

## Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| 1 Einleitung.....  | 1  |
| 1.1 Struktur von Proteinen und Peptiden .....  | 1  |
| 1.1.1 Die $\alpha$ -Helix.....   | 2  |
| 1.1.2 Das $\beta$ -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 <sup>B</sup> =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 <sub>2</sub> -symmetrischen Peptids (12).....   | 24 |
| 3.2.3 Konformationsanalyse der Zyklopeptide (12) und (13).....   | 27 |
| 3.2.4 Synthese und Konformationsanalyse des C <sub>1</sub> -symmetrischen Zyklopeptids (17) .....  | 30 |
| 3.2.5 Darstellung und Konformationsanalyse eines C <sub>1</sub> -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 $\beta$ -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 <sup>B</sup> =Cat-Gly] <sub>2</sub> Zyklopeptids.....   | 44 |

|        |   |     |
|--------|---|-----|
| 3.5    | Darstellung und Charakterisierung der Substanzklasse der 6,5-bizyklischen Oxazolidinlactame (33).....                                   | 46  |
| 3.5.1  | Verwendung von Pli=Cat <sup>9</sup> 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 $\beta$ -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-helikalnen 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 $\beta$ -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 [ $\Delta$ Gly <sup>1</sup> , Nal <sup>2</sup> , d-Ala <sup>10</sup> , Pli <sup>17</sup> =Cat <sup>18</sup> ]-Foldons..... | 106 |
| 4.5.2  | Struktur des [d-Ala <sup>10</sup> , d-Phe <sup>17</sup> ]-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 |