

Foldamere: Anwendungen jenseits der Biomedizin**

Panchami Prabhakaran, Gowri Priya und Gangadhar J. Sanjayan*

Foldamere · Foldaxane · Molekulare Shuttles · Nanotechnologie

Konformativ geordnete synthetische Oligomere – Foldamere – sind eine faszinierende Klasse von Verbindungen, vor allem wegen ihres großen Potenzials für biomedizinische Anwendungen.^[1] Foldamere sind ausgezeichnete Ausgangspunkte für die Entwicklung von Peptidmimetika, die sich auf der Grundlage niedermolekularer Gerüste nur schwer entwerfen lassen. Die Verwendung von Foldameren erwies sich auch als höchst nützlich beim Aufbau neuer Gerüste, die nach Funktionalisierung die Struktur und Funktion von Biopolymeren nachahmen können.^[1b] Die Bandbreite dieses Konzepts spiegelt sich in einem exponentiellen Wachstum des Gebiets innerhalb der letzten 10 Jahre wider.^[2] Das jüngste Aufkommen des Heterofoldamerkonzepts hat die Forschungsaktivitäten in dieser Disziplin weiter befeuert, da der Konformationsraum der Foldamere durch den Einsatz von Oligomeren aus heterogenen Bausteinen enorm erweitert werden kann.^[3] Trotz großer Hoffnungen, die in der enormen strukturellen Diversität begründet liegen, blieb ein Durchbruch bei der Anwendung von Foldameren in den Materialwissenschaften,^[4] insbesondere in der molekularen Mechanik, bisher versagt.

Die Verwendung von Foldameren als dynamische Rezeptoren für stabförmige Gastmoleküle wurde erstmals von Moore und Mitarbeitern beschrieben.^[5] In dieser Studie wurde aufgezeigt, dass *m*-Phenylenethinylen-Oligomere sich zu makromolekularen Rezeptoren falten und eine helikale Architektur einnehmen, die hydrophobe Gastmoleküle bindet. In der helikalen Konformation binden diese Oligomere unpolare Liganden in ihrem tubulären hydrophoben Hohlraum. Daran anknüpfend berichteten Huc und Mitarbeiter kürzlich von einem faszinierenden Befund, der es sinnvoll erscheinen lässt, ein breites Repertoire von Foldameren im Hinblick auf die Entwicklung molekularer Maschinen und Nanofunktionseinheiten zu überprüfen.^[6] Grundlage hierfür ist die Tatsache, dass Foldamere jeder gewünschten Form/Architektur mithilfe der schwachen und flexiblen nicht-kovalenten Wechselwirkungen, vor allem auch der stark ge-

richteten Wasserstoffbrückenbindung, realisiert werden können.^[1b] In ihrer Studie zeigen Huc und Mitarbeiter auf, dass doppelhelikale Foldamere, die um stabförmige Gastmoleküle gewunden sind, eine schraubenartige Bewegung ausführen können, was ein ungewöhnliches Phänomen ist, das bei anderen molekularen Maschinen noch nicht beobachtet wurde (Abbildung 1 a). Die beschriebenen Foldamere wurden in Anlehnung an die Rotaxane Foldaxane genannt^[6a] und sind

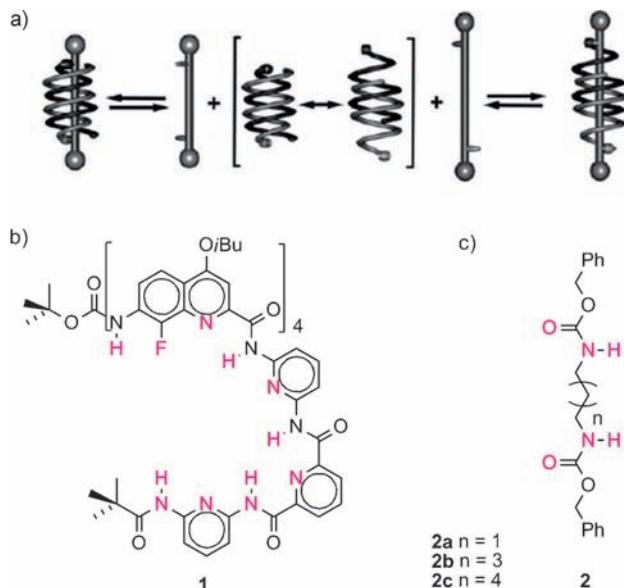


Abbildung 1. a) Prinzip der Schraubenbewegung in einem Foldaxan. b) Struktur des doppelstrangbildenden Foldamers 1. c) Strukturen stabförmiger Gastmoleküle 2 unterschiedlicher Länge. Stellen, die Wasserstoffbrücken bilden, sind rosa hervorgehoben.

befähigt, mittels einer Kombination aus Wasserstoffbrücken und π -Stapelwechselwirkungen zu einer stabilen, antiparallelen, doppelhelikalen Architektur zu hybridisieren (Abbildung 1b). Die Bildung dieser stabilen Foldamer-Gast-Komplexe wird durch intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen den 2,6-Pyridindicarboxamid-Einheiten an den Stränden des Doppelstrangs und den Carbonylgruppen (als Wasserstoffbrückenakzeptoren) des Gastmoleküls (Abbildung 1c) vermittelt. Die Kristallstrukturen dieser Komplexe liefern in Verbindung mit NMR-Titrationenversuchen überzeugende Beweise für die Architektur der an der Shuttle-Bewegung beteiligten Spezies, für die antiparallele Ausrich-

[*] G. Priya, Dr. G. J. Sanjayan
Organic Chemistry Division, National Chemical Laboratory (CSIR)
Dr. Homi Bhabha Road, Pune, 411008 (Indien)
E-Mail: gj.sanjayan@ncl.res.in

Dr. P. Prabhakaran
School of Chemistry, University of Leeds, LS2 9JT (Großbritannien)

[**] Wir danken der International Foundation for Science (IFS), Schweden, für die finanzielle Unterstützung unserer Forschungen (Grant No. F/4193-1).

tung der Helices und für die vorgeschlagene Schraubenbewegung.

Anhand der Einkristall-Röntgenstrukturen der aus dem Foldamer **1** und Gästen unterschiedlicher Länge **2** gebildeten Komplexe konnten die Stöchiometrie, Symmetrie und Gesamtstruktur der doppelhelikalen Foldaxane eindeutig bestätigt werden (Abbildung 2). Die Kristallstrukturen zeigen deutlich, wie die beiden Helixstränge, die antiparallel ausgerichtet sind, den stabförmigen Gast durch starke Wasserstoffbrücken zwischen den Amidgruppen des Foldamers und

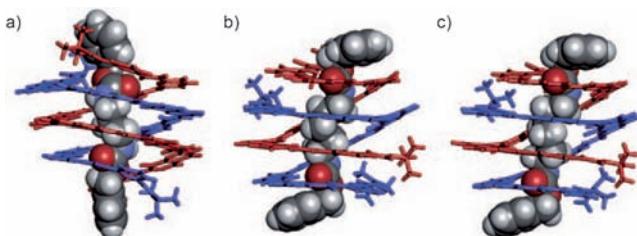


Abbildung 2. Kristallstrukturen von Komplexen mit Gastmolekülen unterschiedlicher Länge. a) $(1)_2\text{-}2\text{a}$; b) $(1)_2\text{-}2\text{b}$, c) $(1)_2\text{-}2\text{c}$. Die antiparallelen Molekülstränge von $(1)_2$ sind als Stabmodelle, die Gastmoleküle als Kalottenmodelle dargestellt.

den Carbonylgruppen des Gastmoleküls koordinieren. Die terminalen Benzylgruppen der Gastmoleküle sind offensichtlich zu groß, um in die C_2 -symmetrische helikale Struktur einzufädeln, was auf einen Faltungs-/Entfaltungsmechanismus zur Bildung der doppelhelikalen Foldaxane hindeutet, wie es zuvor schon von Huc und Mitarbeitern für einfach helikale Foldaxane nachgewiesen wurde.^[7]

NMR-Studien erbrachten einen klaren Beleg für die Schraubenbewegung der Komplexe in Lösung. Interessanterweise beginnt die Bildung des Komplexes $(1)_2\text{-}2$ mit der Dissoziation der Doppelstranghelix $(1)_2$, woraufhin sich die beiden Helixstränge dann um das stabförmige Gastmolekül winden. Die ungewöhnliche Bewegung dieses Molekülgefüges unterscheidet sich von den üblicherweise beobachteten molekularen Bewegungen wie Rotation, Translation und federartiger Streckung/Kontraktion.^[8] Das System bietet somit die Möglichkeit, Schraubenbewegungen im Nanometermaßstab zu untersuchen und diese Art der Bewegung in den Entwurf von Nanofunktionseinheiten mit neuen funktionellen Eigenschaften einzubeziehen. Ein weiterer interessanter Befund ist, dass sich die Foldaxankomplexe als dynamische, gastadaptive Wirte verhalten können, was einen weiteren Vorteil gegenüber konventionellen Wirtmolekülen bedeutet.

Die Bildung von Foldaxanen mit eingebetteten stabförmigen Gästen mit ausladenden terminalen Gruppen kann durch das Einfädeln der Stabkomponente in die zylindrische Höhlung des Foldamers nicht realisiert werden, sondern vollzieht sich durch einen Entfaltungs-/Faltungsmechanismus, der eine kinetische Barriere überwinden muss. Sind die Foldaxane erst einmal gebildet, besitzen sie eine relativ große Stabilität. Huc und Mitarbeiter nutzten diese Eigenschaft der Foldaxane, um die Shuttle-Bewegung näher zu untersuchen. Es wurde demonstriert, dass der Foldamerdoppelstrang in einer kontrollierten Zuschraub-/Aufschraubbewegung zwi-

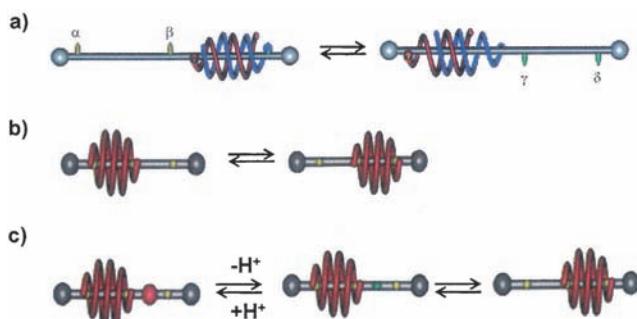


Abbildung 3. a) Shuttle-Bewegung des Foldaxans an einem stabförmigen Gastmolekül mit zwei entarteten „Haltezonen“. b) Shuttle-Bewegung eines einfach-helikalen Foldaxans an einem stabförmigen Gastmolekül mit zwei entarteten Haltezonen. c) Shuttle-Bewegung der Helix als Reaktion auf die Änderung des pH-Wertes.

schen zwei „Haltezonen“ pendelt, wenn die Gastmoleküle zwei Helixbindezonen (Haltezonen) unterschiedlicher Länge aufweisen. Die Shuttle-Bewegung ist dabei viel schneller als die Dissoziation des Foldaxans (Abbildung 3a), in Analogie zu molekularen „Biomaschinen“, die ihre Funktion ebenfalls schneller ausführen als sie dissoziieren. In einer neueren Studie zeigten Huc und Mitarbeiter außerdem eine Shuttle-Bewegung zwischen zwei entarteten Haltezonen (Abbildung 3b), die zudem durch einen externen Reiz wie die Änderung des pH-Wertes gesteuert werden konnte (Abbildung 3c).^[7]

Die Idee, Foldamere mit Blick auf die Entwicklung von Nanofunktionseinheiten zu erforschen, wird auch durch eine jüngste Veröffentlichung von Li und Mitarbeitern bekräftigt. Darin wurde gezeigt, dass Arylamid-Foldamere als verformbare Einheit dienen können, um die Schaltkinetik und Metastabilität schaltbarer Pseudorotaxane zu modulieren.^[9] Auch in diesem Fall wurden zum Entwurf der foldamerbasierten Pseudorotaxane nichtkovalente Kräfte als Schlüsselkomponenten genutzt.

Foldamere bieten die Möglichkeit für vielversprechende Anwendungen in den Materialwissenschaften, weit über die Biomedizin hinaus. Von Foldameren abgeleitete molekulare Shuttles haben ein immenses Potenzial in der Nanotechnologie zur Steuerung molekularer Bewegungen. Mit Blick auf die Ähnlichkeit zu „Biomaschinen“ lässt sich voraussehen, dass foldamerbasierte molekulare Shuttles helfen können, die Funktionsweise von molekularen Biomotoren und die Selbstorganisation niedermolekularer Verbindungen zu Strukturen höherer Ordnung besser zu verstehen.

Eingegangen am 25. Oktober 2011,
veränderte Fassung am 27. Januar 2012
Online veröffentlicht am 28. Februar 2012

[1] a) S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173; b) S. Hecht, I. Huc, *Foldamers: Structure, Properties, and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.

[2] a) T. A. Martinek, F. Fulop, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 687; b) P. G. Vasudev, S. Chatterjee, N. Shamala, P. Balaram, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 657.

- [3] a) W. S. Horne, S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1399; b) A. Roy, P. Prabhakaran, P. K. Baruah, G. J. Sanjayan, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11593.
- [4] Stimuliresponsive Foldamere: D. Bléger, Z. Yu, S. Hecht, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12260.
- [5] a) T. Nishinaga, A. Tanatani, K. Oh, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5934; b) A. Tanatani, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 335; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 325.
- [6] a) Y. Ferrand, Q. Gan, B. Kauffmann, H. Jiang, I. Huc, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7714; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7572; b) C. Bao, Q. Gan, B. Kauffmann, H. Jiang, I. Huc, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11530.
- [7] Q. Gan, Y. Ferrand, C. Bao, B. Kauffmann, A. Grelard, H. Jiang, I. Huc, *Science* **2011**, *331*, 1172.
- [8] a) S. Saha, J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 77; b) S. Silvi, M. Venturi, A. Credi, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2483; c) N. Ruangsupapichat, M. M. Pollard, S. R. Harutyunyan, B. L. Feringa, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 53.
- [9] K. D. Zhang, X. Zhao, G. T. Wang, Y. Liu, Y. Zhang, H. J. Lu, X. K. Jiang, Z. T. Li, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10040; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9866.

603701008

ChemistryViews

Spot your favorite content

www.ChemistryViews.org

Education & entertainment

Exciting news

Unique articles

Multi-media

Free & easy access to new magazine

New online service
brought to you by

ChemPubSoc Europe

WILEY-VCH