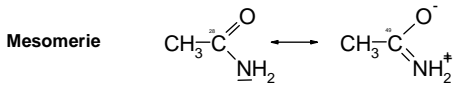


Peptide
Eigenschaften-Synthese-Hydrolyse

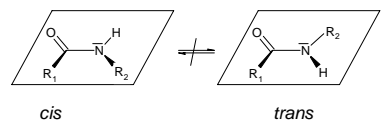


Eigenschaften:
neutral (freies Elektronenpaar am N ist in das Doppelbindungssystem eingebaut)
eben gebaut (sp²-Hybridisierung), C-N Bindung verkürzt
 Drehbarkeit eingeschränkt – partiell Doppelbindungscharakter!
stabil (nukleophiler Angriff erschwert, da der positive Charakter des C-Atoms verloren geht)

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

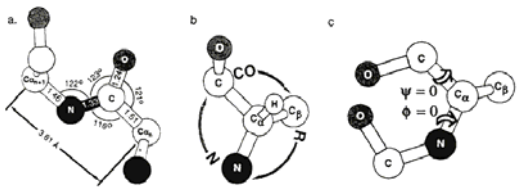
Hydrolyse der Peptidbindung: 6 M HCl, 105°

Peptide
Eigenschaften – Synthese - Hydrolyse

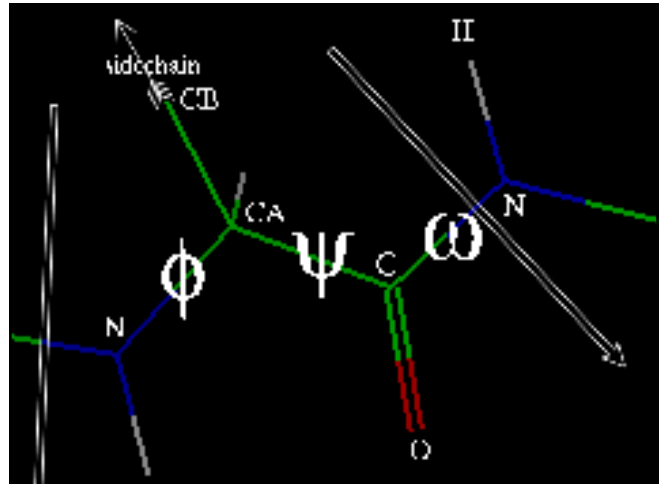
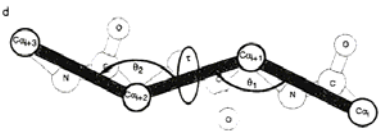


Rotationsbarriere: 18.8 kcal/mol (41.8 kJ/mol)
 Geschwindigkeit der Isomerisierung bei 40° : ~ 0.15 s⁻¹
 Trans-Form um Faktor 10³ begünstigt
 Ausnahme: Prolin (Faktor 4)

Geometrie der Peptidbindung

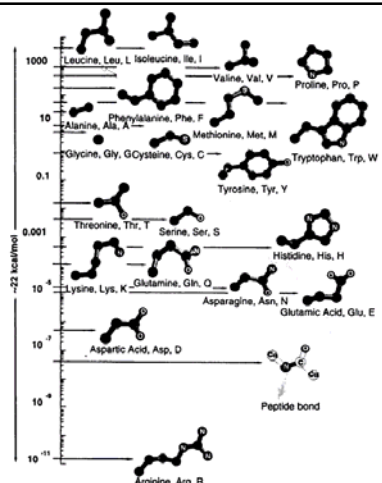


(3.5 Debye units)
 Abstand zwischen zwei Aminosäureresten: 0.381 nm



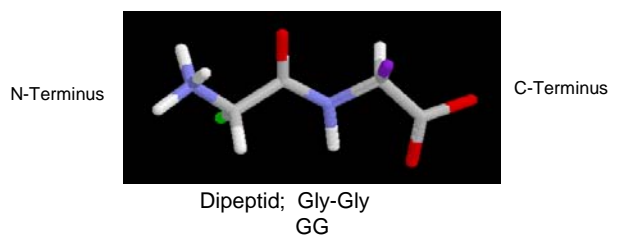
Verteilungskoeffizient von Aminosäuren

(zwischen Cyclohexan / Wässriger Pufferlösung)



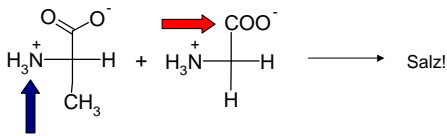
Polyamide der Aminosäuren **Peptide**

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)

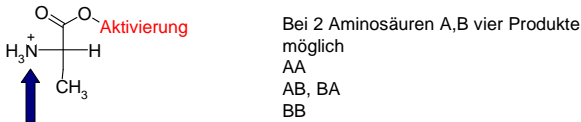


Prinzipien der Peptidsynthese

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

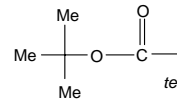


2. Schutz einer Aminogruppe und der zweiten Carboxylgruppe



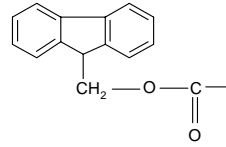
3. Schutz reaktiver Seitengruppen (-SH, -OH, -COOH, -NH₂ Gruppen)

Aminogruppen: Schutzgruppen



Abspaltung (Quantitativ, keine Racemisierung)

H⁺ (TFA)



Schwache Basen (Piperidin, Morpholin)

Carboxylgruppen:

Benzylester

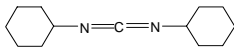
Hydrierung

Boc-ester

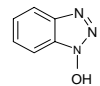
H⁺

Aktivierung

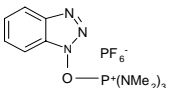
Kopplung unter Wasserabspaltung oder über Aktivester



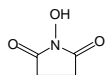
Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)



1H-Hydroxybenzotriazol (HOBt)



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



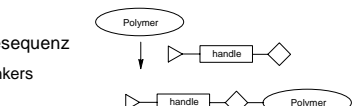
N-Hydroxysuccinimid

Festphasensynthese

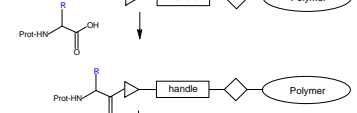
(Merrifieldverfahren)

Synthesesequenz

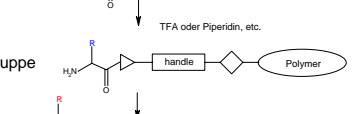
1. Bindung eines bifunktionellen Linkers an das Polymer



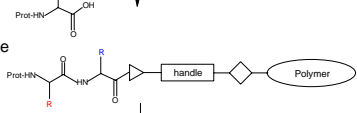
2. Bindung der ersten Aminosäure an den Linker



3. Abspaltung der Amino-Schutzgruppe



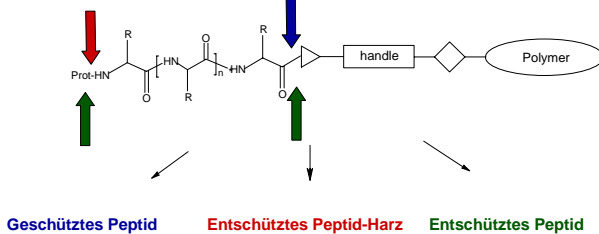
4. Bindung der zweiten Aminosäure



5. Wiederholung der Cyclen

Synthesesequenz

6. Abspaltung der Schutzgruppen und des Linkers



TentaGel Beads (quervernetztes Polystyrol, 130 μm 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		<table border="0"> <tr> <td>Wang, TGA, Tentagel</td> <td>TTA</td> <td>RCOOH, RSH</td> </tr> <tr> <td>Rink Acid</td> <td>1% HCAU, DCM, 5% TFA/DCM</td> <td>RCOOH, RSH</td> </tr> <tr> <td>HMPA, MBHA</td> <td>NaOH, 40% NH₃, MeOH</td> <td>RCOOH, RSH</td> </tr> <tr> <td></td> <td>NaOH, 10% NH₃, EtOH</td> <td>RCOOH, RSH</td> </tr> <tr> <td></td> <td>NaOH, 10% TFA</td> <td>RCOOH, RSH</td> </tr> <tr> <td></td> <td>NH₂Sp₂DMF</td> <td>RCOOH, RSH</td> </tr> </table>	Wang, TGA, Tentagel	TTA	RCOOH, RSH	Rink Acid	1% HCAU, DCM, 5% TFA/DCM	RCOOH, RSH	HMPA, MBHA	NaOH, 40% NH ₃ , MeOH	RCOOH, RSH		NaOH, 10% NH ₃ , EtOH	RCOOH, RSH		NaOH, 10% TFA	RCOOH, RSH		NH ₂ Sp ₂ DMF	RCOOH, RSH
Wang, TGA, Tentagel	TTA	RCOOH, RSH																		
Rink Acid	1% HCAU, DCM, 5% TFA/DCM	RCOOH, RSH																		
HMPA, MBHA	NaOH, 40% NH ₃ , MeOH	RCOOH, RSH																		
	NaOH, 10% NH ₃ , EtOH	RCOOH, RSH																		
	NaOH, 10% TFA	RCOOH, RSH																		
	NH ₂ Sp ₂ DMF	RCOOH, RSH																		
Amino-Harze		<table border="0"> <tr> <td>Rink Amino, Rink Amino MBHA, TEU, Tentagel</td> <td>TTA</td> <td>RCO-NH₂</td> </tr> <tr> <td>Suften</td> <td>1% TFA/DCM</td> <td>RCO-NH₂</td> </tr> </table>	Rink Amino, Rink Amino MBHA, TEU, Tentagel	TTA	RCO-NH ₂	Suften	1% TFA/DCM	RCO-NH ₂												
Rink Amino, Rink Amino MBHA, TEU, Tentagel	TTA	RCO-NH ₂																		
Suften	1% TFA/DCM	RCO-NH ₂																		
Trityl-Harze		<table border="0"> <tr> <td></td> <td>TFA/DCM</td> <td>RCOOH, RSH, RNH₂</td> </tr> </table>		TFA/DCM	RCOOH, RSH, RNH ₂															
	TFA/DCM	RCOOH, RSH, RNH ₂																		

