

Struktur von *N,N'*-(Phenoxathiin-4,6-dicarbonyl)bis(prolin-methylester) – Konformation im Kristall und in Lösung sowie nach semiempirischen Methoden

Javier Manero^{1) a}, Martin Feigel*^a und Falk Knoch^b

Institut für Organische Chemie I der Universität Erlangen-Nürnberg^a,
Henkestraße 42, D-8520 Erlangen

Institut für Anorganische Chemie II der Universität Erlangen-Nürnberg^b,
Egerlandstraße 1, D-8520 Erlangen

Eingegangen am 5. Februar 1990

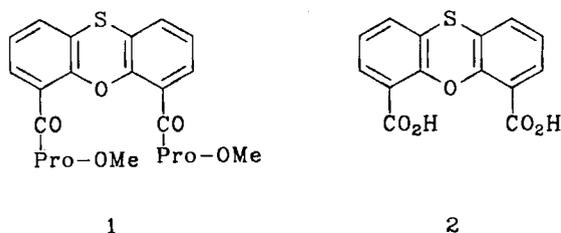
Key Words: Calculations, PM3 / Phenoxathiine / Proline

Structure of *N,N'*-(Phenoxathiin-4,6-dicarbonyl)bis(proline methyl ester) – Conformation in the Crystal, in Solution, and According to Semiempirical Methods

The title compound **1** is synthesized by coupling phenoxathiin-4,6-dicarboxylic acid (**2**) with proline methyl ester. An improved synthesis of **2** is presented. The conformation of **1** in the crystal structure and in solution is discussed. The ge-

ometry of the product is investigated by semiempirical methods. The conformational hypersurfaces (Ramachandran diagrams) of *N*-acetylproline methyl ester and *N*-acetylproline methylamide are calculated with PM3.

Von den beiden möglichen Peptidfaltblattstrukturen²⁾ wird in der Natur überwiegend die antiparallele Variante in Proteinen und Peptiden beobachtet. Beispiele für parallele Faltblätter sind selten. Das Phenoxathiingerüst hat sich für die Stabilisierung von antiparallelen Peptidstrukturen als geeignet erwiesen³⁾. Die Geometrie dieses Heteroanthracens⁴⁾ scheint auch für den Aufbau von parallelen Faltblättern geeignet zu sein. Ein möglicher Vertreter, Phenoxathiin-4,6-dicarbonsäure (**2**), ist schon im Jahre 1956 beschrieben worden⁵⁾, jedoch lagen über die Geometrie dieser Verbindung oder eines ihrer Derivate bisher noch keine Daten vor.



Ergebnisse und Diskussion

Die Synthese von *N,N'*-(Phenoxathiin-4,6-dicarbonyl)bis(prolin-methylester) (**1**) erfolgt unter den Standardbedingungen für Peptidkopplungen (Propylphosphonsäureanhydrid und *N*-Methylmorpholin in CH_2Cl_2)⁶⁾. Das ¹H-NMR-Spektrum von **1** in CDCl_3 weist bei 25 °C die Signale von vier Prolinresten auf. Die Auswertung des Integrals zeigt, daß eine Form mit einem Anteil von mehr als 85% überwiegt. Unterschiedliche Prolinreste ergeben sich durch die stark gehinderte Rotation um die Amidbindung. Dies führt zu drei Konformeren mit *cis-cis*-, *cis-trans*- und *trans-trans*-Amidbindungen, d. h. insgesamt zu vier verschiedenen Prolinresten. Dagegen ist die Inversion des abgewinkelten Phenoxathiinringes in **1** vermutlich schnell gegenüber der NMR-Zeitskala^{4e)}. Die Rotation um die Aryl-C=O-Bindung kann zu weiteren Isomeren führen. Kraftfeldrechnungen⁷⁾ zeigen jedoch, daß Konformere mit *syn*-Anordnung der Prolinreste energetisch wesentlich ungünstiger sind als jene mit *anti*-Anordnung; auch im Kristall wird eine *anti*-Anord-

nung gefunden (siehe Abb. 1). Das bei Raumtemperatur gefundene Populationsverhältnis (s. o.) ändert sich bei Erniedrigung der Temperatur auf –55 °C nicht. Werden hingegen Kristalle von **1** bei –65 °C in CDCl_3 gelöst und sofort vermessen, so ist nur eine Form zu beobachten. Auch nach 10 Minuten bei –55 °C treten die Nebenformen noch nicht in Erscheinung. Wird die Probe jedoch auf 20 °C erwärmt, so stellt sich innerhalb weniger Minuten das Gleichgewicht der drei verschiedenen Konformeren ein. Die ¹³C-NMR-Verschiebungen⁸⁾ in der Hauptform deuten auf *trans*-Amidbindungen hin. Diese Zuordnung wird durch die Röntgenstrukturuntersuchung bestätigt.

N,N'-(Phenoxathiin-4,6-dicarbonyl)bis(prolin-methylester) (**1**) kristallisiert aus Essigester⁹⁾ ohne Solvens in der Raumgruppe

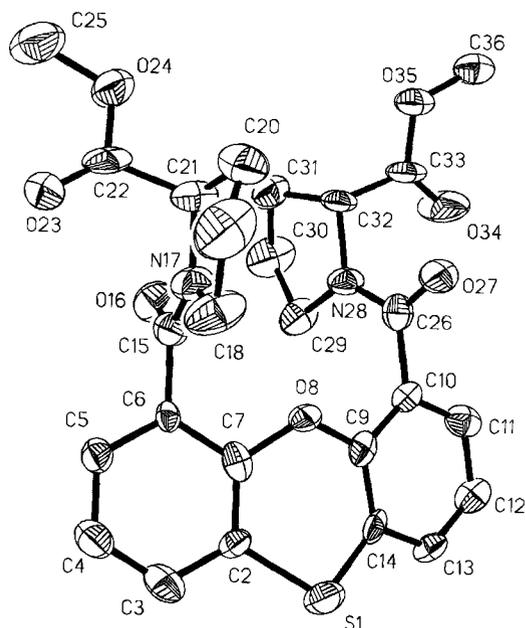


Abb. 1 Molekülstruktur von **1** (ORTEP)

P2;2;2₁. In der asymmetrischen Einheit wird nur das in Abb. 1 dargestellte Molekül gefunden. Die Atomkoordinaten und die thermischen Parameter sind in Tab. 1, ausgewählte Bindungsabstände

Tab. 1. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) der Nichtwasserstoffatome und äquivalente isotrope thermische Parameter ($\times 10^{-1}$) [pm²]. Die Numerierung der Atome folgt Abb. 1

Atom	x	y	z	U (eq) ^a
S (1)	1150 (3)	5061 (3)	2432 (1)	46 (1)
C (2)	2089 (12)	4046 (11)	2034 (3)	30 (4)
C (3)	1922 (13)	2683 (11)	2050 (3)	41 (4)
C (4)	2626 (12)	1928 (10)	1733 (3)	46 (4)
C (5)	3537 (12)	2541 (9)	1412 (3)	37 (4)
C (6)	3732 (11)	3891 (9)	1398 (3)	24 (3)
C (7)	2961 (12)	4652 (10)	1708 (3)	32 (4)
O (8)	3115 (8)	6023 (6)	1655 (2)	32 (2)
C (9)	3194 (11)	6842 (10)	2008 (3)	30 (3)
C (10)	4030 (11)	8046 (10)	1956 (3)	27 (3)
C (11)	4139 (11)	8946 (10)	2287 (3)	39 (4)
C (12)	3433 (11)	8598 (10)	2668 (3)	37 (4)
C (13)	2596 (11)	7388 (10)	2716 (3)	35 (4)
C (14)	2411 (11)	6501 (9)	2383 (3)	33 (3)
C (15)	4806 (13)	4558 (10)	1067 (3)	38 (4)
O (16)	6368 (8)	4650 (7)	1095 (2)	52 (3)
N (17)	3916 (10)	5033 (9)	738 (2)	47 (3)
C (18)	2032 (12)	4966 (13)	680 (3)	68 (5)
C (19)	1857 (16)	5501 (14)	247 (3)	100 (7)
C (20)	3413 (16)	6362 (12)	157 (3)	77 (6)
C (21)	4852 (14)	5666 (11)	398 (3)	53 (5)
C (22)	5785 (14)	4614 (12)	131 (3)	48 (5)
O (23)	5506 (9)	3452 (7)	127 (2)	51 (3)
O (24)	6977 (9)	5257 (7)	-101 (2)	63 (3)
C (25)	7907 (14)	4432 (10)	-393 (3)	75 (5)
C (26)	4738 (12)	8461 (10)	1533 (3)	35 (4)
O (27)	3911 (8)	9145 (7)	1296 (2)	47 (3)
N (28)	6356 (10)	8054 (8)	1459 (2)	38 (3)
C (29)	7492 (11)	7233 (10)	1721 (3)	49 (4)
C (30)	9246 (12)	7380 (13)	1525 (3)	66 (5)
C (31)	8893 (13)	7681 (10)	1079 (3)	56 (4)
C (32)	7264 (12)	8535 (9)	1087 (3)	36 (4)
C (33)	7720 (12)	10016 (12)	1147 (3)	43 (4)
O (34)	7816 (11)	10569 (7)	1471 (2)	80 (3)
O (35)	8036 (10)	10586 (7)	788 (2)	56 (3)
C (36)	8569 (15)	11994 (9)	807 (3)	67 (5)

* Äquivalente isotrope U berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Tab. 2. Ausgewählte Bindungsabstände [pm] und -winkel [°] von 1

S (1)-C (2)	178.7 (10)	S (1)-C (14)	174.6 (09)
C (6)-C (15)	150.5 (13)	C (7)-O (8)	138.3 (11)
O (8)-C (9)	140.0 (11)	C (10)-C (26)	152.5 (12)
C (15)-O (16)	121.7 (12)	C (15)-N (17)	134.9 (12)
N (17)-C (18)	147.4 (12)	N (17)-C (21)	145.7 (12)
C (22)-O (23)	118.0 (14)	C (22)-O (23)	135.0 (13)
O (23)-C (25)	144.3 (12)	C (26)-O (27)	120.7 (11)
C (26)-N (28)	134.0 (12)	N (28)-C (29)	146.9 (12)
N (28)-C (32)	146.6 (12)	C (32)-C (33)	153.2 (15)
C (33)-O (34)	118.0 (12)	C (33)-O (35)	131.0 (12)
O (35)-C (36)	146.5 (11)		

C (2)-S (1)-C (14)	100.0 (4)	S (1)-C (2)-C (3)	119.8 (7)
S (1)-C (2)-C (7)	119.6 (8)	C (7)-C (6)-C (15)	120.2 (8)
C (7)-O (8)-C (9)	118.8 (7)	O (8)-C (9)-C (14)	122.7 (8)
C (9)-C (10)-C (26)	121.0 (8)	S (1)-C (14)-C (9)	121.7 (7)
C (6)-C (15)-O (16)	122.2 (8)	C (6)-C (15)-N (17)	115.2 (8)
C (15)-N (17)-C (18)	126.2 (8)	C (15)-N (17)-C (21)	119.1 (8)
C (21)-C (22)-O (23)	126.2 (10)	C (21)-C (22)-O (24)	107.8 (9)
C (22)-O (24)-C (25)	115.5 (8)	C (10)-C (26)-N (28)	114.4 (8)
O (27)-C (26)-N (28)	123.8 (8)	C (26)-N (28)-C (32)	119.7 (8)
N (28)-C (32)-C (33)	108.9 (7)	C (32)-C (33)-O (34)	125.2 (9)
O (34)-C (33)-O (35)	124.2 (10)	C (33)-O (35)-C (36)	115.7 (7)

und -winkel in Tab. 2 zusammengefaßt. Das Phenoxathiengerüst weist einen Faltungswinkel von 26.1° auf, beim Grundkörper beträgt dieser Wert 41.6°^{4a}). Die Prolinreste im Molekül zeigen leicht unterschiedliche Geometrien. Die Torsionswinkel Φ und Ψ^{10} , die die Sekundärstruktur eines Polypeptids bestimmen, betragen für den Prolinrest A $\Phi_A = -74.6^\circ$ [C(15)-N(17)-C(21)-C(22)] und $\Psi_A = 163.6^\circ$ [O(24)-C(22)-C(21)-N(17)]; im Falle des Prolinrestes B ist $\Phi_B = -71.7^\circ$ [C(26)-N(28)-C(32)-C(33)] und $\Psi_B = 160.6^\circ$ [O(35)-C(33)-C(32)-N(28)]. Beide Winkelpaare befinden sich damit in einem Bereich, der nach statistischen Untersuchungen¹¹) für Prolin in Peptiden charakteristisch ist. Offenbar handelt es sich bei diesen Kombinationen der Winkel Φ und Ψ um einen energetisch besonders günstigen Bereich.

Um den konformativen Raum von Aminosäuren mit semiempirischen Methoden¹²) zu untersuchen, haben sich Modellverbindungen des Typus *N*-Acetylaminosäure-methylamid als geeignet erwiesen¹³). Kürzlich ist die semiempirische PM 3-Methode¹⁴) veröffentlicht worden, die, ähnlich wie AM 1¹²), für die Beschreibung von Molekülen mit Wasserstoffbrücken geeignet sein soll. Aus diesem Grund ist ein Vergleich der PM 3-Ramachandran-Hyperflächen von *N*-Acetylprolin-methylamid sowie *N*-Acetylprolin-methylester mit jenen, die nach der AM 1-Methode^{13,15}) berechnet wurden, wichtig. Außerdem existieren in PM 3 Parameter für Elemente der dritten Periode wie Schwefel.

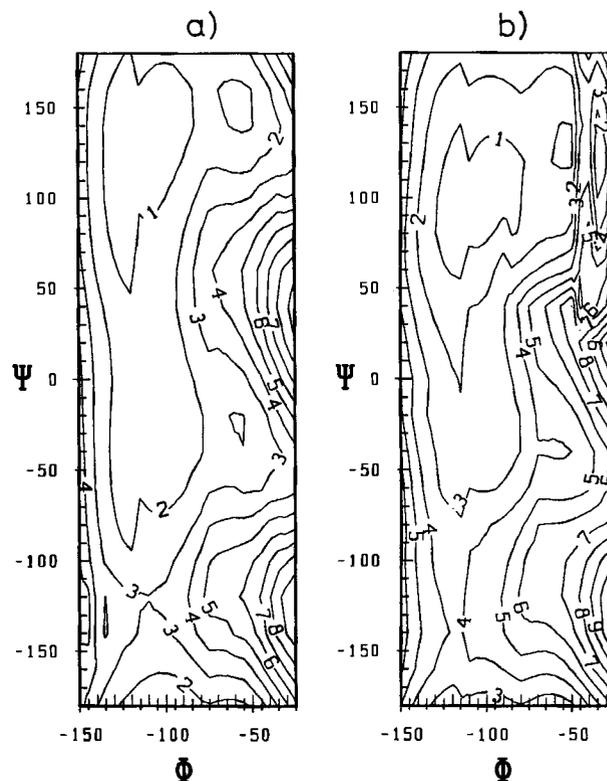


Abb. 2. Ausschnitte der PM 3-berechneten Ramachandran-Hyperflächen von a) *N*-Acetylprolin-methylester (links) und b) *N*-Acetylprolin-methylamid (rechts). Als Abszisse ist der Winkel Φ (Rotation um $C_\alpha-N$), als Ordinate der Winkel Ψ (Rotation um $C_\alpha-CO$) aufgetragen. Die Zahlenwerte der Höhenlinien stellen die Bildungsenthalpiendifferenzen [kcal/mol] zum Energieminimum der Hyperfläche dar

Man erhält sowohl für *N*-Acetylprolin-methylamid als auch *N*-Acetylprolin-methylester sehr ähnliche Diagramme. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der AM 1-Rechnungen¹³), bei denen

ein deutlicher Unterschied zwischen der Hyperfläche des Esters und der des Amids existiert. Die Fläche des Esters wird nach beiden Verfahren ähnlich wiedergegeben, ein flaches Energieminimum um den Ψ -Bereich mit einem ausgedehnten Finger in den Bereich der α -Helix. In der AM1-Rechnung des Amids findet man ein ausgeprägtes Minimum bei $\Psi = 70^\circ$ und $\Phi = -90^\circ$ für die typische äquatoriale C_7 -Konformation, die durch eine Wasserstoffbrücke vom *N*-Methylamid-Wasserstoff zum Acetylcarbonyl-Sauerstoff stabilisiert wird¹⁶⁾. Dagegen verschiebt sich dieses Minimum bei PM3 zu $\Psi = 100^\circ$ und $\Phi = -110^\circ$ und ist weniger ausgeprägt. Offenbar wirkt sich die in der C_7 -Konformation vorhandene Wasserstoffbrückenbindung bei PM3 nicht in demselben Maße stabilisierend aus wie bei AM1.

Dennoch liegt das von PM3 berechnete Minimum in jenem Bereich¹¹⁾, der von Prolin in Peptiden häufig eingenommen wird. Dieses Resultat ist jedoch vorsichtig zu bewerten: Das Ergebnis unserer Berechnung gilt zunächst nur für das benutzte Modellpeptid *N*-Acetylprolin-methylamid. In Proteinen führen Wasserstoffbrücken nicht unmittelbar gebundener Aminosäuren zur Stabilisierung anderer Konformationen auf Kosten der äquatorialen C_7 -Form, die vor allem in kleineren Cyclopeptiden gefunden wird¹⁷⁾.

Für die Sekundärstruktur eines Peptids ist aber auch der Torsionswinkel der Amidbindungen Ω von Bedeutung. Diese Bindung ist bei ungespannten Systemen planar. Im Falle der Verbindung **1** ist $\Omega_A = 0.9^\circ$ [C(21)–N(17)–C(15)–O(16)] und $\Omega_B = 5.1^\circ$ [C(32)–N(28)–C(26)–O(27)]. Wenn man die Kristallgeometrie als Ausgangspunkt für eine PM3-Rechnung nimmt, so ändert die Rechnung hier Ω_A zu 17.0° und Ω_B zu 14.2° . Bei einer AM1-Berechnung betragen die Winkel $\Omega_A = 8.6^\circ$ und $\Omega_B = 8.9^\circ$.

Keines der Ergebnisse stimmt präzise mit dem Resultat der Kristallstrukturuntersuchung überein. Es ist jedoch bekannt, daß Rotationsbarrieren von Amiden von beiden Methoden unterschätzt werden, obwohl die Barrieren im Trend richtig wiedergegeben werden. Es besteht die Möglichkeit, bei der semiempirischen Berech-

nung eine Kraftfeldkorrektur¹⁸⁾ einzubringen, so daß Amidstickstoffe weitgehend planarisiert und dadurch die Rotationsbarrieren von Amidbindungen korrekt beschrieben werden. Welchen Einfluß diese Korrektur auf die Geometrie größerer Peptidketten hat, ist unbekannt. Berechnet man die Ramachandran-Hyperfläche von *N*-Acetylprolin-methylamid mit der Korrektur, so erhält man das in Abb. 3 gezeigte Diagramm. Es unterscheidet sich nur wenig von dem Diagramm, welches ohne Korrektur erhalten wurde. Offenbar hat die Planarität des Amidstickstoffes in der Rechnung bei kleinen Peptiden keinen großen Einfluß auf die Konformation um Φ und Ψ . Im Falle der Verbindung **1** erhält man bei Berücksichtigung dieser Amidkorrektur noch größere Abweichungen der Winkel Ω gegenüber der Geometrie im Kristall: bei PM3 wird Ω_A zu 20.8° und Ω_B zu 19.6° . Die Winkel betragen bei AM1 $\Omega_A = 9.9^\circ$ und $\Omega_B = 9.5^\circ$.

Ein weiteres Strukturmerkmal, das durch semiempirische Rechnungen nur unzureichend wiedergegeben wird, ist der Faltungswinkel am Phenoxathingerüst. Er beträgt nach der AM1-Rechnung 14.8° , nach der PM3-Rechnung 15.6° . In beiden Fällen ist er kleiner als der im Kristall gefundene Wert. Der Einfluß von Packungseffekten auf den Faltungswinkel kann in der Rechnung nicht berücksichtigt werden, aber im allgemeinen werden Heteroanthracene durch semiempirische Methoden zu flach berechnet¹⁹⁾. Verwendet man noch zusätzlich die Amidkorrektur, so wird der Faltungswinkel nach beiden Methoden kleiner. Er beträgt dann nach AM1 8.8° und nach PM3 13.2° .

Zusammenfassend erscheint AM1 besser geeignet zu sein, die Geometrie von Peptiden wiederzugeben. Für eine genaue Beschreibung von organo-peptidischen Strukturen werden jedoch weiterhin Kristallstrukturen wie die von **1** notwendig sein.

Wir danken Prof. Dr. P. v. R. Schleyer, Erlangen, für die Unterstützung dieser Arbeit und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für Sachbeihilfen, J. M. dankt der Konrad-Adenauer-Stiftung für ein Promotionsstipendium.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. — EI-Massenspektren: CH-4 B-Massenspektrometer der Firma Varian. — NMR: JEOL-GX 400 (400 MHz). Die stark verbreiterten Signale der Protonen von Carbonsäuregruppen sind nicht aufgelistet.

Phenoxathiin-4,6-dicarbonsäure (**2**): 12.5 g (62.5 mmol) Phenoxathiin²⁰⁾ werden unter Stickstoff in 200 ml absol. THF gelöst. Man kühlt auf -78°C ab, versetzt mit 100 ml 1.6 M *n*-Butyllithium-Lösung in Hexan, rührt 1 h bei -40°C und dann weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur. Die gelbe Reaktionslösung wird langsam auf einen Überschuß Trockeneis gegossen. Nach Verdunsten des Trockeneises wird mit 400 ml Wasser versetzt und die Wasserphase mit konz. HCl bis zu einem pH-Wert von 1 angesäuert. Nach Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und in 600 ml Wasser suspendiert. Die Suspension wird mit NaOH auf einen pH-Wert > 10 gebracht, wobei das Produkt in Lösung geht. Es wird abfiltriert und die Lösung unter Rühren langsam mit konz. HCl angesäuert, wobei das hellgelbe Produkt ausfällt: 10.6 g (59%), Schmp. aus Butanon $269-271$ (Lit.⁵⁾ $266-267^\circ$. — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/ $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 7.49-7.46$ (m, 4H); $7.23-7.19$ (t, 2H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz/ $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 165.99$ (C=O); 149.32; 129.66; 128.63; 125.2; 124.28; 121.10.

N,N'-(Phenoxathiin-4,6-dicarbonyl)bis(prolin-methylester) (**1**): Die Peptidkopplung erfolgte analog zu Lit.⁶⁾; Ansatz: 4.0 g (13.89 mmol) **2**, 5.0 g (30.2 mmol) H-Pro-OME·HCl (L-Form), mit 18.0 ml *N*-Methylmorpholin und 44 ml Propylphosphonsäureanhydrid

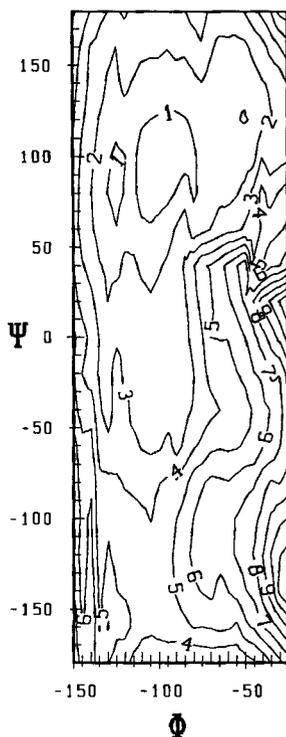


Abb. 3. Ramachandran-Hyperfläche von *N*-Acetylprolin-methylamid mit Kraftfeldkorrektur der Amidbindungen nach PM3

(50proz. in Dichlormethan), Solvens: 260 ml Dichlormethan. Es wird aus Essigester umkristallisiert: 4.8 g (67.6%), Schmp. 215 bis 217°C. — ¹H-NMR des Hauptisomeren (400 MHz/CDCl₃): δ = 7.14 (d, 2H, Ar-C_{3,7}H); 7.08 (t, 2H, Ar-C_{2,8}H); 6.98 (d, 2H, Ar-C_{1,9}H); 4.58 (q, 1H, Pro-C_αH); 3.79 (s, 3H, OCH₃); 3.42 (m, 1H, Pro-C_βH); 3.27 (m, 1H, Pro-C_βH); 2.50 (m, 1H, Pro-C_βH); 1.96 (m, 1H, Pro-C_βH, 2H, Pro-C_γH). — ¹³C-NMR des Hauptisomeren (100 MHz/[D₆]DMSO): δ = 172.30, 171.94 (C=O); 164.64; 145.94; 127.81; 127.10; 125.91; 119.87; 58.28 (Pro-C_α); 52.07 (OCH₃); 47.96 (Pro-C_β); 28.91 (Pro-C_β); 24.15 (Pro-C_γ). — MS (70 eV): *m/z* (%) = 510 (33) [M⁺], 451 (12) [M⁺ - C₂H₃O₂], 383 (12), 355 (20), 296 (22), 255 (100), 227 (28), 171 (25), 127 (57).

C₂₆H₂₆N₂O₇S (510.6) Ber. C 61.17 H 5.13 N 5.49
Gef. C 61.22 H 5.53 N 5.68

Röntgenstrukturanalyse: C₂₆H₂₆N₂O₇S (1). Molmasse 510.56 g mol⁻¹, farblose Quader aus Essigester, Einkristall mit den Maßen 0.3 × 0.2 × 0.1 mm, orthorhombisch, Raumgruppe *P* 2₁2₁2₁, *a* = 775.2(4), *b* = 997.8(8), *c* = 3214.6(18) pm, *V* = 2.486(2) nm³, *d*_{ber.} = 1.36 g/cm³ (*Z* = 4). Automatisiertes Vierkreisdiffraktometer (Nicolet R3m/V). Mo-*K*_α-Strahlung, Graphitmonochromator, Elementarzelle mit 16 Reflexen ermittelt, ω-Scan mit 3.0–15°/min (3° < 2Θ < 54°), 2627 Reflexe gemessen. Symmetrieunabhängiger Datensatz 2600 Reflexe, davon 1536 mit *F* > 5σ(*F*) beobachtet. Strukturlösung mit Direkten Methoden (SHELXTL-PLUS), anisotrope Verfeinerung der Nichtwasserstoffatome, die Lagen der Phenylwasserstoffatome wurden für ideale Geometrie berechnet und bei der Verfeinerung festgehalten, die Wasserstoffe der Methyl- und Methylengruppen wurden für ideale Tetraeder berechnet und während der Verfeinerung um ihr Zentral-C-Atom herumgedreht, Wasserstoffatome mit gemeinsamen Temperaturfaktor (Riding-Modell). *R* = 0.077, *R*_w = 0.055, 326 verfeinerte Parameter. Meßtemperatur 200 K⁹⁾.

Das schlechte Verhältnis von verfeinerten Parametern zu unabhängigen Variablen von 326/1536 (≈ 1:5) bei einem Grenzwert von *F* > 5σ(*F*) [entsprechend *I* > 2.5σ(*I*)] resultiert aus dem geringen Reflexionsvermögen des vermessenen kleinen Kristalls. Auch bei Zugrundelegung eines Grenzwerts von *F* > 4σ(*F*) [entsprechend *I* > 2σ(*I*)] verbessert es sich nur auf 326/1664.

CAS-Registry-Nummern

1: 126755-05-3 / 2: 106269-42-5 / H-Pro-OME · HCl: 2133-40-6 / Phenoxathiin: 262-20-4 / *N*-Acetylprolin-methylester: 27460-51-1 / *N*-Acetylprolin-methylamid: 19701-85-0

¹⁾ Aus der in Arbeit befindlichen Dissertation von J. Manero, Univ. Erlangen.

- ²⁾ ^{2a)} P. Y. Chou, G. D. Fasman, *Ann. Rev. Biochem.* **47** (1978) 251. — ^{2b)} S. Lifson, C. Sander, *J. Mol. Biol.* **139** (1980) 627. — ^{2c)} A. Kabat, T. T. Wu, *Biopolymers* **12** (1973) 751. — ^{2d)} T. Ashida, I. Tanaka, T. Yamane, *Peptide Protein Res.* **17** (1981) 322.
- ³⁾ ^{3a)} M. Feigel, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 181. — ^{3b)} M. Feigel, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 459.
- ⁴⁾ ^{4a)} S. Hosoya, *Acta Crystallogr.* **20** (1966) 429. — ^{4b)} F. P. Colonna, G. Distefano, V. Galasso, K. J. Irgolic, C. E. King, G. C. Pappalardo, *J. Organomet. Chem.* **146** (1978) 235. — ^{4c)} M. J. Aroney, G. M. Hoskins, R. J. Le Fèvre, *J. Chem. Soc. B* **1969**, 980.
- ⁵⁾ H. Gilman, S. H. Eidt, *J. Am. Chem. Soc.* **78** (1956) 2633.
- ⁶⁾ H. Wissmann, H. J. Kleiner, *Angew. Chem.* **92** (1980) 129; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 133.
- ⁷⁾ Programm MMPMI: J. Gajewski, K. Gilbert, Indiana University. Das Programm basiert auf QCPE 395 (MM2) und QCPE 318 (MMP1) und enthält zusätzlich allgemeine Parameter aus MACROMODEL (C. Still, Columbia University).
- ⁸⁾ I. Z. Siemion, T. Wieland, K. H. Pook, *Angew. Chem.* **87** (1975) 712; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **14** (1975) 702.
- ⁹⁾ Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-320054, der Autorennamen und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- ¹⁰⁾ ^{10a)} G. N. Ramachandran, V. Sasisikharan, *Adv. Protein Chem.* **23** (1968) 282. — ^{10b)} C. M. Venkatalachan, G. N. Ramachandran, *Ann. Rev. Biochem.* **38** (1969) 45.
- ¹¹⁾ ^{11a)} M. H. Lambert, H. A. Sheraga, *J. Comp. Chem.* **10** (1989) 770. — ^{11b)} M. H. Lambert, H. A. Sheraga, *J. Comp. Chem.* **10** (1989) 798. — ^{11c)} M. H. Lambert, H. A. Sheraga, *J. Comp. Chem.* **10** (1989) 817.
- ¹²⁾ M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 3902.
- ¹³⁾ ^{13a)} M. Feigel, G. Lugert, J. Manero, M. Bremer, *Z. Naturforsch., Teil B*, **44** (1989) 1109. — ^{13b)} M. Feigel, G. Lugert, J. Manero, M. Bremer, *Z. Naturforsch., Teil B*, **45** (1990), 258. — ^{13c)} F. A. Momany, V. J. Klimkowski, L. Schaefer, *J. Comp. Chem.* **11** (1990), im Druck.
- ¹⁴⁾ ^{14a)} J. J. P. Stewart, *J. Comp. Chem.* **10** (1989) 201. — ^{14b)} J. J. P. Stewart, *J. Comp. Chem.* **10** (1989) 221.
- ¹⁵⁾ ^{15a)} MOPAC: J. J. P. Stewart, *QCPE* **5** (1985) 455. — ^{15b)} Bei den Berechnungen wurden folgende Steuerwörter verwendet: NOMM, GEO-OK und PRECISE. Es wurde das Programm MOPAC 5.00 von QCPE verwendet. Die Berechnung erfolgte durch Variation der Ordinatenorsionswinkel Ψ in 20°-Schritten (18 Punkte auf der Reaktionskoordinate) und der Variation der Abszissenwinkel Φ in 5°-Schritten (21 Punkte).
- ¹⁶⁾ J. N. Scarsdale, C. Van Alsenoy, V. J. Klimkowski, L. Schaefer, F. A. Momany, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 3438.
- ¹⁷⁾ H. Kessler, *Angew. Chem.* **94** (1982) 509; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 512.
- ¹⁸⁾ Es wird hierbei ein zusätzliches harmonisches Potential der Art const · sin(Ω)² für die Pyramidalisierung des Amidstickstoffs benutzt. Dieses zusätzliche Potential kann jedoch „legitime“ Abweichungen von der Planarität bei leicht gespannten Systemen unmöglich machen.
- ¹⁹⁾ M. Feigel, J. Manero, unveröffentlichte Ergebnisse.
- ²⁰⁾ C. M. Suter, J. P. McKenzie, C. E. Maxwell, *J. Am. Chem. Soc.* **58** (1936) 717.