

# $\alpha,\beta$ - und $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Peptidfoldamere basierend auf *cis*- $\beta$ -Aminocyclopentancarbonsäure\*\*

Lukasz Berlicki, Ludwig Pils, Edit Wéber, István M. Mándity, Chiara Cabrele, Tamás A. Martinek,\* Ferenc Fülöp und Oliver Reiser\*

Nichtnatürliche Oligomere mit definierten dreidimensionalen Strukturen (Foldamere) sind aufgrund ihrer Fähigkeit, Biopolymere nachzuahmen und deren Bandbreite zu erweitern, von Interesse.<sup>[1]</sup> Foldamere konnten erfolgreich in unterschiedlichen Gebieten eingesetzt werden, zum Beispiel als antimikrobielle Wirkstoffe,<sup>[2]</sup> Inhibitoren von Protein-Protein-Wechselwirkungen<sup>[3]</sup> oder Gelbildner.<sup>[4]</sup> Die bisher am intensivsten untersuchten Foldamere sind aus  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Aminosäuren sowie deren Kombination mit natürlich vorkommenden  $\alpha$ -Aminosäuren aufgebaut, wobei zahlreiche Sekundärstrukturen wie Helices oder Faltblätter beschrieben wurden.<sup>[5]</sup> Mit dem Ziel, Struktur und Funktion zu vereinigen, sind zwei Kriterien zu erfüllen: Zum einen müssen wasserstabile Sekundärstrukturen entwickelt werden, zum anderen müssen funktionelle Gruppen, welche in den Seitenketten proteinogener Aminosäuren auftreten, eingebracht werden.<sup>[6]</sup> Auch wenn konformativ eingeschränkte  $\beta$ -Aminosäuren bezüglich ihrer strukturstabilisierenden Funktion attraktiv sind, ist das Einbringen proteinogener Seitenketten in solche nichtnatürlichen Bausteine synthetisch aufwändig.<sup>[7]</sup> Deswegen hat sich die Kombination solcher Bausteine mit

natürlichen  $\alpha$ -Aminosäuren in der Entwicklung funktioneller Foldamere bewährt.<sup>[5c,8]</sup>

Hier berichten wir über helikale Peptidfoldamer-Helices mit einer definierten räumlichen Verteilung der Seitengruppen in polaren Lösungsmitteln, insbesondere in Wasser. Die beschriebenen Foldamere enthalten  $\alpha$ -Aminosäuren, sowie *cis*- $\beta$ -Aminocyclopentancarbonsäure-Bausteine (*cis*-ACPC), welche in Anlehnung an den „stereochemical patterning approach“ von Fülöp und Mitarbeitern<sup>[9]</sup> kombiniert wurden (siehe die Hintergrundinformationen). Diese Vorgehensweise korreliert die stereochemische Konfiguration der Peptidrückgratome mit den Vorzeichen der jeweiligen Diederwinkel  $\psi$  und  $\phi$ , welche jede Amidbindung umgeben (dargestellt durch „J“). Diese sollten jeweils das gleiche Vorzeichen haben (beide + oder -) und in einer periodischen Anordnung über das Peptidrückgrat verteilt sein, um eine helikale Faltung zu ermöglichen (Abbildung 1).

Der erste Typ von Foldameren besteht aus 9- oder 13-meren, welche abwechselnd L- $\alpha$ -Aminosäuren (A, G, E, K, S) und (*S*- $\alpha$ ,*R*- $\beta$ )-*cis*-ACPC-Einheiten enthalten (1–4, Abbildungen 1 und S1). Der zweite Typ von Foldameren besteht aus 9- oder 13-meren mit einer  $\alpha$ - $\alpha$ - $\beta$ - $\beta$ -Anordnung der Bausteine, in welchen die jeweils benachbarten Bausteine  $\alpha$ -

[\*] Dr. Ł. Berlicki, M. Sc. L. Pils, Prof. Dr. O. Reiser  
Universität Regensburg, Institut für Organische Chemie  
Universitätsstraße 31, 93053 Regensburg (Deutschland)  
E-Mail: oliver.reiser@chemie.uni-regensburg.de  
Homepage: <http://www-oc.chemie.uni-regensburg.de/reiser/>

Dr. Ł. Berlicki  
Department of Bioorganic Chemistry  
Wrocław University of Technology, 50-370 Wrocław (Polen)

Dr. E. Wéber, Dr. I. M. Mándity, Prof. Dr. T. A. Martinek,  
Prof. Dr. F. Fülöp

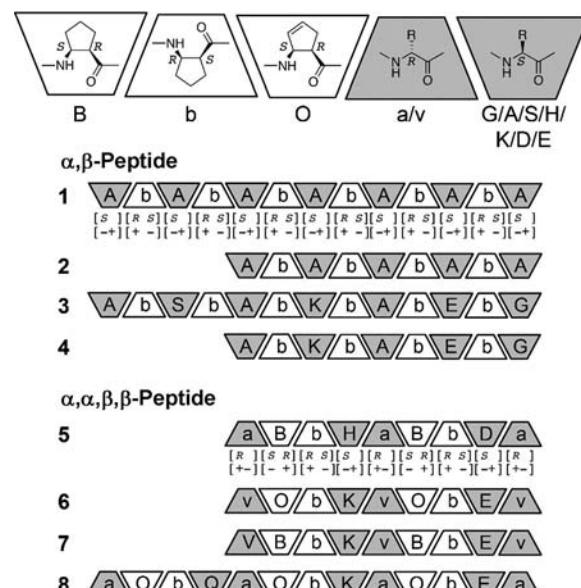
Institute of Pharmaceutical Chemistry  
University of Szeged, 6720 Szeged (Ungarn)  
E-Mail: martinek@pharm.u-szeged.hu

Prof. Dr. C. Cabrele  
Fakultät für Chemie und Biochemie  
Ruhr-Universität Bochum, 44801 Bochum (Deutschland)

Prof. Dr. C. Cabrele  
Fachbereich Molekulare Biologie  
Paris Lodron Universität Salzburg  
Billrothstraße 11, 5020 Salzburg (Österreich)

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch die DFG (GRK 760 Medizinische Chemie), die Hungarian Research Foundation (NK81371 und K83882), TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0005, COST (CM0803), der HAS Ledület Foldamer research group (T.A.M.) und IEF (CANPY (Ł.B.)) im Zuge des 7. Rahmenprogramms der Europäischen Kommission unterstützt.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201107702> zu finden.



**Abbildung 1.** Sequenzen der  $\alpha,\beta$ - (1–4) und  $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Peptidfoldamere (5–8). Die bevorzugten Vorzeichen der die Amidbindungen umgebenden Diederwinkel ( $\psi$ )/( $\phi$ ) sind für das jeweils erste Peptid der beiden Serien angegeben. Alle Peptide sind C-terminal amidiert. Die  $\alpha,\beta$ -Peptide (1–4) sind N-terminal acetyliert.

$\alpha$  bzw.  $\beta$ - $\beta$  die entgegengesetzte Konfiguration aufweisen (**5–8**, Abbildungen 1 und S2). Die Peptide **6** und **8** enthalten einige ungesättigte *cis*-ACPC-Bausteine, welche eingeführt wurden, um eine starke Signalüberlappung in den NMR-Spektren zu vermeiden. Die Zusammensetzung der  $\alpha$ -Aminosäurebausteine wurde so gewählt, dass Sequenzen mit unterschiedlicher Hydrophobie/Hydrophilie erhalten werden. Des Weiteren wurden in einigen Fällen entgegengesetzt geladene Reste eingebaut, da dies zu einer Stabilitätserhöhung führen kann, wenn die beiden Reste in der Lage sind, eine Salzbrücke zu bilden. Demzufolge wurden K-E- und H-D-Paare aufgrund ihrer unterschiedlichen Kettenlängen und Ionisierungseigenschaften verwendet. Für die  $\alpha$ , $\beta$ - und  $\alpha$ , $\alpha$ , $\beta$ , $\beta$ -Peptide wurde eine unterschiedliche räumliche Anordnung der Seitenketten erwartet. Außerdem sollte die Anwesenheit von D- $\alpha$ -Aminosäuren die proteolytische Stabilität der Peptide erhöhen.

Alle Peptide wurden an der Festphase unter Verwendung von Fmoc-Chemie synthetisiert und anschließend mithilfe von HPLC gereinigt. Das Peptid **7** wurde durch katalytische Hydrierung<sup>[10]</sup> von **6** erhalten. Eine Hydrierung des längeren Peptids **8** zum vollständig gesättigten 13-mer war nicht erfolgreich, was wahrscheinlich auf eine starke Adsorption des Peptids an die Aktivkohle des Katalysatorsystems zurückzuführen ist.

Von allen Peptiden wurden Circulardichroismus(CD)-Spektren in Methanol und Wasser aufgenommen (Abbildung 2). Zusätzlich wurden CD-Spektren der Peptide **1–4** in Acetonitril und 2,2,2-Trifluorethanol gemessen (Abbildung S3). Die  $\alpha$ , $\alpha$ , $\beta$ , $\beta$ -Peptide **5–8** wurden aufgrund ihrer si-

gnifikanten CD-Signale in Wasser auch in Phosphatpuffer (pH 7.4) vermessen, um physiologische Bedingungen zu simulieren. Alle Spektren wurden auf die Peptidkonzentration und die Zahl an Amidbindungen normiert. Die CD-Signale der längeren Peptide verglichen mit denen der kürzeren sind deutlich intensiver (vergleiche **1** mit **2**, **3** mit **4** sowie **8** mit **5–7**), was andeutet, dass eine zunehmende Peptidlänge die konformative Stabilität positiv beeinflusst.<sup>[11]</sup> Im Allgemeinen sind die CD-Signale deutlich stärker in Methanol als in Wasser oder Puffer (mit Ausnahme von Peptid **5**). Im Unterschied zu den  $\alpha$ , $\beta$ -Peptiden **1–4** zeigen jedoch die  $\alpha$ , $\alpha$ , $\beta$ , $\beta$ -Peptide **5–8** starke CD-Signale auch in wässrigen Medien (Abbildung 2). Die CD-Spektren der  $\alpha$ , $\beta$ -Peptide **1–4** zeigen ein starkes Maximum bei 200 nm (Abbildung 2 und S3), was sowohl für rechts-<sup>[5d]</sup> wie auch linksgängige<sup>[2k]</sup>  $\alpha$ , $\beta$ -Helices sprechen kann. Jedoch zeigen die im Folgenden besprochenen NMR-Daten eindeutig eine rechtsgängige Helix für **1–4**.

Die  $\alpha$ , $\alpha$ , $\beta$ , $\beta$ -Peptide **5–8** sind durch eine starke positive Bande bei 198–206 nm, sowie durch eine negative Bande bei 188–191 nm gekennzeichnet. Aufgrund der Ähnlichkeit dieser CD-Muster zu den Kurven der oben beschriebenen  $\alpha$ , $\beta$ -Peptide **1–4** sowie anderer  $\alpha$ , $\beta$ -Peptid-Helices<sup>[5d]</sup> kann eine helikale Faltung angenommen werden. Die Stabilität dieser Helices in wässrigen Medien ist von besonderer Bedeutung, da dies in kurzen linearen Peptiden relativ selten ist.<sup>[12]</sup>

Im Unterschied zu **6**, dessen CD-Spektrum nicht durch die vorgenommene pH-Änderung beeinflusst wurde, haben die Foldamere **5**, **7** und **8** ein stärkeres CD-Signal bei physiologischem pH als in nichtgepuffertem Wasser. Nichtsdestowe-

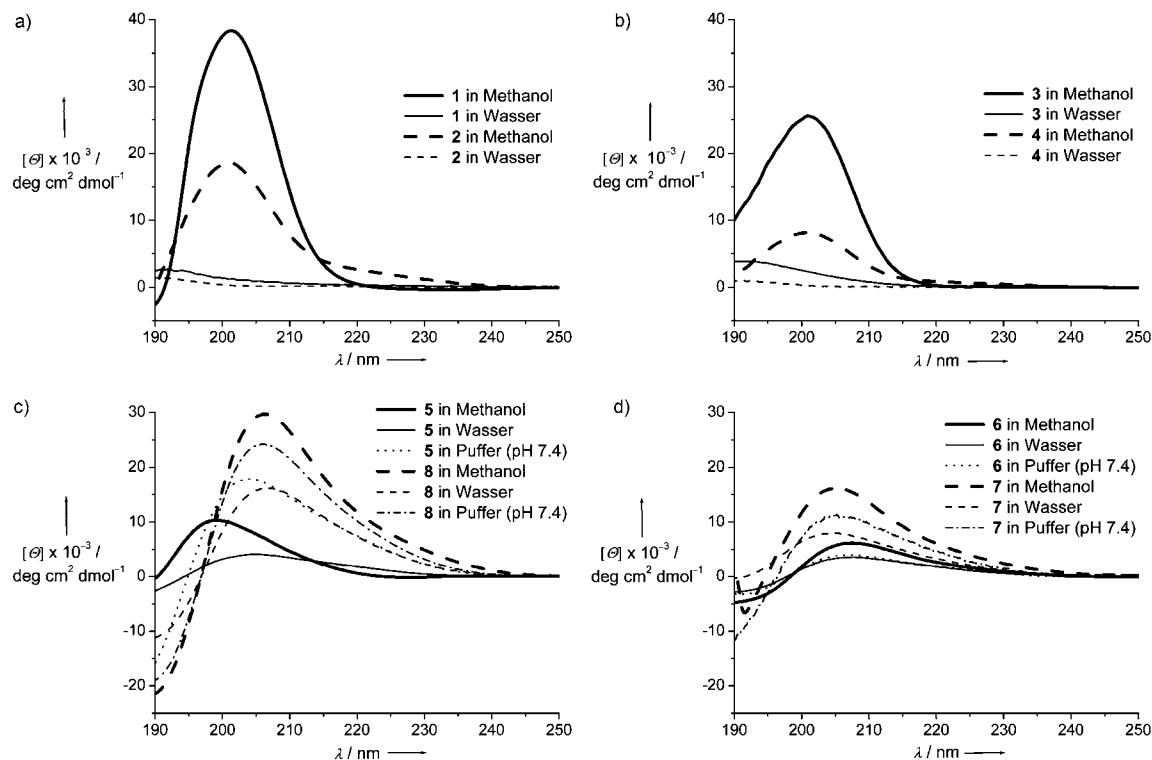


Abbildung 2. CD-Spektren der  $\alpha$ , $\beta$ -Peptide **1–4** (a,b) und der  $\alpha$ , $\alpha$ , $\beta$ , $\beta$ -Peptide **5–8** (c,d). Die Spektren wurden bei Raumtemperatur aufgenommen, und die CD-Intensität ist als molare Elliptizität pro Aminosäurerest angegeben.

niger weist **8** in letzter Umgebung eine erstaunliche Stabilität gegen thermische Entfaltung auf, was durch einen Verlust der Struktur von nur 35% bei 90°C angezeigt wurde (Abbildung S8). Für das 9-mer **5** wurde weiterhin eine Rotverschiebung der CD-Kurve beim Wechsel von Methanol zu wässrigen Medien einhergehend mit einer höheren Intensität des CD-Signals in Puffer gegenüber Wasser und Methanol beobachtet. Dieses außergewöhnliche Verhalten könnte durch das Vorliegen leicht unterschiedlicher Konformationen in wässrigen Medien und in Methanol erklärt werden.

Das CD-Spektrum des teilweise ungesättigten Peptids **6** zeigt eine geringere Signalintensität als sein vollständig gesättigtes Analogon **7** (Abbildung 2d). Dieser Befund kann wahrscheinlich eher der hohen Tendenz zur Aggregation von Peptid **6** als dem unterschiedlichen Sättigungsgrad der ACPC-Ringe zugeschrieben werden. Tatsächlich war von allen untersuchten Peptiden nur **6** in den verwendeten Lösungsmitteln (DMSO, Acetonitril, Methanol, Wasser, Phosphatpuffer) äußerst schlecht löslich.

Die NMR-Spektren der  $\alpha,\beta$ -Peptide wurden in  $[D_3]$ Methanol aufgenommen, wobei nahezu alle Signale eindeutig zugeordnet werden konnten (Tabelle S2a). Die temperaturabhängigen Verschiebungen der Amidprotonensignale legen das Vorhandensein von Wasserstoffbrücken im Peptidrückgrat und somit die Bildung von Sekundärstrukturen nahe.<sup>[13]</sup> Für die Aminosäuren 3–11 des Peptids **3** wurden erstaunlich

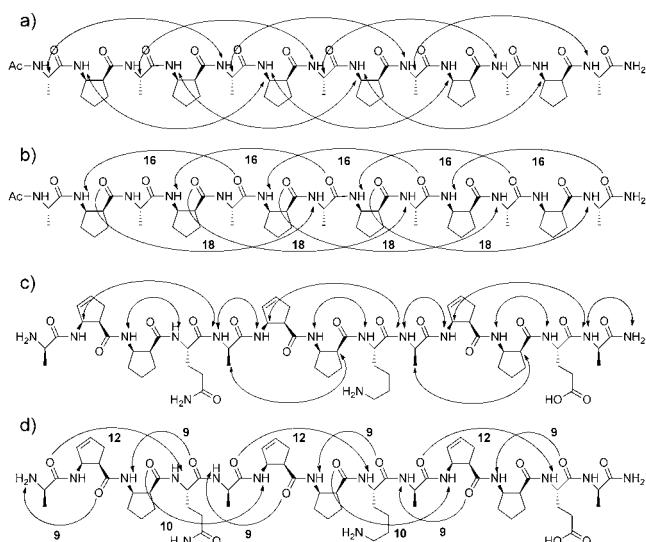


Abbildung 3. Charakteristische ROE-Kontakte, sowie Wasserstoffbrücken-Muster für **1** (a,b) und **8** (c,d).

niedrige Werte der Temperaturkoeffizienten gefunden ( $-1.08$  bis  $-4.38$  ppb K $^{-1}$ ).

Eine Reihe von ROESY-Kreuzpeaks wurde für die 13-merne **1** und **3** gefunden. Sequentielle ROEs vom Typ  $NH_i-C_{\alpha}H_{i-1}$  sowie ROEs mittleren Abstands vom Typ  $HN_{i+4}-C_{\alpha}H_i$  für  $\alpha$ -Reste und vom Typ  $HN_{i+4}-C_{\beta}H_{i+4}$  für  $\beta$ -Reste wurden beobachtet (Abbildung 3a). Zusätzlich wurden  $^3J$ -Kopplungskonstanten der Amidprotonensignale von 8.4–9.4 Hz für

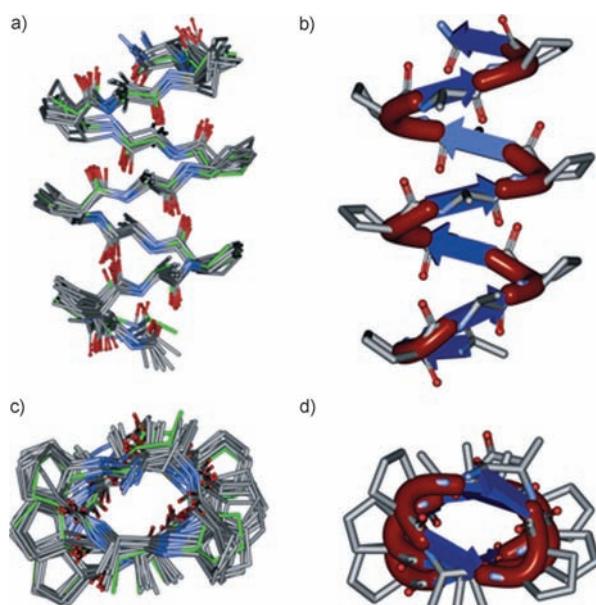


Abbildung 4. NMR-Struktur von Peptid **1** in  $[D_3]$ Methanol. Überlagerungen der zehn Strukturen mit den niedrigsten Energien (a,c) und Band-Darstellungen für eine dieser Strukturen (b,d). Wasserstoffatome sind aus Gründen der Übersicht nicht dargestellt.

$\beta$ -Reste und von 7.3–7.8 Hz für  $\alpha$ -Reste (ausschließlich der terminalen Reste) ermittelt (Tabelle S3a). Zusammen mit der guten Dispersion der Protonensignale sprechen die  $^3J$ -Werte für das Vorhandensein geordneter Strukturen. Mithilfe der experimentell erhaltenen Abstandswerte wurde die Strukturoptimierung der  $\alpha,\beta$ -Peptide durch eine Monte-Carlo-(MC)-/Moleküldynamik(MD)-Konformationsanalyse basierend auf Molekülmechanik durchgeführt, wobei eine gut definierte Struktur erhalten werden konnte (Abbildung 4). Überraschenderweise wurde eine bis heute experimentell unbeschriebene, aber zuvor von Hofmann und Mitarbeitern<sup>[14]</sup> theoretisch vorhergesagte rechtsgängige 16/18-Helix gefunden, welche die derzeit breiteste Peptidhelix repräsentiert.<sup>[8a]</sup> Diese Struktur wird durch  $i,i-3$ - und  $i,i+5-C=O\cdots HN$ -Wechselwirkungen charakterisiert (Abbildung 3b). Bei der Analyse der Diederwinkel resultierten mittlere Werte von  $\psi = -176^\circ$ ,  $\phi = -129^\circ$  für  $\alpha$ -Reste, sowie  $\psi = -96^\circ$ ,  $\phi = 108^\circ$  und  $\theta = 9^\circ$  für  $\beta$ -Reste, welche relativ ungewöhnlich für helikale Strukturen sind: In der Tat deuten diese Werte an, dass die  $\alpha$ -Reste in gestreckter Konformation vorliegen, während die *cis*-ACPC-Bausteine schleifenähnliche Anordnungen bilden, was zu einer hybridartigen Struktur führt (Abbildung 4).

Die NMR-Spektren der  $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Peptide wurden in  $[D_3]$ Methanol und Phosphatpuffer (20 mM, pH 7.4, mit 10%  $D_2O$ ) aufgenommen, wobei **8** zusätzlich in  $[D_6]DMSO$  vermessen wurde. Die Dispersion der NMR-Signale war sehr gut, was ihre nahezu vollständige Zuordnung (Tabelle S2b,c) sowie die Berechnung der Temperaturkoeffizienten der Amidprotonen (Tabelle S4b–d) ermöglichte. Bei Peptid **5** waren die Koeffizienten der Reste 4–7 im Bereich von  $-3.5$  bis  $-5.3$  ppb K $^{-1}$  (Tabelle S4b). Im Fall von Peptid **8** in  $[D_3]$ Methanol waren die Werte der Ala-Reste deutlich größer

als die der hydrophilen  $\alpha$ -Reste, was nahelegt, dass erstere dem Lösungsmittel ausgesetzt sind. Darüber hinaus zeigte beinahe jede zweite Einheit, wie Gln4, *cis*-ACPC6, Lys8, *cis*-ACPC10 und Glu12, niedrige absolute Werte ( $-1.5$  bis  $-4.7$  ppb K $^{-1}$ ), was ein Anzeichen für Wasserstoffbrücken im Peptidrückgrat sein könnte (Tabelle S4b).<sup>[13]</sup> Ein solches alternierendes Muster der Temperaturkoeffizienten spricht für das Vorhandensein einer periodischen, nämlich einer helikalen Struktur.

Für die Proben von **5–8** in Puffer konnten aufgrund starker Signalüberlappungen nicht alle Temperaturkoeffizienten bestimmt werden (Tabelle S4d). Jedoch konnten für das 13-mer **8** vier von acht Werten zwischen  $1.3$  und  $4.4$  ppb K $^{-1}$  bestimmt werden. Ähnlich hierzu waren je drei Amidprotonen der Peptide **6** und **7** durch niedrige Temperaturkoeffizienten charakterisiert (von  $2.0$  bis  $4.6$  ppb K $^{-1}$  für **6** und von  $1.4$  bis  $4.2$  ppb K $^{-1}$  für **7**).<sup>[13]</sup>

Für die Atome des Rückgrats in **5–8** wurden  $i,i+1$ -ROESY-Kreuzpeaks gefunden, sowie  $i,i+2$ -Wechselwirkungen zwischen Seitenketten und Rückgrat, was die Annahme einer helikalen Struktur unterstützt (Abbildung 3c). Darunter wurden  $C_{\beta}H_i-C_{\alpha}H_{i+2}$ - oder  $C_{\gamma}H_i-C_{\alpha}H_{i+2}$ -Wechselwirkungen der inneren Ala- und Val-Seitenketten der Peptide **5–8**, jedoch nicht für die N-terminalen Reste beobachtet. Dies lässt darauf schließen, dass die N-terminalen  $\alpha$ -Reste (Ala/Val) der  $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Peptide über eine deutliche Flexibilität verfügen.

Die Strukturomodifizierung der  $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Peptide liefert eine rechtsgängige Helix, welche durch eine verkettete Serie von Wasserstoffbrücken mit 9/12/9/10-gliedrigen Ringen stabilisiert wird ( $i,i-1$ - und  $i,i+3$ -C=O $\cdots$ HN-Wechselwirkungen, Abbildung 3d). Beim Wechsel des Lösungsmittels von Methanol zu Wasser ist die Helix von **8** einer Kompression unterworfen (Abbildung 5), was offensichtlich durch eine günstige elektrostatische Wechselwirkung zwischen den Seitenketten von Lys8 und Glu12 sowie durch hydrophobe Wechselwirkungen der ACPC-Ringe in den Positionen 2, 6 und 10 verursacht wird.

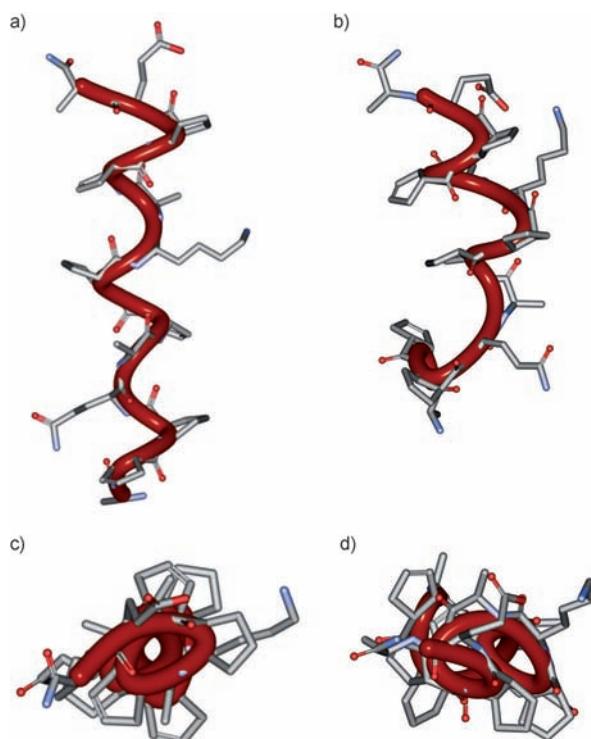
Für das Peptid **5** wurde ein schwaches  $C_{\alpha}H_1-C_{\alpha}H_4$ -ROE-Signal gefunden, das nicht im Einklang mit der vorgeschlagenen Helix ist. Eine Erklärung hierfür könnte das Vorhandensein einer zweiten Strukturpopulation liefern, in welcher sich die  $\alpha$ -Protonen der Reste 1 und 4 nahe beieinander befinden [mit einem 18-gliedrigen Wasserstoffbrückenring zwischen C=O(1) und NH(6)]. Dies würde auch die Änderungen der CD-Kurven von **5** beim Wechsel von Methanol zu Wasser erklären, da sich die ROE-Unstimmigkeit besonders in Methanol zeigte.

Leider wurde eine genaue Integration der ROESY-Kreuzpeaks von Peptid **6** aufgrund der starken Aggregation und demzufolge der niedrigen Signalintensität verhindert. Jedoch sprechen das Vorhandensein der Schlüssel-Kreuzpeaks sowie die hohe Homologie zu **8** für die vorgeschlagene 9/12/9/10-Helix.

Zusammenfassend haben wir den „stereochemical patterning approach“ erfolgreich angewendet, um basierend auf *cis*-ACPC und  $\alpha$ -Aminosäuren stabile helikale Strukturen herzustellen. Durch  $\alpha,\beta$ - sowie  $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Sequenzmotiven gelang es, neuartige 16/18- und 9/12/9/10-Helices zu erzeugen. Unserer Überzeugung nach haben diese zwei Strukturen Potenzial für Anwendungen in der medizinischen und biologischen Chemie aus folgenden Gründen: 1) Der hohe Gehalt an natürlichen  $\alpha$ -Aminosäuren in beiden Helixtypen ermöglicht das Einbringen von verschiedenen funktionellen Gruppen. 2) Die beiden Helixtypen unterscheiden sich in der räumlichen Anordnung ihrer Seitenketten, was die Bildung definierter Muster an funktionellen Gruppen auf helikalen Oberflächen ermöglicht. 3) Die kurzen Peptidfoldamere vom Typ  $\alpha,\alpha,\beta,\beta$  sind attraktiv aufgrund ihrer wasserstabilen Sekundärstruktur.

Eingegangen am 1. November 2011  
Online veröffentlicht am 26. Januar 2012

**Stichwörter:**  $\beta$ -Aminosäuren · *cis*-Pentacin · Foldamere · Helikale Strukturen · Peptide



**Abbildung 5.** NMR-Struktur von Peptid **8** in [D<sub>3</sub>]Methanol (a,c) und Wasser (b,d). In den Hintergrundinformationen befinden sich Überlagerungen der zehn Strukturen mit den niedrigsten Energien, für die RMSD-Werte von  $1.8$  Å und  $4.1$  Å in Methanol bzw. Wasser berechnet wurden.

- [1] a) S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173–180; b) A. D. Bautista, C. J. Craig, E. A. Harker, A. Schepartz, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 685–692; c) C. M. Goodman, S. Choi, S. Shandler, W. F. DeGrado, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 252–262.  
[2] a) Y. Hamuro, J. P. Schneider, W. F. DeGrado, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12200–12201; b) E. A. Porter, X. Wang, H.-S. Lee, B. Weisblum, S. H. Gellman, *Nature* **2000**, *404*, 565–565; c) D. Liu, W. F. DeGrado, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7553–7559; d) P. I. Arvidsson, J. Frackenpohl, N. S. Ryder, B. Liechty, F. Petersen,

- H. Zimmermann, G. P. Camenisch, R. Woessner, D. Seebach, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 771–773; e) T. L. Raguse, E. A. Porter, B. Weisblum, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12774–12785; f) M. A. Schmitt, B. Weisblum, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6848–6849; g) R. F. Epand, L. Raguse, S. H. Gellman, R. M. Epand, *Biochemistry* **2004**, *43*, 9527–9535; h) E. A. Porter, B. Weisblum, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11516–11529; i) P. I. Arvidsson, N. S. Ryder, H. M. Weiss, D. F. Hook, J. Escalante, D. Seebach, *Chem. Biodiversity* **2005**, *2*, 401–420; j) R. F. Epand, M. A. Schmitt, S. H. Gellman, R. M. Epand, *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* **2006**, *1758*, 1343–1350; k) M. A. Schmitt, B. Weisblum, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 417–428; l) G. N. Tew, R. W. Scott, M. L. Klein, W. F. DeGrado, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 30–39.
- [3] a) J. A. Kritzer, J. D. Lear, M. E. Hodsdon, A. Schepartz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9468–9469; b) J. A. Kritzer, N. W. Luedtke, E. A. Harker, A. Schepartz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14584–14585; c) J. D. Sadowsky, M. A. Schmitt, H.-S. Lee, N. Umezawa, S. Wang, Y. Tomita, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11966–11968; d) J. D. Sadowsky, W. D. Fairlie, E. B. Hadley, H.-S. Lee, N. Umezawa, Z. Nikolovska-Coleska, S. Wang, D. C. S. Huang, Y. Tomita, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 139–154; e) E. F. Lee, J. D. Sadowsky, B. J. Smith, P. E. Czabotar, K. J. Peterson-Kaufman, P. M. Colman, S. H. Gellman, W. D. Fairlie, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4382–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4318–4322.
- [4] a) F. Rúa, S. Boussert, T. Parella, I. Díez-Pérez, V. Branchadell, E. Giralt, R. M. Ortúñ, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3643–3645; b) E. Torres, E. Gorrea, K. K. Burusco, E. Da Silva, P. Nolis, F. Rúa, S. Boussert, I. Díez-Pérez, S. Dannenberg, S. Izquierdo, E. Giralt, C. Jaime, V. Branchadell, R. M. Ortúñ, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 564–575; c) E. Torres, J. Puigmarti-Luis, A. Pérez del Pino, R. M. Ortúñ, D. B. Amabilino, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1661–1665.
- [5] a) D. Seebach, D. F. Hook, A. Glättli, *Biopolymers* **2006**, *84*, 23–37; b) D. H. Appella, L. A. Christianson, D. A. Klein, D. R. Powell, X. Huang, J. J. Barchi, S. H. Gellman, *Nature* **1997**, *387*, 381–384; c) P. I. Arvidsson, N. S. Ryder, H. M. Weiss, G. Gross, O. Kretz, R. Woessner, D. Seebach, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 1345–1347; d) G. V. M. Sharma, P. Nagendar, P. Jayaprakash, P. Radha Krishna, K. V. S. Ramakrishna, A. C. Kunwar, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6028–6032; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5878–5882; e) G. Srinivasulu, S. K. Kumar, G. V. M. Sharma, A. C. Kunwar, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8395–8400.
- [6] a) R. P. Cheng, W. F. DeGrado, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5162–5163; b) P. I. Arvidsson, M. Rueping, D. Seebach, *Chem. Commun.* **2001**, 649–650; c) S. A. Hart, A. B. F. Bahadoor, E. E. Matthews, X. J. Qiu, A. Schepartz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4022–4023.
- [7] F. Fülpö, T. A. Martinek, G. K. Tóth, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 323–334.
- [8] Übersicht: a) L. Pilsl, O. Reiser, *Amino Acids* **2011**, *41*, 709–718. Beispiele: b) A. Hayen, M. A. Schmitt, F. N. Ngassa, K. A. Thomasson, S. H. Gellman, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 511–516; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 505–510; c) S. De Pol, C. Zorn, C. D. Klein, O. Zerbe, O. Reiser, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 517–520; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 511–514.
- [9] I. M. Mándity, E. Wéber, T. A. Martinek, G. Olajos, G. K. Tóth, E. Vass, F. Fülpö, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2205–2209; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2171–2175.
- [10] a) R. V. Jones, L. Godorhazy, N. Varga, D. Szalay, L. Urge, F. Darvas, *J. Comb. Chem.* **2005**, *8*, 110–116; b) I. M. Mándity, L. Fülpö, E. Vass, G. K. Tóth, T. A. Martinek, F. Fülpö, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5584–5587.
- [11] a) M. M. Juban, M. M. Javadpour, M. D. Barkley, *Methods Mol. Biol.* **1998**, *78*, 73–78; b) W. C. Johnson, *Annu. Rev. Biophys. Chem.* **1988**, *17*, 145–166.
- [12] a) D. H. Appella, J. J. Barchi, Jr., S. R. Durell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2309–2310; b) X. Wang, J. F. Espinosa, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4821–4822; c) H.-S. Lee, F. A. Syud, X. Wang, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7721–7722; d) P. R. LePlae, J. D. Fisk, E. A. Porter, B. Weisblum, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6820–6821; e) T. L. Raguse, J. R. Lai, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5592–5593; f) M. A. Schmitt, S. H. Choi, I. A. Guzei, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13130–13131; g) T. Sawada, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7336–7339; h) M. Lee, T. L. Raguse, M. Schinnerl, W. C. Pomerantz, X. Wang, P. Wipf, S. H. Gellman, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1801–1804; i) E. Vaz, W. C. Pomerantz, M. Geyer, S. H. Gellman, L. Brunsved, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 2254–2259.
- [13] Es wurde gezeigt, dass für  $\alpha$ -Peptide in Wasser die Analyse der Temperaturkoeffizienten alleine nicht ausreicht, um die Anwesenheit von internen H-Brücken zu belegen: N. H. Andersen, J. W. Neidigh, S. M. Harris, G. M. Lee, Z. Liu, H. Tong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8547–8561. Jedoch deuten die hierin gefundenen stark unterschiedlichen  $\Delta\delta/\Delta T$ -Werte entlang des Peptidrückgrats aller untersuchten Peptide auf das Vorhandensein von Amidgruppen mit verschiedenen Eigenschaften hin. Dies wurde weiterhin durch die Kombination von ROEs und Moleküldynamik bekräftigt.
- [14] C. Baldauf, R. Günther, H.-J. Hofmann, *Biopolymers* **2006**, *84*, 408–413. In dieser Arbeit wurden einige Konformere von 16/18-Helices vorhergesagt, welche alternierend *i,i*-4- und *i,i*+5-C=O···HN-Wechselwirkungen zeigten.