

Moleküle mit helicaler Struktur: Wie baut man molekulare Wendeltreppen?

Carsten Schmuck*

Stichwörter:

Arene · Foldamere · Helicale Strukturen

Helicale Verbindungen

Moleküle mit helicaler Struktur faszinieren die Chemiker seit vielen Jahren. Aufgrund ihres nichtplanaren Baus sind diese Moleküle inhärent chiral, und sie haben in der Regel interessante optische und elektronische Eigenschaften. Verbindungen mit derart ungewöhnlichen Strukturen^[1] erhält man auf drei grundsätzlich unterschiedliche Arten: Zum einen kann man sterische Spannungseffekte in rigiden Molekülen nutzen, um eine Helixstruktur zu erzwingen. Dies ist z. B. bei den seit den sechziger Jahren bekannten Helicenen und davon abgeleiteten Verbindungen der Fall.^[2] Bei fortschreitender *ortho*-Anellierung aromatischer Ringsysteme bewirkt ab einer gewissen Ringzahl die zunehmende sterische Wechselwirkung zwischen den Wasserstoff-Atomen der endständigen Ringe eine nichtplanare Konformation, die bei weiter zunehmendem Anellierungsgrad schließlich zu einer Überlappung der aromatischen Ringe und zur Bildung einer molekularen Helix führt. Zum anderen lassen sich auch bei flexiblen Molekülen ohne inhärente Vorzugskonformation bestimmte Strukturen gezielt durch stabilisierende nichtkovalente intramolekulare Wechselwirkungen einstellen.^[3] Ein klassisches Beispiel ist die α -Helix in Proteinen: Hier führen intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen den

Amidbindungen der Aminosäuren i und $i+4$ eines linearen Peptidstranges zur Bildung der Helix.^[4] Aufgrund der flexiblen Struktur des zugrunde liegenden Moleküls ist die Helixbildung hier ein dynamischer Gleichgewichtsprozess. Stabile Helices werden bei α -Aminosäuren erst ab einer Mindestlänge von etwa zehn Aminosäuren beobachtet, da erst dann die nichtkovalenten Wechselwirkungen stark genug sind, um den Entropieverlust bei der Faltung des flexiblen Moleküls zu kompensieren.^[5] Als dritte Möglichkeit können helicale Strukturen auch durch supramolekulare Wechselwirkungen^[6] von zwei oder mehr Molekülen aufgebaut werden. Dies findet man z. B. in DNA, bei der die intermolekulare Basenpaarung zwischen zwei komplementären Strängen zur Bildung eines helicalen Doppelstranges führt.^[7]

Diese Beispiele zeigen, dass „molekulare Wendeltreppen“ bereits seit vielen Jahren bekannt sind,^[8] doch ist gerade in jüngster Zeit eine Reihe neuer Moleküle mit helicalen Strukturen vorgestellt worden. Hier präsentieren wir einige Beispiele, die die grundsätzlich unterschiedlichen Möglichkeiten, helicale Strukturen zu realisieren, veranschaulichen: die kovalente Synthese starrer Moleküle, die Faltung flexibler Moleküle durch intramolekulare Wechselwirkungen und die Strukturbildung durch supramolekulare Komplexierungen.

alternierenden Benzolringen, die über Cyclobutadien-Einheiten *ortho*-anelliert sind. Ab einem Anellierungsgrad $n > 5$ sind Phenylene helical und somit chiral. Durch den eingebauten σ -Spacer ergibt sich gegenüber den klassischen Helicenen eine aufgeweitete Ringgröße. Die Synthese erfolgte durch mehrfache Co-katalysierte Cyclotrimerisierung alkinsubstituierter Arene (Schema 1). Die als Cyclisierungsvorstufen benötigten Polyine **3** werden in guten Ausbeuten durch Pd-katalysierte Kupplung von Iodarenen **1** mit Me_3Si -substituierten Alkinen **2** erhalten. Das so zugängliche Nonain **3** cyclisiert Co-katalysiert zum [7]Phenylen **4**. Bei dieser Reaktion werden neun neue Ringe gebildet, sechs davon sind Cyclobutadien-Einheiten mit einer geschätzten Spannungsenergie von $300 \text{ kcal mol}^{-1}$. Auch wenn die Ausbeute dieser Reaktion nur 2% beträgt, bietet dieses Verfahren doch einen allgemein gangbaren Syntheseweg für die höheren Homologen [8]- und [9]Phenylene.^[9b] Diese Phenylene sind orangefarbene Festkörper mit helicaler Struktur (Abbildung 1). ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen belegen diese helicale Struktur auch für Phenylene in Lösung, allerdings ist die Konformationsstabilität der Phenylene deutlich geringer als die der Helicene. Die aus dynamischen NMR-Untersuchungen

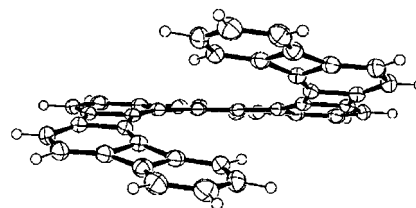
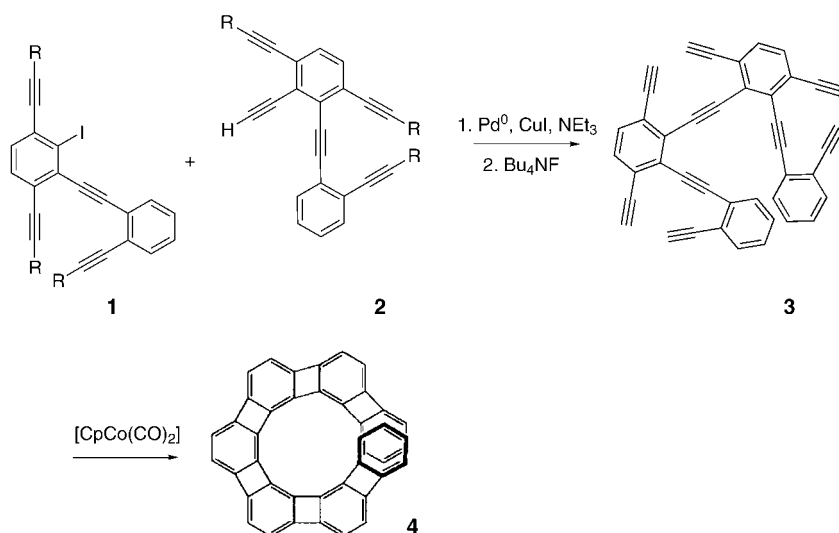


Abbildung 1. Struktur des helicalen [7]Phenylens **4** im Festkörper.^[9a]

[*] Prof. Dr. C. Schmuck
Institut für Organische Chemie
Universität Würzburg
Am Hubland
97074 Würzburg (Deutschland)
Fax: (+49) 931-888-4625
E-mail: schmuck@chemie.uni-wuerzburg.de

Starre Moleküle mit helicaler Struktur

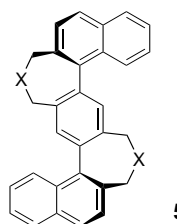
Vollhardt et al. berichteten kürzlich über die Synthese des ersten helicalen Phenylens.^[9] [n]Phenylene bestehen aus



Scheme 1. Synthese der Cyclisierungsvorstufe **3** durch Pd-katalysierte Sonogashira-Kupplung und deren Umsetzung zu **4**. (R = DMTS = Dimethylhexylsilyl).

abgeleitete Aktivierungsbarriere für die Inversion des [7]Phenylens beträgt mit $12.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ weniger als ein Drittel des Wertes für [7]Helicen ($41.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ [2c]). Die Phenylene sind somit deutlich flexibler als ihre „kleineren Verwandten“. Eine Enantiomerentrennung gelang erwartungsgemäß noch nicht.

Eine andere Art von starren helicalen Molekülen sind die „geländerhelicalen Moleküle“ von Vögtle et al. [10] Hierbei handelt es sich um *ortho*-verbrückte Terphenyle wie **5**, bei denen die helicale

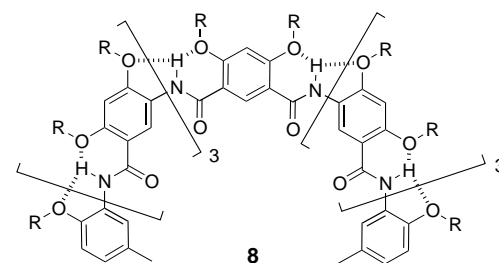


Verdrillung durch sterische Wechselwirkungen zwischen den zur Biarylachse *ortho*-ständigen Substituenten hervorgerufen wird. Je nach Orientierung der Verdrillungen existieren diese Moleküle in drei verschiedenen stabilen Konformationen: in zwei enantiomeren Formen und einer *meso*-Form. Bei geeignetem Substitutionsmuster ist die konformative Stabilität ausreichend hoch, sodass sogar eine Spaltung in die beiden Enantiomere gelang.

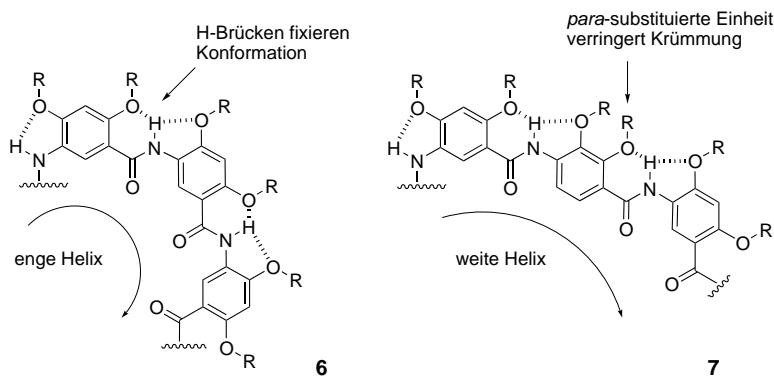
Flexible Moleküle mit helicalen Sekundärstrukturen

Eine neue Klasse von flexiblen Molekülen, die durch intramolekulare Wechselwirkungen entlang des Rückgrates helicale Konformationen einnehmen, sind die von Gong et al. vorgestellten Oligoamide **6** (Schema 2). [11] Hierbei werden Benzoleinheiten *meta*-ständig durch Amidbindungen verknüpft. Lokalisierte Drei-Zentren-Wasserstoffbrücken zwischen dem Amid-Wasserstoffatom und Alkoxygruppen an den Benzolringen führen zur Bildung einer Vorzugskonformation, die, bei entsprechender Länge der Oligoamide, ebenfalls zu einer helicalen Windung des Moleküls führt. So weist das Nonamer **8** sowohl im Festkörper als auch in

Chloroformlösung eine helicale Konformation auf. Da die Amidbindungen auf der NH-Seite etwas gestaucht sind, resultiert eine gegenüber Helicen vergrößerte Ganghöhe von etwa sieben Benzoleinheiten mit einer zentralen Helixöffnung von fast 10 Å . Dadurch kommt es im Nonamer **8** zu paarweiser Überlappung der vier endständigen Einheiten, was NMR-spektroskopisch anhand von NOE-Effekten nachgewiesen wurde. Diesen Untersuchungen zufolge ist die helicale Struktur in Lösung die vorherrschende Konformation. Auch in Chloroform mit bis zu 50 % DMSO ließ sich die Helix anhand von NOE-Effekten bei den überlappenden Strangenden noch nachweisen.



Baut man in das Oligoamidgerüst *para*-Aminobenzoesäureeinheiten als lineare Abstandhalter ein, so sollte eine weitere Vergrößerung des Helixdurchmessers resultieren (siehe Schema 2, Struktur **7**). Modellrechnungen zufolge sollte das aus alternierenden *meta*- und *para*-Bausteinen aufgebaute 21-mer **9** (Abbildung 2) eine helicale Struktur mit einem Porendurchmesser von etwa 30 Å aufweisen. Eine exakte experimentelle Strukturbestimmung gelang nicht, aller-



Scheme 2. Intramolekulare Wasserstoffbrücken stabilisieren Vorzugskonformationen in den Oligoamiden **6** und **7** und induzieren eine helicale Sekundärstruktur.

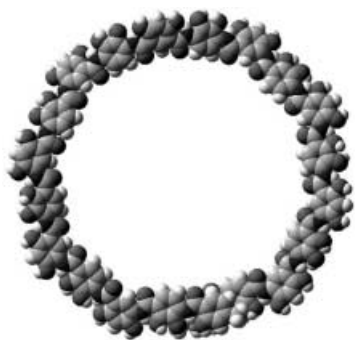


Abbildung 2. Helicale Konformation des 21-mers **9** (Modellrechnung, Ringdurchmesser ca. 30 Å).

dings deuten NOE-Effekte bei der NMR-spektroskopischen Untersuchung von Chloroformlösungen wiederum auf eine Wechselwirkung der beiden Strangenden und damit auf eine helicale Konformation hin.

Im Unterschied zu kovalenten Helices sind solche „Foldamer“-Strukturen naturgemäß stark von den experimentellen Parametern abhängig. Die Konformation wird durch intramolekulare nichtkovalente Wechselwirkungen bestimmt, die in ihrer Stärke unmittelbar von Parametern wie der Lösungsmittelpolarität beeinflusst werden.^[12] Moore und Hill haben kürzlich diesen Lösungsmiteleinfluss auf die Bildung von helicalen Strukturen in konformativ flexiblen Oligomeren am Beispiel von binaphtholverbrückten hexameren Oligo(*m*-phenylen-ethynyl)-Foldameren **10** in 30 Lösungsmitteln ausführlich untersucht.^[13]

Da in diesem Fall die intramolekularen Wechselwirkungen, die zur Bildung der Helix führen, hydrophober Natur sind, nimmt der Anteil der Helix-

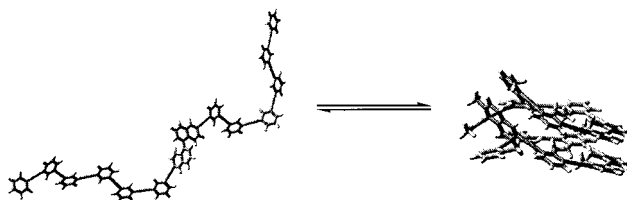
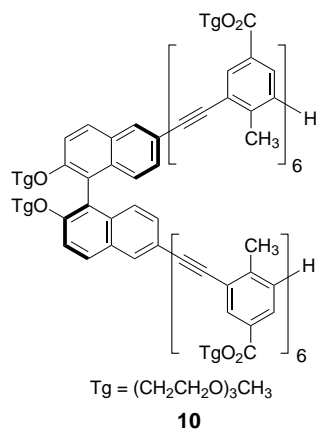


Abbildung 3. Im ungefalteten Zustand (links) weist **10** sowohl transoide als auch cisoide Konformationen im Rückgrat auf, in der helicalen Konformation (rechts) liegen ausschließlich cisoide Anordnungen vor.

konformation im Gleichgewicht mit zunehmender Lösungsmittelpolarität zu. Dies ließ sich durch UV- und CD-spektroskopische Untersuchungen zeigen (Abbildung 3). Während in Chloroform im Wesentlichen eine ungeordnete Knäuelstruktur vorliegt, bildet **10** in Methanol eine wohldefinierte Helix, die sich durch einen starken Cotton-Effekt zu erkennen gibt. Je nach Lösungsmittel lassen sich so nahezu alle Helixgrade von 0 bis 1 einstellen.

Einen umgekehrten Lösungsmittel-einfluss beobachtet man bei den von Lehn et al. vorgestellten Oligopyridinamiden **11** (Schema 3), deren Konformation auf Wasserstoffbrücken beruht.^[14] Diese Verbindungen bestehen aus alternierenden Pyridin-2,6-diamin- und Pyridin-2,6-dicarbonsäure-Einheiten. Die Vorzugskonformation für die Helixbildung entlang der Amidbindungen wird durch intramolekulare Wechselwirkung der Amidprotonen mit den Pyridin-Stickstoffatomen erreicht.

Einkristall-Röntgenstrukturanalysen der Verbindungen **11** bestätigten das Vorliegen ellipsoider Helices mit Durchmessern von 5,5 ($n=2$, Abbildung 4) und 8 Å ($n=4$). Der längste

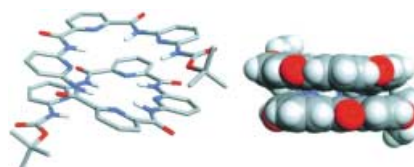
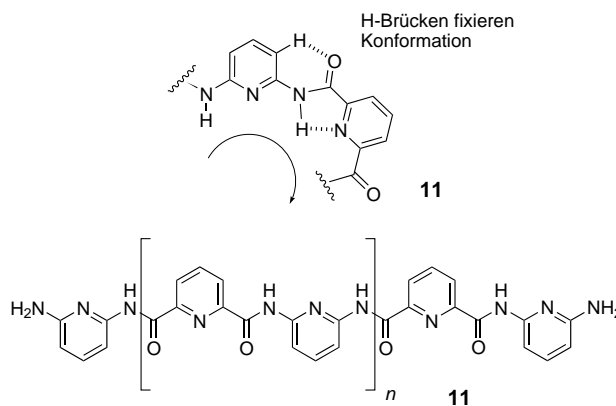


Abbildung 4. Struktur des Heptamers **11** ($n=2$) im Kristall.^[14b]

untersuchte Strang, ein Undecamer ($n=4$), weist bereits $2\frac{1}{2}$ Helixwindungen auf. Diese Helices liegen laut NMR-Untersuchungen auch in Chloroformlösung vor. In DMSO hingegen nehmen zumindest die kürzeren Oligoamide keine helicale Struktur ein. Die strukturbildenden intramolekularen Wasserstoffbrücken werden durch das polare DMSO aufgebrochen, sodass die Baueinheiten des Oligomers in Lösung keine Vorzugskonformation mehr aufweisen und somit keine stabile Sekundärstruktur resultiert.

Supramolekulare Helices

Die Oligoamid-Helices von Lehn et al. dimerisieren bei höherer Konzentration unter Bildung von Doppelheli-



Schema 3. Intramolekulare Wasserstoffbrücken in den Pyridin-Oligoamiden **11** bewirken eine Vorzugskonformation, die zu helicaler Aufwindung führt.

ces.^[14a,15] In der Doppelhelix werden die beiden Moleküle durch Aren-Aren-Wechselwirkungen zwischen gegenüberliegenden Pyridinringen zusammengehalten. Nach wie vor sind intramolekulare Wasserstoffbrücken für die Krümmung der Monomere verantwortlich. Die Bildung der Doppelhelix führt dabei zu einer Streckung der Einzelhelices, ohne dass allerdings der innere Durchmesser der zentralen Pore nennenswert geändert würde (Abbildung 5).

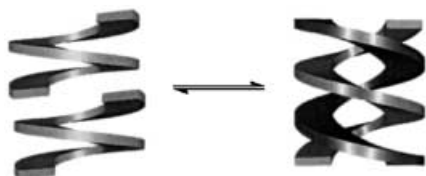
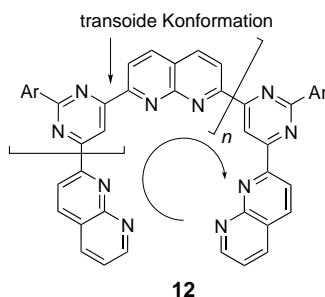


Abbildung 5. Zwei helicale Einzelstränge 11 assoziieren unter Bildung einer Doppelhelix.

Auch die Konformationseigenschaften verknüpfter Heterocyclen lassen sich zur Bildung helicaler Strukturen nutzen, wie Lehn et al. bereits vor einigen Jahren zeigen konnten.^[16] Die in 2,2'-Bipyridin-Einheiten und verwandten heterocyclischen Strukturen bevorzugte transoide Konformation kann ähnlich wie die intramolekulare Wasserstoffbrücken in den Oligoamiden von Lehn^[14] und Gong^[11] ebenfalls genutzt werden, um eine für die Helixbildung günstige Vorzugskonformation zu erreichen. Die Verwendung von Naphthyridin anstelle von Pyridin führt zu einer Aufweitung der zentralen Helixpore, wodurch erstmals der Einschluss von Teilchen im Inneren solcher Helices möglich wird^[17] – ein erster Schritt auf dem Weg zu helicalen Kanälen. So weist das Naphthyridin-Pyrimidin-Oligomer **12** ($n=2$, Schema 4) in Lösung ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$) eine Konformation auf, die einer einzigen Helixwindung entspricht. In Gegenwart von Alkalimetall-Kationen wie Cs^+ kommt es zu einer supramolekularen Assoziation der einzelnen Helices unter Bildung langer Röhren, in deren Inneren, so die Vermutung der Autoren, sich die Kationen einlagern (Abbildung 6). Erst diese sandwichartige Wechselwirkung jeweils zweier Stränge mit einem Kation stabilisiert die supramolekularen Aggregate ausreichend, in Abwesenheit der Katio-



Schema 4. In den Oligomeren **12** bestimmt die Wechselwirkung der Heterocyclen die transoide Vorzugskonformation um die Biaryl-Achse.

nen werden bei gleicher Konzentration nur monomere Helices beobachtet. Die Bildung solcher Kationen-Kanäle wird durch die Ergebnisse von Elektrospray-Massenspektrometrie und Transmissions-Elektronenmikroskopie gestützt.

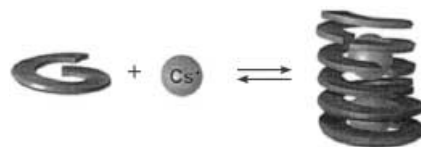


Abbildung 6. Erst die Wechselwirkungen mit Kationen ermöglichen die Bildung supramolekularer Helices aus den Oligomeren **12**.^[17]

Auch bei supramolekularen Polymeren,^[18] wie sie in den letzten Jahren von Meijer et al. vorgestellt worden sind, können in bestimmten Fällen durch nichtkovalente Wechselwirkungen zwischen den Monomeren helicale Strukturen entstehen.^[19] So kommt es in den bifunktionellen Ureido-s-Triazinen **13** (Abbildung 7) zusätzlich zu der durch

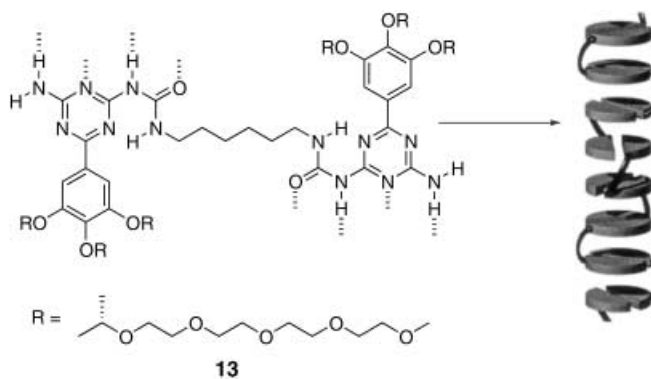


Abbildung 7. In den supramolekularen Polymeren **13** führen π - π -Wechselwirkungen zur Bildung von Stapeln, die durch die chiralen Seitenketten eine helicale Verdrillung erfahren.

Wasserstoffbrücken vermittelten Assoziation zu π - π -Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Systemen. Dies führt zu einer kolumnaren Stapelung der planaren Kopfgruppen-Dimere. Die chiralen Seitenketten induzieren in diesen Stapeln eine helicale Verdrillung, die durch CD-Spektroskopie eindeutig nachgewiesen wurde.

Die vorgestellten Beispiele zeigen die verschiedenen Möglichkeiten, die heute zur Verfügung stehen, um helicale Strukturen zu realisieren: von der Synthese starrer Moleküle, die durch Helixbildung sterische Spannungen minimieren, über flexible Moleküle mit definierten Sekundärstrukturen zu supramolekularen Assoziaten mit helicalen Überstrukturen. Inwieweit sich in derartigen Verbindungen nun auch interessante neue Materialeigenschaften verbergen, bleibt hingegen abzuwarten.

- [1] a) F. Vögtle, *Reizvolle Moleküle in der Organischen Chemie*, Teubner, Stuttgart, **1989**; b) H. Hopf, *Classics in Hydrocarbon Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [2] a) K. P. Meurer, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1985**, 127, 1; b) W. H. Laarhoven, W. J. C. Prinsen, *Top. Curr. Chem.* **1984**, 125, 63; c) R. H. Martin, *Angew. Chem.* **1974**, 86, 727; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 649.
- [3] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3893–4011.
- [4] Übersichtsartikel zum Thema Proteinfaltung: *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 697–773.
- [5] Eine Stabilisierung solcher Sekundärstrukturen lässt sich hingegen bei der Verwendung spezieller Template oder

- nicht-natürlicher Bausteine wie β -Aminosäuren erreichen. Übersichtsartikel: a) J. S. Nowick, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 287–296; b) S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 173–180; c) J. S. Nowick, E. M. Smith, M. Pairish, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 401–415; d) J. P. Schneider, J. W. Kelly, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2169–2187.
- [6] a) H. J. Schneider, A. Yatsimirsky *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2000**; b) J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2000**; c) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry; Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**; d) F. Vögtle, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **1991**.
- [7] W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer, New York, **1984**.
- [8] Übersichten zu älteren Arbeiten: a) C. Piguet, G. Bernardinelli, G. Hopfgartner, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2005–2062; b) A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 65–71; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 63–68; c) T. J. Katz, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1997–1999; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1921–1923.
- [9] a) S. Han, A. D. Bond, R. L. Disch, D. Holmes, J. M. Schulmann, S. J. Teat, K. P. C. Vollhardt, G. D. Whitener, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3357–3361; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3223–3227; b) S. Han, D. R. Anderson, A. D. Bond, H. V. Chu, R. L. Disch, D. Holmes, J. M. Schulmann, S. J. Teat, K. P. C. Vollhardt, G. D. Whitener, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3361–3364; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3223–3230.
- [10] B. Kiupel, C. Niederaht, M. Nieger, S. Grimme, F. Vögtle; *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3206–3209; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3031–3034.
- [11] B. Gong, H. Zeng, J. Zhu, L. Yua, Y. Han, S. Cheng, M. Furukawa, R. D. Parra, A. Y. Kovalevsky, J. L. Mills, E. Skrzypczak-Jankun, S. Martinovic, R. D. Smith, C. Zheng, T. Szyperski, X. Zheng, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 11583–11588.
- [12] a) G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, New York, **1997**; b) J. Israelachvili, *Intermolecular and Surface Forces*, 2. Aufl., Academic Press, London, **1992**.
- [13] D. J. Hill, J. S. Moore, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 5053–5057.
- [14] a) V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, M. J. Krische, J.-M. Lehn, *Nature* **2000**, 407, 720–723; b) V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2798–2809.
- [15] V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2810–2820.
- [16] a) L. A. Cuccia, J.-M. Lehn, J.-C. Homo, M. Schmutz, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 239–243; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 38, 233–237; b) K. M. Gardinier, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 4124–4131.
- [17] A. Petitjean, L. A. Cuccia, J.-M. Lehn, H. Nierengarten, M. Schmutz, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1243–1246; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1195–1198.
- [18] Übersichten: a) C. Schmuck, W. Wienand, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4493–4499; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4363–4369; b) D. C. Sherrington, K. A. Taskinen, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 83–93.
- [19] a) L. Brunsveld, J. A. J. M. Vekemans, J. H. K. K. Hirschberg, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 4977–4982; b) R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chem. Commun.* **2003**, 5–16.