

Schaltung und Fixierung der Konformation von Amid en durch nahegelegene positive Ladungen**

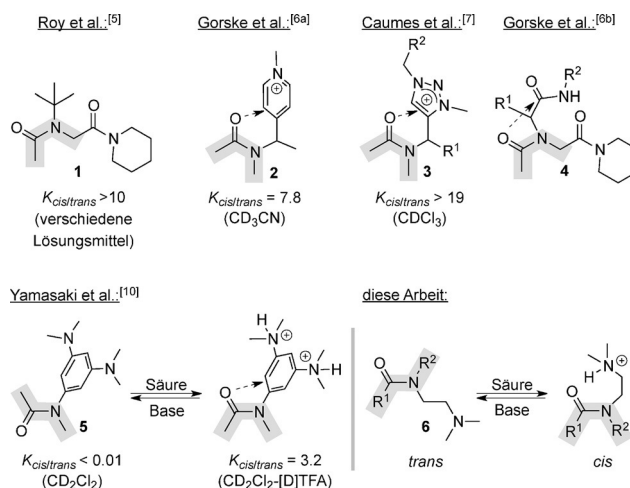
Amelie L. Bartuschat, Karina Wicht und Markus R. Heinrich*

Professor Klaus Müller (F. Hoffmann-La Roche AG, Basel) gewidmet

Abstract: Tertiäre Amide, die üblicherweise als *cis-trans*-Gemische auftreten, können wirkungsvoll in die *cis*-Konformation überführt werden, indem man eine positive Ladung in der Nähe der Amidcarbonylgruppe platziert. Dieser Effekt ermöglichte die Herstellung eines *cis*-Protylamids und die Verbesserung einer stark Rotamer-abhängigen radikalischen Cyclisierung.

Amidbindungen sind das zentrale Strukturmotiv in Peptiden und vielen anderen Naturstoffen und Syntheseprodukten.^[1] Der partielle Doppelbindungscharakter ermöglicht dabei sowohl in kleinen Molekülen als auch in großen makromolekularen Verbänden wie Enzymen, Transmembranrezeptoren oder Ionenkanälen einen hohen Grad konformativer Stabilität.^[2] Während die exakte Anordnung derartiger komplexer Strukturen ein Schlüsselement molekularer Erkennung ist, bestand immer auch beachtliches Interesse daran, wie die Konformation von Amidbindungen beeinflusst werden könnte.^[3] Aus biologischer Sicht können derartige Einblicke in die *cis-trans*-Isomerisierung von Amid en eine Regulierung der Aktivierungsbarriere von Rezeptoren oder Ionenkanälen ermöglichen, wie kürzlich im Zusammenhang mit dem 5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptor (5-HT₃) berichtet wurde.^[4]

Im Allgemeinen und in Abwesenheit spezieller Effekte liegen sekundäre Amide weitgehend in *trans*-Konformation vor, während bei tertiären Amid en in Abhängigkeit von Art und Größe der Substituenten am Stickstoffatom üblicherweise Gemische der *cis*- und *trans*-Isomere beobachtet werden.^[2] Durch die Einführung einer sterisch anspruchsvollen Einheit, wie einer *tert*-Butylgruppe, am Stickstoffatom eines sekundären Amids wird die Aktivierungsbarriere für die Isomerisierung von **1** abgesenkt und das Gleichgewicht bezüglich der ursprünglichen Substituentenanordnung zum *cis*-Rotamer verschoben. (Schema 1).^[5]



Schema 1. Konformativ schaltbare und nicht schaltbare Amidderivate.

Stärkere Einflüsse auf die Konformationsverteilung findet man bei den Pyridinium- und Triazolium-substituierten Amid en **2** und **3**,^[6,7] wobei die Effekte durch $n \rightarrow \pi^*_{Aryl}$ -Wechselwirkungen zwischen dem Carbonylsauerstoffatom und einem antibindenden Orbital des benachbarten, elektronenarmen aromatischen Ringsystems erklärt werden.^[8a] Wie ursprünglich von Raines^[9] beobachtet, kann auch eine zweite Carbonyleinheit (vergleiche Amid **4**^[6b]) das benötigte π^* -Orbital zur Verfügung stellen. Alternativ können Wasserstoffbrücken zur Beeinflussung des Verhältnisses der Rotamere herangezogen werden.^[8]

Eine interessante Erweiterung des $n \rightarrow \pi^*_{Aryl}$ -Wechselwirkungsprinzips wurde von Yamasaki und Kagechika^[10] entwickelt (Schema 1). Da das aromatische System von **5** durch doppelte Protonierung von einem elektronenreichen in einen vergleichsweise elektronenarmen Zustand überführt werden kann, ist die bevorzugte Konformation der Amidbindung pH-abhängig.

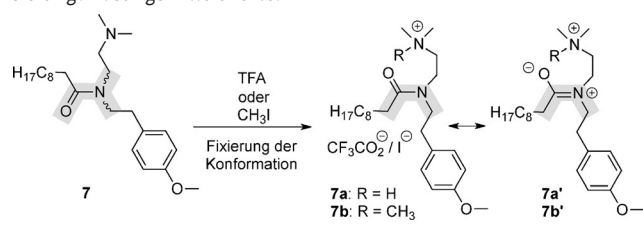
Vor diesem Hintergrund erschien es als herausfordernde Fragestellung, ob ein tertiäres Amid mit pH-abhängiger Konformation nicht auch durch eine stärker biomimetische aber zugleich einfachere Strukturvariation realisierbar wäre, wobei letzterer Aspekt später eine breite Anwendung ermöglichen könnte. Hier stellen wir erste Einblicke in die pH-abhängigen Effekte einfacher Aminoalkylgruppen, und verwandter basischer Einheiten, auf die Konformation tertiärer Amide zusammen mit Anwendungen des neuen Konformationsschalters **6** vor.

[*] M.Sc. A. L. Bartuschat, K. Wicht, Prof. Dr. M. R. Heinrich
Department für Chemie und Pharmazie, Pharmazeutische Chemie
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Schuhstraße 19, 91052 Erlangen (Deutschland)
E-Mail: Markus.Heinrich@fau.de
Homepage: <http://www.medchem.uni-erlangen.de/heinrichlab/>

[**] Wir danken Lisa Beyer und Nina Hegmann für weitere Experimente sowie Dr. Reiner Waibel (NMR-Spektroskopie) und Julia Stauden-ecker (Messungen zu Mizellenbildung) für ihre hilfreiche Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201502474> zu finden.

Tabelle 1: Konformative Fixierung durch Protonierung oder Quaternisierung: Lösungsmittelleffekte.



Nr.	Amin 7 ^[a] <i>cis/trans</i> ($K_{cis/trans}$)	Lösungsmittel	Ammoniumsalz ^[b] 7a oder 7b <i>cis/trans</i> ($K_{cis/trans}$)
1	60:40 (1.5)	CDCl ₃	> 95:5 (> 19) (7a)
2	67:33 (2.0)	CD ₃ OD	90:10 (9) (7a)
3	59:41 (1.4)	(D ₃ C) ₂ SO	90:10 (9) (7a)
4	59:41 (1.4)	C ₆ D ₆	> 95:5 (> 19) (7a)
5	57:43 (1.3)	CD ₃ CN	> 95:5 (> 19) (7a)
6	— ^[c]	D ₂ O-CD ₃ OD	90:10 (9) (7a)
7	60:40 (1.4)	CDCl ₃	> 95:5 (> 19) (7b)

[a] Zur Synthese von **7**, siehe Lit. [11] und die Hintergrundinformationen. [b] Ammoniumsalze erhalten durch Zugabe von Trifluoressigsäure (TFA; 5–10 Äquiv.) oder CH₃I (1.0 Äquiv.). [c] Nicht bestimmt wegen geringer Löslichkeit. [d] Ein Verhältnis von > 95:5 wurde angenommen, falls das Nebenisomer nicht mittels ¹H-NMR-Spektroskopie detektiert werden konnte.

Angeregt durch aktuelle Studien zu US28-Rezeptorliganden,^[11] deren Amidkonformationen eine überraschende pH-Abhängigkeit zeigten, stellten wir ein strukturell vereinfachtes Amid **7** her, das die genaue Untersuchung der zugrundeliegenden Effekte ermöglichen sollte (Tabelle 1). Wie erwartet lag das Amid **7** in allen ausgewählten Lösungsmitteln zunächst als *cis-trans*-Gemisch ohne deutliche Bevorzugung eines Rotamers vor.^[12a] Der geringfügig erhöhte $K_{cis/trans}$ -Wert in Methanol (Nr. 2) könnte durch Mizellenbildung bedingt sein, die für dieses Lösungsmittel und entsprechende Mischungen mit bis zu 40 % Wasseranteil beobachtet wurde, jedoch nicht für Dimethylsulfoxid oder Acetonitril (Nr. 3 und 5). Protonierung unter Bildung von **7a** (Nr. 1–6) oder Quaternisierung zu **7b** (Nr. 7) führten dann jedoch zu einem deutlichen Vorherrschen des *cis*-Rotamers.^[12b] In Chloroform, Benzol und Acetonitril konnten die geringen Anteile der *trans*-Rotamere von **7a** und **7b** nicht mehr mittels ¹H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden (Nr. 1, 4, 5 und 7). Da für Dimethylsulfoxid, Methanol sowie wässriges Methanol geringfügig kleinere Konformerenverhältnisse beobachtet wurden, ist der generelle Trend mit den Lösungsmittelleffekten auf $n \rightarrow \pi^*$ -Wechselwirkungen in Triazolium-substituierten Amiden **3** vergleichbar (Schema 1).^[7]

Allgemein erscheint es, als ob die beiden Ammoniumgruppen in den Amiden **7a** und **7b** die jeweiligen *cis*-Rotamere durch eine ionische Wechselwirkung stark zu stabilisieren vermögen. Diese Wechselwirkung ist durch die Annahme einer stärkeren Beteiligung der mehrfach geladenen mesomeren Grenzformeln **7a'** oder **7b'** erklärbar. Interessanterweise ist die konformative Fixierung nicht an die Anwesenheit einer Wasserstoffbrücke gebunden, da das quartäre Ammoniumion einen ähnlichen Effekt ausübt (vergleiche Nr. 1 mit Nr. 7).^[13]

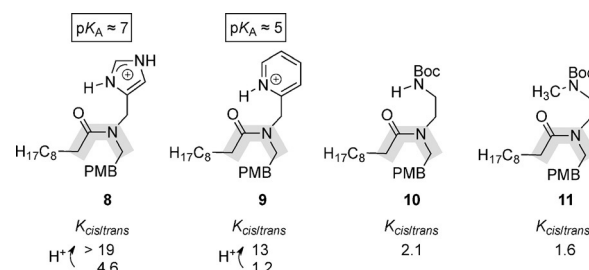
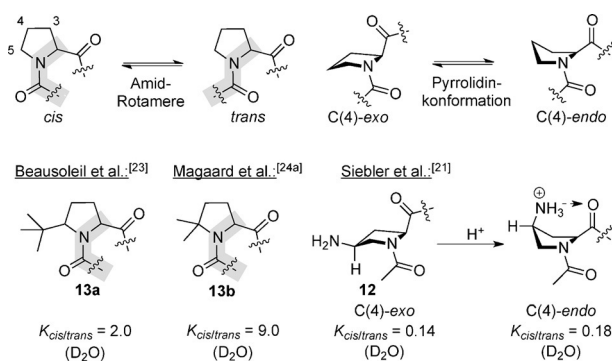


Abbildung 1. Einfluss von Imidazolymethyl-, Pyridinylmethyl- und N-Boc-Aminoethyl-Seitenketten auf die Konformation von Amiden in CDCl₃. PMB = *para*-Methoxybenzyl. Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl.

Mit den tertiären Amiden **8** und **9** sollte untersucht werden, ob die beachtliche konformative Fixierung durch die Ammoniumalkyl-Seitenkette auch mit anderen protonierten Einheiten erreicht werden kann, sodass Konformationsschalter für verschiedene pH-Bereich entworfen werden könnten (Abbildung 1).^[14] Das Imidazolderivat **8** zeigte bereits vor Protonierung eine vergleichsweise starke Bevorzugung des *cis*-Rotamers, was wahrscheinlich auf eine Wasserstoffbrücke zurückzuführen ist,^[9b] sowie eine vollständige Umwandlung zu *cis* nach Zugabe von TFA.^[12b–d] Im Unterschied dazu war der Effekt der Pyridinylmethyl-Seitenkette im nichtprotonierten Zustand vergleichbar mit dem der aliphatischen Amine (Tabelle 1), doch stellte er sich in der protonierten Form als geringfügig schwächer heraus, da für **9** nur ein Wert von $K_{cis/trans} = 13$ erreicht wurde.^[12a–d] Geringfügig schwächere Effekte wurden in Methanol beobachtet. Die jeweils durch Zugabe von zwei Äquivalenten TFA ausgelöste Protonierung führte beim Imidazol **8** zu einem Anstieg von $K_{cis/trans} = 1.6$ auf $K_{cis/trans} = 6.7$ und beim Pyridinderivat **9** zu einer Steigerung von $K_{cis/trans} = 1.3$ auf $K_{cis/trans} = 6.7$. (Detaillierte Titrationsexperimente sind in den Hintergrundinformationen beschrieben.)

Das Anbringen einer Boc-Schutzgruppe an der Aminoethyl-Seitenkette, wie im Urethan **10**, zeigte, dass eine Wasserstoffbrücke ohne Unterstützung durch eine positive Ladung nur einen schwachen Effekt ($K_{cis/trans} = 2.1$) ausübt.^[12d] Die mittels Methylierung von **10** erhaltene Verbindung **11** zeigte wieder das für nichtprotonierte Formen übliche Konformerenverhältnis.

Da Prolin in einzigartiger Weise zu Faltung und Stabilität von Proteinen und Peptiden beiträgt,^[15] wurde diese Aminosäure als erstes Anwendungsbeispiel ausgewählt. Eingebaut in Peptide stellt Prolin die einzige proteinogene Aminosäure dar, die als tertiäres Amid vorliegt, sodass sowohl das *cis*- als auch das *trans*-Rotamer zu beobachten sein sollte.^[16] Tatsächlich liegen in natürlichen Proteinen jedoch nur 10 % aller Peptidyl-CO-N-Prolyl-Bindungen als *cis*-Rotamer vor (Schema 2).^[16c] Zudem werden Stabilität und Faltungseigenschaften von Peptiden und Proteinen auch durch die Konformation des Pyrrolidinrings maßgeblich beeinflusst. In diesem Zusammenhang wurden zahlreiche 3- und 4-substituierte Prolinderivate hergestellt,^[17,18] wobei die Substitution in 4-Position die weitaus häufigere Vorgehensweise darstellt. Entsprechende Verbindungen wurden bereits häufig zur Veränderung der Eigenschaften von Kollagen^[9,19] und anderen Biomolekülen^[20] eingesetzt (Schema 2).



Schema 2. Konformationsstudien an Prolinderivaten.

Bisher sind jedoch kaum Ansätze zur Entwicklung schaltbarer Prolinderivate bekannt. Ein kürzlich erschienener Bericht über das (4*S*)-Aminoprolin **12** zeigte, dass eine ionische Wechselwirkung zwischen einem protonierten Amin und einer Carbonyleinheit (vergleiche Amid **7**, Tabelle 1) effektiv dazu genutzt werden kann, die Konformation des Pyrrolidinrings zu regulieren, wobei aber das *cis-trans*-Verhältnis am Amid nahezu unverändert bleibt.^[21,22] Benötigt man Prolinderivate mit einer deutlichen Bevorzugung des *cis*-Rotamers, so war bisher nur die Einführung sterisch anspruchsvoller Substituenten in 5-Position, wie in den Amidinen **13a**^[23] und **13b**^[24] (Schema 2), oder die konformative Fixierung durch eine kovalente Verbrückung erfolgreich.^[25]

Um die Anwendbarkeit des dirigierenden Effekts einer Aminoalkylgruppe hinsichtlich einer Veränderung des *cis-trans*-Verhältnisses eines Prolylamids zu untersuchen, wurden die Verbindungen **14** und **15** hergestellt (Tabelle 2, siehe auch die Hintergrundinformationen). Die 3-Phenylpropionyleinheit wurde aufgrund der erleichterten Detektion mittels UV-Spektroskopie gewählt. Während sich bei dem als Referenzverbindung dienenden Prolylamid **14** und dem nichtpro-

Tabelle 2: Referenzverbindung **14** und das 5-Aminoalkyl-substituierte Prolinderivat **15**.

Nr.	Lösungsmittel	14 ^[a,c]	<i>cis/trans</i> 15 ^[a-c]	15-TFA
1	CDCl ₃	18:82	32:68	> 95:5 ^[e]
2	C ₆ H ₆	15:85	25:75	> 95:5 ^[e]
3	CD ₃ CN	19:81	27:73	> 95:5 ^[e]
4	CD ₃ OD	19:81	36:64	95:5
5	D ₂ O	18:82 ^[d]	33:67 ^[d]	87:13

[a] Zur Herstellung von **14** und **15**, siehe die Hintergrundinformationen. [b] Verhältnis in Gegenwart von K₂CO₃ bestimmt. [c] Die Zuordnung der *cis*- und *trans*-Rotamere ist in Übereinstimmung mit literaturbekannten ¹³C-NMR-Daten und NOESY-Experimenten zu Verbindung **14**. Siehe Lit. [12e] und [16a]. [d] Zugabe von 10% CD₃OD zur Erhöhung der Löslichkeit. [e] Ein Verhältnis von > 95:5 wird angenommen, falls das Nebenisomer nicht mittels ¹H-NMR-Spektroskopie detektiert werden kann.

nierten Aminoalkylderivat **15** noch das erwartete Übergewicht des *trans*-Rotamers zeigte, bei sehr geringer Abhängigkeit vom Lösungsmittel, ergab die Protonierung der Aminoalkylgruppe in **15** eine mehr oder weniger vollständige Umwandlung in das *cis*-Rotamer.^[12e] Die zugrundeliegende ionische Wechselwirkung wurde dabei wiederum durch die protischen Lösungsmittel Methanol und Wasser (Nr. 4 und 5) abgeschwächt. In Chloroform, Benzol oder Acetonitril konnte das *trans*-Rotamer nach Protonierung nicht ¹H-NMR-spektroskopisch detektiert werden (Nr. 1–3; siehe die Hintergrundinformationen zu NMR-Titrationsexperimenten).

Die Anwendbarkeit der konformativen Fixierung in der Synthesechemie untersuchten wir anhand einer Gruppe radikalischer Cyclisierungen, die bekanntermaßen eine starke Abhängigkeit von der Amidkonformation zeigt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Radikalische Cyclisierungen.

Nr.	Amid 16, 17 : R =	<i>cis/trans</i> ^[a]	18/19 ^[b]	Ausb. [%] 18 19
1	16a : H	< 5:95	< 5:95	— 68 ^[c]
2	16b : Bn	42:58	68:32	44 ^[c] 21 ^[c]
3	16c : Bu	60:40	76:24	57 ^[c] 18 ^[c]
4	16d : (CH ₂) ₂ NHBoc	75:25	96:4	61 ^[c] 5 ^[c]
5	17c : Bu	54:46	50:50	39 ^[d] 39 ^[d]
6	17d : (CH ₂) ₂ NHBoc	74:26	50:50	30 ^[d] 29 ^[d]
7	17e ^[f] : (CH ₂) ₂ NH ₃ ⁺	> 95:5	57:43	43 ^[e] 32 ^[e]

[a] Verhältnis bestimmt für die Ausgangsverbindungen mittels ¹H-NMR-Spektroskopie in CDCl₃. [b] Verhältnis bestimmt aus dem Rohproduktgemisch mittels ¹H-NMR-Spektroskopie in CDCl₃. [c] Ausbeute nach Reinigung durch Säulenchromatographie. [d] Ausbeute bestimmt aus dem Rohproduktgemisch mithilfe eines internen Standards (Terephthalsäuredimethylester). [e] Ausbeute bestimmt aus dem Rohproduktgemisch mithilfe eines internen Standards (Maleinsäure). [f] Amid **17e** hergestellt aus **17d** durch Behandlung mit TFA. AIBN = Azobisisobutyronitril. TTMSS = Tris(trimethylsilyl)silan.

Da Radikale üblicherweise nur kurzlebig sind, und kein reversibler Ruhezustand zur Verfügung steht, gelingt die Cyclisierung leichter, wenn das Amid **16** hauptsächlich als *cis*-Rotamer vorliegt oder die Rotationsbarriere durch erhöhte Temperaturen verringert wird.^[26] Für die ungünstige *trans*-Konformation kann man im Unterschied annehmen, dass sie zur Reduktion führt. Vor diesem Hintergrund war es nicht überraschend, dass das sekundäre Amid **16a**, welches vollständig als *trans*-Isomer vorliegt, zu **19a** reduziert wurde und kein bicyclisches Amid **18a** detektierbar war (Nr. 1).

Die Anknüpfung einer *n*-Butyl- oder einer Benzylgruppe am Amid (Nr. 2 und 3) ergab verbesserte *cis-trans*-Verhältnisse für die Reaktanten **16b** und **16c** und führte bereits zu einem Überwiegen der cyclischen Amide **18b** und **18c** gegenüber den reduzierten Verbindungen **19b** und **19c**.^[27] Eine weitere Steigerung der Selektivität konnte durch die N-Boc-

geschützte Aminoethylgruppe erzielt werden (Nr. 4), welche das *cis-trans*-Verhältnis von **16d** durch die Bildung einer Wasserstoffbrücke beeinflusst.^[9b,28] Da die Reaktion von **16d** bereits einen hohen Anteil des cyclisierten Produkts **18d** geliefert hatte, wurden zur Untersuchung des Effekts der protonierten Aminoalkyl-Seitenkette weniger günstige Reaktionsbedingungen gewählt. Konkret wurde die Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur abgesenkt,^[26] und das Reduktionsmittel Tris(trimethylsilyl)silan^[29] wurde nicht mehr mittels Spritzenpumpe zugegeben, sondern in ganzer Menge bereits zu Beginn zugesetzt. Unter diesen Bedingungen sank die Cyclisierungsbereitschaft der *n*-Butyl- und NHBoc-Ethyllderivate **17c** und **17d**, sodass nur noch 1:1-Gemische von **18c/19c** und **18d/19d** erhalten wurden (Nr. 5 und 6). Die starke konformative Fixierung durch die protonierte Aminoethyl-Seitenkette in **17e** (*cis/trans* > 95:5, Nr. 7) ließ dann jedoch das cyclisierte Amid **18e** in größerer Menge als das reduzierte Produkt **19e** entstehen.

Zusammenfassend haben wir gezeigt, dass die Konformation tertiärer Amide durch eine positive Ladung in der Nähe des Carbonylsauerstoffatoms wirkungsvoll beeinflusst werden kann. Die zugrundeliegende Wechselwirkung der Carbonyleinheit mit den kovalent verknüpften Ammoniumionen war dabei unabhängig von der Anwesenheit einer Wasserstoffbrücke. Erste Anwendungen dieses Effekts umfassen die Herstellung von Prolylamiden mit einer starken Bevorzugung der *cis*-Konformation sowie die Verbesserung radikalischer Cyclisierungen von Amidinen zu Lactamen. Zukünftige Untersuchungen richten sich auf den Einbau der neuen schaltbaren Amidderivate in Peptide und andere Biomoleküle, sowie auf Studien zu den biologischen Auswirkungen dieser Modifikationen.^[30]

Stichwörter: Amidbindung · Ammoniumionen · Konformation · Prolin · Rotamere

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 10294–10298
Angew. Chem. **2015**, 127, 10433–10437

- [1] a) G. Arthur, *The Amide Linkage: Selected Structural Aspects in Chemistry, Biochemistry and Materials Science*, Wiley-Interscience, New York, **2000**; b) J. M. Humphrey, A. R. Chamberlin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2243–2266; c) J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M. T. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2337–2347; d) C. L. Allen, J. M. J. Williams, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3405–3015.
- [2] G. Fischer, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 119–127.
- [3] M. Salwiczek, E. K. Nyakatura, U. I. M. Gerling, S. Ye, B. Koks, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2135–2171.
- [4] S. C. R. Lummis, D. R. Beene, L. W. Lee, H. A. Lester, R. W. Broadhurst, *Nature* **2005**, 438, 248–252.
- [5] O. Roy, C. Caumes, Y. Esvan, C. Didierjean, S. Faure, C. Taillefumier, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2246–2249.
- [6] a) B. C. Gorske, B. L. Bastian, G. D. Geske, H. E. Blackwell, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8928–8929; b) B. C. Gorske, J. R. Stringer, B. L. Bastian, S. A. Fowler, H. E. Blackwell, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16555–16567.
- [7] C. Caumes, O. Roy, S. Faure, C. Taillefumier, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9553–9556.
- [8] Übersichtsartikel: a) T. Szekely, C. Caumes, O. Roy, S. Faure, C. Taillefumier, *Compt. Rend. Chim.* **2013**, 16, 318–330; b) A. Moure, G. Sanclimens, J. Bujons, I. Masip, A. Alvarez-Larena, E. Pérez-Payá, I. Alfonso, A. Messegue, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7927–7939; c) J. R. Stringer, J. A. Crapster, I. A. Guzei, H. E. Blackwell, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6068–6078.
- [9] S. K. Holmgren, K. M. Taylor, L. E. Bretscher, R. T. Raines, *Nature* **1998**, 392, 666–667.
- [10] R. Yamasaki, A. Tanatani, I. Azumaya, S. Saito, K. Yamaguchi, H. Kagechika, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1265–1267.
- [11] Eine aktuelle Studie über strukturell verwandte Verbindungen: A. Kralj, E. Kurt, N. Tschammer, M. R. Heinrich, *ChemMedChem* **2014**, 9, 151–168.
- [12] a) Die Rotamere von **7** wurden basierend auf NOESY-Experimenten zugeordnet, die Rotamere der nichtprotonierten Verbindung **9** auf der Basis von selektiven NOE-Experimenten. b) Die Konformationen von **7a**, **7b** und **8-TFA** wurden durch selektive NOE-Experimente bestätigt. Für **7a** wurde in Wasser, Dimethylsulfoxid, Acetonitril und Methanol keine Mizellenbildung beobachtet. c) Die Konformationen der nichtprotonierten Verbindung **8** und der N-Boc-geschützten Derivate **10** und **11** wurden durch Vergleich mit den in Lit. [12a] beschriebenen Daten zugeordnet. d) Die Konformationen der Verbindungen **8** und **9** wurden aus Titrationsexperimenten abgeleitet. e) Die Konformationen von **14** und **15-TFA** wurden durch NOESY-Experimente bestätigt (siehe die Hintergrundinformationen).
- [13] Der Effekt einer positiven Ladung auf die Amidbindung in Verbindung **7b** kann mit dem einer Wasserstoffbrücke verglichen werden, da eine Absenkung der wesentlichen IR-Absorptionsfrequenz für C=O von 1645 cm⁻¹ zu 1633 cm⁻¹ beobachtet wurde. Zu den Auswirkungen von Wasserstoffbrücken auf C=O-Frequenzen, siehe: a) N. S. Myshakina, Z. Ahmed, S. A. Asher, *J. Phys. Chem. B* **2008**, 112, 11873–11877; b) E. S. Manas, Z. Getahun, W. W. Wright, W. F. DeGrado, J. M. Vanderkooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9883–9890.
- [14] Die Decanoyl-Seitenkette wurde beibehalten um die Vergleichbarkeit mit dem Amid **7** zu gewährleisten. Die Synthese der Amide **8–11** ist in den Hintergrundinformationen beschrieben.
- [15] Übersichtsartikel zur Rolle von Prolin in der Biochemie: a) J. F. Brandts, H. R. Halvorson, M. Brennan, *Biochemistry* **1975**, 14, 4953–4963; b) A. H. Andreotti, *Biochemistry* **2003**, 42, 9515–9524; c) B. Eckert, F.-X. Schmid, *BioSpectrum* **2006**, 151–153; d) M. D. Shoulders, R. T. Raines, *Annu. Rev. Biochem.* **2009**, 78, 929–958.
- [16] a) D. E. Dorman, F. A. Bovey, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2379–2383; b) H. N. Cheng, F. A. Bovey, *Biopolymers* **1977**, 16, 1465–1472; c) S. Fischer, R. L. Dunbrack, Jr., M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11931–11937.
- [17] a) R. B. Perni, L. J. Farmer, K. M. Cottrell, J. J. Court, F. L. Courtney, D. D. Deininger, C. A. Gates, S. L. Harbeson, J. L. Kim, C. Lin, K. Lin, Y.-P. Luong, J. P. Maxwell, M. A. Murcko, J. Pitlik, B. G. Rao, W. C. Schairer, R. D. Tung, J. H. Van Drie, K. Wilson, J. A. Thomson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1939–1942; b) E. Beausoleil, R. Sharma, S. W. Michnick, W. D. Lubell, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6572–6578.
- [18] a) A. M. P. Koskinen, J. Helaja, E. T. T. Kumpulainen, J. Koivisto, H. Mansikkamäki, K. Rissanen, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6447–6453; b) N. W. Owens, A. Lee, K. Marat, F. Schweizer, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 10649–10657; c) L.-S. Sonntag, S. Schweizer, C. Ochsenfeld, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14697–14703; d) A. K. Pandey, D. Naduthambi, K. M. Thomas, N. J. Zondlo, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4333–4363; e) K. M. Thomas, D. Naduthambi, N. J. Zondlo, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2216–2217; f) J.-C. Horng, R. T. Raines, *Protein Sci.* **2006**, 15, 74–83.
- [19] a) F. W. Kotch, I. A. Guzei, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2952–2953; b) R. S. Erdmann, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6835–6838; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6967–6970; c) M. D. Shoulders, I. A. Guzei, R. T. Raines, *Bio-*

- polymers **2008**, 89, 443–454; d) M. D. Shoulders, J. A. Hodges, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8112–8113; e) R. S. Erdmann, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17117–17124; f) E. S. Eberhardt, N. Panasik, Jr., R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12261–12266; g) L. E. Bretscher, C. L. Jenkins, K. M. Taylor, M. L. DeRider, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 777–778; h) M. L. DeRider, S. J. Wilkens, M. J. Waddell, L. E. Bretscher, F. Weinhold, R. T. Raines, J. L. Markley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2497–2505; i) C. L. Jenkins, A. I. McCloskey, I. A. Guzei, E. S. Eberhardt, R. T. Raines, *Biopolymers* **2005**, 80, 1–8.
- [20] a) R. Golbik, C. Yu, E. Weyher-Stingl, R. Huber, L. Moroder, N. Budisa, C. Schiene-Fischer, *Biochemistry* **2005**, 44, 16026–16034; b) C. Boulègue, A. G. Milbradt, C. Renner, L. Moroder, *J. Mol. Biol.* **2006**, 358, 846–856; c) T. Steiner, P. Hess, J. H. Bae, B. Wilschi, L. Moroder, N. Budisa, *PloS ONE* **2008**, 3, e1680; d) C. Heindl, H. Hübner, P. Gmeiner, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3153–3172; e) C. Renner, S. Alefelder, J. H. Bae, N. Budisa, R. Huber, L. Moroder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 923–925; *Angew. Chem.* **2001**, 113, 949–951; f) S. A. Cadamuro, R. Reichold, U. Kusebauch, H.-J. Musiol, C. Renner, P. Tavan, L. Moroder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2143–2146; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2174–2177; g) M. Kuemin, Y. A. Nagel, S. Schweizer, F. W. Monnard, C. Ochsenfeld, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6324–6327; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 6468–6471; h) D. Naduthambi, N. J. Zondlo, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12430–12431.
- [21] C. Siebler, R. S. Erdmann, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10340–10344; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 10508–10512.
- [22] Vergleichbare Arbeiten mit 4-Aminocarbonyl-substituierten Prolinderivaten sind beschrieben bei: T. P. Curran, N. M. Chandler, R. J. Kennedy, M. T. Keaney, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1933–1936.
- [23] E. Beausoleil, W. D. Lubell, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12902–12908.
- [24] 5,5-Dimethyl-substituierte Prolinderivate: a) V. W. Magaard, R. M. Sanchez, J. W. Bean, M. I. Moon, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 381–384; b) S. S. A. An, C. C. Lester, J.-L. Peng, Y.-J. Li, D. M. Rothwarf, E. Welker, T. W. Thannhauser, L. S. Zhang, J. P. Tam, H. A. Scheraga, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11558–11566; c) U. Arnold, M. P. Hinderaker, J. Köditz, R. Golbik, R. Ulbrich-Hofmann, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7500–7501; d) C. Melis, G. Bussi, S. C. R. Lummis, C. Molteni, *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 12148–12153; e) I. Rodríguez, M. I. Calaza, C. Cativiela, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 1093–1099.
- [25] a) T. P. Curran, P. M. McEnaney, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 191–194; b) M. M. Lenman, S. L. Ingham, D. Gani, *Chem. Commun.* **1996**, 85–87.
- [26] D. P. Curran, J. Tamine, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2746–2750.
- [27] Eine vergleichbare Studie findet sich in: O. Tamura, H. Matsukida, A. Toyao, Y. Takeda, H. Ishibashi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5537–5545.
- [28] Ein ähnliches Experiment mit dem Xanthogenat-Analogon von **16d** (*cis/trans* = 79:21 in CDCl₃) ergab **17d** und **18d** in einem vergleichbaren Verhältnis von 93:7 und mit isolierten Ausbeuten von 42 % und 3 %.
- [29] C. Chatgililoglu, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2310–2320.
- [30] a) L. Shi, G. Liapakis, R. Xu, F. Guarnieri, J. A. Ballesteros, J. A. Javitch, *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 40989–40996; b) C. C. Zhou, K. D. Stewart, M. K. Dhaon, *Magn. Reson. Chem.* **2005**, 43, 41–46.

Eingegangen am 17. März 2015
Online veröffentlicht am 1. Juli 2015