

Kurzzusammenfassung

Die vorliegende Dissertation zielt auf die Entwicklung neuer, modular aufgebauter peptid-analoger Wirkstoffe für die selektive Modulation von Protein-Protein-Wechselwirkungen, an denen prolinreiche Motive-erkennende Domänen beteiligt sind. Konkret ging es um die Weiterentwicklung von *low-weight* Inhibitoren der EVH1-Domäne, als eine neue Klasse antimetastatischer Wirkstoffe. Das Konzept basiert auf Prolin-abgeleiteter Module (ProMs), die in einer PPII-Helix-Konformation fixiert sind. In Zuge der Synthese der neuen, strukturoptimierten Bausteine **ProM-17** und **ProM-21** wurden stark verbesserte Methoden zur stereokontrollierten *N*-Allylierung von Aminosäureestern entwickelt, und zwar sowohl Pd- als auch Ir-katalysiert. Hierfür wurden Bibliotheken chiraler C₂-symmetrischer Diphosphin-Liganden des *MediPhos*-Typs (für die Pd-Katalyse) bzw. BINOL-abgeleitete Phosphoramidit-Liganden (für die Ir-Katalyse) hergestellt und getestet. In beiden Fällen konnten neue Liganden identifiziert werden, die überragende Enantio- bzw. Diastereoselektivitäten induzierten. Die entwickelte Methodik wurde zusätzlich für die stereoselektive Synthese von Opinen sowie von Levetiracetam angewendet. Unter Ausnutzung der modularen Architektur der Wirkstoffe, wurde in einem zweiten Teil der Arbeit eine ganze Serie von insgesamt siebzehn EVH1-Inhibitoren synthetisiert, wofür eine stark verbesserte Flüssigphasensynthese (Kupplungsstrategie) zur Verknüpfung der ProM-Bausteine ausgearbeitet wurde. Eine für *in vivo*-Studien ausgewählte Verbindung (das Pentapeptid-Äquivalent Ac[2Cl-F][ProM-2][ProM-15]OMe) konnte auf diese Weise im Multigramm-Maßstab synthetisiert und in hoher Reinheit bereitgestellt werden.

Abstract

The present dissertation aims at the development of new modular peptide-related drugs for the selective modulation of protein-protein interactions involving proline-rich motif-recognizing domains. Specifically, we aimed to further develop low-weight inhibitors of the EVH1 domain, as a new class of antimetastatic agents. The concept is based on proline-derived modules (ProMs) fixed in a PPII helical conformation. In the course of synthesizing the new structure-optimized building blocks **ProM-17** and **ProM-21**, greatly improved methods for stereocontrolled *N*-allylation of amino acid esters were developed, both Pd- and Ir-catalyzed. For this purpose, libraries of chiral C₂-symmetric *MediPhos*-type diphosphane ligands (for Pd-catalysis) or BINOL-derived phosphoramidite ligands (for Ir-catalysis) were prepared and tested. In both cases, new ligands were identified that induced superior enantio- or diastereoselectivities. The developed methodology was additionally applied to the stereoselective synthesis of opiines as well as levetiracetam. Taking advantage of the modular architecture of the drugs, a whole series of a total of seventeen EVH1 inhibitors was synthesized in a second part of the work. For this a greatly improved liquid phase synthesis (coupling strategy) was elaborated to link the ProM building blocks. One compound selected for *in vivo*-studies (the pentapeptide equivalent Ac[2Cl-F][ProM-2][ProM-15]OMe) could be synthesized in this way on a multigram scale in high purity.