

Kurzzusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde durch stereoselektive Synthesen eine Substanzbibliothek an Azetidin-, Pyrrolidin-, sowie Piperidin-Bausteinen zum späteren Zugang zu potentiellen Peptidmimetika aufgebaut. Hierbei konnte unter anderem eine Methodik zur diastereoselektiven Vinylierung von, aus 4-substituierten Prolinen generierten, Iminiumionen entwickelt werden. Neben der Bereitstellung schon bekannter dipeptidischer Scaffolds für biologische Untersuchungen konnten auf Basis von Computer-Modeling-Studien, durchgeführt von unseren Kooperationspartnern am Leibniz-Institut für molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin, neuartige mimetische Dipeptide zugänglich gemacht werden. Diese wurden im Anschluss in ihrer homologen Struktur mittels DFT-Rechnungen und Tieftemperatur-¹H-NMR-Messungen konformationell verglichen. Die erhaltenen Fmoc-geschützten, prolinabgeleiteten Module (**ProMs**) wurden am FMP in Berlin mittels Festphasensynthese als Pro-Pro-Äquivalent in synthetische Proteinliganden eingebaut und auf ihr Bindungsverhalten an Proteindomänen getestet. Dabei konnte durch Funktionalisierung und Substitution der Liganden mit neuartigen **ProMs** eine deutliche Verbesserung ihrer Bindungsaffinität und Zellpermeabilität erzielt werden.

Abstract

In the course of the present work, a small library of azetidine-, pyrrolidine- and piperidine-building blocks for future investigations of potential peptide mimetics was prepared by stereoselective syntheses. For this purpose, a methodology for the diastereoselective vinylation of iminium ions that were generated from 4-substituted prolines was developed. In addition to the preparation of substantial amounts of already known scaffolds, computer-modeling studies by our cooperation partners at the Leibniz Institute for Molecular Pharmacology (FMP) in Berlin led to the construction of new mimetics, which were subsequently compared in their homologous structure and conformation (by DFT-calculations and low-temperature-¹H-NMR-experiments). At the FMP in Berlin the obtained Fmoc-protected proline-derived modules (**ProMs**) were then incorporated into peptide ligands as Pro-Pro equivalent, using solid phase peptide synthesis, and tested for their binding affinity to protein domains. By synthesis and functionalization of new **ProM**-bearing ligands a significant improvement in their binding affinity and cell permeability could be achieved.