

Supporting Information

Chiral 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles – versatile tools for foldamers and peptidomimetic applications

Anna Said Stålsmeden,^a Andrew J. Paterson,^a Imola Cs. Szigyártó,^b Linda Thunberg,^c
Johan R. Johansson,^{*d} Tamás Beke-Somfai,^{*b} and Nina Kann^{*a}

^a Department of Chemistry and Chemical Engineering, Chalmers University of Technology, SE-41296 Göteborg, Sweden. E-mail: kann@chalmers.se.

^b Research Centre for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences, Magyar tudósok krt., H-1117 Budapest, Hungary. E-mail: beke-somfai.tamas@ttk.mta.hu.

^c Early Product Development, Pharmaceutical Sciences, IMED Biotech Unit, AstraZeneca Gothenburg, Sweden.

^d Medicinal Chemistry, Cardiovascular, Renal and Metabolism, IMED Biotech Unit, AstraZeneca Gothenburg, Sweden. E-mail: johan.x.johansson@astrazeneca.com.

Table of contents

Table S1. Computational data for (<i>R</i>)- 6	S2-S3
Table S2. Computational data for (<i>S</i>)- 6	S4-S5
Table S3. Computational data for (<i>R</i>)- 5	S6-S7
Table S4. Computational data for (<i>S</i>)- 5	S8
Table S5. Computational data for (<i>R,R</i>)- 7	S9-S10
Table S6. Computational data for (<i>S,R</i>)- 7	S11-S12
Table S7. Computational data for (<i>R,S</i>)- 7	S13-S14
Table S8. Computational data for (<i>S,S</i>)- 7	S15-S16
Table S9. ΔG values of investigated secondary structures.	S17
Determination of enantiomeric excess for monomers 5-8	S18-S24
¹ H and ¹³ C NMR spectra for 2 and 5-11	S25-S41

Table S1. Structural and energetic properties of (*R*)-**6** conformers obtained at the B3LYP/6-311++G(2d,2p), M06-2X/6-311++G(2d,2p) and ω B97X-D/6-311++G(2d,2p) levels of theory.

Conf.	Sec. struct.	Method	φ	θ	ζ	ρ	ψ	Rel. En. (kcal.mol ⁻¹)
1	H14	B3LYP	-139,2	61,7	-5,2	-78,3	-41,8	3,11
		M06-2X	-141,7	57,0	-4,5	-74,8	-31,7	1,17
		ω B97X-D	-138,8	57,6	-4,6	-74,2	-31,5	1,20
2	C8	B3LYP	109,0	74,1	-5,8	-75,8	-81,7	0,98
		M06-2X	71,8	51,9	-8,4	-67,2	-37,4	0,56
		ω B97X-D	77,6	59,8	-7,0	-69,3	-49,0	0,51
3	Turn	B3LYP	-92,1	94,1	5,4	104,7	33,7	1,25
		M06-2X	-72,7	102,0	7,0	82,5	119,5	4,29
		ω B97X-D	-77,6	99,9	6,6	99,7	40,3	2,65
4	2-Helix	B3LYP	117,4	-62,2	5,1	103,1	46,8	0,25
		M06-2X	117,9	-57,9	7,0	84,3	28,5	0,12
		ω B97X-D	117,6	-60,7	6,3	94,2	35,8	0,19
6	H8	B3LYP	116,7	167,5	2,0	108,5	29,8	2,52
		M06-2X	70,1	-154,7	1,0	74,6	-1,1	2,85
		ω B97X-D	69,9	-147,2	0,3	94,0	-30,3	3,33
7	Spiral H16	B3LYP	-92,1	94,1	5,4	104,7	33,7	1,25
		M06-2X	-69,5	102,2	5,3	102,0	34,2	2,86
		ω B97X-D	-76,4	100,4	6,5	99,5	40,4	2,65
8	H10	B3LYP	-113,1	76,8	3,0	75,0	-116,9	1,47
		M06-2X	-114,2	75,7	5,6	72,4	-122,8	2,19
		ω B97X-D	-112,7	76,1	5,1	72,3	-120,3	2,14
10	H10 Turn2 Turn3	B3LYP	109,1	74,1	-5,8	-75,7	-81,7	0,98
		M06-2X	80,3	84,9	-1,2	-55,6	-64,8	2,22
		ω B97X-D	77,6	59,8	-7,0	-69,4	-49,0	0,51
11	H14	B3LYP	-71,4	146,9	5,2	-73,7	2,5	2,99
		M06-2X	-69,3	151,1	3,2	-68,2	-7,1	2,33
		ω B97X-D	-68,6	148,5	5,3	-70,8	-2,2	2,38
13		B3LYP	-92,1	94,1	5,5	104,7	33,8	1,25
		M06-2X	-131,0	39,5	-10,0	57,5	27,6	3,44
		ω B97X-D	-132,1	40,7	-10,4	60,8	25,5	4,18
20		B3LYP	88,9	83,9	2,0	109,7	33,4	2,29
		M06-2X	78,1	75,2	4,1	74,7	33,5	4,66
		ω B97X-D	78,9	75,3	2,6	106,6	36,3	4,20
21		B3LYP	111,9	164,3	-4,7	-70,9	-78,8	3,57
		M06-2X	88,5	164,8	-6,6	-69,8	-62,3	5,39

		ωB97X-D	95,2	161,3	-6,1	-68,1	-64,3	4,93
		B3LYP	-113,9	-170,9	0,9	110,1	34,2	2,16
22		M06-2X	-87,9	-175,7	6,0	87,6	31,1	4,98
		ωB97X-D	-95,6	-175,2	4,5	95,7	38,7	4,54
		B3LYP	161,0	155,4	0,2	61,2	-150,5	7,54
23		M06-2X	174,6	153,6	-1,3	51,6	-147,9	8,85
		ωB97X-D	175,9	151,2	-1,0	56,8	-149,2	9,39
		B3LYP	-107,1	-73,5	6,1	86,8	65,4	0,00
2'	C8	M06-2X	-67,5	-56,4	9,5	74,9	31,1	0,00
		ωB97X-D	-72,6	-63,5	6,7	78,1	42,9	0,00

Table S2. Structural and energetic properties of (*S*)-**6** conformers obtained at the B3LYP/6-311++G(2d,2p), M06-2X/6-311++G(2d,2p) and ω B97X-D/6-311++G(2d,2p) levels of theory.

Conf.	Sec. struct.	Method	φ	θ	ζ	ρ	ψ	Rel. En. (kcal.mol ⁻¹)
1	H14	B3LYP	-117,5	62,1	-5,2	-102,8	-46,2	0,26
		M06-2X	-117,9	57,9	-7,2	-84,4	-30,3	0,11
		ω B97X-D	-117,6	60,7	-6,3	-94,2	-35,8	0,19
2	C8	B3LYP	107,1	73,5	-6,1	-86,8	-65,4	0,00
		M06-2X	67,6	56,4	-9,5	-74,9	-31,1	0,00
		ω B97X-D	72,6	63,5	-6,7	-78,1	-42,9	0,00
3	Turn	B3LYP	-87,9	138,6	-2,4	62,5	86,6	4,92
		M06-2X	-78,0	139,3	-6,3	61,8	159,9	6,63
		ω B97X-D	-84,4	136,6	-5,8	63,0	157,9	6,46
2'	2-Helix	B3LYP	-109,1	-74,1	5,8	75,7	81,7	0,98
		M06-2X	-71,8	-51,9	8,4	67,2	37,4	0,56
		ω B97X-D	-77,6	-59,8	7,0	69,3	49,0	0,51
6	H8	B3LYP	100,6	61,7	-12,0	49,3	80,3	3,05
		M06-2X	79,4	63,5	-9,7	44,7	65,3	3,29
		ω B97X-D	84,8	60,7	-10,3	47,4	66,2	3,19
7	Spiral	M06-2X	-76,2	144,9	-7,4	56,5	37,5	5,49
	H16	ω B97X-D	-80,2	143,9	-6,5	58,4	37,6	5,33
8	H10	B3LYP	-118,0	91,2	0,2	56,2	-110,0	4,65
		M06-2X	-122,0	89,5	1,2	51,8	-127,5	4,71
		ω B97X-D	-119,6	90,9	1,5	53,5	-118,1	4,10
10	Turn2	M06-2X	-70,1	154,7	-1,0	-74,6	1,1	2,85
	Turn3	ω B97X-D	-68,9	147,6	0,1	-92,7	28,3	3,35
11	H14	B3LYP	-139,7	53,8	-16,2	51,4	40,8	5,93
		M06-2X	-136,8	48,6	-13,3	47,7	38,6	3,34
		ω B97X-D	-136,2	49,3	-15,1	51,0	37,3	3,81
13	H10	B3LYP	-76,0	111,2	4,4	-130,7	67,8	2,44
		M06-2X	-66,3	108,1	6,3	-139,8	63,0	3,37
		ω B97X-D	-70,0	110,3	4,9	-135,0	62,3	3,46
14		B3LYP	86,4	97,8	4,6	66,1	68,7	3,74
		M06-2X	75,3	93,5	6,2	65,9	54,5	4,74
		ω B97X-D	79,2	92,4	6,2	66,1	61,4	4,39
20		B3LYP	114,0	170,9	-0,9	-110,1	-34,2	2,16
		M06-2X						

	ωB97X-D	95,6	175,2	-4,5	-95,7	-38,7	4,54
21	B3LYP	-116,7	-167,6	-2,0	-108,5	-29,8	2,52
	M06-2X	-70,1	154,7	-1,0	-74,6	1,1	2,85
	ωB97X-D						
10'	B3LYP	71,4	-146,9	-5,2	73,7	-2,5	2,99
	M06-2X	69,3	-151,1	-3,2	68,2	7,1	2,33
	ωB97X-D	68,6	-148,5	-5,2	70,8	2,2	2,38
	B3LYP	-111,9	-164,3	4,6	70,9	78,7	3,57
22	M06-2X	-88,5	-164,8	6,6	69,8	62,3	5,39
	ωB97X-D	-95,0	-160,8	6,3	68,3	68,0	4,88

Table S3. Structural and energetic properties of (*R*)-**5** conformers obtained at the B3LYP/6-311++G(2d,2p), M06-2X/6-311++G(2d,2p) and ω B97X-D/6-311++G(2d,2p) levels of theory.

Conf.	Sec. struct.	Method	φ	θ	ζ	ρ	ψ	Rel. En. (kcal.mol ⁻¹)
1	H14	B3LYP	-101,2	51,8	-10,8	-95,8	-46,4	4,83
		M06-2X	-108,3	51,4	-11,5	-81,8	-29,0	4,75
		ω B97X-D	-104,5	52,0	-11,7	-87,6	-29,4	5,10
2	C8	B3LYP	122,7	64,4	-8,5	-83,4	-72,1	0,00
		M06-2X	70,9	49,3	-10,9	-73,7	-26,7	0,00
		ω B97X-D	73,7	51,5	-9,0	-75,0	-32,6	0,00
3	Turn	B3LYP	-92,2	64,1	-7,8	-99,0	-132,7	5,58
		M06-2X	-90,7	66,8	-7,9	-79,5	-174,5	5,48
		ω B97X-D	-92,2	64,5	-7,7	-82,6	-173,1	5,82
4	2-Helix	B3LYP	-75,0	87,1	5,5	90,0	155,4	5,92
		M06-2X	-67,5	94,4	4,9	76,3	-172,0	7,78
		ω B97X-D	-72,7	90,3	5,3	79,6	-176,7	7,47
6	H8	B3LYP	154,6	-56,5	8,2	94,8	126,9	0,15
		M06-2X	154,6	-57,6	5,7	97,3	129,8	1,85
		ω B97X-D	150,8	-56,3	6,9	95,3	132,2	1,58
7	Spiral H16	B3LYP	115,6		-3,2	73,4	78,4	1,34
		M06-2X	75,8	32,3	-2,8	64,4	56,4	2,87
		ω B97X-D	86,0	31,5	-3,5	66,8	60,8	2,08
8	H10	B3LYP	-69,1	92,7	3,8	91,9	33,5	4,40
		M06-2X	-62,4	97,3	4,7	80,4	27,8	5,36
		ω B97X-D	-65,4	95,4	4,0	83,6	26,1	5,23
11	H14	B3LYP	-59,6	134,3	0,7	-86,5	8,8	5,85
		M06-2X	-61,5	144,8	-4,0	-70,0	-14,4	5,75
		ω B97X-D	-59,8	139,5	-1,2	-79,6	1,6	5,70
13		B3LYP	151,6	66,0	3,0	100,4	33,7	2,98
		M06-2X	158,2	64,3	5,8	88,2	26,3	5,00
		ω B97X-D	156,5	65,2	5,3	90,4	27,8	4,78
14		B3LYP	-61,1	99,2	4,3	-135,7	58,6	6,84
		M06-2X	-58,6	100,1	3,5	-139,5	58,5	8,14
		ω B97X-D	-59,6	100,7	4,1	-136,5	54,9	8,09
20		B3LYP	84,4	55,7	0,3	94,2	42,3	2,15
		M06-2X	77,0	60,3	3,2	87,5	30,8	4,48
		ω B97X-D						
21		B3LYP	92,6	-157,4	-1,0	-100,7	-40,4	1,43
		M06-2X	79,7	-165,1	-3,0	-92,7	-33,5	4,20

22	B3LYP	-65,0	-64,0	-2,4	-87,8	-40,9	3,67
	M06-2X	-71,4	-160,0	-6,0	-89,0	-28,3	6,16
	ωB97X-D	-73,7	-155,9	-6,1	-89,0	-30,2	6,08
11'	B3LYP	69,3	-144,0	0,3	85,9	-17,2	0,48
	M06-2X	67,3	-151,5	2,9	75,7	-7,9	1,58
	ωB97X-D	66,0	-147,8	0,0	77,2	-7,2	1,22
23	B3LYP	-68,7	-78,3	4,4	81,2	66,0	1,98
	M06-2X	-61,5	-55,0	8,6	77,8	28,9	0,33
	ωB97X-D	-60,9	-58,0	6,8	78,7	34,1	0,74

Table S4. Structural and energetic properties of (*S*)-**5** conformers obtained at the B3LYP/6-311++G(2d,2p), M06-2X/6-311++G(2d,2p) and ω B97X-D/6-311++G(2d,2p) levels of theory.

Conf.	Sec. struct.	Method	φ	θ	ζ	ρ	ψ	Rel. En. (kcal.mol ⁻¹)
1	H14	B3LYP	-122,4	60,0	-5,8	-99,5	-38,6	0,00
		M06-2X	-119,4	55,6	-7,6	-84,7	-27,3	0,00
		ω B97X-D						
2	C8	B3LYP	68,7	78,3	-4,4	-81,2	-66,0	2,50
		M06-2X	61,5	54,9	-8,6	-77,8	-28,8	0,52
		ω B97X-D	60,9	58,0	-6,8	-78,7	-34,1	0,74
3	Turn	B3LYP	-108,7	70,5	-2,9	-104,4	-130,6	1,45
		M06-2X	-112,8	59,6	-4,0	-84,5	177,3	1,09
		ω B97X-D	-114,9	60,3	-4,0	-84,5	178,5	1,29
4	2-Helix	B3LYP	-85,6	99,4	3,7	77,2	142,1	0,70
		M06-2X	-73,1	107,7	2,6	71,1	153,4	3,00
		ω B97X-D	-80,5	102,0	3,4	74,2	149,2	2,46
6	H8	B3LYP	-122,6	-64,4	8,5	83,4	72,0	0,52
		M06-2X	-154,3	-58,5	13,1	87,9	71,6	2,66
		ω B97X-D	-73,8	-51,5	9,0	75,0	32,6	0,00
7	Spiral H16	B3LYP	67,8	47,5	-6,1	65,1	73,9	3,99
		M06-2X	58,4	46,4	-3,4	56,9	55,3	3,95
		ω B97X-D	60,9	45,9	-4,0	60,6	60,6	3,75
8	H10	B3LYP	-84,3	101,5	5,8	93,1	36,7	0,92
		M06-2X						
		ω B97X-D	-72,5	107,8	4,1	79,1	26,6	2,53
10	H10 Turn2 Turn3	B3LYP	-110,7	80,6	3,1	69,5	-125,3	0,87
		M06-2X	-111,8	76,5	6,9	66,9	-134,1	2,50
		ω B97X-D	-113,0	78,2	5,6	67,7	-125,3	1,90
13		B3LYP	-69,3	144,0	-0,3	-85,8	17,2	1,00
		M06-2X	-66,9	151,4	-2,7	-75,5	7,5	1,77
		ω B97X-D	-66,6	147,9	-0,3	-77,0	7,1	1,45
14		B3LYP	-143,2	73,3	4,6	108,7	25,7	1,43
		M06-2X	-136,2	40,8	-10,6	57,0	27,0	2,38
		ω B97X-D	-136,0	40,7	-11,1	60,6	24,7	2,53
20		M06-2X	-64,9	109,8	3,6	-135,6	54,7	4,71
2'		M06-2X	-70,9	-49,3	10,9	73,7	26,8	0,19

Table S5. Structural and energetic properties of (*R,R*)-**7** conformers obtained at the B3LYP/6-311++G(2d,2p), M06-2X/6-311++G(2d,2p) and ω B97X-D/6-311++G(2d,2p) levels of theory.

Conf.	Sec. struct.	Method	φ	θ	ζ	ρ	ψ	Rel. En. (kcal.mol ⁻¹)
1	H14	B3LYP	143,8	56,6	-14,5	-74,6	-83,5	3,57
		M06-2X	-139,6	47,4	-8,9	-70,9	-28,5	7,70
		ω B97X-D	143,7	54,3	-14,8	-72,4	-69,6	3,89
2	C8	M06-2X	78,8	40,9	-7,8	-66,1	-34,3	2,10
		ω B97X-D	81,6	42,1	-7,0	-66,1	-37,1	2,13
4	2-Helix	B3LYP	-100,4	64,3	-1,1	85,7	-130,7	7,77
		M06-2X	-105,0	63,4	1,7	80,6	-140,5	7,86
		ω B97X-D	-101,9	63,8	1,0	81,5	-134,9	7,71
6	H8	B3LYP	124,3	-62,3	3,8	104,0	43,1	0,00
		M06-2X	122,1	-58,0	6,4	86,6	29,5	0,00
		ω B97X-D	124,0	-60,3	6,2	92,9	31,1	0,00
7	Spiral	B3LYP	112,7	25,5	-3,1	73,3	65,6	3,46
		M06-2X	76,4	32,5	-2,7	63,8	53,6	3,84
		ω B97X-D	86,4	32,7	-3,6	65,9	55,3	3,27
8	H10	B3LYP	-68,1	92,2	3,3	99,9	35,6	5,25
		M06-2X	-60,5	96,9	5,0	88,6	29,3	5,82
		ω B97X-D	-63,8	94,6	4,8	91,6	33,3	5,77
10	H10 Turn2 Turn3	M06-2X	-70,8	92,9	5,4	74,8	-162,7	9,40
11	H14	B3LYP	143,8	56,7	-14,5	-74,6	-83,5	3,57
		M06-2X	150,4	82,0	9,2	-51,6	152,0	7,49
		ω B97X-D	89,6	68,9	0,1	-51,9	-68,3	4,70
13		B3LYP	-61,6	138,5	6,4	-66,3	-21,9	10,05
		M06-2X	-62,7	147,7	-0,1	-62,2	-24,2	7,71
		ω B97X-D	-61,3	142,8	4,6	-64,5	-23,5	8,21
14		B3LYP	150,7	65,0	0,1	107,4	33,1	3,57
		M06-2X	157,9	62,9	5,0	91,0	27,2	5,16
		ω B97X-D	157,4	63,2	3,2	96,2	32,8	5,00
20		B3LYP	-66,8	99,2	1,7	-115,9	48,0	15,94
		M06-2X	-61,9	101,1	2,5	-121,1	42,3	16,65
		ω B97X-D	-63,0	100,6	2,2	-119,7	46,3	16,40
21		B3LYP	86,0	58,5	-0,9	104,1	39,3	2,76
		M06-2X	76,6	60,7	2,1	90,5	33,1	4,54

	ωB97X-D	75,8	56,7	1,7	95,3	41,7	3,89
	B3LYP	91,5	-158,3	-3,3	-85,4	-60,9	4,36
22	M06-2X	79,3	-168,8	-3,6	-82,9	-42,0	5,52
	ωB97X-D	85,2	-164,6	-4,3	-83,1	-45,7	5,19
	B3LYP	-67,4	-100,7	-2,3	-65,3	-69,8	5,99
7'	M06-2X	-72,7	-166,1	-6,8	-76,7	-32,6	7,50
	ωB97X-D	-65,8	-104,0	0,3	-60,0	-41,1	6,49
	B3LYP	88,8	-158,5	3,5	108,6	27,7	2,65
23	M06-2X	67,7	-152,5	2,9	78,5	-8,5	2,30
	ωB97X-D	68,7	-148,2	2,2	92,4	-28,4	2,55
	B3LYP	-68,3	-73,6	4,9	86,4	56,0	2,94
24	M06-2X	-60,3	-57,4	8,0	77,6	30,1	0,63
	ωB97X-D	-60,3	-60,2	5,8	80,3	34,9	1,19

Table S6. Structural and energetic properties of (*S,R*)-**7** conformers obtained at the B3LYP/6-311++G(2d,2p) , M06-2X/6-311++G(2d,2p) and ω B97X-D/6-311++G(2d,2p) levels of theory.

<i>Conf.</i>	<i>Sec. struct.</i>	<i>Method</i>	φ	θ	ζ	ρ	ψ	<i>Rel. En.</i> (<i>kcal.mol</i> ⁻¹)
1	H14	B3LYP	-103,1	55,2	-8,8	-101,0	-48,0	4,67
		M06-2X	-109,7	53,1	-11,0	-82,7	-28,8	4,65
		ω B97X-D	-105,7	55,8	-10,6	-93,4	-37,6	4,88
2	C8	B3LYP	124,8	63,3	-8,8	-86,8	-62,9	0,00
		M06-2X	71,2	50,4	-10,7	-74,0	-26,6	0,00
		ω B97X-D	73,6	54,0	-8,3	-76,5	-34,3	0,00
3	Turn	B3LYP	-102,5	77,8	-5,2	61,0	-128,0	12,05
		M06-2X	-126,9	78,9	7,5	67,9	-157,7	13,02
		ω B97X-D	-107,1	74,5	-4,4	61,5	-129,8	11,29
4	2-Helix	B3LYP	159,4	-62,7	9,6	85,6	128,5	2,18
		M06-2X	154,6	-63,1	5,4	88,7	138,1	3,31
		ω B97X-D	155,1	-61,1	6,5	86,9	139,2	2,61
6	H8	B3LYP	114,3	45,3	-14,1	58,0	81,2	3,40
		M06-2X	86,3	45,9	-10,9	54,3	67,1	4,57
		ω B97X-D	99,8	45,3	-12,6	56,2	68,6	3,64
7	Spiral H16	B3LYP	-102,5	77,8	-5,2	60,9	-128,0	12,05
		M06-2X	-109,1	73,6	-3,7	60,1	-133,9	11,89
		ω B97X-D	-107,1	74,5	-4,4	61,5	-129,8	11,29
8	H10	B3LYP	-63,4	99,0	5,3	-136,4	65,6	5,85
		M06-2X	-60,0	101,4	5,8	-139,8	60,8	6,86
		ω B97X-D	-60,1	100,1	5,8	-139,0	63,1	6,66
10	H10 Turn2 Turn3	B3LYP	90,3	-154,1	1,8	-112,0	-37,3	0,80
		M06-2X	79,1	-165,1	-2,4	-94,4	-34,7	3,68
		ω B97X-D	82,7	-161,7	-1,8	-98,6	-41,4	2,98
11	H14	B3LYP	-64,7	-65,6	-0,3	-104,4	-36,7	3,35
		M06-2X	-70,5	-159,6	-6,7	-89,3	-27,6	5,98
		ω B97X-D	-73,1	-154,6	-4,9	-93,7	-33,0	5,82
13		B3LYP	73,8	-141,4	0,5	62,0	58,8	2,96
		M06-2X	64,1	-145,5	-0,5	71,7	-0,4	2,31
		ω B97X-D	63,4	-143,3	-2,5	73,6	-4,0	1,85
14		B3LYP	98,2	74,1	5,0	77,2	46,2	5,40
		M06-2X	150,3	74,8	6,0	71,8	32,6	6,30
		ω B97X-D	146,6	76,3	4,9	72,9	32,4	5,81
2'		B3LYP	-69,6	-90,2	0,9	65,3	86,7	3,31
		M06-2X	-63,6	-52,5	6,8	71,7	36,5	1,13

	ωB97X-D	-62,9	-56,3	6,4	71,6	41,0	1,58
21	M06-2X	-66,6	-88,8	1,8	54,8	65,8	3,78

Table S7. Structural and energetic properties of (*R,S*)-7 conformers obtained at the B3LYP/6-311++G(2d,2p), M06-2X/6-311++G(2d,2p) and ω B97X-D/6-311++G(2d,2p) levels of theory.

Conf.	Sec. struct.	Method	φ	θ	ζ	ρ	ψ	Rel. En. (kcal.mol ⁻¹)
1	H14	B3LYP	-144,6	61,0	-4,8	-79,6	-40,0	2,00
		M06-2X	-147,6	56,2	-4,6	-75,9	-30,7	0,24
		ω B97X-D	-145,0	57,1	-4,7	-75,9	-29,3	0,41
2	C8	B3LYP	69,6	90,2	-0,9	-65,3	-86,7	3,31
		M06-2X	63,6	52,5	-6,8	-71,7	-36,5	1,13
		ω B97X-D	62,9	56,3	-6,3	-71,6	-41,0	1,58
3	Turn	B3LYP	-159,4	62,7	-9,6	-85,6	-128,5	2,18
		M06-2X	-154,6	63,1	-5,4	-88,7	-138,1	3,31
		ω B97X-D						
4	2-Helix	B3LYP	-80,9	103,4	4,1	102,2	37,1	0,06
		M06-2X	-70,1	105,5	5,9	79,1	125,5	3,19
		ω B97X-D	-77,6	102,5	4,4	81,2	125,2	3,23
6	H8	M06-2X	-155,5	-59,2	11,8	91,2	71,6	2,12
7	Spiral	B3LYP	64,7	65,6	0,3	104,4	36,7	3,35
		M06-2X	58,3	48,0	-4,5	56,0	52,1	4,02
		ω B97X-D	60,5	48,4	-5,3	59,1	53,0	4,21
8	H10	B3LYP	-80,9	103,3	4,1	102,2	37,1	0,06
		M06-2X	-67,6	103,0	5,2	99,4	34,6	2,48
		ω B97X-D	-74,4	101,9	6,4	98,6	38,6	2,07
10	Turn2 Turn3	H10 B3LYP	-116,5	75,3	3,3	74,4	-118,6	0,40
		M06-2X	-118,3	73,1	6,1	72,2	-124,4	1,78
11	H14	M06-2X	66,6	88,8	-1,8	-54,8	-65,7	3,78
13		B3LYP	-67,0	141,0	3,7	-75,9	5,0	2,04
		M06-2X	-64,1	145,5	0,5	-71,7	0,3	2,31
		ω B97X-D	-62,5	143,0	2,8	-73,6	3,7	1,87
14		B3LYP	-141,0	73,2	2,5	114,6	27,4	0,39
		M06-2X	-137,6	41,7	-11,1	56,3	28,6	2,82
		ω B97X-D	-138,0	42,4	-11,2	58,9	27,3	3,55
21		M06-2X	67,8	127,5	5,0	68,2	40,4	6,50

		ωB97X-D	72,3	153,6	4,8	93,3	32,9	5,79
22		B3LYP	-73,8	141,4	-0,5	-62,0	-58,8	2,96
23		M06-2X	-153,9	65,6	2,9	112,4	21,6	3,36
		ωB97X-D	-117,9	69,8	2,0	123,8	19,7	2,18
2'	C8M	B3LYP	-124,8	-63,2	8,8	86,8	62,9	0,00
		M06-2X	-71,2	-50,4	10,7	74,0	26,6	0,00
		ωB97X-D	-73,5	-54,0	8,3	76,5	34,2	0,00

Table S8. Structural and energetic properties of (*S,S*)-7 conformers obtained at the B3LYP/6-311++G(2d,2p), M06-2X/6-311++G(2d,2p) and ω B97X-D/6-311++G(2d,2p) levels of theory.

Conf.	Sec. struct.	Method	φ	θ	ζ	ρ	ψ	Rel. En. (kcal.mol ⁻¹)
1	H14	B3LYP	-124,3	62,3	-3,8	-104,0	-43,1	0,00
		ω B97X-D	-124,0	60,3	-6,2	-92,9	-32,0	0,00
2	C8	B3LYP	68,3	73,6	-4,9	-86,4	-55,9	2,94
		M06-2X	60,3	57,4	-8,0	-77,5	-30,2	0,00
		ω B97X-D	60,3	60,2	-5,8	-80,3	-34,9	1,10
3	Turn	B3LYP	-128,2	102,7	5,4	67,3	136,2	4,21
		MOM06-2X ω B97X-D	-135,0	96,6	4,7	66,0	157,4	5,47
4	2-Helix	B3LYP	-143,9	-56,6	14,5	74,6	83,5	3,57
		M06-2X	-151,3	-53,6	16,1	73,7	69,6	4,00
		ω B97X-D	-143,7	-54,3	14,8	72,4	69,6	3,80
6	H8	B3LYP	69,4	63,5	-10,6	48,0	77,2	6,09
		M06-2X	61,5	59,6	-7,2	43,9	63,8	4,40
		ω B97X-D	64,1	60,1	-8,5	45,8	65,5	5,01
7	Spiral H16	B3LYP	-116,7	96,3	-1,1	52,6	-117,3	4,40
		M06-2X	-123,4	90,3	0,9	50,0	-130,4	3,97
		ω B97X-D	-123,5	91,1	0,5	53,3	-122,0	3,85
8	H10	B3LYP	-73,2	128,8	-0,4	-117,2	55,9	1,73
		M06-2X	-67,2	152,4	-2,8	-78,2	7,7	1,68
		ω B97X-D	-68,7	148,3	-2,2	-92,4	28,4	2,46
10	H10 Turn2 Turn3	B3LYP	-143,3	53,3	-15,8	50,5	41,4	6,00
		M06-2X	-140,9	48,1	-12,8	46,8	39,1	2,57
		ω B97X-D	-141,6	49,8	-14,2	48,9	38,1	3,70
11	H14	M06-2X	-64,4	108,7	5,5	-141,8	63,1	2,78
		ω B97X-D	-67,1	112,5	3,5	-135,8	63,0	3,26
13		B3LYP	67,4	100,7	2,3	65,3	69,8	5,99
		M06-2X	64,3	104,5	0,0	59,4	37,4	5,87
		ω B97X-D	65,9	104,0	-0,3	60,0	41,0	6,40
14		B3LYP	68,3	73,6	-4,9	-86,4	-56,0	2,94
		M06-2X	60,3	57,4	-8,0	-77,6	-30,0	0,00
		ω B97X-D	60,3	60,2	-5,8	-80,3	-34,9	1,10
21		M06-2X	72,7	166,2	6,7	76,7	32,6	6,87

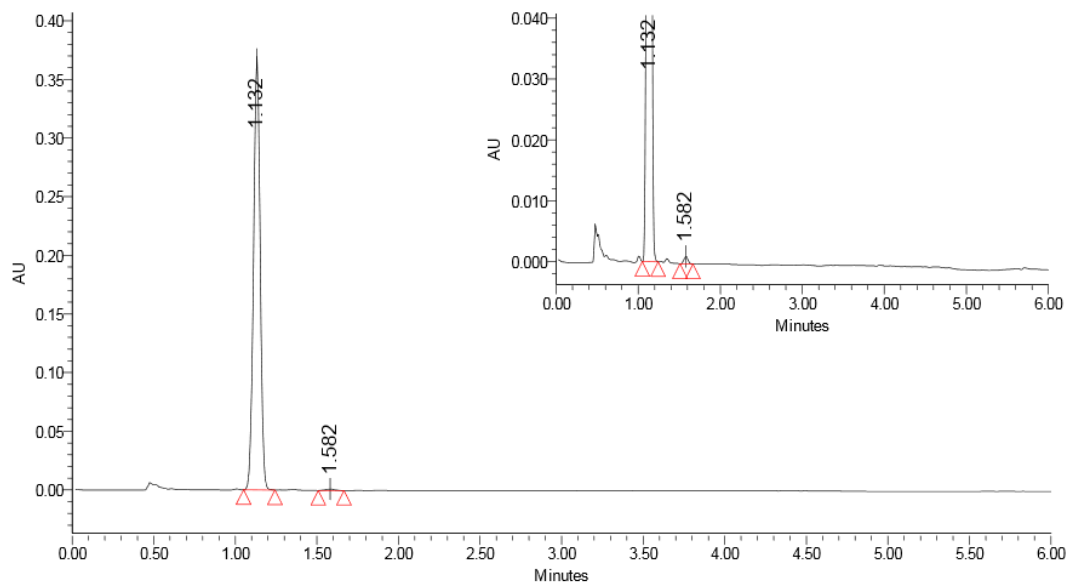
22	B3LYP	-89,3	132,0	-2,5	64,7	94,3	4,36
	M06-2X	-72,5	139,8	-4,2	58,5	61,5	4,33
	ω B97X-D	-77,8	139,5	-4,9	59,6	59,0	4,48

Table S9. The ΔG values, in kcal/mol, of the investigated secondary structures for hepta-homooligomers using all 8 possible substitution patterns. Values were obtained at the ω B97X-D/6-31+G(d,p)// ω B97X-D/6-31G(d) level of theory using water as solvent. Values contain zero point and thermal corrections to the energy and entropy contributions within the harmonic approximation. Relative values were determined for each peptide using the average energy value of all secondary structures as reference point. Structures labelled with a '*' in the table experienced unusually large energetic values and convergence problems due to steric clashes of the employed substitution pattern. For visual purposes these are displayed with higher than +30 kcal/mol relative energy on Figure 3 in the main paper.

	(R)-5	(R)-6	(R,R)-7	(R,S)-7	(S)-5	(S)-6	(S,S)-7	(S,R)-7
H8_p	-4,68	11,86	*	*	15,32	6,65	*	*
H10_p	-12,74	-3,38	-20,57	16,06	19,18	3,99	45,62	-13,36
H14_p	-14,81	-11,06	-25,43	14,49	10,75	*	35,23	-10,43
H16_p	-25,20	-19,62	-34,85	-6,75	12,19	11,55	*	*
H8_M	15,32	6,65	*	*	-4,68	11,87	*	*
H10_M	19,18	3,99	45,62	-13,36	-12,74	-3,38	-20,57	16,06
H14_M	10,75	*	35,23	-10,43	-14,81	-11,06	-25,43	14,49
H16_M	12,19	11,55	*	*	-25,20	-19,62	-34,85	-6,75

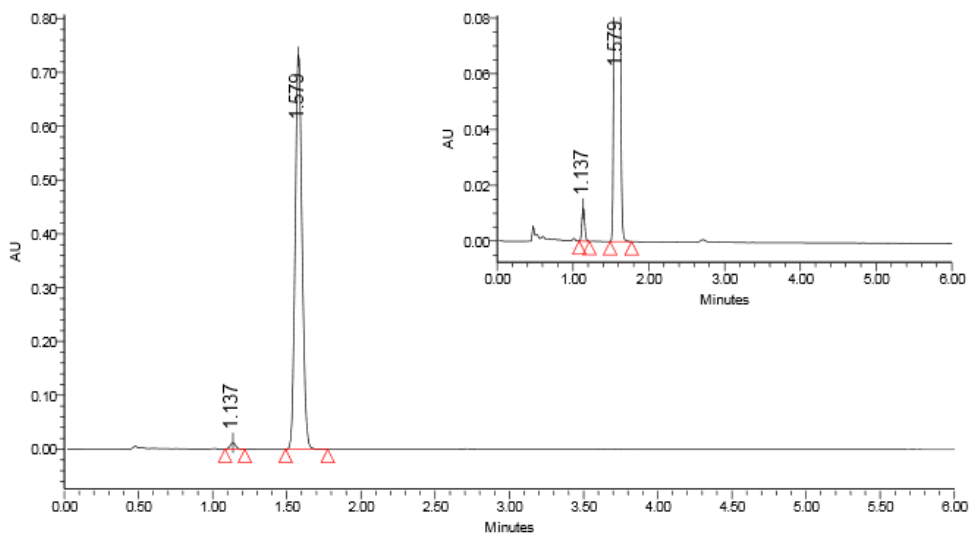
Determination of enantiomeric excess for compounds 5-8

(*R*)-5



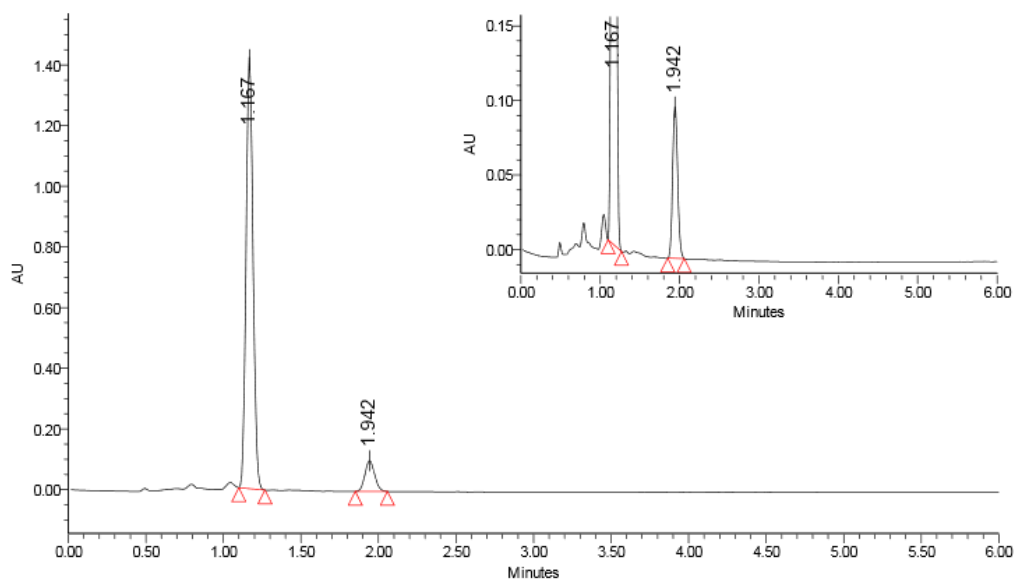
Column: Chiralpak IC (3 μm , 150 \times 4.6 mm), mobile phase: 25% ethanol in CO₂, back pressure: 120 bar, temperature: 40 °C, flow rate: 3.5 ml/min and wavelength: 220 nm. Enantiomeric excess: 99.1%.

(*S*)-5



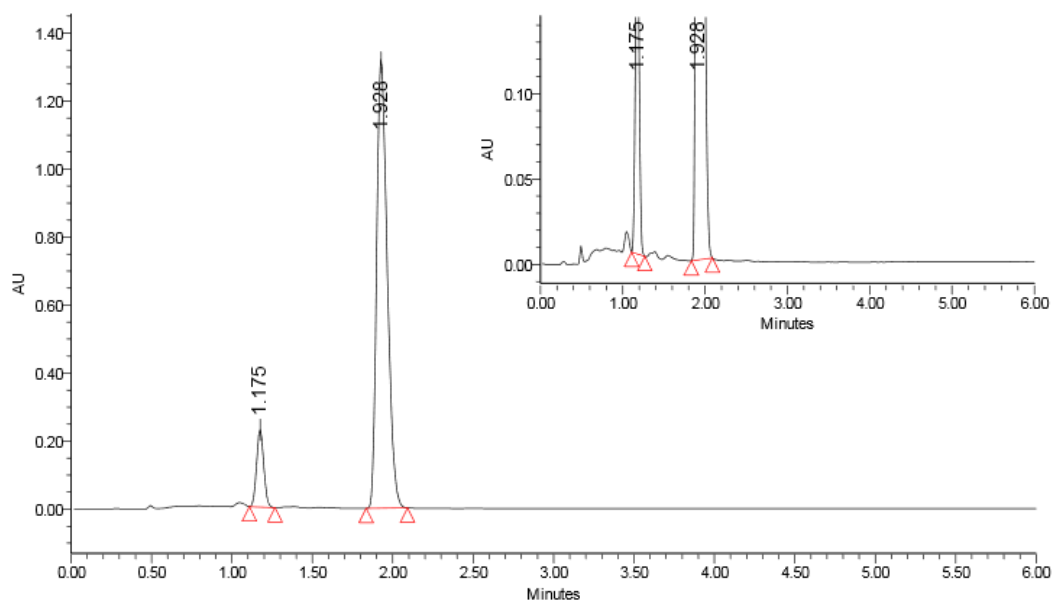
Column: Chiralpak IC (3 μm , 150 \times 4.6 mm), mobile phase: 25% ethanol in CO₂, back pressure: 120 bar, temperature: 40 °C, flow rate: 3.5 ml/min and wavelength: 220 nm. Enantiomeric excess: 98.4%.

(R)-6



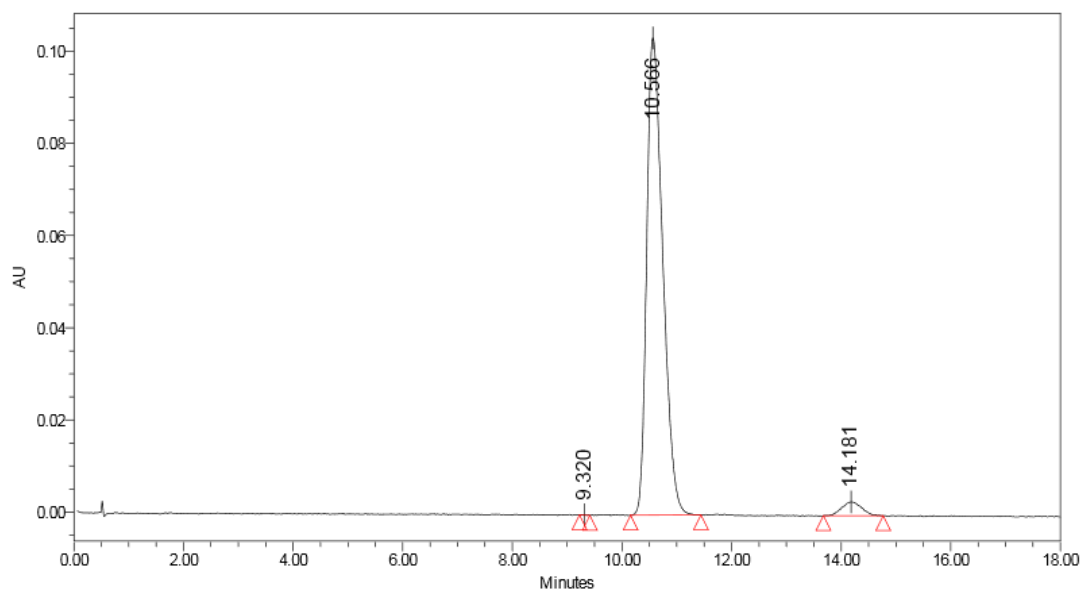
Column: Chiralpak IC (3 μm , 150 \times 4.6 mm), mobile phase: 25% ethanol in CO₂, back pressure: 120 bar, temperature: 40 °C, flow rate: 3.5 ml/min and wavelength: 220 nm. Enantiomeric excess: 81.8%.

(S)-6

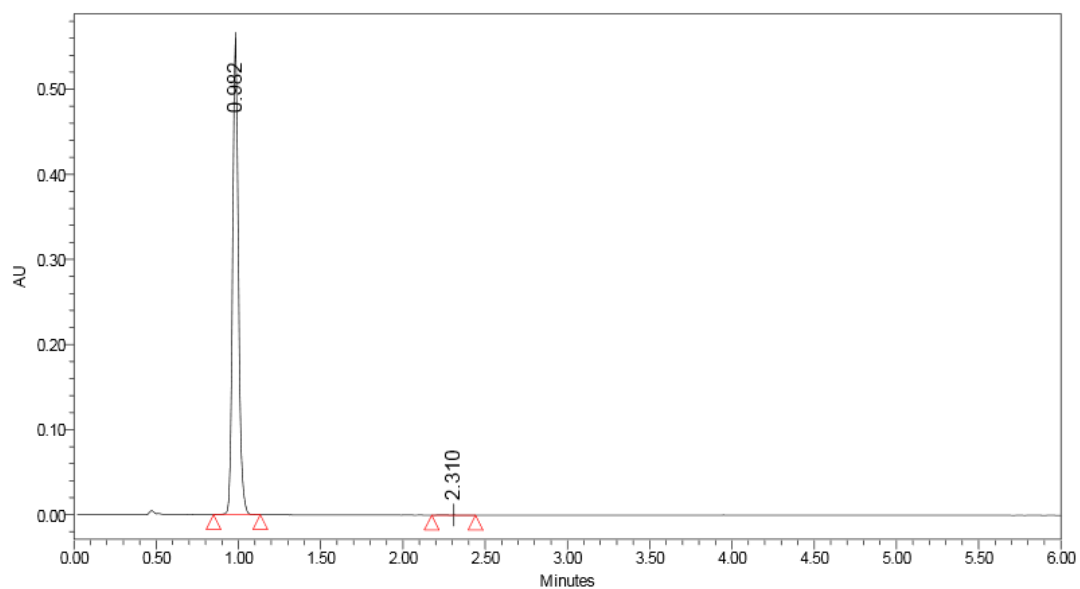


Column: Chiralpak IC (3 μm , 150 \times 4.6 mm), mobile phase: 25% ethanol in CO₂, back pressure: 120 bar, temperature: 40 °C, flow rate: 3.5 ml/min and wavelength: 220 nm. Enantiomeric excess: 79.2%.

(*S,R*)-7 (peak 1)

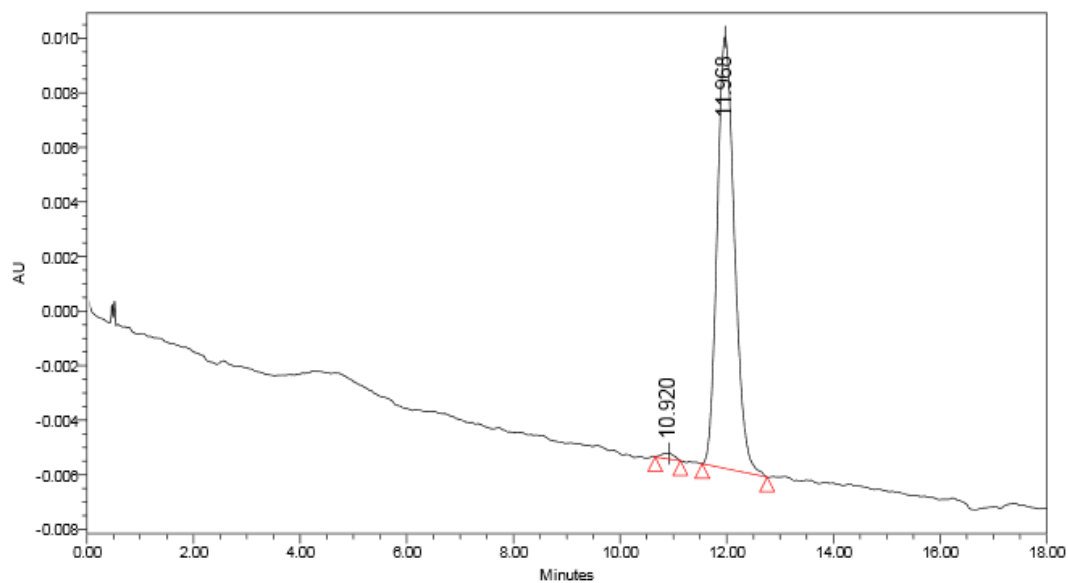


Column: Lux Cellulose-5 (3 μm , 150 \times 4.6 mm), mobile phase: 5% ethanol in CO₂, back pressure: 120 bar, temperature: 40 $^{\circ}\text{C}$, flow rate: 3.5 ml/min and wavelength: 220 nm. Diastereomeric ratio: 96/4. Enantiomeric excess: >99%.

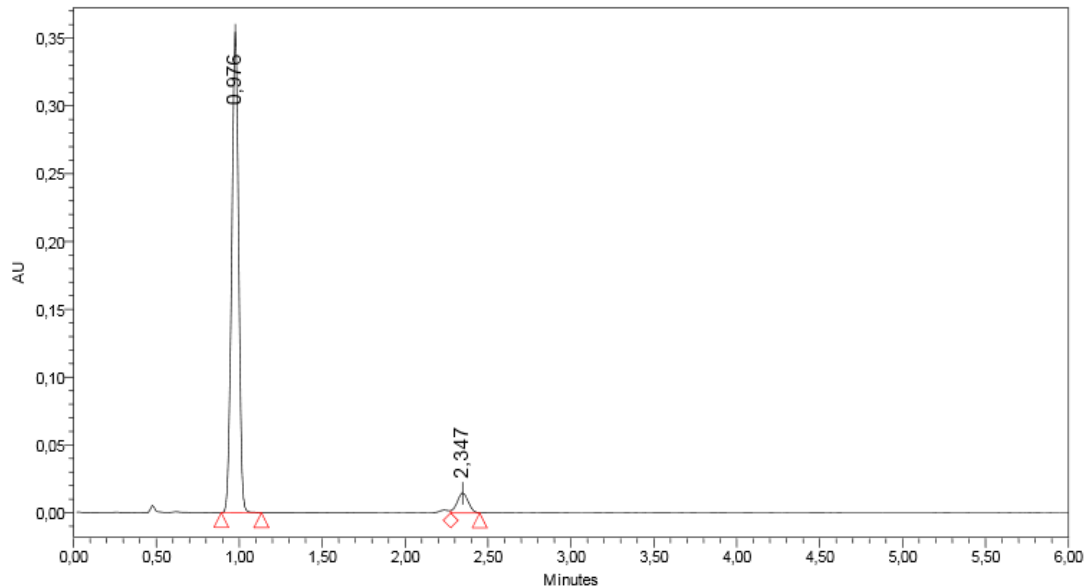


Column: Lux Cellulose-5 (3 μm , 150 \times 4.6 mm), mobile phase: 25% ethanol in CO₂, back pressure: 120 bar, temperature: 40 $^{\circ}\text{C}$, flow rate: 3.5 ml/min and wavelength: 220 nm.

(*R,S*)-7 (peak 2)

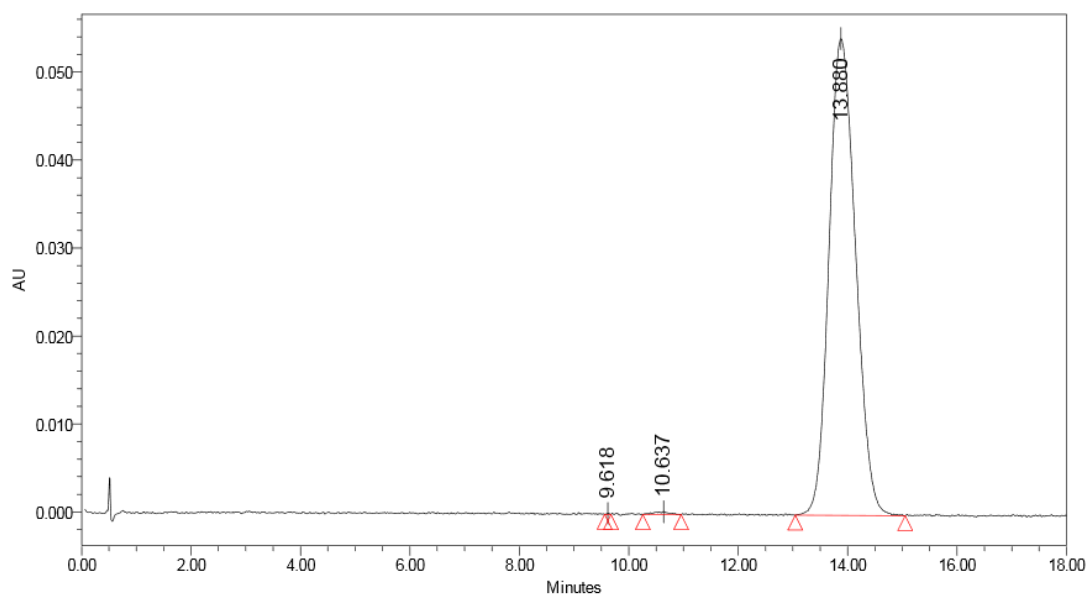


Column: Lux Cellulose-5 (3 μ m, 150 \times 4.6 mm), mobile phase: 5% ethanol in CO₂, back pressure: 120 bar, temperature: 40 $^{\circ}$ C, flow rate: 3.5 ml/min and wavelength: 220 nm. Enantiomeric excess: >99%.

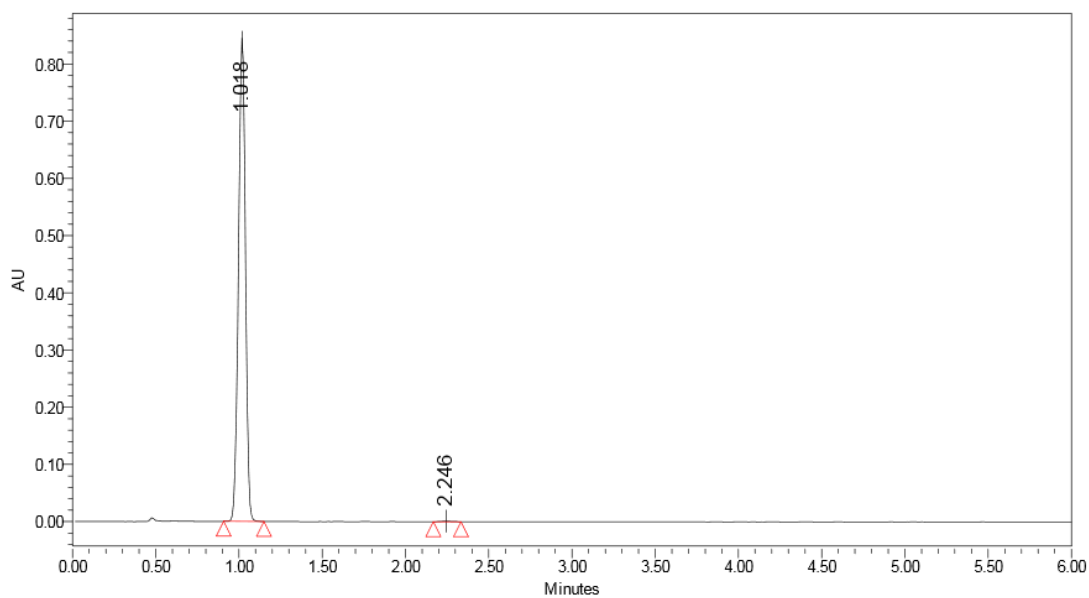


Column: Lux Cellulose-5 (3 μ m, 150 \times 4.6 mm), mobile phase: 25% ethanol in CO₂, back pressure: 120 bar, temperature: 40 $^{\circ}$ C, flow rate: 3.5 ml/min and wavelength: 220 nm. Diastereomeric ratio: 93/7.

(*R,R*)-7 (peak 3)

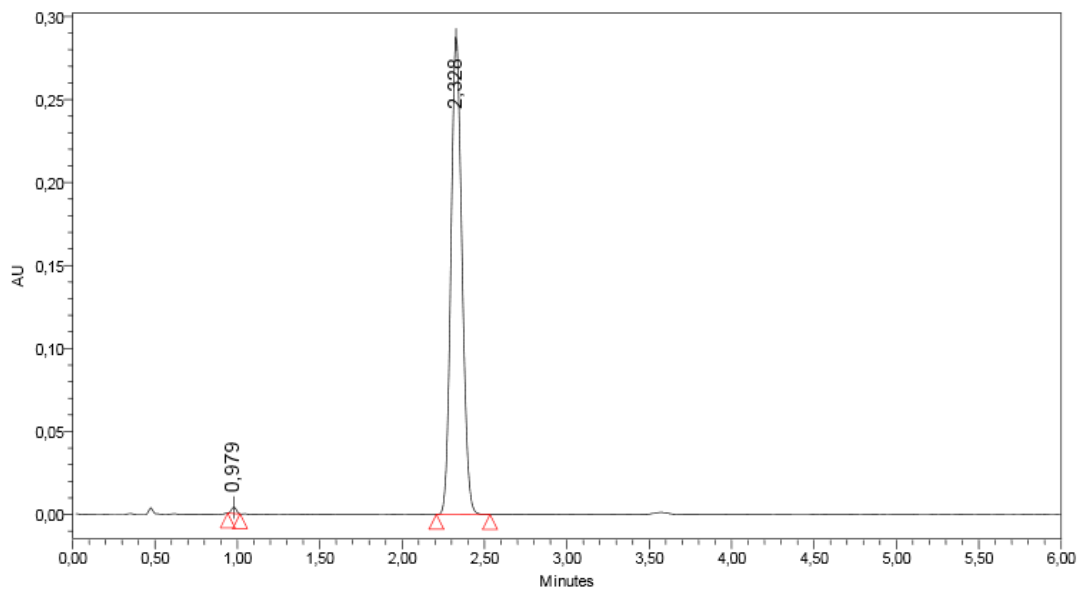


Column: Lux Cellulose-5 (3 μm , 150 \times 4.6 mm), mobile phase: 5% ethanol in CO₂, back pressure: 120 bar, temperature: 40 °C, flow rate: 3.5 ml/min and wavelength: 220 nm. Diastereomeric ratio: >99/1.



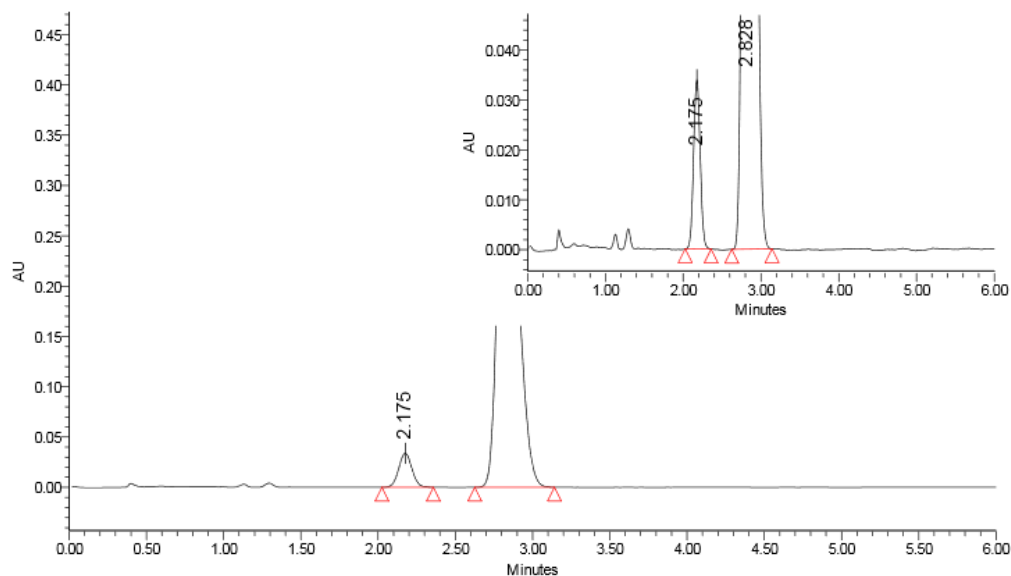
Column: Lux Cellulose-5 (3 μm , 150 \times 4.6 mm), mobile phase: 25% ethanol in CO₂, back pressure: 120 bar, temperature: 40 °C, flow rate: 3.5 ml/min and wavelength: 220 nm. Enantiomeric excess: >99%.

(*S,S*)-7 (peak 4)



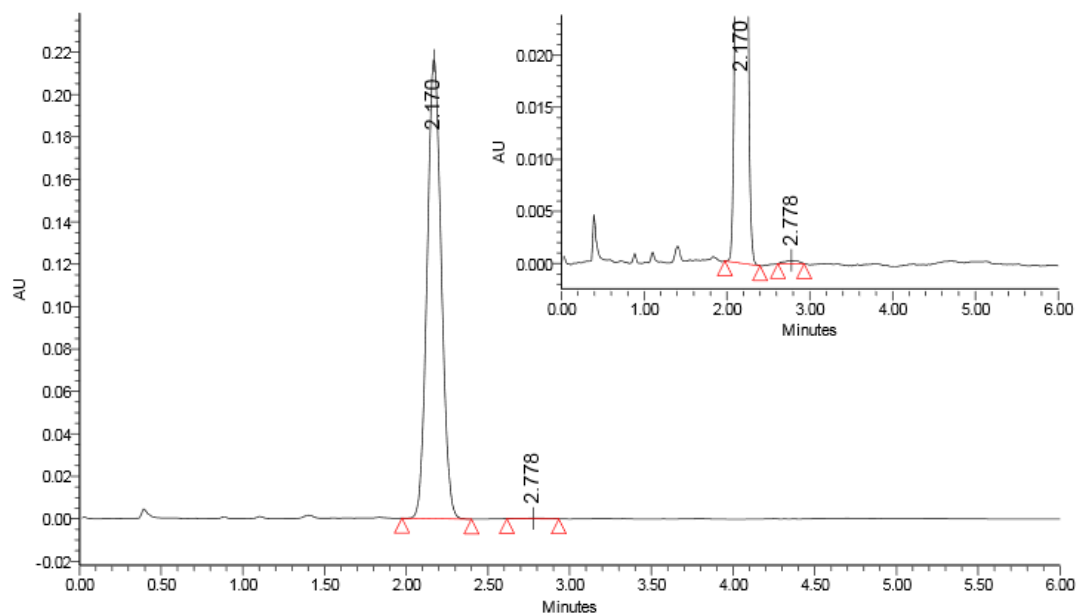
Column: Lux Cellulose-5 (3 μm , 150 \times 4.6 mm), mobile phase: 25% ethanol in CO_2 , back pressure: 120 bar, temperature: 40 $^\circ\text{C}$, flow rate: 3.5 ml/min and wavelength: 220 nm.
Diastereomeric ratio: >99/1. Enantiomeric excess: 98.8%.

(*R,R*)-8



Column: Lux Amylose-1 (3 μ m, 150 \times 4.6 mm), mobile phase: 10% ethanol in CO₂, back pressure: 120 bar, temperature: 40 $^{\circ}$ C, flow rate: 3.5 ml/min and wavelength: 220 nm.
Diastereomeric ratio: >99/1. Enantiomeric excess: 89.8%

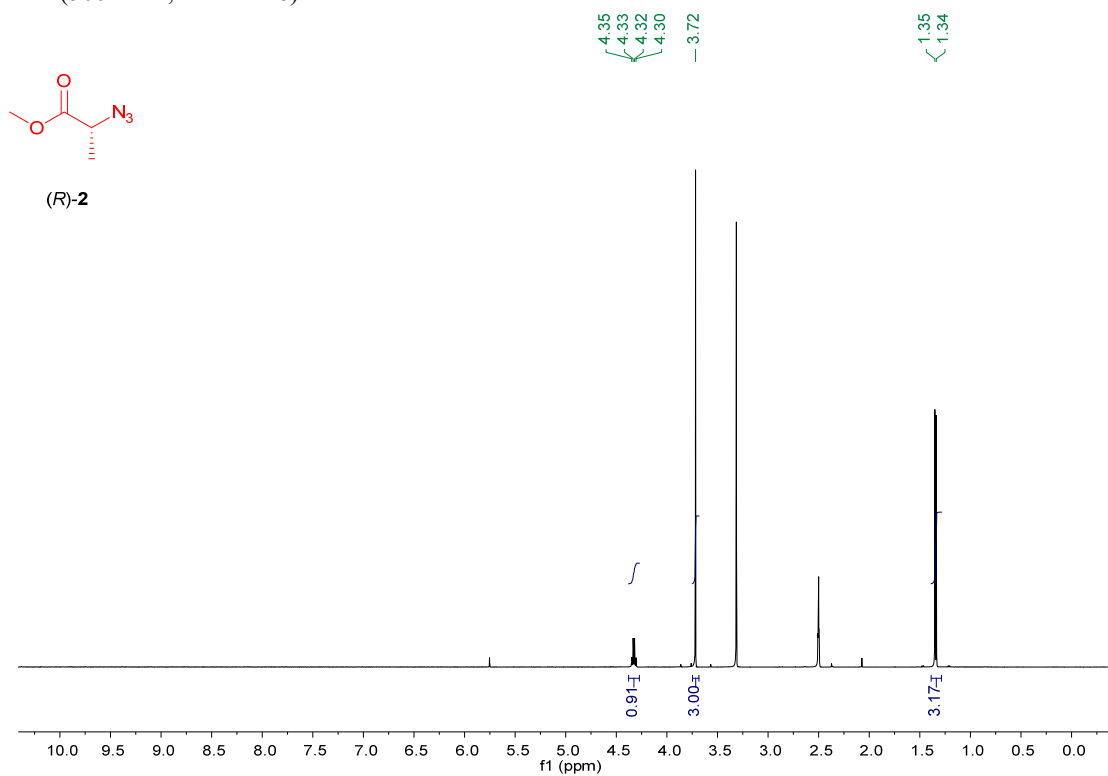
(*S,R*)-8



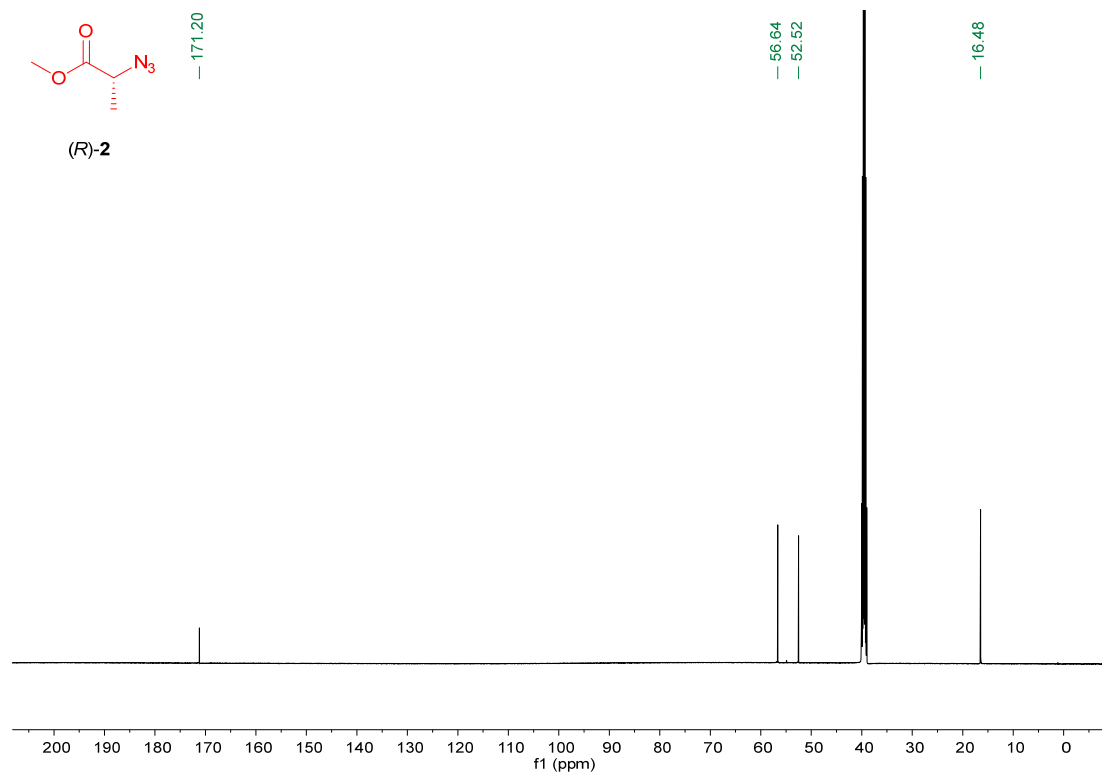
Column: Lux Amylose-1 (3 μ m, 150 \times 4.6 mm), mobile phase: 10% ethanol in CO₂, back pressure: 120 bar, temperature: 40 $^{\circ}$ C, flow rate: 3.5 ml/min and wavelength: 220 nm.
Diastereomeric ratio: >99/1. Enantiomeric excess: 99.4%

¹H and ¹³C NMR spectra for compounds 2 and 5-11

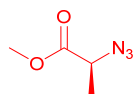
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6)



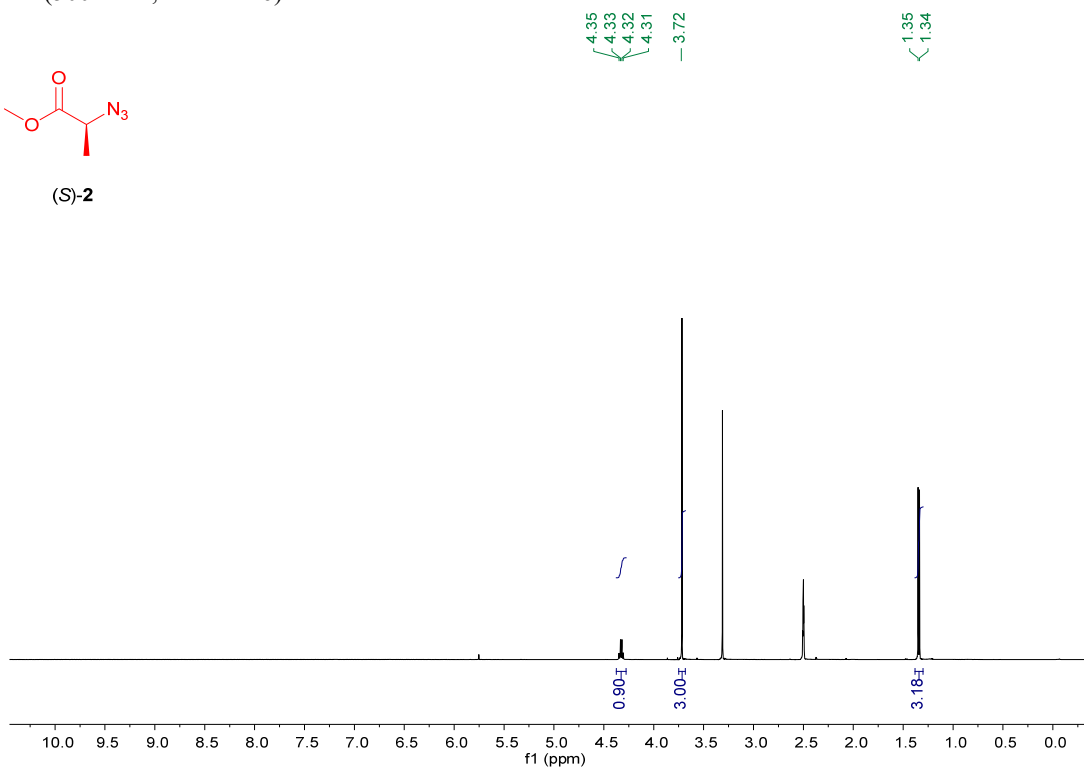
¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d6)



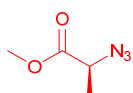
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)



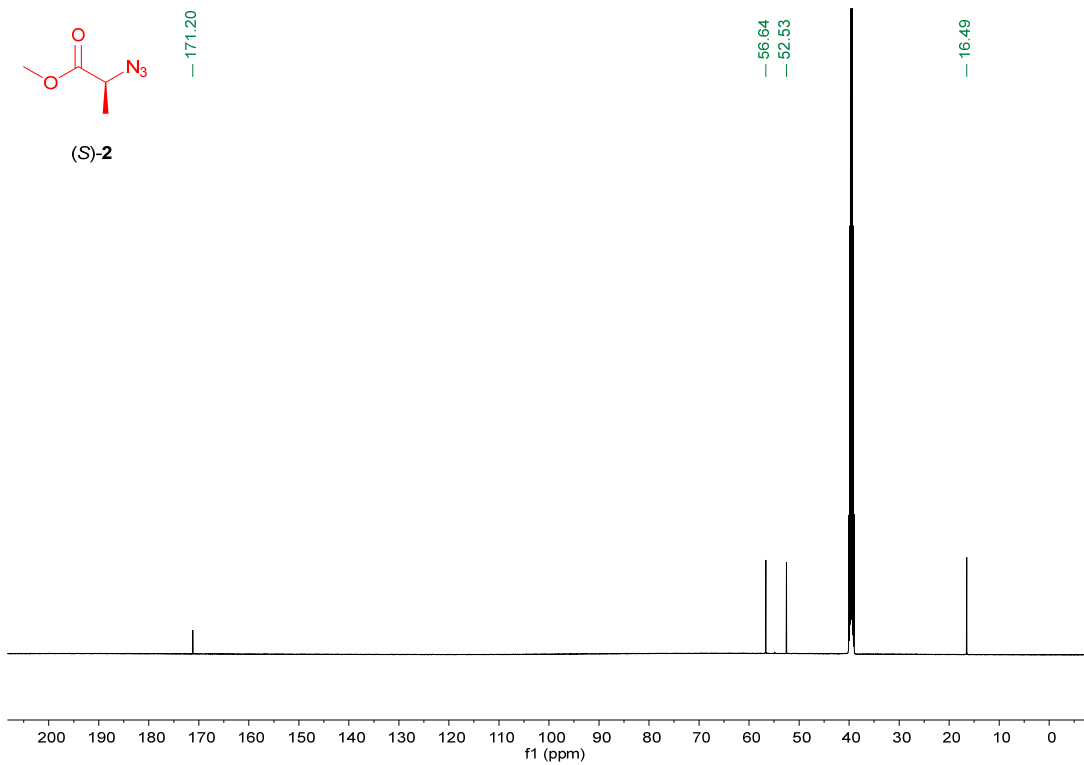
(S)-2



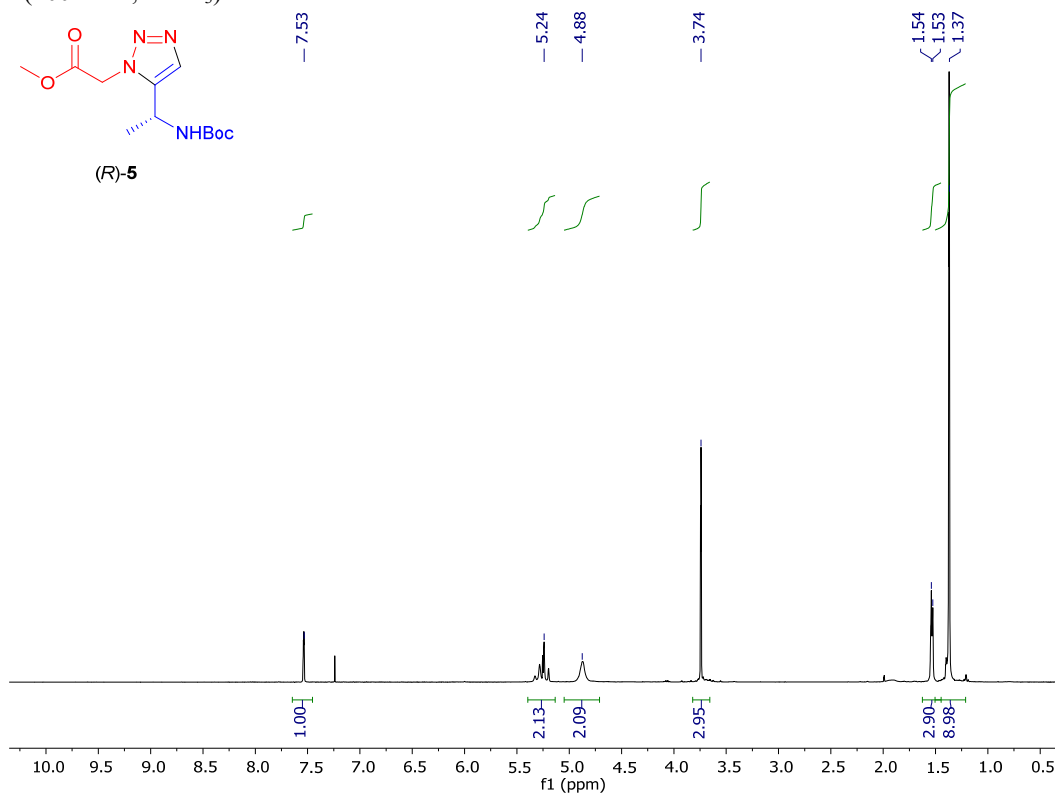
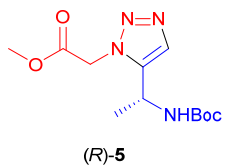
¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆)



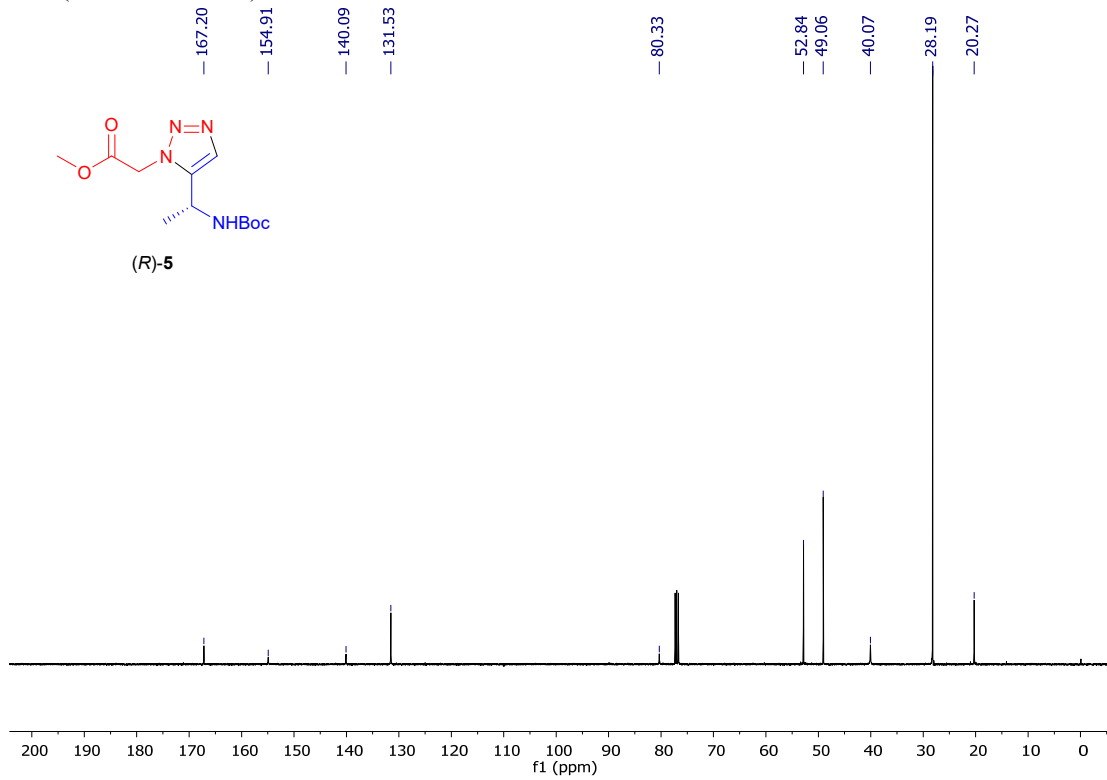
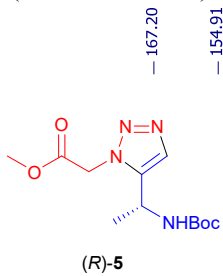
(S)-2



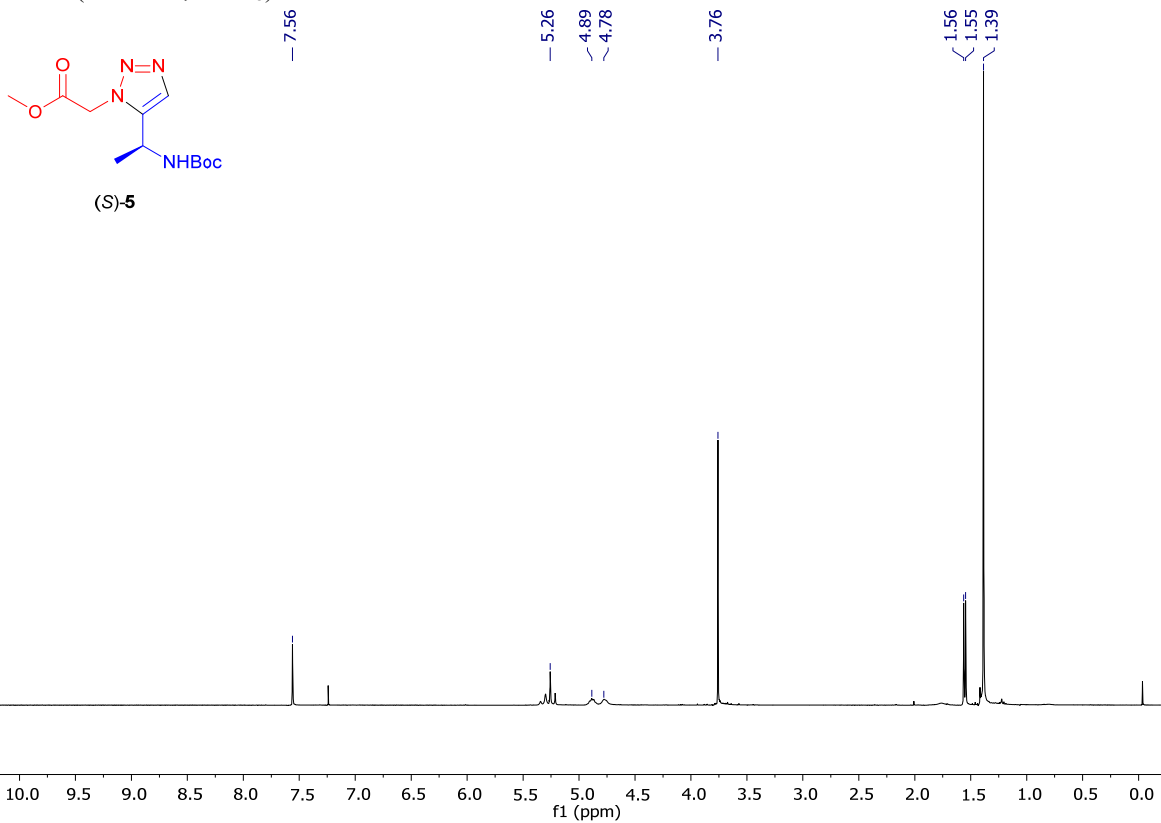
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



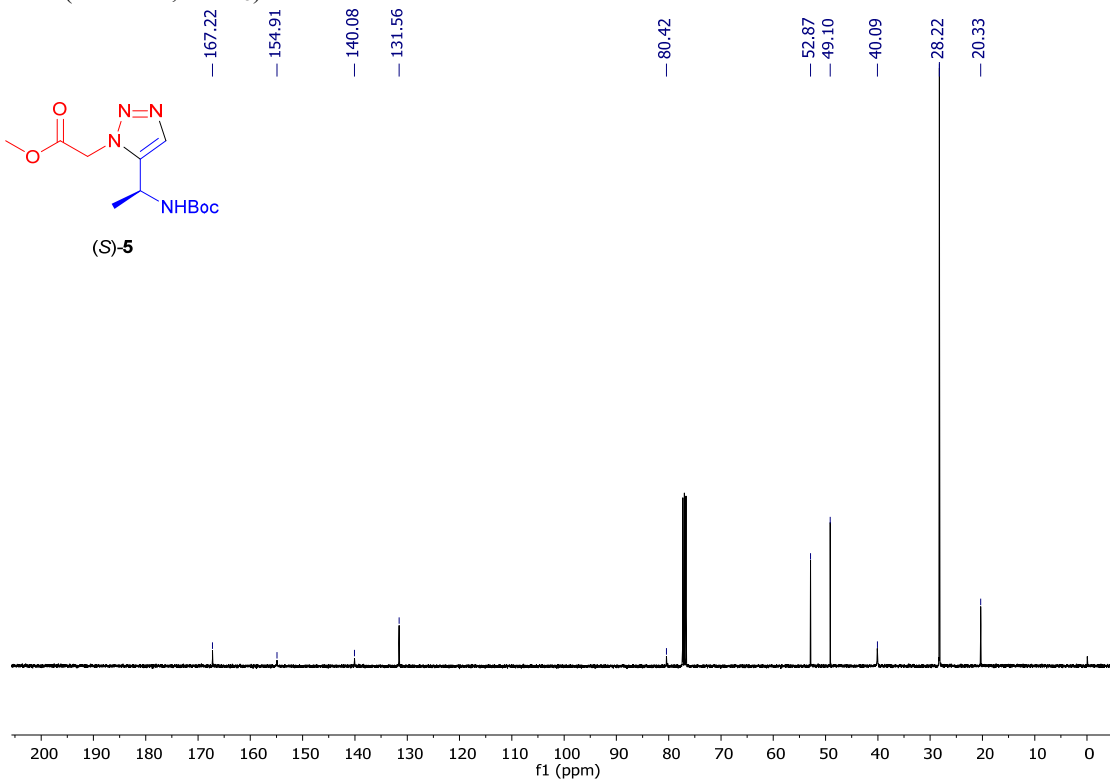
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)



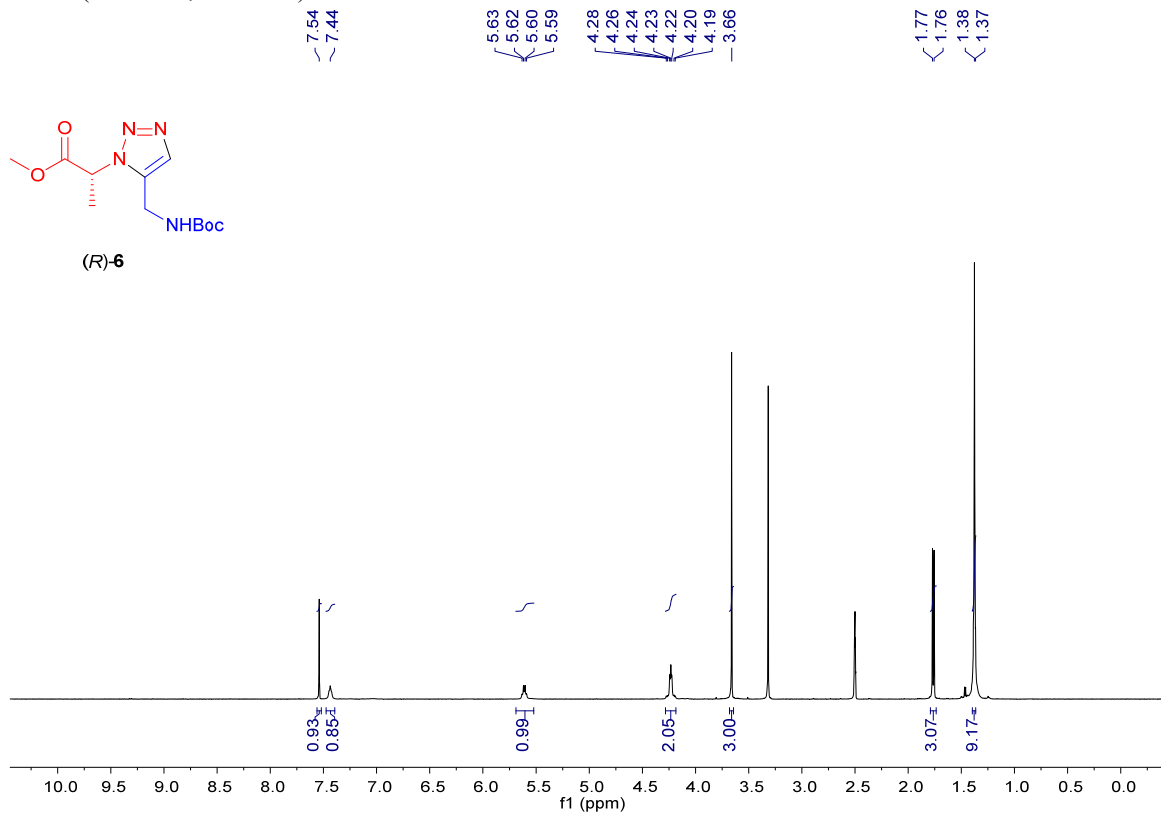
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



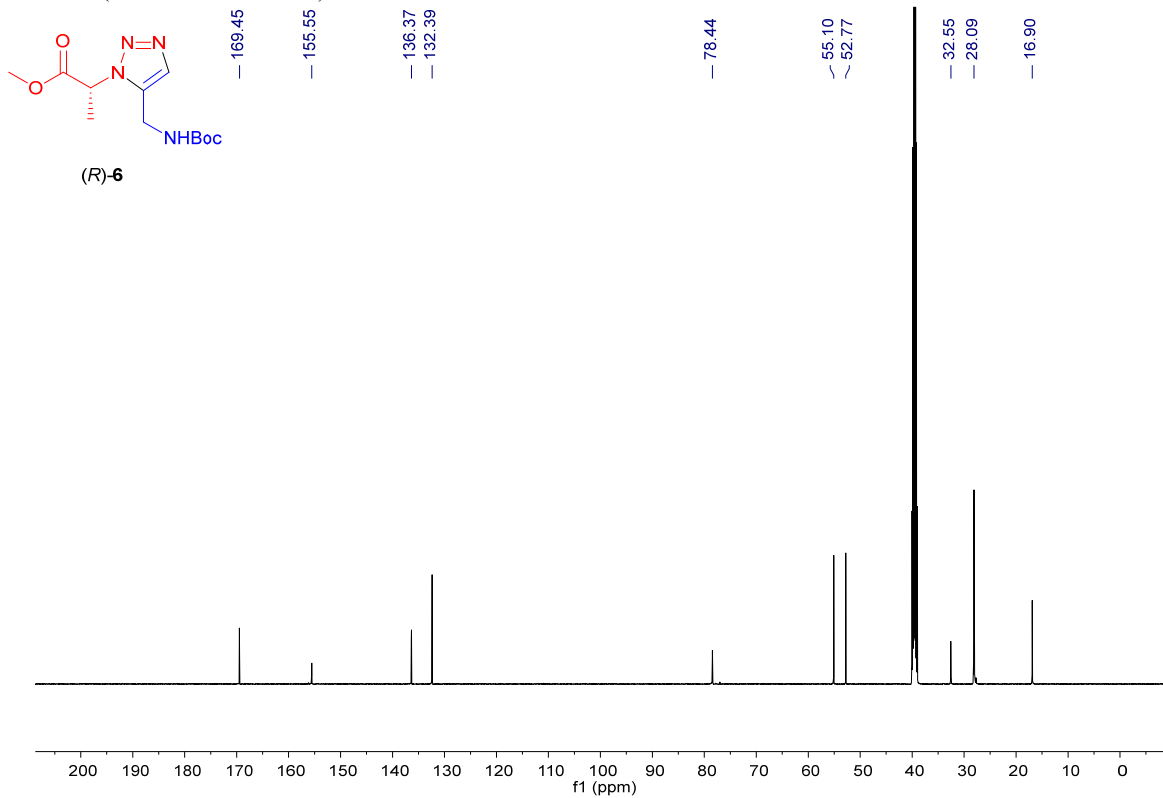
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)



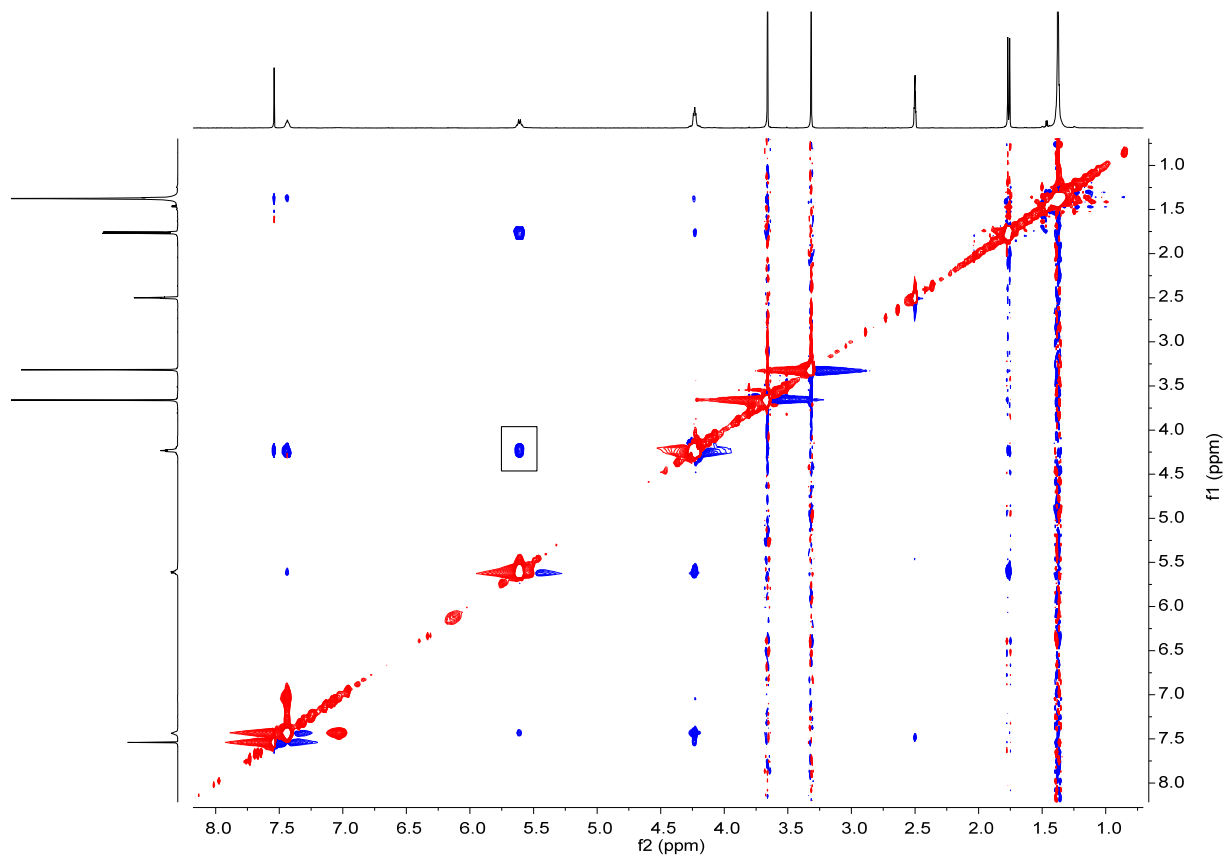
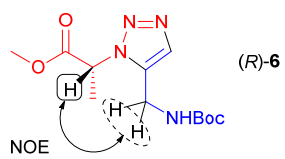
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*)



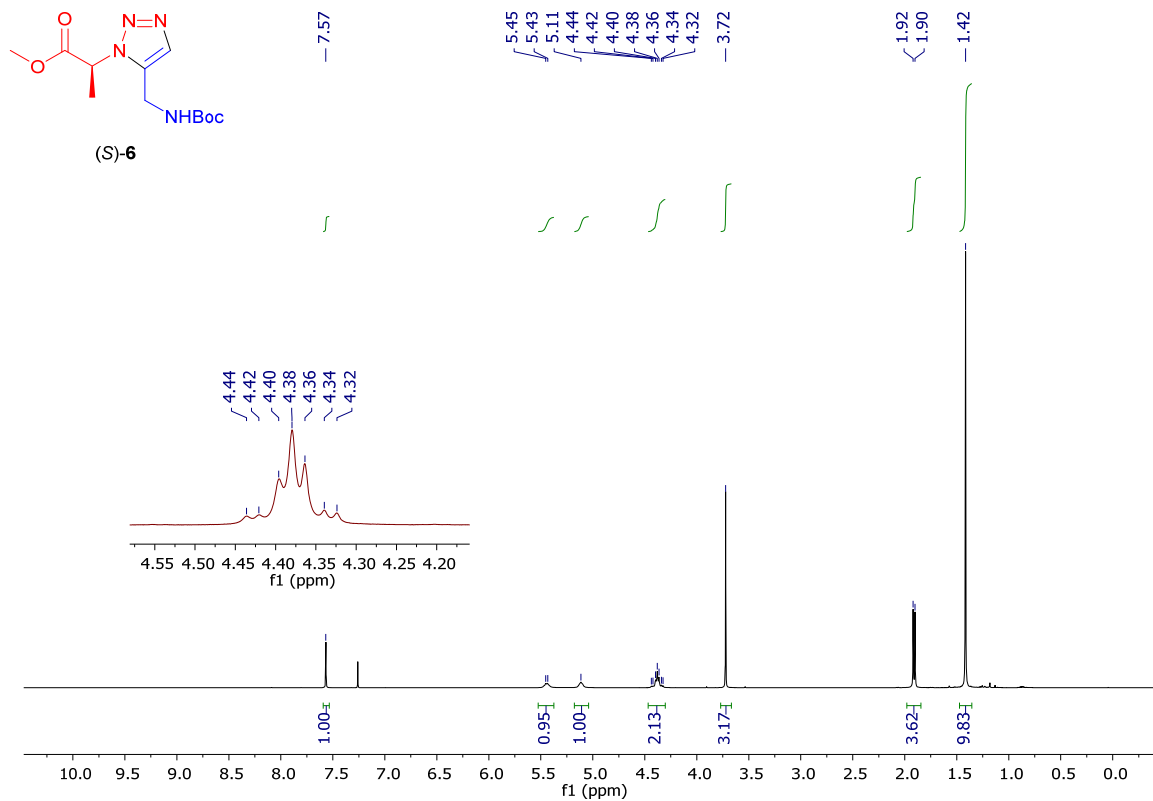
¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*)



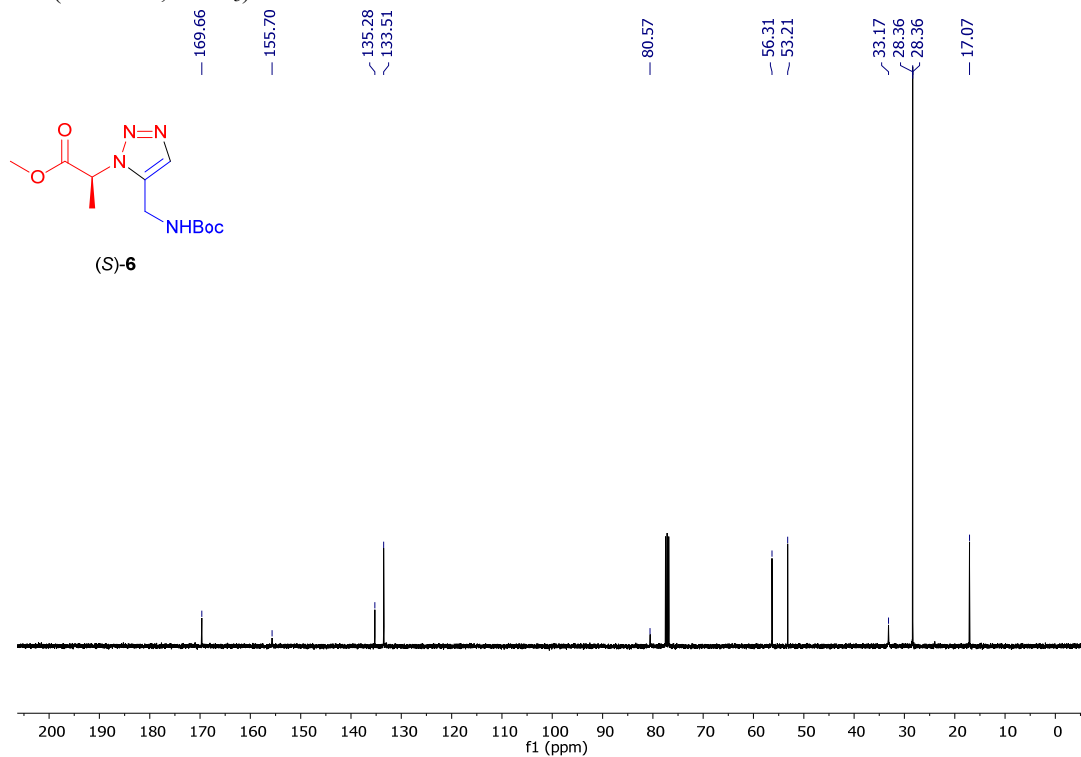
2D NOESY for verification of 1,5-regiochemistry



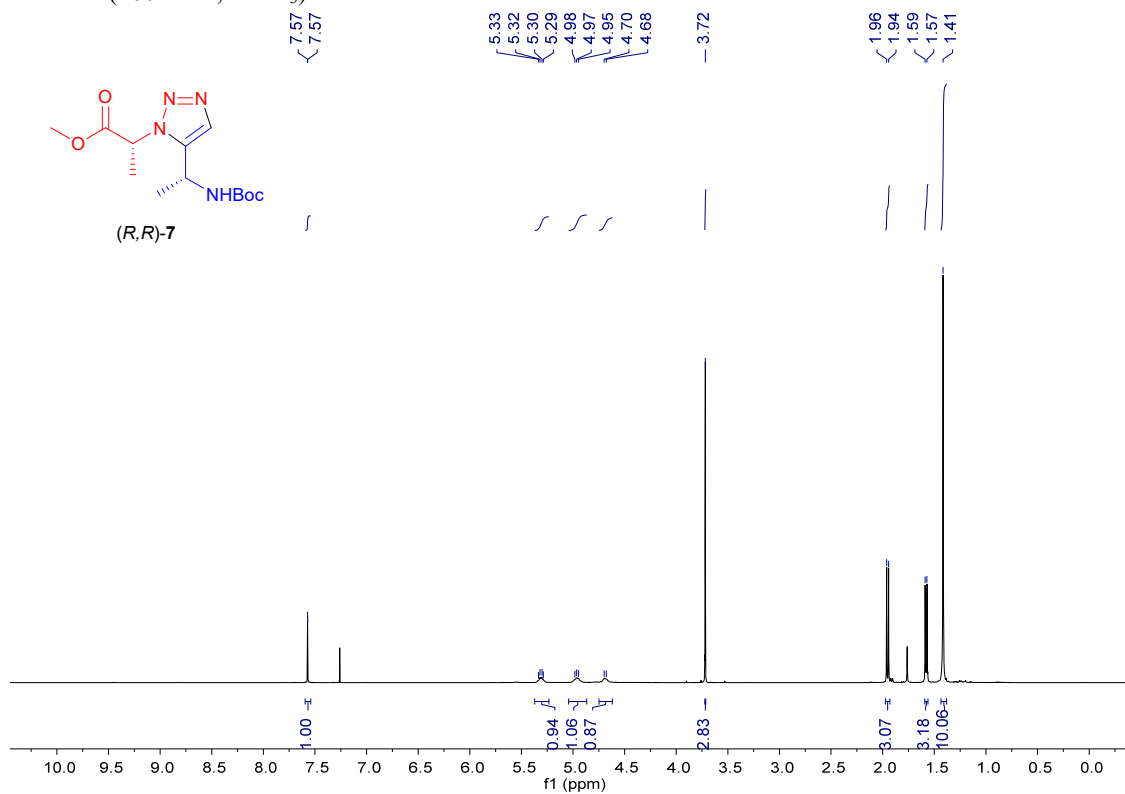
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



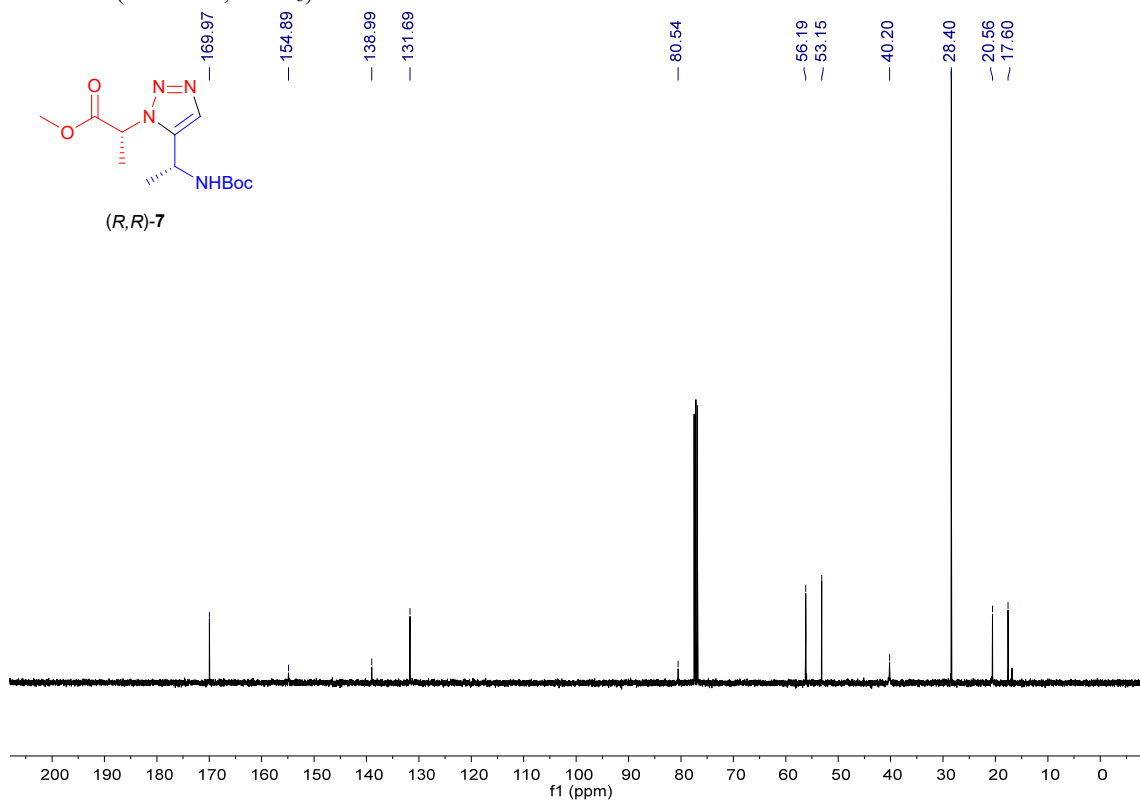
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)



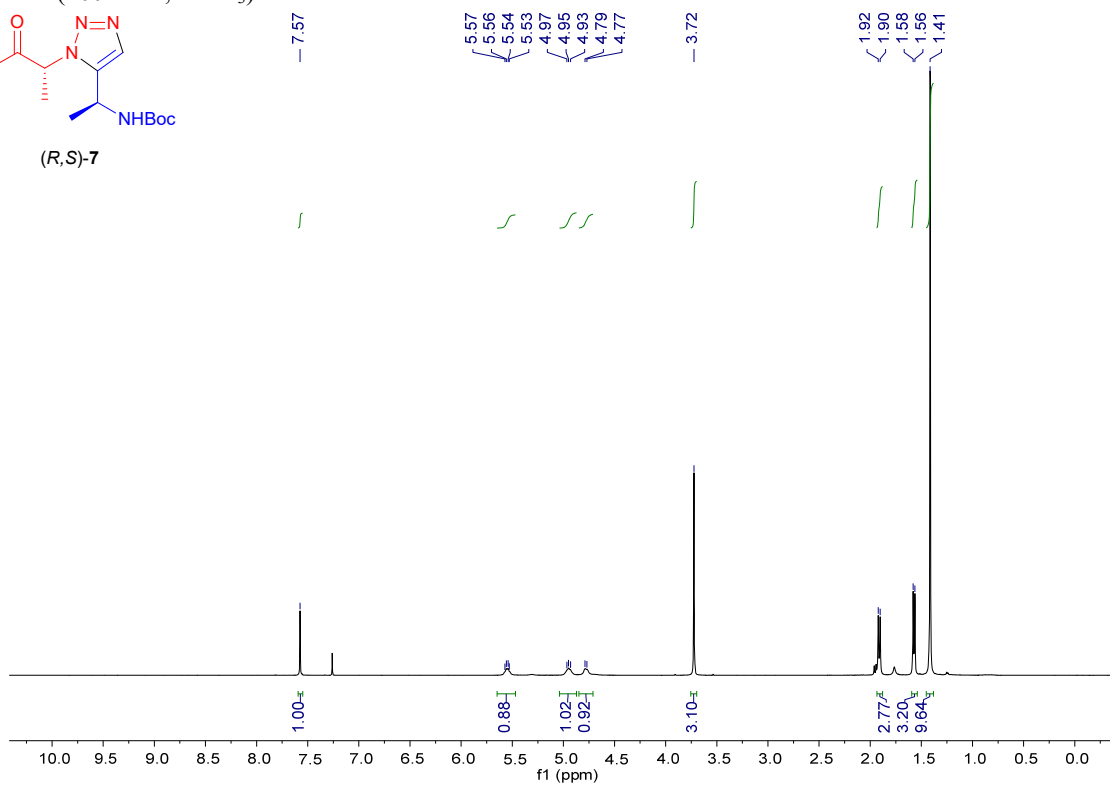
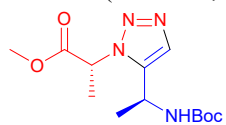
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



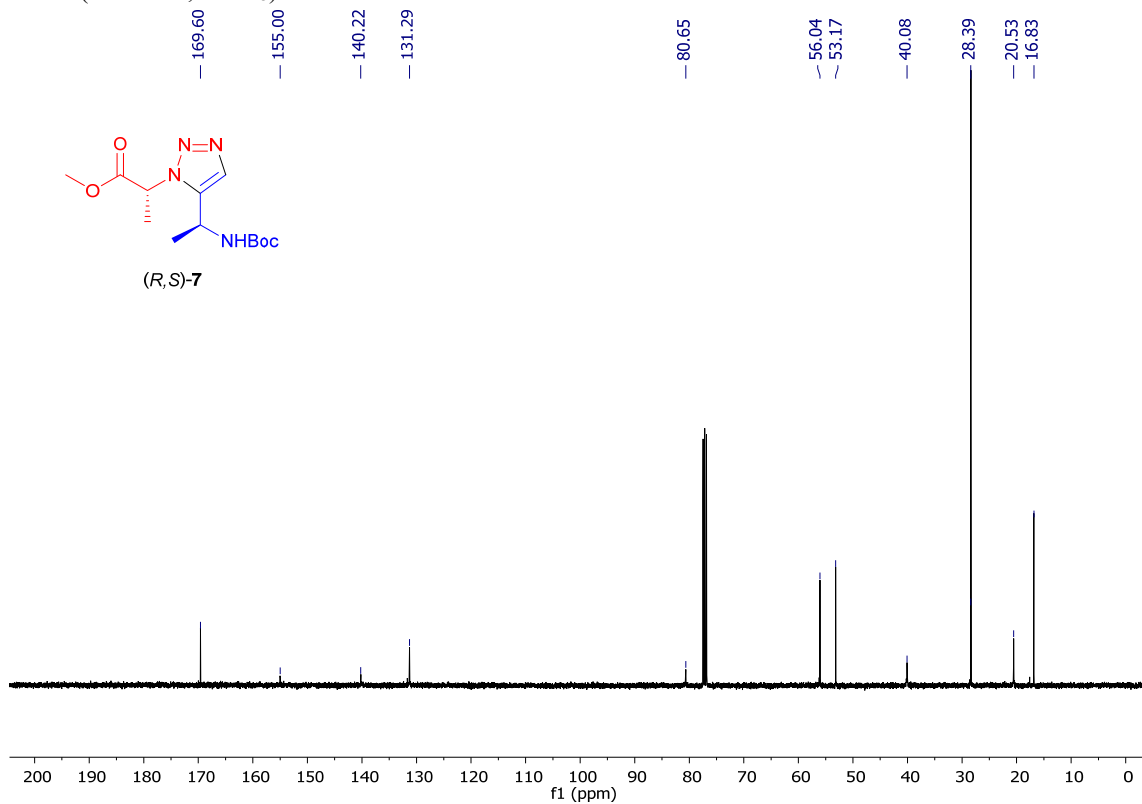
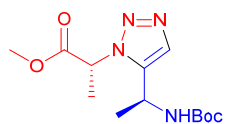
¹³C NMR (110 MHz, CDCl₃)



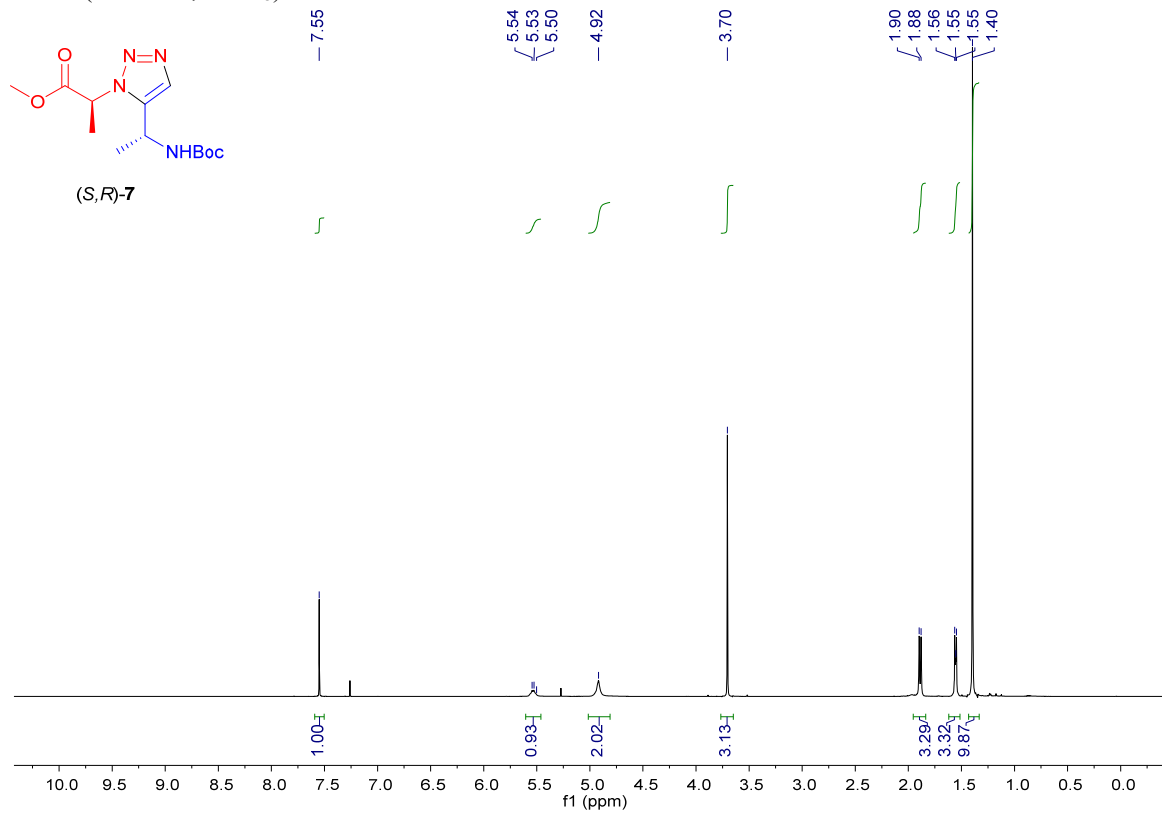
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



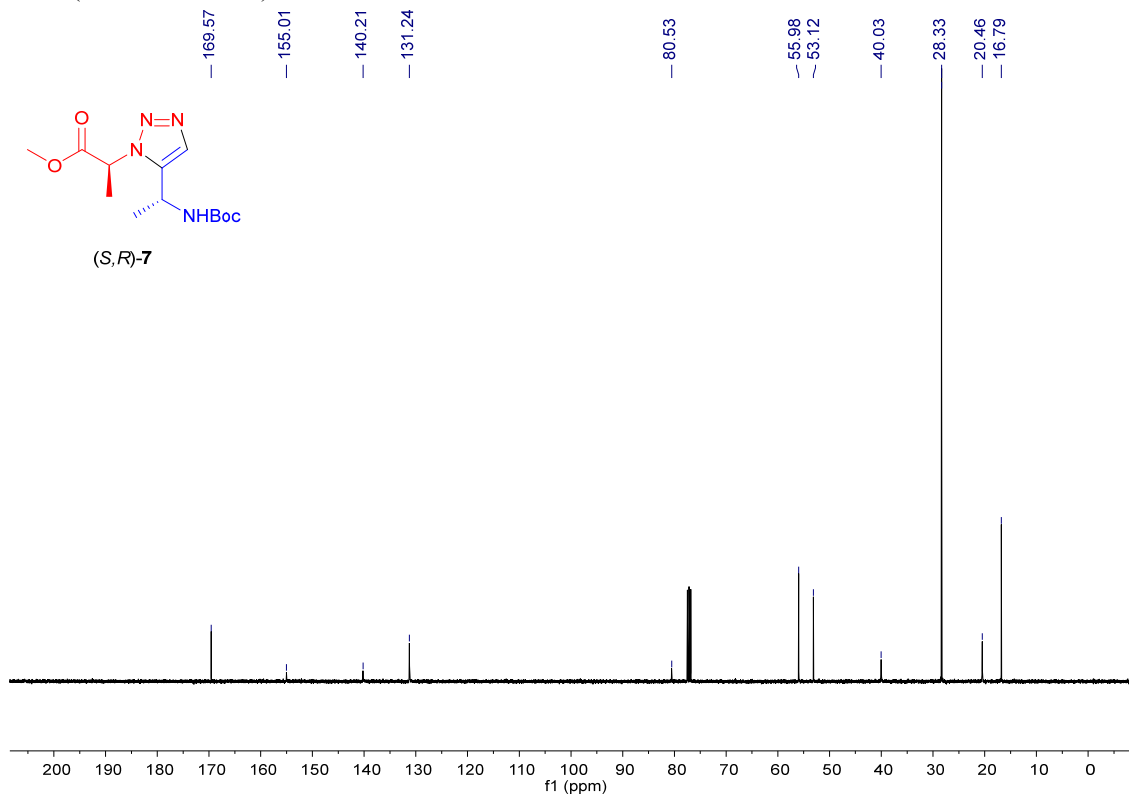
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)



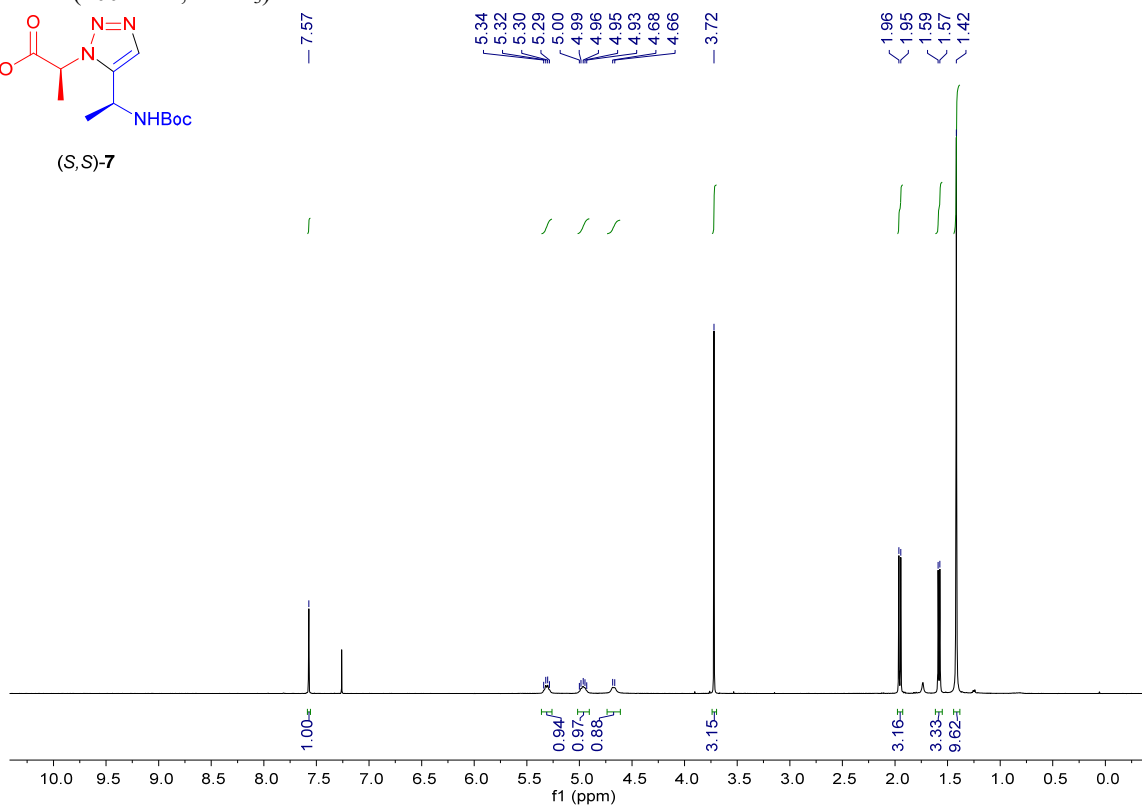
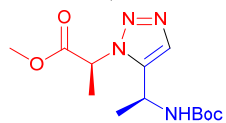
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



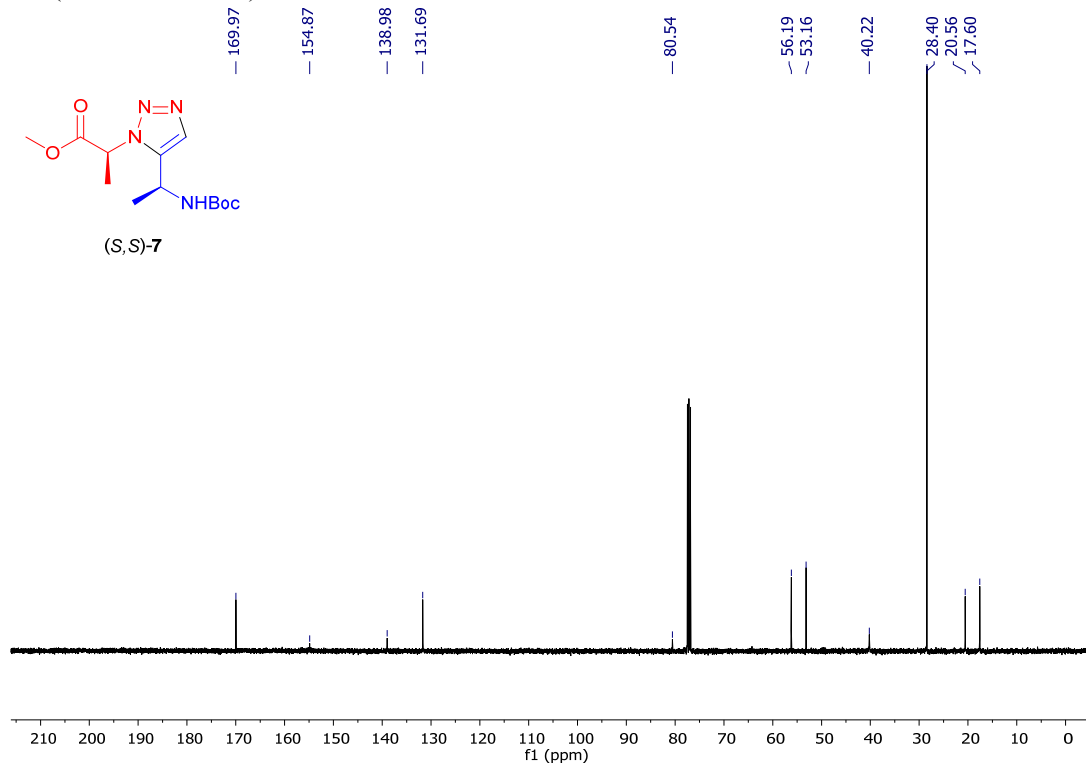
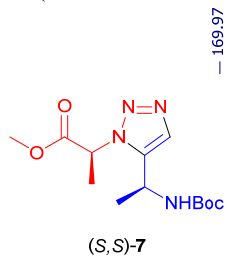
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)



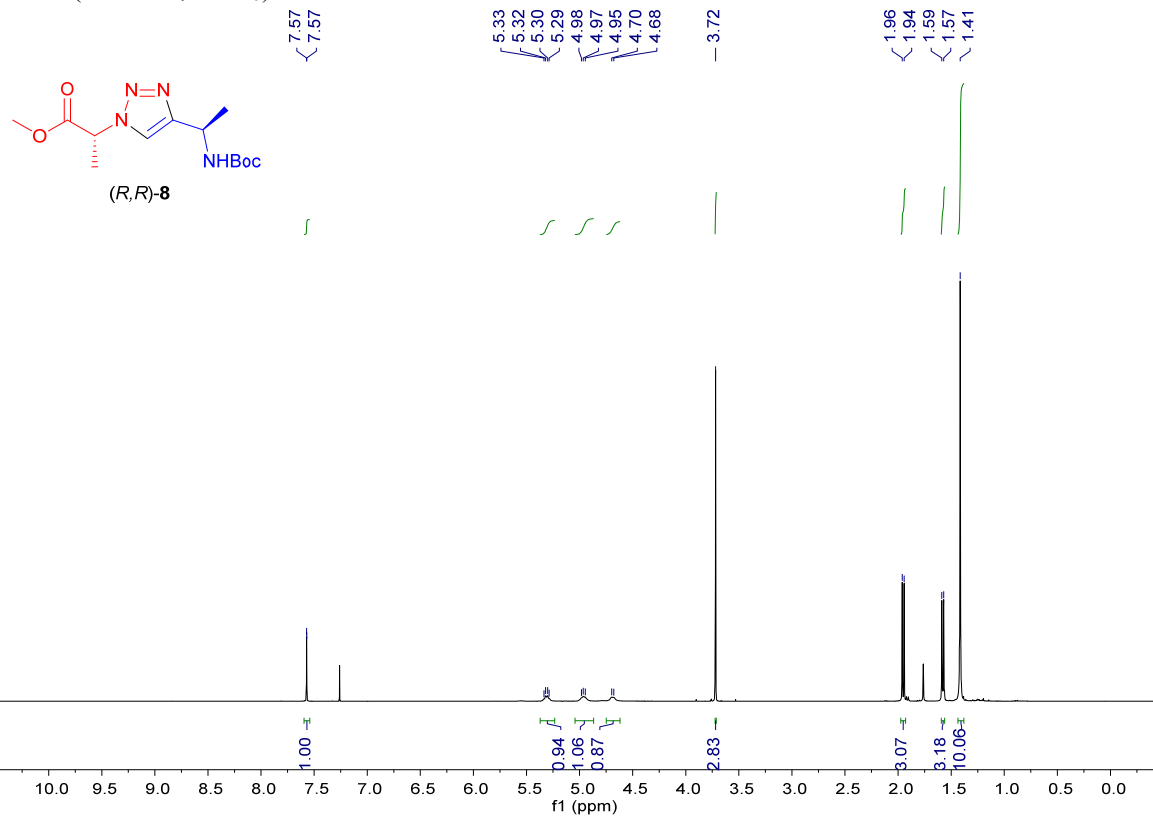
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



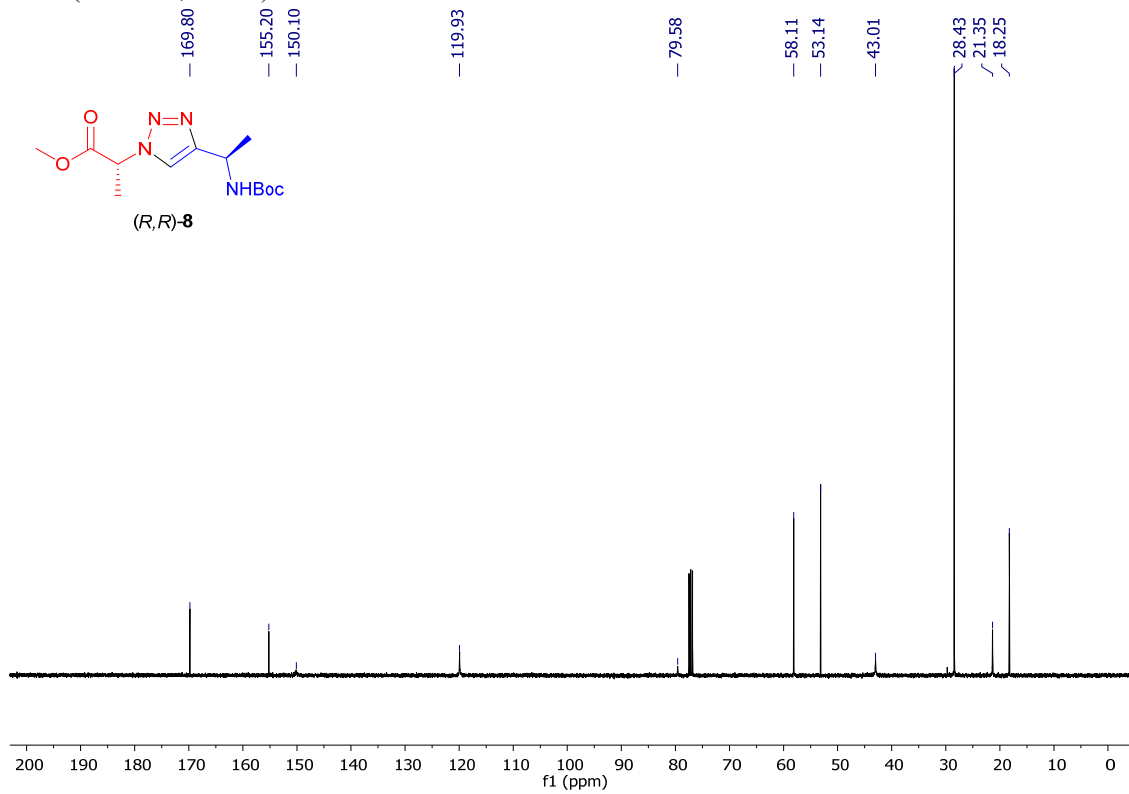
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)



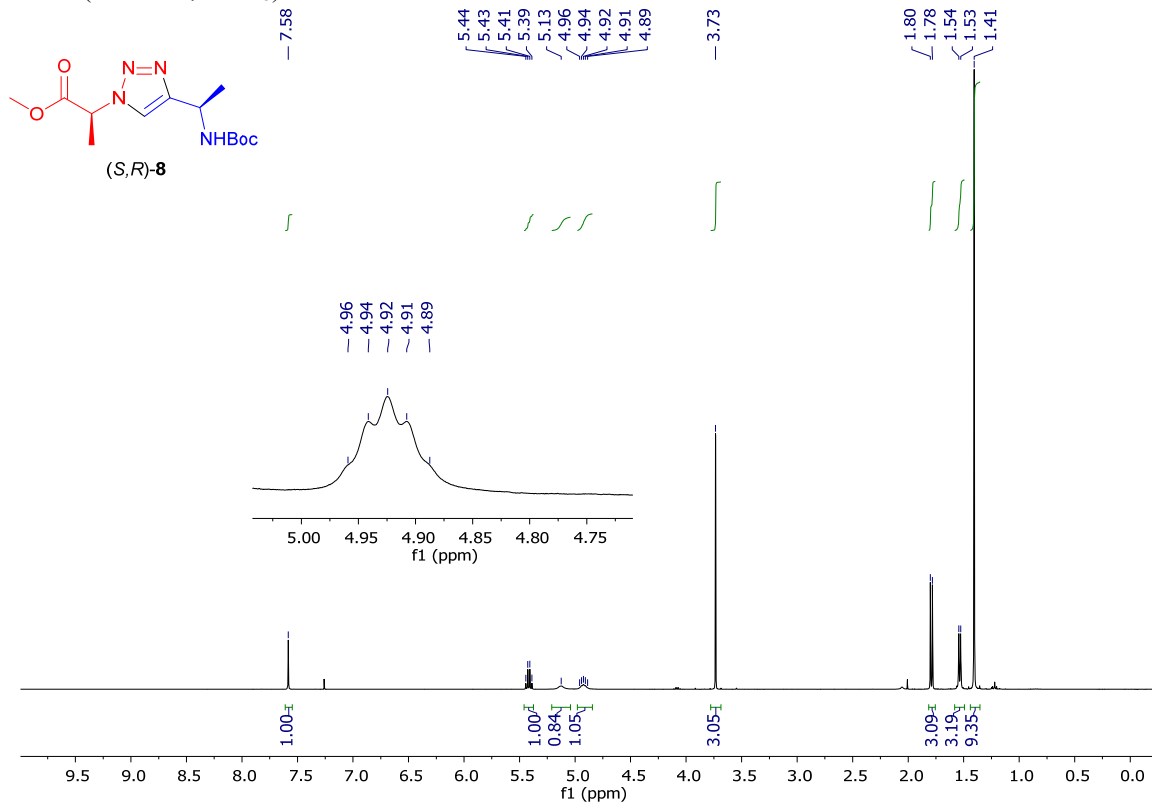
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



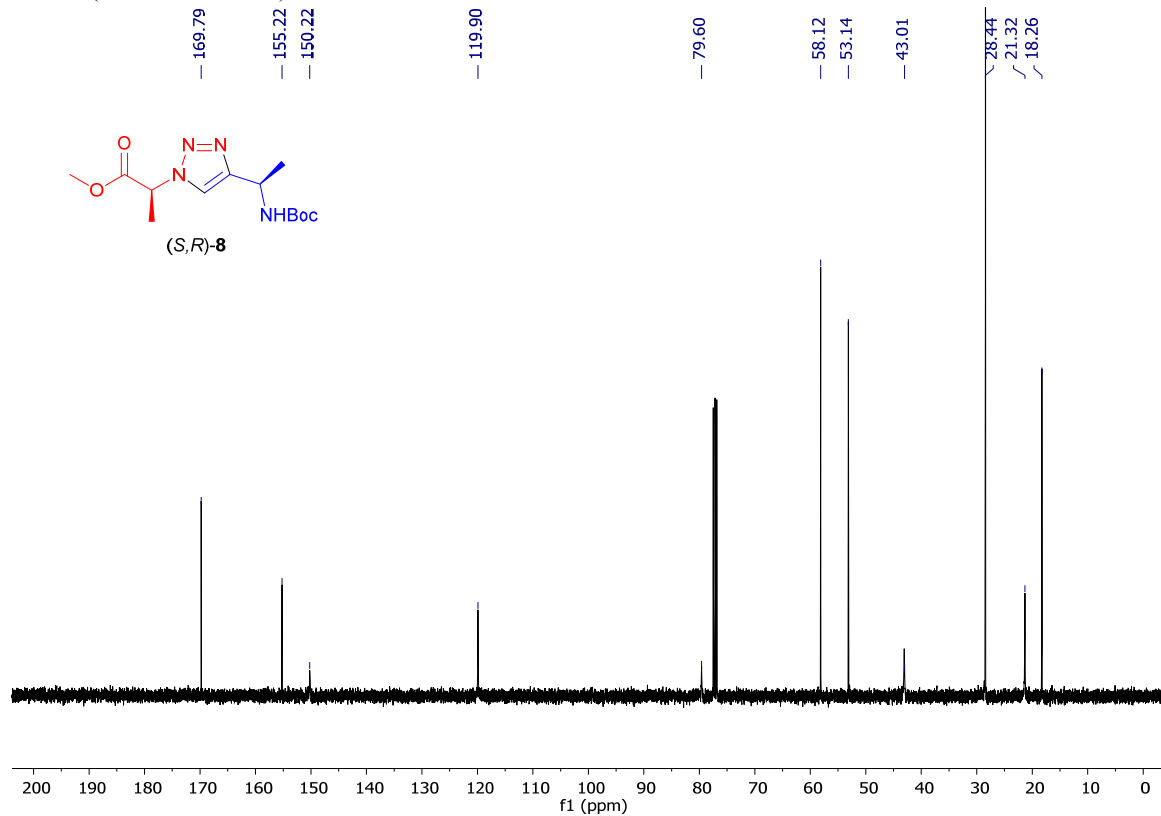
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)



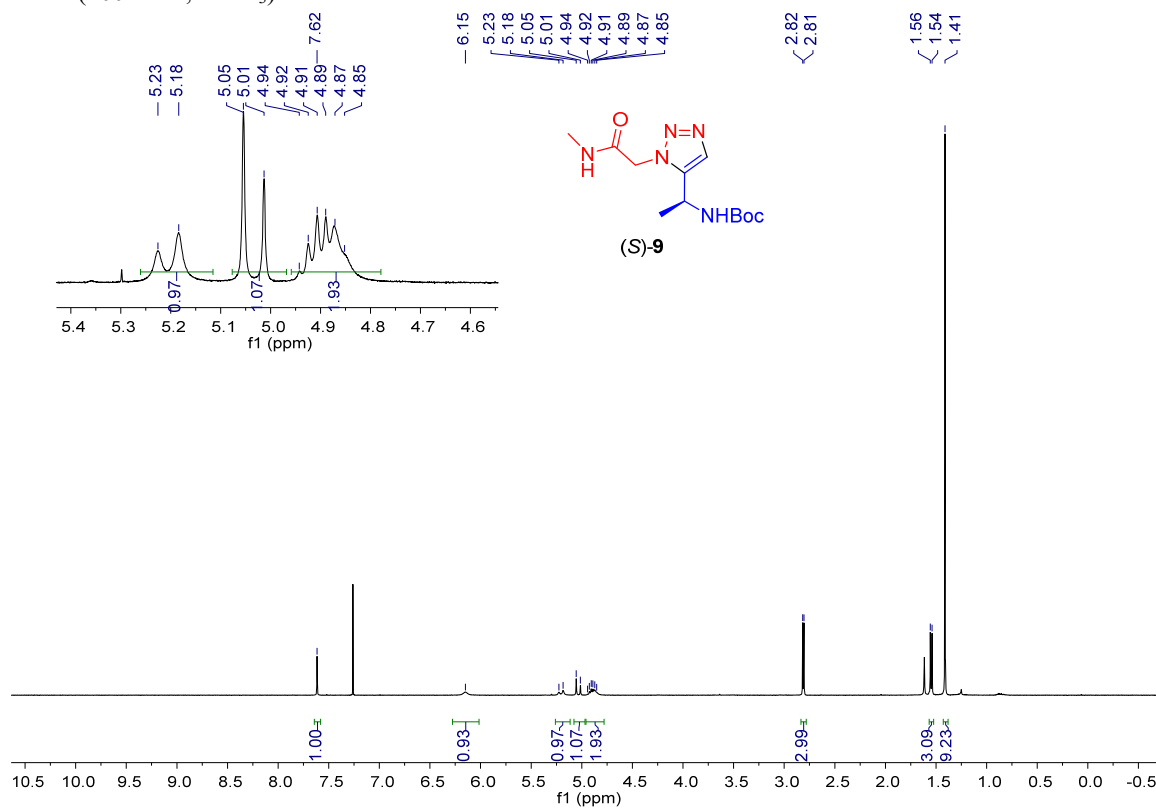
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



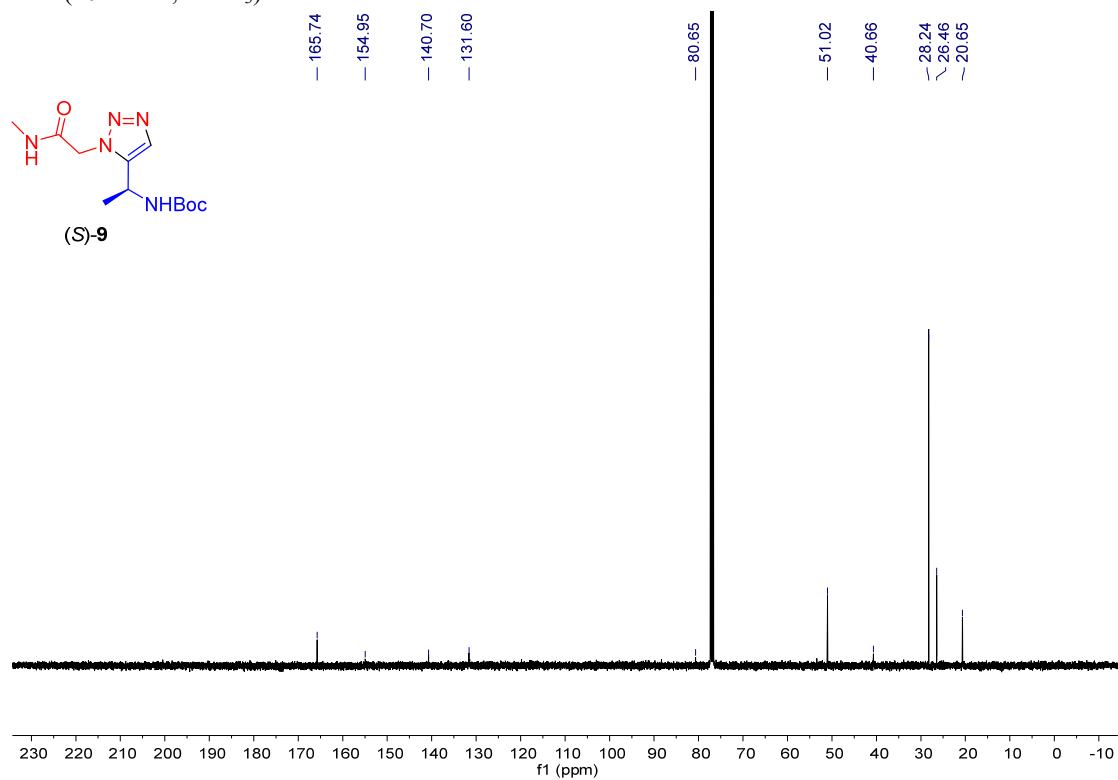
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)



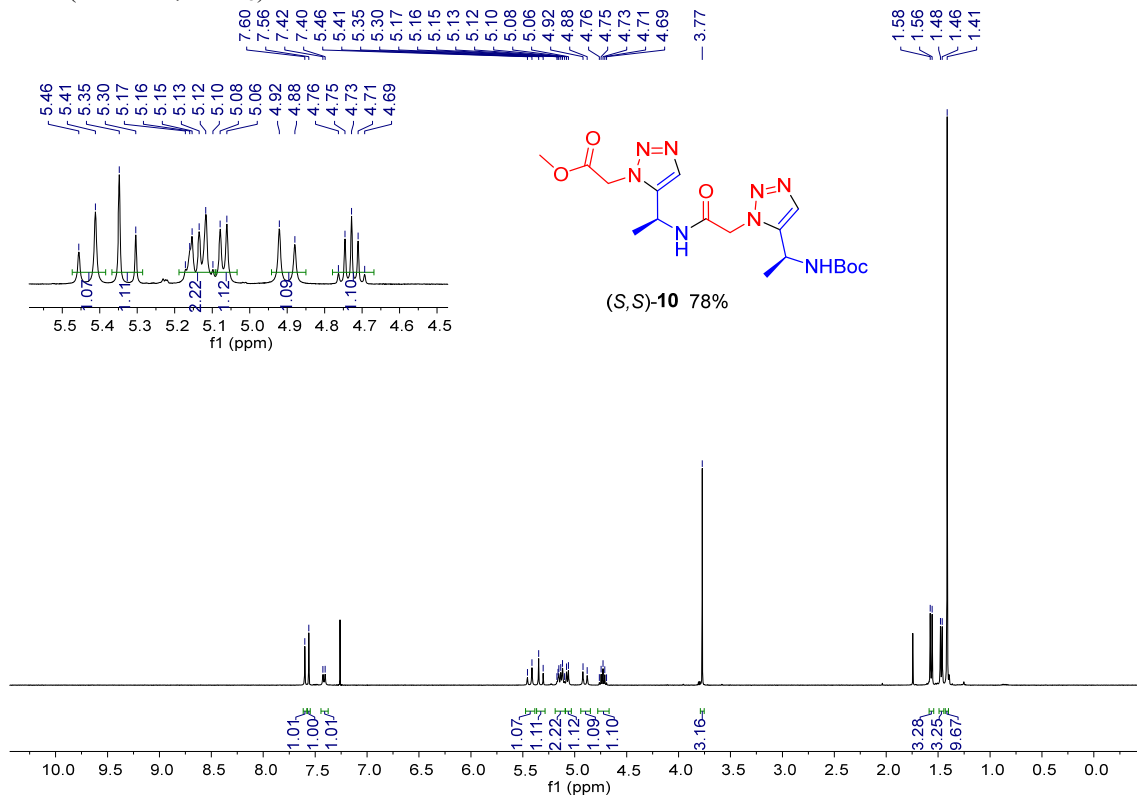
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



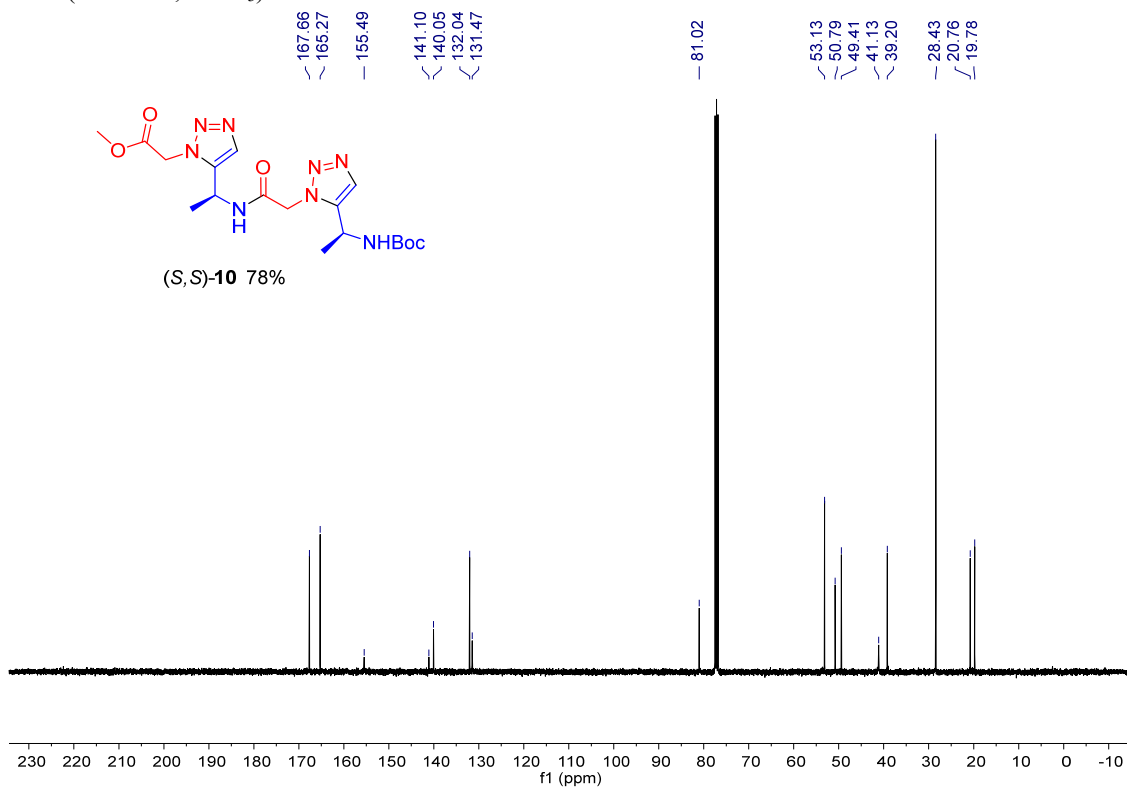
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)



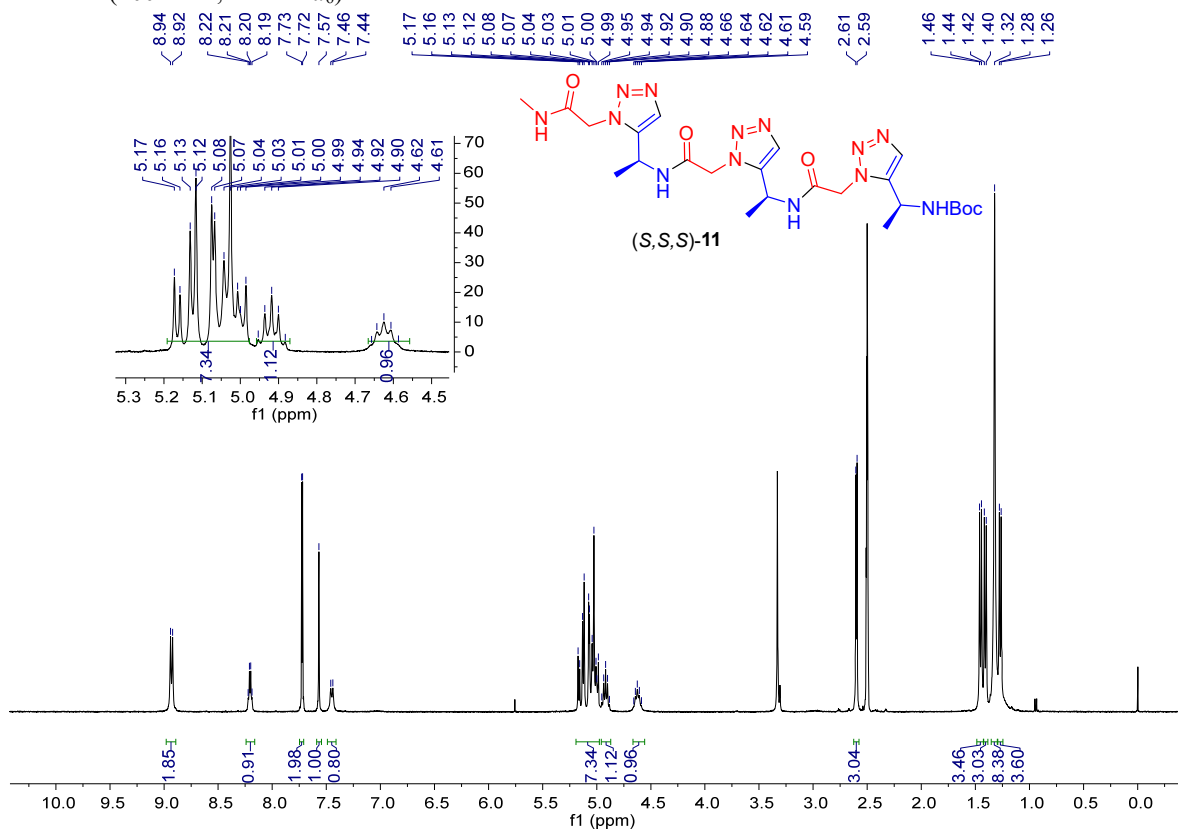
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



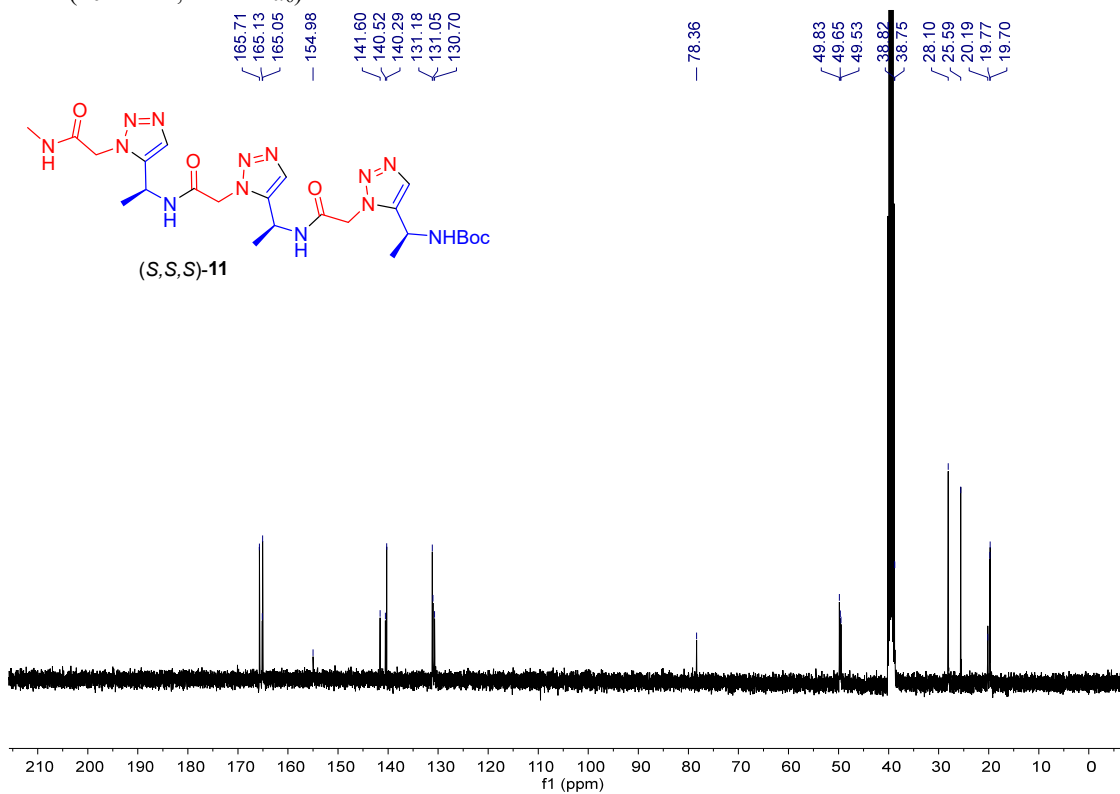
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)



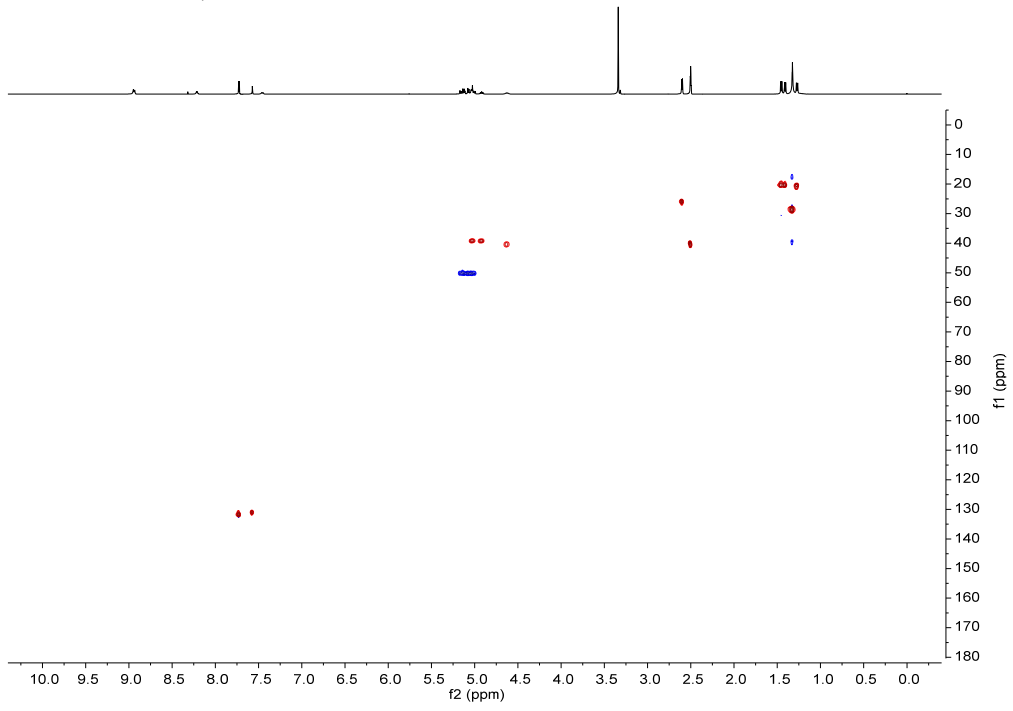
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



HSQC (500 MHz, DMSO-*d*₆)



2D NOESY (500 MHz, DMSO-*d*₆)

