

Universität Leipzig

Fakultät für Biowissenschaften,
Pharmazie und Psychologie

Institut für Biochemie

Diplomarbeit

Sulfonamidopeptide und vinyloge Peptide als Foldamere

vorgelegt von Carsten Baldauf,

geboren am 23. 12. 1977

in Karl-Marx-Stadt,

Student im Diplomstudiengang Biochemie

Leipzig, den 27. März 2002

Die Diplomarbeit wurde in der Zeit vom 4. Oktober 2001 bis zum 27. März 2002 am Institut für Biochemie, Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie der Universität Leipzig, durchgeführt. Die Betreuung erfolgte durch Prof. Dr. Hans-Jörg Hofmann.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Zielstellung	6
3.	Methoden	7
4.	Ergebnisse und Diskussion	9
4.1.	Sekundärstrukturbildung in Sulfonamidopeptiden	9
4.1.1.	Konformationscharakteristika der Sulfonamidbindung	9
4.1.2.	Konformationsanalyse von Aminosulfonsäurederivaten	11
4.1.2.1.	Konformationen der unsubstituierten Aminosulfonsäure	11
4.1.2.2.	Konformationen einer substituierten Aminosulfonsäure	19
4.2.	Sekundärstrukturbildung in vinylogenen Peptiden	28
4.2.1.	Konformationsanalyse des vinylogenen Glycins	29
4.2.2.	Konformationsanalyse des vinylogenen Alanins	38
5.	Zusammenfassung	44
6.	Literaturverzeichnis	46

1. Einleitung

Peptide und Proteine nehmen in einer Vielzahl physiologischer Prozesse eine Schlüsselstellung ein. Sie sind aus einer kleinen Anzahl monomerer Bausteine, die der Struktur nach zu den L- α -Aminosäuren gehören, aufgebaut. Die Verknüpfung der Monomere erfolgt über Peptidbindungen. Die spezifischen Funktionen dieser Verbindungen beruhen nicht allein auf der Abfolge der Bausteine in der Sequenz, sondern auch auf der Ausbildung definierter räumlicher und elektronischer Strukturen, den Tertiärstrukturen. Das polymere Rückgrat der Peptide und Proteine (Backbone) nimmt häufig definierte Konformationen ein, die als Sekundärstrukturen bezeichnet werden. Diese Sekundärstrukturen bestimmen maßgeblich die Ausbildung von Tertiärstrukturen. Allerdings wirkt die Tertiärstruktur auch auf die „Backbone“-Konformation ein.^[1-3]

Ein wesentliches Ziel der biochemischen Grundlagenforschung ist es, die Rolle der Peptide und Proteine in den verschiedensten biologischen Prozessen aufzuklären. Im Rahmen dieser Untersuchungen wird auch versucht, Kenntnisse zu erlangen, mit denen man gezielt Einfluss auf physiologische und biochemische Abläufe nehmen kann. Dem Einsatz peptidischer Arzneistoffe sind allerdings Grenzen gesetzt. So seien zum Beispiel der schnelle proteolytische Abbau, die schlechte Resorption und die rasche Exkretion genannt.^[2] Deshalb ist es von besonderem pharmakologischen Interesse, diese negativen Eigenschaften zu umgehen. Ein diesbezüglich erfolgreiches Konzept liegt in der Imitation der nativen Peptidstrukturen durch Peptidanaloga und Peptidmimetika.^[1,2] Bei den Peptidanaloga, handelt es sich um Oligomere und Polymere, in denen die eine oder andere Aminosäure durch abgewandelte Bausteine (Aminosäureisostere) ersetzt wurde oder die ganz aus strukturmodifizierten Derivaten der natürlichen Aminosäuren aufgebaut sind. Es bestehen verschiedene Möglichkeiten zur Modifizierung der Bausteine, die zu Derivaten mit unterschiedlich abstrahierter Struktur, im Vergleich zu den natürlichen Aminosäuren, führen (Tab. 1.-1). So folgen z.B. aus der Änderung der Konfiguration der Seitenkette am C_{α} -Atom die D-Aminosäuren. Dehydroaminosäuren weisen eine Doppelbindung zwischen C_{α} - und C_{β} -Atom auf. Die Peptoide stellen N-substituierte Polyglycine dar. Bei den Modifizierungen des Rückgrates besteht die Möglichkeit der Kettenverlängerung, was zu den β -, γ - und δ -Peptiden führt. Das Einfügen einer Doppelbindung zwischen C_{α} - und C_{β} -Atom bei den γ -Peptiden ergibt die vinylogenen Peptide. Auch eine Veränderung der Funktionalität der Aminosäure ist möglich. Die Substitution der Carbonyl- durch eine Sulfonylgruppe führt zu den Aminosulfonsäuren. Die Umwandlung natürlicher Aminosäuren in die Carbonate resultiert in den Oligocarbamaten.^[2]

Tab. 1.-1. Ausgewählte Aminosäureisostere als Peptidbausteine.

Aminosäureisoster	Strukturformel
D-Aminosäure	
Dehydroaminosäure	
N-substituiertes Glycin (Peptide)	
β-Aminosäure ^[4-7]	
vinylloge Aminosäure ^[1, 8-11]	
Aminosulfonsäure ^[12-14]	

Der Begriff Peptidmimetikum wird in der Literatur teilweise stärker vom Begriff des Peptidanalogs abgegrenzt. Man versteht dann unter einem Analogon ein mehr oder weniger, aber immer noch deutlich erkennbares, abgeleitetes Peptid, wogegen ein Mimetikum ein stark abstrahiertes Grundgerüst besitzt, dessen funktionelle Gruppen die für die Aktivität erforderliche räumliche Anordnung des Peptids imitieren.

Oligomere und Polymere nichtnatürlicher Aminosäuren kann man unter den Oberbegriff der Foldamere ^[15-20] einordnen. Dieser nicht ganz eindeutig definierte Begriff fasst Polymere und Oligomere zusammen, die in der Lage sind, definierte Sekundärstrukturen zu bilden. Somit lassen sich hier neben den bekannten Biopolymeren noch viele weitere Substanzklassen zusammenfassen. Eine engere Definition des

Foldamerbegriffs grenzt allerdings von den Biomolekülen ab und zählt nur Oligomere und Polymere auf der Basis nichtbiologischer Bausteine zu dieser Gruppe.

Untersuchungen an Peptidanaloga zeigen, dass eine erhöhte Proteaseresistenz aus der Modifikation resultiert.^[21] Da die biologische Wirkung dieser Verbindungen ursächlich von ihrer Raumstruktur abhängig ist, kann sie bei zunehmendem Abstraktionsgrad nachlassen oder ganz verschwinden. Um dies zu untersuchen muss die Synthese dieser Verbindungen mit Methoden der Strukturaufklärung, durch z.B. Röntgendiffraktometrie und Kernresonanzspektroskopie, und durch biologische Testung begleitet werden. Aufgrund der Fortschritte der Rechentechnik nehmen aber auch Methoden der theoretischen Chemie einen immer wichtigeren Platz bei der Strukturaufklärung ein. Zumindest auf der Stufe von Monomeren und kleineren Oligomeren kann die Struktur von Peptiden und ihren Analoga bereits hinreichend genau berechnet werden. Der große Vorteil dieses Ansatzes liegt darin, dass die gesamten strukturellen Möglichkeiten des Basissystems erfasst werden können und nicht nur eine oder wenige Vorzugskonformationen.

Eine Reihe von Arbeiten zeigt, dass es möglich ist die prinzipiellen Strukturbildungsmöglichkeiten schon aus den konformativen Eigenschaften der Monomere abzuleiten. Diese Arbeit soll sich hier einordnen. Es sollen die Auswirkungen von Gerüsterweiterungen am Beispiel der vinylogenen Peptide und von Veränderungen des Rückgrates am Beispiel der Sulfonamidepeptide auf dem Monomerniveau untersucht werden, um dann Schlüsse auf die Sekundärstruktur von Oligomeren zu ziehen.

Da die Sekundärstrukturbildung der hier untersuchten Monomere und Oligomere in Relation zu typischen Sekundärstrukturen der α -Peptide betrachtet wird, sollen diese hier noch einmal genannt werden. Diese Raumstrukturen lassen sich über die Torsionswinkel des Peptidrückgrates beschreiben. Der Winkel ϕ beschreibt die Rotation um die N-C $^{\alpha}$ -Bindung, ψ beschreibt die Rotation um die C $^{\alpha}$ -C-Bindung. Ist das Rückgrat des Peptides vollständig gestreckt, so nehmen alle Torsionswinkel den Wert 180° an. Der Winkel ω bezeichnet die Rotation um die Peptidbindung. Aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters ist die Amidbindung weitgehend planar. Werte für ω von ca. 180° charakterisieren eine *trans*-Peptidbindung, Werte von ca. 0° eine *cis*-Peptidbindung. Die *cis*-Konformation ist verhältnismäßig selten, nur bei der Aminosäure L-Prolin macht sie in natürlichen Peptiden immerhin 10% der Fälle aus. Die Sekundärstrukturen der Peptide lassen sich in zwei Gruppen einteilen, die periodischen und die nichtperiodischen Strukturen. Die periodischen Strukturen sind durch nahezu gleiche Werte der

Torsionswinkel φ und ψ in allen Bausteinen gekennzeichnet. Klassische Beispiele in den α -Peptiden sind die β -Stränge sowie die Helices. Durch die parallele oder antiparallele Anlagerung zweier β -Stränge und die Ausbildung von Wasserstoffbrücken entsteht ein β -Faltblatt. Die wohl eindrucksvollsten Sekundärstrukturen sind die Helices, bei denen sich die Peptidkette um eine zentrale Achse windet und intramolekulare Wasserstoffbrücken das System stabilisieren. In Abbildung 1.-1 sind exemplarisch ein β -Faltblatt und eine α -Helix gezeigt.

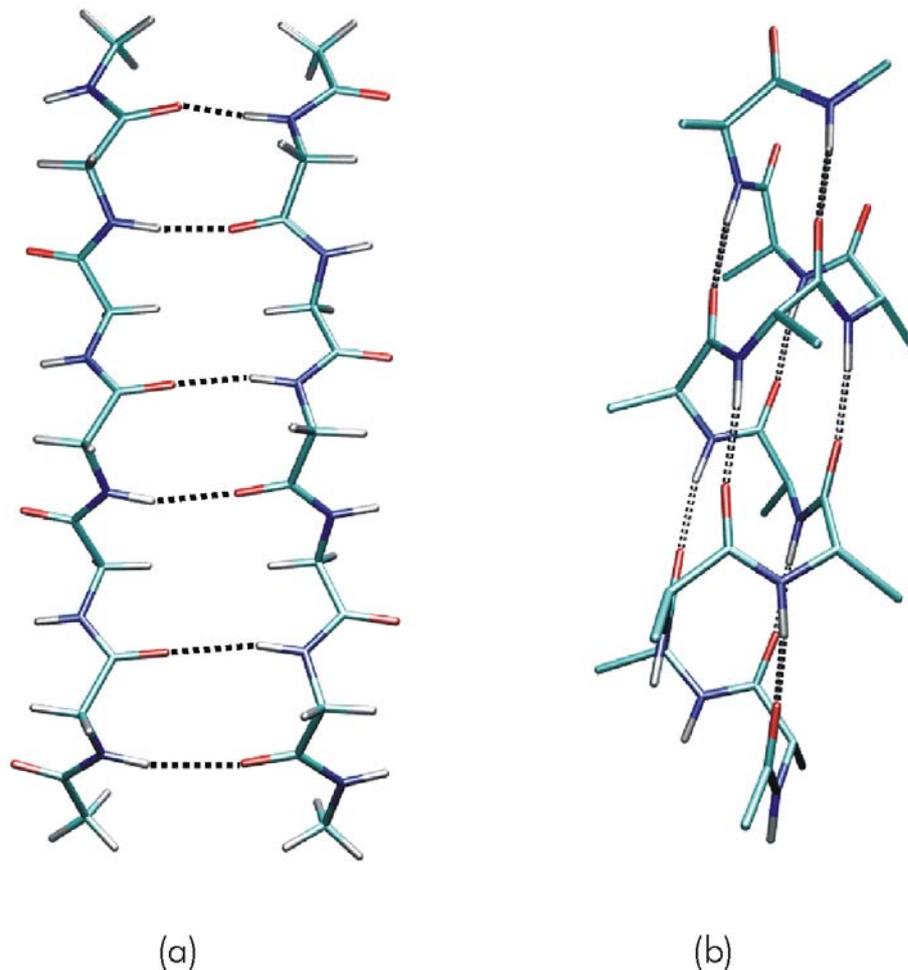


Abb. 1.-1. Beispiele für Sekundärstrukturen der Peptide und Proteine – Antiparalleles β -Faltblatt (a) und α -Helix (b).

Zu den nichtperiodischen Strukturen zählen Turns und Schleifen, welche innerhalb einer Peptidsequenz eine Richtungsumkehr der Peptidkette ermöglichen. Sie verbinden andere Sekundärstrukturelemente und ermöglichen so z.B. die Ausbildung eines antiparallelen β -Faltblatts oder von globulären Proteinen. Je nach der Anzahl der am Turn beteiligten

Aminosäuren spricht man von γ -, β - oder α -Turns. An einem γ -Turn sind drei Aminosäuren beteiligt. Dabei entsteht durch H-Brücken ein C_7 -Pseudocyclus. β -Turns bestehen aus vier Resten und bilden meist über Wasserstoffbrücken einen C_{10} -Ring (Abb. 1.-2). [3,22,23]

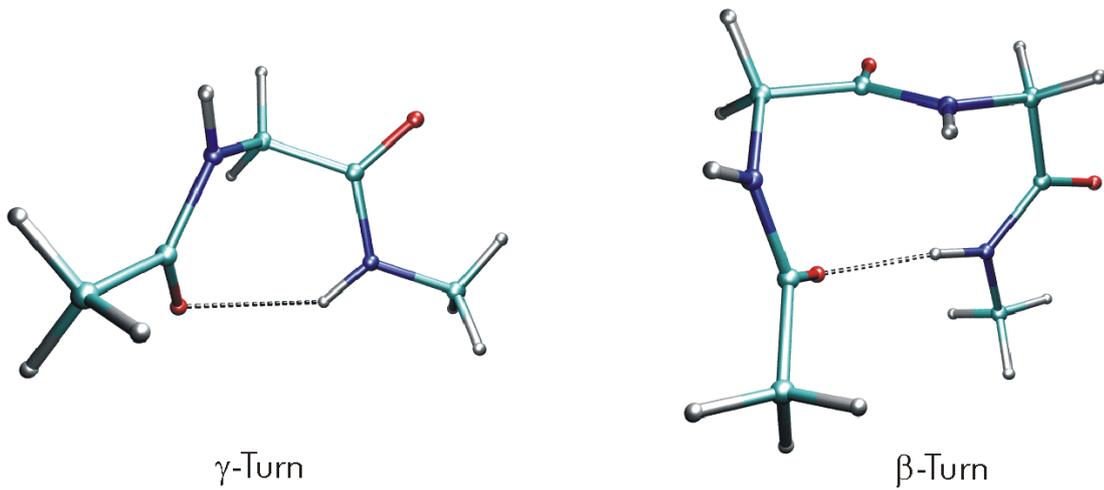


Abb. 1.-2. γ - und β -Turns als Beispiele für nichtperiodische Sekundärstrukturen in nativen Peptiden.

2. Zielstellung

In dieser Arbeit werden die konformativen Eigenschaften von Analoga der α -Aminosäuren, den Aminosulfonsäuren und den vinylogenen Aminosäuren, mit Hilfe theoretischer Methoden untersucht. Es soll geklärt werden, inwiefern sich Aussagen über die Sekundärstrukturbildung in Oligomeren dieser Aminosäureanaloga aus den Konformationen der monomeren Bausteine ableiten lassen.

3. Methoden

In dieser Arbeit wurden quantenchemische Methoden ^[24-27] zur Strukturuntersuchung verwendet. Diese Verfahren liefern eine genäherte Lösung der SCHRÖDINGER-Gleichung für ein System aus n Elektronen und N Atomkernen. Sie bieten einen hohen Grad an Genauigkeit, stellen aber auch hohe Ansprüche an die Rechentechnik. Rechenverfahren, die ausschließlich quantentheoretisch arbeiten und keinerlei empirisch ermittelte Daten einbeziehen, werden als *ab initio*-Methoden bezeichnet. Die hier angewandten Verfahren basieren auf dem Modell der unabhängigen Teilchen. Ihnen liegen der HARTREE-FOCK-Ansatz und das *Self-Consistent-Field*-Prinzip zugrunde (HF-SCF-Methoden). Die Molekülwellenfunktion (MO) wird als Kombination von Atomwellenfunktionen (AO's) aufgefasst. Im Rahmen dieses auch als LCAO-Ansatz (*Linear Combination of Atomic Orbitals*) bezeichneten Modells ist der Basissatz, also Typ und Anzahl der Basisfunktionen, welche die Atomorbitale beschreiben, von großer Bedeutung. Für die Berechnung von Peptidstrukturen hat sich der 6-31G*-Basissatz als sehr geeignet erwiesen, er wurde in allen Berechnungen dieser Arbeit angewandt. Auf der Ebene der HF-Verfahren werden nicht alle elektronischen Einflüsse berücksichtigt, so fehlen z.B. Anteile der sogenannten Korrelationsenergie. Dies beeinflusst nach den vorliegenden Erfahrungen die Genauigkeit der Ergebnisse bei der Berechnung von Peptidstrukturen nicht so sehr. Dennoch ist es sinnvoll alle Ergebnisse auf dem Niveau der Dichtefunktionaltheorie (DFT), welche größere Anteile der Korrelationsenergie berücksichtigt, zu überprüfen. Zu diesem Zweck wurde das B3LYP-Dichtefunktional verwendet.

Im Rahmen der BORN-OPPENHEIMER-Approximation, welche die Kerne als ruhend bezüglich der Elektronen betrachtet, stellt die Energie eines molekularen Systems eine Funktion der Kernkoordinaten dar. Der direkte Zusammenhang zwischen den Koordinaten, meistens durch Bindungslängen, Bindungswinkel und Torsionswinkel beschrieben (innere Koordinaten), und der Energie des Systems wird als Potentialhyperfläche bezeichnet. Die in einer Konformationsanalyse aufgefundenen stabilen Strukturen stellen Minima auf dieser Hyperfläche dar. Ziel ist es also, alle Minima aufzufinden. Im einfachsten Fall, der Existenz nur eines Minimums, wird dieses ausgehend von irgendeiner Startstruktur auf der Potentialhyperfläche durch Energieminimierung gefunden. Im Rahmen einer Energieminimierung wird somit die optimale Molekülgeometrie erhalten. Man spricht deshalb auch von Geometrieoptimierung. Bestehen mehrere konformative Freiheitsgrade, so muss die Potentialhyperfläche systematisch, d.h. durch die Erzeugung und anschließende Energieminimierung vieler Startstrukturen abgesucht werden, um alle Minima aufzufinden.

Bei der konventionellen quantenchemischen Konformationsanalyse werden die Moleküle im Vakuum behandelt. Der Einfluss des Lösungsmittels wird ignoriert. Gerade bei Peptiden ist das Medium, meist Wasser, von großer Bedeutung für die strukturelle Stabilität der Verbindungen. Eine explizite Einbeziehung von Lösungsmittelmolekülen in die Rechnungen ist wegen des extremen Rechenaufwandes in der Regel nicht möglich. Allerdings kann der Lösungsmiteleinfluss im Rahmen von Kontinuumsmodellen abgeschätzt werden. Bei dieser Näherung werden nur globale Eigenschaften (Dielektrikum) des Mediums berücksichtigt. Einen derartigen Ansatz stellt die ONSAGER'sche Reaktionsfeldtheorie dar, die quantenchemisch im *Self-Consistent-Reaction-Field*-Modell (SCRF) genutzt wird. Um Wasser als Medium zu simulieren wurde eine Dielektrizitätskonstante von $\epsilon=78,4$ verwendet. Die außerdem benötigten Molekülradien wurden über CONNOLLY-Oberflächen bestimmt.

Die quantenchemischen Rechnungen wurden mit Hilfe der Programme SPARTAN4.1 (Wavefunction Inc., Irvine, CA) und GAUSSIAN98 (Gaussian Inc., Pittsburgh, PA) durchgeführt.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1. Sekundärstrukturbildung in Sulfonamidopeptiden

Bei den Sulfonamidopeptiden [12-14] ist die Peptidbindung der α -Peptide durch eine Sulfonamidbindung ersetzt (Abb. 4.1.-1).

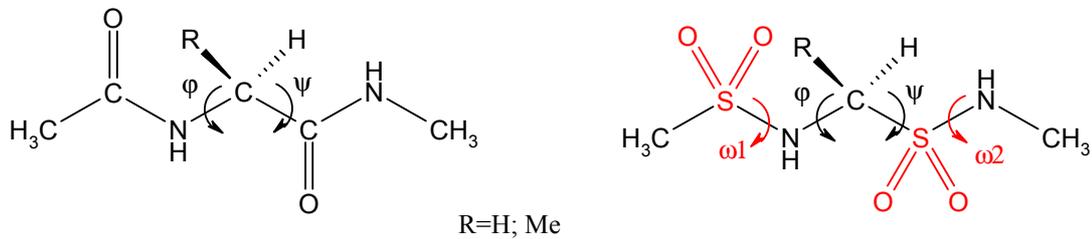


Abb. 4.1.-1. L-Aminosäure und Aminosulfonsäure als Peptidbausteine.

Von pharmakologischem Interesse ist die Sulfonamidbindung aufgrund ihrer Ähnlichkeit zum Übergangszustand der nativen Peptidbindung bei der enzymatischen Hydrolyse. Sulfonamidopeptide können daher als Inhibitoren von Proteasen Anwendung finden. In diesem Zusammenhang werden noch andere Peptidmodifikationen diskutiert, zum Beispiel Phosphonsäureamide und Sulfinamide.^[28-31]

Die Sulfonsäuregruppe der Sulfonamidbindung weist sp^3 -Hybridisierung auf. Dies deutet auf signifikante Unterschiede der Sulfonamidbindung in Relation zur Peptidbindung hin. Darüber hinaus könnten die beiden Sauerstoffatome am Schwefel die Vielfalt möglicher Wasserstoffbrücken erweitern.

Bevor ein Überblick über die aus den Monomeren ableitbare Sekundärstrukturvielfalt dieser Substanzklasse anhand von Konformationsanalysen an α -unsubstituierten und α -Methyl-substituierten Aminosulfonsäuren gegeben wird, gilt das Augenmerk allerdings dem direkten Vergleich der Sulfonamidbindung mit der Peptidbindung.

4.1.1. Konformationscharakteristika der Sulfonamidbindung

Um die bevorzugten Torsionswinkel der Sulfonamidbindung zu untersuchen und mit den Konformationen der Peptidbindung zu vergleichen, wurden zwei Modellsysteme ausgewählt (Abb. 4.1.-2). Da der Stickstoff in einer Sulfonamidbindung, anders als in der Carbonsäureamidbindung, pyramidal ist, wurden für ein achirales Modell, $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-NH}_2$, und ein pseudochirales Modell mit pseudo-(*S*)-Konfiguration, $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-NH-CH}_3$, die Rotationspotentiale der S-N-Bindung untersucht.

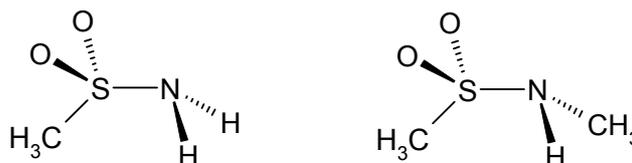


Abb. 4.1.-2. Unsubstituiertes und substituiertes Modellsystem der Sulfonamidbindung.

Zu diesem Zweck wurden die Torsionswinkel $\angle\text{CSNH}$ bzw. $\angle\text{CSNC}$ systematisch in 15° -Schritten variiert. Die Rechnungen wurden auf dem HF/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.1.-3 dargestellt.

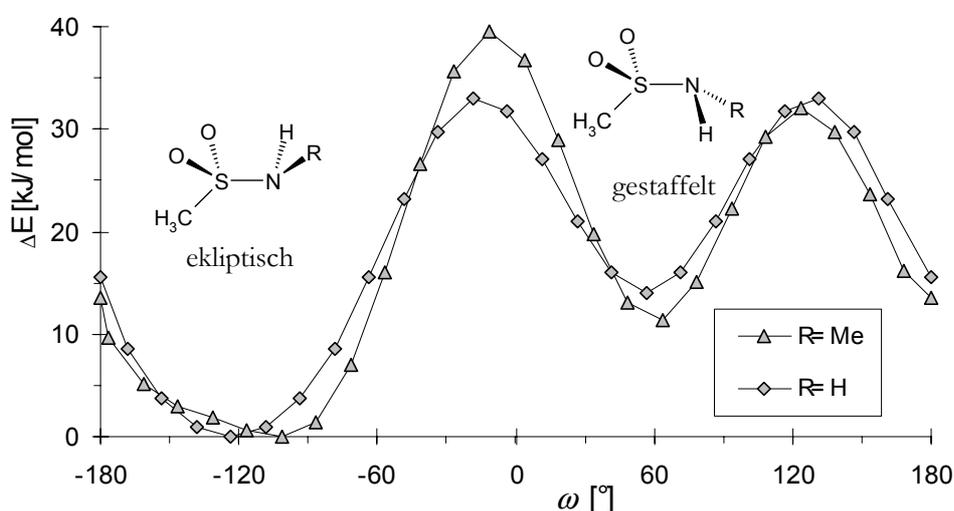


Abb. 4.1.-3. Rotationspotential der Sulfonamidbindung für das substituierte und das unsubstituierte Modellsystem berechnet auf dem HF/6-31G*-Niveau. Die Energien sind jeweils relativ zum globalen Minimum angegeben. [für R=H $E_T = -642,389158$ a.u., für R=Me $E_T = -681,416140$ a.u.]

Es existieren zwei Minima, ein lokales bei einem Rückgrattorsionswinkel von 60° und das globale Minimum bei ca. -100° für den substituierten Fall bzw. -120° für den unsubstituierten Fall. In einer Strukturuntersuchung an einem Peptid mit Taurin-L-Prolin-Sulfonamidbindung wurde der gestaffelte Fall gefunden.^[32] Das ekliptische Konformer ist im Fall des substituierten Modells um 11 kJ/mol stabiler als das gestaffelte, im Falle des unsubstituierten beträgt die Differenz 14 kJ/mol. Die erhöhte Stabilität des ekliptischen Rotamers liegt in dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs begründet, welches in dieser Konformation die größte Entfernung zu den partiell negativ geladenen Sauerstoffatomen der Sulfongruppe aufweist. Die Energiebarriere zwischen beiden Minima

ist mit 20 kJ/mol recht hoch. Damit erscheint die Drehbarkeit der Bindung stark eingeschränkt. Es konnte durch weitere Untersuchungen gezeigt werden, dass die Konfiguration am Stickstoff nicht stabil ist, sondern durch Stickstoffinversion über einen planaren Übergangszustand umgekehrt werden kann. All dies kann interessante Auswirkungen auf die Strukturbildung im Vergleich zu den α -Peptiden ergeben, deren Amidbindung einen partiellen Doppelbindungscharakter aufweist. Sie liegt vor allem in einer *transoiden* Konformation ($\omega=180^\circ$) vor, die *cisoiden* Konformation ($\omega=0^\circ$) ist in den nativen Peptiden sehr selten. Die Pseudochiralität des Stickstoffs der Sulfonamidbindung stellt auch einen deutlichen Unterschied zum planaren Stickstoff der Peptidbindung dar.

4.1.2. Konformationsanalyse von Aminosulfonsäurederivaten

4.1.2.1. Konformationen der unsubstituierten Aminosulfonsäure

Nach der Analyse der Sulfonamidbindung sollen nun die konformativen Eigenschaften von Monomeren der Aminosulfonsäure untersucht werden. Für ein N-Methylsulfonyl-substituiertes und S-aminomethyliertes Sulfonoglycin (vgl. Abb. 4.1.-1) wurde die Potentialhyperfläche in Abhängigkeit von den Winkeln ϕ und ψ berechnet und im nächsten Schritt eine systematische Konformationsanalyse durchgeführt. Aufgrund der Achiralität des Glycinanalogons ist der Konformationsraum symmetrisch, dies ist auch im RAMACHANDRAN-Plot zu erkennen (Abb. 4.1.-4). Der Konformationsraum wurde in 30° -Schritten für die Winkel ϕ und ψ untersucht. In den Startstrukturen wurde die Sulfonamidbindung, analog zur Amidbindung, auf $\omega=180^\circ$ mit planarem Stickstoff eingestellt, im Rahmen der Energieminimierung allerdings freigegeben. Die Geometrieoptimierung verfolgt den Weg des steilsten Abstiegs, man kann also davon ausgehen, dass die resultierende Konfiguration am Stickstoff und der Torsionswinkel ω jeweils dem energetisch günstigsten Zustand entsprechen.

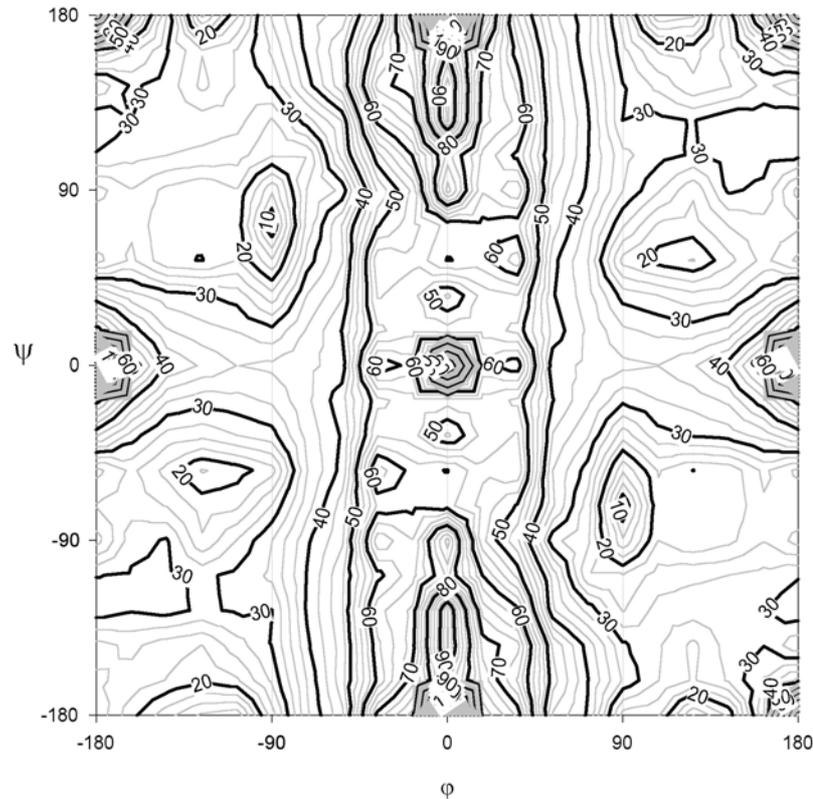


Abb. 4.1.-4. Energetischer RAMACHANDRAN-Plot der unsubstituierten Aminosulfonsäure. [Winkel in Grad; ΔE in kJ/mol, bezogen auf $E_T = -1361,678680$ a.u.]

Man erkennt im energetischen RAMACHANDRAN-Plot, dass trotz der Modifizierung des Rückgrates der Konformationsraum ähnlich dem der α -Aminosäuren bzw. α -Peptide ist. Im dritten Quadranten, im Bereich von $\varphi = -120^\circ$ und $\psi = -50^\circ$, befindet sich die helikale Region. Eine faltblattartige Region befindet sich im zweiten Quadranten, mit Minima bei $(-90^\circ; 80^\circ)$ und bei $(-120^\circ; 180^\circ)$. Bei Winkelwerten von $\varphi = -90^\circ$ und $\psi = 70^\circ$ liegt das globale Minimum. Die Bereiche des Konformationsraumes bei denen φ oder ψ nahe null liegen, sind Regionen hoher Energie, d.h. diese Konformationen sind instabil. Das globale Maximum liegt bei $(0^\circ; -180^\circ)$ und einer Energiedifferenz von 160 kJ/mol zum globalen Minimum.

Um zu den Minimumskonformationen zu gelangen wurden Startstrukturen generiert und deren Energie minimiert. Dabei wurde der Winkel φ im Bereich von -180° bis 120° in 60° -Schritten variiert und der Winkel ψ ebenfalls in 60° -Schritten von -180° bis 0° , da im Falle der Glycin-analogen Aminosulfonsäure die Untersuchung einer Hälfte des Konformationsraumes genügt. Der Winkel ω wurde in den Startstrukturen wiederum analog zu den α -Peptiden eingestellt. Die Berechnungen wurden auf dem

HF/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.1.-1 dargestellt.

Tab. 4.1.-1. Geometrische Daten und Energiedifferenzen der Glycin-analogen Aminosulfonsäure, erhalten durch Berechnungen auf dem HF/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie. ^a

Konf.	ω_1	φ	ψ	ω_2	N ^b	ΔE	Typ
sG1	-142,2	-88,2	68,2	74,6	SS	0,0^c	C ₇
sG2	98,9	-113,9	-61,0	109,0	RR	5,1	H ₈
sG3	97,8	-111,6	-179,5	106,2	RR	5,4	C ₅
sG4	-105,8	137,1	-63,8	113,5	SR	10,0	H ₁₃
sG5	93,2	85,8	-96,5	-162,8	RS	10,5	C ₇
SG6	-120,3	76,9	-111,5	-160,6	SS	16,2	
sG7	117,7	103,0	170,1	-102,8	RS	21,8	C ₇

^a Relative Energien in kJ/mol, Torsionswinkel in Grad,

^b Pseudokonfiguration an N¹ und N², ^c E_T = -1322,640219 a.u.

Es ist deutlich eine Präferenz für Strukturen, die Wasserstoffbrücken ausbilden, zu erkennen. Diese sind verbrückte Pseudozyklen mit fünf oder sieben Ringgliedern (C₅ und C₇). Die Pseudochiralität an den Stickstoffatomen beeinflusst die Möglichkeiten der Wasserstoffbrückenbildung. Die Torsionen ω für die beiden Sulfonamidbindungen liegen in fast allen Fällen nahe am globalen Minimum (verglichen mit der Berechnung am Modellsystem aus 4.1.1.), nur im Falle von sG1 entspricht der Wert der Torsion ω_2 der des energiereicheren Minimums, da auf diese Weise eine Wasserstoffbrücke möglich wird (Abb. 4.1.-5). Die Werte der Torsion φ spiegeln sowohl gestaffelte (sG1, sG5, sG6) als auch ekliptische (sG2, sG3, sG4, sG7) Konformationen wieder. Im Falle der Torsion ψ ist stets eine gestaffelte Konformation zu erkennen. In den Monomeren sG2 und sG4 sind schon höhere helikale Strukturen angelegt, obwohl die Wasserstoffbrücken auf diesem Niveau noch nicht bestehen. Sie sind durch H_n (n = 8 oder 13) gekennzeichnet. Auf diese Sekundärstrukturen wird später genauer eingegangen. Aufgrund der Symmetrie des Modells sind für alle Strukturen die Spiegelbilder ebenfalls als Minima vorhanden. In Abbildung 4.1.-5 sind die Monomere dargestellt.

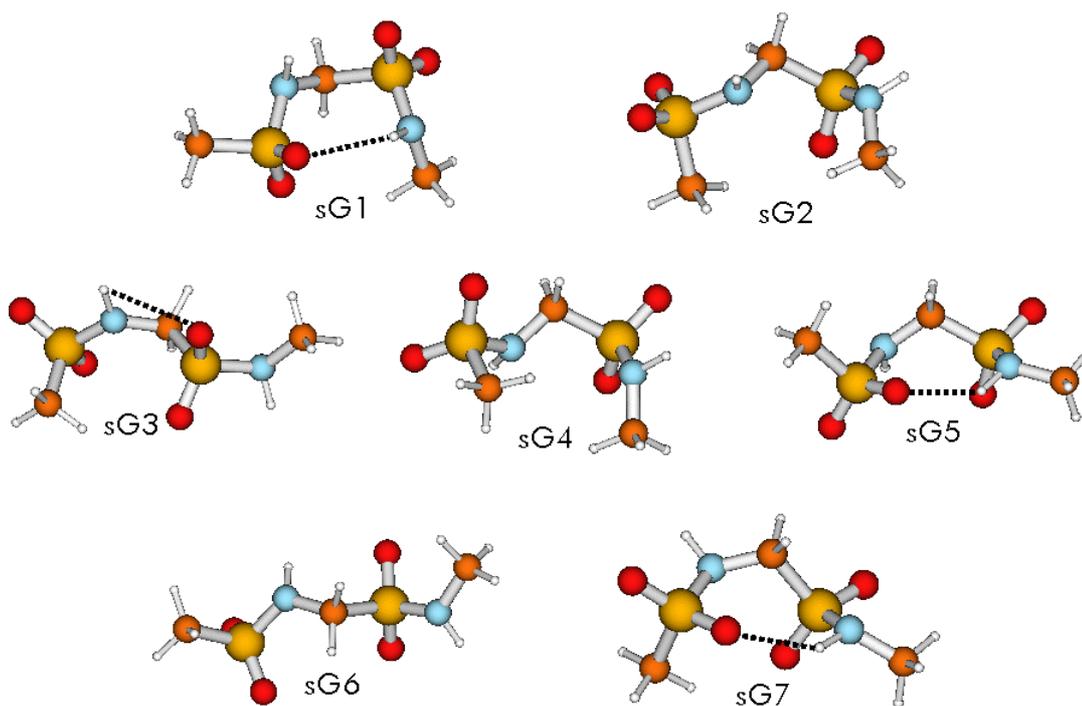


Abb. 4.1.-5. Konformere der geblockten unsubstituierten Aminosulfonsäure.

Viel Beachtung verdienen die C_7 -verbrückten Monomere sG1, sG5 und sG7. Aufgrund der Pseudochiralität des Stickstoffs und der beiden Sauerstoffsubstituenten am Schwefel bestehen verschiedene Muster zur Brückenbildung. So ist im Fall von sG7 der alternative Sauerstoff, verglichen mit sG5 und sG1, in die Brücke involviert. Die Strukturen sG1 und sG5 zeigen eine zusätzliche Stabilisierung durch bestehende C_5 -Pseudoringe, passend zur Orientierung der Sauerstoffatome der Sulfonylgruppe sind die Stickstoffatome pseudo-(*S*)- bzw. pseudo-(*R*)-konfiguriert. Das Konformer sG2 weist eine turnartige Struktur auf, jedoch erfolgt keine Stabilisierung durch Wasserstoffbrücken.

Die Berechnungen auf dem HF/6-31G*-Niveau und ohne Berücksichtigung der Elektronenkorrelation sind zwar hinreichend genau und zuverlässig, doch empfiehlt es sich zur Verifizierung der Ergebnisse die Minima nach der Dichtefunktionaltheorie, mit Einbeziehung der Elektronenkorrelation, zu behandeln. Diese Berechnungen wurden mit dem B3LYP/6-31G*-Basissatz durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.1.-2 aufgezeigt.

Tab. 4.1.-2. Vergleich geometrischer Daten und Energiedifferenzen der Glycin-analogen Aminosulfonsäure erhalten durch Berechnungen auf dem HF/6-31G*- bzw. B3LYP/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie. ^a

Konf.	HF/6-31G*						B3LYP/6-31G*					
	ω_1	φ	ψ	ω_2	N ^b	ΔE	ω_1	φ	ψ	ω_2	N ^b	ΔE
sG1	-142,2	-88,2	68,2	74,6	SS	0,0^c	-148,2	-84,7	69,9	71,1	SS	0,0^d
sG2	98,9	-113,9	-61,0	109,0	RR	5,1	99,9	-112,2	-62,1	107,0	RR	10,1
sG3	97,8	-111,6	-179,5	106,2	RR	5,4	85,3	-97,7	-171,2	106,0	SR	10,6
sG4	-105,8	137,1	-63,8	113,5	SR	10,0	-104,9	127,9	-61,9	121,6	SR	15,9
sG5	93,2	85,8	-96,5	-162,8	RS	10,5	96,5	83,6	-99,2	-168,8	RS	9,5
SG6	-120,3	76,9	-111,5	-160,6	SS	16,2	-118,9	79,8	-111,6	-168,6	SS	17,8
sG7	117,7	103,0	170,1	-102,8	RS	21,8	129,2	93,6	164,5	-103,3	RS	22,1

^a Relative Energien in kJ/mol, Torsionswinkel in Grad, ^b Pseudokonfiguration an N¹ und N²,

^c E_T=-1322,640219 a.u., ^d E_T=-1326,981661 a.u.

Im Rahmen der Dichtefunktionaltheorie (DFT) werden die Minima bestätigt. Ob im Rahmen dieser Näherung weitere Minima bestehen, kann nicht gesagt werden, da keine komplette Konformationssuche auf diesem Niveau durchgeführt wurde. Es sind deutliche Unterschiede in der Energieabstufung der Konformere zu erkennen. Dies ist auf eine Überbewertung des stabilisierenden Effekts von Wasserstoffbrücken bei Anwendung der DFT zurückzuführen. Daraus resultiert die um 5 kJ/mol höhere Energiedifferenz der Strukturen sG2, sG3 und sG4.

Die bisher angewandten Rechenverfahren simulieren die Moleküle im Vakuum. Dennoch sind Rechnungen mit Berücksichtigung des Lösungsmiteleinflusses gerade bei Verbindungen mit biologischer Relevanz unverzichtbar. In diesem Falle wurde der ONSAGER-SCRF-Formalismus angewandt. Es wurde eine Dielektrizitätskonstante mit $\epsilon=78,4$ verwendet, um eine wässrige Umgebung zu modellieren. In Tabelle 4.1.-3 sind die Ergebnisse dargestellt.

Tab. 4.1.-3. Vergleich geometrischer Daten und Energiedifferenzen der Glycin-analogen Aminosulfonsäure erhalten durch Berechnungen auf dem HF/6-31G*- bzw. SCRF/HF/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie. ^a

Konf.	HF/6-31G*						SCRF/HF/6-31G*					
	ω_1	φ	ψ	ω_2	N ^b	ΔE	ω_1	φ	ψ	ω_2	N ^b	ΔE
sG1	-142,2	-88,2	68,2	74,6	SS	0,0^c	-142,7	-81,9	63,6	72,5	SS	0,0 ^d
sG2	98,9	-113,9	-61,0	109,0	RR	5,1	107,7	-97,3	-70,2	110,5	RR	8,1
sG3	97,8	-111,6	-179,5	106,2	RR	5,4	74,4	-88,0	-159,4	97,9	RS	5,7
sG4	-105,8	137,1	-63,8	113,5	SR	10,0	-102,8	-175,1	-77,1	98,2	SR	10,0
sG5	93,2	85,8	-96,5	-162,8	RS	10,5	95,4	77,7	-100,6	-154,1	RS	18,6
SG6	-120,3	76,9	-111,5	-160,6	SS	16,2	-122,1	77,5	-109,8	-163,4	SS	48,4
sG7	117,7	103,0	170,1	-102,8	RS	21,8	65,1	151,7	162,2	-90,7	SS	-0,3

^a Relative Energien in kJ/mol, Torsionswinkel in Grad, ^b Pseudokonfiguration an N¹ und N²,

^c E_T=-1322,640219 a.u., ^d E_T=-1322,652651 a.u.

Es ergeben sich beträchtliche Unterschiede der Konformere nach der SCRF-Theorie in Relation zu den Ergebnissen ohne Betrachtung eines Lösungsmiteleinflusses. Es kommt sowohl zu Veränderungen der energetischen Verhältnisse als auch zu Geometrieunterschieden. Am herausragendsten ist der Unterschied bei Konformer sG7, welches nun das stabilste darstellt. Einzig Struktur sG1 hat sich nicht verändert und zählt noch immer mit Abstand zu den stabilsten. Bei den Strukturen sG5 und sG6 sind die strukturellen Modifikationen durch den Lösungsmiteleinfluss begrenzt, doch ist sG6 energetisch signifikant benachteiligt. Die großen Auswirkungen der SCRF-Methode sind auf die Ballung polarer Gruppen im Molekül zurückzuführen. Sowohl die Sulfonyl- als auch die Aminofunktionen können mit Wasser stark wechselwirken. Wahrscheinlich ist der Einfluss polarer Lösungsmittel auf die Sulfonamidopeptide größer als auf die α -Peptide. Die Sulfonamidbindung stellt also eine starke Veränderung der Eigenschaften in Bezug auf Wechselwirkungen mit Lösungsmitteln dar. Gerade bei höheren Strukturen sind interessante Effekte zu erwarten bezüglich der Positionierung der polaren Gruppen z.B. in Helices.

Von großem Interesse in Hinblick auf den Foldameransatz sind vor allem Oligomere der Aminosulfonsäuren. Besonderes Augenmerk gilt dabei Strukturen, die analog zu nativen Peptidkonformationen betrachtet werden können, wie zum Beispiel Wasserstoff-verbrückte Systeme, also Helices, Turns oder β -Stränge, die β -Faltblätter bilden können. Die Betrachtung der α -Peptide zeigt, dass die Sekundärstruktur meist schon auf dem Monomerniveau angelegt ist. Daraus ergibt sich der Ansatz bei der Untersuchung der Sulfonamidopeptide. Die in der Konformationsanalyse erhaltenen Torsionen der Monomere werden auf Trimere angewendet und diese anschließend nach dem HF/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie geometrieoptimiert. Der extreme Rechenaufwand erlaubt eine allgemeine Konformationsanalyse von höheren Strukturen nur im Ausnahmefall, somit stellt dieses Vorgehen die Methode der Wahl dar. In Tabelle 4.1.-4 sind die Ergebnisse dieser Untersuchung dargestellt.

Tab. 4.1.-4. Geometrische Daten und Energiedifferenzen von Trimeren der Glycin-analogen Aminosulfonsäure erhalten durch Berechnungen auf dem HF/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie.^a

Konf.	ω_{1-3}	ϕ_{1-3}	ψ_{1-3}	N ^b	ΔE	Typ
sG1	-131,1	-89,2	62,3	S	8,5	C ₅
	-126,1	-93,4	61,0	S		
	-123,8	-88,7	67,3	S		
sG2	102,2	-113,7	-68,1	R	0,0^c	C ₈
	100,0	-123,8	-73,0	R		
	96,6	-122,1	-61,5	R		
sG3	100,6	-110,2	179,3	R	10,3	C ₅
	102,9	-107,8	178,2	R		
	99,5	-107,6	179,0	R		
sG4	-144,8	162,5	-68,2	S	8,5	C ₁₃
	-94,9	176,3	-66,9	S		
	-107,7	138,2	-69,0	S		
sG5	131,1	89,2	-62,3	R	8,5	C ₅
	126,2	93,4	-61,0	R		
	123,8	98,7	-64,3	R		
sG6	-121,5	76,0	-104,3	S	29,0	C ₇
	-113,9	70,5	-102,8	R		
	-112,0	69,8	-109,5	R		
sG7	118,8	100,6	173,5	R	57,0	C ₅
	117,6	102,0	174,5	R		
	116,0	102,3	176,1	R		

^a Relative Energien in kJ/mol, Torsionswinkel in Grad,

^b Pseudokonfiguration am Stickstoff, ^c E_T = - 2605,085022 a.u.

Aus der Betrachtung der monomeren Sulfonaminosäuren kann man auf einen hohen Grad an Analogie zu den α -Aminocarbonsäuren schließen. Die Kettenlänge der Monomere ist gleich und somit sind auch dieselben H-Brücken möglich. Allerdings ist zu erwarten, dass aufgrund zweier Sauerstoffsubstituenten am Schwefel das Schema möglicher Wasserstoffbrücken doch eine Erweiterung erfährt. Dies geht auch aus den Daten in Tabelle 4.1.-4 hervor, da alle Strukturen intramolekulare Wasserstoffbrücken ausbilden. Die Stabilitätsreihenfolge bleibt im Vergleich zu den Monomeren bis auf eine Ausnahme weitestgehend erhalten. Das Trimer, welches aus sG2 hervorgeht, stellt nun das stabilste dar. Begründet ist dieser energetische Vorteil in der Ausbildung eines C₈-Pseudozyklus, der auf Monomerebene noch nicht möglich ist. Die Trimere aus sG1 und sG5 stellen Bild und Spiegelbild dar. Somit ist die Konformation des Monomers sG5 auf Oligomerniveau nicht

stabil. Die Struktur sG3 ist relativ gestreckt und weist Wasserstoffbrücken in einem C₅-Ring auf, diese haben allerdings eine Distanz von ca. 2,9 Å (H···O) zu verbinden. Bei sG7 handelt es sich um eine ebenfalls C₅-verbrückte geschraubte Struktur, der Brückenabstand beträgt 2,7 Å. In Abbildung 4.1.-6 sind die Trimeren aus sG1, sG2, sG4 und sG6 dargestellt.

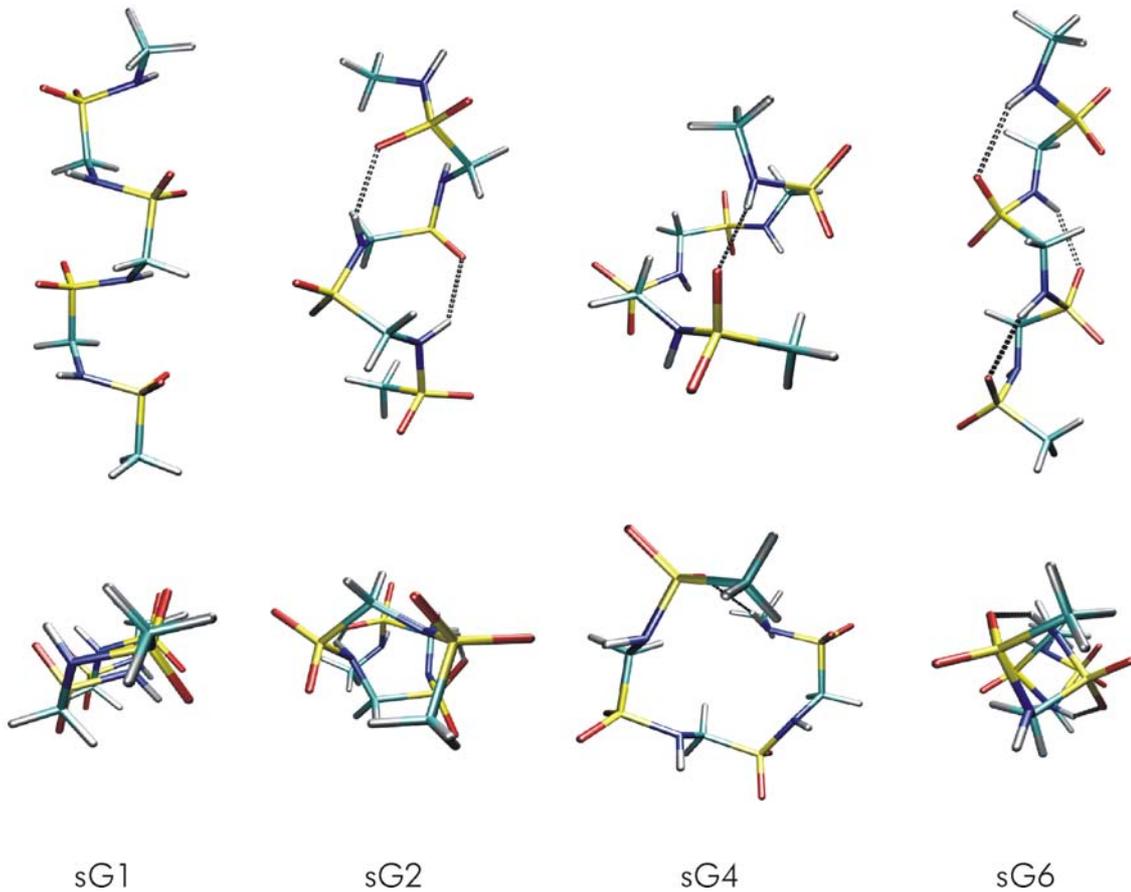


Abb. 4.1.-6. Ausgewählte Trimeren der unsubstituierten Aminosulfonsäure in Vorderansicht und Draufsicht.

Aus den dargestellten Trimeren ist ersichtlich, dass bevorzugt helikale Strukturen mit intramolekularen Wasserstoffbrücken entstehen, nur sG1 und sG3 weisen Ähnlichkeiten zu den Faltblattstrukturen der α -Peptide auf. Bei den Strukturen sG2 und sG4 sind die Wasserstoffbrückenbindungen in Vorwärtsrichtung ausgebildet, bei sG6 dagegen in rückwärtiger Orientierung. Auch der Schraubungssinn entspricht in allen drei Fällen einer Linksschraube, doch ist dies, aufgrund der Symmetrie am C _{α} , erst bei substituierten Strukturen von Interesse. Die Helix sG2 weist einen achtgliedrigen Pseudozyklus auf, die H-Brücke wird vom Baustein *i* zum Baustein *i*+1 ausgebildet. Interessanterweise sind die Winkel sehr ähnlich zu denen des Monomers, obwohl auf dieser Stufe dieses Brückenmuster noch gar nicht möglich ist. Der H···O-Abstand beträgt 2,1 Å bei einem Winkel (\angle NH···O) von 150°. Im Falle von sG4 entsteht ein Trimer interessanter

Konformation, mit Wasserstoffbrückenbindungen von Rest i zu Rest $i+4$ unter Bildung eines 13-gliedrigen Ringes. Diese Muster entspricht der α -Helix welche in den natürlichen Peptiden gefunden wird. Die Winkel dieser Struktur sind allerdings nicht exakt periodisch, doch kann man davon ausgehen, dass in höheren Oligomeren ein stabilisierender Effekt eintritt und sich die Periodizität erhöht. Die H-Brücke überspannt 2 Å und der Winkel beträgt nahezu ideale 170°. Wiederum ist eine höhere periodische Sekundärstruktur mit H-Brücken jenseits der Monomerebene bereits im Einzelbaustein angelegt. Dies ist ein weiteres Beispiel, dass man aus den Strukturen der Monomere auf Sekundärstrukturen schließen kann. Der C₇-Ring des Trimers sG7 ist schon im Monomer vorhanden, die Wasserstoffbrücke bildet sich von Rest i zu Rest $i-2$. Der Abstand H...O beträgt 2,2 Å bei 140° für den N-H...O-Winkel.

4.1.2.2. Konformationen einer substituierten Aminosulfonsäure

Aufgrund der fehlenden Chiralität am C_α stellt Glycin eine Ausnahme unter den Aminosäuren dar. Somit ist es auch bei der Betrachtung von Peptidosteren unerlässlich, chirale Modelle zu untersuchen. Alanin, bzw. seine Analoga, stellen den Prototyp einer Aminosäure dar, denn sie verfügen über eine Seitenkette und damit über ein asymmetrisches Zentrum am C_α-Atom. Aufgrund der kleinen und nichtfunktionellen Methylgruppe gibt es keine störenden Effekte, was sie zum idealen Modell der Strukturuntersuchung macht. Aus diesem Grund wurde als Modellsystem ein N-Methylsulfonyl-substituiertes und S-aminomethyliertes Sulfonalanin verwendet (Abb. 4.1.-1), für das die Potentialhyperfläche mit den Winkeln φ und ψ berechnet und eine systematische Konformationsanalyse durchgeführt wurde. Das untersuchte geblockte Monomer ist, in Analogie zum L-Alanin, am C_α (R)-konfiguriert. Wiederum wurden die Untersuchungen ausgehend von Startstrukturen mit planarem Stickstoff und $\omega=180^\circ$ für die Sulfonamidbindung durchgeführt. Die Torsionswinkel φ und ψ wurden wiederum im Bereich von -180° bis 150° in 30° -Schritten variiert. Die Auftragung der Energiewerte gegen die Winkelparameter ergibt den in Abbildung 4.1.-7 gezeigten energetischen RAMACHANDRAN-Plot.

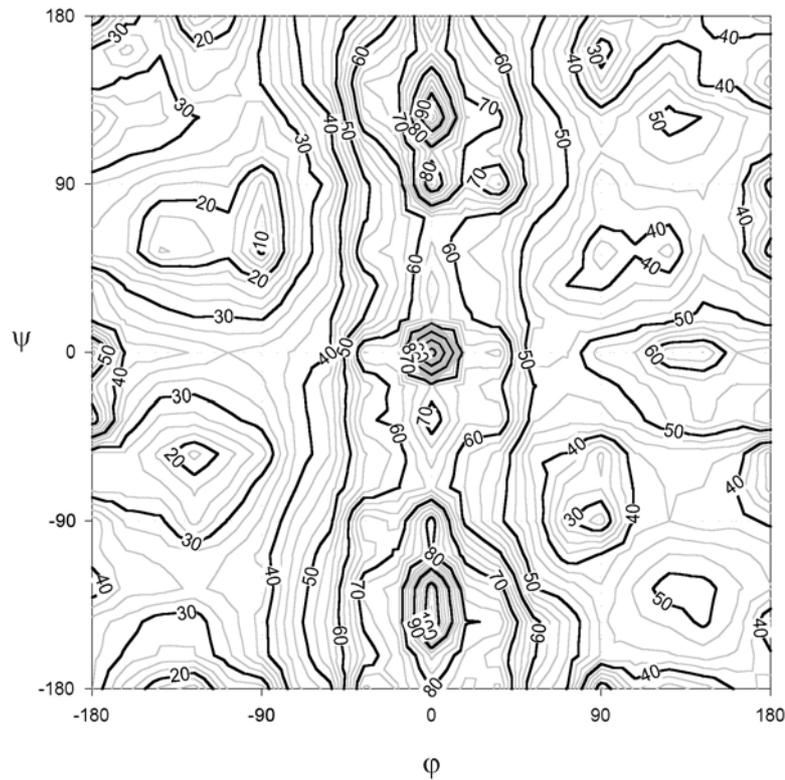


Abb. 4.1.-7. Energetischer RAMACHANDRAN-Plot der substituierten Aminosulfonsäure. [Winkel in Grad; ΔE in kJ/mol, bezogen auf $E_T = -1361,678680$ a.u.]

Vergleicht man den RAMACHANDRAN-Plot des Glycin-Analogen (Abb. 4.1.-4) mit dem der substituierten Aminosulfonsäure, so ist deutlich der asymmetrische Konformationsraum des Alaninanalogs zu erkennen. Aus der Chiralität ergeben sich Restriktionen bei der Sekundärstrukturbildung. Diese Einschränkungen sind in der errechneten Potentialhyperfläche in Abbildung 4.1.-7 zu erkennen. So sind der zweite und dritte Quadrant, d.h. der Bereich des Konformationsraumes mit $-180 < \varphi > 0$, energetisch bevorzugt. Natürlich finden sich auch für positive Werte von φ Minima, doch liegen die stabilsten Strukturen ausnahmslos im angegebenen Bereich. Wie schon bei dem unsubstituierten Monomer, erkennt man Minimumsregionen, die, analog zu den nativen Peptiden, Sekundärstrukturen zugeordnet werden können, der β -Faltblatt-Bereich im linken oberen Quadranten, in dem sich auch das globale Minimum ($-90^\circ, 60^\circ$) befindet, und die helikalen Regionen im dritten Quadranten. Wiederum stellen die Bereiche des Konformationsraumes mit $\varphi=0$ bzw. $\psi=0$ Regionen hoher Energie dar. Das globale Maximum liegt bei ($0^\circ, -150^\circ$) und einer Energiedifferenz zum Minimum von 122 kJ/mol.

Um nun die realen Strukturen der Minimumskonformationen zu erhalten, wurde eine systematische Konformationsanalyse durchgeführt. Wie schon im Falle der Glycin-analogen Aminosulfonsäure, wurden Startstrukturen generiert und diese auf dem

HF/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie optimiert. Bei dem substituierten Monomer müssen beide Torsionen über den gesamten Bereich, d.h. von -180° bis 120° in 60° -Schritten, variiert werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.1.-5 dargestellt.

Tab. 4.1.-5. Geometrische Daten und Energiedifferenzen der Alanin-analogen Aminosulfonsäure erhalten durch Berechnungen auf dem HF/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie. ^a

Konf.	ω_1	φ	ψ	ω_2	N ^b	ΔE	Typ
sA1	-140,2	-89,1	65,4	76,3	SS	0,0^c	C _{7eq}
sA2	99,0	-116,6	-60,4	108,2	RR	4,0	H ₈
sA3	101,2	-113,2	175,0	114,6	RR	5,0	
sA4	103,0	-141,9	61,5	-109,3	RS	7,0	H ₁₃
sA5	-90,4	-88,9	93,3	165,4	SR	13,4	C _{7eq} '
sA6	122,0	-78,0	113,2	161,8	RR	18,4	C _{7eq} "
sA7	95,6	78,0	-91,7	-156,9	RS	18,6	C _{7ax}
sA8	-102,7	-171,7	-72,6	102,0	SR	19,5	C ₅
sA9	-105,2	-167,1	161,2	-95,6	SS	20,4	C ₅
sA10	-76,8	94,3	163,7	-102,9	RS	22,6	C ₅
sA11	-102,9	-176,0	50,2	-128,6	SS	24,0	
sA12	-119,3	-94,2	-54,6	-111,8	SS	24,1	
sA13	150,8	66,8	38,7	137,4	RR	35,5	C _{7ax}

^a Relative Energien in kJ/mol, Torsionswinkel in Grad,

^b Pseudokonfiguration an N¹ und N², ^c E_T=-1361,678680 a.u.

Alle für das unsubstituierte Monomer gefundenen Minima sind bei der Alanin-analogen Aminosulfonsäure ebenfalls vorhanden, auch die relativen Energiewerte sind vergleichbar. Wiederum ist der hohe Anteil an Wasserstoff-verbrückten Strukturen bereits auf Monomerniveau hervorzuheben. Dies ist erneut der Sulfonylgruppe geschuldet. Des weiteren sind deutlich die Auswirkungen einer Substitution am C_α zu erkennen, nahezu alle Minima liegen bei negativen Werten für die Torsion φ . In den Fällen in denen $\varphi > 0$ ist, handelt es sich um Spiegelbildkonformere. Diese sind jedoch deutlich instabiler (sA3/sA10, sA5/sA7, sA12/sA13). Die Torsion ω der Sulfonamidbindung weist zumeist die stabile ekliptische Konformation auf, nur bei sA1, sA5, sA6 und sA7 wird eine andere Orientierung durch die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke stabilisiert. Verschiedene Möglichkeiten der Verbrückung eines C₇-Pseudozyklus aufgrund der zwei Sauerstoffatome der Sulfongruppe sind zu beobachten (Abb. 4.1.-8).

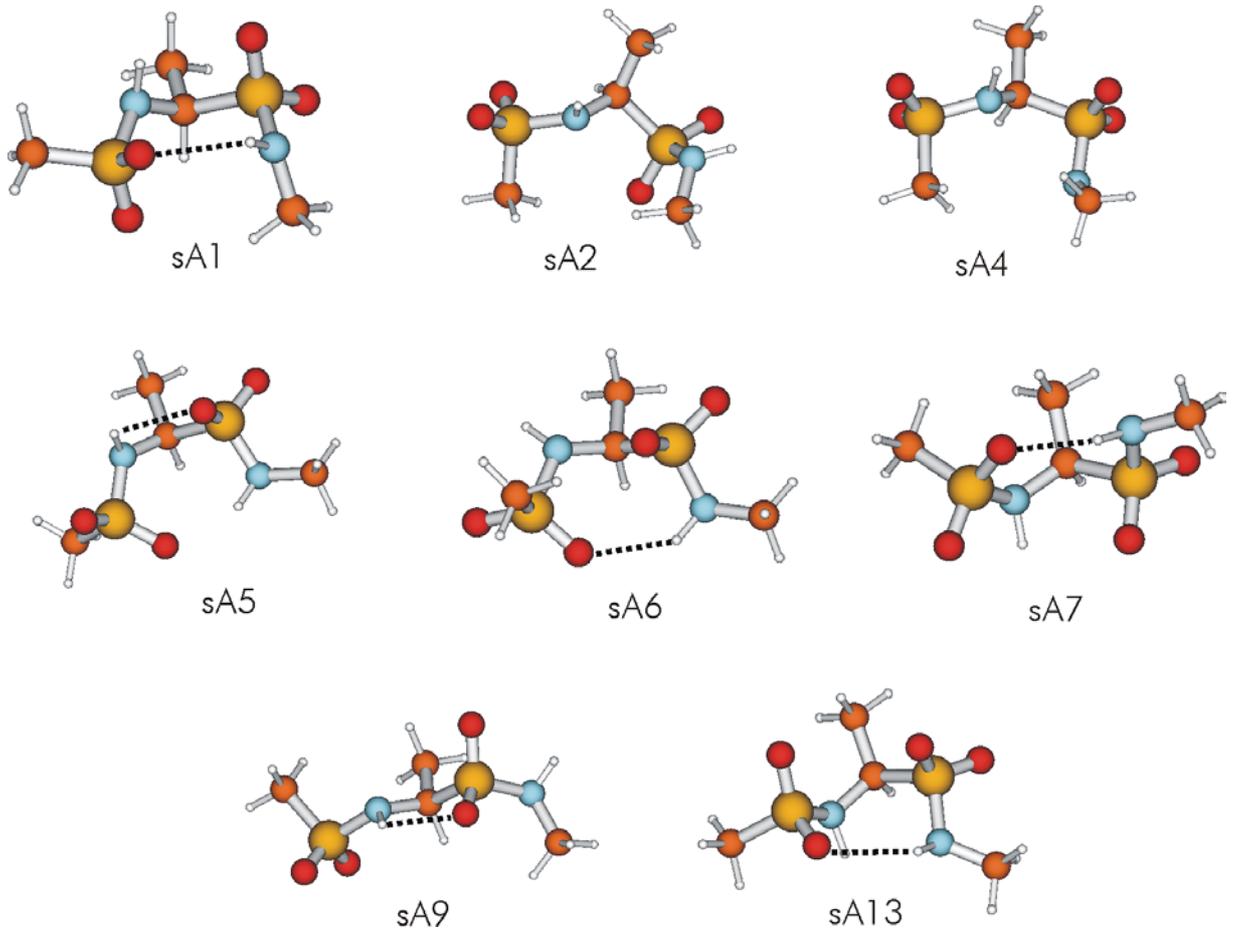


Abb. 4.1.-8. Ausgewählte Konformere der geblockten substituierten Aminosulfonsäure.

Bei sA1 und sA2 ist das äquivalente Sauerstoffatom an der Brücke beteiligt, sA1 wird allerdings durch einen C₅-Ring zusätzlich stabilisiert. Ein Effekt der Substitution an C_α ist die Unterscheidbarkeit von C_{7_{eq}} und C_{7_{ax}}, d.h. die Methylgruppe ist pseudoäquatorial oder pseudoaxial zur Ringebene orientiert. Die Strukturen sA2 und sA4 zeigen im geblockten Monomeren keine Wasserstoffbrücken, doch entstehen auf höherem Niveau Helices mit 8- bzw. 13-gliedrigen Pseudozyklen.

Um die Ergebnisse dieser Berechnungen zu verifizieren, wurden wiederum die Minima im Rahmen Dichtefunktionaltheorie (B3LYP/6-31G*) optimiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.1.-6 aufgezeigt.

Tab. 4.1.-6. Vergleich geometrischer Daten und Energiedifferenzen der Alanin-analogen Aminosulfonsäure erhalten durch Berechnungen auf dem HF/6-31G*- bzw. B3LYP/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie. ^a

Konf.	HF/6-31G*						B3LYP/6-31G*					
	ω_1	φ	ψ	ω_2	N ^b	ΔE	ω_1	φ	ψ	ω_2	N ^b	ΔE
sA1	-140,2	-89,1	65,4	76,3	SS	0,0^c	-145,8	-85,0	67,9	72,0	SS	0,0^d
sA2	99,0	-116,6	-60,4	108,2	RR	4,0	101,4	-113,9	-61,8	106,2	RR	8,3
sA3	101,2	-113,2	175,0	114,6	RR	5,0	103,1	-110,9	171,7	118,4	RR	10,2
sA4	103,0	-141,9	61,5	-109,3	RS	7,0	103,4	-138,0	58,8	-110,2	RS	12,8
sA5	-90,4	-88,9	93,3	165,4	SR	13,4	-96,0	-85,0	98,8	170,1	SR	10,5
sA6	122,0	-78,0	113,2	161,8	RR	18,4	121,2	-80,0	112,9	167,4	RR	17,0
sA7	95,6	78,0	-91,7	-156,9	RS	18,6	96,3	77,4	-93,1	-161,8	RS	16,4
sA8	-102,7	-171,7	-72,6	102,0	SR	19,5	-104,2	-168,1	-72,8	99,3	SR	22,1
sA9	-105,2	-167,1	161,2	-95,6	SS	20,4	-108,6	-163,6	157,8	-95,3	SS	22,6
sA10	-76,8	94,3	163,7	-102,9	RS	22,6	-71,4	86,3	158,3	-103,1	RS	21,6
sA11	-102,9	-176,0	50,2	-128,6	SS	24,0	-104,8	-172,5	47,0	-130,5	SS	25,1
sA12	-119,3	-94,2	-54,6	-111,8	SS	24,1	-126,5	-88,7	-48,2	-114,0	SS	22,0
sA13	150,8	66,8	38,7	137,4	RR	35,5	154,6	65,5	34,0	143,7	RR	28,7

^a Relative Energien in kJ/mol, Torsionswinkel in Grad, ^b Pseudokonfiguration an N¹ und N²,

^c E_T=-1361,678680 a.u., ^d E_T=-1366,300176 a.u.

Alle Strukturen sind auch bei Anwendung des B3LYP-Ansatzes stabil. Es treten allerdings die schon beim unsubstituierten Monomer der Aminosulfonsäure besprochenen Verschiebungen in der energetischen Rangfolge auf. Diese sind wieder auf eine Überbetonung des stabilisierenden Effekts von H-Brücken zurückzuführen.

Um den Lösungsmiteleinfluss abzuschätzen, wurde die ONSAGER-SCRF-Methode angewendet (Dielektrizitätskonstante $\epsilon=78,4$, für ein Wasserkontinuum; siehe Tab. 4.1.-7).

Tab. 4.1.-7. Vergleich geometrischer Daten und Energiedifferenzen der Alanin-analogen Aminosulfonsäure erhalten durch Berechnungen auf dem HF/6-31G*- bzw. SCRF/HF/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie. ^a

Konf.	HF/6-31G*						SCRF/HF/6-31G*					
	ω_1	φ	ψ	ω_2	N ^b	ΔE	ω_1	φ	ψ	ω_2	N ^b	ΔE
sA1	-140,2	-89,1	65,4	76,3	SS	0,0^c	-139,4	-84,4	62,0	74,1	SS	0,0^d
sA2	99,0	-116,6	-60,4	108,2	RR	4,0	109,6	-98,9	-70,9	107,7	RR	6,5
sA3	101,2	-113,2	175,0	114,6	RR	5,0	75,2	-104,8	-173,2	108,2	RR	5,8
sA4	103,0	-141,9	61,5	-109,3	RS	7,0	109,2	-158,7	66,5	-105,8	RS	13,7
sA5	-90,4	-88,9	93,3	165,4	SR	13,4	-93,4	-80,2	99,8	157,5	SR	17,6
sA6	122,0	-78,0	113,2	161,8	RR	18,4	122,6	-77,4	112,7	161,8	RR	44,0
sA7	95,6	78,0	-91,7	-156,9	RS	18,6	97,2	74,5	-88,2	-82,9	RS	9,1
sA8	-102,7	-171,7	-72,6	102,0	SR	19,5	-104,9	-162,6	-80,5	95,6	SR	9,2
sA9	-105,2	-167,1	161,2	-95,6	SS	20,4	-92,4	-176,7	171,3	-98,3	SS	26,5
sA10	-76,8	94,3	163,7	-102,9	RS	22,6	-68,3	80,3	158,1	-98,0	RS	10,9
sA11	-102,9	-176,0	50,2	-128,6	SS	24,0	-109,9	-175,2	41,6	-117,4	SS	45,8
sA12	-119,3	-94,2	-54,6	-111,8	SS	24,1	-120,7	-100,7	-61,5	-103,9	SS	8,6
sA13	150,8	66,8	38,7	137,4	RR	35,5	159,9	63,7	38,8	126,9	RR	25,0

^a Relative Energien in kJ/mol, Torsionswinkel in Grad, ^b Pseudokonfiguration an N¹ und N²,

^c E_T=-1361,678680 a.u., ^d E_T=-1361,688581 a.u.

Die strukturellen Auswirkungen der SCRF-Methode auf die Minima sind im Vergleich zum Glycinanalogon erstaunlich gering. Die relativen Energien der Konformere werden teilweise neu geordnet, so stellt sA12, welches im Vakuum eher energetisch benachteiligt ist, auf dem HF/SCRF-Niveau eine der stabileren Strukturen dar.

Wie schon erwähnt, sind die Möglichkeiten der Sekundärstrukturbildung von großem Interesse. Die für das unsubstituierte Monomer gefundenen Trimere weisen schon auf reichhaltige strukturelle Möglichkeiten hin. Die Untersuchung mit einem Alaninanalogon hilft bei der Klärung des Einflusses von Substitutionen an C_{α} . Durch sie wird der für höhere Strukturen zugängliche Konformationsraum eingeschränkt und die Händigkeit von Helices garantiert. Während bei den Trimeren und Monomeren des Glycinanalogons die Spiegelbilder als gleichwertig zu betrachten sind, ist dies im substituierten Fall nicht mehr möglich. Die Seitenkette dient auch als Modell zur Untersuchung möglicher räumlicher Orientierungen von funktionellen Resten, die für eine Imitation biologischer Funktionen unabdingbar sind.

Zur Generierung der Startstrukturen wurden die Winkel aus den Monomeren auf Trimere der Methyl-substituierten Aminosulfonsäure übertragen. Die nach einer Geometrieoptimierung auf dem HF/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie erhaltenen Strukturen sind in Tabelle 4.1.-8 zusammengefasst.

Tab. 4.1.-8. Geometrische Daten und Energiedifferenzen von Trimeren der alaninanalogen Aminosulfonsäure erhalten durch Berechnungen auf dem HF/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie. ^a

Konf.	ω_{1-3}	ϕ_{1-3}	ψ_{1-3}	N ^b	ΔE	Typ
sA1	160,1	-117,6	58,5	S	40,6	
	166,3	63,9	25,1	R		
	109,7	-97,4	66,5	R		
sA2	102,5	-117,6	-64,6	R	0,0^c	C ₈
	100,5	-130,1	-68,1	R		
	99,1	-127,8	-63,3	R		
sA3	104,4	-111,3	171,4	R	22,9	
	119,8	-142,6	178,6	R		
	114,8	-148,2	-178,0	R		
sA4	138,4	-166,1	66,9	R	8,2	C ₁₃
	105,3	-159,1	61,7	R		
	119,2	-162,2	66,5	R		
sA5	-121,4	-100,2	69,4	S	32,9	C ₅
	-106,5	-78,8	109,3	S		
	-116,9	-93,9	58,3	S		
sA6	122,6	-76,9	105,3	R	36,5	C ₇
	116,9	-70,2	103,5	R		
	115,2	-70,0	111,5	R		
sA7	97,6	96,8	-70,4	R	70,2	
	118,7	98,1	-68,1	R		
	134,8	89,4	-69,1	R		
sA8	-105,6	-171,5	-71,0	S	74,3	
	-132,0	-166,2	-73,7	S		
	-129,2	-165,5	-75,0	S		
sA9	-105,4	-170,3	163,3	S	62,4	C ₅
	-103,9	-169,2	162,8	S		
	-104,2	-168,3	160,5	S		
sA13	154,1	63,5	37,1	R	91,5	C ₇
	150,6	65,2	38,9	R		
	144,6	69,2	42,3	R		

^a Relative Energien in kJ/mol, Torsionswinkel in Grad,

^b Pseudokonfiguration am Stickstoff, ^c E_T = -2722,201077 a.u.

Alle Strukturen, bis auf sA1, zeigen auch nach der Optimierung noch ihren periodischen Charakter. Die mit Abstand stabilsten Strukturen sind sA2 und sA4. Alle anderen

Konformere weisen Relativenergien von mindestens 20 kJ/mol auf. Das Trimer sA1 ist zwar nicht periodisch, doch ist die Struktur trotzdem recht interessant (Abb. 4.1.-9). Sie weist zwei Wasserstoffbrücken auf, mit Pseudozyklen vom C₇- und C₁₁-Typ. Die Orientierung von N- und C-Terminus erinnert an einen Turn. Diese nichtperiodischen Sekundärstrukturen sind von großer Bedeutung bei der Ausrichtung repetitiver Elemente zueinander.

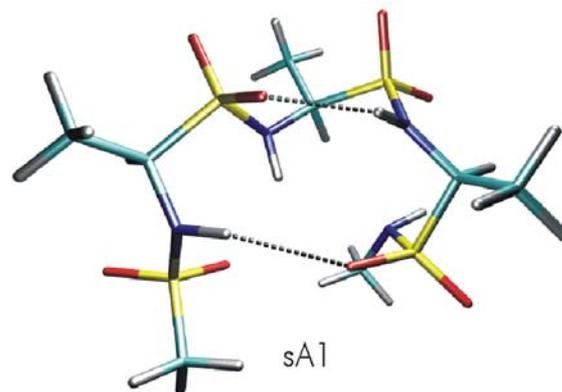


Abb. 4.1.-9. Das Trimer sA1 als Turn.

In der Abbildung 4.1.-10 ist eine Auswahl der helikalen Konformere dargestellt, die aus den Monomeren der Aminosulfonsäure ableitbar sind. Die Strukturen sA4, sA6 und sA13 sind linksgängige Helices, sA2 ist eine rechtsgängige Helix.

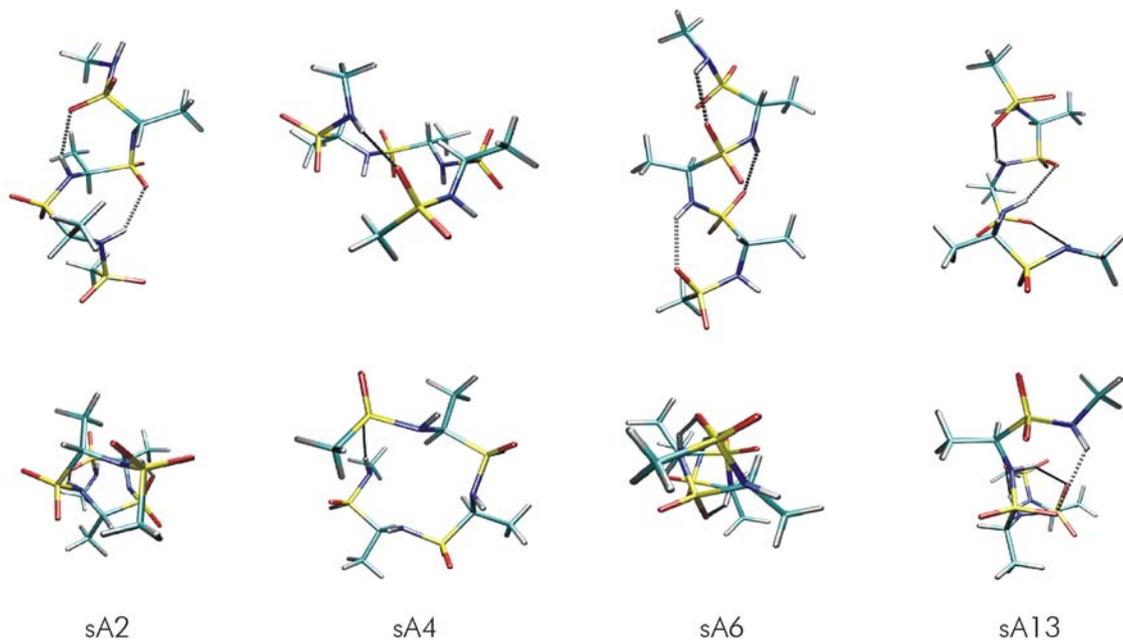


Abb. 4.1.-10. Auswahl von Helices aus den sA-Oligomeren, dargestellt in Vorderansicht und Draufsicht.

Die Strukturen sA2 und sA4 sind die stabilsten nach Geometrieoptimierung, sie entsprechen in den Kenndaten der Wasserstoffbrücken und in ihren Winkeln den bei den nichtsubstituierten Trimeren gefundenen Konformeren sG2 und sG4. Die Ausbildung einer Rechtsschraube im Falle von sA2 liegt in der Substitution am C α begründet, so stehen die Methylgruppen radial von der Achse der Helix ab und weisen sterisch günstig in den freien Raum. Mit sA4 liegt wieder ein Äquivalent zur peptidischen α -Helix vor. Im Falle der Oligomere sA6 und sA13 handelt es sich jeweils um Helices mit C $_7$ -Pseudozyklen, doch wird der alternative Sauerstoff in die Wasserstoffbrücke mit einbezogen.

Abschließend kann man sagen, dass die Sulfonamidopeptide eine große Auswahl an definierten Sekundärstrukturen bilden können. Hervorzuheben sind Konformere mit intramolekularen Wasserstoffbrücken, für die es aufgrund der Sulfonylgruppen im Rückgrat reichhaltige Möglichkeiten gibt. Generell erscheinen vor allem helikale Strukturen als Vorzugskonformationen dieser Gruppe von Peptidisosteren. Von besonderer Bedeutung sind die Helices sG4 und sA4, die eine peptidische α -Helix imitieren. Bezüglich der Ausbildung von Konformationen, die β -Stränge und β -Faltblätter nachahmen können, gibt es sicher Einschränkungen. Eine Streckung des Rückgrates wie in den α -Peptiden ist auf Grund der Sulfonamidbindung und ihrer Konformationscharakteristika nicht ohne weiteres denkbar. Aufgrund des Torsionswinkels der Sulfonamidbindung stehen das Wasserstoffatom der Aminogruppe und die Sauerstoffatome der Sulfonylgruppe meist mit einer Torsion von ca. 0° bzw. ca. 120° zueinander, wohingegen sie in der Peptidbindung *trans* orientiert sind. Daraus dürften, falls Faltblätter in Sulfonamidopeptiden möglich sind, deutlich unterschiedliche räumliche Strukturen und Seitenkettenorientierungen resultieren. Mit dem Trimer aus sA1 ist auch ein wichtiges nichtperiodisches Strukturelement vertreten, Turns können andere Sekundärstrukturen verbinden und sind somit sehr wichtig für die Tertiärstrukturbildung. Eine andere Anwendung der Aminosulfonsäuren, die punktuelle Insertion in ein α -Peptid, führt an dieser Stelle durch die Unterschiede der Sulfonamidbindung wahrscheinlich zu deutlichen strukturellen Veränderungen. Es besteht vielleicht die Möglichkeit durch Aminosulfonsäurereste gezielt Wasserstoff-verbrückte Turnmotive einzufügen.

Die Aminosulfonsäuren und die von ihr ausgehenden Peptidanaloga bieten zwar eine große strukturelle Vielfalt, doch sind gerade die hier untersuchten α -Sulfonamidopeptide synthetisch sehr anspruchsvoll, da es durch spontane Eliminierungsreaktionen zur Spaltung der Oligomere kommen kann.^[12] Sie sind stabil in apolaren organischen Lösungsmitteln, zerfallen aber sehr schnell in protischen

Lösungsmitteln.^[12,13] Zur Untersuchung von Oligomeren bieten sich also eher β - oder γ -Sulfonamidopeptide an die in wässrigem Milieu stabil sind.^[33-36] Die α -Sulfonamidopeptide stellen jedoch gerade in Hinblick auf ihre strukturelle Nähe zu den nativen Peptiden interessante Kandidaten für Proteaseinhibitoren dar, so dass zumindest eine Anwendung in der Substitution einzelner Bausteine liegen kann.

4.2. Sekundärstrukturbildung in vinylogenen Peptiden

Ein weiterer möglicher Ansatz um zu Peptidisosteren zu gelangen, ist die Einfügung einer Methylengruppe in das Aminosäurerückgrat. Dies führt zu den β -Aminosäuren. In vielen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die erhöhte Flexibilität des Rückgrates definierte und stabile Sekundärstrukturen zulässt.^[4-7,18,20] Aufgrund dieser Ergebnisse liegt es nahe, das Strukturkonzept noch zu erweitern. Den nächsten logischen Schritt stellen die γ -Peptide dar.^[37-49] Eine Reihe von Sekundärstrukturen analog zu denen der α -Peptide sind beschrieben. Erste Untersuchungen an dieser Klasse von Peptid-artigen Oligomeren wurden anhand der Poly- γ -D-Glutaminsäure aus *Bacillus anthracis* durchgeführt.^[37] Es wurden helikale Strukturen vermutet, die durch Untersuchungen an synthetischen Oligomeren bestätigt werden konnten. Es handelt sich um 14- und 19-gliedrige Pseudoringe mit Wasserstoffbrücken von Peptidbindung i zu Peptidbindung $i+3$ bzw. $i+4$.^[37-43] Des Weiteren sind parallele Faltblätter beschrieben worden, die aus Oligomeren der 3-Aminocyclopentancarbonsäure, einer zyklisch fixierten γ -Aminosäure, bestehen und über einen D-Prolyl-(1,1-Dimethyl)-1,2-Diaminoethyl-Linker verknüpft sind.^[44] Außer diesen periodischen Strukturen sind auch Turns beschrieben,^[43,45-49] welche die Möglichkeiten des Sekundärstrukturdesigns mit γ -Peptiden abrunden. Zwar konnten stabile Konformationen gezeigt werden, doch könnte ein zusätzliches stabilisierendes Element die Sekundärstrukturbildung noch positiv beeinflussen. Die Knüpfung einer Doppelbindung zwischen C_α und C_β führt zu den vinylogenen Peptiden ^[1,8-11] (Abb. 4.2.-1). Diese Analoga der Peptide wurden auch in der Natur gefunden. Der Meeresschwamm *Theonella* produziert das zyklische Peptid Cyclotheonamid A, welches ein vinyloges Tyrosin enthält. Dieses ist wegen seiner Thrombin-inhibierenden Wirkung von medizinischem Interesse.^[1]

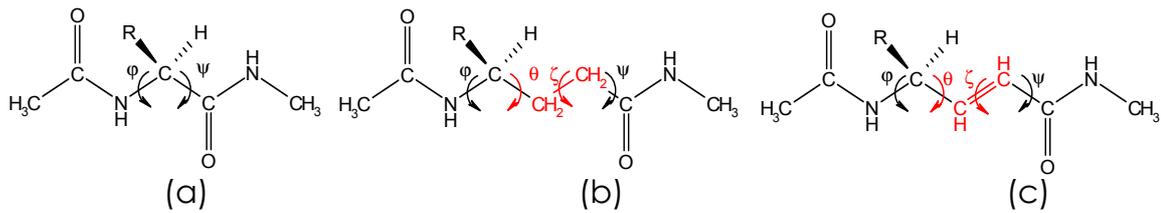


Abb. 4.2.-1. α -Aminosäure (a), γ -Aminosäure (b) und vinyloge Aminosäure (c) als Peptidbausteine.

In struktureller Hinsicht weisen die vinylogenen Peptide und auch die γ -Peptide interessante Aspekte auf. Sie bieten z.B. erweiterte Möglichkeiten für die Positionierung funktioneller Seitenketten. Des Weiteren unterbinden die Kettenlänge des Monomers und die eingeschränkte Rotation der Doppelbindung Wasserstoffbrücken zwischen nahen Donor-Akzeptor-Paaren, etwa in Analogie zu peptidischen C_5 - und C_7 -Konformationen. Durch das Ethylenfragment werden zwei weitestgehend fixierte Torsionen eingeführt, einerseits die Doppelbindung selbst und andererseits die Bindung zwischen C_α und Carbonylkohlenstoff. Diese besteht zwischen zwei sp^2 -hybridisierten C-Atomen, es handelt sich also um ein konjugiertes System, das nur Rotamere mit $\psi=0^\circ$ (*cisoid*) und mit $\psi=180^\circ$ (*transoid*) bevorzugt. All diese Faktoren machen die vinylogenen Peptide aus pharmakologischer Sicht interessant. Durch die Möglichkeit der Substitution an C_α , C_β und C_γ können mehrere Funktionalitäten in räumlich sehr fixierter Orientierung arrangiert werden. Eine häufig verfolgte Strategie bei der Suche nach Strukturen mit hoher Affinität zu Rezeptoren oder Enzymen ist es, stabilisierende, die dynamische Beweglichkeit einschränkende Modifikationen einzufügen. Dies wird durch die Doppelbindung der vinylogenen Peptide erreicht. Die erhöhte Kettenlänge und die eingefügte Doppelbindung sollten auch die Resistenz gegen eine enzymatische Spaltung erhöhen und eine höhere Lipophilie, und damit bessere Membrangängigkeit, ermöglichen.

Das Vorgehen zur Auffindung von Minimumskonformationen erfolgte analog zu den Sulfonamidopeptiden. Es wurden geblockte Monomere, wie in Abbildung 4.2.-1 (c) dargestellt, vom Glycintyp, also mit $R=H$, und vom Alanintyp ($R=Me$) untersucht. Für die Doppelbindung wurden nur die Konformationen mit *trans*-Ausrichtung ($\zeta=180^\circ$) untersucht.

4.2.1. Konformationsanalyse des vinylogenen Glycins

Der Konformationsraum wurde, aufgrund der Symmetrie des Modellsystems, für ϕ von -180° bis 120° und für θ von -180° bis 0° in 60° -Schritten untersucht. Für die Torsion ψ

wurden 0° und 180° in Betracht gezogen. Die Amidbindung wurde, analog zu den α -Peptiden, mit $\omega=180^\circ$ (*trans*) betrachtet. Die Berechnungen wurden auf dem HF/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.2.-1 dargestellt.

Tab. 4.2.-1. Geometrische Daten und Energiedifferenzen des vinylogen Glycins erhalten durch Berechnungen auf dem HF/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie. ^a

Konf.	φ	θ	ψ	ΔE
vG1	-129,3	-125,7	175,6	0,0^b
vG2	-85,4	114,4	175,7	1,1
vG3	111,6	-9,3	174,2	1,1
vG4	91,7	-123,3	-179,4	2,0
vG5	-80,9	-123,0	27,5	5,1
vG5'	-80,4	-120,8	-23,9	7,4
vG7	-98,8	0,7	-31,9	8,6
vG7'	-113,4	6,3	26,5	12,0
vG8	120,3	-176,9	-178,4	10,0
vG10	83,1	-131,4	-34,6	12,6

^a Relative Energien in kJ/mol, Torsionswinkel in Grad,

^b $E_T = -530,704656$ a.u.

Die erhaltenen Strukturen weisen, wie schon vermutet, keinerlei Wasserstoffbrücken auf Monomerebene auf. Dennoch sind Präferenzen der Torsionen zu erkennen. Die Rotation um die C_γ -N-Bindung hat ein Minimum in ekliptischer Konformation. Bei $\varphi = \pm 120^\circ$ verdeckt das Carbonyl-C einen H-Substituenten am C_γ , betrachtet entlang der Bindung C_γ -N. Nimmt φ Werte von $\pm 90^\circ$ an, so ist das Rotamer gestaffelt. Für die Rotation der Bindung zwischen C_γ und C_β existieren ekliptische Konformationen bei $\theta = \pm 120^\circ$ und $\theta = 0^\circ$. Wie erwartet nimmt die Torsion ψ Werte von ca. 180° bzw. $\pm 30^\circ$ an. Bei den Paaren vG5/vG5' und vG7/7' ist auffällig, dass sie für φ und θ nahezu die selben Werte besitzen, aber für ψ die beiden alternativen Winkelwerte der *cisoiden* Orientierung annehmen. In der Literatur ist die experimentell bestimmte Struktur einer vinylogen Aminosäure vom Prolintyp als Boc-geschütztes Monomer und als Dipeptid mit L-Alanin beschrieben.^[9] Mit Werten für $\varphi = -80^\circ$, $\theta = 130^\circ$ und $\psi = -25^\circ$ entspricht dies dem Konformer vG10. In Abbildung 4.2.-2 ist eine strukturelle Auswahl des untersuchten Monomers dargestellt. Die Strukturen erscheinen alle eher gestreckt und lassen relativ starre Sekundärstrukturen erwarten.

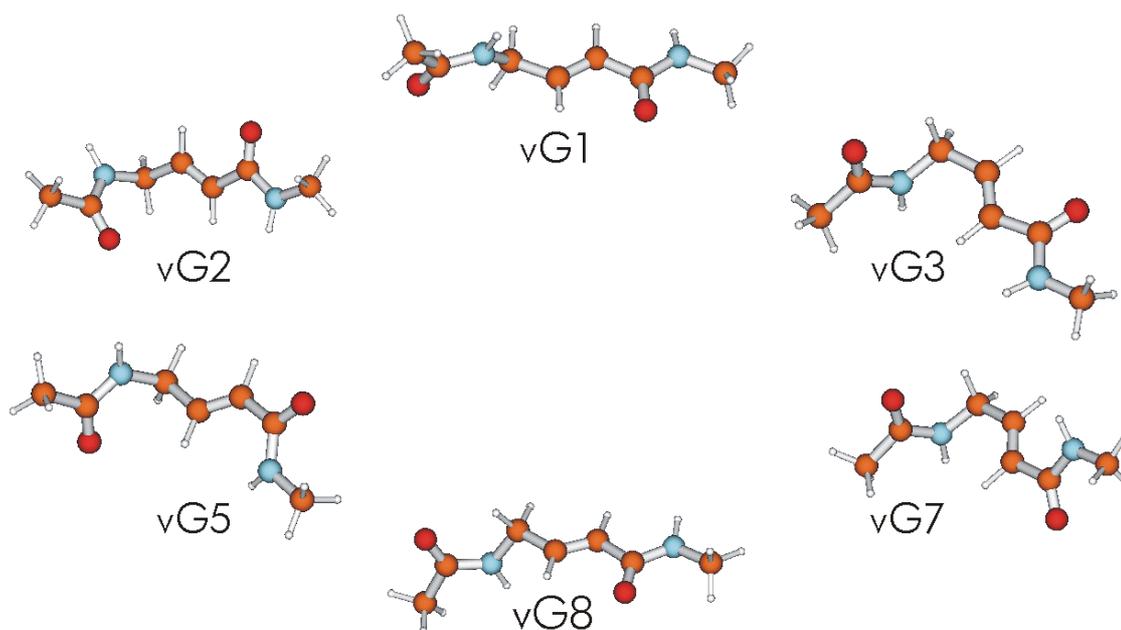


Abb. 4.2.-2. Ausgewählte Beispiele der Minimumkonformationen des Modellsystems vG.

Um die Ergebnisse der Berechnungen zu überprüfen wurden sie mit Methoden der Dichtefunktionaltheorie (B3LYP/6-31G*), also unter Einbeziehung der Elektronenkorrelation, untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.2.-2 aufgezeigt.

Tab. 4.2.-2. Vergleich geometrischer Daten und Energiedifferenzen des vinylogenen Glycins, erhalten durch Berechnungen auf dem HF/6-31G*- bzw. B3LYP/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie. ^a

Konf.	HF/6-31G*				B3LYP/6-31G*			
	φ	θ	ψ	ΔE	φ	θ	ψ	ΔE
vG1	-129,3	-125,7	175,6	0,0^b	-126,3	-126,4	-177,6	0,0^c
vG2	-85,4	114,4	175,7	1,1	-84,7	104,4	178,2	3,1
vG3	111,6	-9,3	174,2	1,1	121,6	-11,7	176,4	1,2
vG4	91,7	-123,3	-179,4	2,0	84,7	-104,3	-178,2	3,1
vG5	-80,9	-123,0	27,5	5,1	-115,5	-121,9	29,2	7,6
vG5'	-80,4	-120,8	-23,9	7,4	-114,8	-121,2	-25,7	9,7
vG7	-98,8	0,7	-31,9	8,6	-113,5	6,5	-31,2	10,0
vG7'	-113,4	6,3	26,5	12,0	-121,3	9,7	26,7	12,2
vG8	120,3	-176,9	-178,4	10,0	124,6	126,0	-177,7	1,0
vG10	83,1	-131,4	-34,6	12,6	87,9	-123,3	-33,6	16,4

^a Relative Energien in kJ/mol, Torsionswinkel in Grad,

^b $E_T = -530,704656$ a.u., ^c $E_T = -533,932755$ a.u.

Es zeigt sich, dass fast alle Strukturen ebenfalls nach dem DFT-Ansatz stabil sind. Nur vG8 ist instabil und stellt jetzt das Spiegelbild von vG1 dar, ebenso wie vG4 nun das Spiegelbild von vG2 darstellt. Außerdem sind die energetischen Abstufungen weitgehend erhalten geblieben. Im Gegensatz zu den Aminosulfonsäuremonomeren liegen keine

Wasserstoffbrücken vor welche die energetische Reihenfolge signifikant beeinflussen könnten.

Um eine erste Information über das Verhalten der Strukturen in einem wässrigen Medium zu erhalten, wurden Berechnungen im Rahmen des SCRF-Formalismus mit einer Dielektrizitätskonstante von $\epsilon=78,4$ durchgeführt (Tab. 4.2.-3).

Tab. 4.2.-3. Vergleich geometrischer Daten und Energiedifferenzen des vinylogenen Glycins, erhalten durch Berechnungen auf dem HF/6-31G*- bzw. HF/SCRF/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie. ^a

Konf.	HF/6-31G*				SCRF/HF/6-31G*			
	ϕ	θ	ψ	ΔE	ϕ	θ	ψ	ΔE
vG1	-129,3	-125,7	175,6	0,0 ^b	-83,4	-117,4	-168,0	0,0 ^c
vG2	-85,4	114,4	175,7	1,1	-80,7	102,6	158,9	25,3
vG3	111,6	-9,3	174,2	1,1	93,6	10,1	-163,8	6,8
vG4	91,7	-123,3	-179,4	2,0	85,0	117,7	167,8	-0,4
vG5	-80,9	-123,0	27,5	5,1	-86,2	130,1	-23,4	5,4
vG5 ^c	-80,4	-120,8	-23,9	7,4	-77,9	-149,4	-38,0	13,3
vG7	-98,8	0,7	-31,9	8,6	-96,4	19,9	38,8	11,7
vG7 ^c	-113,4	6,3	26,5	12,0	-96,8	19,2	38,8	12,9
vG8	120,3	-176,9	-178,4	10,0	85,2	118,0	168,4	1,7
vG10	83,1	-131,4	-34,6	12,6	86,0	-112,5	-20,2	6,7

^a Relative Energien in kJ/mol, Torsionswinkel in Grad,

^b $E_T=-530,704656$ a.u., ^c $E_T=-530,716438$ a.u.

Die Veränderungen durch Berücksichtigung von Lösungsmittelleffekten sind deutlich. So verschwinden die ekliptischen Konformationen für ϕ und es bestehen nur noch die gestaffelten mit $\pm 90^\circ$. Die Vorzugsorientierungen von θ und ψ bleiben erhalten, die Zahlenwerte änderten sich jedoch leicht. Wiederum ist vG8 nicht stabil, es wird zum Spiegelbild von vG1. Die weiteren Veränderungen kann man der Tabelle entnehmen. Das Konformer vG4 stellt jetzt die stabilste Form dar.

Die systematische Konformationsanalyse der Monomere dient als Basis der Untersuchung von Oligomeren, in diesem Fall von Tri- und Tetrapeptiden. Die erhaltenen Konformationen auf Monomerniveau wurden formal auf die höheren Strukturen übertragen und einer Geometrieoptimierung zugeführt. Von besonderem Interesse sind vor allem Strukturen, die vergleichbar denen der nativen Peptide sind. Es konnten zum Beispiel vinyloge Peptide gezeigt werden, die parallele oder antiparallele Faltblätter bilden.^[8] In dieser Untersuchung liegt das Hauptaugenmerk auf helikalen Strukturen, die Wasserstoffbrücken ausbilden können. Es gibt verschiedene Möglichkeiten für die Bildung von H-Brücken. In Abbildung 4.2.-3 ist zu erkennen, dass sie in Vorwärtsrichtung vom N- zum C-terminalen Ende oder in rückwärtiger Richtung entstehen können.

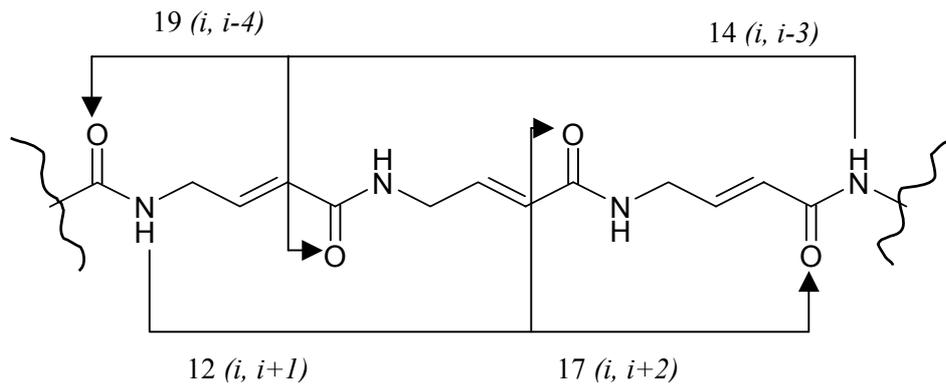


Abb. 4.2.-3: Schema der Orientierung von Wasserstoffbrücken in vinylogenen Peptiden.

Nach dem Muster $i, i+n$ können also Pseudoringe mit 12 bzw. 17 Gliedern entstehen, die Ringe mit sieben Atomen erscheinen aufgrund der Starrheit des Rückgrates als ungünstig, ebenso wie 22-gliedrige Zyklen. In Rückwärtsrichtung ($i, i-n$) sind Ringe mit 14 oder 19 Gliedern möglich, wiederum erscheinen kleinere oder größere Ringe als unvorteilhaft. Die im Rahmen der Oligomerisierung der Monomere entstandenen Strukturen weisen keine dieser intramolekularen Interaktionen auf. In Tabelle 4.2.-4 sind die Ergebnisse der Berechnungen für die Trimere und Tetramere dargestellt. Die Stabilitätsreihenfolge und die Energiedifferenzen der vG-Oligomere sind auf Tri- und Tetramerniveau nahezu konstant. Die Ursache dafür ist im Fehlen intramolekularer H-Brücken zu suchen, da so keine zusätzlich stabilisierenden Effekte bei höheren Strukturen auftreten.

Tab. 4.2.-4. Vergleich geometrischer Daten und Energiedifferenzen unsubstituierter Tri- und Tetramere der vinylogenen Peptide erhalten durch Berechnungen auf dem HF/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie. ^a

Konf.	Trimere				Tetramere			
	φ_{1-3}	θ_{1-3}	ψ_{1-3}	ΔE	φ_{1-4}	θ_{1-4}	ψ_{1-4}	ΔE
vG1	-133,4	-125,7	176,8	0,0 ^b	-131,0	-125,5	176,9	0,0 ^c
	-132,4	-125,5	176,8		-131,0	-125,5	176,9	
	-137,4	-125,5	176,1		-131,1	-125,4	176,1	
					-137,7	-125,5	176,0	
vG3	97,6	-5,9	173,5	0,3	96,2	-5,5	173,4	-0,9
	95,2	-6,4	173,8		93,3	-5,6	174,1	
	100,1	-7,2	175,3		94,9	-5,6	174,3	
				100,4	-7,3	175,1		
vG2	84,8	-113,4	-177,0	4,6	84,7	-113,3	-177,1	6,3
	87,1	-116,1	-176,7		86,9	-115,7	-176,6	
	86,8	-115,4	-175,2		87,1	-115,6	-176,6	
				86,9	-115,5	-175,2		
vG5	-79,2	-123,6	26,7	16,2	-79,9	-124,1	26,5	21,5
	-78,2	-123,5	26,3		-77,9	-123,9	26,0	
	-79,0	-123,6	26,7		-78,3	-123,5	26,2	
				-79,0	-123,7	26,6		
vG7	97,8	-0,6	32,6	28,9	97,5	-0,6	32,6	38,8
	102,4	-1,4	32,1		102,3	-1,2	32,1	
	105,7	-2,1	31,3		102,8	-1,4	32,4	
				105,7	-2,2	31,3		
vG10	79,4	-131,6	-34,7	36,9	78,9	-131,9	-34,6	48,4
	78,3	-128,8	-35,0		77,8	-127,9	-34,4	
	80,4	-128,1	-34,3		78,7	-127,9	-34,6	
				80,5	-128,1	-34,2		
C ₁₉	91,0	7,1	169,8	-4,7	78,5	10,4	-177,4	-12,1
	85,8	1,6	-174,4		83,2	13,2	179,2	
	156,2	-9,7	-174,9		92,7	11,1	174,7	
				115,3	-4,8	-176,0		
C ₁₄	73,9	15,1	162,0	6,9	72,4	16,6	162,9	6,2
	67,7	13,5	156,8		66,6	14,9	163,1	
	82,9	-4,8	176,1		68,0	15,0	154,7	
				82,3	-4,3	177,5		

^a Relative Energien in kJ/mol, Torsionswinkel in Grad,

^b E_T = -1098,101845 a.u., ^c E_T = -1381,800387 a.u.

Man kann die Strukturen grob in helikale und faltblattartige einteilen. In Abbildung 4.2.-4 sind Beispiele für Helices dargestellt. Die Starrheit und die Planarität des Doppelbindungssystems und der Peptidbindung sind deutlich zu erkennen.

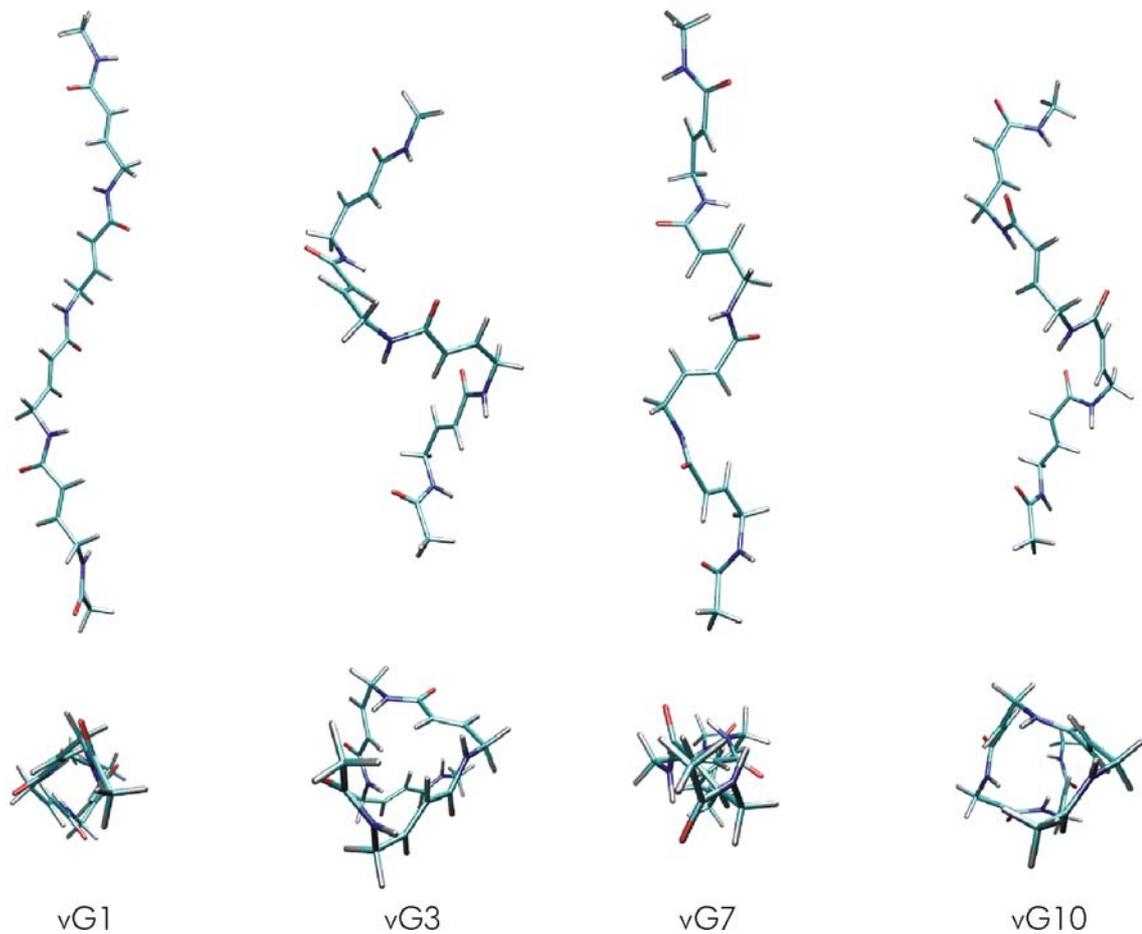


Abb. 4.2.-4. Helikale Tetramere der vinylogenen Peptide in Vorderansicht und Draufsicht.

Bemerkenswert ist die hohe Periodizität der Strukturen, die Werte der Torsionswinkel in den einzelnen Bausteinen sind nahezu identisch in den Tri- und Tetrameren. Es wurden auch gestreckte Strukturen gefunden, die eine gewisse Analogie zu den Faltblättern der α -Peptide zeigen (Abb. 4.2.-5). Es besteht die Möglichkeit paralleler oder antiparalleler Anlagerung, so dass Wasserstoffbrücken-Donor und Akzeptor-Paare in geeignete räumliche Nähe gelangen. Dies ist aber nicht Gegenstand weiterer Untersuchungen gewesen.

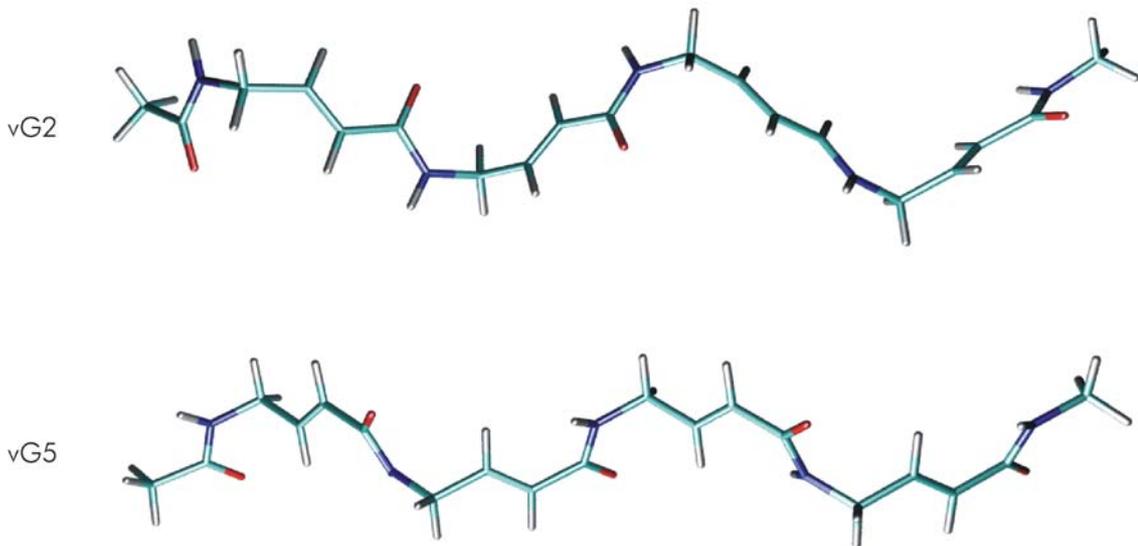


Abb. 4.2.-5. Faltblattartige Strukturen der vinylogen Peptide.

Die helikalen Strukturen mit intramolekularen Wasserstoffbrücken konnten auf dem Wege der formalen Übertragung von Monomerkonformationen auf Oligomere also nicht gefunden werden. Dies ist eine deutliche Abweichung zum Verhalten der α -Peptide. Der Vergleich mit publizierten Strukturen für γ -Peptide zeigt Konformere mit Werten für die Torsion ζ die nahe 180° und somit vergleichbar mit den hier untersuchten vinylogen Peptiden sind. Es wurden Helices beschrieben, die durch C_{14} - und C_{19} -Ringe mit H-Brücken stabilisiert werden.^[38,39] Diese Systeme wurden auf die vinylogen Trimere und Tetramere übertragen und einer Geometrieoptimierung zugeführt (Abb. 4.2.-6). Die Winkelwerte sind unter den Abkürzungen C_{19} und C_{14} in Tabelle 4.2.-4 dargestellt. Auf Trimerniveau weist die C_{19} -Helix nur eine Wasserstoffbrücke auf, diese kann allerdings die periodische Struktur nicht hinreichend stabilisieren, sie ist nicht repetitiv. Erst auf dem Niveau der Tetramere bildet sich durch die Entstehung von zwei H-Brücken eine periodische Struktur aus, die dann auch stabiler ist. Der C_{14} -Pseudozyklus ist schon im Trimer zweifach möglich. Diese Helix ist tatsächlich auf diesem Niveau stabil, sie ordnet sich mit Werten für ΔE von 6,9 bzw. 6,2 kJ/mol, jeweils bezogen auf das Trimer bzw. Tetramer vG1, unter die stabileren Strukturen (ΔE unter 10 kJ/mol) ein. Die Wasserstoffbrücken der C_{14} -Helix haben einen O \cdots H-Abstand von ca. 2,4 Å und einen Winkel $\angle \text{NH}\cdots\text{O}$ von etwa -170° , damit sind sie relativ nah an den idealen Werten. Die Distanz zwischen Akzeptor und Donor der Wasserstoffbrücke im Fall der C_{19} -Helix beträgt $\sim 2,3$ Å, ist also näher als bei C_{14} . Allerdings ist der Brückenwinkel mit 155° nicht so optimal.

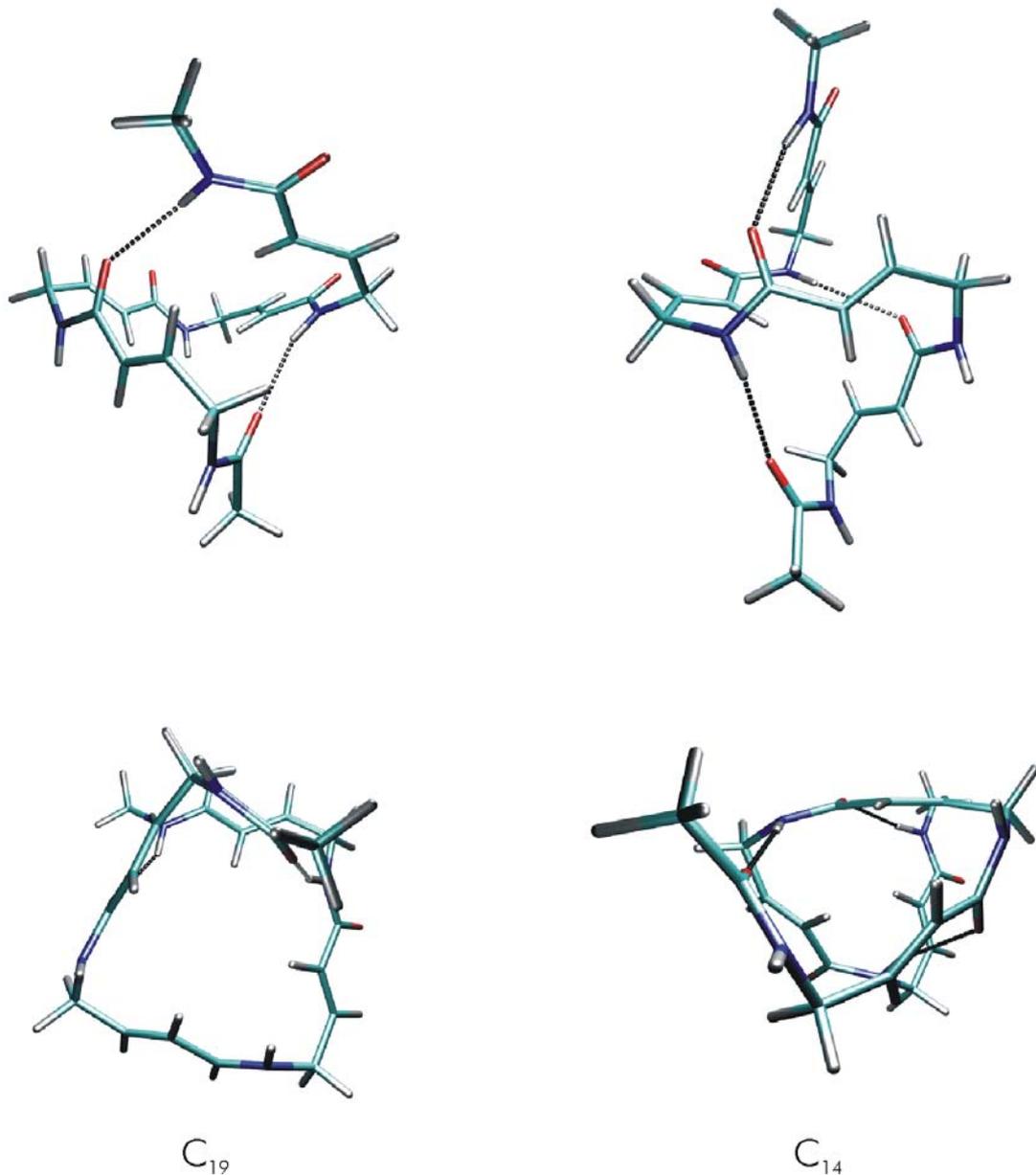


Abb. 4.2.-6. Helikale Strukturen der vinylgen Peptide, die intramolekulare Wasserstoffbrücken ausbilden.

Warum existieren diese Strukturen nicht bereits auf Monomerniveau, wie bei anderen Peptidanaloga und den α -Peptiden selbst? Diese Frage beantwortet sich bei der Betrachtung der Werte der Rückgrattorsionen. Die Werte von φ , θ und ψ liegen immer mindestens 5° von den optimalen Werten aus den vG-Strukturen entfernt. Den größten Effekt haben aber die Torsion der Doppelbindung ζ und die Torsion der Peptidbindung ω . Im Falle der C_{14} -Helix ist die Doppelbindung um 14° aus der trans-Orientierung gedreht. Die Peptidbindung ist sogar 30° vom Minimum entfernt. Diese Spannung muss durch Wasserstoffbrücken stabilisiert werden, die im Monomer noch nicht möglich sind. Aufgrund der erhöhten Ringgröße im Vergleich zum C_{14} ist die Spannung des C_{19} -Ringes

nicht so stark. Die Torsion der Doppelbindung beträgt -175° und ist damit nahezu optimal. Die Peptidbindung ist um 20° verdreht. Daraus resultiert die deutlich höhere Stabilität dieses Konformeres auf Tetramerniveau im Vergleich zu allen anderen.

4.2.2. Konformationsanalyse des vinylogenen Alanins

Auf die Bedeutung des Alanins und seiner Analoga bei der formalen Konformationsanalyse wurde schon im Falle der substituierten Aminosulfonsäure hingewiesen. Im Falle der vinylogenen Aminosäuren versteht man ein γ -Methyl-substituiertes Monomer mit (*S*)-konfiguriertem C_γ -Atom als Alaninanalogen, dieser Fall ist auch untersucht worden. Natürlich bieten die vinylogenen Peptide noch mehr Substitutionsmöglichkeiten am C_α und C_β . Da aber im Rahmen dieser Studien vor allem Analogien zu den α -Peptiden interessiert, wurde darauf nicht eingegangen.

Die Untersuchungen wurden, aufgrund der Asymmetrie am C_γ , auf den gesamten Konformationsraum ausgeweitet. Die Winkel ϕ und θ wurden von -180° bis 120° in 60° -Schritten variiert. Die Doppelbindung wurde als *trans* behandelt und für ψ wurden 0° und -180° untersucht. Die Berechnungen wurden auf dem HF/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie durchgeführt.

Das Verhalten der Torsion ϕ hat sich, aufgrund der Substitution am C_α , verändert. Bei Werten für ϕ von -90° bis -150° steht das Carboxyl-C ekliptisch zum H-Substituenten am Stickstoff, betrachtet entlang der N- C_γ -Bindung. Das Carboxyl-C steht zwischen Methylgruppe und C_β im Falle von $\phi=60^\circ$. Bei θ gelten die für das unsubstituierte Analogon gemachten Aussagen. Die Konformere mit Werten für ψ um 180° erweisen sich als die stabileren. Die energetisch günstigste Struktur mit *cisoider* C- C_α -Bindung (bezogen auf das Peptidrückgrat) ist 10 kJ/mol instabiler als das Minimum. Aus diesem Grund wurden die Strukturen in Tabelle 4.2.-5 nach der relativen Energie ΔE und nach der Torsion ψ geordnet. Die *cisoiden* C- C_α -Bindung nimmt Torsionswerte von $\pm 30^\circ$ an, beide *cisoiden* Konformationen sind energetisch meist nahezu gleichwertig.

Tab. 4.2.-5. Geometrische Daten und Energiedifferenzen des vinylogen Alanins erhalten durch Berechnungen auf dem HF/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie. ^a

Konf.	φ	θ	ψ	ΔE
vA1	-83,8	110,6	175,9	0,0 ^b
vA2	-136,6	11,9	-174,8	2,5
vA3	-151,7	122,6	179,9	2,9
vA4	-147,4	-127,3	176,2	3,3
vA5	64,5	123,1	-176,4	11,3
vA6	-164,1	-27,7	176,0	12,3
vA7	75,8	-5,2	171,9	14,0
vA8	66,5	-129,6	-172,6	14,7
vA9	-95,3	-3,7	-32,1	10,0
vA10	-80,5	-125,5	28,1	10,3
vA11	-100,2	-124,4	29,6	11,3
vA12	-133,0	-129,5	26,1	11,6
vA13	-83,6	125,7	34,4	12,5
vA14	-79,2	-122,7	-24,0	12,7
vA15	61,5	123,1	-24,7	13,1
vA16	60,2	117,3	23,4	13,4
vA17	-160,1	115,1	-31,6	14,1
vA18	-91,3	113,9	-29,4	15,3
vA19	55,7	-152,9	-34,6	19,6
vA20	-162,6	-27,0	30,2	20,2
vA21	71,0	11,5	33,7	21,9

^a Relative Energien in kJ/mol, Torsionswinkel in Grad,

^b $E_T = -569,741818$ a.u.

Die Strukturen des vinylogen Glycins existieren alle auch beim substituierten Analogon. Das Strukturbeispiel aus der Literatur ^[9] mit $\varphi = -80^\circ$, $\theta = 130^\circ$ und $\psi = -25^\circ$ findet sich in vA13 wieder. In den Abbildungen 4.2.-6 und 4.2.-7 sind einige Monomere mit *transoider* bzw. *cisoider* C $_{\alpha}$ -Carbonyl-Bindung dargestellt.

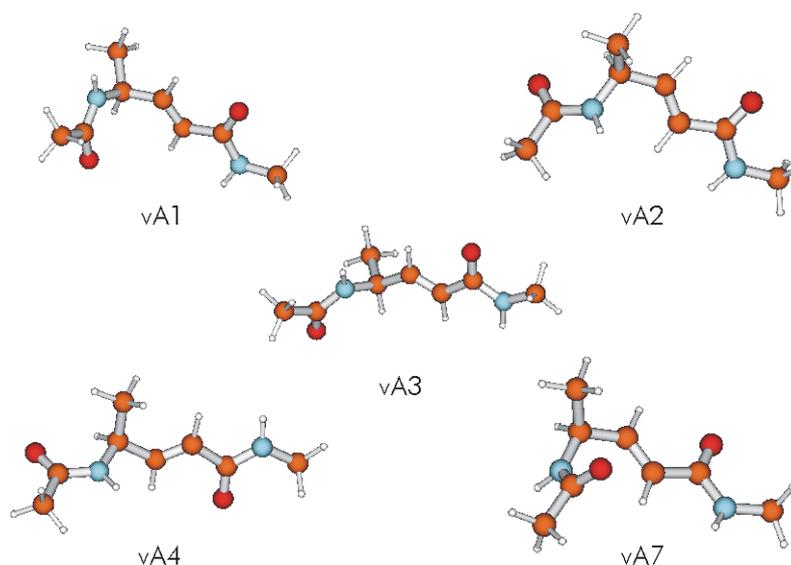


Abb. 4.2.-6. Monomere des vinylogen Alanins mit ψ um 180° .

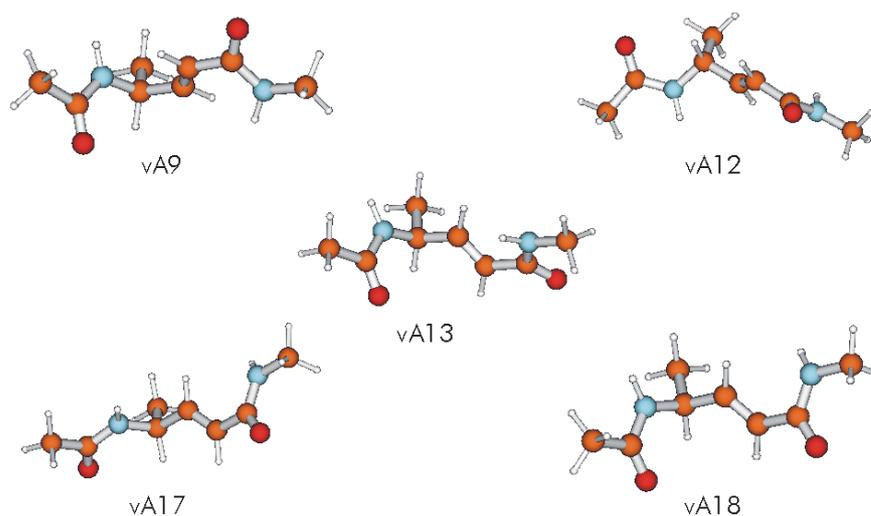


Abb. 4.2.-7. Monomere des vinylogenen Alanins mit ψ um 0° .

In den geblockten Monomeren des vinylogenen Alanins kommt es nicht zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken. Um die erhaltenen Strukturen zu verifizieren, wurden wiederum Rechnungen nach der Dichtefunktionaltheorie und unter Beachtung von Lösungsmittelleffekten nach der ONSAGER-SCRF-Methode durchgeführt (Tab. 4.2.-6).

Tab. 4.2.-6. Vergleich geometrischer Daten und Energiedifferenzen des substituierten Monomers, erhalten durch Berechnungen auf dem HF/6-31G*-, B3LYP/6-31G*- bzw. SCRF/HF/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie. ^a

Konf.	HF/6-31G*				B3LYP/6-31G*				SCRF/HF/6-31G*			
	φ	θ	ψ	ΔE	φ	θ	ψ	ΔE	φ	θ	ψ	ΔE
vA1	-83,8	110,6	175,9	0,0^b	-84,3	102,8	177,7	0,0^c	-79,6	102,8	163,4	0,0 ^d
vA2	-136,6	11,9	-174,8	2,5	-128,9	11,4	-176,3	0,3	-91,7	-12,4	166,1	-13,6
vA3	-151,7	122,6	179,9	2,9	-84,4	102,8	-177,7	0,0	-169,0	111,2	170,6	0,4
vA4	-147,4	-127,3	176,2	3,3	-139,7	-128,6	178,1	0,9	-84,8	-120,9	-169,2	-16,3
vA5	64,5	123,1	-176,4	11,3	64,7	122,1	-178,5	11,0	63,5	118,1	171,4	-12,5
vA6	-164,1	-27,7	176,0	12,3	-165,2	-25,1	178,2	9,5	-90,5	-13,4	165,7	-14,3
vA7	75,8	-5,2	171,9	14,0	75,2	-6,8	175,0	13,0	71,9	17,6	-167,2	-3,2
vA8	66,5	-129,6	-172,6	14,7	66,1	-127,6	-175,1	14,0	63,5	118,1	171,4	-12,9
vA9	-95,3	-3,7	-32,1	10,0	-121,9	5,9	-31,3	9,2	-96,9	12,1	37,8	-8,2
vA10	-80,5	-125,5	28,1	10,3	-129,0	-124,8	30,2	9,0	-85,9	124,2	-22,9	-17,6
vA11	-100,2	-124,4	29,6	11,3	-128,8	-124,8	30,2	9,0	-85,9	124,2	-23,0	-17,0
vA12	-133,0	-129,5	26,1	11,6	-129,6	-124,8	29,9	9,4	-86,0	124,1	-23,0	-16,3
vA13	-83,6	125,7	34,4	12,5	-87,9	119,4	33,8	13,5	-85,2	110,6	21,2	-15,0
vA14	-79,2	-122,7	-24,0	12,7	-124,7	-123,6	-26,1	11,3	-76,8	-146,0	-37,0	-4,6
vA15	61,5	123,1	-24,7	13,1	61,2	122,7	-24,6	11,3	62,3	135,4	32,8	-2,6
vA16	60,2	117,3	23,4	13,4	59,9	118,5	23,1	13,6	62,3	135,3	32,8	-2,4
vA17	-160,1	115,1	-31,6	14,1	-160,0	114,6	-31,6	14,2	-86,0	124,1	-23,0	-16,0
vA18	-91,3	113,9	-29,4	15,3	-96,1	109,4	-29,6	15,1	-86,0	124,2	-23,0	-15,9
vA19	55,7	-152,9	-34,6	19,6	47,3	-148,2	-36,0	18,2	46,1	-145,2	-30,6	-7,3
vA20	-162,6	-27,0	30,2	20,2	-163,5	-23,6	29,3	18,4	-96,9	12,1	37,8	-8,2
vA21	71,0	11,5	33,7	21,9	71,3	9,4	33,8	21,8	79,1	-16,4	-35,3	1,3

^a Relative Energien in kJ/mol, Torsionswinkel in Grad,

^b $E_T = -569,741818$ a.u., ^c $E_T = -573,248516$ a.u., ^d $E_T = -569,743458$ a.u.

Aus der Tabelle geht hervor, dass die Anwendung des B3LYP-Funktionalis begrenzte Auswirkungen hat, allerdings erweisen sich einige Strukturen als instabil (z.B. vA3) und einige Strukturen laufen zusammen (vA10, vA11). Die Berücksichtigung des Lösungsmittels hat deutliche Folgen, für ϕ findet man Werte um -90° und um 60° .

Für die Oligomeren des vinylogen Alanins gelten prinzipiell die selben Aussagen wie für die unsubstituierten Oligomere. Nur mit der Einschränkung, dass durch die Chiralität am C_α nicht der ganze Konformationsraum des Glycinanalogons zugänglich ist. Die theoretischen Möglichkeiten der Ausbildung von Wasserstoffbrücken entsprechen dem selben Schema (Abb. 4.2.-3). Die C_{14} - und C_{19} -Struktur aus den Tri- und Tetrameren des Glycinanalogons wurden nicht auf dieses System übertragen, da das Hauptaugenmerk auf den über die Monomeren zugänglichen Strukturen lag. In bekannter Weise wurden die Konformationen der Monomere auf die Trimere übertragen und eine Energieminimierung nach dem HF/6-31G*-Verfahren durchgeführt (Tab. 4.2.-7)

Tab. 4.2.-7. Geometrische Daten und Energiedifferenzen von Trimeren des vinylogen Alanins, erhalten durch Berechnungen auf dem HF/6-31G*-Niveau der *ab initio*-MO-Theorie. ^a

Konf.	ϕ_1	θ_1	ψ_1	ϕ_2	θ_2	ψ_2	ϕ_3	θ_3	ψ_3	ΔE
vA1	-84,0	110,4	177,3	-86,4	112,3	177,0	-85,9	111,7	175,2	0,0^b
vA2	-94,2	1,8	-172,8	-92,3	3,1	-173,0	-98,2	4,3	-175,2	2,2
vA3	-151,2	123,0	179,8	-151,7	122,7	179,6	-151,7	122,5	179,8	7,8
vA4	-146,4	-127,1	176,9	-146,1	-126,9	177,0	-146,9	-127,1	176,4	7,6
vA5	64,5	123,5	-179,5	64,9	123,6	-178,5	65,2	124,1	-175,3	31,2
vA6	-128,2	10,1	-173,7	-164,1	-27,3	178,1	-165,1	-30,4	174,1	26,4
vA7	73,9	0,8	173,5	72,1	3,7	176,2	74,1	0,0	174,8	35,3
vA8	66,0	-131,4	-173,5	66,8	-136,6	-173,3	67,4	-134,3	-171,6	42,4
vA9	-94,0	-4,1	-33,1	-97,9	-3,2	-31,5	-116,6	2,6	-30,9	30,2
vA10	-77,7	-125,5	27,7	-77,1	-125,4	27,2	-77,8	-125,8	27,1	28,6
vA13	-80,4	126,4	34,4	-78,4	123,6	34,9	-80,5	123,2	34,2	33,2
vA14	-76,7	-124,4	-24,4	-78,1	-126,3	-29,1	-81,1	-124,8	-26,3	36,7
vA15	61,1	123,3	-26,3	62,3	122,9	-26,0	62,7	123,4	-24,0	36,9
vA16	60,0	117,6	25,1	59,0	117,9	26,6	59,4	117,9	24,6	38,4
vA17	-158,6	116,5	-32,4	-155,2	116,3	-33,8	-155,2	114,4	-32,4	41,8
vA19	53,9	-152,6	-38,7	52,5	-152,7	-38,1	54,0	-153,1	-34,0	56,8
vA20	-138,9	10,4	26,4	-163,7	-24,4	27,9	-164,0	-26,0	30,0	49,6
vA21	70,9	11,2	35,0	71,2	14,3	35,2	71,1	15,0	33,7	64,1

^a Relative Energien in kJ/mol, Torsionswinkel in Grad, ^b $E_T = -1215,212356$ a.u.

Die entstandenen Strukturen lassen sich im wesentlichen alle auch in den Konformeren der Trimere und Tetramere des vinylogen Glycins wiederfinden, und weisen, wie zu erwarten, ebenfalls keine intramolekularen Wasserstoffbrücken auf. Es handelt sich wiederum um gestreckte Moleküle, an denen die Starrheit des Doppelbindungssystems gut zu erkennen ist. Die für die Ausbildung von H-Brücken nötige Auslenkung aus der Minimumslage an

der Peptidbindung und der Doppelbindung kann auf Monomerebene nicht realisiert werden, daher existieren auch keine Wasserstoffbrücken in den abgeleiteten Trimeren. Man kann die Strukturen in geschraubte und faltblattartige unterteilen. In Abbildung 4.2.-7 sind drei Beispiele für helikale Trimere des vinylogen Alanins dargestellt.

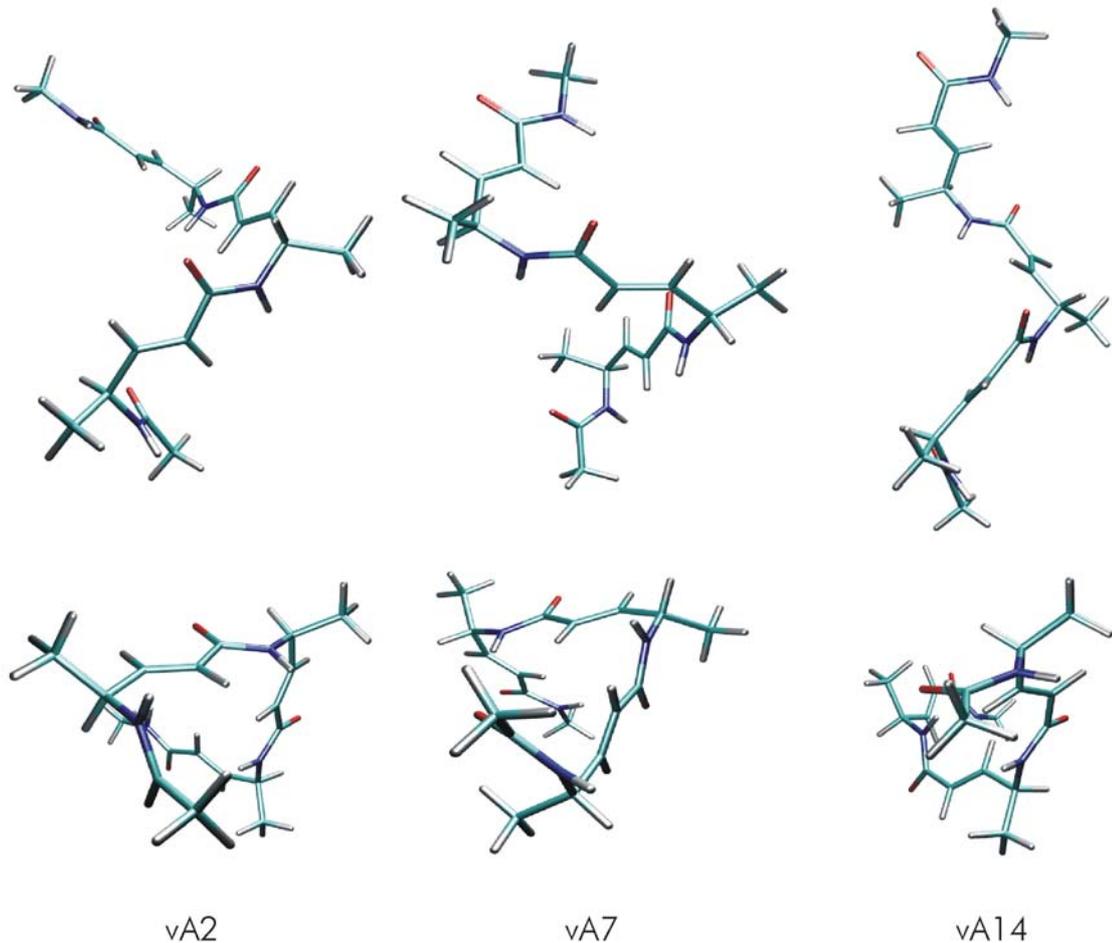


Abb. 4.2.-7. Trimere des vinylogen Alanins in helikaler Konformation, dargestellt in Vorderansicht und Draufsicht.

Die Starrheit und Planarität des Doppelbindungssystems wird besonders bei den Strukturen mit $\psi=180^\circ$ deutlich (vA2 und vA7). Die Monomere und Trimere mit *cisoider* Orientierung erscheinen weniger planar, da der Torsionswinkel ψ Werte von $\pm 30^\circ$ annimmt. Die dargestellten Helices vA2 und vA14 sind rechtsgängig, wogegen vA7 linksgeschraubt ist. Bei den α -Peptiden werden nur rechtsgängige Helices gefunden, da nur diese sterisch möglich sind. In den vinylogen Peptiden sind die Auswirkungen der Methylsubstitution am C_γ nicht so stark, da die Seitenkette im Vergleich zu dem gestreckten System recht klein ist. Interessant wäre die Untersuchung des Substitutionseffektes bei den C_{19} - und C_{14} -Helices, da in diesem Fall das System kompakter erscheint und eine stärkere

Wirkung der Substitution denkbar ist. Bemerkenswert ist wiederum die Periodizität der Verbindungen, die auch in den faltblattartigen Oligomeren deutlich wird (Abb. 4.2.-8).

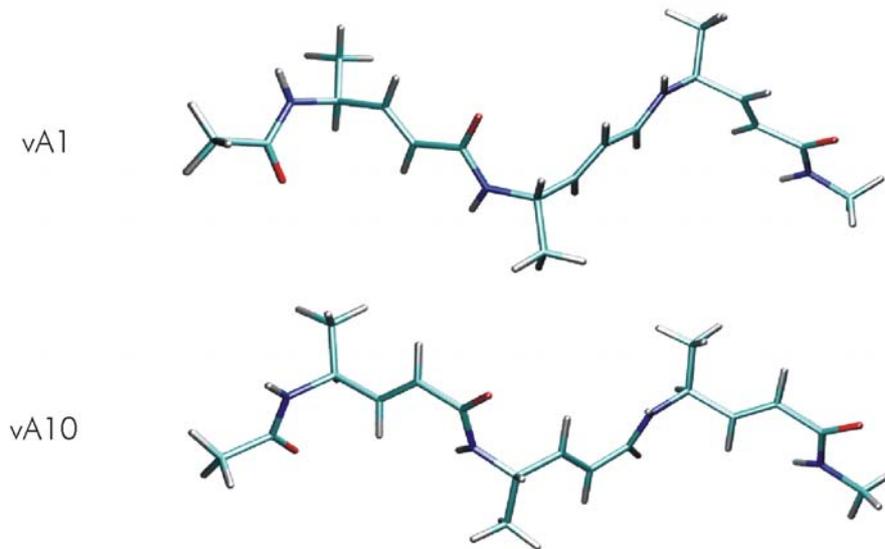


Abb. 4.2.-7. Trimere des vinylogenen Alanins in faltblattartiger Konformation.

Die vinylogenen Peptide stellen sich als interessante Stoffklasse mit speziellen Eigenschaften bei der Sekundärstrukturbildung dar. Sie sind geprägt von der relativen Starrheit ihres Rückgrates. Dieser Eigenschaft sind auch die Effekte der Sekundärstrukturbildung geschuldet, der Ansatz, über die Monomere zu den stabilen Strukturen höherer Ordnung zu gelangen, ist nur bedingt möglich. Die stabilsten gefundenen Oligomere sind aus den monomeren Bausteinen nicht herleitbar. Die nötigen Verwindungen der Doppelbindung und der Peptidbindung können im geblockten Einzelbaustein nicht durch Wasserstoffbrücken stabilisiert werden. Darin liegt ein wesentlicher Unterschied zu den α -Peptiden, bei denen die Sekundärstrukturen stärker den konformativen Gegebenheiten der Monomere entlehnt sind. Diese Eigenschaften machen einen anderen Weg zur Auffindung der stabilsten Sekundärstrukturen nötig, der durch die C_{14} - und C_{19} -Konformere aufgezeigt wird. Die Suche nach weiteren Möglichkeiten für Wasserstoff-verbrückte Helices, sowohl nach anderen Rückgrattorsionen von C_{14} und C_{19} -Ringen als auch für die in Abbildung 4.2.-3 schematisch dargestellten C_{12} - und C_{17} -Ringe, stellt ein lohnendes Ziel dar, besonders wenn man die energetischen Vorteile des C_{19} -Zyklus betrachtet. Besonderes Augenmerk sollte auch den Auswirkungen von Substitutionseffekten am Peptidgrundgerüst geschenkt werden, vor allem in Bezug auf die Schraubung der Helices. Außerdem ist in diesen Betrachtungen die Doppelbindung des Peptidrückgrates immer in *trans*-Orientierung betrachtet worden, *cis*-Orientierung könnte ebenfalls interessante Strukturen bieten.

5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, durch Anwendung quantenchemischer Methoden einen Überblick über die konformativen Eigenschaften von zwei Aminosäureisosteren, den Aminosulfonsäuren und den vinylogenen Aminosäuren, zu gewinnen. Ausgegangen wurde von der Annahme, dass man von der Struktur der Monomere auf Sekundärstrukturen in Oligomeren schließen kann. Mit Hilfe von *ab initio*-MO-Methoden wurden Konformationsanalysen der Einzelbausteine durchgeführt und deren strukturelle Parameter auf höhere Strukturen übertragen. Von Interesse waren Konformere mit Ähnlichkeiten zu Sekundärstrukturmotiven der α -Peptide, besonders Helices mit intramolekularen Wasserstoffbrücken.

Durch die Einfügung einer oder mehrerer Aminosulfonsäurebausteine in Peptidsequenzen werden die jeweiligen Peptidbindungen von Sulfonamidbindungen ersetzt. Dies bringt deutliche Unterschiede mit sich. Es lässt sich zeigen, dass der Stickstoff pyramidal ist und somit eine Pseudochiralität aufweist. Die Vorzugskonformationen der Sulfonamidbindung liegen bei $\pm 100^\circ$ bzw. $\pm 60^\circ$, je nach Pseudokonfiguration am Stickstoffatom. Auf Monomerniveau sind, bedingt durch die alternative Einbeziehung der beiden Sauerstoffatome der Sulfonylgruppe, verschiedene Wasserstoff-verbrückte Ringe möglich. Außerdem kann aufgrund der speziellen Gegebenheiten der Sulfonamidbindung eine zusätzliche Stabilisierung von C_7 -Ringern durch einen C_5 -Ring erfolgen. Aus den Konformeren der Monomere können stabile und periodische Oligomere abgeleitet werden. Wie aus systematischen Untersuchungen an α -Peptiden und an zahlreichen Peptidisosteren bereits bekannt ist, befinden sich darunter auch Konformationen solcher periodischer Sekundärstrukturen, die durch H-Brücken charakterisiert werden, deren Ausbildung im geblockten Monomer noch nicht möglich ist. Bei den Sulfonamidopeptiden sind besonders Helices mit 8- bzw. 13-gliedrigen Pseudozyklen interessant. Eine Helix mit einem 13-gliedrigen Ring weist H-Brücken zwischen der Sulfonamidbindung des Restes i und der Sulfonamidbindung des Restes $i+3$ auf. Diese relativ stabile Struktur ist somit ein Äquivalent zur peptidischen α -Helix. Dies ist ein weiterer Beleg dafür, dass Wasserstoffbrücken in Sekundärstrukturen zwar stabilisierend wirken, jedoch meist nicht die Voraussetzung zur Ausbildung derartiger Strukturen sind. Sulfonamidopeptide können auch Turn-artige Strukturen bilden. Die Entstehung von Strukturen, welche β -Stränge und β -Faltblätter der natürlichen Peptide imitieren können, ist eher unwahrscheinlich, wenn man die Eigenschaften der Sulfonamidbindung bedenkt, die nicht in gestreckter Konformation vorliegt.

Die zweite untersuchte Gruppe von Aminosäureisosteren, die vinylogen Aminosäuren, entstehen durch eine Erweiterung des Rückgrates. Es handelt sich formal um γ -Aminosäuren mit einer Doppelbindung zwischen C_{α} - und C_{β} -Atom. Das wichtigste Charakteristikum dieser Gruppe ist ein planares, konjugiertes System aus der eingefügten Doppelbindung und der Doppelbindung der Carbonylfunktion. Daraus ergeben sich Einschränkungen der Strukturbildung bereits auf Monomerebene. Es entstehen keine Wasserstoffbrücken in den geblockten Einzelbausteinen. Auch die aus ihnen hervorgehenden Tri- und Tetramere weisen keine H-Brücken auf. Durch die Übertragung von Strukturen der γ -Peptide konnten helikale Strukturen mit 17- bzw. 19-gliedrigen Wasserstoff-verbrückten Pseudozyklen gefunden werden. Diese Strukturen sind stabil und gehören zu den energetisch günstigsten Konformationen. Im Gegensatz zu den α -Peptiden liegt bei den vinylogen Peptiden erstmals der Fall vor, dass nicht alle wesentlichen höheren Strukturen in der konformativen Vielfalt der Monomere aufgefunden werden können. Es müsste eine systematische Konformationssuche an Oligomeren durchgeführt werden, da die gefundenen 14- bzw. 19-gliedrigen Ringstrukturen möglicherweise nicht die einzigen Konformere dieses Typs sind. Des weiteren sind auch Strukturen 12- bzw. 17-gliedrigen Pseudozyklen denkbar.

Die Vereinigung der beiden Strukturkonzepte zu den vinylogen Sulfonamidopeptiden stellt die logische Schlussfolgerung aus dieser Arbeit dar. Dies führt zu vinylogen Peptiden in denen die Peptidbindung durch die Sulfonamidbindung ersetzt ist. Daraus resultieren eine erhöhte Flexibilität des Rückgrates und ein erweitertes Muster möglicher Wasserstoffbrücken. Vinyloge Sulfonamidopeptide sind synthetisch gut zugänglich [29,36,50,51] und sollten somit im Hinblick auf den Foldameransatz interessante Möglichkeiten des Sekundärstrukturdesigns bieten.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Jakubke, H.-D. *Peptide*; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg-Berlin-Oxford; 1996.
- [2] Beck-Sickinger, A.G.; Weber, P. *Kombinatorische Methoden in Chemie und Biologie*; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg-Berlin; 1999.
- [3] Fasman, G.D. (Ed.) *Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation*; Plenum Press: New York & London; 1990.
- [4] Seebach, D.; Matthews, J.L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**; 2015
- [5] Möhle, K.; Günther, R.; Thormann, M.; Sewald, N.; Hofmann, H.-J. *Biopolymers* **1999**; 50; 167
- [6] Günther, R.; Hofmann, H.J.; Kuczera, K. *J. Phys. Chem. B* **2001**; 105; 5559
- [7] Koert, U. *Angew. Chem.* **1997**; 109; 1922
- [8] Hagihara, M.; Anthony, N.J.; Stout, T.J.; Clardy, J.; Schreiber, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**; 114; 6568
- [9] Coutrot, P.; Grison, C.; Genève, S.; Didierjean, C.; Aubry, A.; Vicherat, A.; Marraud, M. *Letters in Peptide Science* **1997**; 4; 415
- [10] Grison, C.; Genève, S.; Halbin, E.; Coutrot, P. *Tetrahedron* **2001**; 57; 4903
- [11] Wei, Z.Y.; Knaus, E.E. *Organic Preparations and Procedures Int.* **1994**; 26; 243
- [12] Paik, S.; White, E.H. *Tetrahedron* **1996**; 52; 5303
- [13] Dujols, F. J. M.; Mulliez, M.E. *J. Org. Chem.* **1996**; 61; 5648
- [14] Sommerfeld, T.L.; Seebach, D. *Angew. Chem.* **1995**; 107; 622
- [15] Barron, A.E.; Zuckermann, R.D. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**; 3; 681
- [16] Stigers, K.D.; Soth, M.J.; Nowick, J.S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**; 3; 714
- [17] Cubberley, M.S.; Iverson, B.L. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**; 5; 650
- [18] Gellman, S.H. *Acc. Chem. Res.* **1998**; 31; 173
- [19] Kirshenbaum, K.; Zuckermann, R.N.; Dill, K.A. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1999**; 9; 530
- [20] Hill, D.J.; Mio, M.J.; Prince, R.B.; Hughes, T.S.; Moore, J.S. *Chem. Rev.* **2001**; 101; 3893
- [21] de Bont, D.B.A.; Sliedregt-Bol, K.M.; Hofmeyer, L.J.F.; Liskamp, R.M.J. *Bioorg. & Med. Chem.* **1999**; 7; 1043
- [22] Stryer, L. *Biochemie*; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg; 1996.
- [23] Voet, D.; Voet, J.G. *Biochemie*; VCH Verlagsgesellschaft: Weinheim; 1994.
- [24] Kunz, R.W. *Molecular Modelling für Anwender*; B.G. Teubner: Stuttgart; 1996.
- [25] Birner, P.; Hofmann, H.-J.; Weiss, C. *MO-theoretische Methoden in der organischen Chemie*; Akademie-Verlag: Berlin; 1979.

- [26] Schmidtke, H.-H. *Quantenchemie*; VCH Verlagsgesellschaft: Weinheim; 1994.
- [27] Hehre, W.J.; Radom, L.; Schlegel, P.v.R.; Pople, J.A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, John Wiley & Sons: New York; 1986.
- [28] Radkiewicz, J.L.; McAllister, M.A.; Goldstein, E.; Houk, K.N. *J. Org. Chem.* **1998**; 63; 1419
- [29] Roush, W.R.; Gwaltney II, S.L.; Cheng, J.; Scheidt, K.A.; McKerrow, J.H.; Hansell, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**; 120; 10994
- [30] Carson, K.G.; Schwender, C.F.; Shroff, H.N.; Cochran, N.A.; Gallant, D.L.; Briskin, M.J. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1997**; 7; 711
- [31] Moree, W.J.; van der Marel, G.A.; Liskamp, R.M.J. *Tetrahedron Letters* **1991**; 32; 409
- [32] Calcagni, A.; Gavuzzo, E.; Lucente, G.; Mazza, F.; Morera, E.; Paglialunga Paradisi, M.; Rossi, D. *Biopolymers* **2000**; 54; 379
- [33] Löwik, D.W.P.M.; Weingarten, M.D.; Broekema, M.; Brouwer, A.J.; Still, W.C.; Liskamp, R.M.J. *Angew. Chem.* **1998**; 110; 1947
- [34] De Bont, D.B.A.; Dijkstra, G.D.H.; den Hartog, J.A.J.; Liskamp, R.M.J. *Bioorg. & Med. Chem.* **1996**; 6; 3035
- [35] Gude, M.; Piarulli, U.; Potenza, D.; Salom, B.; Gennari, C. *Tetrahedron Letters* **1996**; 37; 8589
- [36] Gennari, C.; Salom, B.; Potenza, D.; Williams, A. *Angew. Chem.* **1994**; 106; 2181
- [37] Rydon, H.N. *J. Chem. Soc.* **1964**; 1328
- [38] Zanuy, D.; Alemán, C.; Muñoz-Guerra, S. *Int. J. Biol. Macromol.* **1998**; 23; 175
- [39] Zanuy, D.; Alemán, C.; Muñoz-Guerra, S. *Macromol. Theory Simul.* **2000**; 9; 543
- [40] Seebach, D.; Beck, A.K.; Brenner, M.; Gaul, C.; Heckel, A. *Chimia* **2001**; 55; 831
- [41] Hintermann, T.; Gademann, K.; Jaun, B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**; 81; 983
- [42] Hanessian, S.; Luo, X.; Schaum, R.; Michnick, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**; 120; 8569
- [43] Hanessian, S.; Luo, X.; Schaum, R. *Tetrahedron Letters* **1999**; 40; 4925
- [44] Woll, M.G.; Lai, J.R.; Guzei, I.A.; Taylor, S.J.C.; Smith, M.E.B.; Gellman, S.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**; 123; 11077
- [45] Brenner, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2001**; 84; 2155
- [46] Cheung, E.Y.; McCabe, E.E.; Harris, K.D.M.; Johnston, R.L.; Tedesco, E.; Raja, K.M.P.; Balaram, P. *Angew. Chem.* **2002**; 114; 512
- [47] Duwenhorst, J.; Montforts, F.-P. *Synlett* **1999**; S1; 994
- [48] Maji, K.S.; Banerjee, R.; Velmurugan, D.; Razak, A.; Fun, H.K.; Banerjee, A. *J. Org. Chem.* **2002**; 67; 633

- [49] Hoffmann, R.W.; Lazaro, M.A.; Caturla, F.; Framery, E.; Valancogne, I.; Montalbetti, A.G.N. *Tetrahedron Letters* **1999**; 40; 5983
- [50] Gennari, C.; Salom, B.; Potenza, D.; Longari, C.; Fioravanzo, E.; Carugo, O.; Sardone, N. *Chem. Eur. J.* **1996**; 2; 644
- [51] Gennari, C.; Longari, C.; Ressel, S.; Salom, B.; Piarulli, U.; Ceccarelli, S.; Mielgo, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**; 2431

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, die vorliegende Diplomarbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt zu haben.

Leipzig, den 27. März 2002

Carsten Baldauf

Ich möchte Herrn Prof. Dr. Hans-Jörg Hofmann für das interessante Thema, die großartige Betreuung und die Möglichkeit, viel dazulernen zu können, danken.

Herrn Dr. Robert Günther gilt mein Dank für die Unterstützung und unkomplizierte Hilfe sowie für die immerwährende Diskussionsbereitschaft.

Ich danke den Mitarbeitern des Rechenzentrums der Universität Leipzig, besonders Herrn Andreas Rost, für die technische Unterstützung.

Mein herzlicher Dank gilt natürlich auch meinen Eltern, die mir nach Kräften den Rücken stärkten und mir stets zur Seite standen.

Ich danke Sophie und allen meinen Freunden für jede Menge Unterstützung ideeller Art.