

## Kurzzusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde zunächst eine neuartige, hoch selektive Palladium-katalysierte asymmetrische allylische Aminierung entwickelt, die den stereoselektiven Zugang zu einer Vielzahl von *N*-allylierten Aminosäureestern erlaubte. Die so aufgebauten Verbindungen konnten nachfolgend zur Herstellung einer neuen Generation von kleinen, strukturell sehr variablen, konformationell jedoch definierten, dipeptidischen Scaffolds (**ProM-15**) genutzt werden, welche zuvor von unseren Kooperationspartnern am Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin auf Basis von Computer-Modeling-Studien entworfen wurden. **ProM-15** stellt dabei die strukturell optimierte Weiterentwicklung bereits bekannter Prolin-abgeleiteter Module (**ProMs**) dar, die erfolgreich in der Synthese eines hoch selektiven Ena/VASP-EVH1 Inhibitors Anwendung fanden. Zur Validierung der *in silico* postulierten Affinitätserhöhung an die EVH1-Domäne durch Inkorporation von **ProM-15** in diesen Peptidliganden wurde eine im Multigrammmaßstab durchführbare Verknüpfung der **ProM**-Scaffolds in der Flüssigphase entwickelt. Diese ermöglichte nicht nur den effizienten Zugang zu **ProM**-basierten PPII-Sekundärstrukturmimetika, sondern erlaubte gleichzeitig die Bereitstellung großer Substanzmengen des zuvor erwähnten Ena/VASP-EVH1 Inhibitors für *in vivo*-Experimente. Der final synthetisierte **ProM-15**-haltige Peptidligand überzeugte in abschließenden, biologischen Untersuchungen durch eine signifikant gesteigerte, im nanomolaren Bereich angesiedelte Bindungsaffinität an die anvisierte EVH1-Domäne.

## Abstract

In the course of the present work a novel, highly selective palladium-catalyzed asymmetric allylic amination was developed that allowed access to a big variety of *N*-allylated amino acid esters. The thereby constructed substances could subsequently be used to synthesize a new generation of small, structurally very variable, but conformationally restricted dipeptidic scaffolds (**ProM-15**), that had been previously designed by our cooperation partners at the Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin based on computer-modeling studies. Furthermore, **ProM-15** can be considered as a structural advancement of already existing proline-based modules (**ProMs**), which have successfully been used in the synthesis of a highly selective Ena/VASP-EVH1 inhibitor. To validate the *in silico* postulated gain in affinity regarding the EVH1-domain through incorporation of **ProM-15** into this peptide ligand, an efficient, multigram-scale coupling of **ProM**-scaffolds by solution phase synthesis was developed. Moreover, the preparation of substantial amounts of **ProM**-based PPII-secondary structure mimetics for *in vivo*-experiments was allowed by this method. The finally synthesized **ProM-15**-containing peptide ligand showed a remarkably enhanced, nanomolar binding affinity to the targeted EVH1-domain.