

Chimia 45 (1991) 346–349
© Schweiz. Chemiker-Verband; ISSN 0009-4293

Synthese von 'Push-Pull'-Eninen**

Andreas Bartlome [1], Urs Stämpfli und Markus Neuenschwander*

Abstract. Two synthetic sequences towards 'push-pull'-enynes **6** have been investigated starting with ynamines **10** (Schemes 2 and 4). In the successful procedure (Scheme 4) Pd(0)-catalyzed coupling of metalated ynamines **11** with 4-bromobutenone or (*Z*)- and (*E*)-3-bromoacrylates gives 'push-pull' enynes (*E*)-**6a**, (*E*)-**6b**, and (*Z*)-**6b** (38–63% yields). Crucial spectroscopic data and especially ¹³C-NMR spectra of 'push-pull' enynes are briefly discussed.

Einleitung

'Push-Pull'-Acetylene **1** haben die Chemiker seit mehr als zwei Jahrzehnten fasziniert. Sie wurden erstmals im Hinblick auf die Synthese von 'Push-Pull'-Cyclobutadienen [3][4] hergestellt [5], doch sind in der Zwischenzeit eine ganze Reihe von Syntheseverfahren entwickelt [6] und eine grosse Zahl von 'Push-Pull'-Acetylenen bekannt geworden. Dipolare Acetylene des Typs **1** zeichnen sich durch eine grosse Reaktivität aus. So addieren sie in einer stereoselektiven *trans*-Addition (R=H, Me) quantitativ Carbonsäuren und mit hoher Ausbeute Halogenwasserstoffsäuren [7] (Scheme 1). Die dabei gebildeten Carbonsäure-Addukte **2** gehen eine quantitative Umlagerung zu Enolestern **4** (X = OCOR³) ein [8], welche mechanistisch als innermolekulare Umyclierung über dipolare Sechsring-Zwischenstufen (vgl. **3**) abläuft [9]. Die Umlagerung tritt für R=H, Alkyl, Ph so leicht ein, dass die Carbonsäure-Addukte **2** meist nicht einmal spektroskopisch nachgewiesen werden können. Keine Umlagerungen wurden dagegen bei Estern (**2**, R=MeO) beobachtet. Da die gebildeten Enol-ester **4** sehr selektiv mit Aminen bzw. mit der NH₂-Gruppe von Aminosäuren reagieren [10], haben sich 'Push-Pull'-Acetylene als vielseitige Peptid-Reagenzien bewährt [11] [12]. Auch die Addukte **2** von Halogenwasserstoffsäuren lagern sich säurekatalytisch zu 3-X-Acrylamiden **4** um [8], wobei mechanistische Untersuchungen und Markierungsexperimente Oxeten-Zwischenstufen **5** wahrscheinlich machen [9].

*Korrespondenz: Prof. Dr. M. Neuenschwander
Institut für organische Chemie
Universität Bern
Freiestrasse 3
CH-3012 Bern

** Kurzmittteilung; 26. Mitteilung über Aminoacryl-Derivate. 25. Mitt.: [2]. Diese Arbeit wurde teilweise durch den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekte Nr. 2.003-0.86 und 20-26167.89) unterstützt.

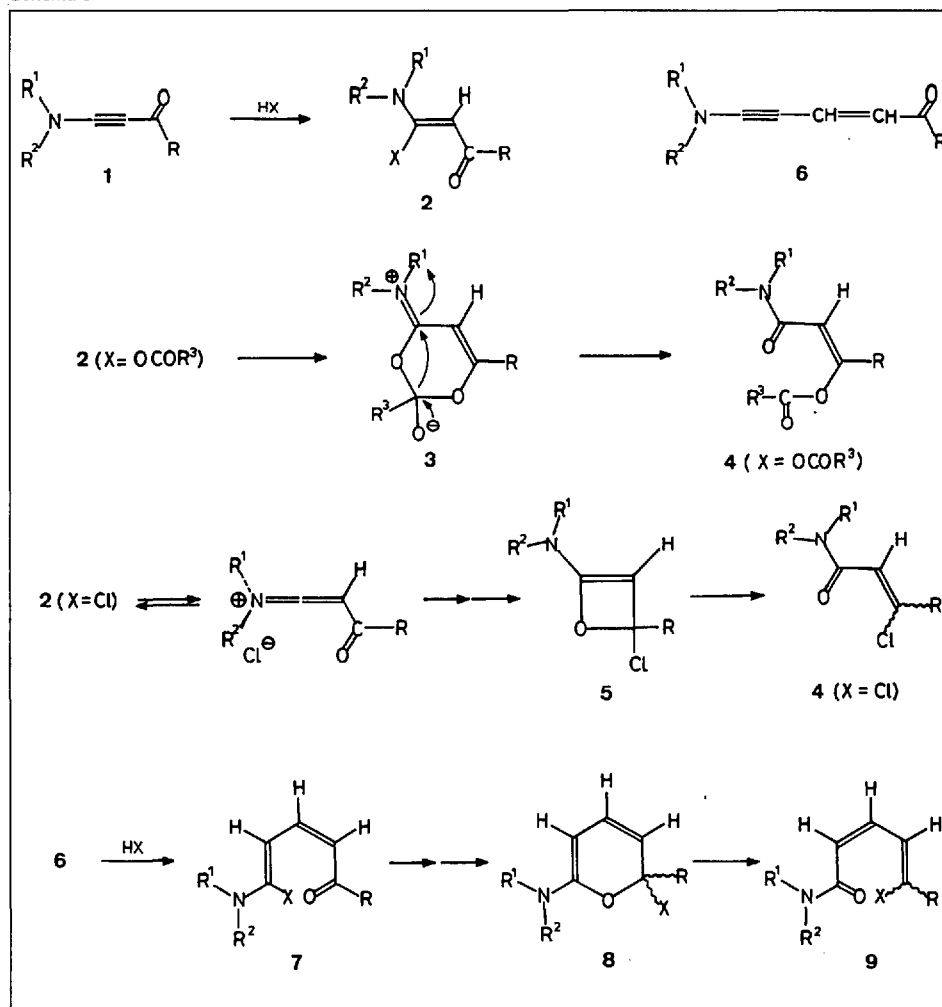
5-(Dialkylamino)-5-X-pentadienale (**7**) sind unseres Wissens bis heute unbekannt, obwohl sie sowohl bindungstheoretisch wie präparativ sehr attraktiv sind. Sie sollten sich als 'Push-Pull'-Diene durch einen erheblichen Bindungslängenausgleich auszeichnen und vergleichsweise leicht *cis/trans*-Äquilibrierungen eingehen. Vom präparativen und mechanistischen Standpunkt aus interessiert die zu **2** → **4** vinyloge Umlagerung **7** → **9**, für welche sich mehrere Reaktionswege anbieten. Besonders attrak-

tiv ist der in Scheme 1 wiedergegebene Reaktionsverlauf über Pyran-Zwischenstufen **8**, welche den Oxeten-Zwischenstufen **5** der Umlagerung **2** → **4** (X=Cl) entsprechen.

Ideale Ausgangsverbindungen zur Synthese der anvisierten 'Push-Pull'-Diene **7**, welche terminal eine potentielle Abgangsgruppe tragen sollten (z.B. X=Cl, OAc), sind 5-(Dialkylamino)pent-2-en-4-in-1-ale **6** sowie die entsprechenden Ketone oder Ester. Überraschenderweise sind unsubstituierte 'Push-Pull'-Enine des Typs **6** bis heute unbekannt [13], und dies dürfte denn auch der Hauptgrund dafür sein, dass die Umlagerung substituierter 'Push-Pull'-Diene **7** → **9** bisher nicht untersucht worden ist [14]. Aufgrund der Erfahrungen mit Inaminen [15] sollte die Addition von Carbonsäuren oder Halogenwasserstoffsäuren an 'Push-Pull'-Enine **6**, welche zu den Zielverbindungen **7** führen würde, keine Probleme bereiten. Bereits kritischer ist die Frage, ob im Hinblick auf die gewünschte Umlagerung **7** → **9**, für welche die (*Z*)-Konfiguration von C(2)=C(3) erforderlich ist, vom *cis*-'Push-Pull'-Enin **6** ausgegangen werden muss, oder ob die *cis/trans*-Äquilibrierung des 'Push-Pull'-Diens **7** wegen der π -Delokalisation schon bei Raumtemperatur genügend leicht eintritt.

Wir berichten im folgenden über Versuche zur Synthese von unsubstituierten 'Push-Pull'-Eninen **6**.

Scheme 1

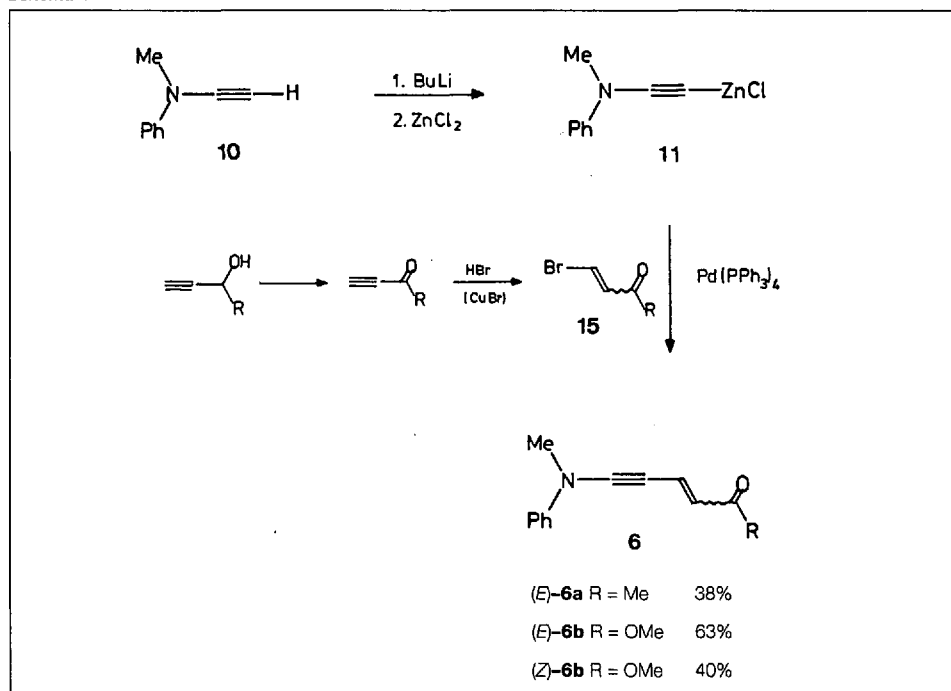


Variante A: Olefinierung/Acylierung von Inaminen

Seit einiger Zeit ist bekannt, dass sich Li, Mg- oder Zn-organische Verbindungen mit aliphatischen, olefinischen und aromatischen Halogeniden in Gegenwart von Ni- oder Pd-Katalysatoren kuppeln lassen [16]. Dieses Verfahren diente bereits in einigen Fällen zur Kupplung von Acetylen mit 1,2-Dihalogenoethen [17], jedoch wurde die Kupplungsfähigkeit von Inaminen bisher kaum untersucht [18].

Der von uns verfolgte Synthesepfad ist in *Schema 2* (*Olefinierung von Inaminen*) zusammengefasst. Danach wird das Inamin **10** mittels BuLi deprotoniert und durch Zugabe von ZnCl₂ in die Zn-organische Verbindung **11** übergeführt, welche sich nach Negishi [16] besonders zur Kupplung eignen soll. Die Kupplung von **11** mit dem entsprechenden 1,2-Dihalogenoethen erfolgt mittels Pd(PPh₃)₄ in THF bei -20°. Die Ergebnisse zeigen, dass *N*-Ethynyl-*N*-methylanilin (**10**) nach der Metallierung mit verschiedenen 1,2-Dihalogenoethenen gekuppelt werden kann. Die höchsten Ausbeuten (48%) werden mit 1-Iodo-2-bromoethen erzielt, während sich 1,2-Dichloroethen nicht kuppeln liess. Der weitere Synthesepfad sah eine Metallierung von **12** durch (Halogen/Li)-Austausch vor. Die in *Schema 3* (*Metallierungs-/Acylierungsversuche von 12*) zusammengefassten Ergebnisse zeigen je-

Schema 4



doch, dass bei der Realisierung Schwierigkeiten auftraten.

Überraschenderweise erhält man bei der Umsetzung des ω -Chloro-eninamins **12a** mit einem mol-equiv. BuLi und nachfolgender Acylierung mit Ac₂O mit 38% Ausbeute das 'Push-Pull'-Acetylen **13**. Mit 2 mol-equiv. BuLi lässt sich die Ausbeute an **13** auf 78%

steigern. Damit wird klar, dass kein (Halogen/Li)-Austausch, sondern Deprotonierung und Chlorid-Elimination eingetreten ist, wobei das intermediär gebildete Lithio-dinylamin anschliessend acyliert wurde. Die Sequenz **10** → **12a** → **13** stellt eine neue Synthese von 'Push-Pull'-Diacetylenen dar.

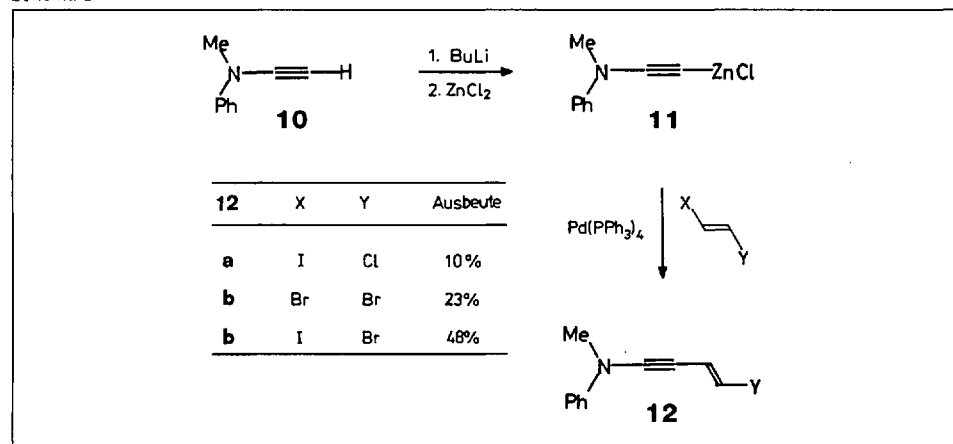
ω -Chloro-eninamin **12a** verhält sich somit analog zu β -Chloro-enaminen, wo mittels BuLi nach einem E_{2cb}-Mechanismus HCl eliminiert wird [19]. Da andererseits bei β -Bromo-enaminen mit BuLi ein (Halogen/Li)-Austausch möglich ist [20], sollte sich **12b** bei analogem Verhalten zur Synthese der Zielverbindungen **6** eignen. Tatsächlich führt jedoch die Umsetzung von **12b** mit BuLi bei -30° sowie die anschliessend versuchte Acylierung mit Ac₂O oder ClCOOMe nicht zum gewünschten 'Push-Pull'-Enin: Neben wenig **13** wurde nach der Aufarbeitung hauptsächlich *N*-(But-3-en-1-ynyl)-*N*-methylanilin **14** isoliert. Dies bedeutet, dass **12** wohl vorwiegend α -metalliert worden ist, dass jedoch das gebildete ω -Lithio-eninylamin überraschenderweise nicht acyliert worden ist.

Zusammenfassend würde sich die Reaktionssequenz **10** → **11** → **12** → **6** von *Variante A* präparativ sehr einfach durchführen lassen und durch eine grosse Variationsbreite bezüglich der Wahl von Donor- und Akzeptor-Gruppe auszeichnen. Diese Vorteile wiegen die mässigen Ausbeuten des Kettenverlängerungsschrittes **11** → **12** bei weitem auf. Weitere Versuche zur Realisierung der bisher erfolglosen letzten Stufe **12** → **6** sind geplant.

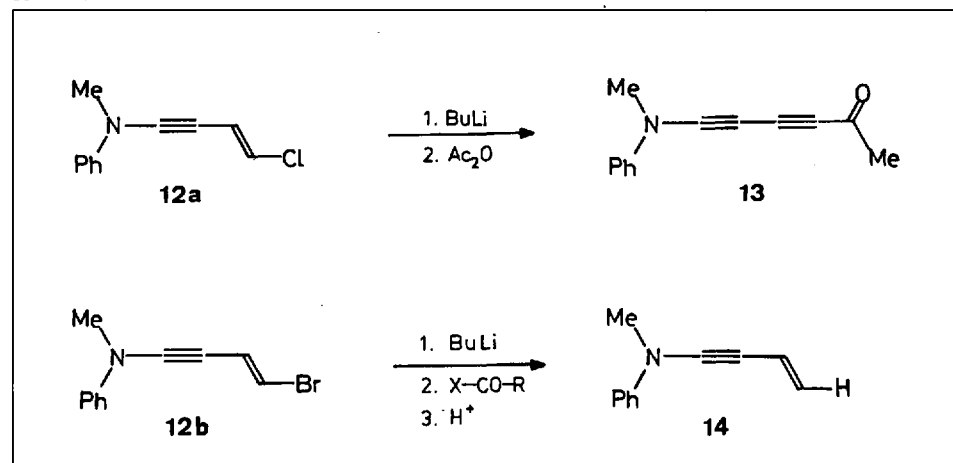
Variante B: Kupplung von Aminoacetylen mit β -Bromo-enonen

Zur Vermeidung der Acylierungsprobleme nach *Variante A* bietet sich ein zwei-

Schema 2



Schema 3



ter Weg an, bei welchem sich die leicht zugänglichen Inamine **10** synthetisch anwenden lassen. Nach dem Syntheseplan von Variante B (Schema 4: Realisierte Synthese) wird das Inamin **10** wiederum metalliert und **11** unter Pd-Katalyse mit β -Bromo-enonen **15a** bzw. β -Bromoacrylsäure-estern **15b** umgesetzt. Auch diese Sequenz zeichnet sich durch präparative Einfachheit aus; doch ist sie mit dem Nachteil behaftet, dass die β -Bromoacryl-Derivate **15** in jedem einzelnen Fall synthetisiert werden müssen.

Die β -Bromoacrylsäure-ester (*E*)-**15b** und (*Z*)-**15b** gewinnt man durch Jones-Oxidation von Propargyl-alkohol [21] gefolgt von einer HBr-Addition und Veresterung [22], wobei die Cu^I-katalysierte HBr-Addition zum (*Z*)-Derivat führt [22]. Ausgehend von But-3-in-2-ol ergibt dasselbe Verfahren mit 64% Ausbeute (*E*)-**15a**, wobei die Cu^I-katalysierte HBr-Addition zu (*Z*)-**15a** bisher nicht gelang.

Die Kupplung der Aminoacetylide **11** mit den β -Bromoacryl-Derivaten **15** erfolgt analog zum Kupplungsschritt von Variante A: Beim Pd(0)-katalysierten Umsatz von **11** und **15** in THF bei -20° gewinnt man nach einfacher Aufarbeitung die gesuchten kristallinen 'Push-Pull'-Enine **6** mit Ausbeuten von 38–63%.

Damit sind die ersten unsubstituierten Vertreter der 'Push-Pull'-Enine zugänglich geworden. Dies eröffnet grundsätzlich die Möglichkeit zur Untersuchung der Säure-Addition **6** \rightarrow **7** sowie der postulierten Umlagerung **7** \rightarrow **9** der Säure-Addukte (Schema 1). Im Hinblick auf eine einfache Untersuchung des Reaktionsverlaufs **7** \rightarrow **9** wären vor allem 5-(Dialkylamino)-5X-penta-2,4-dienale **7** (R=H) von Interesse. Mit Versuchen zur Synthese weiterer Aldehyde und Ketone **7** sind wir zur Zeit beschäftigt.

Struktur der 'Push-Pull'-Enine **12**

Die Strukturen der isolierten 'Push-Pull'-Enine **6** werden durch die analytischen und spektroskopischen Daten bewiesen. In den Massenspektren sind die Molekül-Ionen erkennbar, und die Hauptfragmentierungen entsprechen den Erwartungen. In den IR-Spektren erzeugt das dipolare Inamin-Segment der Verbindungen **6** eine sehr intensive Bande im engen Bereich von 2195–2205 cm⁻¹. Die längstwellige UV-Bande absorbiert in MeCN bei 340 (*E*)-**6b**), 344 (*Z*)-**6b**) und 351 nm (*E*)-**6a**).

Besonders instruktiv sind die NMR-Spektren (Tab.) [23]. In den ¹H-NMR-Spektren liegt H-C(2) wie erwartet durchwegs bei kleiner Frequenz, dagegen H-C(3) bei grosser Frequenz, und *J*(2,3) beweist die Konfiguration. In den ¹³C-NMR-Spektren der 'Push-Pull'-Enine **6** äussert sich die ausgeprägte Polarisierung des Inamin-Segments im extremen Signallageunterschied von C(4) und C(5) von rund 32 ppm. Einen ähnlichen Effekt würde man auch für die Vinyl-C-Atome erwarten. Wohl liegt C(2)

Tabelle. ¹H- und ¹³C-NMR-Daten der 'Push-Pull'-Enine **2** sowie des 'Push-Pull'-Diacetylens **13** (δ in ppm, *J* in Hz, CDCl₃)

	(<i>Z</i>)- 6b	(<i>E</i>)- 6b	(<i>E</i>)- 6a	13
H-C(2)	5,75	5,97	6,25	–
H-C(3)	6,42	7,03	6,98	–
<i>J</i> (2,3)	11,2	15,6	15,6	–
C(1)	165,7	166,6	196,4	182,9
C(2)	116,9	119,6	125,3 ^{a)}	84,2
C(3)	124,3	126,1	129,4 ^{a)}	79,8
C(4)	72,7	70,2	71,2	57,7
C(5)	105,6	101,6	103,6	89,4

^{a)} Zuordnung unsicher.

(um 120 ppm) bei kleinerer Frequenz als C(3) (um 126 ppm), doch ist der Frequenzunterschied erstaunlich klein, besonders wenn man den erwarteten elektronischen Effekt der (C=O)-Gruppe auf C(3) berücksichtigt. Die Ursache ist im Anisotropie-Effekt der (C \equiv C)-Bindung zu suchen, welcher sich vor allem auf das auf der Acetylen-Achse liegende C(3) auswirkt und eine Verschiebung nach kleiner Frequenz bewirkt. Der Einfluss des Anisotropie-Effekts (diesmal von C(2) \equiv C(3)) äussert sich auch eindrücklich in den ¹³C-NMR-Signallagen des 'Push-Pull'-Diacetylens **13**: Auch hier weisen die Inamin-C-Atome C(4) und C(5) eine sehr ähnliche Verschiebungsdifferenz $\Delta\delta$ (31,7 ppm) wie C(4) und C(5) von **6** auf (32,2 ppm); jedoch liegen beide C-Atome im Vergleich zu den Inamin-C-Atomen von **6** um rund 14 ppm bei kleinerer Frequenz. Dieselbe Verschiebung ist beim Vergleich der Carbonyl-C-Atome von (*E*)-**6a** und **13** zu erkennen. Damit wird eindrücklich belegt, dass in den ¹³C-NMR-Spektren von 'Push-Pull'-Eninen **6** und 'Push-Pull'-Diacetylenen **13** nicht nur substituentenbedingte Ladungsdichteeffekte, sondern auch Anisotropie-Effekte der (C \equiv C)-Bindungen eine Rolle spielen [24].

Experimentelles [25]

(*E*)-5-(Methylphenylamino)pent-2-en-4-insäuremethylester ((*E*)-**6b**). In einem ausgeheizten Dreihals-Rundkolben mit Tieftemperatur-Thermometer, Inertgas-Überleitung und Septum werden unter Ar 0,524 g (4 mmol) *N*-Ethinyl-*N*-methylanilin (**10**) [26] in 10 ml abs. THF gelöst und bei -10° tropfenweise mit einer Lsg. von 1,1 mol-equiv. BuLi in Hexan versetzt. Man rührt 30 min bei RT., kühlt auf -10° , gibt 0,65 g (4,8 mmol) abs. ZnCl₂ zu und rührt 1 h bei RT. Man kühlt erneut auf -20° und gibt nacheinander 0,66 g (4 mmol) (*E*)-3-Bromopropensäure-methylester [21][22] in 10 ml THF sowie ca. 0,23 g (ca. 0,2 mmol) Pd(PPh₃)₄ zu. Das dunkle Gemisch wird 4 h bei -10° gerührt, über Nacht bei -20° stehen gelassen und über eine kurze Chromatographiesäule mit ca. 10 g Al₂O₃ (neutral III) filtriert. Das braune Eluat wird i. RV. eingengt und mit Pentan/Et₂O 1:1 über Al₂O₃ (neutral III) chromato-

graphiert. Die gelbe Zone wird i. RV. eingengt und aus Pentan/Et₂O bei -20° umkristallisiert: 0,54 g (63%) hellgelbe Kristalle mit Schmp. 52,5–53°. UV (MeCN): 232 (12320), 294 (5670), 340 (27020). IR (CHCl₃, CS₂): 2950_w, 2204_s, 1704_m, 1613_m, 1596_m, 1587_m, 1496_m, 1480_m, 1434_m, 1392_m, 1307_m, 1253_m, 1190_w, 1170_m, 1138_w, 1106_w, 1085_m, 1059_m, 1038_w, 995_w, 954_w, 940_w, 880_w, 845_w, 749_w, 718_w, 688_w. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 7,58–6,82 (m, 5 H); 7,03 (d, *J* = 15,6, 1 H); 5,97 (d, *J* = 15,6, 1 H); 3,75 (s, 3 H); 3,37 (s, 3 H). ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃): 166,6 (s); 142,7 (s); 128,7 (d); 126,1 (d); 121,3 (d); 119,6 (d); 114,0 (d); 101,6 (s); 70,2 (s); 50,8 (q); 38,9 (q). MS: 216 (15), 215 (100, M⁺), 214 (43), 201 (12), 200 (88), 199 (10), 185 (13), 184 (36), 172 (13), 157 (12), 156 (33), 155 (9), 154 (8), 144 (12), 143 (9), 141 (25), 140 (11), 138 (14), 129 (8), 128 (7), 123 (8), 118 (18), 117 (5), 115 (22), 114 (5), 104 (8), 95 (8), 92 (12), 91 (58), 82 (86), 78 (8), 77 (76), 69 (34), 55 (14), 54 (8), 51 (20). Anal. ber. für C₁₃H₁₃NO₂ (215, 24): C 72,54, H 6,09, N 6,51; gef.: C 72,51, H 6,01, N 6,51.

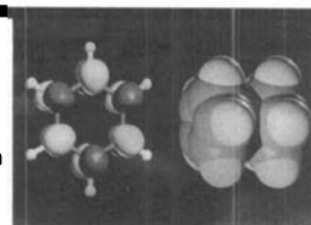
Eingegangen am 8. August 1991

- [1] A. Bartlome, Dissertation, Universität Bern, 1991.
- [2] M. Neuenchwander, A. Bartlome, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1489.
- [3] R. Gompper, G. Seybold, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 804; *ibid. Int. Ed.* **1968**, *7*, 824; R. Gompper, G. Seybold, in 'Aromaticity, Pseudo-Aromaticity, Anti-Aromaticity, Proc. Int. Symposium', Jerusalem 1970, S. 215.
- [4] M. Neuenchwander, A. Niederhauser, *Chimia* **1968**, *22*, 491; *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 519.
- [5] K. Hafner, M. Neuenchwander, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 443; *ibid. Int. Ed.* **1968**, *7*, 459; H.-J. Gais, K. Hafner, M. Neuenchwander, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 2641. U. Lienhard, H.P. Fahmi, M. Neuenchwander, *ibid.* **1978**, *61*, 1609.
- [6] M.E. Kühne, P.D. Sheeran, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4406; G. Himbert, M. Regitz, *Synthesis* **1972**, *571*; M.E. Kühne, H. Linde, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1846; G. Himbert, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 432; *ibid. Int. Ed.* **1979**, *18*, 405; G. Himbert, M. Feustel, M. Jung, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, *11*, 1907; T. Sasaki, A. Kojima, *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 476.
- [7] A. Niederhauser, M. Neuenchwander, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1331.
- [8] M. Neuenchwander, K. Hafner, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 444; *ibid. Int. Ed.* **1968**, *7*, 460; A. Niederhauser, M. Neuenchwander, *Helv. Chim.*

- Acta* 1973, 56, 1318; vgl. auch W. Steglich, G. Höfle, W. König, F. Weggand, *Chem. Ber.* 1986, 101, 308.
- [9] A. Niederhauser, G. Bart, M. Neuenschwander, *Helv. Chim. Acta* 1973, 56, 2427.
- [10] M. Neuenschwander, U. Lienhard, H.-P. Fahrni, B. Hurni, *Helv. Chim. Acta* 1978, 61, 2428.
- [11] M. Neuenschwander, H.-P. Fahrni, U. Lienhard, *Helv. Chim. Acta* 1978, 61, 2437.
- [12] H.-J. Gais, *Angew. Chem.* 1978, 90, 625; *ibid. Int. Ed.* 1978, 17, 597.
- [13] Bekannt sind einige wenige substituierte Vertreter, welche an C(2) eine Me₃Si-Gruppe oder eine CN-Gruppe tragen. Y. Sato, Y. Kobayashi, M. Sugiura, H. Shirai, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 199; G. Himbert, W. Brunn, *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 2206.
- [14] Im Gegensatz zu Verbindungen des Typs 6 ist der Zugang zu 5-(Dimethylamino)-pent-4-en-2-in-1-al viel besser erschlossen. Die Stammverbindung gewinnt man in zwei Stufen durch Bromierung/Elimination von 5-(Dimethylamino)pent-2,4-dien-1-al (81%) und nachfolgende HBr-Elimination (68%): U. Stämpfli, M. Neuenschwander, *Helv. Chim. Acta* 1989, 66, 1427. Weitere Vertreter sind durch vinyloge Michael-Addition von sekundären Aminen an Acyldiine gewonnen worden: R. Mestres, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1972, 805.
- [15] J. Ficini, *Tetrahedron* 1976, 32, 1449.
- [16] Übersichtsartikel vgl. E. Negishi, *Pure Appl. Chem.* 1981, 53, 2333; H. Felkin, G. Swierczewski, *Tetrahedron* 1975, 31, 2735.
- [17] Vgl. z.B. F. Wudl, S.P. Bitler, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 4685; V. Ratovelomanana, G. Linstumelle, *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 315; E. Negishi, N. Okukado, S.F. Lovich, F.-T. Luo, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2629.
- [18] Kürzlich gelang die Pd-katalysierte Kupplung von (Buta-1,3-diinyl)aminen mit Aryl- und Thi-enyl-iodiden: A. Löffler, G. Himbert, *Synthesis* 1991, 232.
- [19] G. Köbrich, *Angew. Chem.* 1972, 84, 557; *ibid. Int. Ed.* 1972, 11, 473.
- [20] N. De Kimpe, N. Schamp, *Org. Prep. Proc. Int.* 1983, 15, 71; L. Duhamel, J.-M. Poirier, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 8356.
- [21] V. Wolf, *Chem. Ber.* 1953, 86, 735.
- [22] J.R. Weir, B.A. Patel, R.F. Heck, *J. Org. Chem.* 1980, 45, 4926.
- [23] Für NMR-spektroskopische Vergleiche werden die Verbindungen so nummeriert, dass die CO-Gruppe die Nr. 1 erhält.
- [24] Für eine ausführliche Diskussion der ¹³C-NMR-Spektren von 'Push-Pull'-Oligoacetylenen vgl. [2].
- [25] Es wird ein typisches Beispiel der Sequenz von Schema 4 beschrieben.
- [26] G. Himbert, M. Regitz, *Chem. Ber.* 1972, 105, 2963.

COMPUTATIONAL CHEMISTRY COLUMN

Column Editors:
Prof. Dr. J. Weber, University of Geneva
PD Dr. H. Huber, University of Basel
Dr. H. P. Weber, Sandoz AG, Basel



Chimia 45 (1991) 349-352
 © Schweiz. Chemiker-Verband; ISSN 0009-4293

A Simple Procedure for Exploring the Conformational Possibilities of Flexible Molecules

Roman Eminger and Silvio Fallab*

During the last decade molecular mechanics has become a popular tool for structurally orientated chemists which fruitfully complements experimental methods. It can either be used to estimate relative internal molecular energies or to predict the structure of unknown species. In both cases, some starting structure which may be derived from experimental data must be optimized by minimizing an energy function of a number n of variables p_i , either cartesian atomic coordinates or internal molecular coordinates such as torsional angles.

Since even for small n and for moderately sized molecules such functions $E = f(p_1, p_2, \dots)$ have extraordinarily large

numbers of minima, the results of the seemingly straightforward procedure must always be interpreted with caution. Pictorially speaking, it means finding the lowest spot in a wildly fissured mountainous landscape where each small hole represents a local minimum. How can one know, whether the minimum found is the global one, and whether its coordinates correspond to the 'best' structure? A different starting geometry may have led to an even lower minimum.

This multiple-minimum problem has been the topic of various research groups in recent years. Apart from locating the most stable form of a molecular system, it is often desirable to evaluate as well the geometries and energies of other less stable configurations or conformations. The strategies which have been developed to explore potential-energy hypersurfaces of molecular systems can be divided into two broad categories: *i*) deterministic searches in which the degrees of freedom are varied systematically by cho-

sen increments and, starting from consecutive molecular geometries, the nearby energy minima are located and *ii*) stochastic procedures which generate new starting geometries by random number routines. The advantage of the latter is complete removal of any structural bias introduced by the investigator.

Both types of searching methods have been widely used in computational studies on the structure of organic compounds [1]. However, only little work of this kind has been published so far in the field of coordination chemistry. Recently, *Ferguson* and *Raber* proposed a stochastic procedure for molecular-mechanics calculations of heptacoordinated complexes [2]. Their approach is based on random variation of the cartesian coordinates of a trial input structure. To generate an ensemble of vastly different configurations or conformations the perturbation of atomic positions leading to new starting geometries must be comparatively large. Instead of shaking up all atomic coordinates resulting in unnecessary disorder, it may, therefore, seem preferable to vary torsional angles only. Such a rigid-geometry-conformation search procedure has been described and successfully applied to cyclic organic molecules by *Chang et al.* [3]. A search cycle in their method, called *Monte Carlo Multiple Minima Search* (= MCM), consists of varying selected internal coordinates (*i.e.* torsions) of a chosen starting structure and of performing a subsequent energy minimization and a comparison of the result with minima found in previous

*Correspondence: Prof. Dr. S. Fallab
 Institut für Anorganische Chemie
 Spitalstrasse 51
 CH-4056 Basel