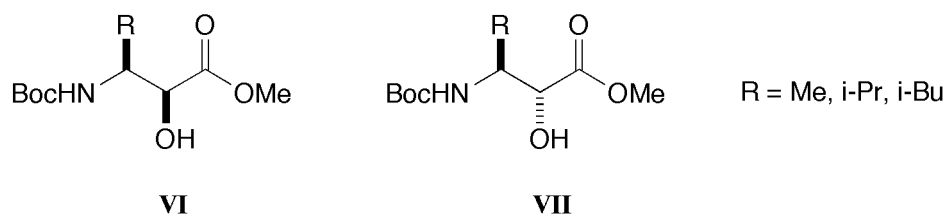
Die erhaltenen β -Aminosäureester wurden für den Aufbau zweier β -Peptide mit geminaler Disubstitution eingesetzt. Klassische Peptidsynthese in Lösung lieferte das $\beta^{2,2}$ -Hexapeptid **IV** und das $\beta^{3,3}$ -Hexapeptid **V**, die beide CD- und NMR-spektroskopisch untersucht wurden.



Im Zentrum des zweiten Teils dieser Arbeit stehen α -Hydroxy- β -aminosäuren und β -Peptide, die ganz oder teilweise daraus aufgebaut sind.

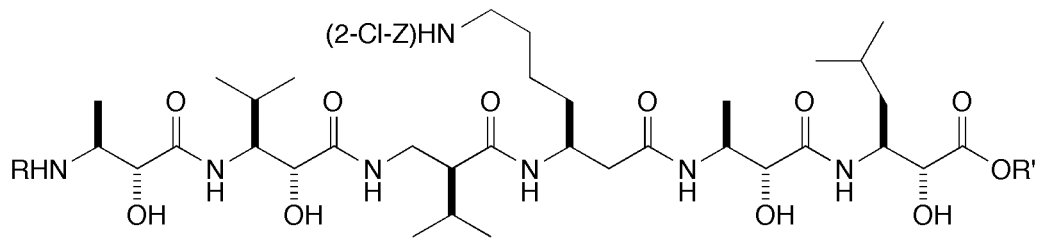
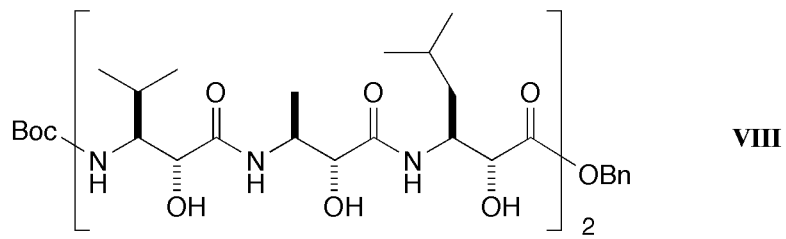
Für die Synthese der α -Hydroxy- β -aminosäuren wurden zwei unterschiedliche Strategien verfolgt:

- Die erste Strategie umfasst als Schlüsselreaktion die diastereoselektive Hydroxylierung von β^3 -Aminosäuren in α -Position. Als elektrophile Hydroxylierungsmittel wurden das *Davis*-Reagens und (Camphorylsulfonyl)oxaziridin eingesetzt. Die *like*-konfigurierten α -Hydroxy- β -aminosäureester **VI** konnten diastereoisomerenrein isoliert werden – nachfolgende *Mitsunobu*-Reaktion führte unter Inversion der Konfiguration am C(2)-Kohlenstoffatom zu den entsprechenden *unlike*-Derivaten **VII**.
- Die zweite Strategie beruht auf einer von *Reetz* entwickelten Methode, die von *N,N*-dibenzylgeschützten L-Aminosäuren ausgeht und über die entsprechenden α -Aminoaldehyde und eine Ti-vermittelte diastereoselektive Cyanhydrinreaktion zu den gewünschten *unlike*-konfigurierten α -Hydroxy- β -aminosäureestern **VII** führt.



Um den Einfluss von direkt an das Peptidrückgrat gebundenen Hydroxygruppen auf die Peptideigenschaften und -struktur zu untersuchen, wurde das β -Hexapeptid **VIII** aus *unlike*-3-Amino-2-hydroxycarbonsäuren hergestellt. Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen des Hydroxypeptids **VIII** ergaben das Vorliegen einer neuartigen (*P*)- 2_8 -Helix! Anders als sein all-*like*-konfiguriertes Epimeres ist das Peptid **VIII** in verschiedenen polaren oder protischen Lösungsmitteln löslich.

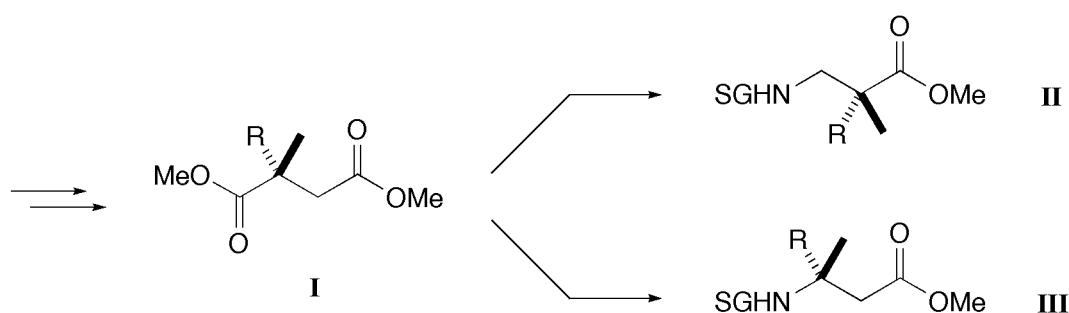
Das zum Hexapeptid **IX** analoge Peptid mit Methyl- statt Hydroxysubstituenten war in der Gruppe *Seebach* synthetisiert worden und bildet in Lösung eine Haarnadelschleife aus. Um zu testen, wie sich der Ersatz von Methyl- durch Hydroxygruppen auf die Peptidstruktur auswirkt, wurde das Peptid **IX** hergestellt. Die CD-Spektren stimmen in weiten Teilen mit denen der methylanalogen Verbindung überein. NMR-spektroskopische Untersuchungen, die Aufschlüsse über die Struktur ergeben könnten, werden zur Zeit durchgeführt.



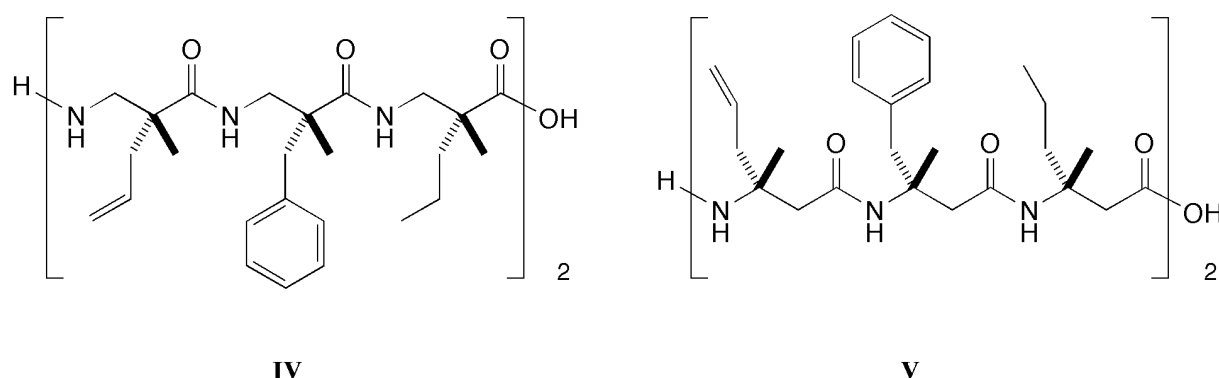
Summary

This thesis deals with the preparation of β -amino acids of various substitution pattern and their use for the synthesis of β -peptides, with the goal of finding new secondary structures.

In the first part of the thesis work, chiral, geminally disubstituted β -amino acids and β -peptides were prepared stereoselectively. Starting with (*S*)-(-)-malic acid, an EPC synthesis is realized which provides both $\beta^{2,2}$ - or $\beta^{3,3}$ -amino acids depending on choice of reaction conditions. Key step in the synthesis of the $\beta^{2,2}$ - and $\beta^{3,3}$ -amino acid derivatives is a double diastereoselective alkylation of (*S*)-(-)-malic acid dimethylester followed by reduction to yield the geminally disubstituted succinic acid diester **I**. The selective synthesis of the two possible succinic acid monoesters and the following *Curtius* rearrangement afford the *N*-protected $\beta^{2,2}$ - (**II**) and $\beta^{3,3}$ -amino acid ester (**III**) respectively.

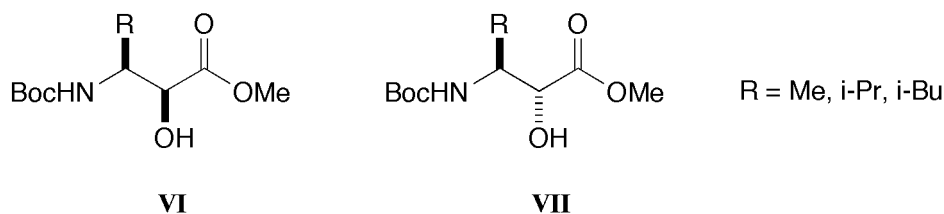


The amino acid esters **II** and **III** were used to build up two β -peptides with geminal disubstitution: Classical peptide synthesis in solution yielded the $\beta^{2,2}$ -hexapeptide **IV** and the $\beta^{3,3}$ -hexapeptide **V** that were both analyzed by CD- and NMR-spectroscopy.



The second part of this thesis deals with the preparation of α -hydroxylated β -amino acids and assembly to β -peptides that are completely or partially built up of them. For the synthesis of the α -hydroxy β -amino acids two different strategies were pursued:

- In the first strategy, hydroxylated amino acids were prepared by diastereoselective α -hydroxylation of β^3 -amino acids. *Davis'* reagent and (Camphorylsulfonyl)oxaziridine were used as electrophiles in the hydroxylation step. The α -hydroxylated β -amino acid ester **VI** of *like*-configuration were isolated in diastereoisomerically pure form; *Mitsunobu's* reaction afforded the diastereoisomeric *unlike*-derivatives **VII** with inversion of configuration at the C(2)-carbon atom.
- The second strategy is based on a method developed by *Reetz et. al.* starting with *N,N*-dibenzyl protected L-amino acids. Ti-Mediated diastereoselective cyanohydrine reaction of α -amino aldehydes resulted in the formation of α -hydroxy β -amino acid esters **VII** of *unlike*-configuration.



In order to examine the influence of hydroxy groups directly bound to the peptide backbone on peptide structure and properties, the β -hexapeptide **VIII** consisting of *unlike*-3-amino-2-hydroxy carboxylic acids was synthesized. NMR-Spectroscopic investigations revealed a (*P*)- 2_8 -helical structure for the peptide **VIII** with hydroxy groups on each amino acid! In contrast to the stereoisomer consisting of *like*-amino acid residues the peptide **VIII** is well soluble in polar or protic solvents.

In the *Seebach* group, the peptide analogue of peptide **IX** bearing methyl substituents in place of hydroxy groups has been shown to form a hairpin motif in solution. Peptide **IX** was synthesized to examine the influence of replacement of the methyl groups by hydroxy groups on the secondary structure of the peptide. The data obtained by CD spectroscopy showed rather good agreement with data of the methyl derivative. The determination of the solution structure of peptide **IX** by NMR spectroscopy is under investigation at present.

