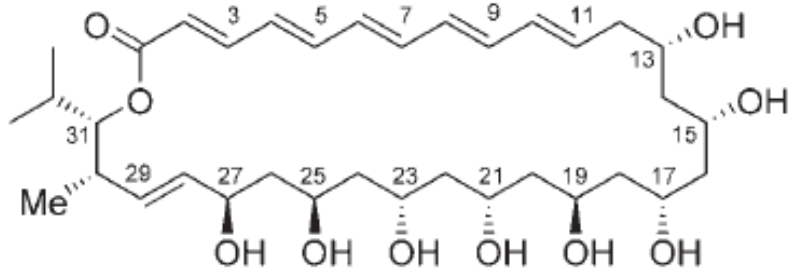
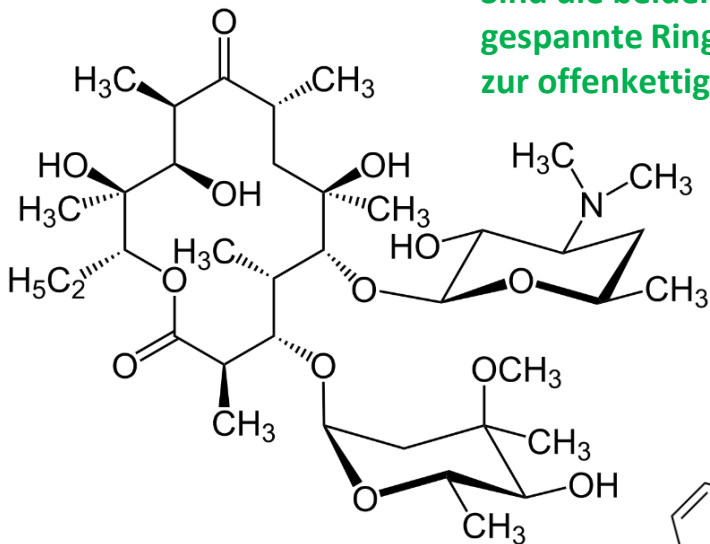


# Konformationsdesign

Polyketide und Peptide sind Kettenmoleküle, deren Konformation durch das Substitutionsmuster entlang der Kette bestimmt wird. Die Aggarwal-Homologisierung ist eine breit anwendbare Synthesetechnik zum Aufbau verzweigter C-Ketten unter Reagenzkontrolle der Stereochemie und basiert auf der Matteson-Homologisierung.



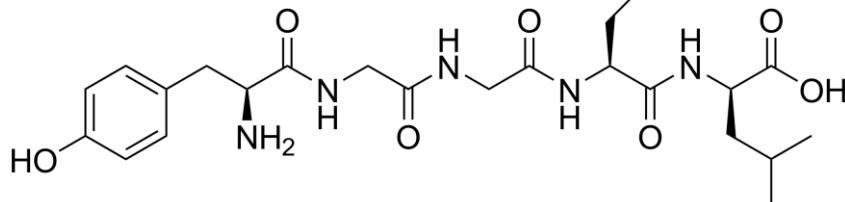
Sind die beiden abgebildeten Lactone gespannte Ringe oder sind sie im Unterschied zur offenkettigen Form sogar besonders stabil?



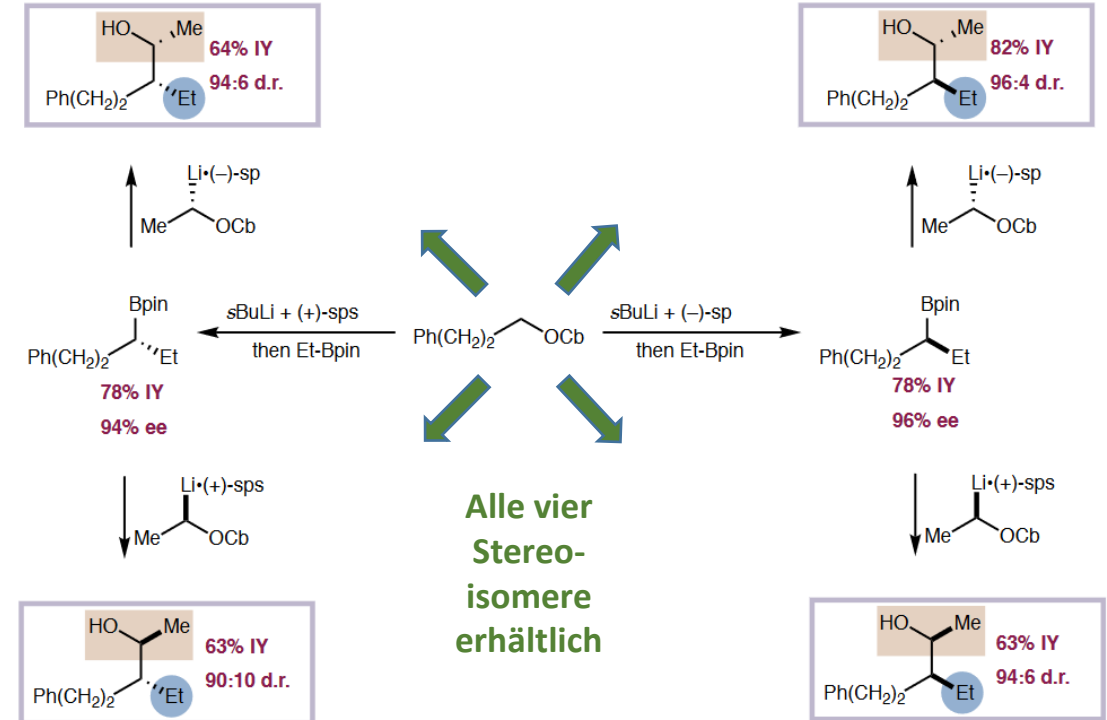
"Die Form folgt der Funktion"  
[https://de.wikipedia.org/wiki/Form\\_folgt\\_der\\_Funktion](https://de.wikipedia.org/wiki/Form_folgt_der_Funktion)

Die Funktion ist hierbei die Bioaktivität als Medikament

Ist die Kette bevorzugt gestreckt oder helikal?

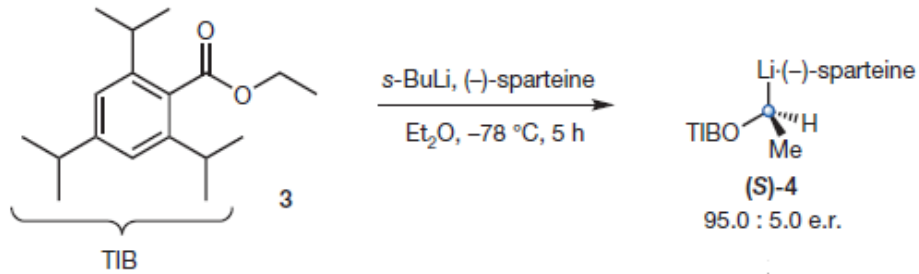


## Aggarwal Homologation: Reagent Controlled Chirality Transfer

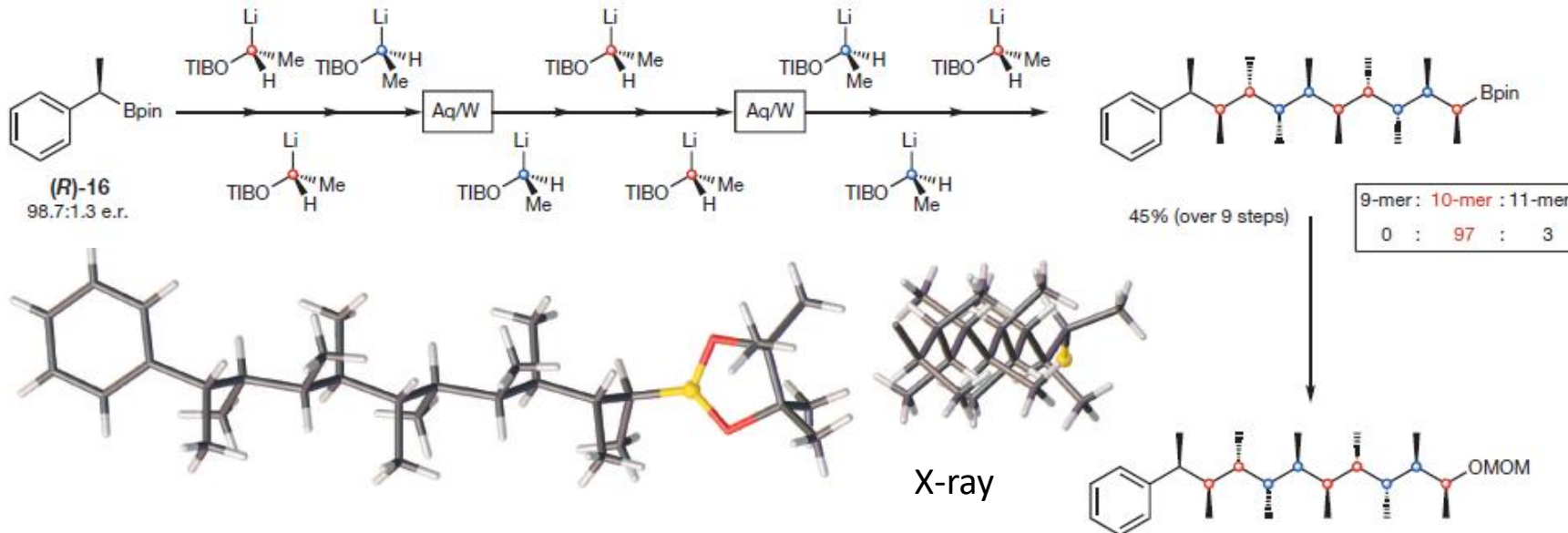


Stymiest, J. L.; Dutheuil, G.; Mahmood, A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7491.

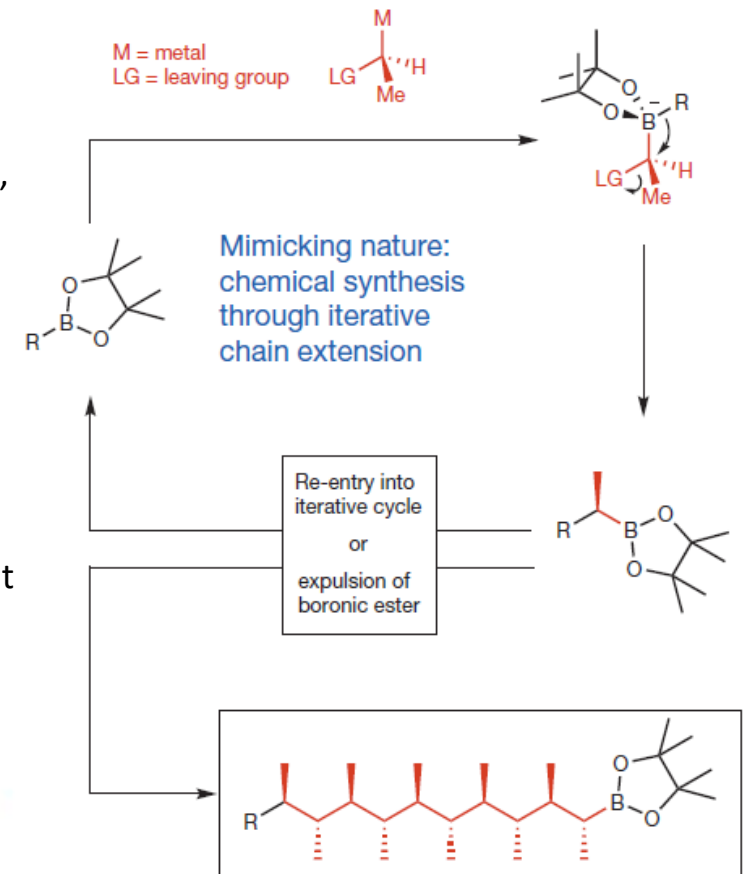
# Assembly-line synthesis of organic molecules with tailored shapes



Diese auf der **Matteson-Homologisierung** basierende **Fließbandsynthese** ist hoch optimiert, erfordert präzises Arbeiten und ist daher alles andere als einfach. Es gilt die Überreaktion zu vermeiden, da Produkt = Edukt ist. Wie geht das, obwohl beide um das Reagenz konkurrieren? Bei tiefer Temp. wird der Boratkomplex gebildet (vollständig!). Überschüssiges Reagenz zersetzt sich beim Erwärmen (vollständig!) bevor bei höherer Temp der 1,2-shift erfolgt (ebenso vollständig!). Warum reagiert das Carbanion nicht mit dem Ester Carbonyl? Dieses ist abgeschirmt durch den Isopropyl-Rest.



X-ray



**Konformationsdesign gestreckter Ketten**

## Konformationsdesign helikaler Ketten

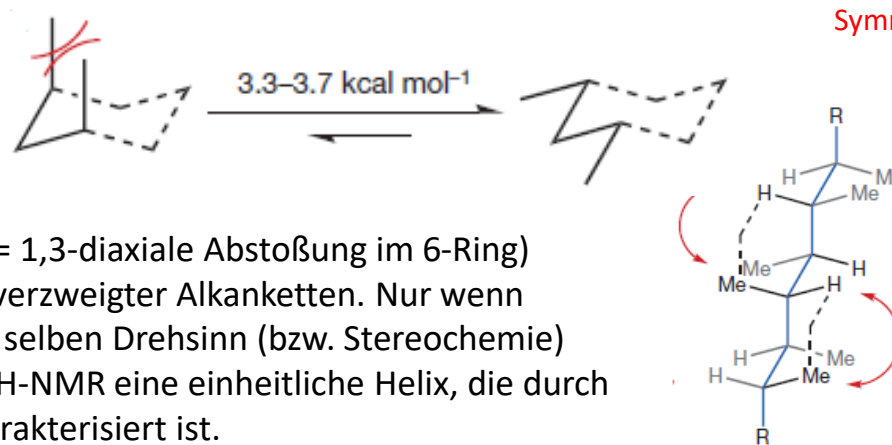
Die **syn-Pentan-Abstoßung** (= 1,3-diaxiale Abstoßung im 6-Ring) bestimmt die Konformation verzweigter Alkanketten. Nur wenn beide Enden einer Kette den selben Drehsinn (bzw. Stereochemie) haben, beobachtet man im  $^1\text{H-NMR}$  eine einheitliche Helix, die durch  $^3J$ -Kopplungen und NOEs charakterisiert ist.

Die Eigenschaften von Alkanketten mit **alternierender Stereochemie** sind sehr abhängig von der Kettenlänge und ändern sich nicht linear.

- $4n+2$   $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -Gruppen: > 80% P-Helizität
- $4n$   $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -Gruppen: > 80% M-Helizität
- Eine ungerade Anzahl von  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -Gruppen resultiert in einer meso-Verbindung mit geringer Helizität (ca. 50%) als 1:1 P-, M-Gemisch.

Molekulare Eigenschaften werden durch kooperative Effekte gesteuert. Deshalb ändern sich nicht linear. Dies gilt nicht nur für die Konformation, sondern noch viel mehr für die Wechselwirkungen zwischen Molekülen in Lösung z.B. Medikament & Rezeptor oder Substrat & Katalysator.

Ein Kristall kann diese Info nicht liefern, da dieser nur das statische Bild einer optimierten Packung im Festkörper zeigt.

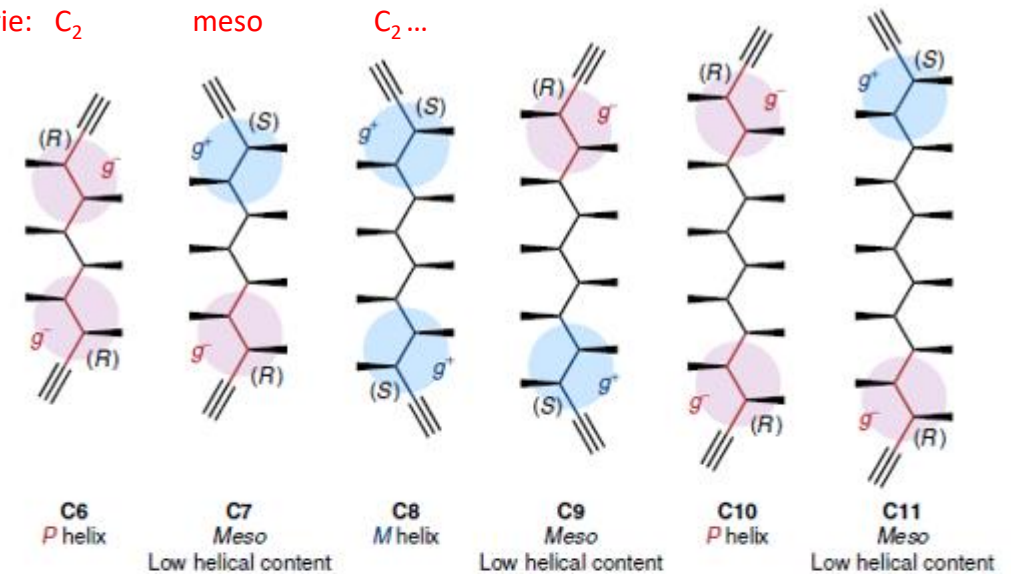


syn, anti  
alternierend:  
gestreckt!

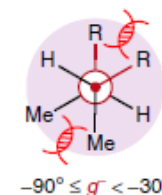
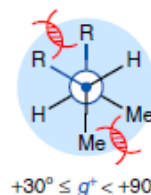
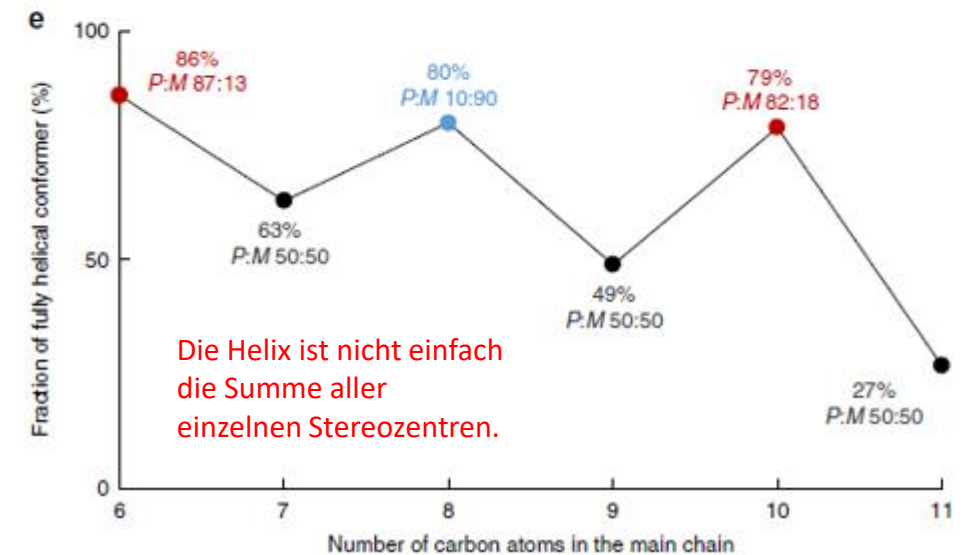
Symmetrie:  $\text{C}_2$

meso

$\text{C}_2 \dots$



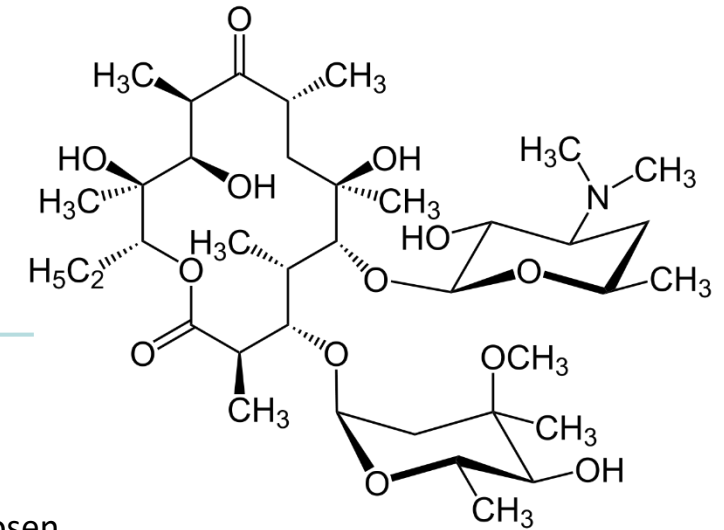
Die erste Helix  $\text{C}_6$  ist rechtsgedreht ( $R,S,R,R,S,R$  bzw.  $R/S = 2:1$ ) und die dritte  $\text{C}_8$  ist linksgedreht ( $S,R,S,R,R,S,R,S$  bzw.  $R/S = 1:1$ ). Je länger die Kette, umso wahrscheinlicher wird ein Knick, der die Helizität herabsetzt.



## Eine Die Zick-Zack-Struktur mit Keilen und gestrichelten Linien (Lewis-Struktur) zeigt die absolute Konfiguration, nicht die Konformation

Oft wird eine gemischte Darstellung gewählt wie beim Erythromycin (rechts). Die Sessel der Zucker sollen die erwartete Sesselkonformation wiedergeben und das 14-gliedrige Makrolid ist als Lewis-Struktur gezeichnet. Es zeigt nur Verknüpfung und die absolute *Konfiguration*.

Identifizieren Sie die lokalen abstoßenden Wechselwirkungen, welche die Raumstruktur des Polyketid-Antibiotikums Erythromycin bestimmen. Nutzen Sie dazu die unten stehende Auflistung.

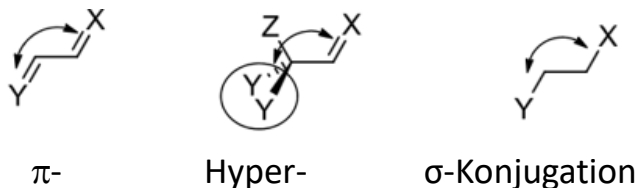


### Lokale sterische und stereoelektronische Wechselwirkungen (Ww)

Man unterscheidet fünf grundsätzliche Typen

1. **anomerer Effekt** geminal (1,1-substituiert) Anomere Konfiguration u Konformation von Pyranosen
2. **gauche Ww** vicinal (1,2-substituiert) Im Newmanplot bevorzugt *synklinal* (F-C-C-F) oder *antiperiplanar*
3. **1,3-Allylspannung** 4 Bindungen (1,3-substituiert) Z-Olefine, Faltblattkonformation Peptide, N-Acyl-Piperidine!
4. **syn-Pentan Ww** 4 Bindungen (1,3-substituiert) 1,3-bisaxiale Abstoßung in Sechsring-Sesseln
5. **transannulare Ww**  $\geq 5$  Bdgn ( $\geq 1,4$ -substituiert) *flagpole*-Abstoßung in Sechsring-Wannen

Ähnlich zu *gauche* Ww: **Konjugation**



Ähnlich zu geminal/stereoelektronische Ww: **Ringspannung**

Winkelspannung (Baeyer)  $109^\circ \rightarrow 60^\circ$  (Cyclopropan)  
Torsionsspannung (Pitzer) *syn-periplanar*

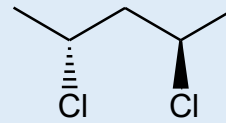
Ähnlich wie bei den fünf nicht-kovalenten anziehenden Wechselwirkungen, sind auch hier zahlreiche Variationen möglich. zB BINAP: Transannulare Ww (Punkt 5) aber über sieben Bindungen mit nur einer rotierbaren Torsion.

# Die Strukturaufklärung verzweigter Alkane und von Makroliden erfolgt über $^3J_{H,H}$ -Kopplungen

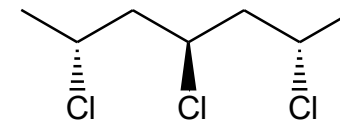
**Makrolide** sind Polyketid-Naturstoffe mit antibiotischer Wirkung. Die vielen Stereozentren machen die Konformation der Kette schwer vorhersagbar. Die Konformation in Lösung wird NMR-spektroskopisch aufgeklärt.

Welches Verzweigungsmuster führt zu maximal gestreckter Konformation und welches zu einer maximal helikalen?

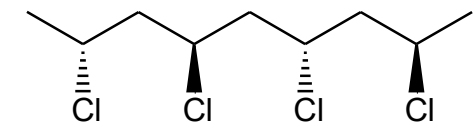
**Syndiotaktisches** PVC hat **lokale  $C_2$ -Symmetrie** und zeigt keine konstruktive Strukturbildung



92% gestreckt

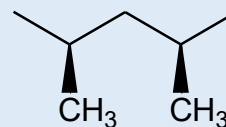


$(0.92)^2 = 86\%$

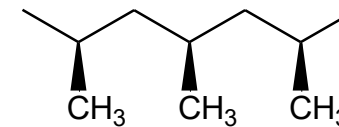


78%

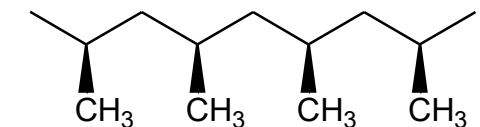
**Isotaktisches** PP hat **lokale meso-Symmetrie**. Lokal ergibt sich noch weniger Strukturierung. Insgesamt zeigt PP für sehr lange Ketten eine helikale Konformation.



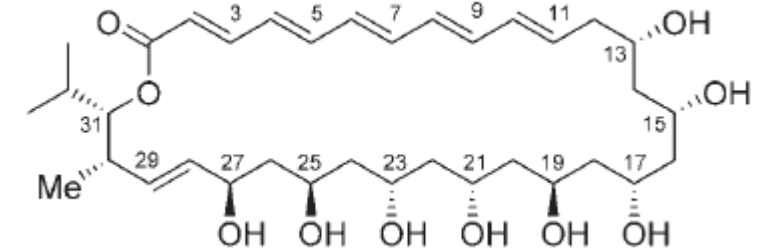
87% gestreckt



76%



58%



*Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1066.