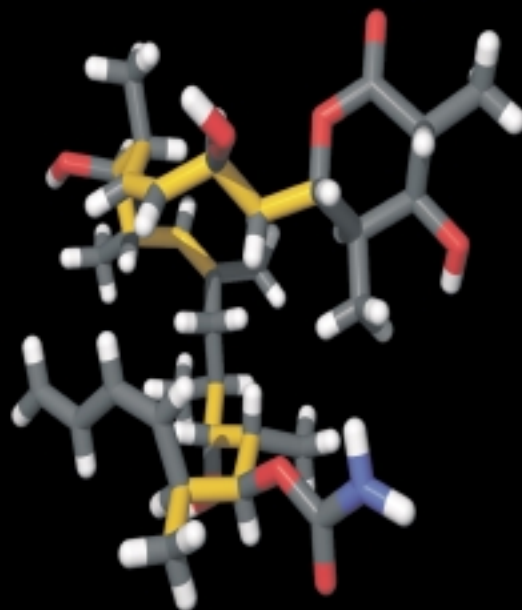
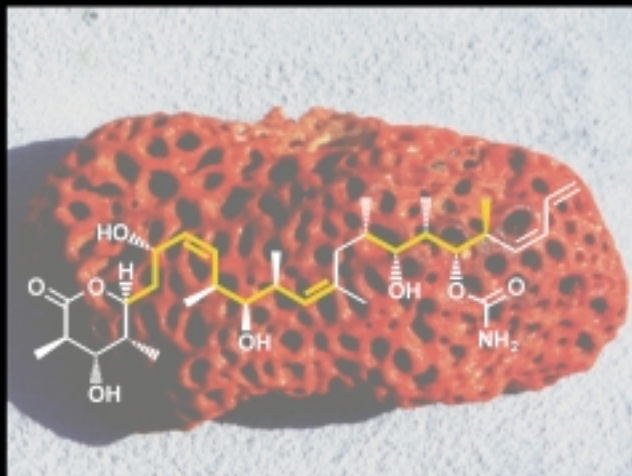
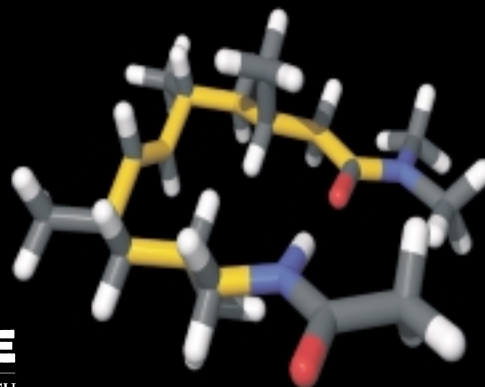
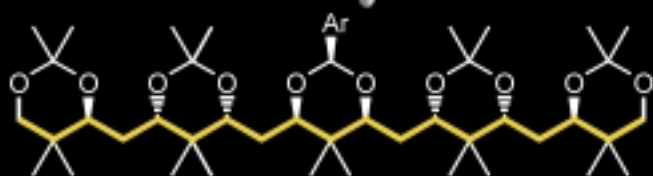
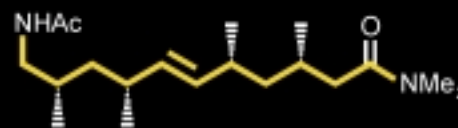
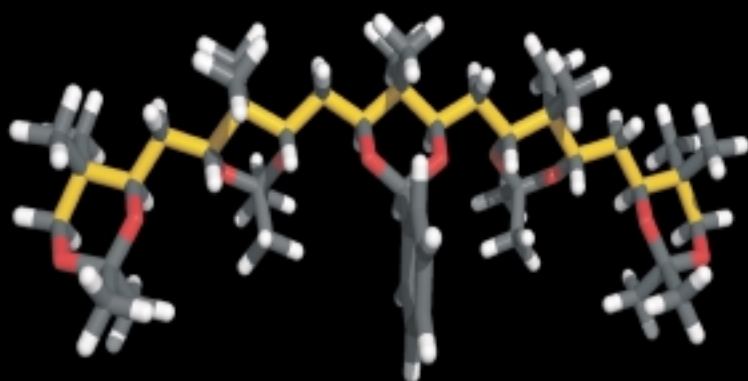
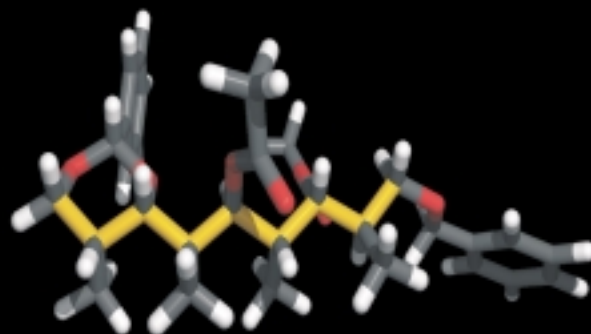
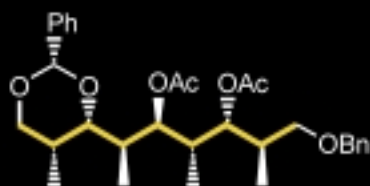


Konformationsdesign



Die Natur macht es - und wir ?



Konformationsdesign offenkettiger Verbindungen

Reinhard W. Hoffmann*

Am Übergang zum 21. Jahrhundert befasst sich die Chemie zunehmend mit der Funktion, die Molekülen als Wirkstoffen, Rezeptoren oder – im Molekülverband – als Materialien zukommt. Die Tauglichkeit einer Verbindung für eine molekulare Funktion können wir mit den Begriffen der Konstitution und Konfiguration allein nicht ausreichend beschreiben. Eine entscheidende Bedeutung kommt hier zusätzlich der Konformation der Einzelmoleküle als Mittler zwischen molekularer Konstitution und molekularer Funktion zu. Formulierungen wie

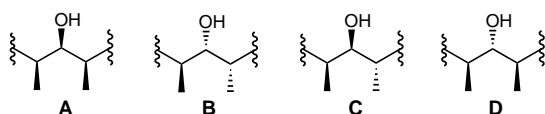
„Aktivkonformation“ oder „kompetente Konformation“ lassen dies anklingen. Der Chemiker muss ein Verständnis dafür entwickeln, wie ein flexibles Molekül die für die jeweilige Funktion optimale Konformation (räumliche Gestalt) einnimmt und wie man dies beeinflussen kann. Am Anfang derartiger Überlegungen zu einem Konformationsdesign steht die Frage, wie es denn die Natur im Zuge der Evolution ihrer Funktionsmoleküle erreicht hat, dass flexible Verbindungen die für die jeweilige Funktion optimale Konformation einnehmen.

Wir berichten in diesem Aufsatz, wie wir zu einem ansatzweisen Verständnis des „Konformationsdesigns“ der Natur im Bereich der Polyketid-Naturstoffe gelangt sind, wie wir diese Erkenntnisse zu einem Konformationsdesign offenkettiger Moleküle weiterentwickelt haben und welche Anwendungsmöglichkeiten für diese Erkenntnisse sich jetzt schon abzeichnen.

Stichwörter: Alkane • Konformationsanalyse • Polyketide • Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

1. Einleitung

Wenn man sich über mehr als zwei Jahrzehnte mit der Entwicklung von Methoden für die stereoselektive Synthese von so genannten „Stereotriaden“ befasst,^[1] dann bleibt es nicht aus, dass man auf die große Zahl von biologisch aktiven Naturstoffen schaut, in denen diese Stereotriaden charakteristische Strukturelemente sind (Schema 1).



Schema 1. Die vier möglichen Stereotriaden A–D in Polypropionat-Gerüsten.

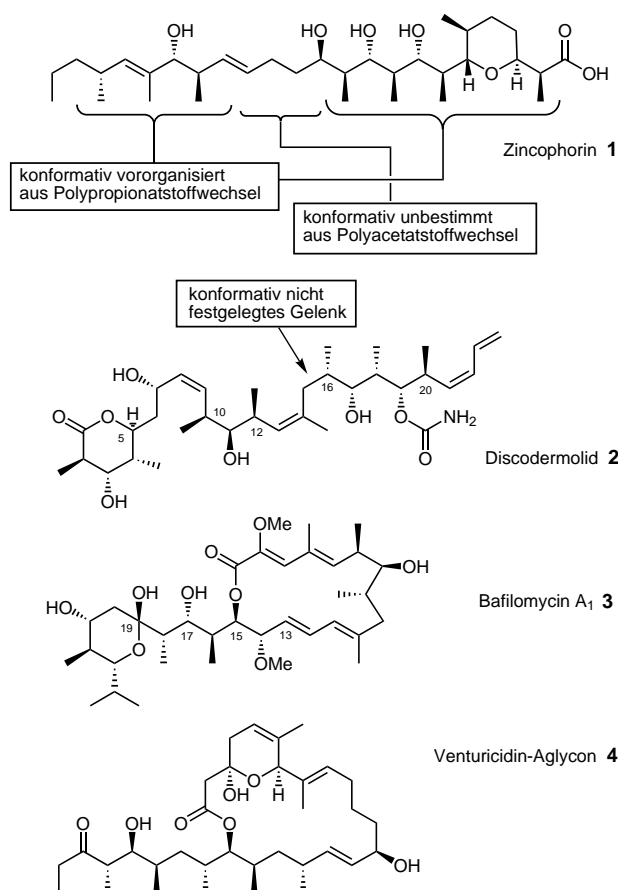
Vor allem sind das die als Polyketide bezeichneten Stoffe,^[2] die biogenetisch im Fettsäurestoffwechsel aus Propionyl-Coenzym-A aufgebaut werden. Die in Schema 2 gezeigten Beispiele mögen die Strukturvielfalt dieser Verbindungen illustrieren.

[*] Prof. Dr. R. W. Hoffmann

Fachbereich Chemie, Philipps-Universität Marburg
Hans-Meerwein-Straße, 35032 Marburg (Deutschland)
Fax: (+49) 6421-282-8917
E-mail: rwho@mail.chemie.uni-marburg.de

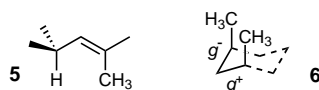
Ein Blick auf diese Strukturen hat sicherlich nicht nur uns dazu veranlasst, zu fragen, wozu die vielen Methylgruppen überhaupt gut sind, denn die Natur hätte ja auch den Polyacetatstoffwechsel extensiver nutzen können. Welchen Vorteil hat die Natur bei der Evolution gewonnen, dass einzelne Stereotriaden so und nicht anders konfiguriert sind? Es muss sich für die Natur ausgezahlt haben, die komplexe Maschinerie^[3] dieses Polypropionatstoffwechsels zu entwickeln! Bei solchen Betrachtungen verfestigte sich die Vermutung, dass die zahlreichen zur Hauptkette des Moleküls seitenständigen Methylgruppen etwas mit der Konformation dieser Moleküle zu tun haben. Zwar lassen sie die Flexibilität des Molekülrückgrats unbeeinflusst, wohl aber reduzieren sie die Zahl der niederenergetischen Lokalkonformationen, sodass diese Moleküle bestimmte Konformationen bevorzugt einnehmen. Kurzum, es handelt sich um „flexible Moleküle mit definierter Gestalt“.^[4]

Bei den Polyketid-Naturstoffen nutzt die Natur zwei Prinzipien,^[5, 6] um unerwünschte Konformationen energetisch zu destabilisieren. Dies sind zum einen das Vermeiden von Allyl-1,3-Spannung^[7] und zum anderen das Vermeiden von *syn*-Pentan-Wechselwirkungen. Die Bedeutung^[8] und Wirkungsweise^[9] der Allyl-1,3-Spannung wurde uns schon in den 80er Jahren klar. So wird in einer Teilstruktur der Art 5 in Bezug auf die vinyliche Bindung fast nur (d.h. zu > 90 %) eine Konformation populierte, deren H–C–C=C-Diederwin-



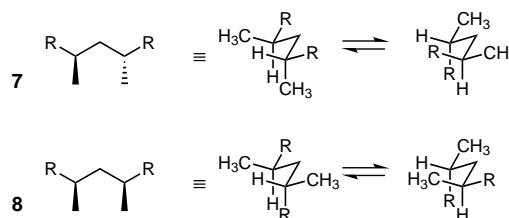
Schema 2. Beispiele für Polyketid-Naturstoffe aus dem Fettsäurestoffwechsel.

kel bei $0 \pm 30^\circ$ liegt (Schema 3). Das Strukturelement **5** findet sich z. B. in den Naturstoffen Zincophorin **1**^[10] und Discodermolide **2**^[11] (Schema 2).



Schema 3. Vorzugskonformation **5** in einem Allylsystem und Konformation **6** eines Pentans, die durch *syn*-Pentan-Wechselwirkung destabilisiert ist.

Eine destabilisierende *syn*-Pentan-Wechselwirkung tritt dann auf, wenn eine Kohlenstoffkette so gefaltet ist,^[12] dass auf einen g^+ -Diederwinkel eine g^- -Anordnung folgt (siehe Struktur **6**). Dadurch geraten die beiden Methyl(end)gruppen in eine zu große räumliche Nähe, wie wir sie von einer 1,3-diaxialen Anordnung am Cyclohexan-Gerüst kennen. Die Konformation **6** ist kein Minimum auf der Energiehyperfläche; vielmehr weicht das Molekül dieser Spannung durch Veränderung der Diederwinkel der Hauptkette in den Bereich um 90° aus. Die so resultierenden Konformere sind energetisch immer noch deutlich instabiler (ca. 14 kJ mol^{-1}) als andere ungespannte Konformere.^[13] Lineare Alkane nehmen deswegen bevorzugt Konformationen ein, die frei von solchen *syn*-Pentan-Wechselwirkungen sind. Die in den Polyketid-Naturstoffen vorhandenen Methylgruppen führen nun dazu, dass es in jedem lokalen Segment der Art **7** oder **8** nur noch zwei energiearme Konformationen gibt, die frei von *syn*-Pentan-Wechselwirkungen sind^[14] (Schema 4).



Schema 4. Bikonformationelle Struktursegmente 2,4,6,...*n*-polymethylierter Alkanketten.

Eine Durchsicht zahlreicher Kristallstrukturen von Polyketid-Naturstoffen zeigte, dass in der Tat die **7** und **8** entsprechenden Struktursegmente ganz überwiegend in einer der beiden energiearmen Konformationen vorliegen.^[4] Die Tatsache, dass die erwarteten Konformationen in den Festkörperstrukturen gefunden werden, sagte zunächst noch nichts über die Population bestimmter Konformationen in Lösung aus. Um dies zu erkennen, braucht man z. B. Angaben zu vicinalen 3J -Kopplungskonstanten entlang des Molekülgerüsts. Solche Daten sind für Polyketid-Naturstoffe derzeit kaum verfügbar, da deren Strukturaufklärung in eine Zeit fiel, in der die Hochfeld-NMR-Spektroskopie noch nicht so weit entwickelt war, dass die Kopplungskonstanten mit vertret-



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, der University of California in Berkeley und der Universität Kyoto wahr. Derzeit beschäftigt sich Professor Hoffmann mit der Stereochemie reaktiver metallorganischer Verbindungen, der Anwendung solcher Verbindungen in der Naturstoffsynthese und dem Thema dieses Aufsatzes, dem Konformationsdesign offenkettiger Verbindungen. Professor Hoffmann ist Mitglied des Kuratoriums der Angewandten Chemie.

barem Aufwand bestimmt werden konnten. Um mehr über die Vorzugskonformation der Molekülgerüste von Polyketiden zu erfahren, müssten repräsentative Vertreter dieser Stoffklasse mit den heutigen verfeinerten Analysemethoden erneut untersucht werden.

Aus den bisher verfügbaren, begrenzten Daten ergibt sich kein einheitliches Bild: beispielsweise findet man im Bafilomycin A₁ **3** und den verwandten Verbindungen Elaiomycin,^[15] Concanamycin,^[15, 16] und Hygrolidin^[17] für das Strukturelement C-13 bis C-19 eine markante Alternanz der Kopplungskonstanten,^[18] die auf die ausgeprägte Population einer lokalen Vorzugskonformation^[19] an den vier aufeinander folgenden Gerüstbindungen von C-14 bis C-18 hinweist. Es ist offen, wie weit dies durch die Bildung einer Wasserstoffbrückenbindung weiter begünstigt wird.

Beim Discodermolid **2** lassen die wenigen gemessenen Kopplungskonstanten keine Aussagen zu; jedoch erkennt man beim Tetraacetat des Discodermolids,^[20] dass in den Stereotriaden C-10/C-12 und C-16/C-20 jeweils zwei Konformationen zu ungefähr gleichen Teilen populiert sind. Hingegen liegt im Gerüstabschnitt C-4/C-10 eine ganz bestimmte Konformation bevorzugt vor.

Solche Beobachtungen bestärkten uns in der Vermutung, dass die zur Molekülhauptkette seitenständigen Methylgruppen in den Polyketiden der Natur dazu dienen, dem Molekülgerüst eine optimale Vorzugskonformation für die jeweilige biologische Funktion zu geben. Dies lud dazu ein, die relative Konfiguration an den zahlreichen Stereozentren von Polyketid-Naturstoffen in die Art der von der Natur bevorzugten Konformation zu übersetzen.^[4] Wir mussten allerdings noch weitere gedankliche Barrieren überwinden, bis wir von dieser der Neugier folgenden Beschäftigung zu dem Satz kamen:

Konformationsdesign – die Natur macht es! Und wir?

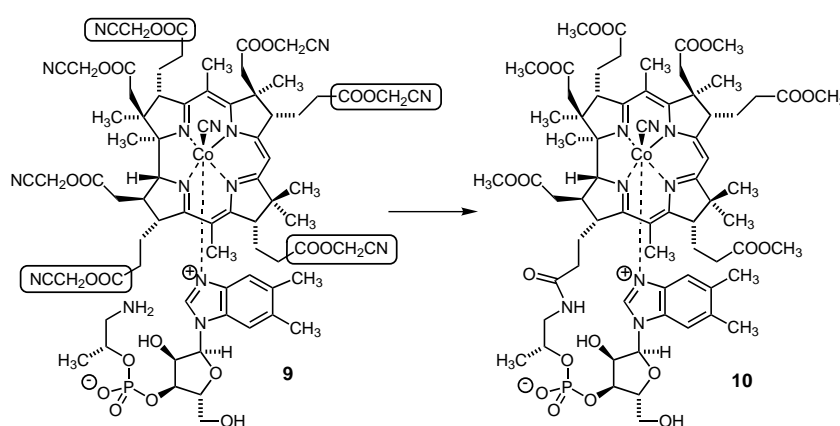
Aus heutiger Sicht geht es uns darum, dass wir das Konformationsdesign der Natur nicht nur verstehen, sondern auch an Modellverbindungen und künstlichen Wirkstoffen sicher und gezielt nachvollziehen können. Das langfristige Ziel ist es, die konformative Vororganisation eines Wirkstoffmoleküls punktuell und graduell zu verändern, um herauszufinden, wo das Optimum zwischen „starr“ als dem einen Extrem und „ungeordnet“ als dem anderen liegt. Nur so kann man erkennen, warum sich die Natur für flexible Molekülgerüste mit mehr oder weniger ausgeprägter Vorzugskonformation entschieden hat. Das Augenmerk richtet sich dabei zunächst auf lokale Konformationspräferenzen in kleinen Gerüstsegmenten. Insofern muss man fragen: Genügt es der Natur für eine optimale biologische Wirksamkeit, wenn in den Wirkstoffen nur einzelne lokale Gerüstsegmente eine hohe Konformationspräferenz aufweisen, oder ist etwa eine – wenn auch niedrigere – globale Konformationspräferenz für die biologische Wirksamkeit wichtiger?

Die Erkenntnis, dass die Natur uns mit ihrem Konformationsdesign von Polyketiden die Werkzeuge zeigt, mit denen

wir ein Konformationsdesign beliebiger flexibler Molekülgerüste gezielt betreiben könnten, kam uns – im Nachhinein gesehen – beschämend spät. Schon Anfang der 80er Jahre war uns bei Untersuchungen zur Allylborierung chiraler α -substituierter Aldehyde klar geworden, dass *syn*-Pentan-Wechselwirkungen – auch über eine sich gerade erst bildende Bindung hinweg – die Stereoselektivität einer Reaktion signifikant steuern können.^[21] Bei der Strukturzuordnung der dabei erhaltenen Produkte wurde klar, dass diese, um *syn*-Pentan-Wechselwirkungen zu vermeiden, Vorzugskonformationen aufweisen, was sich in auffälligen ¹³C-NMR-Signallagen widerspiegelte.^[22] Dies wurde ausführlich mit Professor Whitesell erörtert, der damals als Gastprofessor in Marburg war. Die dabei aufgedeckten Zusammenhänge zwischen Konfiguration der Stereozentren, daraus resultierender Vorzugskonformation und ¹³C-NMR-Signallagen^[23] wurden von uns dann in der Folgezeit eingesetzt, um in Kenntnis von zweien dieser drei Parameter Aussagen über den jeweils dritten zu machen.^[24] Auch bei der Synthese von Polyketid-Naturstoffen wurden uns bei zahlreichen Zwischenprodukten in den achtziger Jahren erneut die Zusammenhänge zwischen relativer Konfiguration der Stereozentren und der Art der Vorzugskonformation bewusst, ohne dass wir allerdings auf den Gedanken kamen, aktiv ein Konformationsdesign anzugehen.

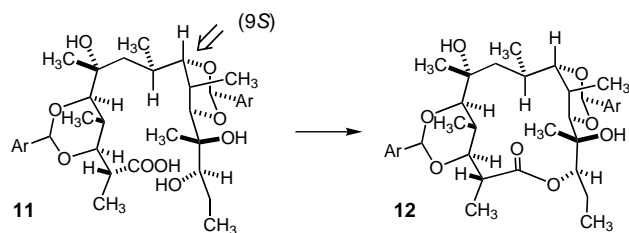
Dabei war es Ende der 80er Jahre durchaus klar, welche hohe Bedeutung der richtigen Vorzugskonformation zukommt, wenn es um den effizienten Ringschluss von Makrocyclen geht. Ein Schlüsselbeispiel ist die positionselektive Cyclisierung der Vitamin-B₁₂-Vorstufe **9** zu **10**, wobei kinetisch gelenkt nur einer der vier möglichen 19-gliedrigen Ringe geschlossen wird (Schema 5).^[25]

Ein anderes markantes Beispiel stammt aus den Untersuchungen zur Bildung des 14-gliedrigen Lactonringes im Erythronolid: Aus Studien der Arbeitsgruppen von Woodward,^[26] Stork,^[27] Yonemitsu^[28] und Paterson^[29] wurde deutlich, wie wichtig die (9*S*)-Konfiguration der Vorstufe **11** für die Bildung einer Konformation ist,^[30] die die Cyclisierung zu **12** überhaupt ermöglicht (Schema 6).



Schema 5. Abschließender Ringschluss bei der Synthese von Vitamin B₁₂.

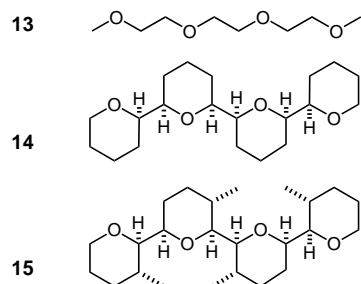
Trotz dieser Einsichten kamen wir Ende der 80er Jahre noch nicht auf den Gedanken, flexible Molekülgerüste mit vorbestimmbarer Vorzugskonformation aufzubauen. Wir standen, um ein Bild von Hückel zu verwenden,^[31] wiederholt



Schema 6. Ringschluss zum Makrocyclus von Erythronolid.

an derselben Tür und hatten die Türklinke in der Hand, machten aber diese Tür nicht auf. Erst 1991, bei der Auswertung der Kristallstrukturen zahlreicher Polyketid-Naturstoffe, begriffen wir die Situation, dass ein gezieltes Konformationsdesign machbar und lohnend sein sollte. Durch die nunmehr „offene Tür“ taten sich die Möglichkeiten wie ein großes fruchtbares Tal auf. So schauten wir uns um, wer dort das Land bestellte.

Am augenfälligsten waren die Beiträge von Still,^[6, 32] der als der Pionier des gezielten Konformationsdesigns gelten muss. Er zeigte, dass man durch gezielte Ringanellierung an eine Polyetherkette wie **13** die Zahl der niederenergetischen Konformationen der Kette erheblich einschränken kann (Schema 7). Durch gezielten Einbau von Methylsubstituenten

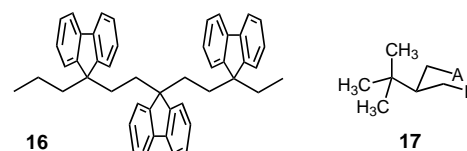


Schema 7. Konformative Organisation einer Polyetherkette durch Ringanellierung und Einführung von Stützsubstituenten.

kam er mit **15** zu einem Molekül, das nur noch eine einzige, die gesuchte, Vorzugskonformation einnimmt, die diese Verbindung zu einem spezifischen Liganden für die enantio-selektive Erkennung von Aminosäuren macht.^[33, 34] Durch weitere Optimierung des Liganden **15**^[35–37] wurde Still zum Vorreiter des Konformationsdesigns von Komplexliganden.^[38]

Ebenso klar auf ein Konformationsdesign ausgerichtet waren die Arbeiten von Alder,^[39] der die konformationsbestimmende Wirkung quartärer Zentren beschrieb. Auch er war eher zufällig in dieses Gebiet geraten^[40] und entwickelte in der Folgezeit faszinierende Konzepte für die konformative Stabilisierung linearer (Polymer)ketten wie **16** und makrocyclischer zweidimensionaler Netze (Schema 8).^[40]

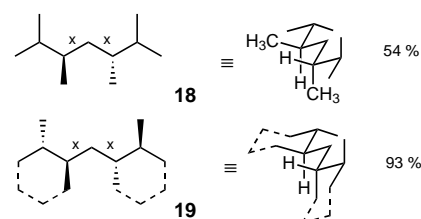
Deutliche Ansätze eines Konformationsdesigns gab es auch in den Arbeiten von De Clercq et al., die an einem Molekül des Typs **17** eine Kettenfaltung in eine an sich ungünstige Konformation, in der die Gruppen A und B einander nahe kommen, durch die Platzierung einer *tert*-Butylgruppe energetisch erträglich machten (Schema 8).^[41]



Schema 8. Effekte von Stützsubstituenten auf die Faltung von Alkanketten.

Über Diskussionen mit Kollegen und deren freundliche Hinweise stießen wir nach und nach auf Arbeiten, die zeitlich schon etwas zurück lagen, Beiträge, die man heute als die Wegbereiter eines Konformationsdesigns ansehen muss, etwa die Zusammenfassung von Anderson^[42] sowie die Pionierarbeiten von Luisi,^[43] der die Konsequenzen der *syn*-Pentan-Wechselwirkungen sehr klar dargelegt hat und auch anwendete.^[44] Ferner gab es zahlreiche Einzelbeobachtungen zu Vorzugskonformationen an Kohlenwasserstoffgerüsten, die auf das Vermeiden von *syn*-Pentan-Wechselwirkungen zurückgeführt wurden und werden können. Dies sind Arbeiten der Gruppen von Firl,^[45] Kishi,^[46] Sih,^[47] Allinger^[48] und Yamamoto.^[49] Hier müssen auch die klassischen Untersuchungen zur Konformation der Polymerketten von Polypropylen und anderen Vinylpolymeren^[50] erwähnt werden.

Aber in all diesen Arbeiten wurden die Konformationspräferenzen und deren Ursachen lediglich detailliert erörtert und beschrieben. Der nächste Schritt, die Umsetzung dieser Erkenntnisse in ein aktives Konformationsdesign, war noch zu tun: Vor allem kannte man noch nicht die Grenzen, die Zuverlässigkeit, die Höhe der erzielbaren Konformationspräferenzen bei einem Konformationsdesign. Mit Thomas Sander und Martin Brumm begannen wir 1991, durch Kraftfeldrechnungen die Konformationspräferenzen polysubstituierter Heptan-Ketten abzuschätzen.^[51] Bei der Verbindung **18** als Beispiel erreichte zwar keine einzelne Gerüstkonformation eine Population von > 10 %, doch in Bezug auf die beiden zentralen Gerüstbindungen sagten die Rechnungen bereits eine moderate Konformationspräferenz von 54 % voraus (Schema 9).



Schema 9. Vorzugskonformation an den mit x markierten Gerüstbindungen und deren Anteil an der Gesamt-Konformerpopulation (Ergebnis von MM3*-Kraftfeldrechnungen).

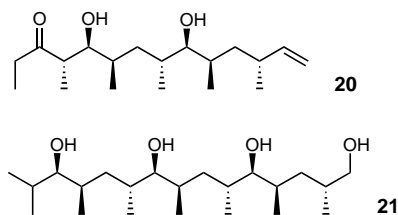
Wir erkannten, dass sich diese Präferenz durch Ringanellierung signifikant steigern lässt (\rightarrow **19**), weil dadurch die Zahl der freien Rotationen um Bindungen reduziert wird. Dies führte uns dann zur Untersuchung des Konformationsverhaltens von Bis(tetrahydropyran)ylmethanen **28**.^[52, 53] Doch waren unsere Untersuchungen in dieser Phase eher ziellos,

weil Vorgaben fehlten, für welche Fragestellungen ein Konformationsdesign wirklich förderlich wäre.

In dieser Situation entschlossen wir uns, als „Testballon“ einen Übersichtsartikel zu schreiben, bevor von unserer Seite überhaupt viel gemacht worden war. Wir hofften, dass dieser Aufsatz^[4] von Bioorganikern und Kollegen aus der Pharmaforschung gesehen würde und dass wir auf diese Weise Anregungen gewinnen könnten. Das Echo blieb jedoch weit hinter unseren Erwartungen zurück: Ein Blick in den Science Citation Index zeigt heute, dass unser Aufsatz so gut wie nicht von der biomedizinischen Forschung wahrgenommen wurde. So mussten wir unser Glück auf eigene Faust versuchen.

2. Auf den Spuren der Natur: Derivate des 2,4-Dimethylpentans

Es begann die Phase, in der in unserer Arbeitsgruppe Ulrike Rolle und dann Richard Göttlich mit großem Optimismus und Begeisterung ins Neuland vorstießen. Die Ernüchterungen folgten allerdings schnell: Beispielsweise verleiteten uns die Kristallstruktur von Venturicidinbenzoat^[54] und das augenfällige Muster der Methylverzweigungen im Venturicidin-Aglycon **4** zu der – voreiligen – Annahme, dass Alkanketten mit einem dem Venturicidin entsprechenden Substitutionsmuster, z. B. **20**, eine vollständig gestreckte Konformation einnehmen sollten (Schema 10).

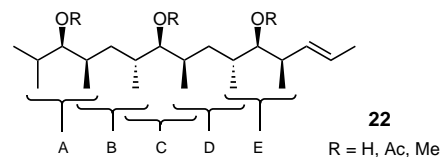


Schema 10. Beispiele für polymethylierte Alkanketten mit einem dem Venturicidin entsprechenden Substitutionsmuster.

Deswegen hatten wir zunächst unter Nutzung von stereoselektiven Allylbrierungsreaktionen eine effiziente Methodik für die Synthese solcher Venturicidin-ähnlicher Verbindungen ausgearbeitet^[55] und gelangten so zum Tetraol **21**.^[55–57] Doch bei **21** hatten wir keine Chance, die für eine Konformationsanalyse wichtigen vicinalen $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten^[58] zu messen. Die entscheidenden ^1H -NMR-Signale konnten selbst mit einem 500-MHz-Gerät nicht genügend aufgelöst werden, und obendrein hat – wie wir es heute sehen – die Verbindung **21** wohl keine gestreckte Vorzugskonformation.

Auf beide Enttäuschungen reagierten wir offensiv. In einer Zusammenarbeit mit Professor Berger – hier die Dissertation von Thomas Fäcke – wurden zum einen NMR-spektroskopische Methoden entwickelt, mit denen man über ein ^{13}C -Editing bei überlagerten Protonensignalen doch noch die $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten bestimmen kann.^[59] Zum anderen wurde ein Verfahren entwickelt, mit dem bei natürlicher Isotopenhäufigkeit ^{13}C - ^{13}C -Kopplungskonstanten bestimmt werden können,^[60] die klare Aussagen über die Konformation

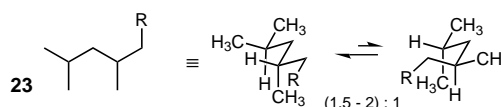
eines Kohlenstoffgerüsts zulassen. So gerüstet, begaben wir uns an die Konformationsanalyse der größten für uns noch analysierbaren Zwischenstufe **22** aus der Synthese von **21**^[57] (Schema 11).



Schema 11. Synthetische Analoga zum Polypropionat-Teil des Venturicidins.

Das Ergebnis^[61] kam für uns völlig überraschend: Wir fanden keine oder nur sehr niedrige lokale Konformationspräferenz in den Segmenten A und C. Nur in den Segmenten B und D trat die erhoffte hohe lokale Konformationspräferenz für die gestreckte *tt*-Konformation auf. Im Segment E war sogar die *gg*-Konformation bevorzugt, in der die Hauptkette abknickt, sodass ein seitenständiger Alkenylrest resultiert. Dies machte uns deutlich, wie weit wir von einem wirklichen Verständnis der konformationsbestimmenden Faktoren bei solchen Verbindungen noch entfernt waren. So wurden in der Folge zahlreiche Modellverbindungen hergestellt und untersucht, anfangs mehr zufallsgeleitet, dann immer fokussierter, bis die bei der Verbindung **22** konformationsbestimmenden Faktoren immer klarer und die zunächst überraschenden Befunde auch gedanklich nachvollziehbar wurden.

Diese Erkenntnisse lassen sich dahingehend zusammenfassen, dass eine endständige Kettenverlängerung eines Dimethylpentan-Segments (siehe Struktur **23**) dazu führt, dass die „gestreckte“ Lokalkonformation bevorzugt wird. Die Effekte sind jedoch mit <2:1 relativ klein (Schema 12).^[61]



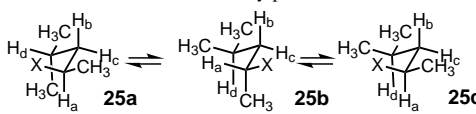
Schema 12. Konformationspräferenz eines Alkyl-verlängerten 2,4-Dimethylpentan-Gerüsts.

Eine endständige Kettenverlängerung ist synonym mit der Aneinanderreihung von Dimethylpentan-Segmenten zu polymethylierten Alkanketten wie in **22**. Insofern kann aus der Verknüpfung von Dimethylpentan-Segmenten allein keine hohe Konformationspräferenz eines Gerüsts resultieren. Beiläufig sei erwähnt, dass auch bei syndiotaktischem Polypropylen zwei Kristallformen existieren: die mit gestreckter Konformation in allen Segmenten^[62] und die mit einer doppelt abgelenkten Konformation in jedem zweiten Segment.^[63] Kurzum, in 2,4,6...*n*-polymethylierten Alkanketten hat jedes lokale Segment nur zwei, aber eben doch zwei, energiearme Konformationen. Verbindungen, die nur eine Konformation einnehmen, sind durch die Platzierung von Methylgruppen an jedem zweiten Kohlenstoffatom einer Kette zumindest bei

syndiotaktischer Anordnung nicht erreichbar (siehe dazu die im vorigen Abschnitt diskutierte Situation der Konformation des Discodermolidtetraacetats).

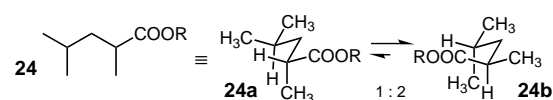
Ersetzt man im 2,4-Dimethylpentan eine der Methylgruppen durch einen Vinyl- oder Ester- (**24**) oder Aldehydrest, also durch sp^2 -hybridisierte Kohlenstoffatome, dann wird das Konformer **24b** bevorzugt (allerdings erneut nur geringfügig; Tabelle 1), in dem der schlankere sp^2 -hybridisierte Rest die Position seitenständig zur Hauptkette einnimmt.^[64] Die Aussagen basieren auf einem Vergleich der gemessenen $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten mit den für die einzelnen Konformere berechneten Werten (Schema 13).

Tabelle 1. Vergleich von aus $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten abgeleiteten und mit Kraftfeldrechnungen abgeschätzten Konformerpopulationen für 2-substituierte 4-Methylpentane.



X =	Beiträge (%) der Konformere a–c zur Gesamtkonformerpopulation ^[a]	NMR-Kopplungskonstanten [Hz]				Lösungsmittel	a : b (abgeschätzt aus NMR-Daten)
		H _a H _b	H _a H _c	H _b H _d	H _c H _d		
COOMe	53 : 32 : 11	8.0	5.6	n.d.	n.d. ^[b]	CDCl ₃	1.7 : 1
CH=CH ₂	71 : 19 : 9	8.2	6.2	n.d.	n.d.	CDCl ₃	1.5 : 1
C ₆ H ₅	68 : 20 : 10	8.5	5.6	n.d.	n.d.	CDCl ₃	2 : 1
CH=O	57 : 32 : 5	7.4	6.5	n.d.	n.d.	CDCl ₃	1.2 : 1
OH	53 : 24 : 15	8.2	4.9	6.0	8.2 ^[c,d]	CDCl ₃	1.6 : 1
		8.2	4.9	6.0	8.2	DMSO	1.6 : 1
OMe	47 : 28 : 12	7.4	5.6	6.4	7.4 ^[d]	CDCl ₃	1.4 : 1
NH ₂	50 : 34 : 7	7.8	5.9	6.4	7.8 ^[c]	DMSO	1.4 : 1
NH ₃ ⁺ AcO [−]	39 : 54 : −	5.9	8.6	8.2	6.2 ^[c]	DMSO	1 : 1.7
NHMe	54 : 32 : 10	5.7	7.7	8.0	6.0	DMSO	1 : 1.6
		6.3	7.4	7.9	6.5	CDCl ₃	1 : 1.3
NMe ₂	58 : 31 : 8	7.1	7.1	7.1	7.1 ^[c]	DMSO	1 : 1
		5.7	8.0	7.9	6.3	CDCl ₃	1 : 1.5
NPhth ^[e]	78 : 7 : 10	9.9	4.8	4.8	10.3 ^[c]	C6D ₆	3.7 : 1
Cl	63 : 29 : 4	9.3	4.8	5.4	8.6	CDCl ₃	2.2 : 1

[a] Berechnet mit dem MM3*-Kraftfeld. Die Werte summieren sich wegen der Anwesenheit anderer Konformere nicht zu 100%. [b] n.d. = nicht bestimmt. [c] Die Kopplungskonstanten wurden durch stereospezifische Deuteriummarkierung zugeordnet. [d] Die berechneten (Macromodel) *gauche*-Kopplungskonstanten für das zum Sauerstoff α -ständige H-Atom differieren für die einzelnen Konformere je nach der Ausrichtung der OR-Gruppe. Deswegen wurden die an diesem H-Atom gemessenen Kopplungskonstanten nicht zur Abschätzung der a : b-Verhältnisse herangezogen. [e] NPhth = Phthalimidyl.



Schema 13. Konformationspräferenz eines 2,4-Dimethylpentansäureesters.

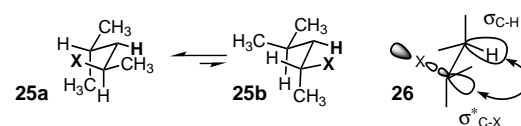
Die Lage des Konformerengleichgewichts wird dadurch bestimmt, dass in **24a** die seitenständige Methylgruppe, in **24b** der Esterrest einer *gauche*-Wechselwirkung mit der Hauptkette ausgesetzt ist. In der Kettenendposition sind die Reste dagegen jeweils frei von weiteren *gauche*-Wechselwirkungen; d. h., der sterisch weniger anspruchsvolle Substituent (vgl. die A-Werte,^[65] die die Gleichgewichtslage äquatorial/axial an monosubstituierten Cyclohexanen beschreiben) wird die abgelenkte Position einnehmen. Zwar ließen sich diese geringen Effekte auf die Konformerengleichgewichte durch

den Einbau weiterer Substituenten in **23** oder **24** verstärken oder auch überkompensieren, lokale Konformationspräferenzen von >80% ließen sich jedoch so nur in Einzelfällen erreichen.^[64]

Eine weitere Möglichkeit, das Dimethylpentan-Gerüst zu variieren, bietet der Ersatz einer oder mehrerer Methylgruppen durch Halogenatome oder Substituenten, die über ein Heteroatom gebunden sind (X in **25**; Schema 14). Für 2-Chlor- und 2-Brom-4-methylpentan **25** (X = Cl, Br) lagen bereits Daten aus IR-Untersuchungen vor,^[66] wonach das Konformer **25a** mit dem Halogenatom in der zur Kette seitenständigen Position bevorzugt populiert wird. Eine

Analyse der NMR-Kopplungskonstanten^[67] für eine Reihe 2-Heteroatom-substituierter 4-Methylpentane **25** zeigte, dass die so erzielbaren Konformationspräferenzen jedoch auch hier eher klein sind (siehe Tabelle 1). Die größten Effekte erzielte man durch elektronegative Reste wie Phthalimidyl-, Chlor- oder Bromsubstituenten, ein klares Zeichen dafür, dass in dieser Serie nicht nur sterische Wechselwirkungen die Konformationspräferenzen bestimmen. Vielleicht wird das Konformer **25a** zusätzlich durch eine $\sigma_{C-H}-\sigma^*_{C-X}$ -Hyperkonjugation^[68] stabilisiert (siehe Struktur **26**), was bei **25b** wegen des Fehlens einer zu C-X antiperiplanaren C-H-Bindung nicht möglich ist.

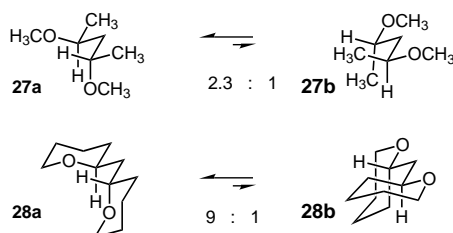
Die – wenn auch geringen – Konformationspräferenzen bei den monosubstituierten Verbindungen **25** ließen für 2,4-diheterosubstituierte Pentan-Gerüste höhere Präferenzen er-



Schema 14. Konformationspräferenz von 2-X,4-Methylpentanen.

warten. Hier sollten sich bei den *d,l*-Stereoisomeren die in den monosubstituierten Verbindungen **25** erkannten Konformationspräferenzen verstärken (bei den *meso*-Verbindungen sollten sie sich kompensieren!). Ausgangspunkt unserer Arbeiten war 2,4-Dimethoxypentan **27**, für das vorangegangene Untersuchungen eine 2.3:1-Konformationspräferenz zugunsten des Konformers **27a** mit den Sauerstoffsubstituenten in den zur Kette seitenständigen Positionen ergeben hatten.^[69] Wir erkannten rasch, dass die frei rotierbaren Methoxygruppen die Konformationspräferenz des Gerüsts

beeinträchtigen. Dies beruht darauf, dass in **27b** jede der Methylgruppen der beiden Methoxy-Einheiten drei Raumpositionen einnehmen kann. Dagegen sind in **27a** nur jeweils zwei Anordnungen frei von *syn*-Pentan-Wechselwirkungen. Dieser Effekt erhöht den Anteil des (unerwünschten) Konformers **27b** im Konformerengleichgewicht. Durch Einbinden der Methoxygruppen in einen Ring wie in **28** lässt sich dieser Effekt vermeiden. Das daraufhin von Björn Colin Kahrs synthetisierte Bis(tetrahydropyranyl)methan **28** zeigte bereits eine ausgeprägte (ca. 9:1) Konformationspräferenz (Schema 15).^[52]



Schema 15. Das Einbinden von frei drehbaren Gruppen in Ringe erhöht die Konformationspräferenz des Molekülgerüsts.

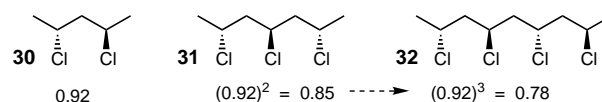
Die Tendenz elektronegativer Atome, bevorzugt eine seitenständige Position zur Hauptkette einzunehmen,^[70] wurde von Dirk Stenkamp in einer systematischen Studie 2,4-disubstituierter Pentane **29** erfasst^[67, 71] (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2. $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten und davon abgeleitete Konformerpopulationen für 2,4-disubstituierte Pentane.

X =	NMR-Kopplungskonstanten [Hz]		a : b
	$H_a H_b$	$H_a H_c$	
OMe	7.8	4.6	2.3 : 1 ^[69]
OAc	9.0	3.8	3.5 : 1 ^[72]
C≡CSiMe ₃	10.6	4.3	4.5 : 1
N ₃	10.5	3.0	8 : 1
Cl	10.6	2.2	11.5 : 1
Br	10.8	4.4	11.5 : 1
NPhth	11.8	4.5	19 : 1

Die aus den vicinalen Kopplungskonstanten abgeschätzten Konformationspräferenzen für die Chlor- und Bromverbindungen stimmten mit früheren Angaben^[73] überein. Die Dichlorverbindung **30** war vor allem als Modellverbindung für die Lokalkonformation in syndiotaktischem Polyvinylchlorid untersucht worden.^[74] So rückten die syndiotaktischen 2,4,6...*n*-polychlorierten Alkane in unser Blickfeld, die demnach eine deutliche Präferenz zur Population einer gestreckten Konformation aufweisen sollten (Schema 16).

Die Verbindung **31** war bereits experimentell und rechnerisch untersucht worden.^[75] Wir haben sie erneut synthetisiert^[76] und die $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten gemessen. Sie zeigten in jedem der Segmente dieselbe Konformationspräferenz (0.92) an wie in 2,4-Dichlorpentan **30**. Das heißt aber, auf das Gesamtmolekül von **31** bezogen beträgt die Konforma-

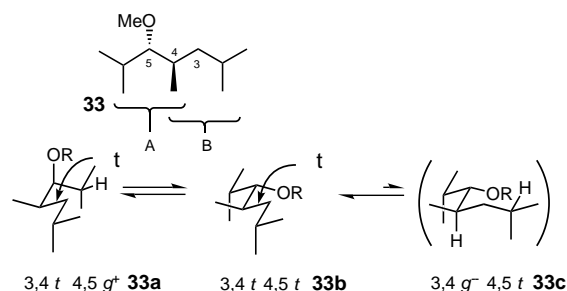


Schema 16. Präferenz (relativer Anteil an der Konformerpopulation) für die Konformation mit vollständig gestreckter Kohlenstoffkette in Verbindungen, die syndiotaktischem Polyvinylchlorid entsprechen.

tionspräferenz nur noch $0.85 = (0.92)^2$. Insofern lässt sich für **32** eine Präferenz von 0.78 vorhersagen, und damit werden die Grenzen eines Konformationsdesigns auf dieser Basis deutlich: Nur wenn in einem größeren Molekülgerüst die Konformationspräferenz in jedem einzelnen lokalen Segment sehr hoch ist, lassen sich akzeptable Gesamt-Konformationspräferenzen (willkürlich > 0.8) erzielen. In dieser Hinsicht ist die Diphthalimidyloverbindung **29** (Tabelle 2, letzte Zeile) ein Lichtblick.

3. Konformationssteuerung über Induktorgruppen

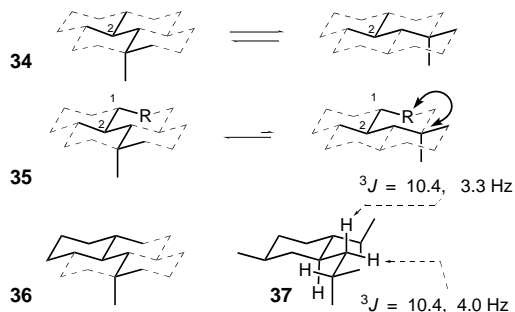
Im Zuge einer Neubesinnung sahen wir uns noch einmal die Fälle an, bei denen wir (zufällig) hohe Konformationspräferenzen erhalten hatten. Dies waren die Segmente B und D in Verbindung **22**. Wir hatten auch verstanden,^[61] wie dies zustande kam: Die Modellverbindung **33** mit „*anti*“-Konfiguration der Methoxy- und Methylgruppen machte deutlich, dass die Methoxygruppe an C-5 dafür sorgt, dass dem Nachbarsegment B nur eine einzige energiearme Konformation zur Verfügung steht, die andere zu diskutierende Konformation **33c** wird durch eine *syn*-Pentan-Wechselwirkung mit dem Methoxyrest destabilisiert. Damit resultiert an der C-3/C-4 Bindung vorzugsweise eine *trans*-Konformation (**33a** und **33b** in Schema 17).



Schema 17. Auswirkung eines *anti*-ständigen Methoxysubstituenten im Segment A auf die Konformationspräferenz im Segment B von **33**.

Die Folgerung daraus ist: Die Methoxygruppe wirkt als Induktor für eine hohe Konformationspräferenz, da sie eine der beiden möglichen Gerüstkonformationen im Nachbarsegment gezielt destabilisiert. Induktorgruppen, d.h. Gruppen, die dafür sorgen, dass an einer (nicht unbedingt unmittelbar) benachbarten Bindung nur eine einzige Konformation nennenswert populiert wird, waren bekannt. Hier wären die Effekte einer *tert*-Butylgruppe oder allgemein quartärer Zentren zu nennen.^[39–41] Wir machten uns dann mit Martin Stahl und Ulrich Schopfer daran, grundsätzlich die Möglichkeiten zu analysieren, wie eine Induktorgruppe beschaffen

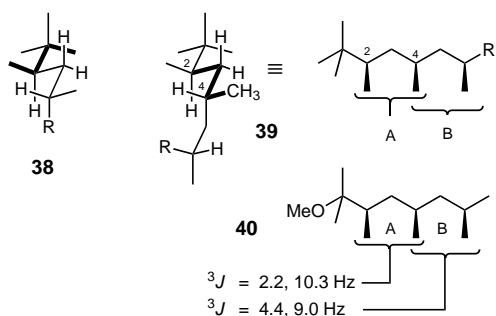
sein muss, um ein Konformationsdesign einer 2,4,6...*n*-poly-substituierten Alkankette zu ermöglichen.^[77] Als Prinzip ließ sich folgendes erkennen: Die Einführung eines weiteren Substituenten R an C-1 eines 2,4-Dimethylpentans **34** legt die Vorzugskonformation in diesem Pentan-Segment fest, sofern dieser Substituent in einer antiperiplanaren Anordnung zur C-2-Methylgruppe steht (Struktur **35** in Schema 18).



Schema 18. Auswirkung eines C-1-ständigen Induktorsubstituenten auf das Konformationsgleichgewicht von 2,4-Dimethylpentan.

Eine einfache Weise, einen Rest in dieser Position festzuhalten, bietet die Anellierung eines Sechsrings in Sesselkonformation an das Dimethylpentan-Gerüst wie in **36**. Eine Verbindung dieser Art, **37**, wurde von Philipp Reiß synthetisiert.^[78] Sie zeigt in der Tat die hohe Alternanz der Kopplungskonstanten, wie sie für ein einheitlich vorliegendes Konformer mit dem MM3*-Kraftfeld von Makromodel^[79] vorhergesagt wurde. Weitere Möglichkeiten, eine Methylcyclohexan-Einheit als Induktorgruppe für ein 2,4-Dimethylpentan-Gerüst einzusetzen, haben wir beschrieben.^[77]

Eine triviale Möglichkeit, einen Substituenten R, wie in **35** gezeigt, antiperiplanar zur C-2-Methylgruppe zu platzieren, bietet Verbindung **38** unter Nutzung des *tert*-Butyl-Effektes,^[39–41] weil wegen des quartären C-1-Zentrums immer ein Rest antiperiplanar zu C-2-CH₃ steht (Schema 19). Faszinie-



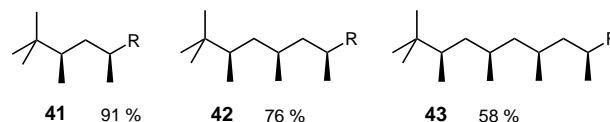
Schema 19. Weiterleitung der Konformationsinduktion eines *tert*-Butylrestes von einem zum nächsten Dimethylpentan-Segment.

rend war jedoch die Erkenntnis, dass Verbindung **38** ihrerseits als Induktorgruppe für ein benachbartes Dimethylpentan-Segment wirken könnte (**39**), denn die *tert*-Butylgruppe induziert eine Vorzugskonformation im Segment A von **39**. Durch diese Vorzugskonformation wird nun C-2 antiperiplanar zu C-4-CH₃ platziert, was dann eine Vorzugskonformation in Segment B von **39** induzieren sollte. Dieses Verhalten

wurde an der Verbindung **40** geprüft.^[80] Deren Methoxygruppe führt dazu, dass die ¹H-NMR-Signale nicht völlig überlagert sind. Die Kopplungskonstanten zeigen, dass bei Verbindung **40** nicht nur im Segment A, sondern auch im Segment B eine Konformationspräferenz gegeben ist (Schema 19).

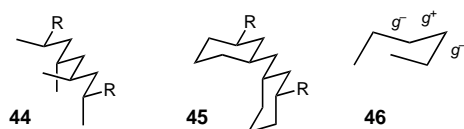
Eine solche Weitergabe der Faltungsinformation von einem zum nächsten Dimethylpentan-Segment setzt voraus, dass die seitenständigen Methylgruppen in der Alkankette stereoregular im Sinne eines isotaktischen Polypropylen angeordnet sind wie in **41–43**. Isotaktisches Polypropylen kristallisiert in einer einzigen Modifikation, in der die Kette die erwartete Helix bildet.^[81] Dies ist genau die Konformation, die aus der Weiterleitung der Faltungsinformation von einem Dimethylpentan-Segment zum nächsten resultiert. Sobald in einer 2,4,6...*n*-polysubstituierten Alkankette eine syndiotaktische Einheit vorhanden ist, wird dort die Weiterleitung der Faltungsinformation unterbrochen, die von einer Induktorgruppe ausgeht. „Stromabwärts“ von einer solchen syndiotaktischen Einheit kann die Kohlenstoffkette zahlreiche energiearme Konformationen einnehmen.^[77]

Aber auch bei rein isotaktisch substituierten Alkanketten stößt die Weiterleitung der Faltungsinformation rasch an Grenzen. Dies deutet sich in der unterschiedlichen Alternanz der Kopplungskonstanten in den Segmenten A und B von **40** an. Kraftfeldrechnungen zeigen, dass die Gesamt-Konformationspräferenz mit zunehmender Zahl *n* der Dimethylpentan-Segmente rasch abnimmt: Schon ab drei Dimethylpentan-Segmenten sinkt die Konformationspräferenz für das Gesamtmolekül unter 60%, weil einfach die Zahl der individuellen mit lediglich einer *syn*-Pentan-Wechselwirkung belasteten unerwünschten Konformationen mit *n*(*n* + 1) ansteigt (*n* = Zahl der Dimethylpentan-Segmente; Schema 20).



Schema 20. Berechnete Präferenz (%) an der Konformerenpopulation für die Einnahme einer vollständig gestreckten Konformation für Derivate isotaktischen Oligopropylen.

Es ist klar, dass der Entropieverlust, der durch das Einnehmen einer Vorzugskonformation bedingt ist, mit der Zahl der freien Rotationen um Bindungen und damit der Molekülgröße zunimmt. Durch Ringanellierung, d.h. Einbetten zweier benachbarter Kettenbindungen in einen Sechsring, kann man die Entropieverluste, die durch Einnehmen einer Vorzugskonformation bedingt werden, kleiner halten, z. B. in den Verbindungen **44** und **45** mit gleichem Abstand der R-Gruppen (Schema 21). Wenngleich dies ein Herausmogeln aus dem Problem ist, macht auch die Natur nichts anderes durch die in den Polyketid-Naturstoffen oft anzutreffenden Tetrahydropyranringe. Letztlich haben wir auch genau das getan, als wir vom 2,4-Dimethoxypentan **27** zum Bis(tetrahydropyranyl)methan **28** übergegangen sind.

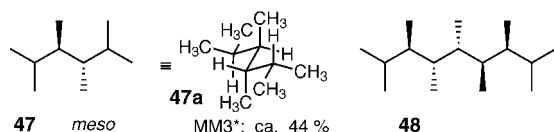


Schema 21. Durch Ringanellierung lässt sich die Zahl freier Rotationen um Gerüstbindungen reduzieren (sechs in **44**, nur noch zwei in **45**).

4. Die dritte Runde: 2,3,4,5-Tetramethylhexan-Derivate

Die zunehmenden Entropieverluste sind also das Hauptproblem, wenn man erreichen will, dass größere Molekülgerüste als Ganzes eine Vorzugskonformation einnehmen. Die Gibbs-Helmholtz-Gleichung ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$), die natürlich auch für Konformationsgleichgewichte gilt, zeigt einen Ausweg: Das Wohlverhalten eines Moleküls im Sinne einer hohen Population einer einzigen Konformation bedingt einen Verlust an Entropie. Wenn wir eine hohe Konformationspräferenz erreichen wollen, dann müssen wir die unerwünschten Konformationen mit einer höheren destabilisierenden Wechselwirkung (entspricht ΔH) belasten, gewissermaßen also die Strafandrohung für das Fehlverhalten erhöhen. Während bei den in Abschnitt 3 betrachteten Molekülen jede unerwünschte Konformation mit einer *syn*-Pentan-Wechselwirkung belastet war, visierten wir jetzt Molekülgerüste an, in denen jede unerwünschte Konformation mit zwei *syn*-Pentan-Wechselwirkungen oder – gleichwertig – mit einer *syn*-Hexan-Wechselwirkung (Struktur **46**) belastet wird. Eine *syn*-Hexan-Anordnung entspricht der Faltung der Hexan-Ketten zu einer *g*[−]*g*⁺*g*[−]-Abfolge der Diederwinkel wie in **46**. Aufgrund von zwei *syn*-Pentan-Wechselwirkungen entspricht die Gerüstkonformation **46** laut Rechnungen^[13] keinem Minimum auf der Energiehyperfläche.^[82]

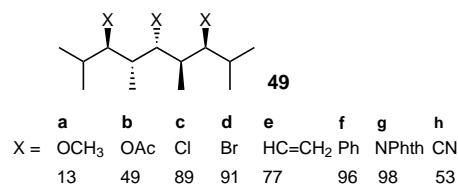
Das *meso*-2,3,4,5-Tetramethylhexan **47** weist ein Molekülgerüst auf,^[77] in dem jegliche Rotation um die zentrale C-3/C-4-Gerüstbindung simultan zwei *syn*-Pentan-Wechselwirkungen erzeugt (Schema 22). Allerdings errechnet sich für das Gesamtmolekül **47** eine Konformationspräferenz von



Schema 22. Vorzugskonformation von *meso*-2,3,4,5-Tetramethylhexan.

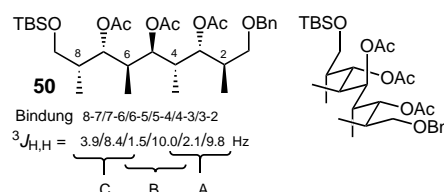
lediglich 44 %. Das liegt daran, dass in der stabilsten Konformation **47a** bereits acht destabilisierende *gauche*-Wechselwirkungen vorliegen, die dazu führen, dass die Energiedifferenz zum energetisch nächsthöheren Konformer relativ gering wird. Eine Gerüsterweiterung in Richtung von **48** erscheint damit unattraktiv. Auf der anderen Seite ist es durchaus denkbar, hier Kompromisse einzugehen, indem man als Stützsubstituenten solche wählt, deren Platzierung in *gauche*-Position zur Hauptkette keine so drastische Destabilisierung mit sich zieht. Dies sind, wie in Abschnitt 2 ausgeführt, Sauerstoff-, Chlor-, Vinyl-, Phenyl- oder Phthalimidyl-

reste. MM3*-Rechnungen für **49** zufolge sollten sich auf diese Weise hohe Konformationspräferenzen auch bei ausgedehnten Molekülgerüsten erzielen lassen (Schema 23).^[83]



Schema 23. Konformationspräferenz (% an der Konformerenpopulation) für die Einnahme einer vollständig gestreckten Gerüstkonformation bei Strukturanaloga des 2,3,4,5,6,7,8-Heptomethylnonans. Ac = Acetyl.

Dadurch angeregt hat Dirk Stenkamp die Verbindung **50** synthetisiert,^[83] die der Alternanz der Kopplungskonstanten in den Segmenten A und B zufolge sehr hohe Konformationspräferenzen aufweist (> 90 %; Schema 24). Dies lässt

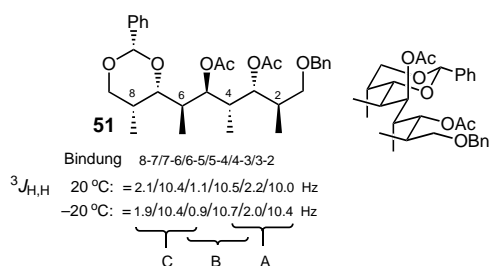


Schema 24. ³J_{H,H}-Kopplungskonstanten und Vorzugskonformation des polyoxygenierten, polymethylierten Alkans **50**. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Bn = Benzyl.

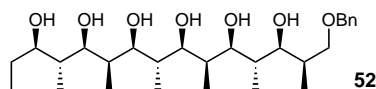
sich auf die antiperiplanare Anordnung von C-7-OAc/C-6-CH₃ (kontrolliert Segment B) und C-5-OAc/C-4-CH₃ (kontrolliert Segment A) zurückführen. Im Segment C von **50** ist die Konformationspräferenz hoch, aber doch geringer als in den Segmenten A und B. Dies liegt daran, dass die Gerüstbindung C-7/C-8 im Segment C nicht mehr der einer zentralen Gerüstbindung im Tetramethylhexan **47** entspricht. Oder, anders gesagt, da C-9-OR und C-8-CH₃ nicht notwendigerweise antiperiplanar stehen, ist der Effekt von C-9-OR als Induktorguppe auf die Konformation im Segment C nicht ausgeprägt. Eine solche Anordnung ließe sich aber dadurch erreichen, dass man die C-7- und C-9-Sauerstofffunktionen über eine Benzylidenbrücke in einem Ring fixiert.

Aufbauend auf diesen Überlegungen synthetisierte Dirk Stenkamp Verbindung **51**, deren Konformationspräferenz in allen Segmenten einen Wert von 90 % überschreitet. Dass die Konformationspräferenz noch nicht bei > 95 % angelangt ist, erkennt man an der Temperaturabhängigkeit^[83] der vicinalen Kopplungskonstanten: Deren Alternanz ließ sich durch Absenken der Temperatur von +20 auf −20 °C noch geringfügig erhöhen (Schema 25).

Diese Ergebnisse deuten an, wie weit man mit einem Konformationsdesign auf der Basis hochsubstituierter Alkan-ketten gelangen kann. Ein anderes Beispiel, **52**, stammt aus der Arbeitsgruppe von Paterson.^[84] Hier wird die (leicht gebogene) Konformation der Hauptkette durch ein Wasserstoffbrückensystem zusätzlich stabilisiert (Schema 26).

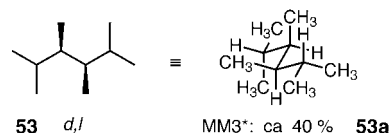


Schema 25. $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten und Vorzugskonformation von **51**.



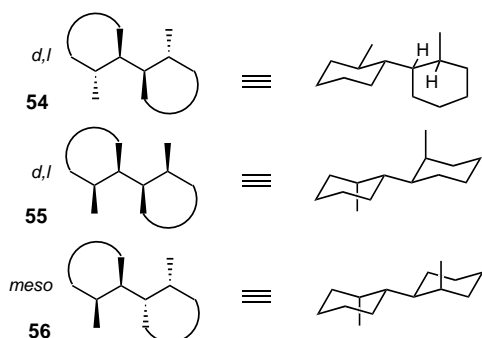
Schema 26. Polyhydroxylierte und polymethylierte Alkanketten mit hoher Präferenz für die Einnahme einer gestreckten Gerüstkonformation.

Nicht nur das *meso*-Tetramethylhexan **47** kann als Ausgangspunkt für Molekülgerüste mit hoher Konformationspräferenz dienen. Auch das (*R*^{*},*R*^{*})-2,3,4,5-Tetramethylhexan **53** hat wie die *meso*-Verbindung **47** ein Molekülgerüst, das beim Verdrehen der zentralen C-3/C-4-Bindung simultan zwei *syn*-Pentan-Wechselwirkungen generiert (Schema 27).



Schema 27. Vorzugskonformation von *d,l*-2,3,4,5-Tetramethylhexan.

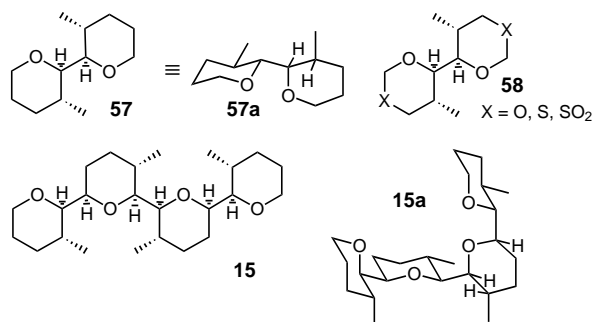
Ausgehend von **53** wollen wir gedanklich einen weiteren Weg verfolgen, wie man dem Dilemma begegnet, dass die eigentlich erwünschte Konformation **53a** bereits durch acht *gauche*-Wechselwirkungen destabilisiert ist, sodass die Energiedifferenz zu dem nächsthöheren Konformer zu gering ausfällt. Hier müsste sich eine Sechsringanellierung besonders günstig auswirken, da in einem Cyclohexanring bezüglich jeder Ringbindung bereits eine *gauche*-Anordnung vorgegeben ist und somit nicht zusätzlich destabilisierend wirkt. Zweifache Sechsringanellierung an **53** führt entweder zu **54** oder zu **55**. Zweifache Sechsringanellierung an **47** führt zu **56** (Schema 28).



Schema 28. Mögliche Sechsringanellierungen an 2,3,4,5-Tetramethylhexan und Vorzugskonformationen der anellierten Verbindungen.

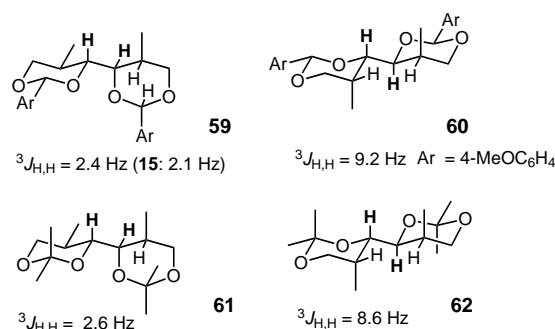
Kraftfeldrechnungen zeigen, dass diese Derivate des Dicyclohexyls an der Bindung zwischen den Ringen, um die freie Rotation möglich ist, alle eine hohe Konformationspräferenz aufweisen sollten. Den günstigsten Energieabstand zwischen der stabilsten und der zweitstabilsten Konformation findet man bei Verbindung **54**, in der die Methylgruppen äquatorial angeordnet sind.

Still et al. hatten vor uns die hohe Konformationspräferenz des Systems **54** erkannt: Sie nutzten die Sauerstoffanaloga **57**^[33, 37] bzw. die Acetale **58**,^[34–36] um flexible, aber konformativ bestens präorganisierte Wirtmoleküle wie **15** zur Erkennung von Aminosäuren aufzubauen (Schema 29).



Schema 29. Konformativ präorganisierte Di- und Oligotetrahydropyran-Derivate von Still et al.

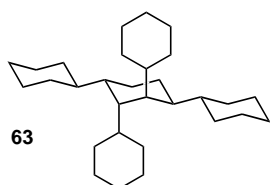
Trixi Brandl hat dann in Marburg die Benzylidenacetale **59** und **60** sowie die Acetonide **61** und **62** untersucht. Die aus den ¹³C-Seitenbanden im ¹H-NMR-Spektrum ermittelten^[36] $^3J_{H,H}$ -Kopplungen über die Bindung zwischen den Ringen belegen die erhofften hohen Konformationspräferenzen (Schema 30).



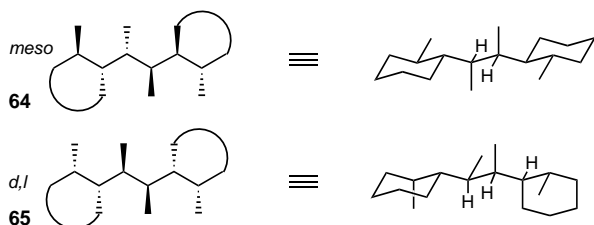
Schema 30. Konformativ präorganisierte 4,4'-Di-1,3-dioxan-Derivate.

Ein weiteres Dicyclohexyl-Derivat mit hoher Konformationspräferenz an den Bindungen zwischen den Ringen ist das *cis*-Tetracyclohexylcyclohexan **63** von Biali et al. (Schema 31).^[85]

Die probate Sechsringanellierung lässt sich auch auf **64** und **65**, Homologe der Tetramethylhexane **47** und **53**, übertragen. So kommt man zu größeren Molekülgerüsten, für die Kraftfeldrechnungen eine hohe Konformationspräferenz an allen Bindungen der Kette, die die Cyclohexanringe verbinden, vorhersagen. Die hohen Konformationspräferenzen basieren auf der Tatsache, dass jede 120°-Rotation um eine dieser Gerüstbindungen gleichzeitig zwei *syn*-Pentan-Wechselwirkungen erzeugt (Schema 32).



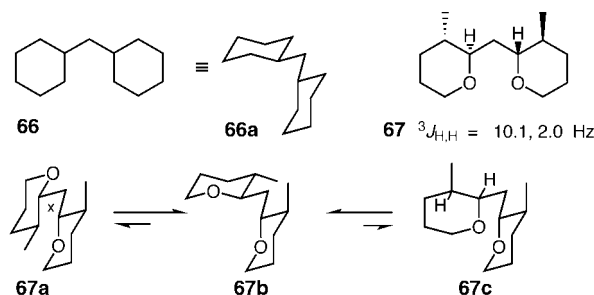
Schema 31. 1,2,3,4-Tetracyclohexylcyclohexan mit hoher Konformationspräferenz.



Schema 32. Mögliche Sechsringannellierung an Hexamethyloctan und Vorzugskonformation der anellierten Verbindungen.

5. Dicyclohexylmethan-Gerüste

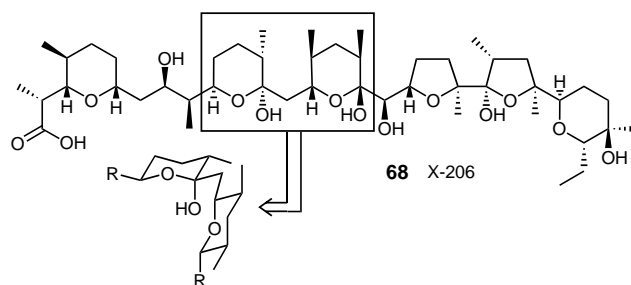
Auch bei Dicyclohexylmethan **66** lässt sich eine derartige Situation durch Einführung von Methylsubstituenten erreichen: Beispielsweise gelangt man durch Einführung von zwei Methylgruppen in Bis(tetrahydropyranyl)methan **28** zur Verbindung **67** (Schema 33). Bei **67** führt eine $+120^\circ$ -Rotation



Schema 33. Vorzugskonformation von Dicyclohexylmethan- und Bis-(tetrahydropyranyl)methan-Derivaten.

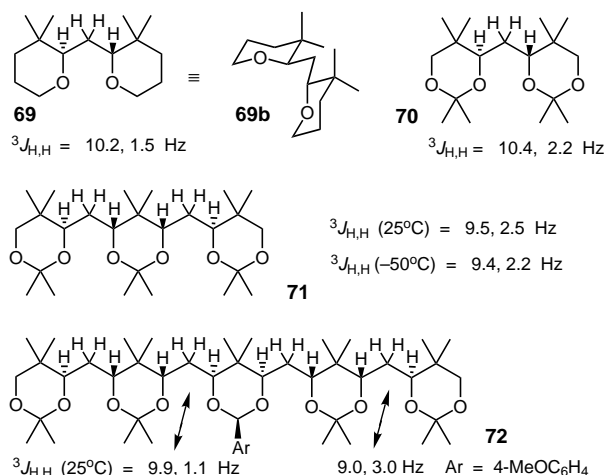
um die Bindung \times zu einer *syn*-Hexan-Destabilisierung (\rightarrow **67a**); eine -120° -Rotation um diese Bindung ergibt das Konformer **67c**, das allerdings durch lediglich eine (mäßige) *syn*-Pentan-Wechselwirkung zwischen zwei Sauerstoffatomen destabilisiert ist. Björn Colin Kahrs bestimmte die konformationsrelevanten $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten an **67**, die eine hohe Konformationspräferenz (höher als bei **28**) belegen.^[86]

Strukturen der Art **67** findet man auch in der Natur: So liegt im Antibiotikum X-206 **68**^[88] eine Ditetrahydropyranyl-Einheit mit einer optimalen Platzierung von Methyl-Stützsubstituenten vor. Die dadurch bedingte hohe lokale Konformationspräferenz dieses Gerüstsegments führt zu einer ganz bestimmten Faltung des Gesamtmoleküls, die in idealer Weise die Komplexierung und den Transport von Ionen ermöglicht. Hier ist also in augenfälliger Weise eine Konformationssteuerung mit der molekularen Funktion verknüpft (Schema 34).



Schema 34. Eine Bis(tetrahydropyranyl)methan-Einheit im Antibiotikum X-206.

Die Konformationspräferenz des Gerüstsegments **67** lässt sich noch einmal dadurch verbessern, dass man zwei weitere Methylgruppen einführt und so zu **69** gelangt (Schema 35). Bei Verbindung **69** wird nunmehr auch die Konformation des Typs **67c** durch eine *syn*-Hexan-Wechselwirkung destabilisiert. In der Tat zeigt die Analyse der Kopplungskonstanten



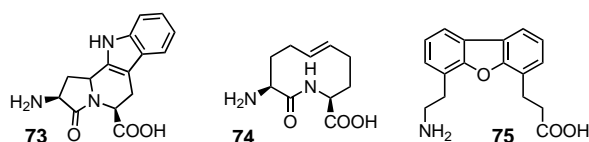
Schema 35. Bis(tetrahydropyranyl)methan-Derivate mit Stützsubstituenten zum Erreichen hoher Konformationspräferenz.

von **69**,^[52] dass eine sehr hohe Konformationspräferenz gegeben ist. Diese gilt auch für das entsprechende Acetonid **70**.^[53] Betrachtet man das „Trimer“ **71** und das Pentamer **72**, die Thomas Trieselmann synthetisierte, so erkennt man an der Alternanz der Kopplungskonstanten, dass die Konformationspräferenz in den großen Molekülen bereits etwas niedriger liegt. (Die für **71** oder **72** angegebenen Kopplungskonstanten sind der Mittelwert über zwei Gerüstsegmente!) Erneut ist also eine Konformationskontrolle ausgedehnter Molekülgerüste ein Kampf gegen den Entropieverlust. Dennoch zeigen die Verbindungen **70–72** aus der dritten Phase unseres Moleküldesigns, wie man die Grenzen einer effektiven Konformationskontrolle zu größeren Molekülgerüsten hin verschieben kann.

6. Anwendungen eines Konformationsdesigns

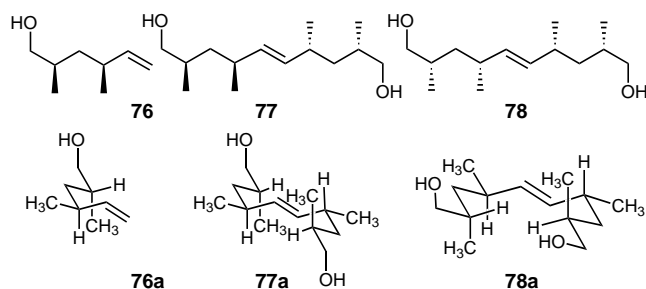
Alle in den vorhergehenden Abschnitten geschilderten Untersuchungen waren von der Frage motiviert, bis zu

welchen Grenzen ein effizientes Konformationsdesign möglich ist und wie weit wir das Konformationsdesign der Natur vollständig verstehen und nachvollziehen können. Die Natur zeigt im Bereich der Peptidwirkstoffe, wie eng eine biologische Wirkung mit einer bestimmten Gerüstkonformation, der Aktivkonformation, verknüpft ist.^[89] Bei einigen natürlichen Wirkstoffen hat man begründete Vorstellungen über die räumliche Anordnung des Pharmakophors. Man versucht diese Anordnung durch starre Analoga nachzustellen, ein Weg, der vor allem bei der Entwicklung von Peptidmimetika beschritten wird.^[90] Dies sei am Beispiel der Mimetika für β -Schleifen in Peptiden kurz illustriert:^[91] Eine β -Schleife ist ein bekanntes Faltungsmotiv von Proteinen, durch das die räumliche Laufrichtung einer Peptidkette umgekehrt wird, sodass sich β -Faltblätter bilden können. Bisher konzentrierte man sich vor allem auf starre Mimetika für β -Schleifen wie **73**^[92] oder solche von begrenzter konformativer Mobilität wie **74**^[93] und **75**^[94] (Schema 36).



Schema 36. Beispiele für β -Schleifenmimetika.

Konformativ flexible β -Schleifenmimetika kämen aber der Situation einer natürlichen β -Schleife sehr viel näher. Auf der Basis eines Konformationsdesigns sollten vollständig flexible, aber konformativ präorganisierte Analoga für β -Schleifen zugänglich sein. Als Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen wählten wir den Alkohol **76**. Ulrich Schopfer konnte – im Einklang mit den in Abschnitt 2 geschilderten Ergebnissen – zeigen, dass **76** zu ca. 80 % die Konformation **76a** populiert (Schema 37).



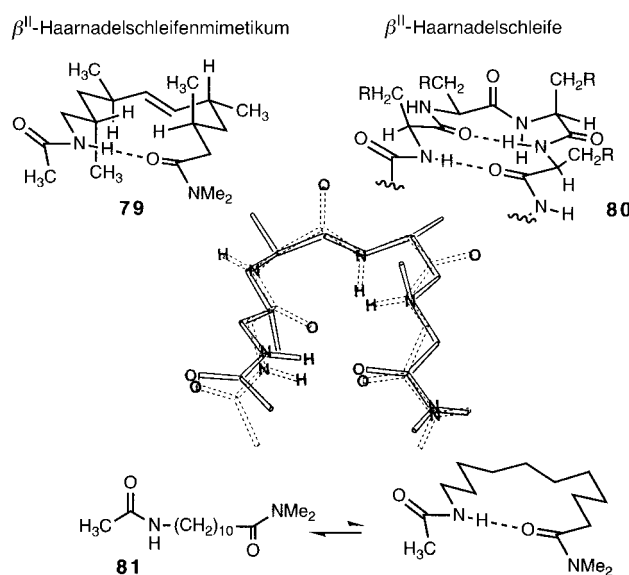
Schema 37. Konformativ präorganisierte Derivate von *trans*-5-Decen-1,10-diol.

Wir synthetisierten dann die Diole **77** und **78**, in denen zwei Bausteine des Typs **76** einmal heterochiral (**77**) und einmal homochiral miteinander verknüpft wurden (**78**). Verbindung **77** sollte bevorzugt die Z-förmige Konformation **77a** populieren. Das stereoisomere Diol **78** populiert NOE-Untersuchungen zufolge bevorzugt die U-förmige Konformation **78a**.^[95]

Von **78** ist es gedanklich nur ein kleiner Schritt zu **79**. Eine Überlagerung der berechneten stabilsten Konformation von

79 mit der prototypischen Struktur einer β^{II} -Haarnadelschleife^[96] (**80**) macht die ausgeprägte Ähnlichkeit der Raumstrukturen deutlich.

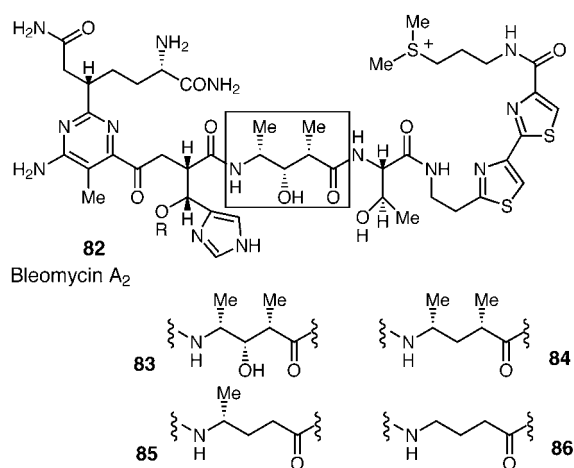
Die daraufhin von Ulrich Schopfer und Trixi Brandl synthetisierte Verbindung **79** zeigte den ¹H-NMR- und IR-Spektren zufolge eine hohe Präferenz zur Bildung der NH...O-verbrückten Struktur, die der einer β^{II} -Haarnadelschleife entspricht.^[97] An Verbindung **79** lässt sich die Wirkungsweise eines Konformationsdesigns sehr gut deutlich machen, das auf den vier Methylgruppen und der einen Doppelbindung beruht: Die strukturanaloge Verbindung **81** mit gleichem Abstand der funktionellen Gruppen liegt als Gemisch unverbrückter sowie intra- und intermolekular verbrückter Konformere vor (Schema 38).



Schema 38. Vergleich der Strukturen eines β^{II} -Haarnadelschleifenmimetikums und einer β^{II} -Haarnadelschleife sowie eines konformativ nicht definierten 10-Acetamidodecansäureamids.

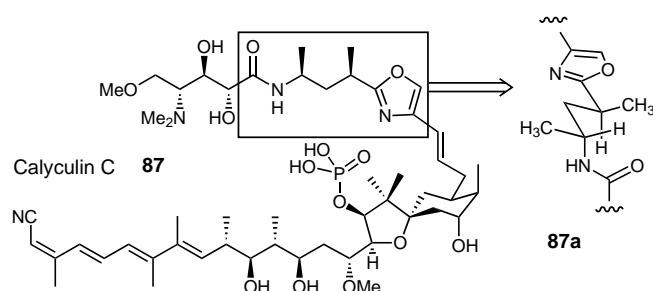
Aber auch andere nichtnatürliche Aminosäuren, z.B. β -^[98, 99] und γ -Aminosäuren^[100] oder bestimmte THF-Aminosäuren^[101] können so substituiert sein, dass davon abgeleitete Peptide definierte Raumstrukturen einnehmen.^[99] Ein Konformationsdesign solcher nichtnatürlicher Aminosäuren erscheint besonders reizvoll, denn wir haben bisher kaum Informationen darüber, was die Natur dadurch gewinnt, dass sie statt starrer Struktureinheiten konformativ flexible Strukturen mit Vorzugskonformation in ihren Wirkstoffen nutzt. Dies ließe sich herausfinden, wenn man an einer biologisch aktiven Verbindung untersucht, welche Folgen Veränderungen der Disposition für eine Vorzugskonformation bei gleichem Formalabstand der pharmakophoren Gruppen haben. Eine solche Untersuchung wurde kürzlich für Bleomycin A₂ **82** ausgeführt, das einen speziellen Aminosäurerest **83** als konformativ präorganisierte Verknüpfungseinheit zwischen den Molekülteilen aufweist (Schema 39).^[102]

Ein Austausch der Aminosäure **83** gegen andere γ -Aminosäuren, deren Tendenz zur Bildung einer Vorzugskonforma-

Schema 39. Bleomycin A₂ und Strukturanaloga.

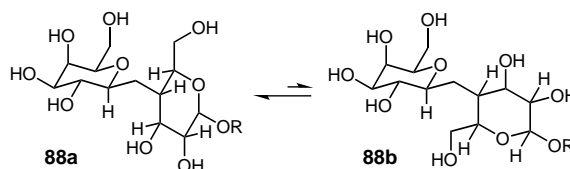
tion in der Reihe von **84** bis **86** abnimmt, führte zu einem Aktivitätsverlust um den Faktor 10.^[103] Die Arbeitsgruppe von Boger konnte damit klar einen Zusammenhang zwischen der im Gerüst kodierten Tendenz zur Population der „Aktivkonformation“ und der biologischen Wirksamkeit demonstrieren.

Ein Derivat des zu **84** enantiomeren Aminosäurerestes findet sich im Molekülgerüst von Calyculin C **87**.^[104] Diese Einheit liegt im Naturstoff in Lösung mit sehr hoher Konformationspräferenz vor und bedingt so eine bestimmte Faltung (**87a**; Schema 40). Erstaunlicherweise ist die Konformationspräferenz im Naturstoff viel ausgeprägter als in Modellverbindungen des Typs **84**.^[105] Die Ursachen dafür gilt es noch zu erkennen.



Schema 40. Calyculin C mit einer konformativ präorganisierten Teilstruktur.

Bei der Wechselwirkung von niedermolekularen Wirkstoffen mit einem Proteinrezeptor muss die Konformation des gebundenen Moleküls nicht mit der stabilsten Konformation des freien Wirkstoffs in Lösung übereinstimmen. Der Rezeptor wählt aus einem Pool von sich rasch ineinander umwandelnden Konformeren dasjenige aus, das der Aktivkonformation entspricht. Dies fand man z.B. für die Bindung von C-Lactose **88** (Schema 41) an Rinderherz-Galectin.^[106] D.h., für die Bindung gilt das Curtin-Hammett-Prinzip, demzufolge alle Konformere populationsgewichtet die gleiche Chance haben, gebunden zu werden.

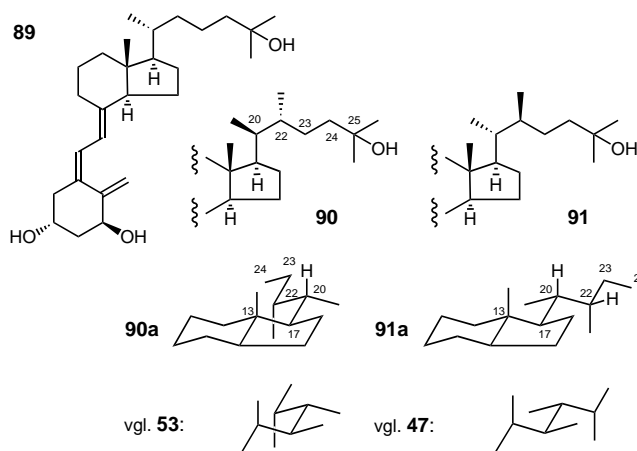


Schema 41. Die energetisch günstigsten Konformationen der C-Lactose.

Interessant sind die Fälle, in denen ein und derselbe Wirkstoff an zwei Rezeptoren in unterschiedlicher Konformation gebunden wird. So wird z. B. C-Lactose **88** an Ricin in *anti*-Konformation (**88a**) und an Rinderherz-Galectin in *syn*-Konformation (**88b**) gebunden.^[106, 107] Dies legt nahe, über starre Analoga dieser Wirkstoffe Selektivität in der Bindung an verschiedene Rezeptoren zu erreichen. Die Versteifung von Wirkstoffen, z. B. von Disacchariden über zusätzliche verbrückende Ringe, ist allerdings nicht unproblematisch und garantiert nicht eine höhere Gibbs-Bindungsenergie^[108] bei der Bindung an das zugehörige Rezeptorprotein. Insofern ist es reizvoll herauszufinden, ob mit konformativ präorganisierten, aber vollständig flexiblen Wirkstoffanaloga überhaupt Selektivität bei der Bindung an verschiedene Rezeptoren erreicht werden kann.

Aus diesem Grund ist das folgende Beispiel aus der Vitamin-D-Forschung von Bedeutung: 1 α ,25-Dihydroxyvitamin-D₃ **89** (Schema 42) hat vielfältige biologische Wirkungen im Calcium- und Phosphorstoffwechsel, der Zelldifferenzierung und der Regulierung des Immunsystems. Für therapeutische Anwendungen möchte man diese biologischen Wirkungen getrennt voneinander ansteuern können. Gesucht sind deswegen Vitamin-D₃-Analoga, die jeweils nur eine dieser Funktionen auslösen. Es zeigte sich nun, dass bei der Bindung an das Vitamin-D-Rezeptorprotein (VDR), das für den Calciumstoffwechsel maßgeblich ist, und bei der Bindung an das Vitamin-D-Bindungsprotein (DBP) eine unterschiedliche Faltung der Steroidseitenkette genutzt wird, d. h., es gibt unterschiedliche und damit spezifische Aktivkonformationen der C-17/C-25-Seitenkette. Damit war die Chance gegeben, über ein Konformationsdesign gewünschte Selektivität zu erreichen.

Durch Wechsel der Konfiguration an C-20 und Einführung eines konformationsbestimmenden Substituenten an C-22 gelangte man zu Verbindung **90** (mit der Seitenkettenkonformation **90a**; Schema 42), die besser als die Stammverbin-

Schema 42. Konformativ präorganisierte Analoga von 1 α ,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃.

dung **89** an den VDR-Rezeptor bindet, aber keine Aktivitäten gegenüber dem DBP-Protein aufweist. Andererseits zeigt Verbindung **91** nur eine schwache Aktivität gegenüber dem VDR-Rezeptor, bindet aber stark an das DBP-Protein.^[109] Kraftfeldrechnungen^[110] zeigen, dass bei **90** in der bevorzugten Lokalkonformation die Zentren C-13/C-17/C-20/C-22 zu >90% *gauche*, bei **91** zu >90% *trans* angeordnet sind.^[111] In beiden Verbindungen hat die C-17/C-20/C-22/C-23-Kette eine *trans*-Anordnung,^[112] während das Kettensegment C-20/C-22/C-23/C-24 bikonformationell ist. Im Übrigen erkennt man in **90** die Struktureinheit **53** und in **91** die Struktureinheit **47** wieder.

7. Rückblick und Ausblick

Jedes Forschungsprojekt hat „seine“ Zeit: So hätten die hier beschriebenen Untersuchungen zum Konformationsdesign 20 Jahre früher nicht so erfolgreich bearbeitet werden können, da weder die Rechnerleistung und -programme zu Routineberechnungen von Konformerpopulationen gegeben waren, noch die NMR-Spektroskopie zur Analyse der Konformerpopulation mittelgroßer Moleküle ausreichend entwickelt war. Ferner musste auch das Methodenarsenal der stereoselektiven Synthese einen Grad von Zuverlässigkeit erreicht haben, der es erlaubt, nicht nur einzelne, sondern eine Vielzahl von interessierenden stereoisomeren Molekülen aufzubauen. Die Zeit war also erst Anfang der 90er Jahre reif für eine Bearbeitung der Fragen, die sich bei einem Konformationsdesign stellen.

An der Schwelle zum nächsten Jahrhundert wird die Biologie immer chemischer in ihren Denkweisen, d. h., sie betrachtet die Funktionsweise einzelner Moleküle, und die Organische Chemie bewegt sich im Kontext biochemischer Fragestellungen zu immer größeren Molekülen und Molekülverbänden mit definierter Konstitution hin, die ihrer Eigenschaften wegen hergestellt und untersucht werden. Konstitution und Eigenschaften sind über die Faltung der Moleküle miteinander verbunden, die letztlich die Eigenschaften bestimmt. Die Konformationsanalyse von großen Molekülen ist über NMR-spektroskopische Methoden bereits sehr weit entwickelt. Sobald man die Zusammenhänge zwischen Konformation und Eigenschaften bei großen Molekülen untersuchen kann und will, wird die Frage eines Konformationsdesigns auch dort ins Blickfeld rücken müssen. Dies verlangt ein Vorgehen, in dem Synthesechemie, rechnergestützte Chemie, Spektroskopie und physikalische Chemie zusammenwirken müssen. Gerade im Hinblick auf ein Aufeinanderzuegehen von Chemie und Biologie weisen die hier dargestellten Untersuchungen den Weg aus der Chemie der 90er Jahre in die des nächsten Jahrhunderts. Denn Konformation ist der Mittler zwischen Struktur (Konstitution) und Funktion (Eigenschaften, biologische Wirkung). Kontrolle der Konformation über ein Konformationsdesign ist das, was die Natur uns vormacht. Wir müssen lernen, es ihr gleichzutun.

Den im Text genannten Mitarbeitern unserer Arbeitsgruppe danke ich für Ihren Mut, Pionierarbeit in einem noch nicht erschlossenen Arbeitsgebiet zu leisten, ihre kreativen Beiträge

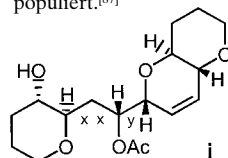
und ihre Ausdauer. Die hier vorgestellten Arbeiten unserer Arbeitsgruppe wurden zunächst von der Volkswagen-Stiftung, dann von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vor allem vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert, denen wir an dieser Stelle besonders danken möchten.

Eingegangen am 24. August 1999 [A359]

- [1] a) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 569–580; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 555–566; b) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 503–517; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 489–503; c) R. W. Hoffmann, G. Dahmann, M. W. Andersen, *Synthesis* **1994**, 629–638.
- [2] D. O'Hagan, *The Polyketide Metabolites*, Ellis Horwood, Chichester, **1991**.
- [3] a) J. Cortes, S. F. Haydock, G. A. Roberts, D. J. Bevirt, P. F. Leadley, *Nature* **1990**, *348*, 176–178; b) S. Donadio, M. J. Staver, J. B. McAlpine, S. J. Swanson, L. Katz, *Science* **1991**, *252*, 675–679; c) R. Pieper, C. Kao, C. Khosla, G. Luo, D. E. Cane, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 297–302.
- [4] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1147–1157; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1124–1134.
- [5] a) W. C. Still, P. Hauck, D. Kempf, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2817–2820; b) P. K. Somers, T. J. Wandless, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8045–8056.
- [6] D. A. Evans, R. P. Polniaszek, K. M. DeVries, D. E. Guinn, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7613–7630.
- [7] F. Johnson, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375–413.
- [8] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841–1860.
- [9] J. L. Broeker, R. W. Hoffmann, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5006–5017.
- [10] H. A. Brooks, D. Gardner, J. P. Poyser, T. J. King, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1501–1504.
- [11] A. B. Charette, H. Juteau, H. Lebel, C. Molinaro, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943–11952.
- [12] Die die Faltung einer Kohlenwasserstoffkette beschreibenden Diederwinkel lassen sich in idealisierter Weise anhand einer Newman-Projektion angeben: *trans* (t) = 180°, *gauche*⁺ (g^+) = 60°, *gauche*[−] (g^-) = 300°.
- [13] S. Tsuzuki, L. Schäfer, H. Goto, E. D. Jemmis, H. Hosoya, K. Siam, K. Tanabe, E. Osawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4665–4671.
- [14] a) W. C. Still, D. Cai, D. Lee, P. Hauck, A. Bernardi, A. Romero, *Lect. Heterocycl. Chem.* **1987**, *9*, S33–S42; b) G. Quinkert, E. Egert, C. Griesinger, *Aspekte der Organischen Chemie*, Bd. 1, VCH, Weinheim, **1995**, S. 131.
- [15] K. U. Bindseil, A. Zeeck, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5487–5492.
- [16] H. Kinashi, K. Someno, K. Sakaguchi, T. Higashijima, T. Miyazawa, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3857–3860.
- [17] H. Seto, H. Akao, K. Furihata, N. Otake, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2667–2670.
- [18] G. Werner, H. Hagenmaier, K. Albert, H. Kohlshorn, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5193–5196.
- [19] G. H. Baker, P. J. Brown, R. J. J. Dorgan, J. R. Everett, S. V. Ley, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5565–5568.
- [20] a) S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, R. E. Longley, G. K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912–4915; b) S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, R. E. Longley, G. K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1346.
- [21] R. W. Hoffmann, U. Weidmann, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3966–3979.
- [22] R. W. Hoffmann, U. Weidmann, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3980–3992.
- [23] J. K. Whitesell, B. Hildebrandt, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4975–4978.
- [24] a) B. Hildebrandt, H. Brinkmann, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 869–873; b) M. Stahl, U. Schopfer, G. Frenking, R. W. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8083–8088; c) M. Stahl, U. Schopfer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 905–908; d) M. Stahl, U. Schopfer, G. Frenking, R. W. Hoffmann, *Mol. Phys.* **1997**, *92*, 569–579.

- [25] A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 5–40; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 5–39.
- [26] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B.-W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chênevert, A. Fliri, K. Frobel, H.-J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. Rajan Babu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N. C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3213–3215.
- [27] G. Stork, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1565–1566, 109, 6904.
- [28] O. Yonemitsu, *Organic Synthesis in Japan; Past, Present, and Future* (Hrsg.: R. Noyori), Tokyo Kagaku Dozin, Tokyo, **1992**, S. 557–565.
- [29] I. Paterson, A. Ward, P. Romea, R. D. Norcross, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3623–3624.
- [30] „Stereoselective synthesis of polyketide natural products—achievements and future development“: R. W. Hoffmann in *Stereocontrolled Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost), Blackwell, London, **1994**, S. 259–274.
- [31] W. Hüchel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1949**, *82*, I–X.
- [32] P. W. Smith, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7917–7919.
- [33] T. Iimori, S. D. Erickson, A. L. Rheingold, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6947–6950.
- [34] G. Li, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6964–6966.
- [35] a) G. Li, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 919–922; b) G. Li, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5929–5932.
- [36] S. Tang, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6701–6704.
- [37] a) X. Wang, S. D. Erickson, T. Iimori, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4128–4137; b) S. D. Erickson, M. H. J. Ohlmeyer, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5925–5928; c) G. Li, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3804–3805; d) M. T. Burger, A. Armstrong, F. Guarnieri, D. Q. McDonald, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3593–3594.
- [38] Siehe: S. Kudis, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3210–3212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3047–3050.
- [39] a) R. W. Alder, C. M. Maunders, A. G. Orpen, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6717–6720; b) R. W. Alder, P. R. Allen, D. Hnyk, D. W. H. Rankin, H. E. Robertson, B. A. Smart, R. J. Gillespie, I. Bytheway, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4226–4232.
- [40] R. W. Alder, P. R. Allen, K. R. Anderson, C. P. Butts, E. Khosravi, A. Martin, C. M. Maunders, A. G. Orpen, C. B. St. Purcain, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 2083–2107.
- [41] S. Cauwberghs, P. J. De Clercq, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2493–2496.
- [42] „Conformational analysis of acyclic and alicyclic saturated hydrocarbons“: J. E. Anderson in *The Chemistry of Alkanes and Cycloalkanes* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rapoport), Wiley, New York, **1992**, S. 95–133.
- [43] P. L. Luisi, *Naturwissenschaften* **1977**, *64*, 569–574.
- [44] S. Pucci, M. Aglietto, P. L. Luisi, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2787–2788.
- [45] J. Firl, G. Kresze, T. Bosch, V. Arndt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 87–97.
- [46] M. D. Lewis, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2343–2346.
- [47] D. V. Patel, F. VanMiddlesworth, J. Donaubauer, P. Gannett, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4603–4614.
- [48] a) N. L. Allinger, J. Allinger, *Struktur Organischer Moleküle*, Thieme, Stuttgart, **1974**, S. 128; siehe auch b) O. Golan, Z. Goren, S. E. Biali, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9300–9307.
- [49] Y. Yamamoto, H. Nemoto, R. Kikuchi, H. Komatsu, I. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8598–8599.
- [50] a) H. Tadokoro, *Structure of Crystalline Polymers*, Wiley, New York, **1979**, Kap. 2; b) A. E. Tonelli, *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* **1997**, *34*, 185–229, zit. Lit.
- [51] R. W. Hoffmann, T. Sander, M. Brumm, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2319–2324.
- [52] R. W. Hoffmann, B. C. Kahrs, J. Schiffer, J. Fleischhauer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 2407–2414.
- [53] R. W. Hoffmann, B. C. Kahrs, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4479–4482.
- [54] M. Brufani, S. Cerrini, W. Fedeli, C. Musu, L. Cellai, W. Keller-Schierlein, *Experientia* **1971**, *27*, 604–606.
- [55] R. W. Hoffmann, U. Rolle, R. Göttlich, *Liebigs Ann.* **1996**, 1717–1724.
- [56] R. Göttlich, Diplomarbeit, Universität Marburg, **1993**.
- [57] R. Göttlich, T. Fäcke, U. Rolle, R. W. Hoffmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 2059–2063.
- [58] $^3J_{\text{HH}}$, $^3J_{\text{HC}}$ und $^3J_{\text{CC}}$ -Kopplungskonstanten hängen über die Karplus-Beziehung vom Diederwinkel der koppelnden Kerne ab und sind damit konformationsabhängig. Wegen der auf der NMR-Zeitskala raschen Rotationen um die Gerüstbindungen geben die gemessenen Kopplungskonstanten nur das populationsgewichtete Mittel der Kopplungskonstanten der einzelnen Konformere an. Bei bikonformationellen Situationen, d.h. bei Konformerengleichgewichten, in denen im Wesentlichen (>80%) nur zwei Konformere beteiligt sind, lässt sich die Lage der Konformerengleichgewichte durch Vergleich der gemessenen Kopplungskonstanten mit den für die einzelnen Konformere berechneten abschätzen.
- [59] T. Fäcke, S. Berger, *Magn. Reson. Chem.* **1995**, *33*, 144–148.
- [60] T. Fäcke, S. Berger, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9547–9550.
- [61] R. W. Hoffmann, R. Göttlich, *Liebigs Ann.* **1997**, 2103–2111.
- [62] G. Natta, *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 393–403.
- [63] G. Natta, M. Peraldo, G. Allegra, *Makromol. Chem.* **1964**, *75*, 215–216.
- [64] R. Göttlich, U. Schopfer, M. Stahl, R. W. Hoffmann, *Liebigs Ann.* **1997**, 1757–1764.
- [65] J. A. Hirsch, *Top. Stereochem.* **1967**, *1*, 199–222.
- [66] a) G. A. Crowder, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1979**, *53*, 297–300; b) G. A. Crowder, R. M. P. Jaiswal, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1983**, *99*, 93–100; c) F. Bentley, N. T. McDevitt, A. L. Rozek, *Spectrochim. Acta* **1964**, *20*, 105–126.
- [67] R. W. Hoffmann, D. Stenkamp, T. Trieselmann, R. Göttlich, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2915–2927.
- [68] a) N. D. Epiotis, R. L. Yates, J. R. Larson, C. R. Kirmaier, F. Bernardi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8379–8388; b) T. K. Brunck, F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1700–1709; c) P. Dionne, M. St. Jacques, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2616–2623; d) D. Parker, K. Senanayake, J. Vepsäläinen, S. Williams, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 1445–1452; e) H. Senderowitz, L. Golender, B. Fuchs, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9707–9728; f) W. T. Borden, *Chem. Commun.* **1998**, 1919–1925; g) P. R. Rablen, R. W. Hoffmann, D. A. Hrovat, W. T. Borden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 1719–1726.
- [69] K. Matsuzaki, K. Sakota, M. Okada, *J. Polym. Sci. A* **1969**, *7*, 1444–1449.
- [70] Für 1,3-Difluorpropan in der Gasphase siehe: R. Glaser, I. Adin, D. Shiftan, Q. Shi, H. M. Deutsch, C. George, K.-M. Wu, M. Froimowitz, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1785–1794.
- [71] Siehe auch: R. Göttlich, B. C. Kahrs, J. Krüger, R. W. Hoffmann, *Chem. Commun.* **1997**, 247–251.
- [72] D. Doskocilova, B. Schneider, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1964**, *29*, 2290–2308.
- [73] a) P. E. McMahon, R. L. McCullough, *Trans. Faraday Soc.* **1964**, *60*, 2089–2096; b) P. E. McMahon, *Trans. Faraday Soc.* **1965**, *61*, 197–200; c) P. E. McMahon, W. C. Tincher, *J. Mol. Spectrosc.* **1965**, *15*, 180–198; d) B. Schneider, J. Stokr, D. Doskocilova, S. Sykora, J. Jakes, M. Kolinsky, *J. Polym. Sci. Ser. C* **1969**, 1073–1084; e) T. Moritani, Y. Fujiwara, *J. Chem. Phys.* **1973**, *59*, 1175–1189.
- [74] T. Shimanouchi, S. Tsuchiya, S. Mizushima, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 1365–1366.
- [75] a) D. Doskocilova, J. Stokr, B. Schneider, H. Pivcova, M. Kolinsky, J. Petranek, D. Lim, *J. Polym. Sci. Part C* **1967**, *16*, 215–228; b) P. J. Flory, C. J. Pickles, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2* **1973**, *69*, 632–642; c) A. E. Tonelli, F. C. Schilling, W. H. Starnes, Jr., L. Shepherd, I. M. Plitz, *Macromolecules* **1979**, *12*, 78–83.
- [76] R. W. Hoffmann, D. Stenkamp, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7169–7176.
- [77] R. W. Hoffmann, M. Stahl, U. Schopfer, G. Frenking, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 559–566.
- [78] P. Reiß, Diplomarbeit, Universität Marburg, **1998**.
- [79] 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*, 440–467.

- [80] R. Göttlich, Dissertation, Universität Marburg, **1996**.
 [81] G. Natta, P. Corradini, *J. Polym. Sci.* **1959**, 39, 29–46.
 [82] Diese Anordnung relaxiert zu einer immer noch sehr gespannten Konformation, die energetisch ca. 25 kJ mol⁻¹ über der stabilsten all-*trans*-Konformation liegt.^[13]
 [83] D. Stenkamp, R. W. Hoffmann, R. Göttlich, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2929–2936.
 [84] a) I. Paterson, J. P. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7441–7444; b) I. Paterson, J. P. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7445–7448; c) I. Paterson, J. P. Scott, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1003–1014.
 [85] I. Columbus, R. E. Hoffman, S. E. Biali, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6890–6896.
 [86] Eine zu **67** ähnliche Verbindung **i** zeigte an den mit x gekennzeichneten Bindungen eine hohe Konformationspräferenz (ca. 85 %) für die **67b** entsprechende Anordnung. An der Bindung y werden beide Konformationen mit *gauche*-Anordnung der Sauerstofffunktionen populiert.^[87]



- [87] R. M. Rodriguez, E. Q. Morales, M. Delgado, C. G. Espinola, E. Alvarez, R. Pérez, J. D. Martin, *Org. Lett.* **1999**, 1, 725–728.
 [88] a) J. F. Blount, J. W. Westley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 533–533; b) A. C. O'Sullivan, F. Struber, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 812–827.
 [89] a) H. Kessler, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 509–520; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 512–523; b) H. Kessler, *Trends in Drug Research, Proceedings of the 7th Noordwijkerhout-Camerino Symposium* (Hrsg.: V. Claassen), Elsevier, Amsterdam, **1990**, S. 73–84.
 [90] J. Gante, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1780–1802; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1699–1720.
 [91] a) J. P. Schneider, J. W. Kelly, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2169–2187; b) G. Müller, G. Hessler, H. Y. Decornez, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 926–928; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 894–896.
 [92] D. Andreu, S. Ruiz, C. Carreno, J. Alsina, F. Albericio, M. A. Jiménez, N. de la Figuera, R. Herranz, M. T. Carcia-López, R. González-Muniz, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10579–10586.
 [93] B. E. Fink, P. R. Kym, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4334–4344.
 [94] F. Jean, E. Buisine, O. Melnyk, H. Drobecq, B. Odaert, M. Hugues, G. Lippens, A. Tartar, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6076–6083.
 [95] R. W. Hoffmann, U. Schopfer, M. Stahl, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4055–4058.
 [96] a) J. B. Ball, R. A. Hughes, P. F. Alewood, P. R. Andrews, *Tetrahedron* **1993**, 49, 3467–347; b) Eine β -Schleife umfasst eine Peptidkette von vier Aminosäuren mit einer Wasserstoffbrücke von der NH-Gruppe der vierten Aminosäure zur Carbonylgruppe der ersten Aminosäure. Eine β -Haarnadelschleife hat am C- und N-Terminus der β -Schleife mindestens noch eine weitere Aminosäure, die zueinander Wasserstoffbrücken bilden.
 [97] U. Schopfer, M. Stahl, T. Brandl, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1805–1807; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1745–1747.
 [98] a) D. Seebach, J. L. Matthews, *Chem. Commun.* **1997**, 2015–2022; b) D. Seebach, K. Gademann, J. V. Schreiber, J. L. Matthews, T. Hintermann, B. Jaun, L. Oberer, U. Hommel, H. Widner, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 2033–2038; c) K. Gademann, B. Jaun, D. Seebach, R. Perozzo, L. Scapozzo, G. Folkers, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1–11; d) D. H. Appella, J. J. Barchi, Jr., S. R. Durell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2309–2310; e) B. W. Gung, D. Zou, A. M. Stalcup, C. E. Cottrell, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2176–2177; f) D. Seebach, S. Abele, K. Gademann, B. Jaun, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1700–1703; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1595–1597; g) D. H. Appella, L. A. Christianson, I. L. Karle, D. R. Powell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6206–6212; h) S. Abele, K. Vöggtli, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1539–1558; i) S. Abele, P. Seiler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1559–1571; j) M. Werder, H. Hauser, S. Abele, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1774–1783.
 [99] S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 173–180.
 [100] a) S. Hanessian, X. Luo, R. Schaum, S. Michnick, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8569–8570; b) T. Hintermann, K. Gademann, B. Jaun, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 983–1002; c) S. Hanessian, X. Luo, R. Schaum, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4925–4929.
 [101] a) H. Wagner, K. Harms, U. Koert, S. Meder, G. Boheim, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2836–2839; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2643–2646; b) M. D. Smith, T. D. W. Claridge, G. E. Tranter, M. S. P. Sanson, G. W. J. Fleet, *Chem. Commun.* **1998**, 2041–2042; c) T. D. W. Claridge, D. D. Long, N. L. Hungerford, R. T. Aplin, M. D. Smith, D. G. Marquess, G. W. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2199–2202.
 [102] T. Owa, A. Haupt, M. Otsuka, S. Kobayashi, N. Tomioka, A. Itai, M. Ohno, T. Shiraki, M. Uesugi, Y. Sugiura, K. Maeda, *Tetrahedron* **1992**, 48, 1193–1208.
 [103] a) D. L. Boger, T. M. Ramsey, H. Cai, S. T. Hoehn, J. Stubbe, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9149–9158; b) D. L. Boger, H. Cai, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 470–500; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 448–476.
 [104] Y. Kato, N. Fusetani, S. Matsunaga, K. Hashimoto, K. Koseki, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3930–3932.
 [105] a) R. W. Hoffmann, M. A. Lazaro, F. Caturla, E. Framery, I. Valancogne, C. A. G. N. Montalbetti, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5983–5986; b) R. W. Hoffmann, F. Caturla, E. Framery, M. C. Bernabeu, I. Valancogne, C. A. G. N. Montalbetti, *New. J. Chem.* **2000**, 24, 187–194.
 [106] J. L. Asensio, J. F. Espinosa, H. Dietrich, F. J. Canada, R. R. Schmidt, M. Martin-Lomas, S. Andre, H.-J. Gabius, J. Jimenez-Barbero, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8995–9000.
 [107] J.-F. Espinosa, F. J. Canada, J. L. Asensio, M. Martin-Pastor, H. Dietrich, M. Martin-Lomas, R. R. Schmidt, J. Jimenez-Barbero, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10862–10871.
 [108] a) M. Wilstermann, J. Balogh, G. Magnusson, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3659–3665; b) D. R. Bundle, R. Alibés, S. Nilar, A. Otter, M. Warwas, P. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5317–5318; c) S. A. Wakowich-Sgarbi, D. R. Bundle, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9080–9089.
 [109] a) K. Yamamoto, W. Y. Sun, M. Ohta, K. Hamada, H. F. DeLuca, S. Yamada, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2727–2737; b) K. Yamamoto, H. Oozumi, K. Umesono, A. Verstuyf, R. Bouillon, H. F. DeLuca, T. Shinki, T. Suda, S. Yamada, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1041–1046.
 [110] Siehe: M. Gonzales-Sierra, D. A. Bustos, E. A. Ruveda, A. C. Olivieri, M. Grasselli, *Can. J. Chem.* **1988**, 66, 71–75.
 [111] D. Van Haver, P. J. De Clercq, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1029–1034.
 [112] Siehe: W. L. Duax, J. F. Griffin, D. C. Rohrer, C. M. Weeks, *Lipids* **1980**, 15, 783–792.