

Dirk Röseling: Synthese von Neo-Glycosylaminosäurebausteinen zum kombinatorischen Aufbau einer heteromorphen Glycopeptidbibliothek selected transition metal pi-complex using density functional theory. 2001

Durch die Anwendung eines am Beispiel der Glucose entwickelten Synthesekonzeptes zur Darstellung von neo-Glycopyranosylaminosäurebausteinen, wurde eine neue, flexible Klasse von neo-Glycopeptiden zugänglich. Der allgemeine Aufbau der neo-Glycopyranosylaminosäurebausteine setzt sich aus einer trifunktionellen Aminosäure (Asparaginsäure oder Lysin), einem Aminopentylspacer und einem Zuckerrest (Glucose, Galactose, Mannose, N-Acetyl-Glucosamin, 2-(b-D-Glucopyranosyl)-essigsäure, 1-Amino-1-Desoxy-b-Cellobiose) zusammen. Die synthetisierten Bausteine ließen sich unter Verwendung der Pentafluorphenol-Peptidkuppelungsmethode mit Ausbeuten zwischen 85-93 % zu oligomeren neo-Glycopeptiden umsetzen. Die NMR-spektroskopische Konformationsanalyse (ROESY/NOESY) eines entschützten neo-Diglycopeptides in Lösung ergab eine räumliche Nähe zwischen den Zuckerresten innerhalb des Moleküls und konnte durch computergestützte Näherungsrechnungen (MacroModel 6.5) verifiziert werden. Das Ergebnis eröffnet die Möglichkeit die Klasse der neo-Glycopeptide als Kohlenhydratmimetika einzusetzen. Zur Steigerung der Flexibilität und Diversität wurde das Synthesekonzept auf die Festphase (Wang- bzw. Rink-Amid-AM-Harz) transferiert. Die Gesamtausbeuten der Synthesen von neo-Di- bzw. neo-Triglycopeptiden lagen über 90 %. Die Praxistauglichkeit des Synthesekonzeptes auf der Festphase konnte durch die Darstellung einer Glycopeptidbibliothek aus 256 Komponenten bestätigt werden. Dazu wurden vier Glycopeptidbausteinen nach der kombinatorischen Split/Mixed-Methode am Wang-Ala-Fmoc-Harz, mit einer Gesamtausbeute von 54 % aller 256 Komponenten, umgesetzt.

Through the use of a new synthesis concept, that was developed for instance with D-glucose, we were able to prepare neo-glycopyranosylaminoacid-building blocks, a new flexible class of neo-glycopeptides. The general structure for a neo-glycopyranosylaminoacid-building block consists of a trifunctional amino acid (aspartic acid, lysin), an aminopentylspacer and a sugar unit (D-glucose, D-galactose, D-mannose, N-acetyl-D-glucosamine, 2-(b-D-glucopyranosyl)-acetic acid, 1-amino-1-desoxy-b-D-cellobiose). The synthesized building blocks allowed to transfer them into oligo-neo-glycopeptides by using the pentafluorphenolester-peptide coupling method with a yield of 85-93 %. The conformational analysis of the NMR-spectroscopic data (ROESY/NOESY) of a deprotected neo-diglycopeptide in solution resulted in the neighbourhood of the two sugar units through space; further more computational based calculation (macromodel 6.5) verify the three-dimensional structure. The results open up the possibility to use this class of neo-glycopeptides as carbohydrate mimetics. The synthesis concept was transferred on solid phase (Wang-resin, Rinkamid-AM-resin) to gain more flexibility and higher diversity. The overall yield was above 90 % for the synthesis of neo-di- or neo-triglycopeptides. To proof the use of the synthesis concept on solid phase we decided to generate a glycopeptide library with 256 components. For that purpose four building blocks was combined in order to the combinatorial split and combine method on Wang-Ala-Fmoc-resin, which lead to an overall yield of 54 % for all 256 components.