

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Peptide – Bausteine innovativer Theranostika.....	1
1.2.	Erhöhung von Rigidität und Bioaktivität – Zyklopeptide	2
1.3.	Apicidin – Ein zyklisches Peptid mit biologischer Relevanz	4
1.3.1.	Histon-Deacetylase-Aktivität von Apicidin	5
1.3.2.	Wnt-Aktivität von Apicidin	6
1.4.	Feintuning biochemischer Eigenschaften – Peptidomimetika	8
1.5.	Peptide – eine potente Strukturklasse der Peptidomimetika	9
1.6.	Hybridverbindungen aus Peptoid-Monomeren und Aminosäuren.....	10
1.7.	Zellpenetrierende Peptide – Adressierung intrazellulärer Targets.....	11
2.	ZIEL DER ARBEIT	15
3.	NOMENKLATUR	17
4.	HAUPTTEIL	19
4.1.	Synthese zyklischer Hybridstrukturen.....	19
4.1.1.	Darstellung von Monomeren und Submonomeren für die Festphasensynthese	19
4.1.2.	Festphasengebundene Synthese linearer Hybridstrukturen.....	21
4.1.3.	Zyklisierung linearer Hybridstrukturen.....	22
4.2.	Apicidin-Derivate als neuartige Wnt-Regulatoren.....	25
4.2.1.	Einführung neuer Seitenketten zur Derivatisierung der Modellstruktur	26
4.2.2.	Einführung peptidomimetischer Struktureinheiten	38
4.2.3.	Erhöhung des peptidomimetischen Anteils: Apicidin-Derivate aus je zwei Aminosäuren und Peptoid-Monomeren.....	45
4.2.4.	Tetrazyklische Peptide als Apicidin-Kongenerne – Synthese und biologische Eigenschaften	58
4.2.5.	Identifizierung des Wirkungsortes: Markierung des potentesten Apicidin-Derivates	61
4.3.	Zellpenetrierende Transporterstrukturen	65
4.3.1.	Hydrophobe Zyklische Hybridstrukturen als Transporteinheit für diverse Cargos ...	65
4.3.2.	Erweiterung des Spektrums: Einführung aliphatischer Seitenketten	74
4.3.3.	Variation der Konjugationsstelle: Einbau von L-Lysin und L-Glutaminsäure.....	80
4.3.4.	Modifikation der Hydrophilie: Polare Aminosäuren als neue Bausteine	86
4.3.5.	Konjugation weiterer Fluorophore an peptoidbasierte Transporter	91
5.	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	95
5.1.	Apicidin als Leitstruktur für die Adressierung neuer Targets.....	95
5.2.	Zyklische Hybride als Molekulare Transporter	98
6.	EXPERIMENTELLER TEIL	101
6.1.	Chemische Synthese	101
6.1.1.	Präparative Methoden.....	101
6.1.2.	Analytische Methoden.....	102

6.1.3. Bausteinsynthese.....	104
6.1.4. Allgemeine Arbeitsvorschriften	110
6.1.5. Synthese Thio-Funktionalisierter Hybride	112
6.1.6. Synthese Tetrazyklischer Apicidin-Derivate.....	114
6.1.7. Synthese Zyklischer Transporter und Fluorophor-Konjugate.....	249
6.2. Biologische Untersuchungen	340
6.3. Kristallographische Daten	343
7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	353
8. LITERATURVERZEICHNIS	355
9. ANHANG.....	365
9.1. Lebenslauf	365
9.2. Publikationen und Konferenzbeiträge	366
9.3. Danksagung	367