

- [5] A. Luther, R. Brandsch, G. von Kiedrowski, *Nature* **1998**, 396, 245.
- [6] a) J. Tröger, *J. Prakt. Chem.* **1887**, 36, 225; Übersichtsartikel: b) B. G. Bag, *Curr. Sci.* **1995**, 68, 279; c) T. H. Webb, C. S. Wilcox, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 383; d) *Fascinating Molecules in Organic Chemistry* (Hrsg.: F. Vögtle), Wiley, New York, **1992**, Kap. 5, S. 237; siehe auch e) A. P. Hansson, P.-O. Norrby, K. Wärmark, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4565; f) Y. Coppel, C. Coulombeau, C. Coulombeau, J. Lhomme, M. L. Dheu-Andries, P. Vatton, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1994**, 12, 637.
- [7] Y. W. Ebright, Y. Chen, P. S. Pendergrast, R. H. Ebright, *Biochemistry* **1992**, 31, 10664.
- [8] „PCMODEL for Windows“, Version 1.0, Serena Software, Bloomingtom, IN (USA).
- [9] B. G. Bag, G. von Kiedrowski, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1289.
- [10] T. S. Price, D. F. Twiss, *J. Chem. Soc.* **1909**, 95, 1725.
- [11] W. W. Cleland, *Biochemistry* **1964**, 3, 480.
- [12] Bei einer durchschnittlichen Ausbeute von 39% pro Replikationszyklus ist die Gesamtausbeute Y durch die Gleichung $Y = 100(1+x)^N$ gegeben, wobei N die Zahl der Replikationszyklen und $x = 0.39 \pm 0.03$ sind. Weiterhin deutet die Gleichung bei einem Wert von $x > 0$ auf ein exponentielles Inkrement der Templatkonzentration hin.^[5]
- [13] U. Maitra, B. G. Bag, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6979; U. Maitra, B. G. Bag, P. Rao, D. Powell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 2049.
- [14] K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **1995**, 378, 767.

Design kombinatorischer Leitstruktur-Bibliotheken

Simon J. Teague,* Andrew M. Davis,
Paul D. Leeson und Tudor Oprea

Die kombinatorische Chemie wird mittlerweile in großem Umfang in der Wirkstoffsuche angewendet – sowohl für die Identifizierung als auch für die Optimierung von Leitverbindungen (chemischen Startpunkten). Als entscheidende Faktoren beim Entwurf der für die Leitstruktursuche gedachten Verbindungsbibliotheken wurden ursprünglich die Bibliotheksgröße und -diversität angesehen.^[1] In neuerer Zeit galten zunehmende Überlegungen dem Entwurf von Bibliotheken, in denen die Verbindungen ähnliche physikochemische Eigenschaften wie Wirkstoffe haben.^[2] Diese „wirkstoffartigen“ Eigenschaften werden üblicherweise über die „5er-Regeln“ definiert: M_r ist kleiner als 500, der berechnete Logarithmus des Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten ($\text{clg } P$) ist kleiner als 5, es gibt weniger als 5 Wasserstoffbrückendonoren pro Molekül, und die Gesamtzahl der Stickstoff- und Sauerstoffatome ist kleiner als $10^{[3]}$. Diese Leitlinien erlangten weitgehende Akzeptanz als Definition der Eigenschaftsbeschränkungen der meisten oral applizierten Wirkstoffe, die auch über

passive Mechanismen absorbiert werden können. Trotzdem sollte nicht außer acht gelassen werden, daß es sich um empirische Regeln handelt, die durch Betrachtung der Eigenschaften bekannter Wirkstoffe erhalten wurden. Wir zeigen hier, daß die Eigenschaften, die von Bibliotheksverbündungen erfüllt werden müssen, die zur Suche von Leitstrukturen gedacht und für spätere Optimierung geeignet sind, davon deutlich abweichen können.

Unsere Analyse ging von der Betrachtung bekannter Quellen von Leitstrukturen für die Wirkstoffsuche aus (Abbildung 1). Diese wurden grob in drei Klassen unterteilt. Die erste enthält leitstrukturähnliche Verbindungen mit niedriger Affinität ($> 0.1 \mu\text{M}$),^[4] die niedrige Molekülmassen und $\text{clg } P$ -Werte aufweisen, z.B. körpereigene Moleküle wie Histamin und GABA. Diese wurden durch Optimierung ihrer Wirksamkeit und ihres pharmakokinetischen Profils in Wirkstoffe umgewandelt, indem ihre Molekülmasse und ihre Lipophilie erhöht wurden (Tabelle 1, Nr. 1–8). Die zweite Hauptquelle für Leitverbindungen zeichnet sich durch hohe Affinität und hohe Molekülmassen aus. Sie umfaßt viele peptidische Verbindungen und einige wirksame Naturstoffe. Diese Leitklasse hat eine Reihe von Wirkstoffen geliefert, zum Beispiel Indinavir aus HIV-Proteasesubstrat^[5] und Trimethoprim aus Dihydrofolat.^[6] In dieser Klasse ist das Anliegen gewöhnlich die Erhaltung ausreichender Wirksamkeit bei Verbesserung des pharmakokinetischen Profils. Dies

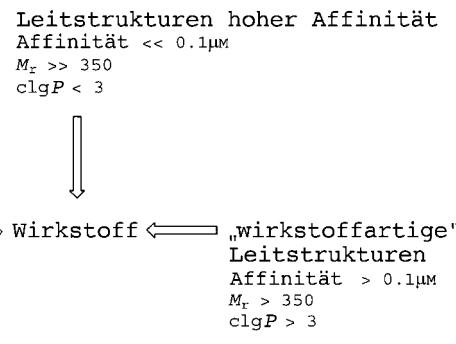


Abbildung 1. Klassifizierung von Leitstrukturen nach ihrer Bindungsaffinität. Leitstrukturen mit geringerer Wirksamkeit sind unter Bezug auf ihre M_r und $\text{clg } P$ -Werte weiter unterteilt in leitstrukturartig und wirkstoffartig.

wird häufig durch eine Verringerung der Molekülmasse und eine Erhöhung der Lipophilie erreicht. Die zunehmende Abhängigkeit vom Screening historischer Verbindungssammlungen und kombinatorischer Bibliotheken mit dem Ziel, Leitstrukturen zu finden, hat allerdings oft zu einer dritten Klasse von Leitverbindungen geführt. Diese haben eine niedrige Affinität sowie wirkstoffähnliche Molekülmassen (350–500) und Lipophilien ($\text{clg } P$ 3–5). Entsprechendes erhielten wir durch eine Überprüfung der Ergebnisse, die wir beim Hochdurchsatz-Screening erhielten. Die Verteilung der IC_{50} -Werte von ungefähr 3000 Verbindungen, die aus 10^6 Hochdurchsatz-Screening-Reihen bei AstraZeneca R&D Charnwood identifiziert wurden, ist in Abbildung 2 zusammen mit der zugehörigen Verteilung von M_r und $\text{clg } P$ dargestellt.

Wir stellen fest, daß potente Liganden ($\text{IC}_{50} > 0.1 \mu\text{M}$) nur selten direkt ausgehend von Bibliotheken wirkstoffartiger Verbindungen gefunden werden. Um eine hohe Wirksamkeit

[*] Dr. S. J. Teague, A. M. Davis, P. D. Leeson, T. Oprea
Department of Medicinal Chemistry
AstraZeneca R&D Charnwood
Bakewell Road
Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (Großbritannien)
Fax: (+44) 1509-645-571
E-mail: simon.teague@charnwood.gb.astra.com

Tabelle 1. Beispiele für Leitstrukturen geringer Affinität, die zu Wirkstoffen abgewandelt wurden.^[a]

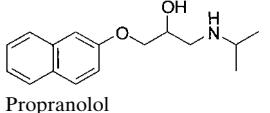
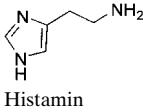
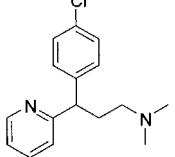
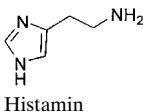
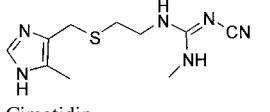
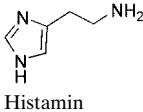
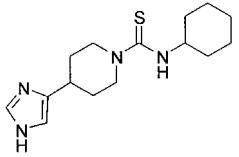
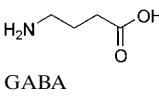
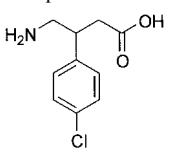
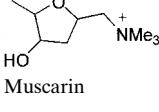
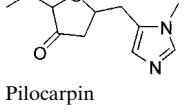
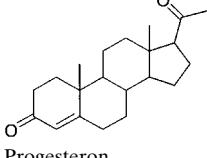
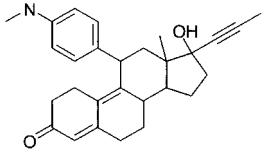
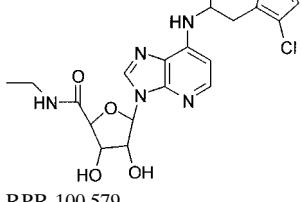
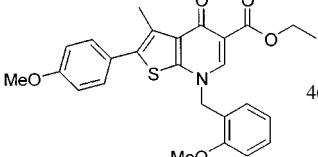
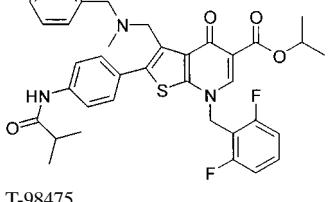
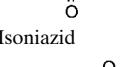
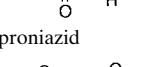
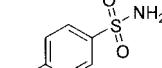
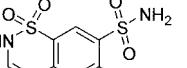
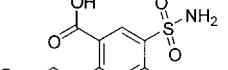
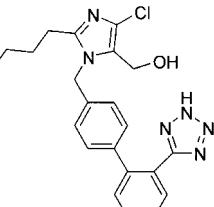
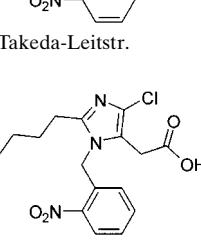
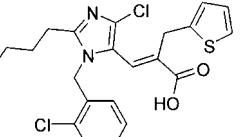
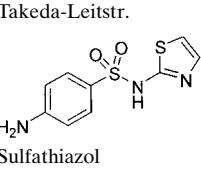
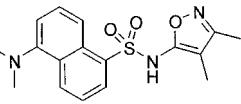
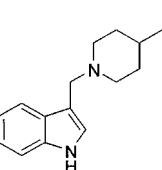
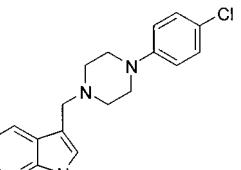
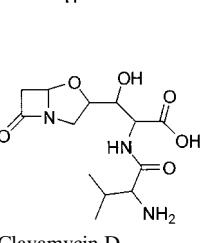
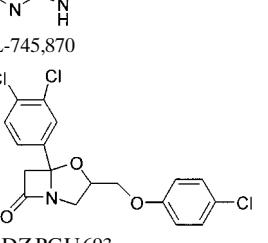
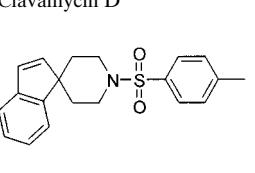
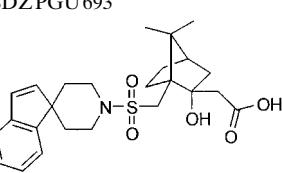
Nr.	Rezeptor	Leitverbindung ^[b]	M_r	$\text{clg } P$	Wirkstoff	M_r	$\text{clg } P$	ΔM_r	$\Delta \text{clg } P$	Lit.
1	$\beta 1$		165	1.05		259	3.1	94	2.05	[8]
2	H1		111	-0.84		274	3.39	163	4.23	[9]
3	H2		111	-0.84		252	0.36	141	1.2	[10]
4	H3		111	-0.84		292	1.73	181	2.57	[11]
5	GABA		103	-0.64		213	1.56	110	2.2	[12]
6	Muscarnisch		147	-[c]		208	-0.1	61	-[c]	[13]
7	Steroid		314	4.04		429	4.91	115	0.87	[14]
8	Adenosin		267	-1.26		477	3.05	210	4.31	[15]
9 ^[d]	LHRH		463	5.09		657	7.04	194	1.95	[16]

Tabelle 1. (Fortsetzung)

Nr.	Rezeptor	Leitverbindung ^{b]}	Wirkstoff				ΔM_r	$\Delta \text{clg } P$	Lit.	
			M_r	$\text{clg } P$	M_r	$\text{clg } P$				
10	MAO	 Isoniazid	137	-0.89	 Iproniazid	179	0.55	42	1.44	[17]
11	Chlorid	 Sulfanilamid	172	-0.72	 Chlorothiazid	295	-0.03	123	0.69	[18]
12	Cl-Kanal	 Chlorothiazid	295	-0.03	 Furosemid	330	2.92	35	2.95	[19]
13	Ang-II	 Takeda-Leitstr.	351	3.18	 Losartan	422	3.5	71	0.32	[20]
14	Ang-II	 Takeda-Leitstr.	351	3.18	 Eprosartan	448	6.75	97	3.57	[21]
15	Endothelin	 Sulfathiazol	255	0.33	 BMS-182874	345	3.72	90	3.39	[22]
16	Dopamin	 Dopamin	229	3.52	 L-745,870	326	4.08	97	0.56	[23]
17	AGT	 Clavamycin D	315	-2.3	 SDZ PGU 693	411	3.78	96	6.08	[24]
18	Oxytocin	 Oxytocin	339	4.83	 L-366,509	459	3.03	120	-1.8	[25]

[a] Typischerweise wird eine Zunahme von M_r (ΔM_r) um 100–200 und von $\text{clg } P$ ($\Delta \text{clg } P$) um 0.5–4 beobachtet. [b] Falls nicht anders angegeben, sind die Verbindungen leitstrukturartig (siehe Abbildung 1). [c] $\text{clg } P$ ist für eine geladene Verbindung nicht definierbar. [d] Die Verbindung ist wirkstoffartig (siehe Abbildung 1).

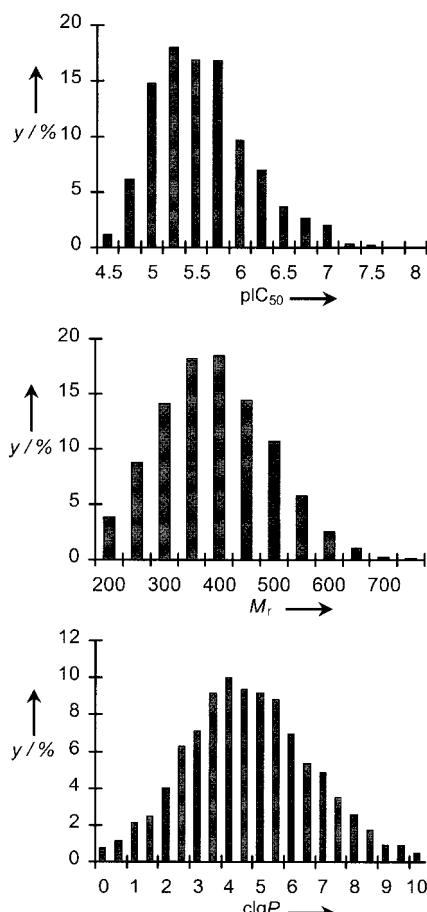


Abbildung 2. Verteilung von IC₅₀-Werten (oben) für etwa 3000 Verbindungen, die in 10⁶ Hochdurchsatz-Screening-Reihen identifiziert wurden, sowie die entsprechenden Verteilungen von M_r (Mitte) und clg P (unten). Die Ordinate (y) stellt Prozentanteile am gesamten Probensatz für jeden Abzissenabschnitt dar.

zu erreichen, ist eine spezifische, feste Bindung zwischen dem Liganden und der Rezeptorbindungstasche erforderlich, was eine korrekte Lage von Wasserstoffbrücken einerseits und von geladenen und hydrophoben Gruppen andererseits erfordert. Die Daten zeigen, daß die Wahrscheinlichkeit dafür nur gering ist (<1:10⁶). Das übliche Ergebnis ist die Entdeckung einer Reihe von Liganden mit IC₅₀-Werten von 1–10 µm (83 % mit >1 µm), mit relativen Molekülmassen zwischen 350 und 450 (54 % mit >350) und mit clg P-Werten von 3–4.5 (75 % mit >3). Eine Optimierung dieser Moleküle mit wirkstoffartigen Eigenschaften und einer leitstrukturartigen Affinität ist schwierig. Die Erfahrung mit kleinen, polaren Leitverbindungen (Tabelle 1, Nr. 1–8) legt nahe, daß eine Erhöhung von M_r um 100–200 und von clg P um 0.5–4 als Folge einer Affinitätsverbesserung einer Leitstruktur mit geringer Wirksamkeit oft zu einem Wirkstoff führt. Trotzdem bewirken beide Veränderungen wahrscheinlich eher, daß eine wirkstoffartige Leitstruktur aus dem Bereich der Eigenschaftsverteilung von Wirkstoffen hinaus in solche Bereiche verschoben wird, für die eine schlechte Bioverfügbarkeit vorausgesagt würde (Tabelle 1, Nr. 9).

Wirkstoffartige Leitverbindungen erreichen ihre mikromolare Affinität über viele kaum optimierte Wechselwirkungen. Dies wird durch eine Gleichung von Andrews et al.

demonstriert.^[7] Obwohl ihre Analyse nur eine grobe Abschätzung der Bindungsaffinität ist, sind große positive und negative Abweichungen Anzeichen einer komplementären Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkung. „The primary use of the average binding energies is to deduce whether a particular drug represents a good or bad match to its receptor“, gaben Andrews et al. an. Die vorhergesagten und beobachteten Bindungsaffinitäten unserer 3000 aktiven Verbindungen werden nach dem gleichen Maßstab in Abbildung 3 verglichen. Ein hoher Prozentsatz der wirkstoffartigen Leitverbindungen hat eine viel geringere Affinität, als man für derartige Moleküle erwarten würde. In 10⁶ Screening-Reihen ergab keine Verbindung einen IC₅₀-Wert < 10 nm. Nach Andrews' Analyse wäre für 22 % der Verbindungen mit derartiger Komplexität ein AVERAGE-pK_i von <10 nm zu erwarten gewesen (AVERAGE = average energy resulting from all group energies).

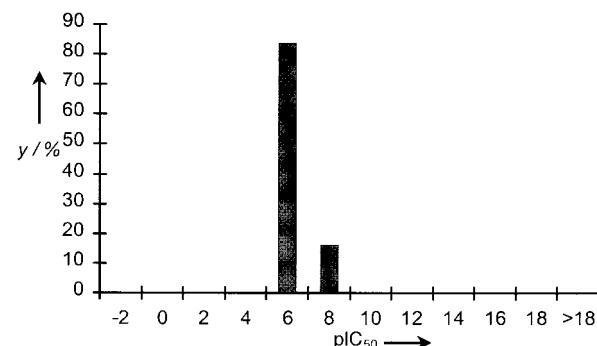
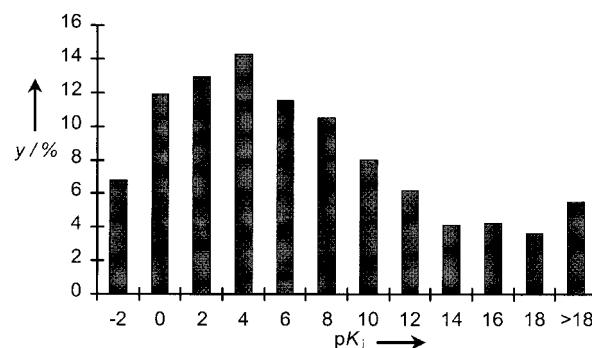


Abbildung 3. Vergleich der nach Andrews et al. berechneten^[7] pK_i-Werte und der beobachteten IC₅₀-Werte von aktiven Verbindungen aus 10⁶ Hochdurchsatz-Screening-Reihen. Die Ordinate (y) stellt Prozentanteile am gesamten Probensatz für jeden Abzissenabschnitt dar.

Eine weitere Quelle von Leitstrukturen, die am erwünschten Rezeptor nicht besonders wirksam sind, wird durch die Beobachtung von Nebenwirkungen bei bekannten Wirkstoffen erhalten (Tabelle 1, Nr. 10–12). Hier wird wieder das gleiche Muster von steigenden Molekülmassen und Lipophilie beobachtet. Schließlich gibt es viele neuere Beispiele, bei denen eine dem Hochdurchsatz-Screening historischer Verbindungssammlungen entstammende Leitverbindung durch Nutzung zusätzlicher lipophiler Wechselwirkungen vervollkommen wird, so daß Moleküle mit wirkstoffartigen physikochemischen Eigenschaften und hoher Affinität erhalten werden (Tabelle 1, Nr. 13–18). Wenn also zu erwarten ist, daß sich sowohl die Molekülmasse als auch die Lipophilie

während der Optimierung von der Leitstruktur zum Wirkstoff erhöhen werden und daß letztlich oral wirksame Verbindungen gewünscht werden, so ergeben sich klare Folgerungen für den Entwurf von Bibliotheken, die der Leitstruktursuche dienen.

Aus vielen bekannten Fällen läßt sich schließen, daß Bibliotheken aus Molekülen mit $M_r = 100-350$ und $\text{clg } P = 1-3.0$ denen aus wirkstoffähnlichen Verbindungen stark überlegen sind. Diese Bibliotheken zielen auf die Lieferung von Treffern mit mikromolarer Wirkung im Hochdurchsatz-Screening, aber auch darauf, zusätzliche Wechselwirkungen in der Optimierungsphase zu entdecken und zu nutzen. Dies wird graphisch in Abbildung 4 dargestellt, in der die Molekülmassenverteilung einer Bibliothek von wirkstoffartigen

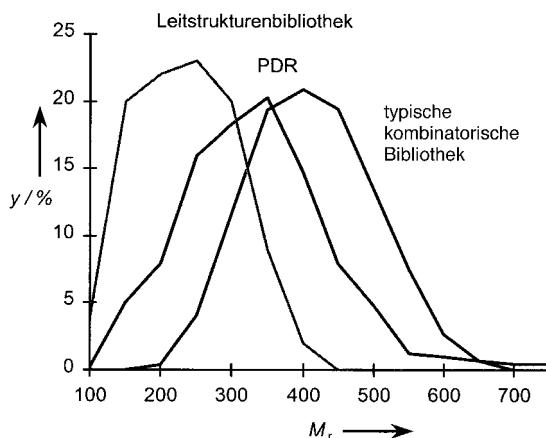


Abbildung 4. Verteilungen von M_r für eine „leitstrukturartige“ Bibliothek, für oral wirksame Arzneien (Physicians Desk Reference (PDR), 1994) sowie für eine typische kombinatorische Bibliothek.

Molekülen, aller oral wirksamen Arzneien aus der Physicians Desk Reference (PDR)^[26] und einer typischen kombinatorischen Bibliothek repräsentiert sind. Eine Optimierung der Affinitäten der leitstrukturartigen Moleküle bewirkt eine Verschiebung nach rechts in den „Wirkstoffbereich“.

Moleküle mit leitstrukturgemäßen Molekülmassen und Lipophilien müssen immer noch mit einem Rezeptor wechselwirken, um eine IC_{50} im Bereich von $1-10 \mu\text{M}$ hervorzurufen, wenn sie im Hochdurchsatz-Screening auffallen sollen. Dies könnte das Übergewicht von Leitstrukturen mit einer einzelnen Ladung bei physiologischen pH-Werten erklären, stellt dies doch die Möglichkeit einer hohen Bindungsaffinität bei geringer Behinderung durch die Molekülmasse sicher.

Es ist klar, daß kleine, polare Moleküle ebenfalls eine ausreichende Selektivität in Rezeptorbindungstests aufweisen können. So zeigen z. B. Norephedrin, Dopamin und Histamin Selektivität für ihre jeweiligen Rezeptoren, obwohl diese Rezeptoren alle zur Überfamilie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören. Oftmals wird eine Rezeptorsubtyp-Spezifität, ausgehend von einem endogenen Agonisten, durch die Einführung von wirksamkeitssteigernden, spezifischen lipophilen Wechselwirkungen erhalten. Kleine, leitstrukturartige Moleküle haben dabei eine bessere Chance zur Bindung an einen Rezeptor, da sie leichter einen Bindungsmodus finden können als größere wirkstoffähnliche Moleküle. Wenn erst einmal ein kleineres, polares Molekül mit einer Affinität auf μM -Niveau gefunden wurde, können stärker

fokussierte Bibliotheken daraufhin rasch zu Verbesserungen führen. Dies wird vielfach durch die Einführung lipophiler Gruppen erreicht, die gleichzeitig die Affinität und die pharmakokinetischen Eigenschaften dieser Moleküle verbessern. Wenn allerdings Bibliotheken aus Molekülen wirkstoffartiger Größe als Ausgangspunkt verwendet werden, geht diese Möglichkeit verloren.

Ein Schwerpunkt auf der Erzeugung von Bibliotheken aus polaren Molekülen niedriger Molekülmasse mit dem Ziel, Leitstrukturen mit einer Affinität auf μM -Niveau zu finden, könnte eine Neuuntersuchung der Rolle einiger kombinatorischer Methoden rechtfertigen. Große Bibliotheken, die durch Verkettung zahlreicher Monomere über Mehrkomponentenreaktionen oder unter Verwendung vieler Schritte einschließlich von Split-and-Mix-Methoden erzeugt werden, stellen vielleicht nicht den effektivsten Ansatz dar. Die relativ einfache ein- oder zweistufige Fertigstellung von kleinen Templaten ist für die Bereitstellung von Bibliotheken dieses Typs von größerem Nutzen. Die hierbei entdeckten Leitverbindungen können leichter zu Wirkstoffen mit den erforderlichen physikalischen Eigenschaften entwickelt werden. Nach unserer Erfahrung kann der relative Wert von aktiven Verbindungen aus einem Hochdurchsatz-Screening nutzbringend auf der Grundlage der biologischen Aktivität pro Molekülmasseneinheit und Lipophilie abgeschätzt werden. Die Auswahl von leitstrukturartigen Verbindungen für die weitere Optimierung verringert den Druck auf nachfolgende, arbeitsintensivere Schritte in der Wirkstoffsuche, wie etwa das Einstellen geeigneter Volumeneigenschaften gemeinsam mit akzeptablem metabolischem und pharmakokinetischem Profil.

eingegangen am 14. Mai,
veränderte Fassung am 9. August 1999 [Z 13415]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3743–3748

Stichwörter: Bioorganische Chemie • Kombinatorische Chemie • Struktur-Aktivitäts-Beziehungen • Wirkstoff-Forschung

- [1] J. Alper, *Science* **1994**, *264*, 1399–1401.
- [2] R. A. Fecik, K. E. Frank, E. J. Gentry, S. R. Menon, L. A. Mitscher, H. Telikepalli, *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 149–185.
- [3] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3–25.
- [4] Wenn die Leitverbindung ein Agonist ist, wird der ED_{50} -Wert für eine Affinität des Moleküls maximiert.
- [5] B. D. Dorsey, R. B. Levin, S. L. McDaniel, J. P. Vacca, J. P. Guare, P. L. Darke, J. A. Zugay, E. A. Emini, W. A. Schleif, J. C. Quintero, J. H. Lin, I. W. Chen, M. K. Holloway, P. M. D. Fitzgerald, M. G. Axel, D. Ostovic, P. S. Anderson, J. R. Huff, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3443–3451.
- [6] R. L. Then, *J. Chemother. (Florence)* **1993**, *5*, 361–368.
- [7] P. R. Andrews, D. J. Craik, J. L. Martin, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1648–1657.
- [8] J. W. Black, A. F. Crowley, R. G. Shanks, L. H. Smith, A. C. Dornhorst, *Lancet* **1964**, 1080–1081.
- [9] R. Marks, M. W. Greaves, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1977**, *4*, 367–369.
- [10] C. R. Ganellin, *Chron. Drug Discovery* **1982**, *1*, 1–38.
- [11] J. M. Arrang, M. Garbarg, J. C. Lancelot, J. M. Lecomte, H. Pollard, M. Robba, W. Schunack, J. C. Schwartz, *Nature* **1987**, *327*, 117–123.
- [12] H. Keberle (Ciba Ltd.), *Neth. Appl.* 6,407,755, **1965** [*Chem. Abstr.* **1965**, *62*, 14582d].
- [13] J. I. DeGraw, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 967–972.
- [14] E. E. Baulieu, *Science* **1989**, *245*, 1351–1357.

- [15] A. P. Spada, C. A. Fink, M. R. Myers (Rhone-Poulenc Rorer Inc.), WO9528160, **1995** [*Chem. Abstr.* **1995**, 124, 202956].
- [16] N. Cho, M. Harada, T. Imaeda, T. Imada, H. Matsumoto, Y. Hayase, S. Sasaki, S. Furuya, N. Suzuki, S. Okubo, K. Ogi, S. Endo, H. Onda, M. Fujino, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4190–4195.
- [17] a) G. B. Kauffman, *J. Chem. Educ.* **1979**, 56, 35–36; b) H. H. Fox, J. T. Gibas, *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 994–1002.
- [18] F. C. Novello, J. M. Sprague, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2028–2029.
- [19] R. Muschawec, P. Hajdu, *Arzneim. Forsch.* **1964**, 14, 44–47.
- [20] a) J. V. Duncia, A. T. Chiu, D. J. Carini, G. B. Gregory, A. L. Johnson, W. A. Price, G. J. Wells, P. C. Wong, J. C. Calabrese, P. B. M. W. M. Timmermans, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1312–1329; b) D. J. Carini, J. V. Duncia, A. L. Johnson, A. T. Chiu, W. A. Price, P. C. Wong, P. B. M. W. Timmermans, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1330–1336.
- [21] R. M. Keenan, J. Weinstock, J. A. Finkelstein, R. G. Franz, D. E. Gaitanopoulos, G. R. Girard, D. T. Hill, T. M. Morgan, J. M. Samanen, J. Hempel, D. S. Eggleston, N. Aiyar, E. Griffin, E. H. Ohlstein, E. J. Stack, E. F. Weidley, R. Edwards, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3858–3872.
- [22] P. D. Stein, J. T. Hunt, D. M. Floyd, S. Moreland, K. E. J. Dickinson, C. Mitchell, E. C. K. Liu, M. L. Webb, N. Murugesan, J. Dickey, D. McMullen, R. Zhang, V. G. Lee, R. Serafini, C. Delaney, T. R. Schaeffer, M. Kozlowski, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 329–331.
- [23] J. J. Kulagowski, H. B. Broughton, N. R. Curtis, I. M. Mawer, M. P. Ridgill, R. Baker, F. Emms, S. B. Freedman, R. Marwood, S. Patel, S. Patel, C. I. Ragan, P. D. Leeson, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1941–1942.
- [24] T. D. Aicher, B. Balkan, P. A. Bell, L. J. Brand, S. H. Cheon, R. O. Deems, J. B. Fell, W. S. Fillers, J. D. Fraser, J. Gao, D. C. Knorr, G. G. Kahle, C. L. Leone, J. Nadelson, R. Simpson, H. C. Smith, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4556–4566.
- [25] B. E. Evans, J. L. Leighton, K. E. Rittle, K. F. Gilbert, G. F. Lundell, N. P. Gould, D. W. Hobbs, R. M. DiPardo, D. F. Veber, D. J. Pettibone, B. V. Clineschmidt, P. S. Anderson, R. M. Freidinger, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3919–3927.
- [26] S. J. Teague, A. M. Davis, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 778–792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 736–749.

van't-Hoff-Le-Bel-Fremdling: Bildung eines Phosphoniumkations mit einem planar-tetrakoordinierten Phosphoratom**

Matthias Driess,* Joachim Aust, Klaus Merz und
Christoph van Wüllen

Professor Gerhard Fritz zum 80. Geburtstag gewidmet

Die molekulare Differenzierung in der Natur wäre stark eingeschränkt in bezug auf die Stereochemie, wenn das tetrakoordinierte Kohlenstoffatom nicht die tetraedrische Geometrie bevorzugen würde.^[1] Es war der fundamentale

[*] Prof. Dr. M. Driess, Dipl.-Chem. J. Aust, Dr. K. Merz
Lehrstuhl für Anorganische Chemie I der Universität
Fakultät für Chemie
Universitätsstraße 150, D-44801 Bochum
Fax: (+49) 234-7094-378
E-mail: Matthias.Driess@ac1.ruhr-uni-bochum.de
Priv.-Doz. Dr. C. van Wüllen
Lehrstuhl für Theoretische Chemie der Universität
Fakultät für Chemie
Universitätsstraße 150, D-44801 Bochum

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, vom nordrhein-westfälischen Ministerium für Wissenschaft, Schule und Weiterbildung sowie vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Beitrag von van't Hoff und Le Bel, die vorhersagten, daß die stereochemischen Phänomene bei Verbindungen mit tetrakoordinierten Kohlenstoffatomen auf dem Tetraedermodell des Methans beruhen.^[2] Diese Geometrie ist heutzutage in den molekularen Wissenschaften anerkannt. Darüber hinaus weisen isoelektronische Moleküle und Ionen gewöhnlich auch die klassische Tetraederstruktur auf. Dies kann im Rahmen des weitreichenden Lewis-Bindungskonzepts („Oktettregel“) und durch die klassische Molekülorbitaltheorie erklärt werden.^[3] Allerdings wurde ca. 100 Jahre nach der Entdeckung von van't Hoff und Le Bel vorgeschlagen, daß das scheinbar unerreichbare Ziel der Stabilisierung einer „anti-van't-Hoff-Le-Bel“-Konfiguration eines Moleküls mit acht Valenzelektronen, ER_4^- (z.B. planare Methanderivate, $E = C$, oder Silanderivate, $E = Si$), oder eines isoelektronischen Ions (z.B. quarternäre Ammoniumionen, NR_4^+ , oder Phosphoniumionen, PR_4^+ ; R = organischer oder metallorganischer Substituent) vielleicht doch erreicht werden kann.^[4–7] Während kürzlich darüber berichtet wurde, daß Verbindungen mit planar-tetrakoordiniertem Kohlenstoff durch den Einsatz von metallorganischen Substituenten synthetisiert werden können,^[8, 9] scheiterten Versuche zur Herstellung von planaren, isoelektronischen ER_4^- -Verbindungen. Wir beschreiben hier die Synthese und Struktur des ersten Phosphoniumkations PR_4^+ , das ausschließlich die elektropositiven Organometall-Zirconocensubstituenten R ($R = (C_5H_5)_2ZrH$, Zirconocenylhydrid) und eine „anti-van't-Hoff-Le-Bel“-Konfiguration aufweist. Außerdem berichten wir über Ergebnisse von Ab-initio-Rechnungen von einer Reihe isoelektronischer Modellverbindungen ER_4^- ($E = B^-$, C , N^+ , Al^- , Si und P^+), die zeigen, daß der metallorganische Substituent R ein einfacher und gleichzeitig universaler Ligand zur Stabilisierung von schwer faßbaren „anti-van't-Hoff-Le-Bel“-Konfigurationen verschiedener Hauptgruppenelemente ist. Auf der Basis des MO-Modells von planarem Methan ist es nicht schwer zu verstehen, warum die Möglichkeit besteht, planar-tetrakoordinierten Kohlenstoff in Methanderivaten zu stabilisieren: Der überwiegend elektronische Trick, um den Energieabstand zwischen der tetraedrischen und der planaren Konfiguration zu reduzieren bzw. möglicherweise umzukehren, besteht darin, daß wenigstens zwei elektropositive Metallzentren am vierfach koordinierten Kohlenstoffatom koordiniert sind, die gleichzeitig als starke σ -Donor und π -Acceptorliganden dienen.^[6–9] Dies ermöglicht eine Delokalisation der ungünstigen π -Elektronen im hypothetischen CH_4 und führt daher zu einer substantiellen Änderung der Energiedifferenz zwischen der tetraedrischen und der planaren Geometrie. Entsprechend ist zu erwarten, daß stark elektropositive Metallliganden mit π -Acceptorfunktionen „anti-van't-Hoff-Le-Bel“-Strukturen der isoelektronischen Ionen NR_4^+ (Ammonium-), PR_4^+ (Phosphonium-) und AsR_4^+ (Arsonium-Kation) unterstützen.^[7] Bisher wurden lediglich einige Gold(+1)-Komplexe $E(AuL)_4^+$ mit $E = N$ und As (L = neutraler Donorligand wie $P(C_6H_5)_3$) isoliert, von denen das NR_4^+ -Ion die klassische Tetraederstruktur aufweist, während das AsR_4^+ -Ion eine tetragonale Struktur aufspannt, bei der das Arsenatom oberhalb des Au_4 -Quadrats zu liegen kommt, was durch seine relativ große Atomgröße und günstige Au-Au-Wechselwirkungen hervorgerufen wird.^[10] Das analoge PR_4^+ -