

Abstract und Kurzzusammenfassung der Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität zu Köln mit dem Titel:

Stereoselektive Synthese eines konformationell definierten Diprolinmimetikums mit sekundärstrukturinduzierenden Eigenschaften

Vorgelegt von: **Verena Dorothea Hack** aus Aachen

Berichterstatter: Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz, Prof. Dr. Axel G. Griesbeck

Tag der mündlichen Prüfung: 29.06.2011

Abstract

The modification of diprolines by introducing of an additional bridge can be exploited for the development of mimetics for specific protein secondary structures as the resulting tricyclic scaffolds possess a well-defined geometry. This concept was used to develop a rationally designed α -helix-inducing peptide cap. Diastereoselective synthetic pathways were elaborated for the preparation of a 5-vinyl- and a 4-(prop-1-enyl)-substituted proline derivative. The vinyl group was introduced in the 5-position of the proline through a copper-mediated substitution reaction. This vinylation was also performed in an aluminium-mediated fashion for the first time. The key step in the synthesis of the 4-(prop-1-enyl)-substituted proline derivative was an Iridium(I)-catalysed double bond isomerisation. The synthesis of the scaffold capable for solid phase peptide synthesis was completed by coupling the two building blocks, ring-closing metathesis and final manipulations of the protecting groups used during the synthesis. Lastly, the mimicking scaffold was coupled to a peptide chain, which does not fold on its own when diluted in water. Biophysical investigations with CD-spectroscopy showed that a helical structure was induced into the peptide by this cap.

Kurzzusammenfassung

Die Verbrückung von Diprolinen unter Ausformung tricyclischer Gerüste führt zu cyclischen Aminosäureeinheiten, die als Mimetika für definierte Proteinsekundärstrukturen eingesetzt werden können. Das Konzept der Diprolinverbrückung sollte im Rahmen der vorliegenden Arbeit auf ein neues rational designtes α -helicales Diprolinderivat angewendet werden. Dazu wurden diastereoselektive Syntheserouten für 5-Vinyl- und 4-(Prop-1-enyl)-substituierte Prolinderivate etabliert. Die Vinylierung der 5-Position des ersten Prolinderivats wurde zunächst Kupfer vermittelt durchgeführt und konnte auch erstmals mit Aluminium als Reagenz realisiert werden. Für den zweiten Prolinbaustein wurde ein Iridium(I)katalysiertes Isomerisierungsprotokoll entwickelt, das eine zuvor in die 4-Position eingeführte Allyl-Seitenkette in den entsprechenden Prop-1-enyl-Rest überführte. Nach Kupplung, Ringschlussmetathese und Schutzgruppenumwandlung wurde die für die Festphasenpeptidsynthese geeignete Zielstruktur erhalten. Das Mimetikum wurde in eine Peptidsequenz, die in wässriger Lösung ungefaltet vorliegt, eingebaut. CD-spektroskopische Untersuchungen zeigten, dass das Mimetikum eine helicale Struktur in dem Peptid induziert.