

Bildung von Knoten mithilfe aktiver Metalltemplate: Zusammenspiel von Koordinationschemie und Katalyse**

Camille Romuald und Frédéric Coutrot*

Chemische Topologie · Klickchemie · Koordinations-
chemie · Kupfer · Templatsynthese

Geknotete Moleküle weisen faszinierende Architekturen auf, und ihre Synthese stellt eine echte Herausforderung für Chemiker dar. Molekulare Knoten^[1] wurden auch in natürlichen biologischen Makromolekülen entdeckt, sodass solche Moleküle als interessante Synthesziele mit potenziellen biologischen Aktivitäten in Aussicht stehen. Tatsächlich wurden verschiedene Arten von Knoten in DNA^[2] und Proteinen gefunden, und es wurde vorgeschlagen, dass ihre ausgeprägte Starrheit und Chiralität zu ungewöhnlichen biochemischen Aktivitäten im Vergleich zu ihren linearen Analoga führen könnte. Zwei Beispiele von natürlichen Makromolekülen, die Knoten enthalten, sind das Lactoferrinprotein und die Ascorbinsäureoxidase, die eine bemerkenswerte Fähigkeit zum Transport von Eisen(III)-Ionen bzw. zur enzymatischen Oxidation besitzen.^[3] Andere geknotete Moleküle wie Circulin A und B^[4] (geknotete Proteine) und Cyclotide^[5] (geknotete Peptide) zeigen antivirale Aktivität gegen HIV. Die natürlichen Lasso-peptide, die aus 16 bis 21 Aminosäuren bestehen, haben eine Lassostruktur, die für ihre biologische Aktivität als Rezeptorantagonisten und enzymatische Inhibitoren verantwortlich ist.^[6] Die Erforschung chiraler geknoteter organischer Moleküle ist vor allem aus drei Gründen interessant: 1) weil sie natürliche geknotete Makromoleküle nachahmen können, wenn man Fragmente natürlicher biologisch aktiver Moleküle in ihre Struktur einführt; 2) weil ihre chirale supramolekulare Konformation zu einer neuen Generation von Katalysatoren für die stereoselektive Synthese führen könnte; und 3) weil manche Knoten eine Höhlung enthalten, die zum Transport von Wirkstoffen genutzt werden könnte. Während die Natur Enzyme wie Topoisomerasen zum Aufbau von Knoten in Peptiden, Proteinen, RNA und DNA nutzt, basieren die chemischen Ansätze zur Erzeugung dieser Strukturen auf der Verwendung des Templateffekts mit

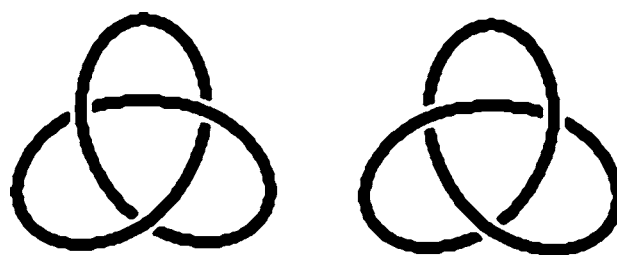


Abbildung 1. Strukturprinzip der enantiomeren Dreifachknoten.

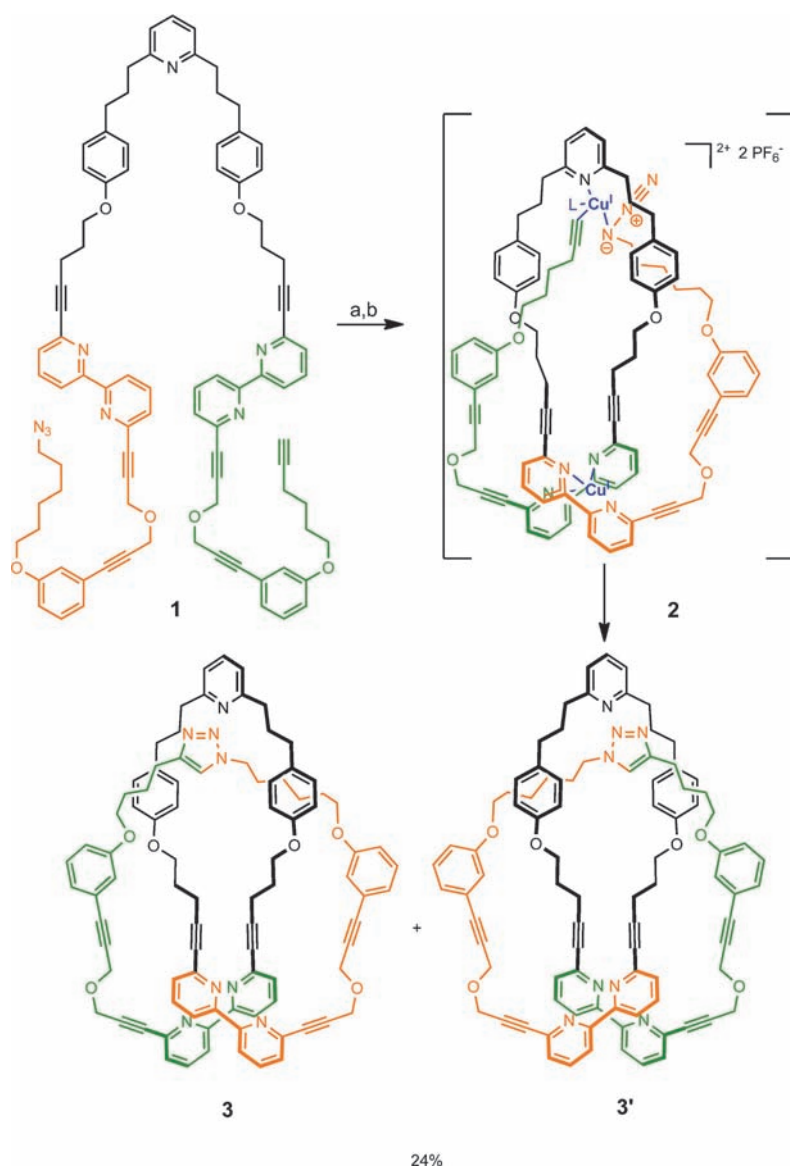
nichtkovalenten Wechselwirkungen zwischen Vorstufenmolekülen. Dietrich-Buchecker und Sauvage synthetisierten 1989 den ersten molekularen Knoten (einen Dreifachknoten, Abbildung 1) durch Präorganisation von zwei Kupfer(I)-Ionen und zwei bis-chelatisierenden Fäden, die 1,10-Phenanthrolin-Einheiten enthielten.^[7] In der Folgezeit wurde eine Reihe von molekularen Knoten durch verschiedene templatebasierte chemische Methoden hergestellt, die auf der Bildung anorganischer Komplexe,^[8] Wasserstoffbrücken^[9] oder Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen^[10] beruhten. Dennoch bleibt die effiziente Synthese von Knoten eine echte Herausforderung, vor allem wegen der Notwendigkeit, die reagierenden Moleküle vor der Cyclisierung in einer optimalen Konformation zu präorganisieren.

In einem kürzlich erschienenen Beitrag^[11] beschrieben Leigh und Mitarbeiter die sehr elegante Synthese eines Dreifachknotens mithilfe der von ihnen entwickelten Methode der aktiven Metalltemplate.^[12] Dabei wurden Kupfer(I)-Ionen sowohl zur Präorganisation der Vorstufenmoleküle als auch als Katalysator für die Cyclisierung genutzt (Schema 1). Mit dieser Eintopfstrategie konnte die offene flexible Vorstufe **1** mithilfe koordinativer Wechselwirkungen verdreht werden, bevor sie in den Dreifachknoten **3** cyclisierte. Das Molekül wurde so entworfen, dass eine perfekte Anordnung der Liganden um das Metallzentrum die zur Bildung der dreifach geknoteten Struktur nötige Verschlingung bildet. In dieser optimalen Anordnung (Verbindung **2**) koordinieren zwei Bipyridyl-Einheiten des Fadens an eine stöchiometrische Menge von Kupfer(I)-Ionen und erzeugen so die Schlaufe. Gleichzeitig komplexiert eine katalytische Menge der Kupfer(I)-Ionen die beiden unsymmetrischen Alkin- und Azidgruppen des Fadens sowie eine Pyridin-Ein-

[*] Dr. C. Romuald, Dr. F. Coutrot

Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM)—UMR CNRS 5247 Supramolecular Machines and ARchitectures Team, Universités Montpellier 2 et 1, Bâtiment de Recherche Max Mousseron, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, 8 rue de l'Ecole Normale, 34296 Montpellier Cedex 5 (Frankreich)
E-Mail: frederic.coutrot@univ-montp2.fr
Homepage: <http://www.glycorotaxane.fr>

[**] Wir danken dem Ligue Nationale Contre le Cancer für ein Promotionsstipendium.



Scheme 1. Synthese des Dreifachknotens **3** durch die Methode von Leigh und Mitarbeitern. a) $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{NO}_2$ (4:1), $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ (1.5 Äquiv.), 60°C , 96 h; b) Na_2EDTA , NH_3 . EDTA = Ethylendiamintetraacetat.

heit in der Mitte des Fadens und katalysiert dann den Ringschluss durch eine Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) zwischen den beiden endständigen Einheiten.^[13] Nach Demetallierung wurde eine racemische Mischung von links- und rechtshändigen Knoten (**3/3'**) isoliert. Die Ausbeute von 24 % ist sehr vernünftig, bedenkt man die schwierige präparative Herausforderung. Neben oligomeren Nebenprodukten, die durch Größenausschlusschromatographie entfernt wurden, fand sich das unverknotete makrocyclische Analogon (10 %) als einziges weiteres Nebenprodukt. Belege für die dreidimensionale Dreifachstruktur lieferten NMR-Spektroskopie und Ionenmobilitäts-Massenspektrometrie. Die Daten offenbarten, dass das Hauptprodukt chiral ist und im Vergleich zu dem sehr flexiblen, unverknoteten makrocyclischen Analogon eine kompakte, verschlungene Struktur aufweist.

Der 76-atomige Dreifachknoten, den Leigh und Mitarbeiter synthetisierten, ist die kleinste Dreifachknotenarchitektur, die bis heute beschrieben wurde. Die Strategie des aktiven Metalltemplats, die in einer Eintopfprozedur die Koordination und Katalyse durch Kupfer(I)-Ionen in einer CuAAC-Klickreaktion kombiniert, scheint vielseitig anwendbar zu sein und hat das Potenzial, auf die Synthese einer Bandbreite von verschlungenen Strukturen übertragen zu werden. Man kann sicher davon ausgehen, dass ein solcher direkter Zugang zu geknoteten Verbindungen neuartige Anwendungen und Funktionen molekularer Knoten nach sich ziehen wird.

Online veröffentlicht am 11. Januar 2012

- [1] R. S. Forgan, J.-P. Sauvage, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5434–5464.
- [2] a) S. A. Wasserman, N. R. Cozzarelli, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 1079–1083; b) J. D. Griffith, H. A. Nash, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 3124–3128; c) J. C. Wang, *J. Mol. Biol.* **1971**, *55*, 523–533.
- [3] a) C. Liang, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4201–4213; b) C. Liang, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11189–11190.
- [4] K. R. Gustafson, R. C. Sowder, L. E. Henderson, T. C. Parsons, Y. Kashman, J. H. Candellina, J. B. McMahon, R. W. Buckheit, L. K. Pannell, M. R. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9337–9338.
- [5] D. C. Ireland, C. K. L. Wang, J. A. Wilson, K. R. Gustafson, D. J. Craik, *Biopolymers* **2008**, *90*, 51–60.
- [6] T. A. Knappe, U. Linne, S. Zirah, S. Rebuffat, X. Xie, M. A. Marahiel, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11446–11454.
- [7] C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 192–194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 189–192.
- [8] Ein Beispiel für die Synthese eines Dreifachknotens in einer hohen optimierten Ausbeute von 74 % durch Anwendung von Koordinationschemie im ersten Schritt, gefolgt von einer Metathesereaktion: G. Rapenne, C. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 994–1001.
- [9] O. Safarowsky, M. Nieger, R. Fröhlich, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1699–1701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1616–1618.
- [10] P. R. Ashton, O. A. Matthews, S. Menzer, F. M. Raymo, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Liebigs Ann.-Recl.* **1997**, 2485–2494.
- [11] P. E. Barran, H. L. Cole, S. M. Goldup, D. A. Leigh, P. R. McGonigal, M. D. Symes, J. Wu, M. Zengerle, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12448–12492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12280–12284.
- [12] J. D. Crowley, S. M. Goldup, A. L. Lee, D. A. Leigh, R. T. McBurney, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1530–1541.
- [13] Infolge der Koordinationsgeometrie werden die endständigen Azid- und Alkingruppen des verdrehten Fadens an entgegengesetzten Seiten der Schlaufe platziert.