

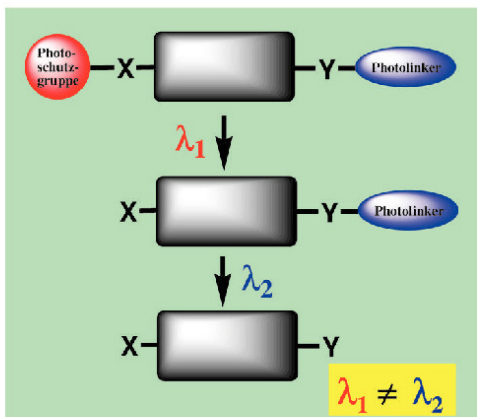


Martin Kessler (Autor)

Photochemisch orthogonale Festphasensynthesen

Martin Keßler

Photochemisch orthogonale Festphasensynthesen



 Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1414>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

Inhaltsverzeichnis

1	KOMBINATORIK UND FESTPHASENSYNTHESE	1
1.1	EINLEITUNG	1
1.1.1	<i>Kombinatorische Festphasensynthese</i>	2
1.1.2	<i>Trägermaterialien</i>	4
1.2	ANALYTISCHE METHODEN AN DER FESTPHASE	6
1.2.1	<i>Der Linker</i>	6
1.2.2	<i>Orthogonalität der Linker und Schutzgruppen</i>	7
1.2.3	<i>Anwendungen photolabiler Linker und Schutzgruppen</i>	8
2	PHOTOLABILE SCHUTZGRUPPEN UND LINKER	10
2.1	<i>O-NITROBENZYLGRUPPEN</i>	10
2.2	<i>BENZOIN-GRUPPEN</i>	11
2.3	<i>2-PIVALOYLGLYCERIN-GRUPPEN</i>	12
3	AUFGABENSTELLUNGEN	14
4	SYNTHESE DER FUNKTIONALISIERTEN PHOTOLINKER	16
4.1	<i>DIOLLINKER 19</i>	16
4.2	<i>EPOXIDLINKER 22</i>	18
4.3	<i>AMINLINKER 24</i>	18
4.4	<i>BELADUNG VON TENTA GEL-S-NH₂ UND NOVABIOCHEM-POLYSTYROL-NH₂ MIT DEN PHOTOLABILEN LINKERN</i>	18
5	PHOTOCHEMISCH ORTHOGONALE FESTPHASENSYNTHESEN	20
5.1	<i>VORAUSGEHENDE EXPERIMENTE</i>	21
6	SYNTHESEPROJEKT DES NEUROPEPTIDS LEU-ENKEPHALIN	26
6.1	EINLEITUNG	26
6.1.1	<i>Endorphine und Enkephaline</i>	26
6.2	SYNTHESEKONZEPT	27
6.2.1	<i>Vorbereitungen zur orthogonalen photochemischen Peptidsynthese</i>	28
6.2.1.1	<i>Synthese der NVOC-geschützten α-Aminosäuren</i>	28
6.2.1.2	<i>Unabhängige Synthese der Referenzen für die homogene Phase und die Festphase</i>	29
6.3	<i>ABFANGREAGENZIE – SCAVENGER</i>	32
6.3.1	<i>Aldehydscavenger</i>	32
6.3.2	<i>Effizienz der Abfangreagenzien und Nachweis der vollständigen NVOC-Entschützung</i>	35
6.3.2.1	<i>Wirksamkeit der Abfangreagenzien</i>	35
6.3.2.2	<i>Polymer gebundene Scavenger</i>	37
6.3.3	<i>Ergebnisse</i>	38
6.4	<i>PHOTOCHEMISCH ORTHOGONALE LEU-ENKEPHALINSYNTHESE</i>	39
6.4.1	<i>Abspaltung der Peptide Leu-Enkephalin (50) und H-Gly-Phe-Leu-OH (60) von den photolabilen Harzen</i>	42
6.4.2	<i>Photolytische Freisetzung der nach konventionellen Protokollen hergestellten Peptide</i>	45
6.4.3	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	48
6.5	<i>AKTUELLE ENTWICKLUNGEN UND AUSBLICK</i>	50
7	WEITERE ANWENDUNGEN DES PIVALOYLLINKERS IN PEPTIDSYNTHESEN	53
7.1	<i>PHOTOLYSE AN SYNPHASE[®]-LATERNEN</i>	53
7.1.1	<i>Einleitung</i>	53
7.1.2	<i>Synthese des Dipeptids H-Phe-Gly-OH (85) an PS- und PA-Laternen</i>	54
7.1.3	<i>Zusammenfassung und Deutung der Ergebnisse</i>	55

8	SYNTHESE GRÖßERER PEPTIDSEQUENZEN AM PHOTOLINKER.....	57
8.1	HINTERGRUND.....	57
8.1.1	<i>T-Zellen und Major Histocompatibility Complexes (MHC).....</i>	57
8.1.2	<i>MBP-Peptide NIVTPRR und ENPVVHFFKNIVTPR.....</i>	58
8.1.2.1	Syntheseprotokoll für NIVTPRR.....	58
8.1.2.2	Syntheseprotokoll für ENPVVHFFKNIVTPR.....	59
8.2	QUALITATIVE UNTERSUCHUNGEN ZUR EINSETZBARKEIT.....	59
8.3	PHOTOLYSEN DER MBP-PEPTIDE.....	60
8.3.1	<i>Perspektive.....</i>	64
8.4	WEITERE MHC CLASS I UND MHC CLASS II PEPTIDE.....	64
8.4.1	<i>Einleitung.....</i>	64
8.4.2	<i>Ausgewählte MHC class I Peptide.....</i>	64
8.4.3	<i>Ausgewählte MHC class II Peptide.....</i>	65
8.4.4	<i>Photolytische Abspaltung der Peptide.....</i>	67
8.4.5	<i>Belichtungen in der Tüpfelplatte.....</i>	70
8.4.6	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick.....</i>	71
9	DER PIVALOYLLINKER – WEITERE ANWENDUNGEN.....	73
9.1	AMINE.....	73
9.1.1	<i>Herstellung der Festphasen-Aminmodelle.....</i>	74
9.1.2	<i>Photolyse der Festphasen-Amine 98 und 99.....</i>	75
9.2	AMIDE.....	76
9.2.1	<i>Herstellung der Amidsubstrate.....</i>	77
9.2.1.1	Für Photolysen in Lösungen.....	77
9.2.1.2	Für Photolysen an Festphasen.....	78
9.2.2	<i>Synthesen der Referenzverbindungen.....</i>	78
9.2.3	<i>Photolysen.....</i>	79
9.2.3.1	Lösliche Amidsubstrate 104, 105 und 106.....	79
9.2.3.2	Festphasengebundene Amidsubstrate 107 und 108.....	82
9.2.4	<i>Zusammenfassung.....</i>	83
9.2.5	<i>Diskussion.....</i>	84
10	EIN MODIFIZIERTER PIVALOYLLINKER.....	87
10.1	EINLEITUNG.....	87
10.2	SYNTHESE DES LINKERGERÜSTES.....	88
10.2.1	<i>Funktionalisierung des Linkers.....</i>	88
10.2.2	<i>Synthese der Photolysesubstrate (Schema 42).....</i>	90
10.2.3	<i>Bestimmung der relativen Stereochemie am Diol 131.....</i>	90
10.3	PHOTOLYSEN.....	91
10.3.1	<i>Photolyse des Benzylethers 133 unter verschiedenen Bedingungen.....</i>	91
10.3.2	<i>Photolyse des Benzylethers 133 in verschiedenen Lösungsmitteln ohne Säurezusatz.....</i>	91
10.3.3	<i>Photolyse des Benzylethers 133 in verschiedenen Lösungsmitteln mit Säurezusatz.....</i>	92
10.3.4	<i>Photolyse des Z-Phenylalaninesters 135.....</i>	94
10.3.5	<i>Vergleichende Photolysen der Linker-Benzylether 133 und 136.....</i>	96
10.4	ZUSAMMENFASSUNG.....	99
10.5	DISKUSSION.....	99
11	PHOTOLABIL GESCHÜTZTE KOHLENHYDRATE.....	101
11.1	HINTERGRUND.....	101
11.2	SYNTHESEWEGE.....	102
11.2.1	<i>Mannopyranoside mit nucleofugen Gruppen an C-6.....</i>	102
11.2.2	<i>Pivaloyllinker mit β-ständigen nucleofugen Gruppen.....</i>	103
11.2.3	<i>Talopyranosid 153 mit nucleofuger Gruppe an C-4.....</i>	104
11.3	KUPPLUNGSVERSUCHE DER PYRANOSIDE MIT DEM PIVALOYLLINKER.....	105
11.4	EPOXIDÖFFNUNGEN AN METHYL-2,3-ANHYDRO-4,6-BENZYLIDEN-A-D-ALLOPYRANOSID (162).....	107
11.5	ZUSAMMENFASSUNG.....	109
12	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	110

Experimenteller Teil

13	VORBEMERKUNGEN	115
13.1	PHYSIKALISCHE DATEN.....	115
13.2	CHROMATOGRAPHISCHE METHODEN.....	117
13.3	BELICHTUNGSAPPARATUREN.....	119
13.4	PEPTIDSYNTHESEIZER/SOFTWARE.....	120
13.5	MATERIALIEN FÜR EXPERIMENTE AN DER FESTPHASE.....	120
13.6	VERWENDETE REAGENZIEN UND LÖSEMittel.....	121
13.7	CHARAKTERISIERUNG VON VERBINDUNGEN.....	121
14	SYNTHESE DER FUNKTIONALISIERTEN PHOTOLINKER	122
14.1.1	8,8-Dimethyl-6-methylen-7-oxo-nonansäuremethylester (18).....	123
14.2	DIOLLINKER.....	124
14.2.1	8,8-Dimethyl-6-hydroxy-6-hydroxymethyl-7-oxo-nonansäuremethylester (20).....	124
14.2.2	8,8-Dimethyl-6-hydroxy-6-t-butyl-dimethylsilyloxymethyl-7-oxo-nonansäuremethylester (21).....	126
14.2.3	8,8-Dimethyl-6-hydroxy-6-t-butyl-dimethylsilyloxymethyl-7-oxo-nonansäure (19).....	127
14.3	EPOXIDLINKER.....	128
14.3.1	8,8-Dimethyl-6-methylen-7-oxo-nonansäure (23).....	128
14.3.2	8,8-Dimethyl-6-methylenoxid-7-oxo-nonansäure (22).....	130
14.4	AMINLINKER.....	131
14.4.1	8,8-Dimethyl-7-oxo-6-hydroxy-6-[N-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl]-nonansäuremethylester (25).....	131
14.4.2	8,8-Dimethyl-7-oxo-6-hydroxy-6-[N-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl]-nonansäure (24).....	133
15	BELADUNG VON TENTAGEL S-NH₂ UND NOVABIOCHEM-POLYSTYROL-NH₂ MIT DEN PHOTOLABILEN LINKERN	135
15.1	TENTAGEL-DIOLLINKER (TG-27) UND POLYSTYROL-DIOLLINKER (PS-27).....	136
15.2	TENTAGEL-EPOXIDLINKER (28).....	138
15.3	TENTAGEL-AMINOALKOHOLLINKER.....	139
16	SYNTHESE DES PENTAPEPTIDS LEU-ENKEPHALIN AN DER FESTPHASE	141
16.1	SYNTHESE DER NVOC-GESCHÜTZTEN α -AMINOSÄUREN 49, 51, 52, 53.....	141
16.1.1	AAV1: Synthese der NVOC-geschützten α -Aminosäureallylester 55a-d.....	141
16.1.2	AAV2: Spaltung der NVOC-geschützten α -Aminosäureallylester 55a-d zu den NVOC-geschützten α -Aminosäuren 49, 51, 52, 53.....	145
16.1.3	Synthese der Referenzpeptide.....	149
16.1.3.1	Synthese des Referenzpeptids Boc-Gly-Gly-Phe-Leu-OH (56) in homogener Phase.....	149
16.1.3.2	Synthese Referenzpeptid H-Gly-Phe-Leu-OH (60) in homogener Phase.....	152
16.1.3.3	Synthese von Boc-Gly-Gly-Phe-Leu-O-Photolinker-TentaGel (63).....	153
16.1.4	Syntheseprotokoll für Boc-Gly-Gly-Phe-Leu-O-Photolinker-TentaGel (63).....	154
16.1.5	Syntheseprotokoll für H-Tyr(OtBu)-Gly-Gly-Phe-Leu-O-Photolinker-TentaGel (64).....	155
16.2	SCAVENGER-HARZE FÜR ALDEHYDE.....	156
16.2.1	Herstellung der Scavenger-Laternen 76.....	156
16.2.1.1	Anbindung des Scavengers (4-Hydrazinylsulfonylphenyl)-3-propansäure (74) an aminofunktionalisierte PS-Synphase [®] -Laternen als Amid.....	156
16.2.2	Anbindung des Scavengers (4-Hydrazinylsulfonylphenyl)-3-propansäure (74) an aminofunktionalisierte Festphasenharze als Amid.....	157
16.2.3	Effizienz der Aldehydabfangreagenzien bei der NVOC-Entschützung an der Festphase.....	158
16.2.3.1	Lösliche Scavenger.....	158
16.2.3.2	Polymer gebundene Scavenger.....	159
16.3	PEPTIDSYNTHESEN AN DER FESTPHASE MIT PHOTOCHEMISCH ORTHOGONALEN SCHUTZGRUPPEN.....	161
16.4	SYNTHESEPROTOKOLL FÜR LEU-ENKEPHALIN (50).....	162
16.5	FREISETZUNG DER IMMOBILISIERTEN PEPTIDE MIT DER PHOTOCHEMISCH ORTHOGONALEN SCHUTZGRUPPENMETHODE.....	165
16.5.1	Leu-Enkephalin (50).....	165
16.5.2	H-Gly-Phe-Leu-OH (60).....	167
16.6	PHOTOLYTISCHE FREISETZUNG DER NACH KONVENTIONELLEM PROTOKOLL SYNTHETISIERTEN REFERENZPEPTIDE.....	168

16.6.1	<i>Boc-Gly-Gly-Phe-Leu-OH</i> (56).....	168
16.6.2	<i>H-Tyr(OtBu)-Gly-Gly-Phe-Leu-OH</i> (81).....	168
17	SYNTHESE VON H-PHE-GLY-OH (85) AN PHOTOLINKER-PS UND -PA „SYNPHASE LANTERNS“	170
17.1	BELADUNG DER PS- UND PA-LATERNEN MIT PHOTOLINKER 19.....	170
a)	<i>Kupplung des Linkers 19 an die aminofunktionalisierten PS- und PA-Laternen</i>	170
b)	<i>Abspaltung der TBDMS-Gruppe</i>	170
17.2	SYNTHESE VON H-PHE-GLY-OH (85) AN DEN PHOTOLINKER-LATERNEN.....	171
17.3	VERWENDETE APPARATUREN.....	172
17.4	PHOTOLYSEN.....	173
18	SYNTHESE GRÖßERER PEPTIDSEQUENZEN AM LINKERHARZ PS-15. QUALITATIVE UNTERSUCHUNGEN ZUR EINSETZBARKEIT.....	174
18.1	MBP-PEPTIDE	174
18.1.1	<i>MBP-Peptid H-Asn-Ile-Val-Thr-Pro-Arg-Arg-OH (NIVTPRR)</i>	174
18.1.1.1	<i>Syntheseprotokoll für NIVTPRR</i>	174
18.1.2	<i>MBP-Peptid H-Glu-Asn-Pro-Val-Val-His-Phe-Phe-Lys-Asn-Ile-Val-Thr-Pro-Arg-OH (ENPVVHFFKNIVTPR)</i>	176
18.1.2.1	<i>Syntheseprotokoll für ENPVVHFFKNIVTPR</i>	176
18.1.3	<i>Photolyse von N(Trt)IVT(OBu^t)R(Pbf)R(Pbf)-O-Photolinker-Polystyrol (90)</i>	176
18.1.4	<i>Photolyse von H-Glu-Asn-Pro-Val-Val-His-Phe-Phe-Lys-Asn-Ile-Val-Thr-Pro-Arg-O-Photolinker-Polystyrol (91)</i>	181
18.2	WEITERE MHC CLASS I UND II PEPTIDE.....	183
18.2.1	<i>Beladung von Wang-Harz und Photolinkerharz TG-15</i>	183
18.2.2	<i>Synthese der Peptide KSYVLEGLTAE, KTG GPIYKR, SLYNTVATL und PKYVKQNTLKLAT</i>	184
18.2.3	<i>Photolytische Abspaltung der Peptide</i>	185
18.2.4	<i>Photolysen auf der Tüpfelplatte</i>	190
19	AMINE.....	191
19.1	SYNTHESE DER AMINSUBSTRATE AN DER FESTPHASE.....	191
19.1.1	<i>Tentagel-Photolinker-Phenylpropylamin 98</i>	191
19.1.2	<i>Tentagel-Photolinker-Piperidin 99</i>	192
19.2	PHOTOLYSEN DER AMINVORLÄUFER.....	193
19.2.1	<i>Photolyse von 98-Trifluoracetat</i>	193
20	AMIDE.....	194
20.1	SYNTHESE DER AMIDVORLÄUFER.....	195
20.1.1	<i>Synthese des Aminlinker-Benzylamidmodells (103)</i>	195
20.2	SYNTHESE DER AMID-PHOTOLYSEVORLÄUFER.....	198
20.2.1	<i>Vorläufer für Photospaltungen in homogener Phase</i>	198
20.2.2	<i>Vorläufer für Photospaltungen an der Festphase</i>	202
20.3	SYNTHESE DER AMIDREFERENZEN.....	204
20.4	PHOTOLYSEN DER AMIDSUBSTRATE.....	208
20.4.1	<i>Allgemeine Photolysenbedingungen</i>	208
20.4.2	<i>Photolysen in homogener Phase</i>	208
20.4.3	<i>Photolysen an der Festphase</i>	214
21	PHOTOLINKERDERIVAT.....	216
21.1	SYNTHESE DES DERIVATISIERTEN FESTPHASENPHOTOLINKERS.....	217
21.1.1	<i>Aufbau des modifizierten Linkergerüsts</i>	217
21.1.2	<i>Funktionalisierung des modifizierten Photolinkers</i>	226
21.1.3	<i>Benzylamidmodell des modifizierten Diollinkers (131)</i>	229
21.1.4	<i>Synthese der Photolysesubstrate</i>	235
21.1.5	<i>Synthese des Acetonids 136 zur Bestimmung der relativen Stereochemie</i>	239
21.2	PHOTOLYSEN.....	241
21.2.1	<i>Allgemeine Photolysevorschrift (APV)</i>	241
21.2.2	<i>Photolyse des Benzylethers 133 unter verschiedenen Bedingungen</i>	241
21.2.3	<i>Photolyse des Z-Phenylalaninesters 135</i>	243
21.2.4	<i>Vergleichende Photolyse der Linker-Benzylether 133 und 136</i>	243

22	PIVALOYLLINKER-GESCHÜTZTE GLYCOSIDE	245
22.1	MANNOPYRANOSID 142 - SYNTHES DER VORLÄUFER.....	245
22.1.1	<i>Pivaloyllinker-Derivate 151 und 152 mit β-ständigen Nucleofugen.</i>	251
22.2	MANNOPYRANOSID 143 - SYNTHES DER VORLÄUFER.....	254
22.3	KUPPLUNGSVERSUCHE DER PYRANOSIDE MIT DEM PIVALOYLLINKER.....	263
22.3.1	<i>Linkerankupplung durch nucleophile Substitution</i>	263
22.3.2	<i>Linkerankupplung durch Epoxidöffnung</i>	265
23	ANHANG	268
23.1	SYNTHES DES PIVALOYLLINKER-AMMONIUMIODIDVORLÄUFERS 17.....	268
23.2	SYNTHES NICHTKOMMERZIELLER REAGENZIEN.....	275
23.3	QUANTIFIZIERUNG MITTELS HPLC UND GASCHROMATOGRAPHIE.....	278
23.3.1	<i>Bestimmung der Ausbeuten mithilfe relativer Flächenfaktoren</i>	278
24	LITERATURVERZEICHNIS	281