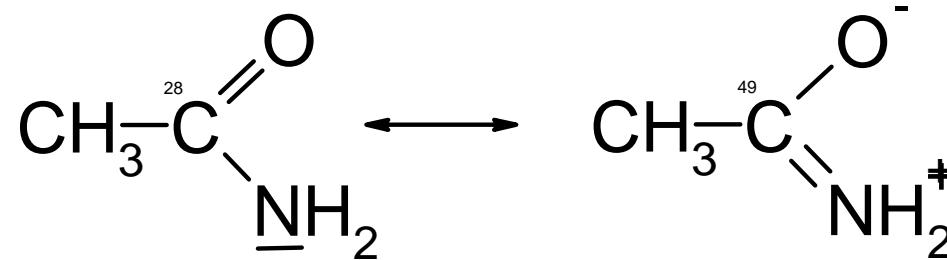


Peptide

Eigenschaften-Synthese-Hydrolyse

Mesomerie



Eigenschaften:

neutral (freies Elektronenpaar am N ist in das Doppelbindungssystem eingebaut)

eben gebaut (sp^2 -Hybridisierung), C-N Bindung verkürzt

Drehbarkeit eingeschränkt – partiell Doppelbindungscharakter!

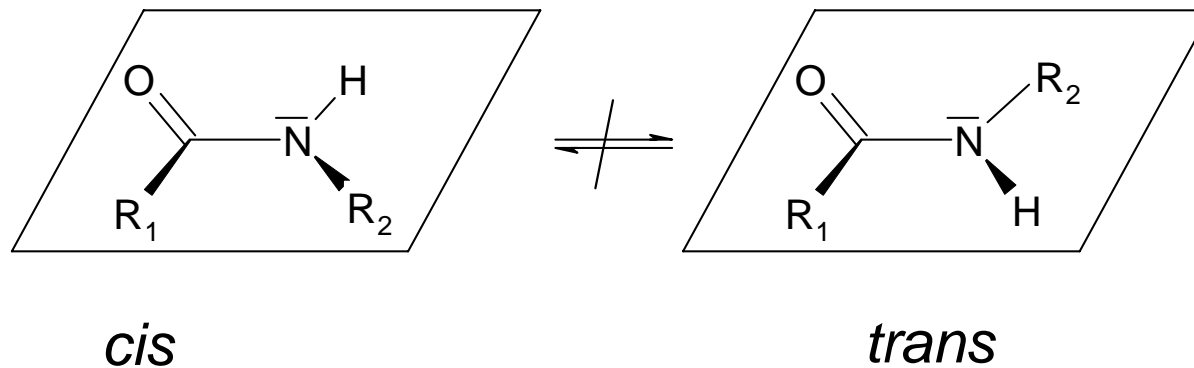
stabil (nukleophiler Angriff erschwert, da der positive Charakter des C-Atoms verloren geht)

Säureamidbindung vermittelt die grundlegenden Eigenschaften der Peptide und Proteine (Stabilität und Raumstruktur)

Hydrolyse der Peptidbindung: 6 M HCl, 105°

Peptide

Eigenschaften – Synthese - Hydrolyse



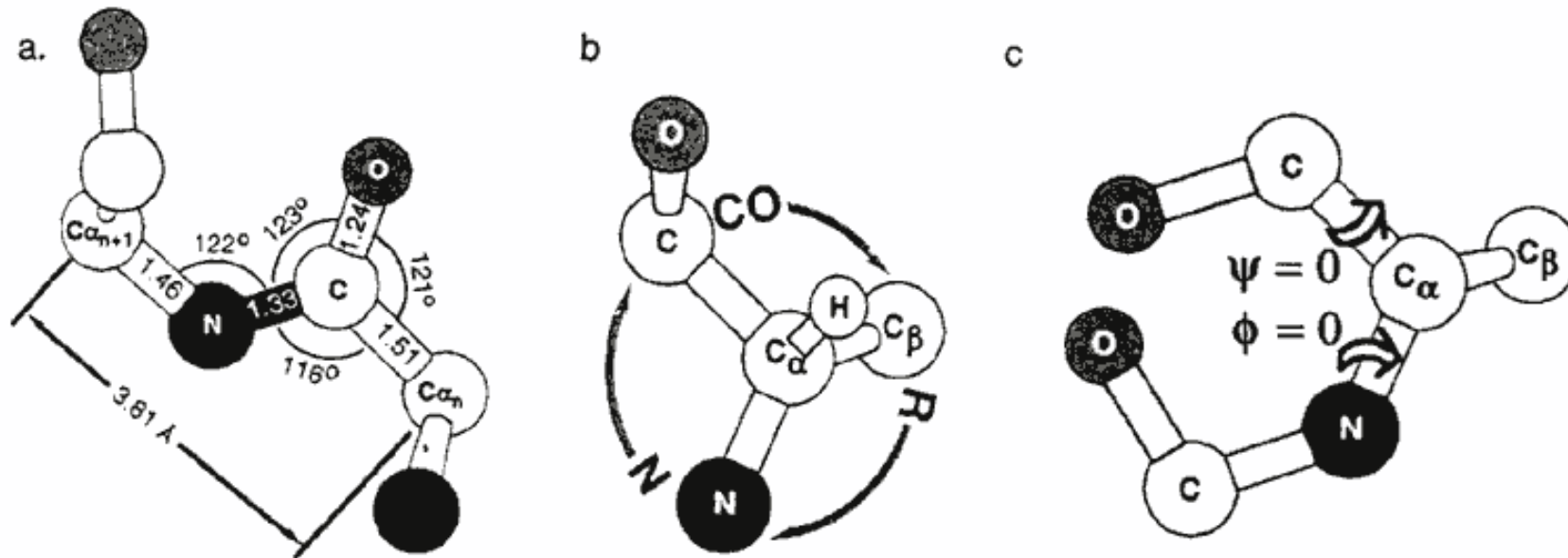
Rotationsbarriere: 18.8 kcal/mol (41.8 kJ/mol)

Geschwindigkeit der Isomerisierung bei 40° : ~ 0.15 s⁻¹

Trans-Form um Faktor 10³ begünstigt

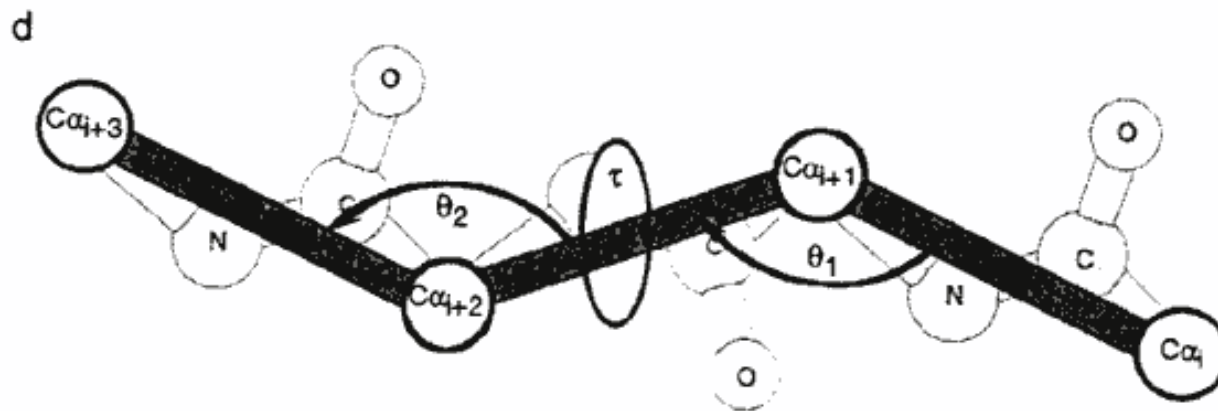
Ausnahme: Prolin (Faktor 4)

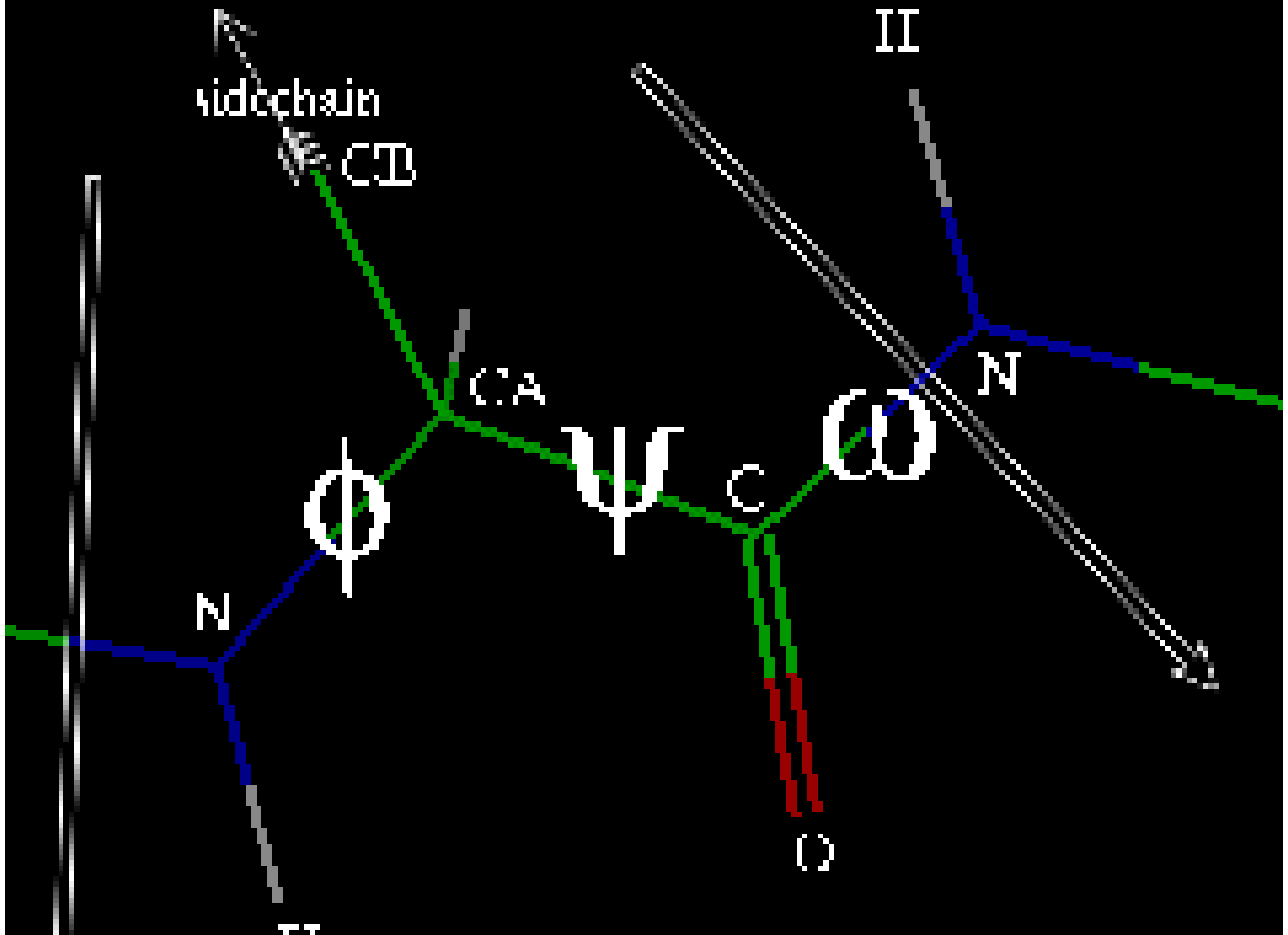
Geometrie der Peptidbindung



(3.5 Debye units)

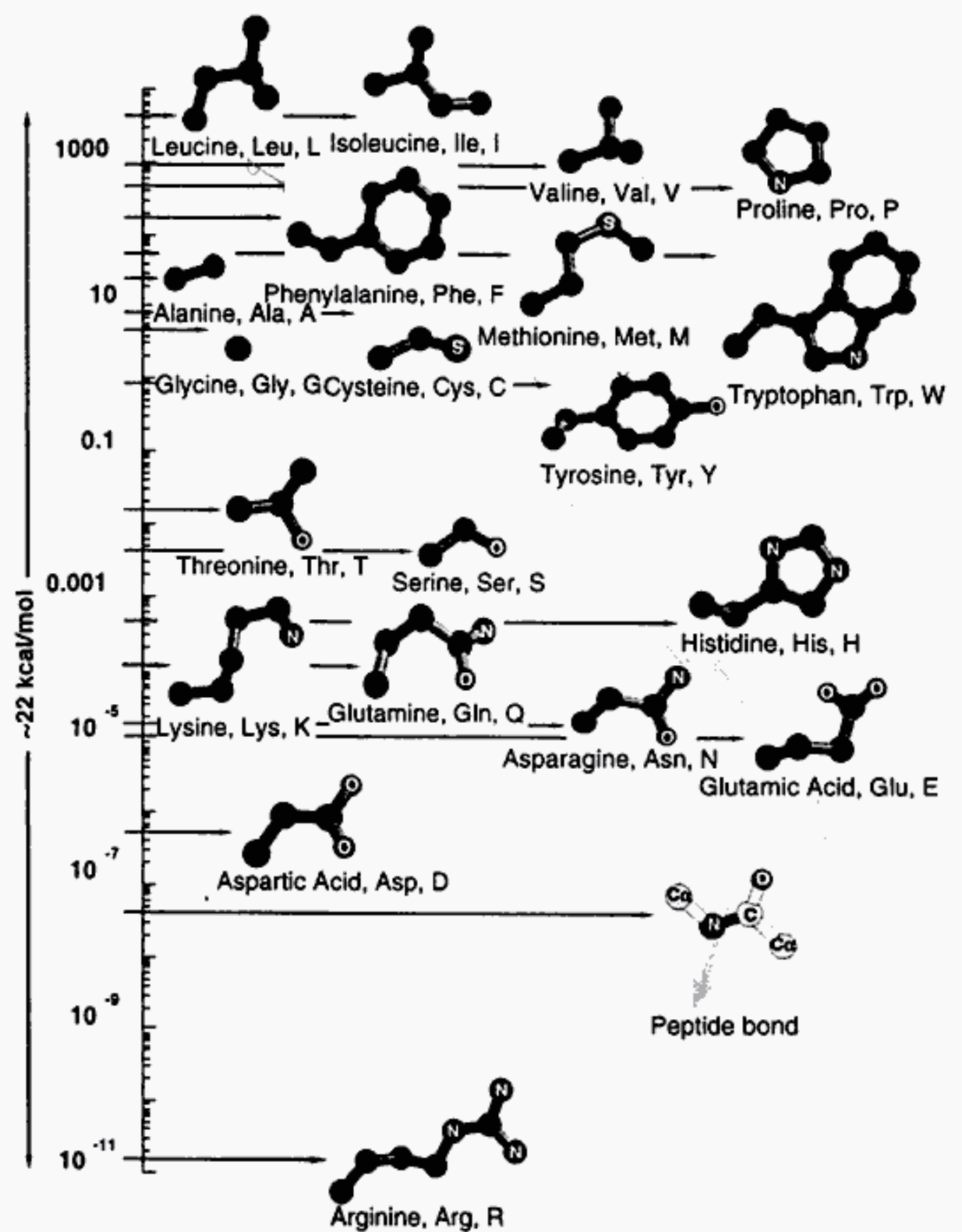
Abstand zwischen zwei Aminosäureresten: 0.381 nm





Verteilungskoeffizient von Aminosäuren

(zwischen Cyclohexan /
Wässriger Pufferlösung)



Polyamide der Aminosäuren

Peptide

Nach Anzahl der AS: Dipeptid, Tripeptid....Oligopeptid.....Polypeptid

Ab 100 AS: Proteine

Biolog. Funktionen:

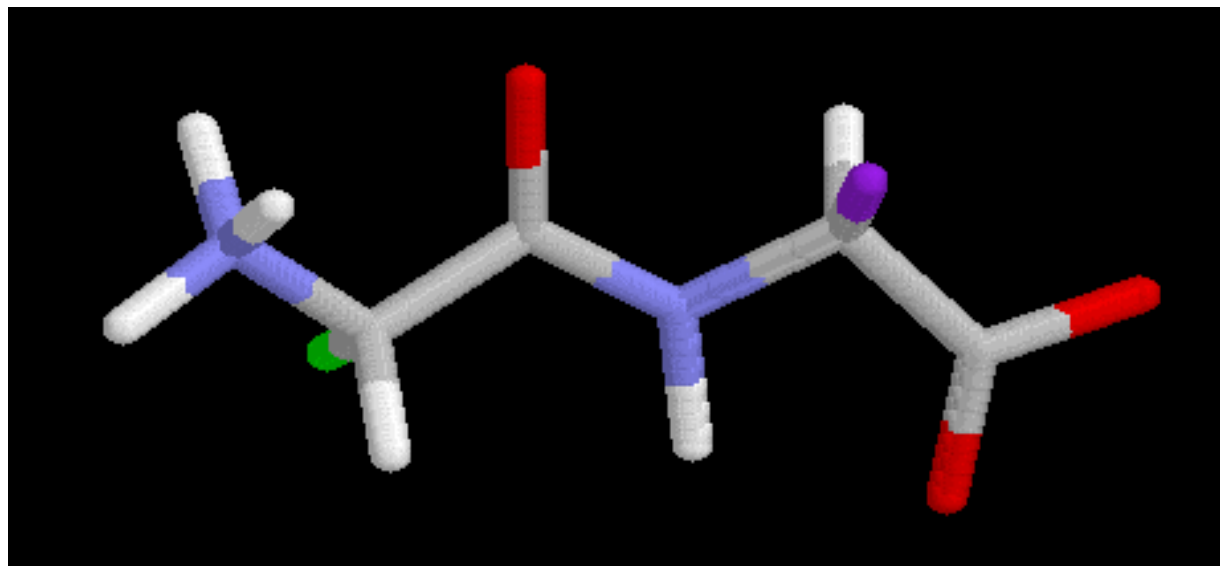
Abbauprodukte der Proteine

Hormone (Oxytocin, Insulin, Vasopressin), Endorphine

Antibiotika (Penicillin, Gramicidin)

Toxine (Schlangengifte, Phalloidin)

N-Terminus

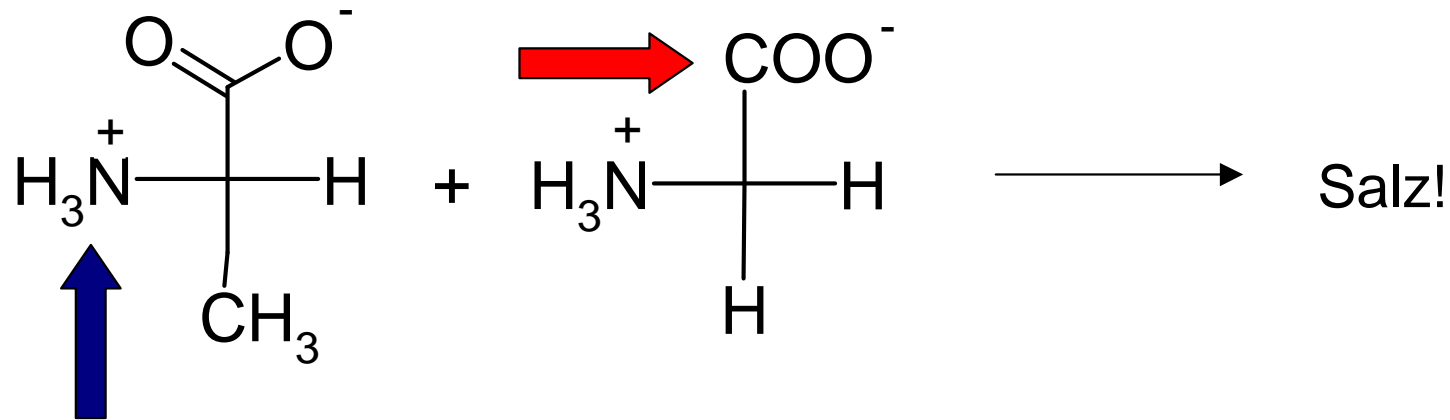


C-Terminus

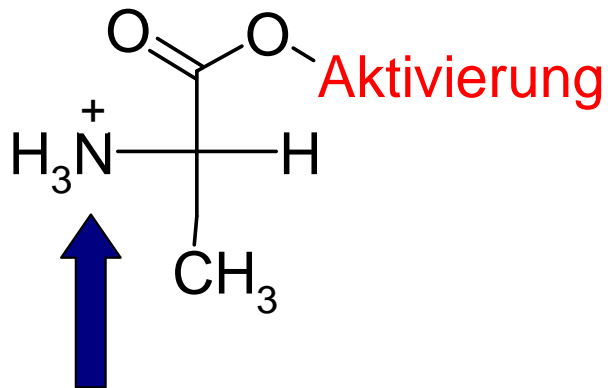
Dipeptid; Gly-Gly
GG

Prinzipien der Peptidsynthese

1. Bildung durch Reaktion der α -Aminogruppe mit aktivierter Carboxylgruppe



2. Schutz einer Aminogruppe und der zweiten Carboxylgruppe



Bei 2 Aminosäuren A,B vier Produkte möglich

AA

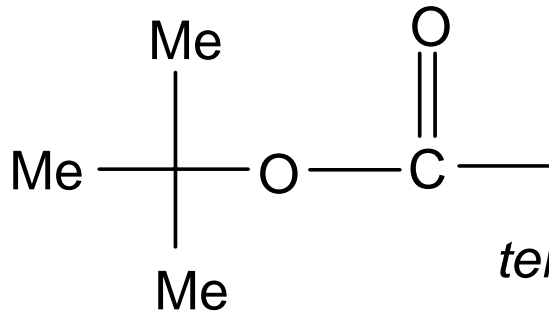
AB, BA

BB

3. Schutz reaktiver Seitengruppen (-SH, -OH, -COOH, -NH₂ Gruppen)

Schutzgruppen

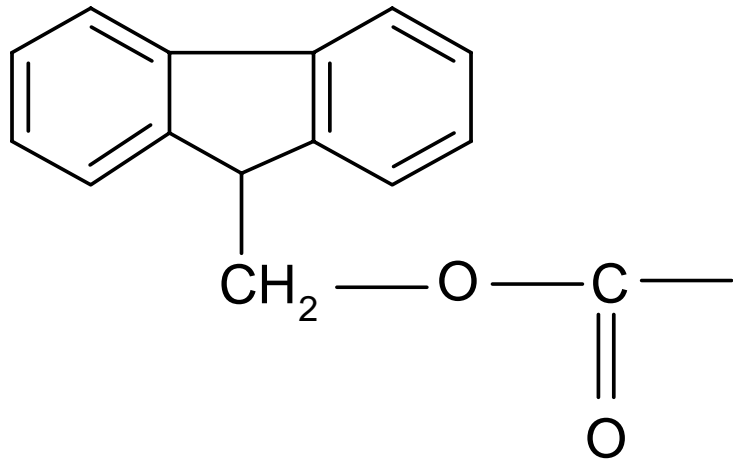
Aminogruppen:



tert-Butoxycarbonyl (Boc)

Abspaltung (Quantitativ,
keine Racemisierung)

H⁺ (TFA)



9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc)

Schwache Basen
(Piperidin, Morpholin)

Carboxylgruppen:

Benzylester

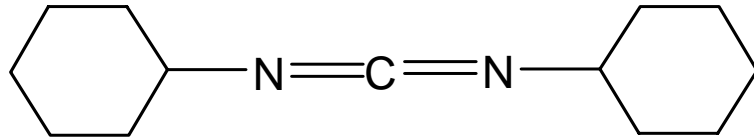
Hydrierung

Boc-ester

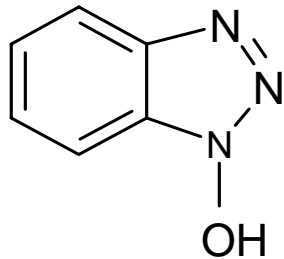
H⁺

Aktivierung

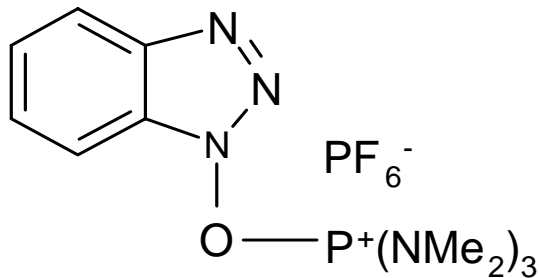
Kopplung unter Wasserabspaltung oder über Aktivester



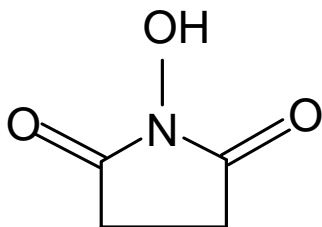
Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)



1H-Hydroxybenzotriazol (HOBt)



Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP)



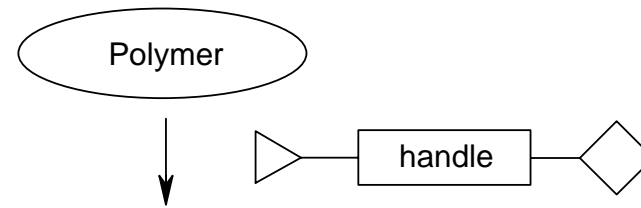
N-Hydroxysuccinimid

Festphasensynthese

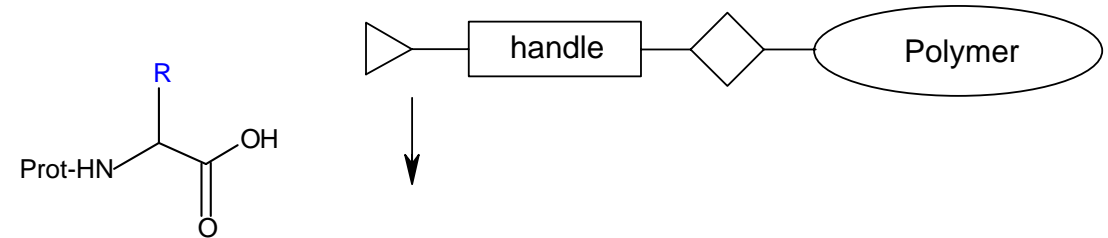
(Merrifieldverfahren)

Synthesesequenz

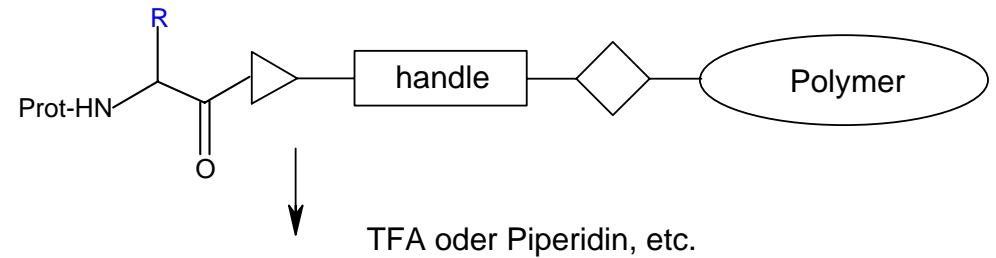
1. Bindung eines bifunktionellen Linkers an das Polymer



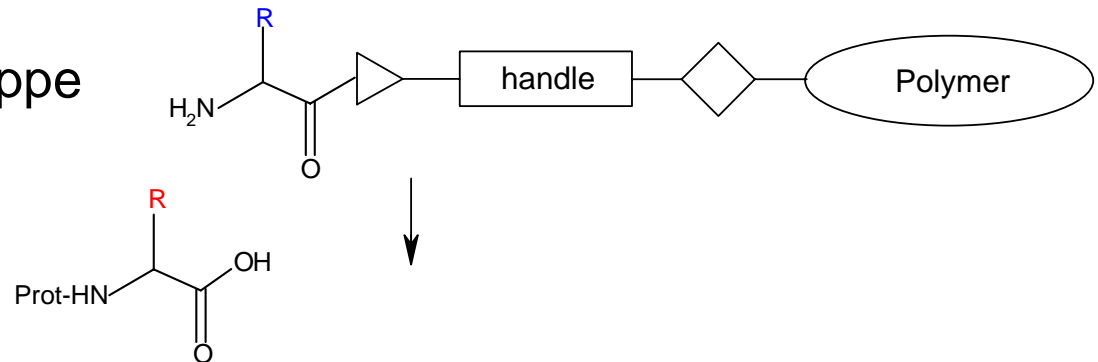
2. Bindung der ersten Aminosäure an den Linker



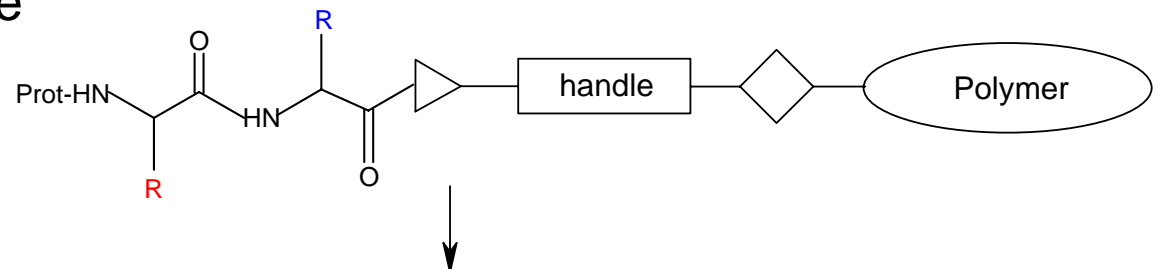
2. Bindung der ersten Aminosäure an den Linker



3. Abspaltung der Amino-Schutzgruppe



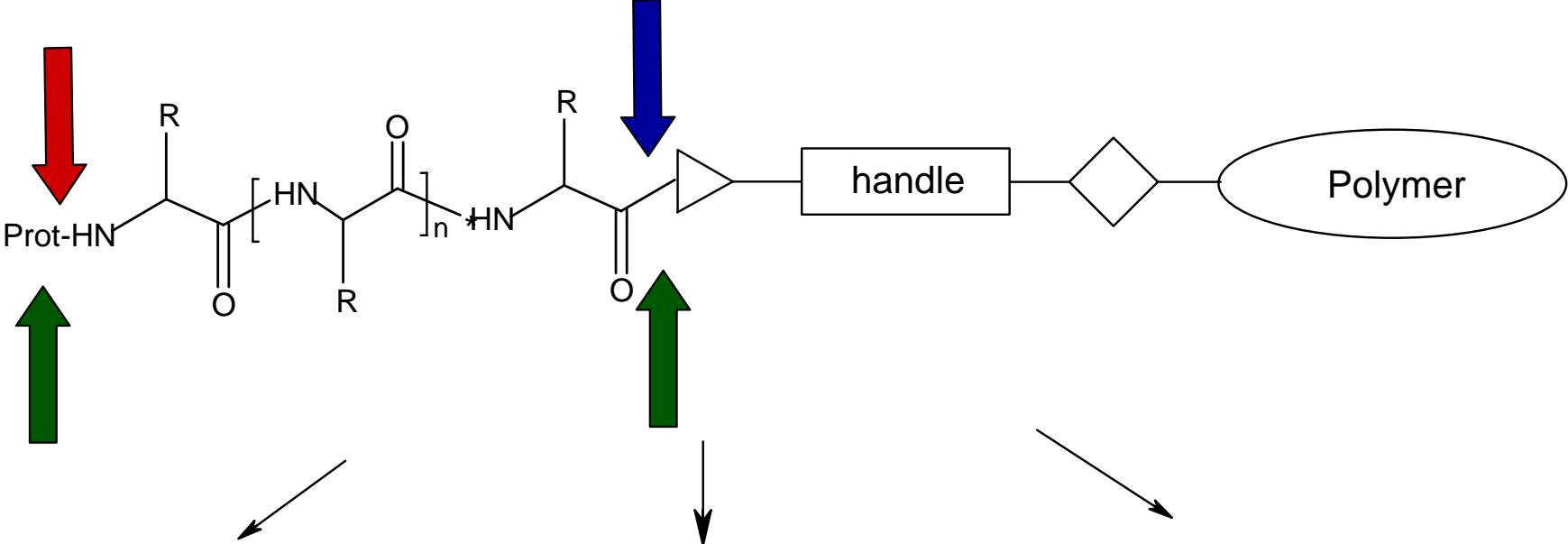
4. Bindung der zweiten Aminosäure



5. Wiederholung der Cyclen

Synthesesequenz

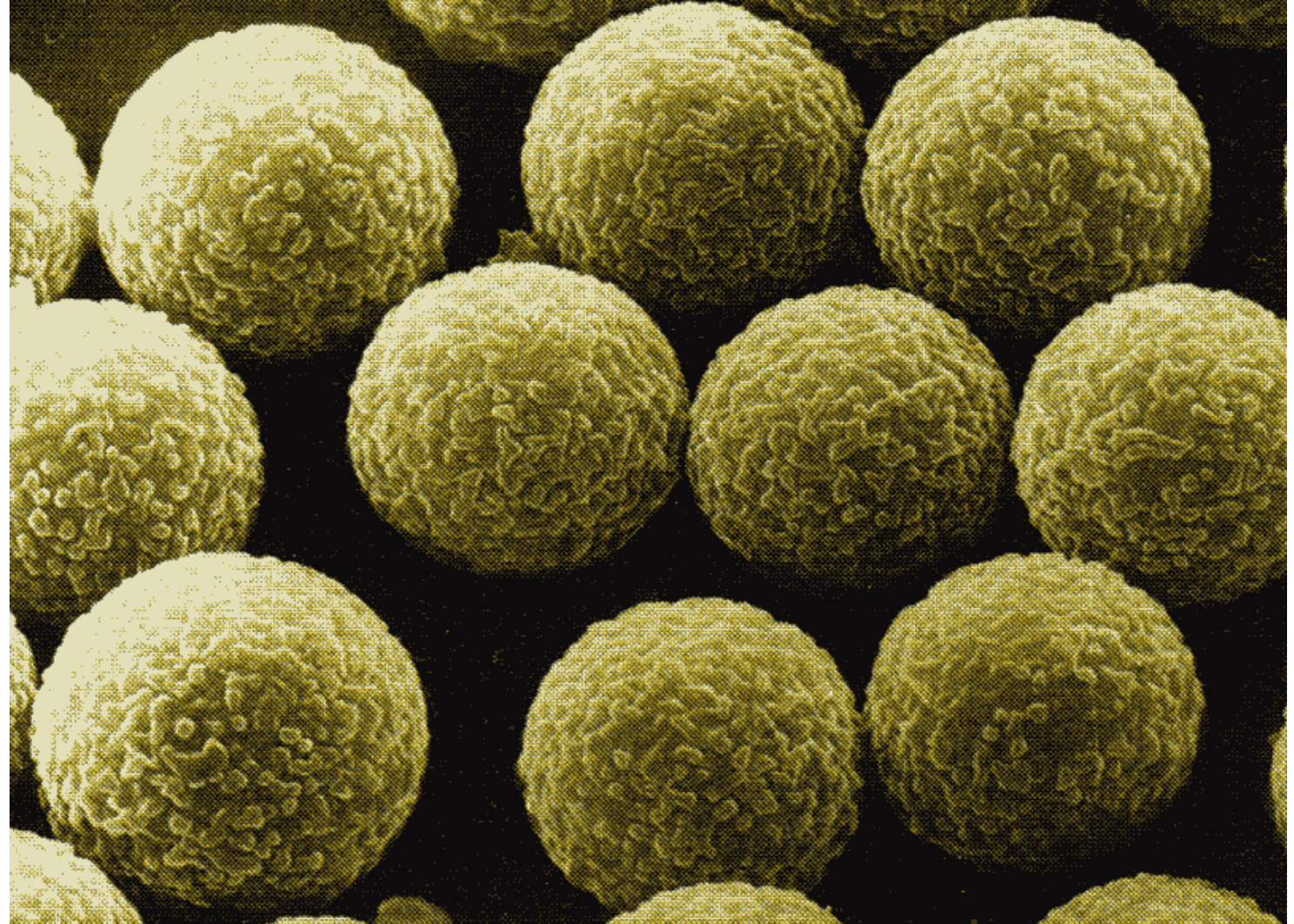
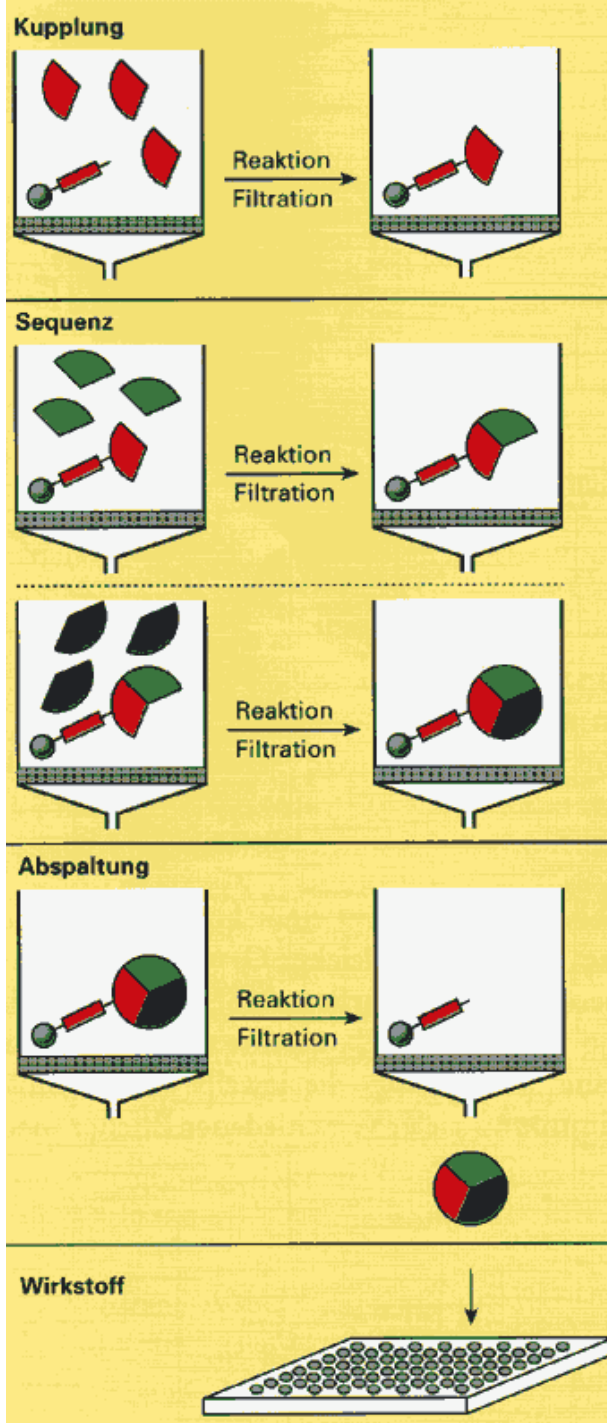
6. Abspaltung der Schutzgruppen und des Linkers



Geschütztes Peptid

Entschütztes Peptid-Harz

Entschütztes Peptid



TentaGel Beads (quervernetztes Polystyrol, 130 μ m
Mit Polyethylenglykol gepfropft)

Beladung: 0.2-0.8 mmol / g
Für 15 mg Produkt (M: 500) ~ 40-150 mg Harz

Schema der Festphasensynthese

Chiuz 1996 (30) 270-285.

Linkertyp

Anknüpfung

Abspaltung Harz Reagens Prod.

Hydroxy-Harze

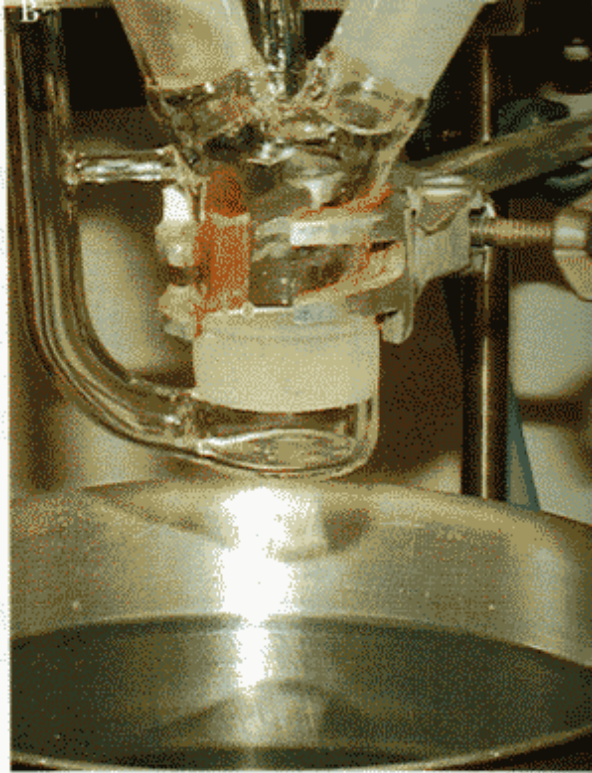
<p>Wang</p> <p>TentaGel S PNB NovaSyn TGA</p> <p>TentaGel S AC</p> <p>HMBB-MBHA</p> <p>TentaGel S HMB</p> <p>Rink Acid</p>	<p>$\text{ROH/Ph}_3\text{P/DEAD}$</p> <p>$(\text{RCO})_2\text{O, DMAP}$</p>	<p>Wang, TGA, TentaGel</p> <p>Rink Acid</p> <p>HMBB-MBHA</p>	<p>TFA</p> <p>10% HOAc/DCM</p> <p>5% TFA/DCM</p> <p>NaOH aq.</p> <p>NH₃/MeOH</p> <p>NaBH₄/EtOH</p> <p>MeOH/TFA</p> <p>NH₂NH₂/DMF</p>	<p>RCOOH</p> <p>ROH</p> <p>RCOOH</p> <p>ROH</p> <p>RCOOH</p> <p>RCONH₂</p> <p>RCH₂OH</p> <p>RCOOMe</p> <p>RCONHNH₂</p>
--	---	--	--	---

Amino-Harze

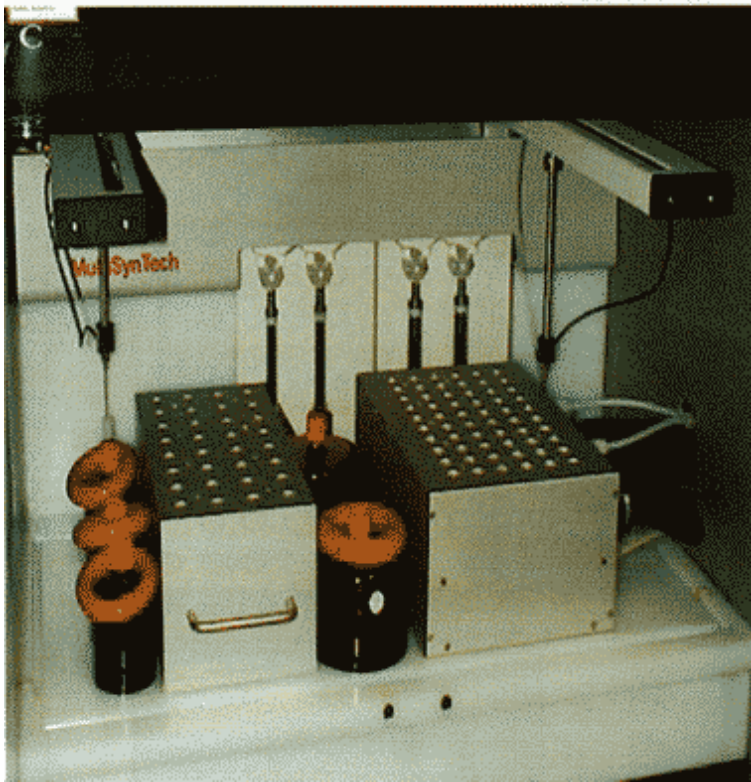
<p>MBHA</p> <p>Rink Amide MBHA</p> <p>TentaGel S AM</p> <p>Rink Amide</p> <p>HMPFmoc</p> <p>Sieber</p> <p>TentaGel S RAM NovaSyn TGR</p>	<p>RCHO/NaBH_4</p> <p>$\text{RCO}_2\text{H/PyBOP/DIEA}$</p> <p>$\text{RCO}_2\text{H/PyBOP/DIEA}$</p> <p>X = H, CH₂R</p>	<p>Rink Amide, Rink Amide MBHA, TGR, TentaGel</p> <p>Sieber</p>	<p>TFA</p> <p>1% TFA/DCM</p>	<p>RCONHX</p> <p>RCONHX</p>
--	--	---	------------------------------	-----------------------------

Trityl-Harze

	<p>ROH/DEA</p> <p>RSH/TEA</p> <p>ROH/DEA/DMAP</p> <p>X = H, Me, OMe</p>		<p>TFA/DCM</p>	<p>RCOOH</p> <p>ROH</p> <p>RSH</p> <p>RNH</p>
--	---	--	----------------	---



Kombinatorische Synthese (Substanzbibliotheken)

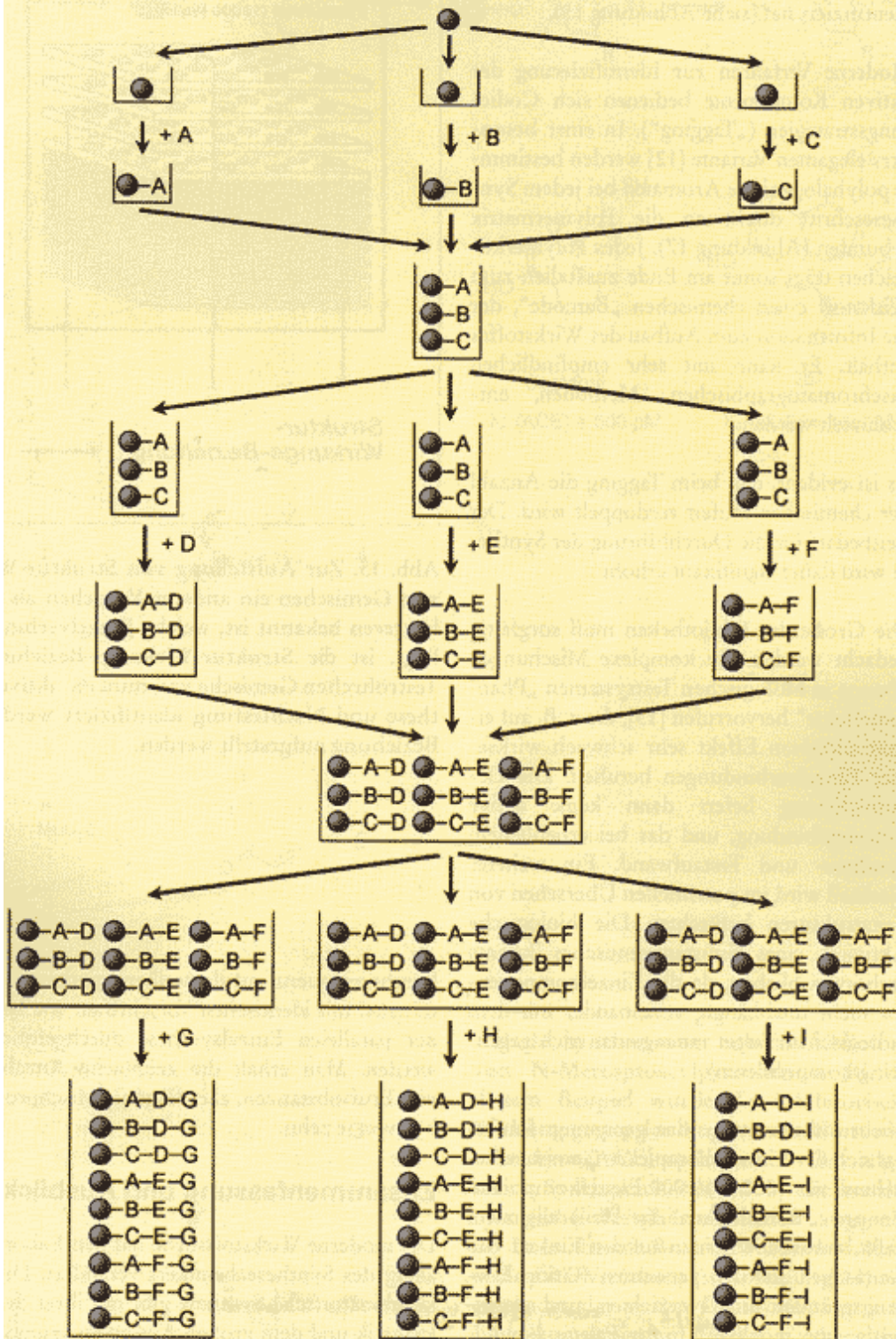


Kombinatorische Synthese

(Substanzbibliotheken)

„Mix and Split“ Verfahren

9 Umsetzungen zu 27 Verbindungen
in 3 Gruppen mit 9 Komponenten



Serin Proteasen

Beispiele:
Chymotrypsin, Trypsin, Elastase, Subtilisin



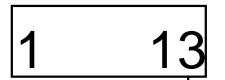
Chymotrypsinogen
(Inaktiv)



π -Chymotrypsinogen
(aktiv)

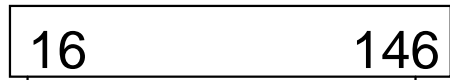
Arg

Ile



Leu

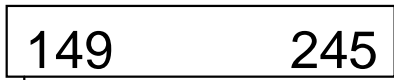
A-Kette



Ile

Tyr

B-Kette

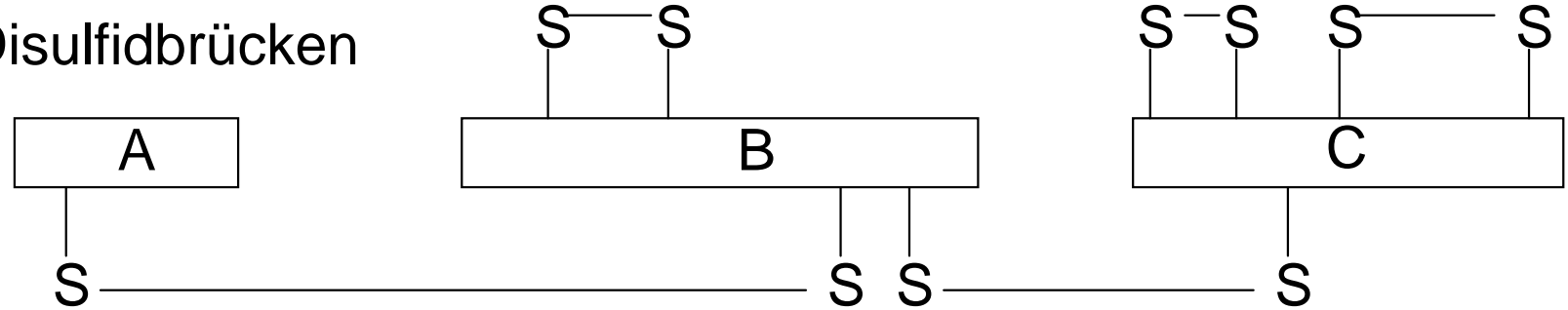


Ala

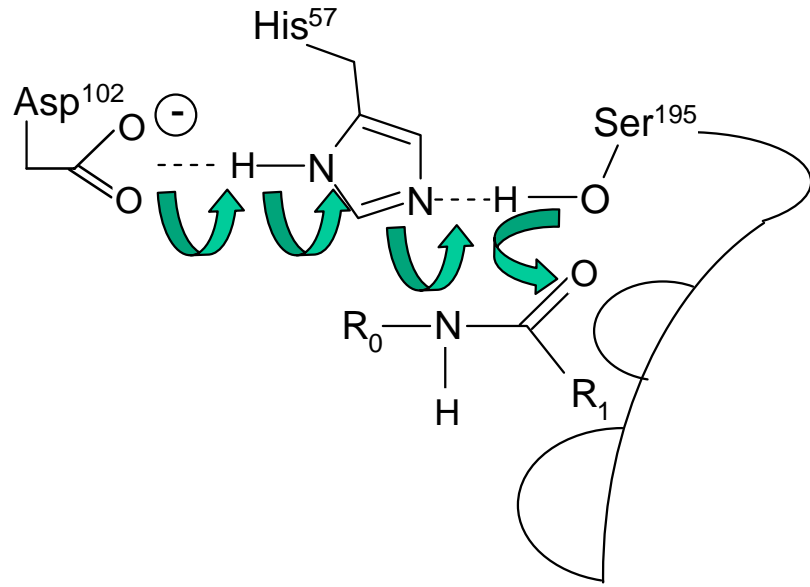
C-Kette

α -Chymotrypsin
(aktiv)

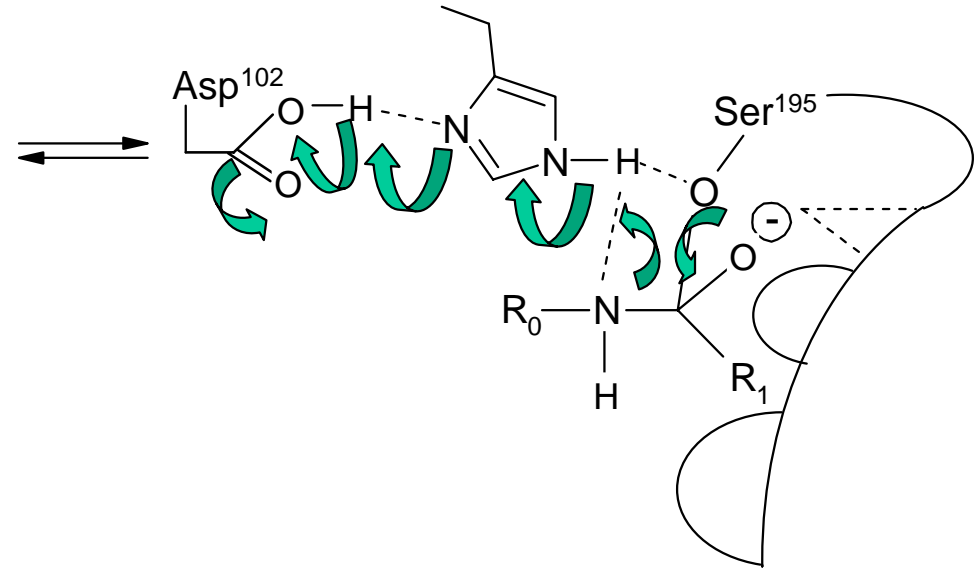
Disulfidbrücken



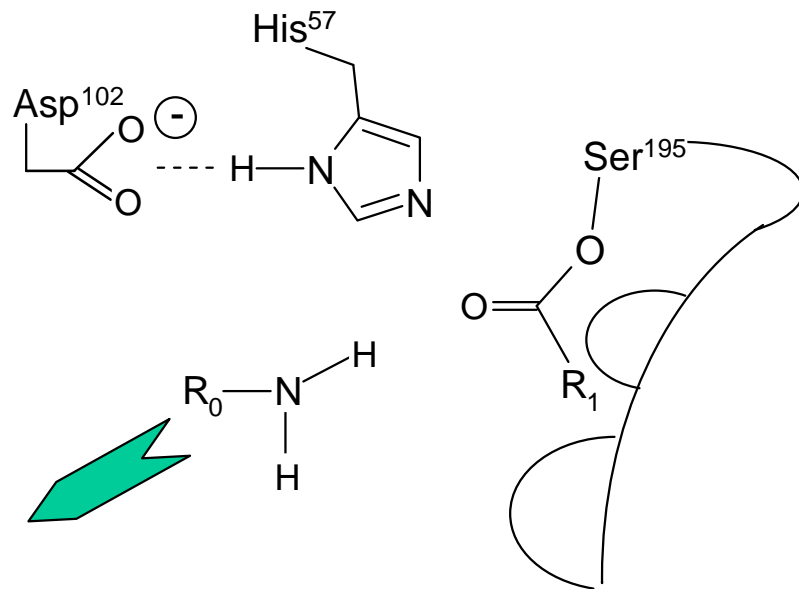
Mechanismus der Serin Protease-Hydrolyse von Peptiden



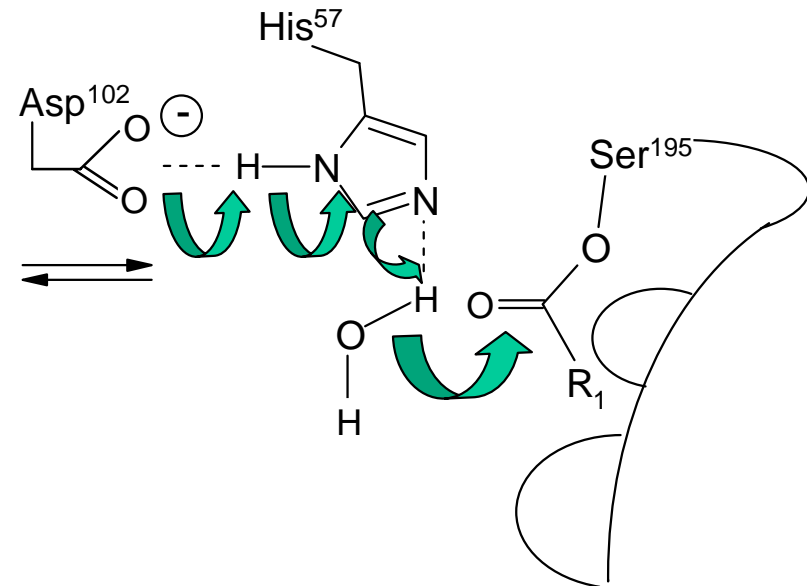
1. Enzym-Substratkomplex



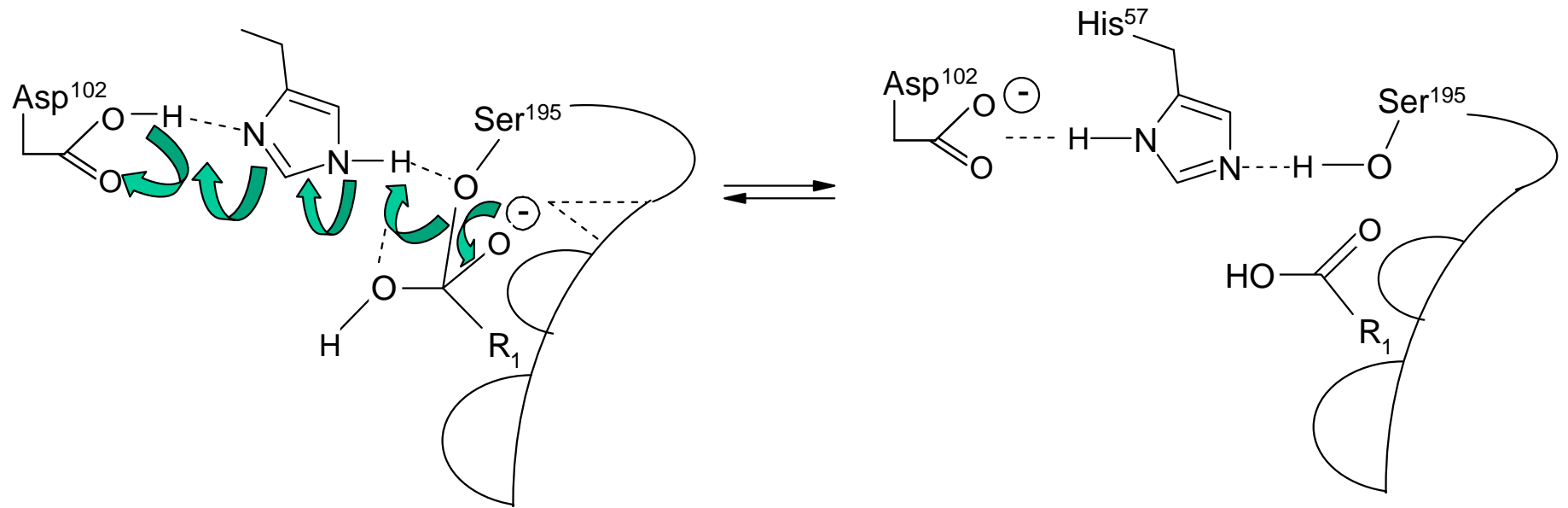
2. Tetraedrisches Zwischenprodukt



3. Acylenzym-Zwischenprodukt



4. Hydrolyse des Acylenzyms



5. Tetraedrisches Zwischenprodukt

6. Enzym-Produktkomplex

Mechanismus der Serin Protease-Hydrolyse von Peptiden:

Katalytische Triade, Proton Shuttle