

Kurzzusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten neuartige Prolinbausteine und damit neue konformationell fixierte Diprolinanaloga durch stereoselektive Synthesen zugänglich gemacht werden. Diese PPII-Helix imitierenden Struktur motive wurden durch computergestützte Modellierungen am *Leibniz*-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin entworfen und zu Ena/VASP-EVH-1 Inhibitoren weiterentwickelt. Zur Steigerung der Bindungsaffinität wurden verschiedene strukturelle Veränderungen untersucht. Dazu wurde sowohl ein Diprolin-Scaffold mit invertiertem C-Terminus (**ProM12**) als auch ein stark rigidifiziertes tetracyclisches Tripeptidmimetikum hergestellt und in einen peptidischen Liganden inkorporiert. Zentrale Aspekte der Arbeit waren hierbei die Verwendung von D-Prolin als „inversen“ Baustein sowie eine substratinduzierte asymmetrische *Aza-Diels-Alder*-Reaktion. Weiterhin konnten durch Optimierung der bereits bestehenden Routen und durch eine Flüssigphasenpeptidsynthese größere Mengen eines EVH-1 Inhibitors für *in vivo*-Studien bereitgestellt werden.

Abstract

In the course of the present work new proline derivatives and conformationally fixed diproline analogues were prepared through stereoselective synthesis. These PPII-helix imitating structural motifs were designed at the *Leibniz* Institute of Molecular Pharmacology (FMP) in Berlin and developed into Ena/VASP-EVH-1 inhibitors. To increase the binding affinity, several structural changes were examined. For this purpose a diproline scaffold with an inverted C-terminus (**ProM12**) as well as a strongly rigidified tripeptidemimetic were synthesized and incorporated into a peptidic ligand. Main aspects of this work were the employment of D-proline as an “inverted” building block and a substrate-induced asymmetric *aza-Diels-Alder*-reaction. Furthermore, optimization of the established routes and a liquid phase peptide synthesis allowed the preparation of larger amounts of an EVH-1 inhibitor for *in vivo* studies.