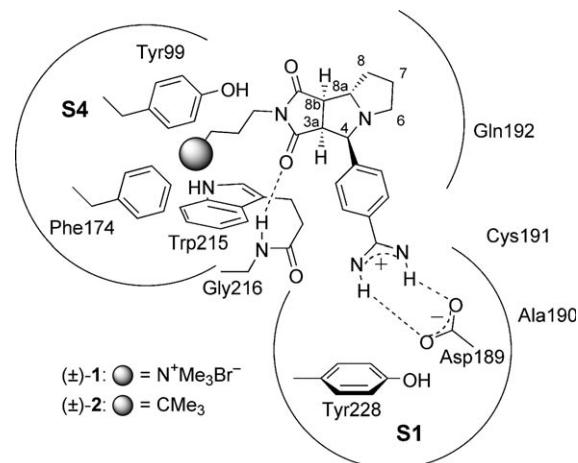


# Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen im aktiven Zentrum von Faktor Xa: drastische Verstärkung durch stufenweise N-Alkylierung von Ammoniumionen\*\*

Laura M. Salonen, Christoph Bucher, David W. Banner,\* Wolfgang Haap, Jean-Luc Mary, Jörg Benz, Olivier Kuster, Paul Seiler, W. Bernd Schweizer und François Diederich\*

Professor Julius Rebek, Jr. zum 65. Geburtstag gewidmet

Wirksame Liganden für Faktor Xa haben üblicherweise einen mehr oder weniger präorganisierten Kern mit zwei Vektoren in nahezu orthogonaler Anordnung, welche die S1- und S4-Taschen im aktiven Zentrum des Enzyms füllen.<sup>[1,2]</sup> In frühen Arbeiten wurde die S1-Tasche zumeist von einem aromatischen Ring mit einem basischen Substituenten, z.B. einem Phenylamidiniumrest, besetzt, der in protonierter Form Ionenpaar-Wechselwirkungen mit der Seitenkette von Asp189 am Boden der S1-Tasche eingeht (Abbildung 1). In neueren Untersuchungen<sup>[3]</sup> wurden neutrale, bei oraler Verabreichung besser bioverfügbare Chloraryl- oder Chlorheteroarylsubstuenten als S1-Vektoren verwendet, die eine nahezu orthogonale dipolare C-Cl···C-O(H)-Wechselwirkung<sup>[4]</sup> mit der ebenfalls am Boden der Tasche befindlichen Seitenkette von Tyr228 eingehen. Die S4-Tasche bildet einen aromatischen Kasten, der von den Trp215-, Tyr99- und Phe174-Seitenketten begrenzt wird. Zahlreiche hochpotente Inhibitoren füllen diese Tasche mit basischen Aminresten, die in protonierter Form wirksame Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen eingehen.<sup>[5,6]</sup> Durch Vergleich der Bindungsaffinität des quaternären Ammoniums ( $\pm$ )-1 (Inhibitionskonstante  $K_i = 280 \text{ nm}$ ; Abbildung 1) mit derjenigen des *tert*-Butylderivats ( $\pm$ )-2 ( $K_i = 29\,000 \text{ nm}$ ) quantifizierten wir den inkrementellen Beitrag der Kation- $\pi$ -Wechselwirkung von ( $\pm$ )-1 in der S4-Tasche von Faktor Xa zur freien Bindungsenthalpie als  $\Delta\Delta G = 2.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ , ungefähr  $0.9 \text{ kcal mol}^{-1}$  pro aromatischen Ring.<sup>[7]</sup> Zur näheren Untersuchung dieser Wechselwirkungen haben wir nun unser Ligandsystem modifiziert: Unter Beibehaltung des zentralen tricyclischen Gerüstes und der Alkylammoniumkette zum Füllen der S4-Tasche wurde der Phenylamidiniumrest in ( $\pm$ )-1 durch einen Chlorarylrest ersetzt, der die



**Abbildung 1.** Aktives Zentrum von Faktor Xa im Komplex mit dem 3aS,4R,8aS,8bR-konfigurierten Enantiomer (*ent*-1) von ( $\pm$ )-1. Gemäß Cokristall-Röntgenstrukturanalyse wird nur dieses Enantiomer des *endo,trans*-konfigurierten Cycloaddukts gebunden.<sup>[7]</sup> *Exo* und *endo* beziehen sich auf die Orientierung des Substituenten an C(4) bezüglich des bicyclischen Perhydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-Gerüsts, *cis* und *trans* auf die Position dieses Substituenten bezüglich der Konfiguration von C(8a) an der Verknüpfungsstelle der beiden Fünfringe im Perhydro-pyrrolizidin-Bicyclus.

S1-Tasche füllt und mit der Seitenkette von Tyr228 am Boden der Tasche wechselwirkt. Wir berichten hier, dass diese Substitution zu hochwirksamen Faktor-Xa-Inhibitoren führt, was eine genaue Quantifizierung des Effekts der N-Alkylierung auf die Stärke der Kation- $\pi$ -Wechselwirkung ermöglicht.

Eine Recherche in der Proteindatenbank (PDB) nach kurzen C-Cl···C-O(H)-Kontakten ( $< 4 \text{ \AA}$ ) in der S1-Tasche von Faktor Xa mithilfe von Relibase<sup>[8]</sup> lieferte 46 Treffer (Abbildung SI1 in den Hintergrundinformationen). Dabei lagen die C-Cl-Abstände zwischen 2.9 und  $3.9 \text{ \AA}$  und die Cl···C-O(H)-Winkel zwischen 60 und  $77^\circ$ . Mithilfe von Modellrechnungen unter Verwendung des Programms MOLOC<sup>[9]</sup> wurden mögliche neue Liganden in das aktive Zentrum von Faktor Xa aus der Cokristallstruktur mit *ent*-1 (PDB-Code: 2BOK) eingedockt. Dabei zeigte sich, dass die neutrale Chlorthiophenylnadel des 3aS,4R,8aS,8bR-konfigurierten Enantiomers von ( $\pm$ )-3 genau in die S1-Tasche passen würde, wobei es zu einem dipolaren Kontakt mit Tyr228 kommen sollte, und zwar mit ähnlicher Geometrie wie bei den in der PDB-Recherche gefundenen Kontakten.<sup>[3b]</sup>

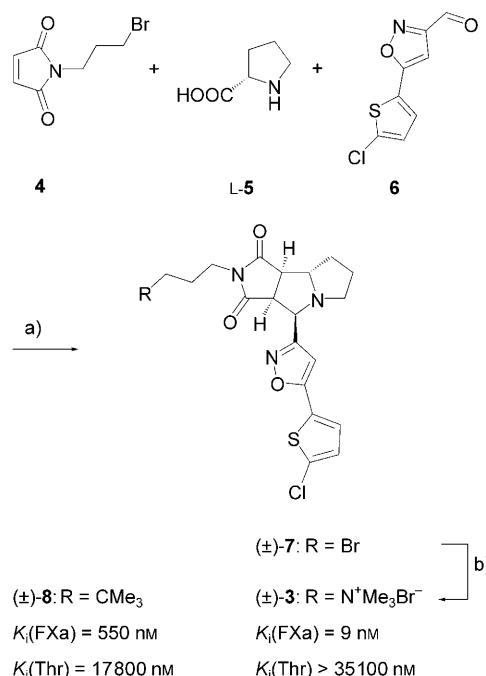
[\*] Dr. D. W. Banner, Dr. W. Haap, J.-L. Mary, Dr. J. Benz, O. Kuster  
Pharma Division, Prählinische Forschung  
F. Hoffmann-La Roche AG, 4070 Basel (Schweiz)  
E-Mail: david.banner@roche.com

L. M. Salonen, C. Bucher, P. Seiler, Dr. W. B. Schweizer,  
Prof. Dr. F. Diederich  
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich  
Hönggerberg, HCI, 8093 Zürich (Schweiz)  
Fax: (+41) 44-632-1109  
E-Mail: diederich@org.chem.ethz.ch

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der ETH-Forschungskommission und  
F. Hoffmann-La Roche (Basel) unterstützt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter  
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.200804695> zu finden.

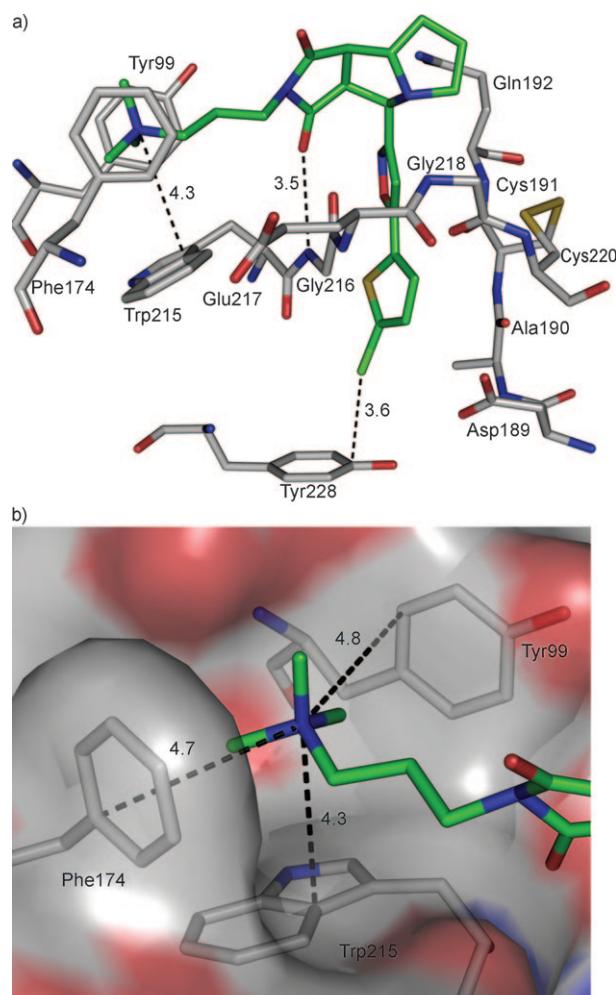
Die kurze Synthese des *endo,trans*-konfigurierten Liganden ( $\pm$ )-**3** verläuft über eine 1,3-dipolare Cycloaddition<sup>[10]</sup> von Maleinimid **4** an das aus L-Prolin (**5**) und Aldehyd **6**<sup>[11]</sup> erhaltene Azomethin-Ylid unter Bildung von ( $\pm$ )-**7**, gefolgt von einer nucleophilen Substitution mit  $\text{Me}_3\text{N}$  (Schema 1; siehe Hintergrundinformationen).



**Schema 1.** Synthese des Inhibitors ( $\pm$ )-**3** (gezeigt ist das aktive Enantiomer). a) MeCN, 80°C, 5%; b)  $\text{Me}_3\text{N}$  (4.2 M in EtOH), EtOH, 20°C, 93%. Die gemessenen biologischen Aktivitäten ( $K_i$ -Werte) der Inhibitoren ( $\pm$ )-**3** und ( $\pm$ )-**8** gegenüber Faktor Xa (FXa) und Thrombin (Thr) sind ebenfalls angegeben. (Bestimmung der  $K_i$ -Werte und Synthese von ( $\pm$ )-**8**: siehe Hintergrundinformationen.)

Die Bindungsaffinität von ( $\pm$ )-**3** gegenüber Faktor Xa ist mit einem  $K_i$ -Wert im einstelligen nanomolaren Bereich (9 nm) wesentlich höher als diejenige des Phenylamidinium-derivats ( $\pm$ )-**1** (Schema 1). Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen in der S4-Tasche sind hochwirksam, wie der Vergleich des Oniumions ( $\pm$ )-**3** mit dem *tert*-Butylderivat ( $\pm$ )-**8** ( $K_i = 550$  nm) zeigt. Aus der gemessenen Differenz der Bindungsaffinitäten [ $K_i((\pm)\text{-8})/K_i((\pm)\text{-3}) = 61$ ;  $\Delta\Delta G = 2.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ] lässt sich in guter Übereinstimmung mit vorherigen Befunden<sup>[5,7,12]</sup> für die Kation- $\pi$ -Wechselwirkung pro aromatischen Ring ein Wert von ungefähr 0.8  $\text{kcal mol}^{-1}$  ermitteln (für die weniger aktiven *exo,trans*-Liganden siehe Hintergrundinformationen).

Die Kristallstruktur von ( $\pm$ )-**3** im Komplex mit Faktor Xa wurde mit einer Auflösung von 1.25 Å gelöst (PDB-Code: 2JKH; siehe Hintergrundinformationen). Die Analyse bestätigte, dass wie im Fall von ( $\pm$ )-**1** ausschließlich das 3aS,4R,8aS,8bR-konfigurierte Enantiomer (*ent*-**3**) am aktiven Zentrum bindet (Abbildung 2). In Einklang mit den Modellierungsstudien dirigiert das tricyclische Gerüst den Chlorothiophenylrest in die S1-Tasche, wo er dipolare Wechselwirkungen mit der Seitenkette von Tyr228 [ $d(\text{Cl}\cdots\text{C-O(H)}) = 3.6 \text{ \AA}$ ,  $\angle(\text{Cl}\cdots\text{C-O(H)}) = 67^\circ$ ] eingeht. Das quaternäre Am-



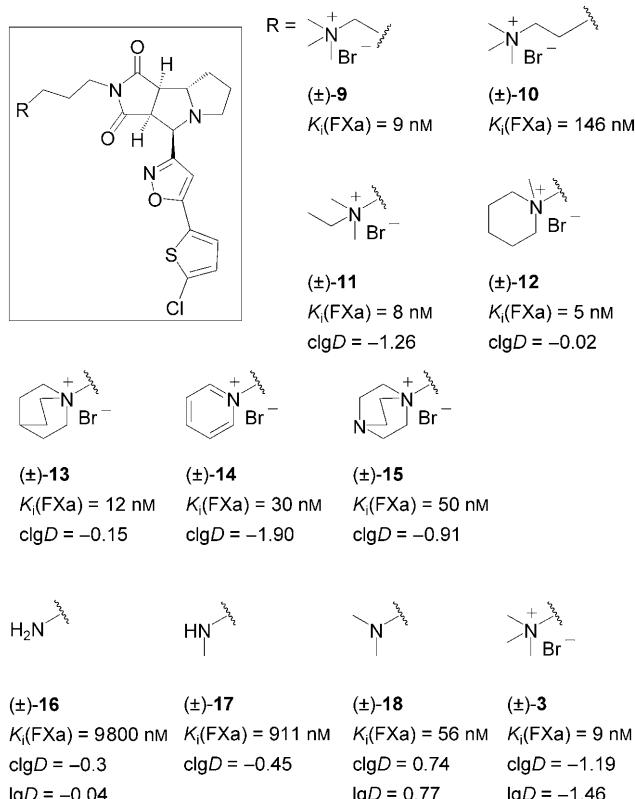
**Abbildung 2.** a) Über Cokristall-Röntgenstrukturanalyse bestimmter Bindungsmodus des Inhibitors (3aS,4R,8aS,8bR)-**3** im aktiven Zentrum von Faktor Xa (rot O, blau N, gelb S, hellgrün Cl, grün C<sub>Ligand</sub>, grau C<sub>Protein</sub>) (PDB-Code: 2JKH). b) Kleinste Abstände (Å) zwischen dem N<sup>+</sup>-Zentrum und den C-Atomen des aromatischen Kastens in der S4-Tasche.

moniumion bindet in der S4-Tasche im Zentrum des durch die Seitenketten von Trp215, Phe174 und Tyr99 gebildeten aromatischen Kastens. Die Abstände zwischen dem N<sup>+</sup>-Zentrum und den nächstgelegenen aromatischen C-Atomen [ $d(\text{N}\cdots\text{C-Trp215}) = 4.3 \text{ \AA}$ ;  $d(\text{N}\cdots\text{C-Phe174}) = 4.7 \text{ \AA}$ ;  $d(\text{N}\cdots\text{C-Tyr99}) = 4.8 \text{ \AA}$ ; Abbildung 2b] entsprechen denjenigen, die im Komplex von *ent*-**1** mit Faktor Xa beobachtet wurden.<sup>[7]</sup>

In den Cokristallstrukturen von Faktor Xa mit *ent*-**1** und *ent*-**3** nimmt das Protein eine sehr ähnliche Konformation ein; dies trifft auch auf das im aromatischen Kasten der S4-Tasche eingelagerte quaternäre Ammoniumzentrum zu (Abbildung SI4 in den Hintergrundinformationen). Dagegen wird das starre, zentrale tricyclische Gerüst stark umpositioniert, damit einerseits der Phenylamidiniumrest von *ent*-**1** mit der Asp189-Seitenkette und andererseits der Chlorthiophenylrest von *ent*-**3** mit der Tyr228-Seitenkette wechselwirken kann. Dabei verschieben sich Atome des tricyclischen Gerüsts um bis zu 6 Å in den beiden Kristallstrukturen (Abbildung SI5 in den Hintergrundinformationen). Die bicyclische Nadel in *ent*-

**3** geht wirksame  $\pi$ -Stapelwechselwirkungen mit den sie umgebenden, flachen und hoch polarisierbaren Wänden der S1-Tasche ein, die auf einer Seite vom Peptidrückgrat von Gly216-Trp215 und auf der anderen vom Peptidrückgrat von Gln192-Cys191-Ala190 gebildet werden (Abbildung SI6 in den Hintergrundinformationen). In Einklang mit den Modellierungsversuchen kommt es bei dieser Stapelung zu mehreren kurzen dipolaren Kontakten, z.B.  $S_{\text{Thiophen}} \cdots C=\text{O}_{\text{Gly216}}$  [ $d(S \cdots C) = 3.6 \text{ \AA}$ ,  $\delta(S \cdots C=O) = 89^\circ$ ], die sicher stärker zur hohen Bindungsaaffinität beitragen als die dipolare  $C-\text{Cl} \cdots C-\text{O}(\text{H})$ -Wechselwirkung am Boden der S1-Tasche.<sup>[13]</sup>

Wir untersuchten zuerst die optimale Länge der *n*-Alkylkette, die das  $\text{Me}_3\text{N}^+$ -Kation mit dem tricyclischen Imid verbindet. Während die Komplexierung von  $(\pm)\text{-3}$  (mit einer  $\text{C}_3$ -Kette) und  $(\pm)\text{-9}$  (mit einer  $\text{C}_4$ -Kette) gleich wirksam ist ( $K_i = 9 \text{ nM}$ ), bindet der Ligand  $(\pm)\text{-10}$  mit einer  $\text{C}_5$ -Kette wesentlich schwächer ( $K_i = 146 \text{ nM}$ ; Abbildung 3). Eine opti-



**Abbildung 3.** Bindungsaktivitäten verschiedener Liganden gegen den Faktor Xa. Ebenfalls gezeigt sind die  $\text{clgD}$ -Werte (berechnete logarithmische Koeffizienten für die Verteilung einer Verbindung zwischen Octanol und Wasser bei pH 7.4); für  $(\pm)\text{-3}$ ,  $(\pm)\text{-16}$  und  $(\pm)\text{-18}$  sind auch experimentell bestimmte  $\text{lgD}$ -Werte angegeben. Zum Vergleich sind in Tabelle SI1 der Hintergrundinformationen die Selektivitäten der Bindung an Thrombin aufgeführt.

male Bindung des Kations erfordert seine präzise Positionierung im Zentrum des aromatischen Kastens, wobei das  $\text{N}^+$ -Zentrum in der Nähe der durch die Zentroide der aromatischen Ringe verlaufenden Senkrechten liegen sollte. Diese Anordnung ist im Fall von  $(\pm)\text{-3}$  und  $(\pm)\text{-9}$  leicht möglich, während sie im Fall von  $(\pm)\text{-10}$  nur unter Aufwendung von *gauche*-Spannung in der Kette erreicht wird.

Der aromatische Kasten kann auch mit größeren quaternären Ammoniumionen gefüllt werden. So werden für die Liganden  $(\pm)\text{-11}$  (Ethyldimethylammonium),  $(\pm)\text{-12}$  (*N*-Methylpiperidinium) und  $(\pm)\text{-13}$  (Chinuclidinium) hohe Bindungsaaffinitäten mit  $K_i$ -Werten zwischen 5 und 12 nM gemessen. Die Einführung des flacheren Pyridiniumrestes<sup>[14]</sup> ( $(\pm)\text{-14}$ ,  $K_i = 30 \text{ nM}$ ) reduziert die Bindungskraft, und monoquaternisiertes DABCO (1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan) bindet ebenfalls weniger stark ( $(\pm)\text{-15}$ ,  $K_i = 50 \text{ nM}$ ). Einige dieser eher geringen Unterschiede könnten allerdings auch von veränderter Hydrophobie der Liganden herrühren; die berechneten logarithmischen Verteilungskoeffizienten ( $\text{clgD}$ ) sind in Abbildung 3 angegeben.

Ein wichtiger Befund ist die ausgeprägte Abhängigkeit der Stärke der Kation- $\pi$ -Wechselwirkung vom Ausmaß der *N*-Methylierung des terminalen Amins. In ihren Untersuchungen der Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen unterschiedlich *N*-methylierten Lysin-Seitenketten und dem Indolring eines Tryptophans in einem  $\beta$ -Haarnadelpeptid fanden Waters und Mitarbeiter<sup>[15]</sup> eine Verstärkung der Wechselwirkung um 0.2–0.3 kcal mol<sup>-1</sup> für jede zusätzliche *N*-Methylgruppe. Wir stellten das primäre Amin  $(\pm)\text{-16}$ , das sekundäre Amin  $(\pm)\text{-17}$  und das tertiäre Amin  $(\pm)\text{-18}$  her, die unter den Bedingungen des biologischen Assays bei pH 7.8 jeweils vollständig protoniert sind, und verglichen ihre Aktivität mit der von  $(\pm)\text{-3}$ .

Das primäre Ammonium  $(\pm)\text{-16}$  ist ein schlechter Ligand ( $K_i = 9800 \text{ nM}$ ,  $\text{lgD} = -0.04$ ; seine Bindungsaaffinität gegen Faktor Xa ist viel geringer als die des *tert*-Butylderivates  $(\pm)\text{-8}$  ( $K_i = 550 \text{ nM}$ ). Mit jeder zusätzlichen Methylgruppe steigt die Bindungsaaffinität, wobei auch das sekundäre Ammonium  $(\pm)\text{-17}$  nur ein mäßig gut bindender Ligand ist ( $K_i = 911 \text{ nM}$ ). Eine starke Erhöhung der Bindungsaaffinität wird beim Übergang zum tertiären Ammonium  $(\pm)\text{-18}$  ( $K_i = 56 \text{ nM}$ ,  $\text{lgD} = 0.77$ ) und weiter zum quaternären Ammonium  $(\pm)\text{-3}$  ( $K_i = 9 \text{ nM}$ ,  $\text{lgD} = -1.46$ ) gemessen. Im Fall der primären und sekundären Ammoniumionen müssen bei der Einlagerung in den aromatischen Kasten drei ( $(\pm)\text{-16}$ ) respektive zwei  $\text{N}^+\text{H}$ -Reste ( $(\pm)\text{-17}$ ) desolvatisiert werden, was nicht durch den Gewinn an Kation- $\pi$ -Wechselwirkung kompensiert wird. Die viel stärkere Bindung des tertiären Ammonions  $(\pm)\text{-18}$  ist in Einklang mit den Ergebnissen unserer vorherigen PDB-Recherche.<sup>[7]</sup> Während die drei Alkylreste günstige C-H $\cdots$  $\pi$ -Wechselwirkungen im aromatischen Kasten eingehen, ragt der  $\text{N}^+\text{H}$ -Rest aus diesem heraus und wird wahrscheinlich durch ein oder mehrere Wassermoleküle solvatisiert, die wiederum über Wasserstoffbrücken an das Protein gebunden sind. Im Durchschnitt fanden wir bei unserer Untersuchung für jede zusätzliche *N*-Methylierung einen Gewinn an freier Bindungsenthalpie von  $\Delta\Delta G = 1.2\text{--}1.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Dies entspricht einem Wert von  $\Delta\Delta G = 0.4\text{--}0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$  pro aromatischen Ring. Wenngleich Änderungen in der Lipophilie als Folge der *N*-Methylierungen sicherlich einen Beitrag zur verstärkten Bindungsaaffinität leisten, ist dieser den  $\text{clgD}$ -Daten zufolge (Abbildung 3) doch eher gering.

Wir haben die Kation- $\pi$ -Wechselwirkung im Komplex von Faktor Xa mit  $(\pm)\text{-3}$  zu  $\Delta\Delta G = 2.5 \text{ kcal mol}^{-1}$  bestimmt, was einer Wechselwirkungsenergie von ca. 0.8 kcal mol<sup>-1</sup> pro

aromatischen Ring entspricht. Ein Vergleich der Cokristall-Röntgenstrukturanalysen ergab, dass das starre tricyclische Gerüst im Komplex von *ent*-**3** im Vergleich zur Einlagerungsgeometrie im Komplex von ( $\pm$ )-**1** einer starken Umpositionierung im aktiven Zentrum unterliegt. Durch stufenweise N-Methylierung, entsprechend dem Übergang vom primären Ammoniumion ( $\pm$ )-**16** zum quaternären Oniumion ( $\pm$ )-**3**, erhöht sich die Bindungsaffinität um den Faktor 1000 ( $\Delta\Delta G = 4.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), was einem freien Bindungsenthalpie-Inkrement von  $\Delta\Delta G = 1.2\text{--}1.8 \text{ kcal mol}^{-1}$  pro Methylierung entspricht. Insbesondere wegen der schwachen Bindung des primären Ammoniumions ( $\pm$ )-**16** halten wir die in der Literatur vorgeschlagenen Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen den Seitenketten von Lys und Trp für vernachlässigbar.<sup>[16]</sup> Lys- und Trp-Reste interagieren bevorzugt über C-H $\cdots\pi$ -Wechselwirkungen zwischen ihren Seitenketten. Solche Wechselwirkungen werden durch den elektronenziehenden Effekt des terminalen primären Ammoniumions verstärkt, das sich höchstwahrscheinlich von der Indoloberfläche abwendet, um von einer besseren Solvatisierung zu profitieren.<sup>[15]</sup>

Eingegangen am 25. September 2008  
Online veröffentlicht am 19. Dezember 2008

**Stichwörter:**  $\pi$ -Wechselwirkungen · Dipolare Wechselwirkungen · Enzyme · Inhibitoren · Molekulare Erkennung

- 
- [1] a) A. G. G. Turpie, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2007**, *27*, 1238–1247; b) S. Haas, *J. Thromb. Thrombolysis* **2008**, *25*, 52–60.
  - [2] a) S. Roehrig, A. Straub, J. Pohlmann, T. Lampe, J. Pernerstorfer, K.-H. Schlemmer, P. Reinemer, E. Perzborn, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5900–5908; b) D. J. P. Pinto, M. J. Orwat, S. Koch, K. A. Rossi, R. S. Alexander, A. Smallwood, P. C. Wong, A. R. Rendina, J. M. Luettgen, R. M. Knabb, K. He, B. Xin, R. R. Wexler, P. Y. S. Lam, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5339–5356; c) F. Kuo, D. K. Clodfelter, T. R. Priest, D. L. K. Kau, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2004**, *47*, 599–608; d) R. M. Scarborough, J. P. Kanter, K. Sujino, S. S. Zuberi, WO 2008/057972A1, **2008**; e) K. R. Guertin, C. J. Gardner, S. I. Klein, A. L. Zulli, M. Czekaj, Y. Gong, A. P. Spada, D. L. Cheney, S. Maignan, J.-P. Guilloteau, K. D. Brown, D. J. Colussi, V. Chu, C. L. Heran, S. R. Morgan, R. G. Bentley, C. T. Dunwiddie, R. J. Leadley, H. W. Pauls, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1671–1674; f) T. Furugohri, K. Isobe, Y. Honda, C. Kamisato-Matsumoto, N. Sugiyama, T. Nagahara, Y. Morishima, T. Shibano, *J. Thromb. Haemostasis* **2008**, *6*, 1542–1549.
  - [3] a) Y. M. Choi-Sledeski, R. Kearney, G. Poli, H. Pauls, C. Gardner, Y. Gong, M. Becker, R. Davis, A. Spada, G. Liang, V. Chu, K. Brown, D. Collussi, R. Leadley, S. Rebello, P. Moxey, S. Morgan, R. Bentley, C. Kasiewski, S. Maignan, J.-P. Guilloteau, V. Mikol, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 681–684; b) S. Maignan, J.-P. Guilloteau, Y. M. Choi-Sledeski, M. R. Becker, W. R. Ewing, H. W. Pauls, A. P. Spada, V. Mikol, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 685–690; c) M. Adler, M. J. Kochanny, B. Ye, G. Rumennik, D. R. Light, S. Biancalana, M. Whitlow, *Biochemistry* **2002**, *41*, 15514–15523.
  - [4] R. Paulini, K. Müller, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1820–1839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1788–1805.
  - [5] a) N. Zacharias, D. A. Dougherty, *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, *23*, 281–287; b) J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303–1324; c) D. A. Dougherty, *Science* **1996**, *271*, 163–168; d) D. A. Dougherty, D. A. Stauffer, *Science* **1990**, *250*, 1558–1560.
  - [6] Übersicht: E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1244–1287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210–1250.
  - [7] K. Schärer, M. Morgenthaler, R. Paulini, U. Obst-Sander, D. W. Banner, D. Schlatter, J. Benz, M. Stihle, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4474–4479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4400–4404.
  - [8] a) Relibase 2.2.2 (August 2008); b) M. Hendlich, A. Bergner, J. Günther, G. Klebe, *J. Mol. Biol.* **2003**, *326*, 607–620; c) J. Günther, A. Bergner, M. Hendlich, G. Klebe, *J. Mol. Biol.* **2003**, *326*, 621–636.
  - [9] a) P. R. Gerber, K. Müller, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **1995**, *9*, 251–268; b) Gerber Molecular Design (<http://www.moloc.ch>).
  - [10] a) U. Obst, P. Betschmann, C. Lerner, P. Seiler, F. Diederich, V. Gramlich, L. Weber, D. W. Banner, P. Schönholzer, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 855–909; b) E. Schweizer, A. Hoffmann-Röder, K. Schärer, J. A. Olsen, C. Fäh, P. Seiler, U. Obst-Sander, B. Wagner, M. Kansy, F. Diederich, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 611–621.
  - [11] a) Siehe Hintergrundinformationen; b) M. Nazaré, D. W. Will, H. Matter, H. Schreuder, K. Ritter, M. Urmann, M. Essrich, A. Bauer, M. Wagner, J. Czech, M. Lorenz, V. Laux, V. Wehner, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4511–4525.
  - [12] a) J. P. Gallivan, D. A. Dougherty, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 9459–9464; b) R. M. Hughes, M. L. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6518–6519.
  - [13] Wir haben die energetischen Beiträge orthogonaler dipolarer Wechselwirkungen zu  $\Delta\Delta G = 0.3\text{--}0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$  quantifiziert; Beispiel: F. R. Fischer, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8418–8421; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8270–8273.
  - [14] S. Tsuzuki, M. Mikami, S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8656–8662.
  - [15] R. M. Hughes, M. L. Benshoff, M. L. Waters, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5753–5764.
  - [16] Beispiele: a) B. W. Berry, M. M. Elvekrog, C. Tommos, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5308–5309; b) M. A. Anderson, B. Ogbay, R. Arimoto, W. Sha, O. G. Kisselev, D. P. Cistola, G. R. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7531–7541.