

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Struktur von Proteinen und Peptiden	1
1.1.1	Die α -Helix	2
1.1.2	Das β -Faltblatt	3
1.1.3	Schleifenstrukturen	4
1.2	Strukturaufklärung mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie	5
1.2.1	COSY correlation spectroscopy	6
1.2.2	TOCSY total correlated spectroscopy	6
1.2.3	HMQC bzw. HSQC heteronuclear multiple quantum coherence bzw. heteronuclear single quantum coherence	6
1.2.4	HMBC heteronuclear multiple bond coherence	6
1.2.5	NOESY nuclear overhauser enhancement spectroscopy	7
1.2.6	Messung unter physiologischen Bedingungen – Möglichkeiten der Wasserunterdrückung	8
1.2.7	Konformationsbestimmung in Lösung	9
1.3	Peptidmimetika	11
2	Aufgabenstellung.....	16
3	Struktur und Synthese	17
3.1	Synthese bizyklischer Dipeptidbausteine	17
3.1.1	Darstellung des 6,5-bizyklischen Thiazolidinlactams (2)	17
3.1.2	Synthese des Dipeptidbausteins Fmoc-Pli ^P =Cat-OH (6)	19
3.1.3	Betrachtung der konformativen Stabilität verschiedener Thiazolidinlactame	20
3.2	Anwendung von Pli=Cat in der Peptidsynthese	22
3.2.1	Darstellung synthetischer Peptide	22
3.2.2	Synthese des zyklischen, C ₂ -symmetrischen Peptids (12)	24
3.2.3	Konformationsanalyse der Zyklopeptide (12) und (13)	27
3.2.4	Synthese und Konformationsanalyse des C ₁ -symmetrischen Zyklopeptids (17)	30
3.2.5	Darstellung und Konformationsanalyse eines C ₁ -symmetrischen zyklischen Hexapeptids mit nur einem Dipeptidbaustein (19)	33
3.2.6	Synthese und Charakterisierung des offenkettigen Peptids (21)	35
3.3	Bewertung von Pli=Cat seitens der Anforderungen an ein β -turn-Mimetikum	37
3.3.1	Darstellung und Konformationsanalyse der Btd-Zyklopeptide (22) und (23)	38
3.4	Synthese des Übergangszustands-Analogons (27)	41
3.4.1	Versuch zur Darstellung eines [Pli ^{8P} =Cat-Gly] ₂ Zyklopeptids	44

3.5	Darstellung und Charakterisierung der Substanzklasse der 6,5-bizyklischen Oxazolidinlactame (33)	46
3.5.1	Verwendung von Pli=Cat ⁰ in den zyklischen Hexapeptiden (45) und (46)	49
3.5.2	Konformationsanalyse der Zyklopeptide (45) und (46)	51
3.6	Darstellung und Charakterisierung eines Somatostatin-Analogons (49)	53
3.7	Das <i>Alzheimer</i> -Peptid als Templat für die Einführung eines β -turns	57
3.7.1	Synthese und NMR-Strukturaufklärung des Zyklopeptids (50)	58
3.8	Click-Reaktionen am Azid des Dipeptidbausteins	63
3.9	Oligomere Peptidmimetika	64
3.9.1	Darstellung der Dipeptidmimetikums-Oligomere	64
4	T4 Bakteriophage, Fibrin und Foldon	71
4.1	Synthese artifizieller Foldonderivate	73
4.1.1	Vorüberlegungen	73
4.1.2	Erste Synthesen von Foldon-Mutanten	75
4.1.3	Charakterisierung der Verbindungen (60) und (61)	76
4.1.4	Versuche zur Stabilisierung der Glu9-Gly10-Mutante	83
4.1.5	Überprüfung der Modifikationen seitens der Asp9-D-Ala10-Foldone	86
4.1.6	Modifikationen des PPII-helikalen Bereichs durch zusätzliche Dipeptidbausteine als Prolin-Analoga	89
4.1.7	Synthese und Charakterisierung N-substituierter Asp9-D-Ala10 Foldone	91
4.1.8	Substitutionen von Tyr2 gegen andere Aminosäuren mit aromatischen Seitenketten	91
4.1.9	Einführung eines N-terminalen Azidoglycins zur Ligation	93
4.1.10	Modifikationen des β -turns im Foldon	94
4.1.11	Alaninscan der Salzbrücke zwischen Lys16 und Glu19	96
4.1.12	Untersuchung der Auswirkungen von D-Ala10 und Pli=Cat17,18 durch Einzelmutationen des nativen Foldons	98
4.2	Vergleich der vorliegenden Foldon-Trimere seitens ihrer Stabilität	100
4.2.1	NMR-Titration zur Stabilitätsbestimmung der Foldon-Mutanten (61) und (81)	101
4.3	Überblick über die Modifikationen	103
4.4	Betrachtung der Kristallisationsneigung der Foldone: Stabilität versus Flexibilität	104
4.5	Diskussion der Proteinkristallstrukturen	105
4.5.1	Struktur des [Δ Gly ¹ , Nai ² , D-Ala ¹⁰ , Pli ¹⁷ =Cat ¹⁸]-Foldons	106
4.5.2	Struktur des [D-Ala ¹⁰ , D-Phe ¹⁷]-Foldons	113
5	Zusammenfassung und Ausblick	117
6	Experimenteller Teil	119

6.1	Allgemeine Anmerkungen	119
6.2	Allgemeine Protokolle für die Festphasensynthese	122
6.2.1	Beladen von 2-Cl-2-Tritylharz	122
6.2.2	Festphasenprotokoll I	123
6.2.3	Festphasenprotokoll II	123
6.3	Beschreibung der Experimente	124
7	Literaturverzeichnis	199