

Konformation von Anthranilsäurepeptiden:

Kristallstruktur von *tert*-Butyloxycarbonyl-Anthranilsäure-Glycinmethylester und semiempirische (AM1) Beschreibung der Ramachandran-Hyperfläche

Conformation of Anthranilic Acid Peptides:

Crystal Structure of *tert*-Butyloxycarbonyl-Anthranilic-Acid-Glycin-Methyl-Ester and Semi-Empirical (AM1) Description of the Ramachandran Map

Martin Feigel*, Gerhard Lugert, Javier Manero und Matthias Bremer

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

Z. Naturforsch. **44b**, 1109–1116 (1989); eingegangen am 28. April 1989

X-Ray, Peptide Conformations

Two different molecules are observed in the asymmetric unit of the crystal structure of *tert*-butyloxycarbonyl-anthranilic-acid-glycin-methyl-ester (**1**). The whole conformational area (φ and ψ) of the amino acid part of **1** was investigated with the semi-empirical quantenmechanical method AM1. The structures of **1** in the crystal are well described by the calculations. Rules are derived for the conformational space of peptides containing esters and anthranilic acids.

Der Einfluß von nicht-natürlichen Aminosäuren oder „Surrogaten“ auf die Konformation von (Cyclo)-peptiden ist von erheblicher Bedeutung. So wird z. B. die Wirksamkeit von Peptidantibiotika oder von Peptidhormonen entscheidend von der Erreichbarkeit bestimmter Konformationen [1] geprägt. Gerade ungewöhnliche (Pseudo)amino-säuren [2] tragen dazu bei.

Wir beobachten in der Kristallstruktur von *tert*-Butyloxycarbonyl(BOC)-Anthranilsäure-Glycinmethylester (**1**) zwei unabhängige Moleküle in der asymmetrischen Einheit, die sich konformativ nur im Peptidteil unterscheiden. Dieser Befund legt nahe, den konformativen Raum des Peptidteils von **1**, der durch die Torsionswinkel φ und ψ gegeben ist, durch Rechnungen zu überprüfen. Wir verwendeten hierzu die semiempirische Methode AM1 [3], die zur Beschreibung von Peptiden geeignet [4] ist.

Ergebnisse und Diskussion

Unter Standardbedingungen für Peptidkopplungen (Propylphosphonsäureanhydrid, N-Methylmorpholin) läßt sich BOC-Anthranilsäure an Glycinmethylesterhydrochlorid koppeln [5]. Zur Bestimmung der

Kristallstruktur der Verbindung **1** wurden farblose Quader trikliner Symmetrie verwendet, die aus Ether/Petrolether auskristallisieren.

Innerhalb der asymmetrischen Einheit werden zwei unabhängige Moleküle beobachtet (Abb. 1a und 1b). Beide Formen unterscheiden sich im Glycinteil: In der Röntgenstruktur beträgt der Torsionswinkel (φ) $-123,7^\circ$ [C(4)–N(1)–C(3)–C(2)] und (ψ) $-177,9^\circ$ [O(1)–C(2)–C(3)–N(1)] für Molekül 1 (Abb. 1a). Für Molekül 2 (Abb. 1b) wird für den Torsionswinkel (φ) $64,9^\circ$ [C(4')–N(1')–C(3')–C(2')], für den Torsionswinkel (ψ) $22,1^\circ$ [O(1')–C(2')–C(3')–N(1')] gefunden. Die Übereinstimmungen der beiden Konformer bzw. die Abweichung im Glycinmethylesterrest wird in Abb. 1c verdeutlicht.

In beiden Formen der Verbindung **1** wird eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem NH und dem CO der Anthranilsäure gefunden (Molekül 1 und 2: NH(2(a')) $\cdots$ O(3(a')): 1,87 Å (Abb. 1a, 1b, 1d)).

In der Elementarzelle liegen jeweils zwei Moleküle 1 bzw. 2 als Dimere vor (Abb. 1d). Die Dimeren sind durch sehr schwache Wasserstoffbrücken mit O $\cdots$ HN-Abständen zwischen 2,12 und 2,19 Å zusätzlich verbunden.

Der Befund, daß in einer Kristallstruktur eines Anthranilsäurepeptids gleich zwei Peptidkonformationen gefunden werden, legt nahe, neue Rechenmethoden am Konformationsfreiraum des Peptidteils auszutesten. Von den semiempirischen Methoden, die zunehmend auch für größere Moleküle ein-

* Sonderdruckanforderungen an Dr. M. Feigel.

Verwendete Abkürzungen: BOC = *t*-Butyloxycarbonyl; Abz = Anthranilsäure.

Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, D-7400 Tübingen
0932-0776/89/0900-1109/\$ 01.00/0

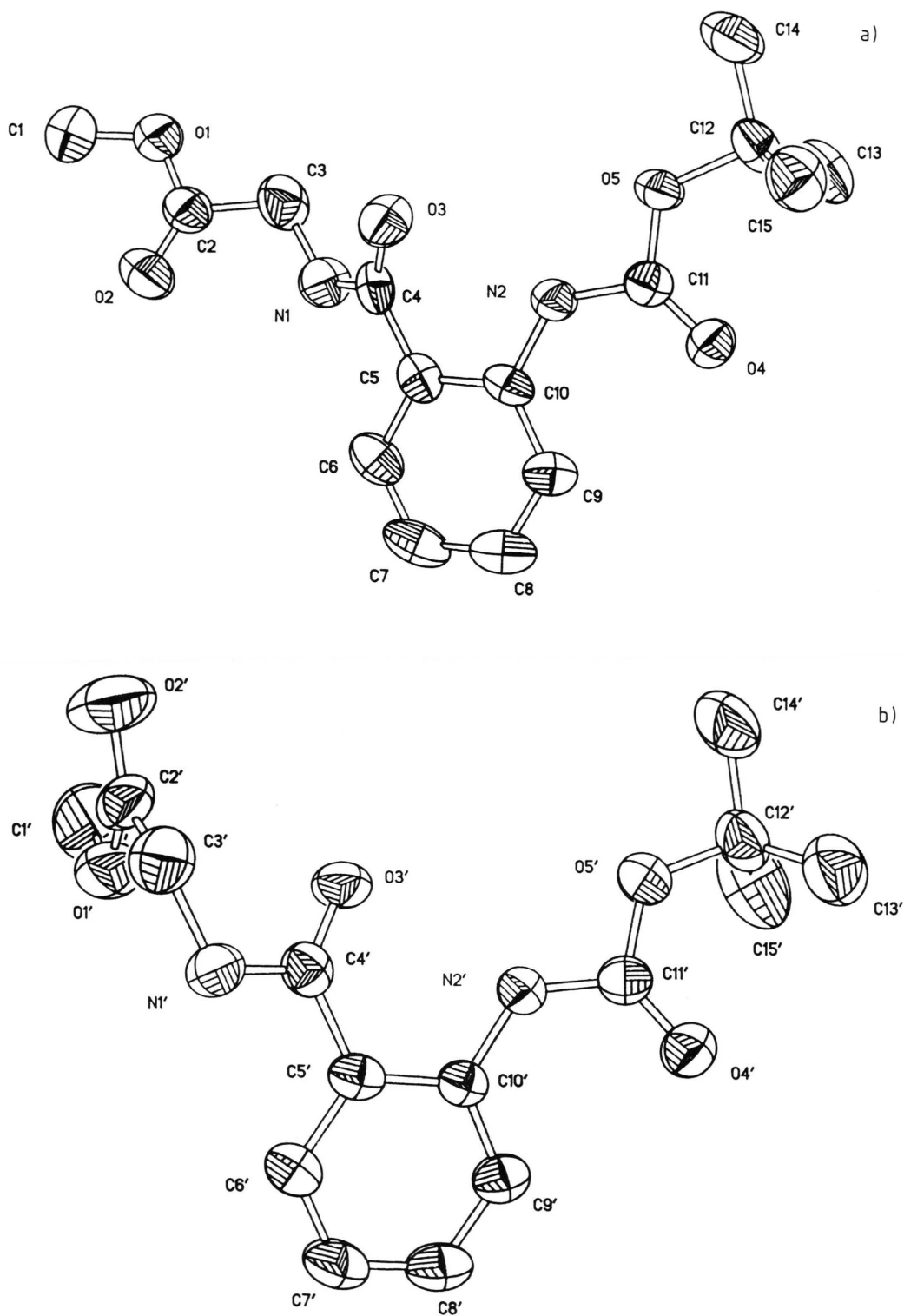


Abb. 1. ORTEP-Zeichnungen der Kristallstruktur von Verbindung **1**. Links (Abb. 1a) „Molekül 1“ mit „gestrecktem“ Gly-OMe-Rest; rechts (Abb. 1b) „Molekül 2“ mit „gewinkeltem“ Gly-OMe-Rest.

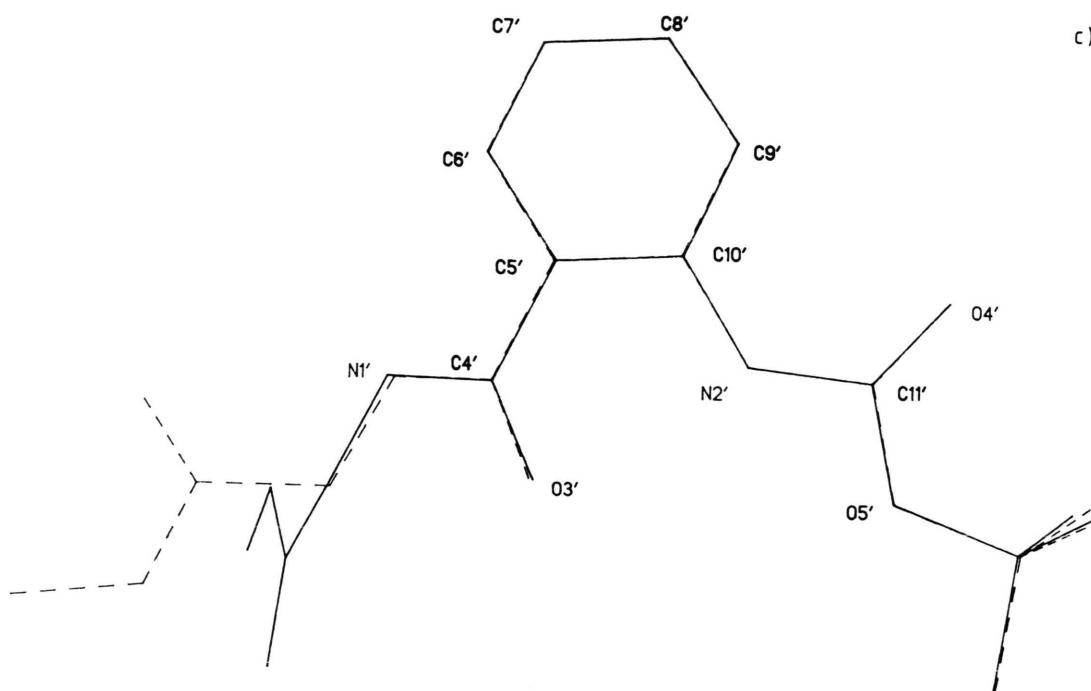


Abb. 1c. Vergleichende Darstellung der zwei unabhängigen Moleküle in der asymmetrischen Einheit der Kristallstruktur von Verbindung **2**.

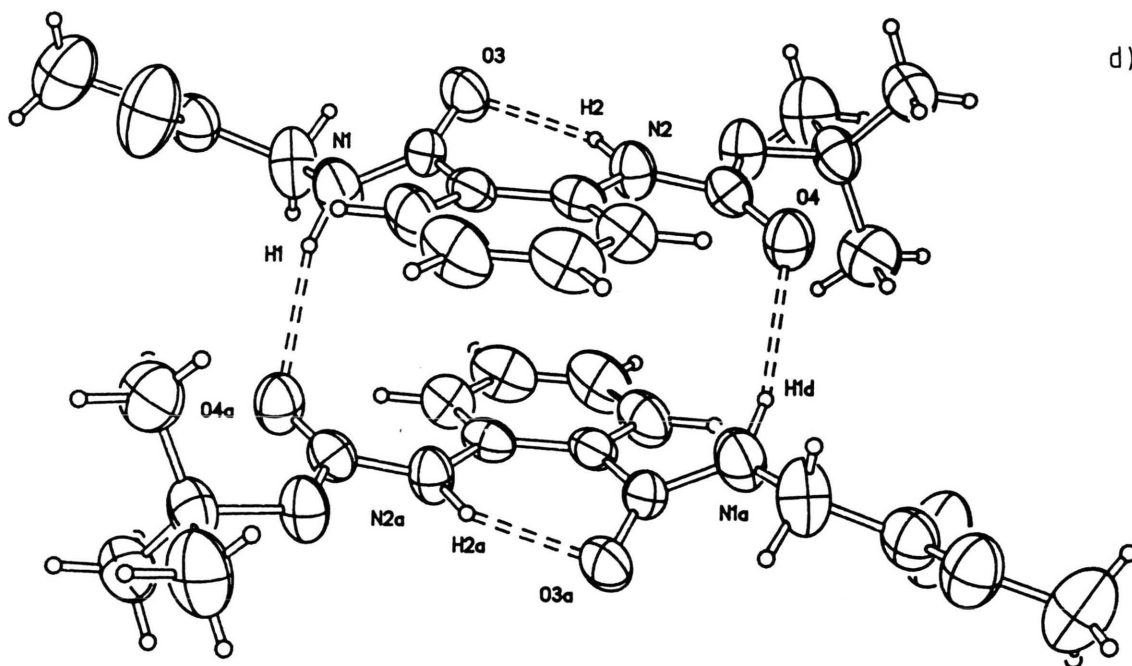


Abb. 1d. Dimere, antiparallel angeordnete, durch intermolekulare Wasserstoffbrücken verknüpfte Einheit der „gestreckten“ Form des Moleküls **1** von Verbindung **1**.

setzbar sind, erscheint AM1 für die Besonderheiten von Peptidstrukturen (z.B. Berücksichtigung von Wasserstoffbrückenbindungen) geeignet [4].

Bei Vorgabe der Röntgenstrukturgeometrien von **1** wird mit AM1-Rechnungen ein Minimum für Molekül 1 erhalten, während bei Vorgabe der Kristallstrukturdaten für Molekül 2 bei AM1-Rechnungen größere Abweichungen der Torsionswinkel um C_α im Glycinmethylesteranteil auftreten.

Für die AM1-Berechnung der Ramachandran-Hyperfläche [6] von **1** (Abb. 2) wurden die Torsionswinkel $C(4)-N(1)-C(3)-C(2)$ und $O(1)-C(2)-C(3)-N(1)$ in 20° -Schritten variiert. Um eine Reduzierung der Rechenzeit zu erreichen, wurde die *t*-Butylgruppe von **1** durch eine Methylgruppe ersetzt, da aufgrund der großen Entfernung zum Glycinmethylesterrest weder elektronische noch sterische Wechselwirkungen wahrscheinlich sind. In

Ermangelung eines asymmetrischen C_α -Atoms sollte für eine Ramachandran-Hyperfläche Symmetrie zu erwarten sein (Abb. 2). Die Symmetrie ist jedoch durch die Linieninterpolation in Abb. 2, 3, 4 und ein Herausragen der intramolekularen Wasserstoffbrücke aus der Aromatenebene ($\Rightarrow$ Chiralität, Abb. 2) etwas gestört.

Die Kristallstrukturkonformation von Molekül 1 liegt in der AM1-Hyperfläche für **1** (Abb. 2) im globalen Energieminimum ($\approx$ N-Konformation; $\varphi = \pm 180^\circ$, $\psi = -120^\circ$). In diesen Bereich niedriger Energie gehört nach der AM1-Rechnung auch die C_5 -Konformation ($\varphi = \pm 180^\circ$, $\psi = \pm 180^\circ$). Weitere großflächige Minima werden im Bereich der C_7 - α -Konformation ($\varphi = \pm 90^\circ$, $\psi = 0^\circ$) gefunden.

Die Kristallstrukturkonformation von Molekül 2 (in Abb. 2) stellt jedoch kein Minimum innerhalb des AM1-erstellten Ramachandran-Diagramms dar, liegt aber nahe an der C_7 - bzw. α_{RL} -Konformation (Kristallstruktur Molekül 2: $\varphi = 64,9^\circ$, $\psi = 22,1^\circ$). Die Konformation von Molekül 2 (Abb. 1b und 1c)

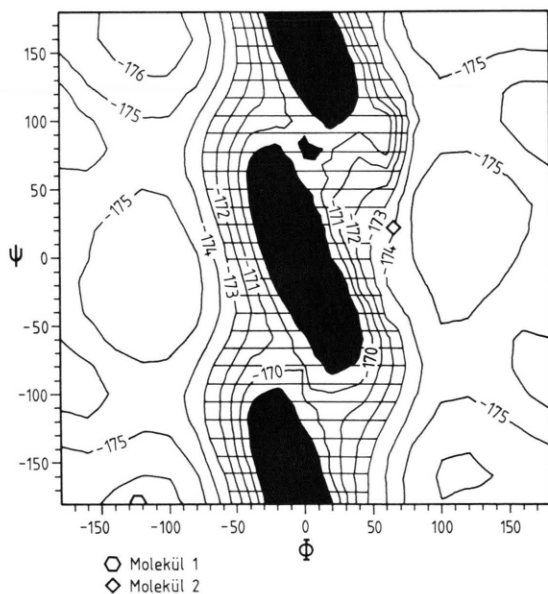


Abb. 2. AM1-berechnete Hyperfläche, entstanden durch Rotationen um Einfachbindungen an C_α des Glycinmethylesterrestes der Verbindung **1**. Als Abszisse ist der Winkel φ aufgetragen (Rotation um $C_\alpha-N$, d.h. Variation des Winkels $C(4)-N(1)-C(3)-C(2)$ in der Kristallstruktur von **1**); als Ordinate dient der Winkel ψ (Rotation um $C_\alpha-C$, d.h. Variation des Winkels $O(1)-C(2)-C(3)-N(1)$ in der Kristallstruktur von **1**). Die Zahlenwerte der Höhenlinien stellen Bildungsenthalpien [kcal/mol] dar und sind in Intervallen von 1 kcal angegeben. Die schraffierten Flächen liegen um mehr als 4 kcal/mol und die schwarzen Flächen um mehr als 8 kcal/mol über dem globalen Minimum.

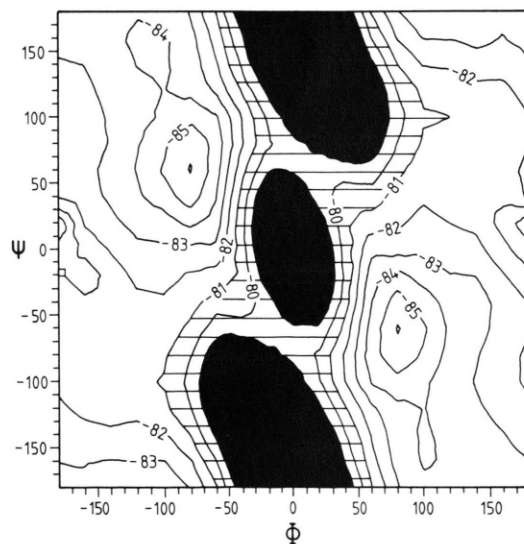


Abb. 3. AM1-berechnete Hyperfläche von N-Acetyl-Glycyl-N-Methylamid, entstanden durch Rotationen um Einfachbindungen an C_α des Glycins. Als Abszisse ist der Winkel φ (Rotation um $C_\alpha-N$); als Ordinate ist der Winkel ψ (Rotation um $C_\alpha-C$) aufgetragen. Die Zahlenwerte der Höhenlinien stellen Bildungsenthalpien [kcal/mol] dar und sind in Intervallen von 1 kcal angegeben. Die schraffierten Flächen liegen um mehr als 5 kcal/mol und die schwarzen Flächen um mehr als 7 kcal/mol über dem globalen Minimum.

auf TMS als Standard. Die stark verbreiterten Signale der Protonen von Carbonsäuregruppen sind nicht aufgelistet.

tert-Butyloxycarbonylanthranilsäure

Die Darstellung erfolgte in Analogie zu Lit. [10]; Ansatz: 13,7 g (100 mmol) Anthranilsäure und 24,0 g (110 mmol) Di-*tert*-Butyl-Dicarbonat in 200 ml Dioxan/Natriumhydrogencarbonatlösung.

Ausbeute: 14,9 g (63%) farblose Nadeln. – Schmp.: 165 °C. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3000–2580 cm⁻¹ (br, O–H), 1725, 1670 cm⁻¹ (s, C=O). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1,52 (s, 9H, *t*-Butyl), 6,99 (t, 1H, Abz. 5-H), 7,48 (t, 1H, Abz. 4-H), 8,01 (d, 1H, Abz. 3-H), 8,38 (d, 1H, Abz. 6-H), 10,56 (s, 1H, NH). – MS (70 eV): *m/e* = 237 (71%, M⁺), 181 (99%), 164 (14%), 146 (29%), 137 (100%), 119 (67%).

*C*₁₂*H*₁₅*NO*₄ (237,25)

Ber. C 60,75 H 6,37 N 5,90,

Gef. C 60,70 H 6,44 N 5,88.

tert-Butoxycarbonyl-Anthranilsäure-Glycinmethyl-ester (1)

Die Darstellung erfolgte analog zu Lit. [5]; Ansatz: 10,68 g (45 mmol) (**8**), 5,65 g (45 mmol) H–Gly–OMe·HCl mit 18,1 ml N-Methylmorpholin und 77,4 ml Propylphosphonsäureanhydrid (25-proz. in Methylenchlorid), Solvens: Methylenchlorid.

Ausbeute: 9,8 g (71%) farblose Quader aus Ether/Petrolether. – Schmp.: 103 °C. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1745, 1730, 1695 cm⁻¹ (s, C=O). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1,49 (s, 9H, *t*-Butyl), 3,72 (s, 3H, CH₃), 4,03 (d, 2H, Gly), 7,03 (t, 1H, Abz 5-H), 7,45 (t, 1H, Abz 4-H), 7,46 (d, 1H, Abz 3-H), 8,29 (d, 1H, Abz 6-H), 9,04 (t, 1H, Gly–NH), 10,56 (s, 1H, Abz–NH). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 28,10 (CH₃, *t*-Bu), 46,11 (CH₂, Gly), 51,75 (CH₃, Ester), 79,61 (C(CH₃)), 118,46, 118,65, 121,02, 128,07, 132,21, 140,16 (6C, Abz), 152,23, 168,97, 169,94 (3C=O). – MS (70 eV): *m/z* = 308 (8%, M⁺), 252 (10%), 249 (1%), 235 (5%), 208 (47%), 203 (2%), 176 (11%), 163 (8%), 160 (5%), 146 (37%), 120 (100%).

*C*₁₅*H*₂₀*N*₂*O*₅ (308,33)

Ber. C 58,43 H 6,54 N 9,09,

Gef. C 58,39 H 6,54 N 9,03.

Kristallstrukturanalyse von (1)

Kristalldaten: C₁₅H₂₀N₂O₅, M_r = 308,33, Triklone Symmetrie, Raumgruppe P-1, *a* = 1071,8(12), *b* =

1149,0(12), *c* = 1476,8(13) pm, α = 88,89(8)°, β = 70,76(9)°, γ = 72,58(10)°, *V* = 1631,9 · 10⁶ pm³, *d*_{ber.} = 1,25 g/cm³ (*Z* = 2, zwei unabhängige Moleküle in der asymmetrischen Einheit).

Datensammlung und -reduktion: Farblose Quader aus Ether/Petrolether. Einkristall mit den Maßen = 0,5 × 0,4 × 0,3 mm. Auf einem automatischen Vierkreisdiffraktometer (Nicolet R3m/V) wurden 8068

Tab. I. Atomkoordinaten (× 10⁴) und äquivalente isotrope Thermalparameter (pm² × 10⁻¹) von **1**.

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U(eq)*
O(1)	– 6598(4)	13621(4)	10510(3)	71(2)
O(2)	– 5334(4)	14197(4)	11250(3)	101(3)
O(3)	– 1779(4)	12210(3)	8780(2)	60(2)
O(4)	2931(4)	9171(3)	7815(2)	55(2)
O(5)	1464(3)	9697(3)	6948(2)	50(2)
N(1)	– 3052(5)	12190(4)	10336(3)	59(3)
N(2)	810(4)	10664(4)	8359(3)	45(2)
C(1)	– 7801(7)	14636(6)	11002(4)	104(5)
C(2)	– 5446(7)	13536(6)	10705(4)	63(3)
C(3)	– 4321(7)	12384(6)	10143(4)	68(4)
C(4)	– 1839(6)	12079(4)	9628(4)	46(3)
C(5)	– 572(6)	11796(4)	9903(3)	44(3)
C(6)	– 654(6)	12268(5)	10802(4)	60(3)
C(7)	517(7)	12030(5)	11057(4)	73(4)
C(8)	1792(7)	11332(5)	10430(4)	65(4)
C(9)	1911(6)	10870(5)	9538(3)	51(3)
C(10)	743(6)	11090(4)	9270(3)	41(3)
C(11)	1865(6)	9770(5)	7717(3)	44(3)
C(12)	2394(6)	8835(5)	6083(3)	51(3)
C(13)	2871(7)	7544(4)	6341(4)	74(4)
C(14)	1443(6)	8973(5)	5492(4)	77(4)
C(15)	3614(6)	9351(5)	5567(3)	67(3)
O(1')	– 12914(5)	19731(3)	16902(3)	70(2)
O(2')	– 14206(4)	19332(4)	18334(3)	101(3)
O(3')	– 11049(3)	17143(3)	16845(2)	53(2)
O(4')	– 6751(4)	13702(3)	15448(2)	56(2)
O(5')	– 7923(4)	14431(3)	17024(2)	56(2)
N(1')	– 12557(5)	17570(4)	16044(3)	48(2)
N(2')	– 8689(5)	15396(4)	15951(3)	41(2)
C(1')	– 12676(8)	20676(6)	17366(5)	107(5)
C(2')	– 13638(6)	19099(6)	17477(4)	66(3)
C(3')	– 13693(6)	17996(6)	16959(4)	64(3)
C(4')	– 11264(6)	17124(4)	16080(4)	43(3)
C(5')	– 10104(6)	16673(4)	15131(3)	37(3)
C(6')	– 10267(6)	17175(4)	14276(3)	47(3)
C(7')	– 9196(6)	16806(5)	13408(4)	57(3)
C(8')	– 7966(6)	15968(5)	13369(3)	59(3)
C(9')	– 7767(5)	15451(4)	14203(3)	46(3)
C(10')	– 8833(5)	15817(4)	15089(3)	37(3)
C(11')	– 7677(6)	14437(5)	16064(4)	43(3)
C(12')	– 6944(7)	13576(6)	17418(4)	63(3)
C(13')	– 6782(7)	12249(5)	17153(4)	80(4)
C(14')	– 7688(8)	13903(6)	18492(3)	120(5)
C(15')	– 5575(7)	13854(6)	17069(6)	112(5)

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

Reflexe gemessen. Winkelbereich $4^\circ < 2\theta < 54^\circ$. Asymmetrischer Datensatz 7122 Reflexe, davon 3531 mit $F > 3\sigma(F)$ „beobachtet“.

Strukturlösung und -verfeinerung: Mo–K α -Strahlung, Graphitmonochromator, Elementarzelle mit 16 Reflexen ermittelt, ω -Scan mit 3,0–15°/min.

Strukturlösung mit direkten Methoden (SHELXS-86), anisotrope Verfeinerung der Nichtwasserstoffatome, die Lagen der Wasserstoffatome wurden für ideale Geometrie berechnet und bei der Verfeinerung festgehalten. Dabei wurden die Methyl-, Methylen- und Arylwasserstoffatome mit jeweils ge-

O(1)–C(1)	143,8(5)	O(1)–C(2)	133,3(6)
O(2)–C(2)	117,6(6)	O(3)–C(4)	124,0(5)
O(4)–C(11)	119,8(5)	O(5)–C(11)	135,3(5)
O(5)–C(12)	149,1(5)	N(1)–C(3)	143,2(7)
N(1)–C(4)	134,5(6)	N(2)–C(10)	141,4(5)
N(2)–C(11)	136,6(6)	C(2)–C(3)	152,4(8)
C(4)–C(5)	148,7(7)	C(5)–C(6)	140,9(6)
C(5)–C(10)	141,2(6)	C(6)–C(7)	137,5(7)
C(7)–C(8)	138,0(7)	C(8)–C(9)	138,2(6)
C(9)–C(10)	138,6(6)	C(12)–C(13)	150,3(6)
C(12)–C(14)	152,0(6)	C(12)–C(15)	156,0(6)
O(1')–C(1')	142,4(6)	O(1')–C(2')	131,4(6)
O(2')–C(2')	120,5(6)	O(3')–C(4')	122,7(5)
O(4')–C(11')	120,7(5)	O(5')–C(11')	135,3(5)
O(5')–C(12')	147,3(6)	N(1')–C(3')	146,0(7)
N(1')–C(4')	134,5(6)	N(2')–C(10')	139,3(5)
N(2')–C(11')	134,8(6)	C(2')–C(3')	151,8(8)
C(4')–C(5')	150,7(6)	C(5')–C(6')	141,9(5)
C(5')–C(10')	140,4(6)	C(6')–C(7')	137,9(6)
C(7')–C(8')	136,4(6)	C(8')–C(9')	140,9(6)
C(9')–C(10')	139,3(5)	C(12')–C(13')	152,6(6)
C(12')–C(14')	151,0(8)	C(12')–C(15')	151,5(7)
C(2)–O(1)–C(1)	116,3(5)	C(12)–O(5)–C(11)	121,0(4)
C(4)–N(1)–C(3)	121,9(5)	C(11)–N(2)–C(10)	127,8(5)
O(2)–C(2)–O(1)	126,2(6)	C(3)–C(2)–O(1)	107,9(6)
C(3)–C(2)–O(2)	125,8(7)	C(2)–C(3)–N(1)	112,0(5)
N(1)–C(4)–O(3)	121,5(5)	C(5)–C(4)–O(3)	121,3(5)
C(5)–C(4)–N(1)	117,2(5)	C(6)–C(5)–C(4)	120,2(5)
C(10)–C(5)–C(4)	121,6(5)	C(10)–C(5)–C(6)	118,2(5)
C(7)–C(6)–C(5)	120,6(6)	C(8)–C(7)–C(6)	120,3(6)
C(9)–C(8)–C(7)	120,5(6)	C(10)–C(9)–C(8)	120,1(6)
C(5)–C(10)–N(2)	117,3(5)	C(9)–C(10)–N(2)	122,4(5)
C(9)–C(10)–C(5)	120,2(5)	O(5)–C(11)–O(4)	126,8(5)
N(2)–C(11)–O(4)	127,0(5)	N(2)–C(11)–O(5)	106,2(5)
C(13)–C(12)–O(5)	111,9(4)	C(14)–C(12)–O(5)	101,4(4)
C(14)–C(12)–C(13)	112,1(5)	C(15)–C(12)–O(5)	107,0(4)
C(15)–C(12)–C(13)	113,4(5)	C(15)–C(12)–C(14)	110,3(4)
C(2')–O(1')–C(1')	115,6(5)	C(12')–O(5')–C(11')	121,5(4)
C(4')–N(1')–C(3')	117,0(5)	C(11')–N(2')–C(10')	127,4(5)
O(2')–C(2')–O(1')	125,3(7)	C(3')–C(2')–O(1')	113,4(5)
C(3')–C(2')–O(2')	121,3(7)	C(2')–C(3')–N(1')	113,6(5)
N(1')–C(4')–O(3')	121,1(5)	C(5')–C(4')–O(3')	122,4(5)
C(5')–C(4')–N(1')	116,4(5)	C(6')–C(5')–C(4')	119,6(5)
C(10')–C(5')–C(4')	120,9(4)	C(10')–C(5')–C(6')	119,4(5)
C(7')–C(6')–C(5')	120,3(5)	C(8')–C(7')–C(6')	120,0(5)
C(9')–C(8')–C(7')	121,2(5)	C(10')–C(9')–C(8')	119,6(5)
C(5')–C(10')–N(2')	117,7(4)	C(9')–C(10')–N(2')	123,0(5)
C(9')–C(10')–C(5')	119,3(5)	O(5')–C(11')–O(4')	126,1(5)
N(2')–C(11')–O(4')	127,9(5)	N(2')–C(11')–O(5')	106,0(5)
C(13')–C(12')–O(5')	111,2(5)	C(14')–C(12')–O(5')	101,4(5)
C(14')–C(12')–C(13')	110,3(5)	C(15')–C(12')–O(5')	108,6(5)
C(15')–C(12')–C(13')	112,6(6)	C(15')–C(12')–C(14')	112,2(6)

Tab. II. Bindungsabstände (pm) und Bindungswinkel (°) für **1**.

meinsamem Temperaturfaktor isotrop verfeinert. $R = 0,097$, $R_w = 0,056$, 471 verfeinerte Parameter.

Endgültige Atomkoordinaten sind in Tab. I, Bindungslängen und -winkel in Tab. II zusammengestellt*.

Wir danken Herrn Prof. Dr. P. v. R. Schleyer, Erlangen, für die Unterstützung dieser Arbeit, der Deutschen Forschungsgemeinschaft für Sachbeihil-

fen. J. Manero dankt der Konrad-Adenauer-Stiftung für ein Stipendium.

* Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 53918, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

- [1] a) Y. A. Ovchinnikov und V. T. Ivanav, in *The Proteins*, Vol. V, S. 308ff., Academic Press (1982);
b) H. Kessler, *Angew. Chem.* **94**, 509 (1982);
c) V. S. Hruby, in R. S. Glass (Herausg.): *Conformational Analysis of Medium-Sized Heterocycles*, S. 217ff., VCH Publishers, Inc., New York (1988) und dort zitierte Literatur.
- [2] In vielen Peptiden, insbesondere Cyclopeptiden wird ein oft konformationsbestimmender Einfluß von (aromatischen) (Pseudo)amino-säuren beobachtet, vgl. dazu stellvertretend für viele Arbeiten:
a) D. S. Kemp und E. T. Sun, *Tetrahedron Lett.* **23**, 3759 (1982);
b) D. S. Kemp und P. E. McNamara, *ebenda* **23**, 3761 (1982);
c) D. S. Kemp und P. E. McNamara, *J. Org. Chem.* **50**, 5834 (1985);
d) U. Nagai und K. Sato, *Tetrahedron Lett.* **26**, 647 (1985);
e) M. Feigel, *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 181 (1986);
f) K. Sato und U. Nagai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1986**, 1231;
g) P. vander Elst, E. van den Berg, H. Pepermans, L. vander Auwera, R. Zeeuws, D. Tourwé und G. Van Binst, *Int. J. Peptide Protein Res.* **29**, 318 (1987);
h) P. vander Elst, D. Gondol, C. Wynants, D. Tourwé und G. van Binst, *Int. J. Peptide Protein Res.* **29**, 331 (1987);
i) M. Feigel, G. Lugert und C. Heichert, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 367;
j) M. Kahn und B. Chen, *Tetrahedron Lett.* **28**, 1623 (1987);
k) V. Brandmeier und M. Feigel, *Tetrahedron* **45**, 1365 (1989);
m) V. Brandmeier, M. Bremer und M. Feigel, *Angew. Chem.* **101**, 466 (1989).
- [3] a) M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy und J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 3902 (1985);
b) Für die semiempirischen Rechnungen wurde das Programm VAMP 4.1 (Vectorized AMPAC) verwendet (T. Clark, Erlangen, unveröffentlicht; basiert auf AMPAC 1.0 und MOPAC 4.0). MOPAC: J. J. P. Stewart, *QCPE* **5**, 455 (1985); AMPAC: J. J. P. Stewart, *QCPE Bull.* **6**, 506 (1986).
- [4] a) M. Feigel, V. Brandmeier, G. Lugert, J. Manero und G. Wagner, in E. V. Dehmlow (Herausg.): *Chemiedozententagung 1989*, Wissenschaftl. Programm und Vortragsreferate, S. 29, Brinkjost, Bielefeld (1989);
b) M. Feigel, J. Manero und G. Lugert, in Vorbereitung.
- [5] H. Wissmann und H. J. Kleiner, *Angew. Chem.* **92**, 129 (1980).
- [6] a) G. N. Ramachandran und V. Sasisikharan, *Adv. Protein Chem.* **23**, 282 (1968);
b) C. M. Venkatachalan und G. N. Ramachandran, *Ann. Rev. Biochem.* **38**, 45 (1969).
- [7] a) B. Robson, I. H. Hiller und M. F. Guest, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. II* **74**, 1311 (1978);
b) D. Peters und J. Peters, *J. Mol. Struct.* **85**, 107 (1981).
- [8] Die angegebene Differenz von 3 kcal/mol zwischen dem globalen Minimum in Abb. 2 und der Region um C₇ scheint dabei eher zu gering, da nach den *ab initio*-Rechnungen in Lit. [7a] die Maxima größer als 20 kcal/mol sind, nach den AM1-Rechnungen für **1** jedoch nur von ca. 10 kcal/mol; d.h. AM1 scheint die Energiedifferenzen zu unterschätzen.
- [9] O. Keller, W. E. Keller, G. Van Look und G. Wersin, *Org. Synth.* **63**, 160 (1985).