

Kurzzusammenfassung

Die vorliegende Dissertation liefert einen Beitrag zur stereoselektiven Synthese von *trans*-3-substituierten Prolinderivaten. Ausgehend von zweifach-geschützten Dehydroprolinestern, die in einer zwei- bis dreistufigen Synthesesequenz von L-Prolin zugänglich sind, wurde eine Vielzahl an verschiedenen Prolinderivaten mit Alkyl-, Alkenyl- und Aryl-substituenten in 3-Position in racemischer Form synthetisiert. Zur Entwicklung eines enantioselektiven Zugangs zu 3-Vinylprolinen wurden verschiedene Methoden getestet, die sowohl auf einer Cu-katalysierten 1,4-Addition von Grignardreagenzien in Gegenwart chiraler Liganden als auch auf einer phasentransferkatalysierten konjugierten Addition von Glycinestern an Aldehyde basierten. In diesem Zusammenhang wurden chirale Phosphin-Phosphit-Liganden mit unterschiedlichem funktionalisiertem Rückgrad nach *Schmalz* hergestellt. Die Bereitstellung mehrerer Gramm von optisch aktivem 3-Vinylprolin wurde schließlich durch eine klassische Racematspaltung realisiert. Zudem wurden die stereoselektiven Synthesen von zwei Vinyl-substituierten Aminosäuren, die als wichtige Bausteine zur Bereitstellung von Sekundärstrukturmetika dienen, optimiert und im Gramm-Maßstab durchgeführt. Abschließend konnte nach einem im Arbeitskreis *Schmalz* etabliertem Synthesekonzept ein Prolin-Prolin-Dipeptidmimetikum in PPII-Helix-Konformation zur Verfügung gestellt werden, das am Forschungsinstitut für molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin in prolinreiche Peptidliganden eingebaut und auf ihre Bindungsaffinitäten zu Proteindomänen hin analysiert wurde.

Abstract

The present work makes a contribution to the stereoselective synthesis of *trans*-configured 3-substituted proline derivatives. Starting from diprotected dehydroproline esters, which are available in a two to three step synthesis from L-proline, a wide range of various proline derivatives bearing an alkyl-, alkenyl-, or aryl-substituent at position-3 were synthesized in a racemic manner. For the development of an enantioselective access to 3-vinylprolines different methods were tried out based on a copper-catalyzed 1,4-addition of Grignard reagents in the presence of chiral ligands and on a phasetransfer-catalyzed conjugate addition of glycine esters to aldehydes. In this context chiral phosphine phosphite ligands with different functionalized backbones developed by *Schmalz* group were prepared. The provision of several grams of optically active 3-vinylproline was successfully realised by racemate resolution. Furthermore the stereoselective synthesis of two vinyl-substituted amino acids, serving as important building blocks for the provision of peptidomimetics, were optimized and conducted in gram scale. In conclusion, a proline-proline-dipeptidomimetic in a PPII-helix-conformation is delivered based on an established concept. This secondary structure mimetic were then incorporated into proline rich ligands at the "Forschungsinstitut für molekulare Pharmakologie" (FMP) in Berlin and analyzed on their binding affinity to proline rich domains.
