

Kurzzusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung von Mimetika für Prolin-Prolin-Dipeptide mit PPII-Helix-Konformation. In Zusammenarbeit mit dem Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie Berlin (FMP) wurden auf Grundlage von Molecular Modeling Studien verschiedene heterotricyclische Zielstrukturen entwickelt, deren stereoselektive Synthese im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurde. Allen Strukturen ist hierbei gemeinsam eine helicale, konformationell fixierte Geometrie, eine zentrale Wasserstoffbrücken-Akzeptor-Funktion in Form einer Carbonylgruppe und eine peptidähnliche Struktur, die einen späteren Einbau der Moleküle in Peptide erlaubt.

Für die Synthese der ersten Zielstruktur wurde aus *N*-Boc-*L*-Serin in mehreren Stufen ein chirales, einfach geschütztes C₃-Aminodiol erzeugt, das durch Umsetzung mit Oxalsäure-dimethylester und anschließende Cyclisierung in ein Bisoxazolin mit funktionalisierten Seitenketten umgewandelt werden konnte. Allerdings war die anschließende Überführung in einen Tricyclus und damit in das gewünschte Peptidmimetikum nicht möglich.

Für die Synthese der zweiten, von einem substituierten Bipyrrolidin abgeleiteten Struktur wurde zunächst die Funktionalisierung von *N*-Boc-Pyrrolidin-Derivaten durch α -Deprotonierung mit *sec*-Butyllithium und Umsetzung mit verschiedenen Elektrophilen untersucht. Da diese jedoch nicht vielversprechend verlief, wurde stattdessen aus *L*-Pyroglutaminsäure ein Aldehyd und aus *L*-Serin ein Alkin erzeugt, die durch (Cer-)Acetylidaddition miteinander verknüpft wurden. Nach Abtrennung des Anti-Felkin-Anh-Produktes wurde das erwünschte Diastereomer, das vier Stereozentren in korrekter Konfiguration enthielt, in ein substituiertes Bipyrrolidin-Derivat überführt, das ein Schlüsselintermediat der Synthese darstellt. Dessen Überführung in das tricyclische Peptidmimetikum konnte nicht mehr realisiert werden.

Desweiteren wurde die Synthese der dritten Zielstruktur, bei der zwei Prolin-Ringe in PPII-Konformation durch eine zusätzliche Olefinbrücke stabil verknüpft sind, untersucht. Hierfür wurden ein *cis*-5-Vinylprolin-Derivat und ein *trans*-3-Vinylprolin-Derivat jeweils stereoselektiv hergestellt und anschließend durch eine Peptidkupplung miteinander verbunden. Nach Ringschlussmetathese und Modifizierung der funktionellen Gruppen konnte das Peptidmimetikum in ausreichender Menge gewonnen werden. Nachfolgend wurden am FMP Berlin modifizierte Ligandenpeptide der VASP-EVH1-Domäne hergestellt und diese zusammen mit der Domäne untersucht. Hierbei wurde eine stärkere Bindungsbildung beobachtet als mit den zu Grunde liegenden nativen Peptidliganden.