

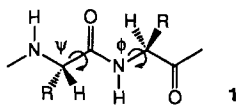
Von Reinhard W. Hoffmann\*

Chemiker haben lange Zeit lediglich die Konstitution von Molekülen betrachtet. Die Bedeutung der Molekülgestalt wurde vielleicht zuerst Semiochemikern bewußt, die sich mit der Wechselwirkung zwischen einem Riechstoff und einem Rezeptor befaßten. Außer bei starren Molekülen geben unsere Vorstellungen von der Molekülgestalt jedoch lediglich eine augenblickliche Situation wieder, denn flexible Moleküle nutzen den ganzen ihnen zur Verfügung stehenden Konformationsraum aus. Bei natürlichen Prozessen werden oft auch flexible Moleküle genutzt, deren Konformationsraum eingeschränkt ist, d. h. solche, die nur wenige Vorzugskonformationen einnehmen. In dieser Übersicht werden einige der Prinzipien beleuchtet, die die Natur „verwendet“, um flexiblen Molekülen eine definierte Gestalt zu geben. Die gezielte Anwendung dieser Prinzipien ermöglicht dann ein Konformationsdesign von Molekülgerüsten.

## 1. Einleitung

Die Wirkung vieler natürlicher und synthetischer Wirkstoffe beruht darauf, daß diese Substanzen durch Wechselwirkung bestimmter funktioneller Gruppen an einen Rezeptor binden. Die Rezeptoren haben Bindungsstellen, sei es in einer Tasche, in einer Spalte oder an der Oberfläche. Um die Wirkstoffe optimal an den Rezeptor zu binden, müssen die zu den Funktionalitäten der Bindungsstelle komplementären funktionellen Gruppen der Wirkstoffe eine bestimmte räumliche Anordnung haben oder einnehmen. In der Natur kommen nur in wenigen Bereichen biochemischer Abläufe weitgehend starre Wirkstoffe, wie etwa die Steroide, vor. Oft sind es konformativ bewegliche Substanzen, die nichtsdestoweniger eine bestimmte Vorzugskonformation einnehmen<sup>[1]</sup>, also eine definierte Gestalt haben. Die zur Rezeptorbindungsstelle passende Vorzugskonformation macht einerseits die freie Bindungsenergie sowohl bezüglich des entropischen als auch enthalpischen Terms günstiger. Andererseits ermöglicht die konformative Beweglichkeit des Wirkstoffs vor allem ein rasches Hin- und Wegdiffundieren an die Rezeptorbindungsstelle<sup>[1]</sup>.

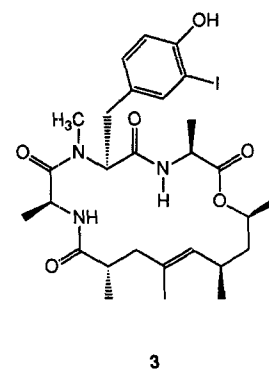
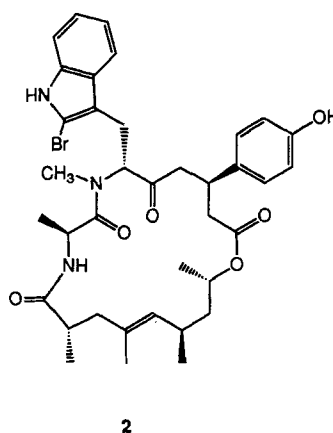
Vor diesem Hintergrund interessieren die von der Natur genutzten Prinzipien, die solchen Molekülen eine definierte Gestalt unter weitgehender Erhaltung der konformativen Beweglichkeit verleihen. Im Falle der Proteine und der Oligopeptidwirkstoffe sind diese Prinzipien allgemein bekannt: Die Amidbindung dieser Substanzen liegt in der Vorzugskonformation **1** vor und hat aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters eine Rotationsbarriere von ca. 20 kcal mol<sup>-1</sup> [2].



Damit ist die Rotation um die Amidbindung zwar noch möglich, jedoch ist in einem gegebenen Augenblick praktisch ausschließlich die gezeigte Konformation populiert. Auch längs der anderen Gerüstbindungen N-C<sub>α</sub> (Diederwinkel  $\phi$ )

und C<sub>α</sub>-C=O (Diederwinkel  $\psi$ ) existieren Vorzugskonformationen. Welche im Einzelfall eingenommen wird, hängt unter anderem von den Seitenkettenresten R ab. So weiß man, welche Aminosäuresequenzen in der Regel zur Bildung einer  $\alpha$ -Helix oder eines  $\beta$ -Turns führen oder welche wiederum für  $\beta$ -Faltblattstrukturen typisch sind<sup>[3]</sup>. Im Falle der Polypeptide versteht man also in groben Zügen, wie es zur Bildung der Sekundärstruktur kommt und kann dies für das Design peptidartiger Wirkstoffe ausnutzen<sup>[4]</sup>.

Für einen Wirkstoff, der über eine kurze Peptidsequenz an den Rezeptor bindet, sollte es keine Rolle spielen, ob das restliche Molekülgerüst eine Fortsetzung der Peptidkette<sup>[1]</sup> oder ein Baustein anderer Struktur<sup>[5, 6]</sup> ist, sofern dieser eine bestimmte Gestalt des Gesamtmoleküls bewirkt. Substanzen wie Jaspamid **2**<sup>[7]</sup> oder Geodiamolid A **3**<sup>[8]</sup> machen dies deutlich.

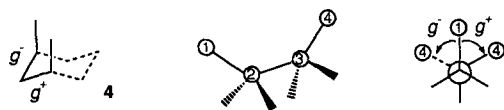


Man darf daraus ableiten, daß die aus dem Fettsäurestoffwechsel stammenden (propionogenen) Teilstrukturen in **2** und **3** – trotz offensichtlich uneingeschränkter konformativer Beweglichkeit – als Konsequenz der vorhandenen Stereozentren ganz bestimmte Vorzugskonformationen einnehmen. Dies ist denjenigen, die sich mit polyketiden Naturstoffen befassen, durchaus bewußt<sup>[9]</sup>. Die in der Natur vorkommenden Prinzipien sollten sich nutzen, ja auch weiterentwickeln lassen, um beliebigen Molekülgerüsten bei Erhaltung der konformativen Beweglichkeit eine bestimmte Gestalt zu geben. Diese Prinzipien sind a) das Vermeiden von  $g^+g^-$ -Wechselwirkungen<sup>[10]</sup> sowie b) das Vermeiden von Allyl-1,3-Spannung.

[\*] Prof. Dr. R. W. Hoffmann  
Fachbereich Chemie der Universität  
Hans-Meerwein-Straße, W-3550 Marburg

## 2. $g^+g^-$ -Wechselwirkungen als konformationsbestimmender Faktor

Die  $g^+g^-$ -Wechselwirkung (auch als *syn*-Pentan-Wechselwirkung bezeichnet) bringt zwei Methyl(Alkyl)-Gruppen, z.B. die Methylgruppen von *n*-Pentan (vgl. 4 in Schema 1) in solche räumliche Nähe, daß es zu einer destabilisierenden sterischen Wechselwirkung kommt. Diese Art der Wechsel-



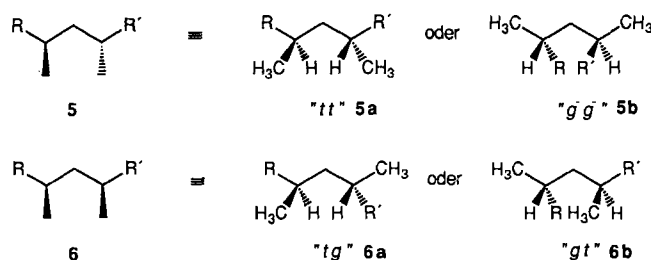
Schema 1. Links: Konformation von *n*-Pentan 4, die zur  $g^+g^-$ -Wechselwirkung führt. Der gestrichelte Cyclohexanring deutet die Analogie zur 1,3-diaxialen Wechselwirkung an. Definition der  $g^+$ - und  $g^-$ -Wechselwirkung mit Hilfe der Sägebock- (Mitte) und der Newman-Projektion (rechts).

wirkung ist in Form der 1,3-diaxialen Wechselwirkung an Cyclohexanderivaten wohlbekannt. Der Name  $g^+g^-$ -Wechselwirkung rührt daher, daß man die Konformation eines Moleküls als Sequenz der Diederwinkel der Hauptkette angeben kann. Bei einem Diederwinkel von ca.  $60^\circ$  hat man eine *gauche*-Anordnung; deshalb spricht man bei einem Diederwinkel von  $+60^\circ$  von  $g^+$ , bei einem von  $-60^\circ$  von  $g^-$ . Ist der Diederwinkel  $180^\circ$ , liegt die Kette in *trans*-Anordnung (*t*) vor. Das Vorzeichen des Diederwinkels ist unabhängig davon, ob man die Kette von C1 nach C4 oder umgekehrt analysiert (Schema 1). Die Anordnung in 4 ist, wenn man die Hauptkette des Moleküls betrachtet, dadurch charakterisiert, daß auf einen  $g^+$ -Diederwinkel ein  $g^-$ -Diederwinkel folgt.

Rechnungen<sup>[11]</sup> und Experimente<sup>[12]</sup> zeigen, daß eine 1,3-diaxiale Wechselwirkung zweier Substituenten an einem Cyclohexanring eine Destabilisierung um ca.  $2.6\text{--}6.2\text{ kcal mol}^{-1}$  bewirkt. Dies würde auch für die *syn*-Pentan-Konformation 4 im Vergleich zur *all-trans*-Kette gelten<sup>[13, 14]</sup>, wenn nicht das Molekül durch Aufweitung der Diederwinkel auf  $80\text{--}95^\circ$  dieser Spannung ausweicht<sup>[14–17]</sup>. Dennoch bedingt auch die relaxierte  $g^+g^-$ -Wechselwirkung eine Destabilisierung des Moleküls in der Größenordnung von  $1.4\text{--}3.0\text{ kcal mol}^{-1}$ <sup>[10, 15, 18]</sup>. Als Konsequenz daraus ergibt sich bei den Teilstrukturen 5 und 6, daß diese jeweils nur zwei Konformationen einnehmen können, die frei von  $g^+g^-$ -Wechselwirkungen sind<sup>[9b]</sup> (Schema 2, vgl. auch<sup>[19, 20]</sup>).

Die Strukturelemente 5 und 6 sind typisch für propionogene Naturstoffe. Die Auswertung der Röntgenstrukturanaly-

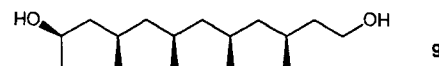
sen von 30 willkürlich herausgegriffenen Verbindungen mit den Bausteinen 5 oder 6 zeigte, daß in 46 von 51 dieser Strukturelemente die Konformation eingenommen wird, in der die  $g^+g^-$ -Wechselwirkung vermieden wird. Man sieht das



Schema 2. 5a, b und 6a, b sind die einzigen Konformationen von 5 bzw. 6, die keine  $g^+g^-$ -Wechselwirkungen haben.

sehr schön an der Struktur eines Derivats der Bougeansäure 7<sup>[21]</sup> oder an Teilstrukturen des Ionomycins 8<sup>[22]</sup> (Abb. 1).

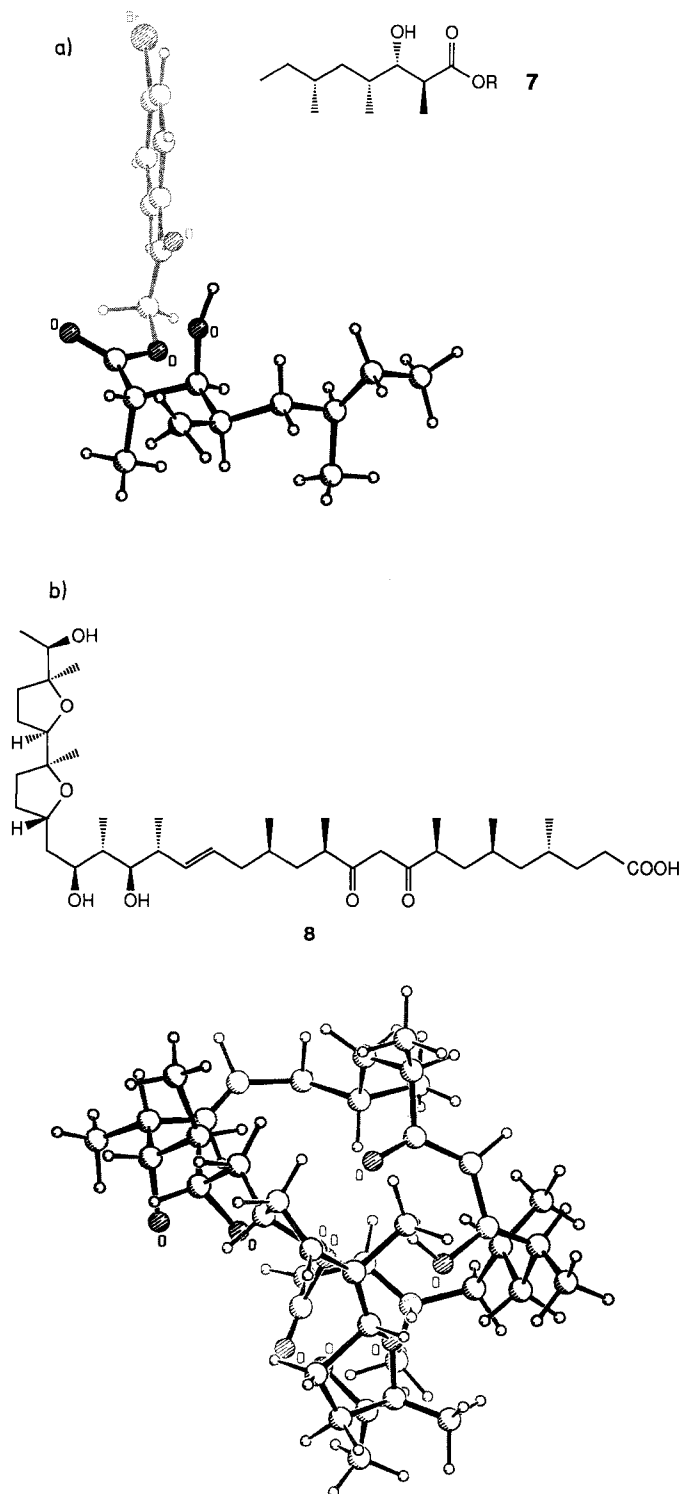
So haben Verbindungen mit der Einheit 5 eine gestreckte Hauptkette (*tt*-Konformation 5a, acht Fälle, Diederwinkel  $170 \pm 9^\circ$ ) oder seltener (fünf Fälle, Diederwinkel  $68 \pm 11^\circ$ ) eine doppelt abgeknickte Kette ( $g^+g^+$ - oder  $g^-g^-$ -Konformation); die Einheit 6 führt zwangsläufig zu einem einfachen Abknicken der Hauptkette (*tg*-Konformation, 33 Fälle, Diederwinkel  $171 \pm 6^\circ$ ;  $62 \pm 8^\circ$ ). Die Formelbilder einer Reihe von Pheromonen lassen vermuten, daß diese Moleküle trotz uneingeschränkter konformativer Beweglichkeit in ganz bestimmter Weise gefaltet sind. Beispielsweise ist die räumliche Struktur von Lardolure 9<sup>[23]</sup> für die biologische Signalwirkung essentiell, da Epimere von 9<sup>[24]</sup> mit anderen Vorzugskonformationen der Kette unwirksam sind.



Die unterschiedlichen Vorzugskonformationen der Teilstrukturen 5 und 6 sind aus der Polymerchemie schon lange bekannt. 5 entspricht der Wiederholungseinheit im syndiotaktischen Polypropylen, das entweder als *all-trans*-Kette vorliegt<sup>[25]</sup> oder (im Festkörper etwas stabiler) als *ttg* $^+g^+$ -Helix 10<sup>[26]</sup>. 6 entspricht dagegen isotaktischem Polypropylen, bei dem – um  $g^+g^-$ -Wechselwirkungen zu vermeiden –

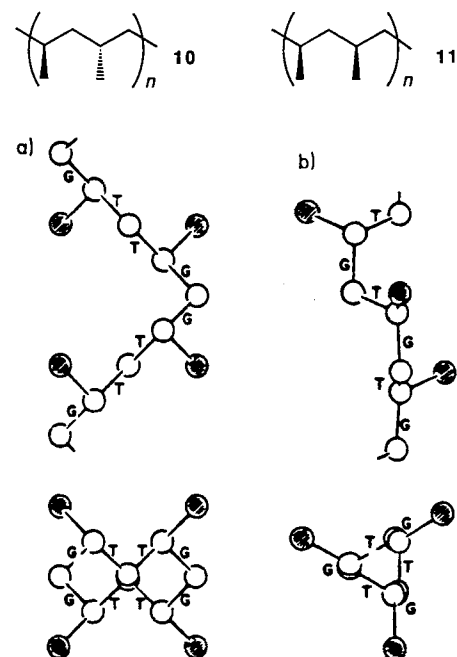


Reinhard W. Hoffmann wurde 1933 in Würzburg geboren. Er studierte Chemie an der Universität Bonn und promovierte 1958 bei B. Helferich. Nach zwei Jahren als Postdoktorand bei G. W. Brindley an der Pennsylvania State University folgte eine Assistententätigkeit bei G. Wittig an der Universität Heidelberg. Dort habilitierte er sich 1964. Drei Jahre später folgte die Umhabilitation an die Technische Hochschule Darmstadt. Seit 1970 ist er Professor an der Universität Marburg. Zwischenzeitlich nahm er Gastprofessuren an der University of Wisconsin, der Universität Bern und der University of California in Berkeley wahr. Derzeit beschäftigt er sich vor allem mit der Entwicklung von Methoden zur stereoselektiven C-C-Verknüpfung, deren Anwendung in der Naturstoffsynthese und generell mit der Stereochemie reaktiver metallorganischer Verbindungen.



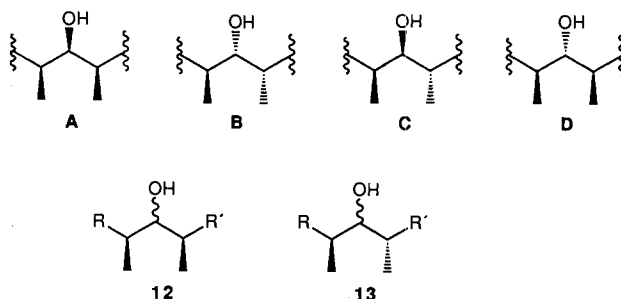
die Kette an jeder zweiten Bindung abgelenkt ist. Die *tg<sup>+</sup>tg<sup>+</sup>tg<sup>+</sup>*-Konformation führt dann ebenfalls zu einer helicalen Struktur **11**<sup>[27]</sup> (Schema 3).

Propionogene Naturstoffe enthalten als Teilstrukturen häufig die Stereotriaden A–D<sup>[28]</sup>, wobei Whitesell und Hildebrandt<sup>[29]</sup> darauf hinwiesen, daß diese bestimmte Vorzugskonformationen einnehmen. Beim Betrachten der



Schema 3. a) Helicale Konformation von syndiotaktischem Polypropylen **10** und b) von isotaktischem Polypropylen **11**. T = *trans*, G = *gauche*.

Strukturen von 26 zufällig ausgewählten Verbindungen mit diesen Strukturelementen zeigte sich, daß die Konformation der Hauptkette im Kristall wieder vorwiegend durch die Methylverzweigungen wie bei **5** und **6** bestimmt wird. Insofern sind hinsichtlich der Konformation nur die Strukturtypen **12** und **13** von Bedeutung. Die Hydroxygruppen weisen unabhängig von ihrer relativen Konfiguration auch bei gefalteten Ketten nach außen in den freien Raum und können intramolekular oder intermolekular wechselwirken.



Stehen mehrere Hydroxygruppen im 1,3-Abstand, so kann bei geeigneter räumlicher Anordnung der Hydroxygruppen die Konformation der Hauptkette zusätzlich durch Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert werden<sup>[30]</sup>, wie beispielsweise bei Teilstrukturen des Rifamycins **14**<sup>[31]</sup> oder des Zinaphorins **15**<sup>[32]</sup> (Abb. 2).

Im Bereich der propionogenen Naturstoffe gibt es auch Verbindungen, deren konformative Beweglichkeit der Hauptkette durch einen anellierten Sechsring eingeschränkt, aber nicht aufgehoben ist, wie etwa bei den Teilstrukturen **16** und **17**.

Firl und Kresze et al.<sup>[33]</sup> zeigten durch NMR-Untersuchungen an Terpenen, daß für diese Teilstrukturen überwiegend die gezeigten Konformationen populiert sind, d. h. ge-

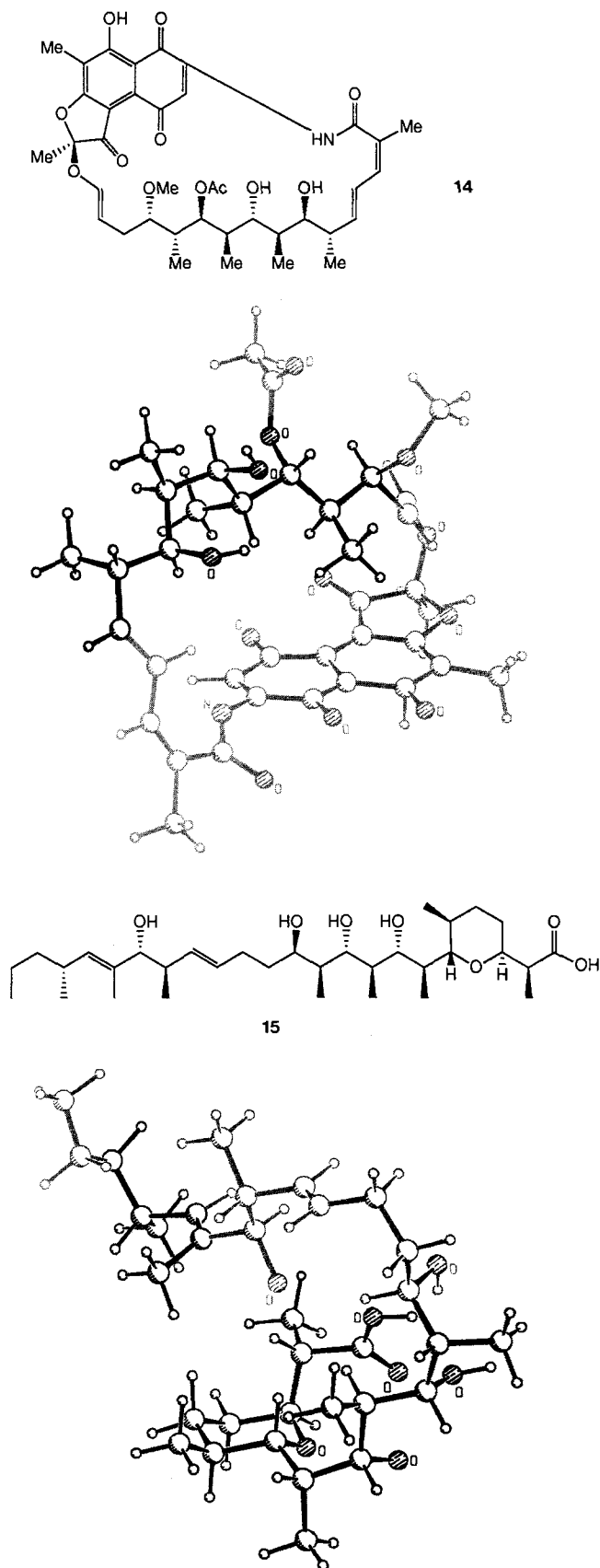
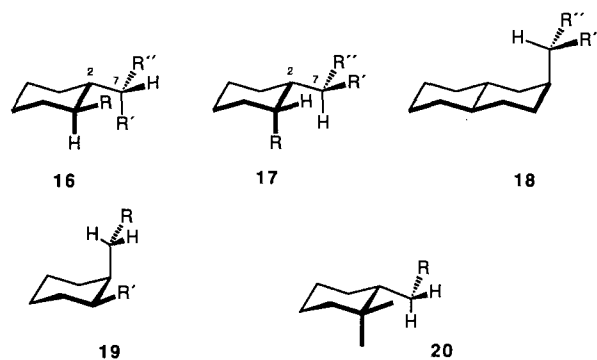


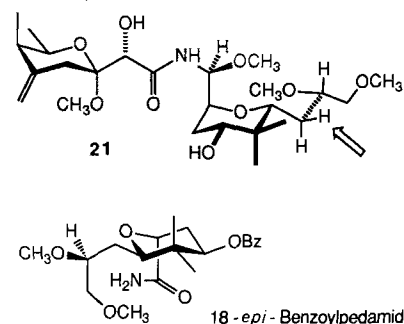
Abb. 2. Durch geeignete Anordnung der OH-Gruppen werden die gezeigten Konformationen von Rifamycin S 14 (oben) und Zincophorin 15 (unten) zusätzlich durch Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert.

rade die, in denen eine  $g^+g^-$ -Wechselwirkung vermieden wird. Damit bestimmt die äquatoriale (16) oder axiale (17) Position des Substituenten R die Vorzugskonformation

längs der C2-C7-Bindung. Dies wurde später auch von Kishi et al.<sup>[34]</sup> und Sih et al.<sup>[35]</sup> ausführlich diskutiert; ähnliche Effekte wurden dann auch an Fünfring-Lactonen beobachtet<sup>[36]</sup>. Wiederum ergeben 14 zufällig ausgewählte Röntgenstrukturanalysen, daß entsprechende Teilstrukturen propionogener Naturstoffe in genau diesen Konformationen vorliegen. Man beachte, daß trotz dieser Vorzugskonformationen die bei „Raumtemperatur“ verfügbare thermische Energie ausreicht, um sowohl die Sechsringsinversion als auch die Rotation um die exocyclischen Bindungen voll anzuregen.



Allinger et al.<sup>[37]</sup> wies schon früh darauf hin, daß ein verzweigter Substituent in axialer Position an einem Sechsring wie in 18 nur eine einzige Vorzugskonformation einnimmt, um  $g^+g^-$ -Wechselwirkungen zu vermeiden<sup>[38]</sup>. Diese Anordnung<sup>[39]</sup> findet man beispielsweise in der Struktur von Zincophorin im Kristall<sup>[32]</sup> (siehe Abb. 2 unten). Aber auch ein unverzweigter axialer Substituent kann räumlich fixiert sein, wenn nachbarständig dazu eine äquatoriale Gruppe gebunden ist, wie in 19<sup>[9b]</sup>. Letztlich ist dies ein Spezialfall des *gem*-Dimethyleffekts<sup>[40, 41]</sup>. Aufgrund dieses Effekts können auch unverzweigte äquatorial gebundene Seitenketten ausgerichtet werden, wenn sie neben einer disubstituierten Ringposition angeordnet ist, wie in 20. Dies betrifft beispielsweise Strukturelemente in Pederin 21<sup>[44]</sup>, Onnamid<sup>[45]</sup>, Mycalamid<sup>[46]</sup> oder Bryostatin<sup>[47]</sup>. Ein Ausschnitt aus der Struktur von 18-*epi*-Benzoylpedamid im Kristall<sup>[48]</sup> macht diesen Effekt ebenfalls deutlich (Abb. 3).



Bei den bisher betrachteten Strukturen war das zentrale Atom der Teilstrukturen 5 und 6  $sp^3$ -hybridisiert. Ist dieses Atom aber  $sp^2$ -hybridisiert wie in 22, ist der zentrale Bindungswinkel größer, so daß sich die Methylgruppen besser ausweichen können. Die Analyse einer kleinen Zahl zufällig

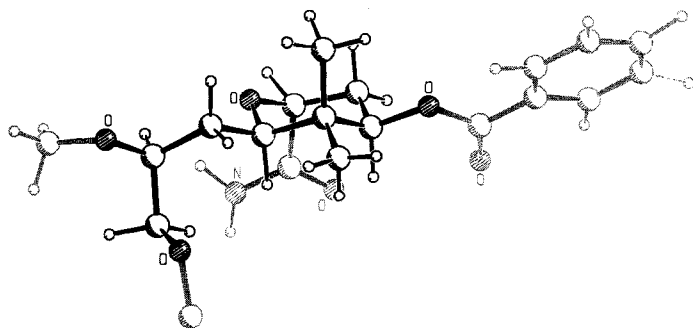
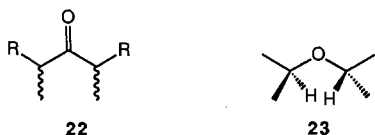


Abb. 3. Struktur von 18-*epi*-Benzoylpedamid im Kristall. Durch die zwei *gem*-Methylgruppen wird die benachbarte Seitenkette ausgerichtet.

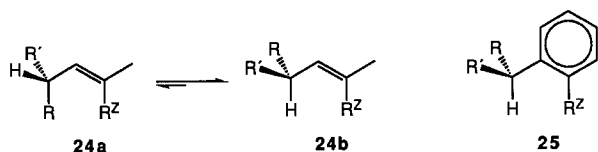
herausgegriffener Strukturen von Verbindungen des Typs **22** ergab eine breite Vielfalt möglicher Konformationen. Die Zahl der bei Raumtemperatur populierbaren Konformationen wird also bei diesem Strukturtyp nicht nennenswert durch  $g^+g^-$ -Wechselwirkungen eingeschränkt.



Wird das zentrale Atom der Struktureinheiten **5** oder **6** dagegen durch ein Sauerstoffatom ausgetauscht (**23**), dann führen die kürzeren C-O-C-Abstände und der kleinere C-O-C-Bindungswinkel dazu, daß die  $g^+g^-$ -Wechselwirkungen ausgeprägt sind. Dies spiegelt sich in der Vorzugskonformation des Diisopropylethers **23** wider<sup>[49]</sup>.

### 3. Allyl-1,3-Spannung als konformationsbestimmender Faktor

Allyl-1,3-Spannung wurde von Johnson<sup>[50]</sup> definiert: Sie besagt, daß in Teilstrukturen des Typs **24** ( $R^Z \neq H$ ) solche Konformationen energetisch ungünstig sind, in denen die Reste R und  $R^Z$  in einer Ebene sind, wie in **24a**. Die Vorzugskonformation dieser Verbindungen ist **24b**, in der die H-C-C=C- $R^Z$ -Einheit in einer Ebene liegt.

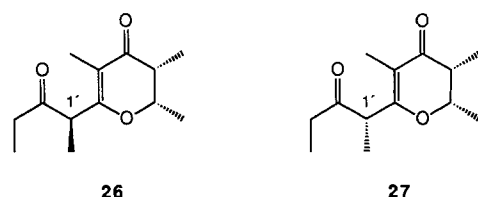


Neuere Rechnungen zeigen<sup>[51]</sup>, daß **24b** die praktisch ausschließlich populierte Konformation und daß **24a** um ca.  $3.5 \text{ kcal mol}^{-1}$  energetisch ungünstiger ist. Die Rotation um die vinyliche C-C-Bindung ist jedoch bei Normaltemperatur uneingeschränkt möglich. Die Rechnungen zeigen weiterhin, daß das Potential für die Libration des C=C-C-H-Diederwinkels  $\phi$  zunächst flach ist und erst mit  $\phi > 35^\circ$  steiler ansteigt. In Einklang damit ergibt die Auswertung von ca. 50 Kristallstrukturanalysen von Naturstoffen und Syntheseprodukten mit dem Strukturelement **24**, daß die Di-

ederwinkel gleichmäßig im Bereich von  $0-30^\circ$  streuen. In einzelnen Fällen wurden  $40^\circ$ -Winkel ermittelt, aber kein Diederwinkel war größer als  $44^\circ$ . Ist die  $\pi$ -Bindung in **24** Teil eines aromatischen Systems wie bei Verbindung **25**, so sind – wegen der größeren C=C-Bindungslänge – auch etwas größere Diederwinkel möglich, wobei Werte bis  $48^\circ$  bestimmt wurden<sup>[38, 52]</sup>.

Damit ist die Teilstruktur **24** ein konformativ flexibles Element, das in einer Vorzugskonformation mit abgeknickter Hauptkette vorliegt. Dabei ist die Ausrichtung der Substituenten nicht identisch mit derjenigen, die bei den in Abschnitt 2 besprochenen Strukturen mit dem Baustein **6** resultiert.

Die konformationsbestimmende Wirkung der Allyl-1,3-Spannung wird beispielsweise an den Verbindungen Stegobionon **26** und 1'-*epi*-Stegobionon **27** (Abb. 4)<sup>[53]</sup> deutlich, von denen das erstere das Sexualpheromon von *stegobium panicum*, dem Brotkäfer, ist, während das 1'-Epimer die Pheromonwirkung inhibiert<sup>[54]</sup>. Die scheinbar geringfügige Konfi-



gurationsänderung beim Übergang von **26** zu **27** bewirkt durch das Allylsystem, daß die Seitenkette<sup>[55]</sup> der beiden Epimere völlig unterschiedlich im Raum ausgerichtet ist<sup>[56]</sup>.

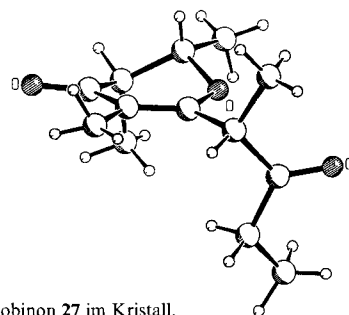
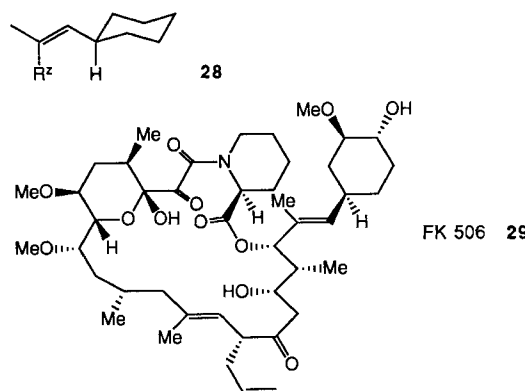


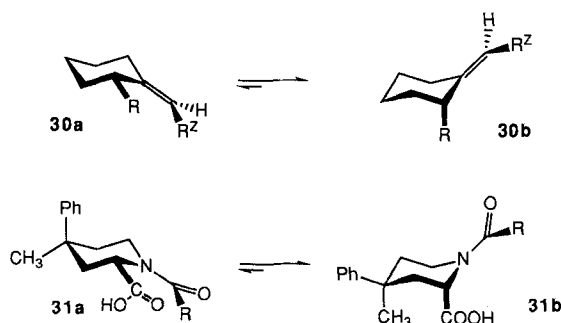
Abb. 4. Struktur von 1'-*epi*-Stegobionon **27** im Kristall.

Vinyleinheiten mit einem (Z)-ständigen Substituenten, die äquatorial an einen Sechsring gebunden sind wie in **28**, sorgen in Naturstoffen oft für eine für die biologische Wirkung



notwendige räumliche Ausrichtung größerer Struktureinheiten. Eine derartige Einheit findet man z.B. in FK 506 **29**<sup>[57]</sup>. In **28** ist die Ausrichtung der Reste an der Vinylgruppe als auch die aller vom Sechsring ausgehenden Bindungen durch diese eine Vorzugskonformation festgelegt.

Das Phänomen der Allyl-1,3-Spannung wurde ursprünglich an Verbindungen des Typs **30** erkannt<sup>[50]</sup>. Hier weicht aufgrund des (Z)-ständigen Substituenten  $R^Z$  der ringständige Substituent R durch Umklappen des Cyclohexanrings in die axiale Position aus. Dies gilt auch für Amide des Typs **31**<sup>[58]</sup>, da die N-CO-Bindung durch die Mesomerie Doppelbindungscharakter hat. Hier weiß und versteht man seit langem, daß der ringständige Substituent bevorzugt die sonst energetisch ungünstigere axiale Anordnung einnimmt, auch dann, wenn dabei eine 1,3-diaxiale Wechselwirkung resultiert.



Die Natur nutzt diesen Effekt auch, wie ein Blick auf die Struktur von **29** im Kristall lehrt (Abb. 5). Der COOR-Substituent am Piperidinring von **29** ist eindeutig axial und analog zur Konformation **31b** angeordnet. Eine Kombination

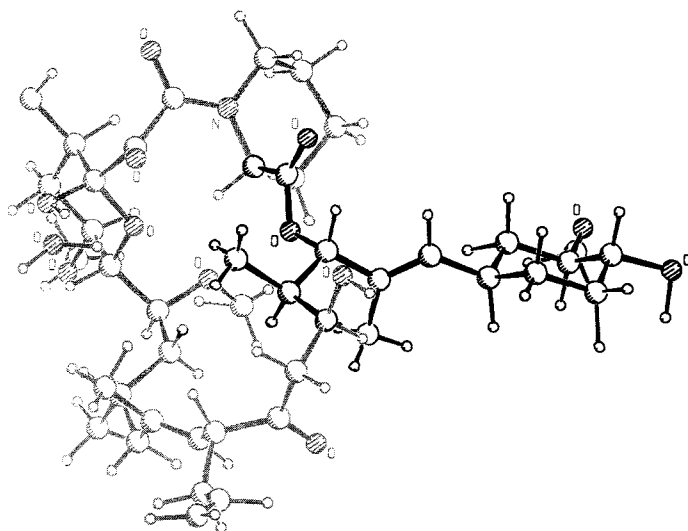
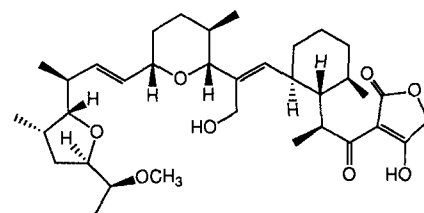


Abb. 5. Struktur von FK506 **29** im Kristall. Der ringständige COOR-Substituent am Piperidinring ist in der sonst energetisch ungünstigeren axialen Position, um die Wechselwirkungen mit dem N-ständigen Substituenten zu verringern.

der Konformationssteuerung durch Allyl-1,3-Spannung mit der durch Methylsubstituenten (Vermeiden von  $g^+g^-$ -Wechselwirkungen) findet man z.B. beim Antibiotikum M139603 **32**<sup>[59]</sup> (Abb. 6). Man kann an dieser Struktur Stück für Stück

nachvollziehen, wie die gerade so platzierten Substituenten eben nur diese eine Konformation favorisieren, die trotz uneingeschränkter konformativer Mobilität einen 180°-Knick der Hauptkette bewirkt.



M 139603 **32**

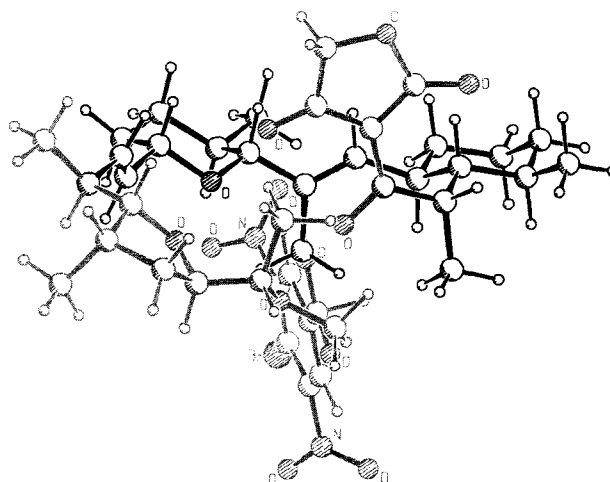


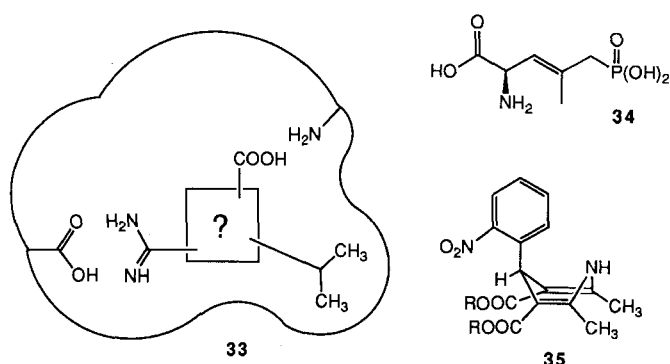
Abb. 6. Struktur des Antibiotikums M139603 **32** als 4-Brom-3,5-dinitrobenzolat im Kristall. Die Konformation wird durch die Allyl-1,3-Spannung und das Vermeiden von  $g^+g^-$ -Wechselwirkungen ( $CH_3$ -Gruppen) bestimmt.

#### 4. Konformationsdesign von Molekülgerüsten

Das Ziel des Molecular Design ist häufig, das zur Form eines Rezeptors komplementäre Molekül aufzubauen, das bestimmte Funktionalitäten in der zum Rezeptor passenden räumlichen Anordnung haben soll. Dabei liegt ein Problem darin, ein geeignetes Molekülgerüst zu finden, an dem die Bindungen zu den funktionellen Gruppen, beispielsweise zu einer C-NH<sub>2</sub> oder C-COOH-Bindung (vgl. **33**), nicht nur den richtigen Abstand bezüglich der Rezeptorbindungsstelle, sondern auch vektoriell die entsprechende räumliche Orientierung haben. Zu diesem Zweck wurde das Programm CAVEAT von P. A. Bartlett et al.<sup>[60]</sup> (Berkeley) entwickelt, das alle gespeicherten Strukturen des Cambridge-Structural-Data-File nach einem passenden Molekülgerüst durchsucht. Dabei ist es dem Zufall überlassen, ob das Molekülgerüst starr oder beweglich ist. Eine neuere Übersicht über Modellverbindungen für Peptidkonformationen (Peptide Conformation Mimetics)<sup>[61]</sup> zeigt, daß bisher überwiegend starre Molekülgerüste getestet wurden, um zum Beispiel einen Knick in einer Peptidkette entsprechend einem  $\beta$ -Turn nachzubilden ( $\beta$ -Turn-Mimetics).

Man könnte in diesem Sinne auch versuchen, die notwendigen Funktionalitäten über einen Ausschnitt eines Diamantgitters miteinander zu verbinden. Gesetzt den Fall, dies wäre mit hinreichender Übereinstimmung möglich, könnte

man ein starres, polycyclisches Molekül entwerfen, das die nötige Anordnung der funktionellen Gruppen im Raum erzwingt. Durch sequentiell Weglassen einzelner Gerüstbindungen käme man am Schluß zum anderen Extrem, nämlich zu einem voll beweglichen Kettenmolekül, das zwar die gewünschte Konformation einnehmen kann, aber nur als eine von unzähligen vielen Möglichkeiten. Der Reiz besteht nun darin, mit Hilfe der von der Natur aufgezeigten oder der durch Einsicht weiterentwickelten Prinzipien, etwa durch Platzierung konformationsstabilisierender Substituenten, ein völlig oder weitgehend flexibles Molekülgerüst zu entwerfen, das dennoch die gewünschte Konformation als Vorzugskonformation hat. Ein kürzlich beschriebener<sup>[62]</sup> Antagonist **34** von *N*-Methyl-D-asparat zeigt (zufällig oder absichtlich) genau solche Eigenschaften, da bei **34** Allyl-1,3-Spannung für eine bestimmte Vorzugskonformation des Molekülgerüsts sorgt. Die *ortho*-ständige Nitrogruppe im Nifedipin **35** sorgt

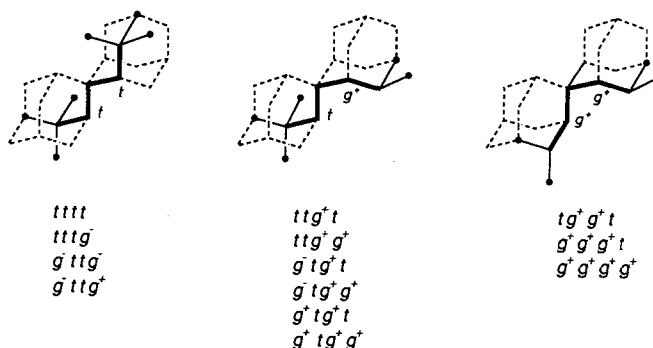


aufgrund von Allyl-1,3-Spannung dafür, daß der Phenylring orthogonal zum Dihydropyridinring steht, was für die pharmakologische Wirkung entscheidend ist<sup>[63]</sup>.

#### 4.1. Design von Vorzugskonformationen einer C<sub>7</sub>-Kette; flexible Bausteine für ein Konformationsdesign

Der Chemiker wird geneigt sein, das komplexe Problem eines Konformationsdesigns schrittweise anzugehen, d. h. Gerüstsegmente mit bestimmten Vorzugskonformationen zu betrachten. Diese Segmente könnten dann baukastenartig zu größeren, real interessierenden Molekülgerüsten zusammengesetzt werden. Beispielsweise kann man als Gerüstsegment eine C<sub>7</sub>-Kette von *n*-Heptan betrachten, die lang genug ist, um wiederholbare Prinzipien deutlich zu machen. Die Konformation von *n*-Heptan läßt sich durch eine Abfolge von vier Diederwinkeln beschreiben. Die 13 Konformationen, die frei von  $g^+g^-$ -Wechselwirkungen sind (vgl.<sup>[17]</sup>), und solche mit einer teilweise relaxierten  $g^+g^-$ -Wechselwirkung sind alle bei Raumtemperatur populiert.

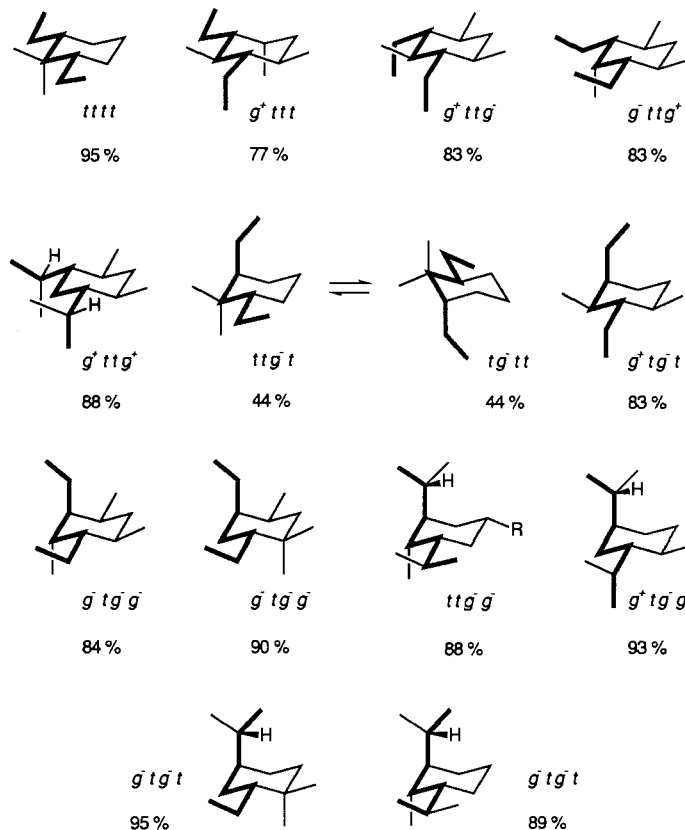
Man kann nun die Konformationen von *n*-Heptan auf ein Diamantgitter abbilden<sup>[64, 65]</sup>. Schema 4 zeigt dies anhand des Molekülgerüsts von Spirodiadamantan für die Heptan-Konformationen ohne  $g^+g^-$ -Wechselwirkungen. Dabei sind jeweils alle Konformationen mit einer zentralen *tt*-, *tg*- und  $g^+g^+$ -Einheit zusammengefaßt. Somit eignen sich Derivate von Spirodiadamantan als starre Modelle für die Konformere von *n*-Heptan, um bestimmte funktionelle Gruppen



Schema 4. Konformationen von *n*-Heptan ohne  $g^+g^-$ -Wechselwirkungen auf ein Diamantgitter abgebildet.

längs einer Heptankette im Raum – wie gefordert – anzuordnen.

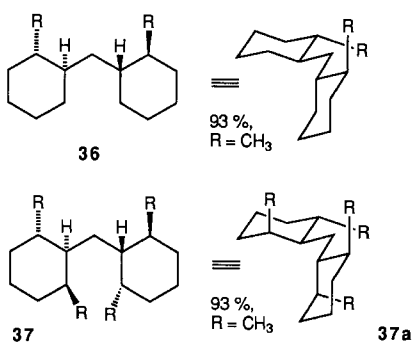
Neben den beiden Extremen, dem konformativ uneingeschränkt beweglichen und in seiner Gestalt nicht festgelegten *n*-Heptan einerseits, und dem völlig unbeweglichen, aber strukturell festgelegten Spirodiadamantanderivat andererseits, sollten sich bewegliche *n*-Heptangerüste definierter Gestalt unter Nutzung der von der Natur aufgezeigten Prinzipien (Vermeiden von  $g^+g^-$ -Wechselwirkung) konstruieren lassen. In einer ersten Phase kann man die Aufgabe durch Anellierung eines Sechsrings an die C<sub>7</sub>-Kette vereinfachen, denn so lassen sich ein oder zwei Diederwinkel in einer Vorzugskonformation festlegen. Durch die bei Normaltemperatur voll angeregte Sechsringinversion bleibt eine (zwar einge-



Schema 5. Anellierung eines Sechsrings an *n*-Heptan. 1,3-Diäquatoriale Anordnung der Substituenten am Cyclohexanring entspricht einer *tt*-Konformation der inneren Bindungen von *n*-Heptan, die 1,3-äquatorial-axiale Anordnung einer *tg*-Konformation.

schränkte) konformative Beweglichkeit, auch um diese Bindungen, erhalten. Bei einer Anellierung eines Sechsrings an die beiden inneren Bindungen von *n*-Heptan entspricht eine 1,3-diäquatoriale Anordnung der Substituenten am Cyclohexanring einer zentralen *tt*-Konformation, eine 1,3-äquatorial-axiale Anordnung einer zentralen *tg*-Konformation. Werden weitere Stützsubstituenten am Ring oder an den 2,5-Positionen der Kette eingeführt, kann man z.B. jede der vier Anordnungen der C<sub>7</sub>-Kette mit zentraler *tt*-Einheit oder jede der sechs Anordnungen mit einer zentralen *tg*-Einheit zur Vorzugskonformation machen (Schema 5). Rechnungen mit MACROMODEL<sup>[66]</sup> zeigen, daß die jeweils angestrebte Konformation weit überwiegend populiert sein sollte.

Natürlich kann man auch einen oder beide der äußeren Diederwinkel der Heptankette durch Ringanellierung in bestimmten Vorzugskonformationen festlegen. So entspricht **36** einer Kette mit *g<sup>+</sup>ttg<sup>+</sup>*-Konformation.

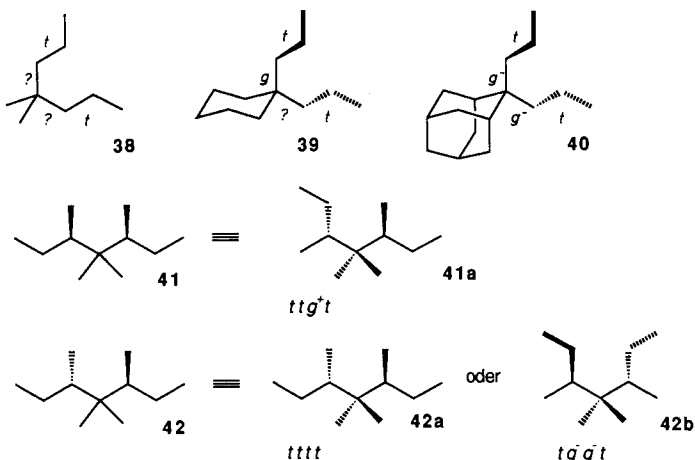


Ohne Änderung der Konformationspräferenz kann man beispielsweise zwei weitere Methyl(Alkyl)-Gruppen strategisch richtig an **36** plazieren. Im so erhaltenen **37** lassen sich auf die Vorzugskonformation **37a** dreizehn der regulären Konformationen von *n*-Heptan abbilden. Das Gerüst **37** bietet also vielfältige Möglichkeiten, bestimmte Heptankonformationen räumlich zu stabilisieren, und dies bei uneingeschränkter konformativer Beweglichkeit.

Einen weiteren Ausgangspunkt zur konformativen Fixierung einer Heptankette bietet eine *gem*-Dialkylsubstitution an C4, wie in **38**. Dies führt zunächst dazu<sup>[20]</sup> – Alder et al.<sup>[67]</sup> weisen darauf hin –, daß die beiden äußeren Diederwinkel der C<sub>7</sub>-Kette eine *t*-Konformation bevorzugen (nach MACROMODEL-Rechnungen zu ca. 86%). Weitere Methylsubstituenten, z.B. in **41**, bewirken eine *ttgt*-Anordnung von **41a** (74%). Das Isomer **42** hat nach MACROMODEL-Rechnungen hingegen zwei Gruppen ähnlicher und annähernd gleichberechtigter Vorzugskonformationen, die *tttt*-Anordnung **42a** und die *tg<sup>-</sup>g<sup>-</sup>t*-Anordnung **42b**.

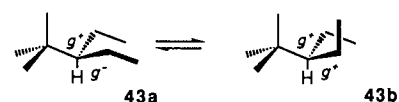
Will man eine Heptankette mit zentraler *g<sup>+</sup>g<sup>+</sup>*- (oder *g<sup>-</sup>g<sup>-</sup>*)-Konformation modellieren, kann man statt zwei geminalen Methylgruppen einen Sechsring als Substituenten wie in **39** einführen. Dadurch zwingt man einer der inneren Bindungen der Heptankette eine *g*-Konformation auf. Wegen der raschen Sechsringinversion wird wohl für beide inneren Heptanbindungen dann effektiv eine *g*-Konformation begünstigt, d.h. das Molekül **39** sollte überwiegend in der *tg<sup>+</sup>g<sup>+</sup>t*- (oder der enantiomeren *tg<sup>-</sup>g<sup>-</sup>t*-) Konformation vorliegen. Dies läßt sich dann durch Übergang zu **40** voll-

ständig erreichen. Das Adamantanderivat **40** ist damit ein bemerkenswertes Molekül: Einerseits ist die Rotation um keine der Bindungen der Heptankette eingeschränkt, andererseits sollte **40** nur zwei zueinander enantiomere Vorzugskonformationen haben!



Von den dreizehn regulären Konformationen einer *n*-Heptankette ohne *g<sup>+</sup>g<sup>-</sup>*-Wechselwirkung lassen sich also mit den hier gezeigten Strukturen elf als Vorzugskonformation bei uneingeschränktem oder weitgehendem Erhalt der konformativen Beweglichkeit realisieren.

Will man jedoch die sonst stets stark benachteiligte *g<sup>+</sup>g<sup>-</sup>*-Konformation einer C<sub>5</sub>-Kette in nennenswertem Maße populieren, kann man dies durch einen *tert*-Butylsubstituenten erreichen. Das Molekül **43** dürfte im wesentlichen in den Konformationen **43a** und **43b** vorliegen, die beide eine *syn*-Pentanwechselwirkung aufweisen.



Die Einführung der *tert*-Butylsubstituenten (*tert*-Butylanchoring) ist nach De Clercq et al.<sup>[68]</sup> eine Möglichkeit, die sonst ungünstige *g<sup>+</sup>g<sup>-</sup>*-Konformation der Kette zu populieren, so daß Ringschlußreaktionen über die Kettenenden begünstigt werden.

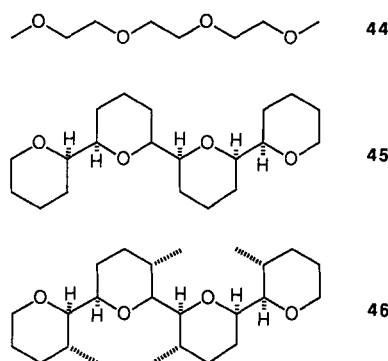
## 4.2. Anwendungen des Konformationsdesigns

Die Gestalt eines Moleküls und die damit verbundene räumliche Anordnung funktioneller Gruppen sind besonders wichtig, wenn dieses an ein anderes Molekül oder an Ionen gebunden werden soll. Insofern wird das Konformationsdesign überwiegend bei der Entwicklung von Wirtmolekülen für Ionen oder Aminosäuren eingesetzt.

Gerade im Bereich der Entwicklung optimaler mehrzähliger Liganden kommt der Ligandenkonformation besondere Bedeutung zu. Die Koordinierung des Liganden ist dann am günstigsten, wenn dessen Grundzustandskonformation derjenigen im Komplex nahekommt. Dies kann beispielsweise

durch geeignet platzierte Methylsubstituenten erreicht werden.

Solches Konformationsdesign wurde von Still et al.<sup>[69]</sup> par excellence im Falle einer Polyetherkette demonstriert. Polyether haben viele Acceptorpositionen für Wasserstoffbrücken; sie sollten also Ammonium-Ionen komplexieren können. Der Polyether **44** dürfte die  $tg^+tg^+tg^+$ -helicale Anordnung, wie sie in Polyethylenglykolderivaten vorherrscht<sup>[70]</sup>, bevorzugen, aber sicher nur neben vielen anderen Konformationen. Sechsringanellierung zu **45** legt jeweils zwei aufeinanderfolgende  $t$ -Anordnungen der Hauptkette fest. Die resultierende  $t?tt?tt?$ -Sequenz ermöglicht immer noch 25 Konformationen, die bis zu 3 kcal mol<sup>-1</sup> energiereicher als die stabilste Konformation sind. Erst die zusätzlichen Methylsubstituen-



ten in **46** führen zu einem Molekül, das nur noch eine einzige Konformation im Bereich 0–3 kcal mol<sup>-1</sup> einnimmt, weil alle anderen Konformationen destabilisierende  $g^+g^-$ -Wechselwirkung aufweisen. Damit liegt hier ein konformativ vollständig flexibles Molekül vor, das dennoch nur eine einzige helicale Designerkonformation ( $g^+tg^-tg^+$ ) aufweist. **46** zeigt deshalb auch eine deutlich höhere enantioselektive Erkennung von Aminosäuren als **45**<sup>[69, 71]</sup>.

Ein weiteres Beispiel eines solchen Ligandendesigns bietet eine [14]Thiakrone-4 für die Komplexierung von Ni<sup>2+</sup><sup>[72]</sup> (Abb. 7). Durch eine geminale Dimethylsubstitution am

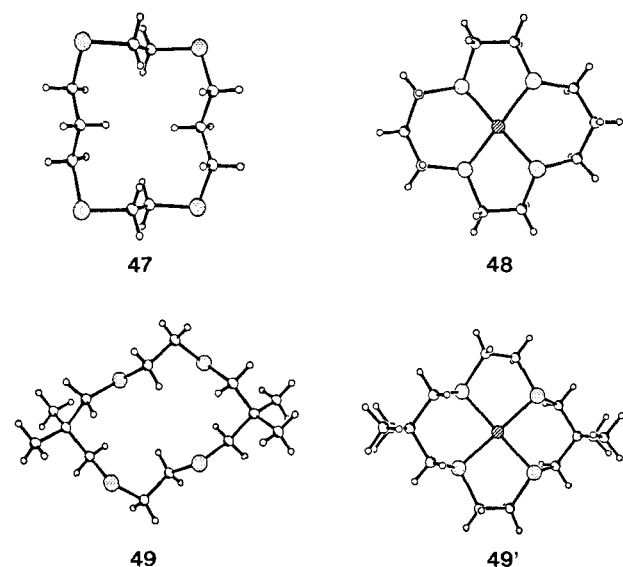
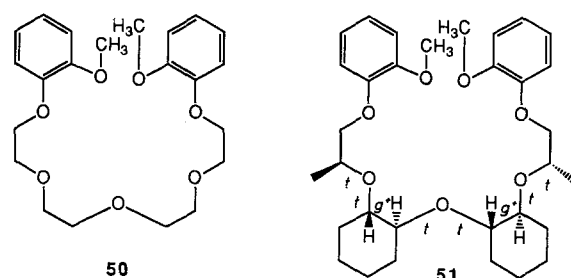


Abb. 7. Strukturen der [14]Thiakrone-4-Makrocyclen **47** und **49** sowie die der durch Zugabe von Ni<sup>2+</sup> entstehenden Komplexe **48** bzw. **49'**. Schraffierte Kugeln sind Ni-Atome, punktierte S-Atome.

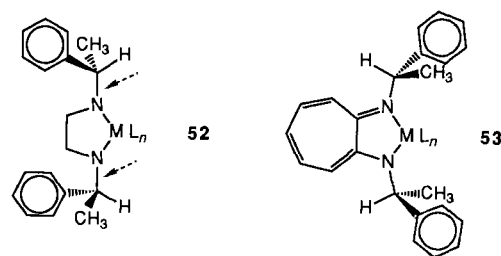
Makrocyclen **47** wird bei **49** eine *trans*-Konformation der CC-SC-Bindung induziert, die auch im Komplex **48** vorliegt. Entsprechend steigt die Komplexierungskonstante für Ni<sup>2+</sup> beim Übergang vom Ligand **47** zu **49** um den Faktor 50 an<sup>[72]</sup>.

Aber auch Moleküle mit Bumeranggestalt könnten maßgeschneidert werden: So sollte die Verbindung **51** – in Analogie zu den Untersuchungen von Vögtle et al.<sup>[73]</sup> an **50** – Thioharnstoff besser als **50** binden können, weil das Wirtmolekül **51** spontan die zur Bindung optimale Konformation einnehmen sollte<sup>[74]</sup>.



Die Konformationssteuerung über  $g^+g^-$ -Wechselwirkung ist aber nur eines der Prinzipien, die beim Konformationsdesign eingesetzt werden können. Flexible Strukturelemente, deren Gestalt auf Allyl-1,3-Spannung oder auf Konformationspräferenzen einer Amid- oder einer Harnstoffgruppe<sup>[75]</sup> beruhen, sind gleichermaßen einsetzbar.

Ein anwendungsnahes Problem stellt sich beim Aufbau chiraler Liganden für metallkatalysierte Reaktionen. Beispielsweise ist beim leicht zugänglichen Komplex **52** von Nachteil, daß die eine asymmetrische Induktion bedingenden Phenyl- und Methylreste am Liganden räumlich nicht fixiert sind, d. h. es sind viele Konformationen bezüglich der Drehung um die mit Pfeilen markierten Bindungen möglich. Dieser Nachteil tritt bei Komplex **53** nicht auf<sup>[76]</sup>, da die Phenyl- und Methylgruppen im Liganden durch Allyl-1,3-Spannung gerade so ausgerichtet werden, daß sie am Metall eine definierte chirale Umgebung schaffen.

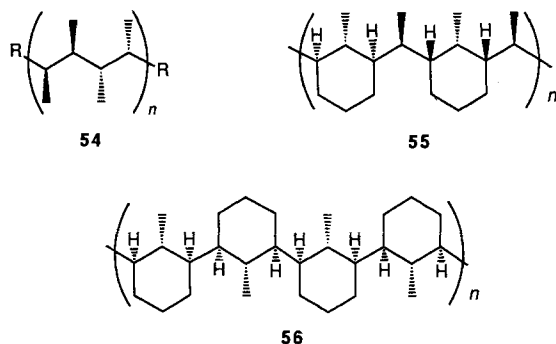


## 5. Zusammenfassung und Ausblick

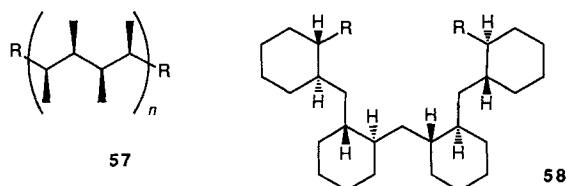
Die räumliche Struktur vieler polyketider Naturstoffe macht deutlich, mit welchen Prinzipien die Natur diesen Molekülen eine definierte Gestalt bei weitgehender Erhaltung der konformativen Flexibilität gibt. Diese Prinzipien lassen sich unverändert oder weiterentwickelt nutzen, um einer Kette im Molekül strukturell eine definierte Vorzugskonformation zu verleihen (Konformationsdesign). Wenn man bei-

spielsweise ein stäbchenförmiges flexibles Molekül modellieren will, könnte man die Strukturen **54** bis **56** anstreben.

In der Praxis wäre die Synthese dieser Verbindungen bei solchen mit kürzeren Ketten ein Problem der stereoselektiven Synthese, bei solchen mit längeren Ketten ein Problem der stereoregulären Polymerisation<sup>[77]</sup>.



Will man dagegen helicale Molekülketten aufbauen, könnte man z.B. eine steile Helix durch eine  $tg^+(tg^+)_n tg^+$ -Folge wie bei **57** anstreben. Dies wäre ein in seiner Konformationspräferenz verstärktes isotaktisches Polypropylen. Eine flachere Helix würde aus einer  $ttg^+(ttg^+)_n ttg^+$ -Konformation wie in **58** resultieren (vgl. <sup>[70]</sup>).



Die hier aufgeführten Beispiele sind naheliegende, aber sicher nicht die einzigen und vielleicht auch nicht die besten Lösungen für die vorgestellten Designprobleme. Es wird jedoch deutlich, daß bei der Synthese solcher Verbindungen hohe Anforderungen an die Kunst der stereoselektiven Synthese gestellt werden. Angesichts der atemberaubenden Entwicklung des dafür notwendigen Methodenarsenals in den letzten 15 Jahren kann man jedoch hoffen, daß Moleküle wie **56** oder **57** in wenigen Jahren keine unüberwindlichen Probleme für die Synthese mehr sein werden. Bei Fortdauer dieser Entwicklung wird man effizientes Konformationsdesign nicht nur am Bildschirm, sondern bald auch routinemäßig im Labor betreiben können. Dann kann auch die Frage beantwortet werden, ob die bisher von der Natur benutzten, konformativ flexiblen Wirkstoffe Vorteile gegenüber konformativ starren Wirkstoffen haben.

Dieser Beitrag wollte nicht, und konnte nicht die Möglichkeiten des Konformationsdesigns von Molekülgerüsten erschöpfend behandeln. Er sollte vor allem die dafür wichtigen Prinzipien aufzeigen und zum Weiterdenken anregen.

Die hier wiedergegebenen Ergebnisse von MACROMODEL-Rechnungen verdanke ich den Herren M. Brumm und Dr. T. Sander, Marburg. Ihnen danke ich, wie auch Herrn Prof. Dr.

G. Frenking, Marburg, für die Beratung bezüglich technischer Details.

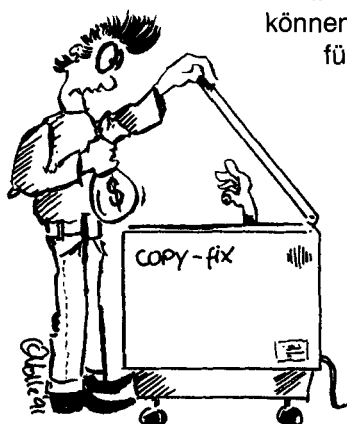
Eingegangen am 14. Februar 1992 [A 878]

- [1] a) R. J. P. Williams, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 805; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 766; b) H. Kessler, *ibid.* **1982**, *94*, 509 bzw. **1982**, *21*, 512; c) H. Kessler, S. Steuernagel in *Peptide Pharmaceuticals – Approaches to the Design of Novel Drugs* (Hrsg.: D. Ward), Open University Press, Buckingham, GB, **1991**, S. 18.
- [2] K. B. Wiberg, K. E. Laidig, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5935, zit. Lit.
- [3] J. S. Richardson, D. C. Richardson, *Principles and Patterns of Protein Conformation in Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation* (Hrsg.: G. D. Fasman), Plenum, New York, **1989**, S. 1.
- [4] a) W. F. Degrad, *Adv. Protein Chem.* **1988**, *39*, 51; b) H. Kessler in *Trends in Drug research (Proc. 7th Noordwijkerhout-Camerino Symp.)* (Hrsg.: H. Timmerman), Elsevier, Amsterdam, **1990**, S. 73.
- [5] M. T. Goulet, D. W. Hodkey, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4627.
- [6] D. Boumrah, M. M. Campbell, S. Fenner, R. G. Kinsman, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7735.
- [7] T. M. Zabriskie, J. A. Klocke, C. M. Ireland, A. H. Marcus, T. F. Molinski, D. J. Faulkner, C. Xu, J. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3123.
- [8] W. R. Chan, W. F. Tinto, P. S. Manchand, L. J. Todaro, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3091.
- [9] a) W. C. Still, P. Hauck, D. Kempf, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2817: Lasalocid has „particular arrays of chiral centers, which destabilize undesired rotamers of acyclic bonds“; b) W. C. Still, D. Cai, D. Lee, P. Hauck, A. Bernardi, A. Romero, *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, S-33: „The non-ligating substituents of monensin are functional and exert their effect by preorganizing the structure to favor the binding conformation“; c) D. A. Evans, R. P. Polniaszek, K. M. DeVries, D. E. Guinn, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7613: „It is noteworthy that syn-pentane interactions dictate virtually all acyclic dihedral angle relationships in this region of ferensimycin“; d) P. K. Somers, T. J. Wandless, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8045: „minimizing gauche butane, –gauche/ +gauche (syn-pentane), and allylic A<sup>1,3</sup> strain along the C14–C26 chain results in the local conformation of FK506 observed in the solid state“.
- [10] P. W. Smith, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7917: „These molecules illustrate that the avoidance of g<sup>+</sup>g<sup>–</sup>-interactions can create an efficient mechanism for an acyclic conformational lock and control the geometry of otherwise flexible molecules.“
- [11] V. J. Klimkowski, J. P. Manning, L. Schäfer, *J. Comput. Chem.* **1985**, *6*, 570.
- [12] N. L. Allinger, M. A. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2145.
- [13] a) R. A. Scott, H. A. Scheraga, *J. Chem. Phys.* **1966**, *44*, 3054; b) S. Sykora, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1968**, *33*, 3514.
- [14] K. B. Wiberg, M. A. Murcko, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8029.
- [15] A. Abe, R. L. Jernigan, P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 631.
- [16] J. E. Anderson, K. H. Koon, J. E. Parkin, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 561.
- [17] M. Saunders, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3150.
- [18] S. Tsuzuki, L. Schäfer, H. Goto, E. D. Jemmis, H. Hosoya, K. Siam, K. Tanabe, E. Osawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4665.
- [19] C. A. Kingsbury, *J. Chem. Educ.* **1979**, *56*, 431.
- [20] S. R. Wilson, F. Guarnieri, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3601.
- [21] B. Bodo, W. Trowitzsch-Kienast, D. Schomburg, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 847.
- [22] B. K. Toepflitz, A. I. Cohen, P. T. Funke, W. L. Parker, J. Z. Gougoutas, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3344.
- [23] K. Mori, S. Kuwahara, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5539.
- [24] K. Mori, S. Kuwahara, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5545.
- [25] G. Natta, *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 393.
- [26] G. Natta, M. Peraldo, G. Allegra, *Makromol. Chem.* **1964**, *75*, 215.
- [27] G. Natta, P. Corradini, *J. Polym. Sci.* **1959**, *39*, 29.
- [28] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 503; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 489.
- [29] J. K. Whitesell, B. Hildebrandt, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4975.
- [30] a) A. J. Kinneking, V. Mom, F. C. Mijlhoff, G. H. Rennes, *J. Mol. Struct.* **1982**, *82*, 271; b) R. W. Hoffmann, U. Weidmann, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3980.
- [31] M. Brufani, S. Cerrini, W. Fedeli, A. Vaciago, *J. Mol. Biol.* **1974**, *87*, 409.
- [32] H. A. Brooks, D. Gardner, J. P. Poyser, T. J. King, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1501.
- [33] J. Firl, G. Kresze, T. Bosch, V. Arndt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1978**, *87*.
- [34] M. D. Lewis, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2343.
- [35] D. V. Patel, F. Van Middlesworth, J. Donaubauer, P. Gannett, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4603.
- [36] a) G. Dana, J. Gharbi-Benarous, J. Vaissermann, M. Philoche-Levisalles, C. Bois, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6357; b) G. Dana, E. Touboul, M. Mellot-Srou, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1617.
- [37] N. L. Allinger, J. Allinger, *Struktur Organischer Moleküle*, Thieme, Stuttgart, **1974**, S. 128; vgl. auch O. Golan, Z. Goren, S. E. Biali, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9300.

- [38] S. Knapp, T. G. M. Dhar, J. Albaneze, S. Gentemann, J. A. Potenza, D. Holten, H. J. Schugar, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4010.
- [39] S. L. Schreiber, Z. Wang, G. Schulte, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4085.
- [40] Für Literaturhinweise siehe M. E. Jung, J. Gervay, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 224.
- [41] Daß das Konformerengleichgewicht einer Kette durch eine gem-Dialkylsubstitution zugunsten bestimmter Konformationen verschoben wird, ist lange bekannt (reactive rotamer effect) [42] und spiegelt sich vor allem in der Kinetik von Ringschlußreaktionen wider [43].
- [42] a) T. C. Bruice, U. K. Pandit, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5858; b) E. Riande, J. Guzmán, E. Saiz, J. de Abajo, *Macromolecules* **1981**, *14*, 608; c) P. S. Hillery, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3465.
- [43] a) R. F. Brown, N. M. van Gulick, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1046; b) C. Galli, G. Giovannelli, G. Illuminati, L. Mandolini, *ibid.* **1979**, *44*, 1258; c) R. K. Boeckman, S. S. Ko, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1033; d) D. D. Sternbach, D. M. Rossana, K. D. Onan, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 591; e) W. H. Okamura, M. L. Curtin, *Synlett.* **1990**, *1*, 1.
- [44] A. Furusaki, T. Watanabe, T. Matsumoto, M. Yanagiya, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 6301.
- [45] S. Sakemi, T. Ichiba, S. Kohmoto, G. Saucy, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4851.
- [46] N. B. Perry, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, L. K. Pannell, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4850.
- [47] G. R. Pettit, Y. Kamano, C. L. Herald, M. Tozawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6768.
- [48] T. M. Willson, P. Kocienski, K. Jarowicki, K. Isaac, P. M. Hitchcock, A. Faller, S. F. Campbell, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1767.
- [49] a) N. L. Allinger, M. Rahman, J.-H. Lii, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8293; b) H. Takeuchi, M. Fujii, S. Konaka, M. Kimura, *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 1015.
- [50] F. Johnson, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375.
- [51] J. L. Broeker, R. W. Hoffmann, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5006.
- [52] T. Imamoto, T. Matsumoto, H. Yokoyama, M. Yokoyama, K. Yamaguchi, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1105.
- [53] T. Ebata, K. Mori, *Agric. Biol. Chem.* **1990**, *54*, 527.
- [54] H. Kodama, K. Mochizuki, M. Kohno, A. Ohnishi, Y. Kuwahara, *J. Chem. Ecol.* **1987**, *13*, 1859.
- [55] R. W. Hoffmann, W. Ladner, K. Steinbach, W. Massa, R. Schmidt, G. Snatzke, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 2786.
- [56] T. Ebata, K. Koseki, K. Shimazaki, H. Kawakami, T. Chuman, H. Matsushita, K. Mori, *Heterocycles* **1990**, *31*, 581.
- [57] H. Tanaka, A. Kuroda, H. Marusawa, H. Hatanaka, T. Kino, T. Goto, M. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5031.
- [58] E. E. Sugg, J. F. Griffin, P. S. Portoghese, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5032.
- [59] D. H. Davies, E. W. Snape, P. J. Suter, T. J. King, C. P. Falshaw, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1073.
- [60] P. A. Bartlett, G. T. Shea, S. J. Telfer, S. Waterman, *Spec. Publ. R. Soc. Chem. (Molecular Recognition: Chem. Biochem. Probl.)* **1989**, *78*, 182.
- [61] G. Hölzemann, *Kontakte (Darmstadt)* **1991** (1), 3; *ibid.* **1991** (2), 55.
- [62] G. E. Fagg, H.-R. Olpe, M. F. Pozza, J. Baud, M. Steinmann, M. Schmutz, C. Portet, P. Baumann, K. Thedinga, H. Bittiger, H. Allgeier, R. Heckendorn, C. Angst, D. Brundish, J. G. Dingwall, *Br. J. Pharmacol.* **1990**, *99*, 791.
- [63] S. Goldmann, J. Stoltefuß, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1587; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1559.
- [64] a) S. A. Babirad, Y. Wang, P. G. Goekjian, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4825; b) V. Prelog, M. Kovacevic, M. Egli, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1173; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1147.
- [65] Für andere starre Molekülgerüste siehe R. N. Warrener, P. Groundwater, I. G. Pitt, D. N. Butler, R. A. Russell, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1885; K. S. Feldman, Y. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5850.
- [66] F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440.
- [67] R. W. Alder, C. M. Maunder, A. G. Orpen, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6717.
- [68] S. Cauwberghs, P. J. De Clercq, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2493.
- [69] T. Iimori, S. D. Erickson, A. L. Rheingold, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6947; X. Wang, S. D. Erickson, T. Iimori, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4128.
- [70] T. Miyazawa, K. Fukushima, Y. Ideguchi, *J. Chem. Phys.* **1962**, *37*, 2764.
- [71] G. Li, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6964.
- [72] J. M. Desper, S. H. Gellman, R. E. Wolf, Jr., S. R. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8663.
- [73] a) I.-H. Suh, W. Saenger, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 565; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 534; b) W. Raßhofer, F. Vögtle, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 309.
- [74] Vgl. dazu die Vorzugskonformation von Diisopropylether [49].
- [75] K. Yamaguchi, G. Matsumura, H. Kagechika, I. Azumaya, Y. Ito, A. Itai, K. Shudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5474.
- [76] G. M. Villacorta, C. P. Rao, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3175; K.-H. Ahn, R. B. Klassen, S. J. Lippard, *Organometallics* **1990**, *9*, 3178.
- [77] G. W. Coates, R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6270.

# Nur Kopieren ist teurer...

... und zudem mühsamer! Diplomanden und Doktoranden können als studentische Mitglieder der GDCh die "Angewandte" für zehn Mark und ein paar Zerquetschte jeden Monat druckfrisch frei Haus erhalten. Das sind weniger als acht Pfennige pro Seite!



## Interessiert?

Dann rufen Sie doch einfach bei Beate Geiß an (Tel. 0 62 01 / 6 06 - 1 99) oder schicken ihr ein Fax (0 62 01 / 6 06 - 1 84). Aber natürlich können Sie ihr auch schreiben:

**VCH-Leserservice, Postfach 10 11 61, 6940 Weinheim**

