

Ferngesteuerte Stereokontrolle durch helikale Strukturen**

Craig P. Johnston und Martin D. Smith*

Asymmetrische Induktion · Konformationen ·
Foldamere · Helizität · Stereokontrolle

Helizität ist eine Eigenschaft vieler natürlicher Materialien. Eines der bekanntesten Beispiele ist die DNA, deren Monomere sich zu einer doppelten *P*-Helix zusammenfügen. Den gleichen Drehsinn hat eine aus Ketten von L-Aminosäuren aufgebaute α -Helix. Dies zeigt, dass Materialien aus chiralen nichtracemischen Bausteinen eine Helix mit spezifischer Schraubenrichtung bilden können. Hingegen bildet eine Kette von achiralen Komponenten eine racemische Mischung aus links- (*M*) und rechtsgewundenen (*P*) Helizes. Das Verhältnis der *M*- und *P*-Konformere kann beeinflusst werden, indem man ein einzelnes stereogenes Zentrum in die Kette einbaut^[1] oder einen externen chiralen Einfluss ausübt (Abbildung 1).^[2] Das erstere Verfahren ist eine praktische Methode für die Übertragung von stereochemischer Information in Bereiche eines Moleküls, die von jeglichen stereogenen Zentren weit entfernt sind.^[3–5]

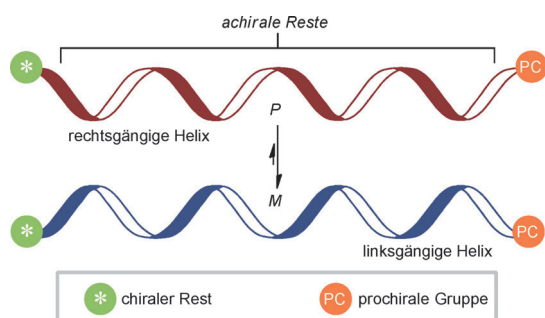
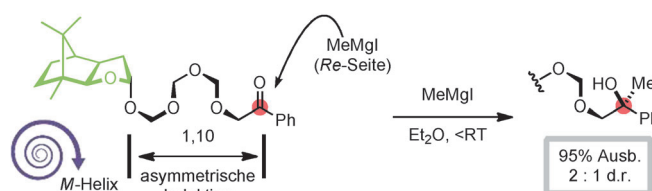


Abbildung 1.

Daraus lässt sich folgern, dass die stereochemische Umgebung einer molekularen Einheit weit entfernt vom chiralen Induktor durch den Drehsinn einer Helix beeinflusst werden kann. Dieses Konzept wurde erstmals von Noe et al. durch die Verwendung von Polyoxymethylen-Ketten demonstriert, die in Lösung aufgrund des anomeren Effekts helikale Konfor-

mationen annehmen.^[6] Durch die Bindung einer Paraformaldehyd-Kette an ein chirales nichtracemisches Bornanlactol wurde eine Präferenz für einen spezifischen Drehsinn hergestellt, was dazu führte, dass bevorzugt die *Re*-Seite der Ketongruppe von einem Grignard-Reagens angegriffen wurde (Diastereomerenverhältnis (d.r.) 2:1, Schema 1). Das



Schema 1.

Ausmaß an Stereoselektivität war von der Kettenlänge abhängig. Die *M*-konfigurierte Polyoxymethylen-Helix bewirkte eine ferngesteuerte Stereoinduktion über eine Distanz von bis zu 10 Bindungen. Ein analoges System, bei dem die nicht-terminalen Sauerstoffatome durch Methylengruppen ersetzt waren, bewirkte eine nur sehr geringe Stereoinduktion, was die entscheidende Funktion der Helix als stereochemischen Transmitter belegt. Trotz des moderaten Ausmaßes an Diastereoselektivität stellt dies das erste Beispiel einer asymmetrischen Ferninduktion dar, die über eine beachtliche Distanz durch den Einfluss einer helikalen Struktur erfolgt.

Kürzlich setzten Clayden et al. helikale Foldamere aus nichtnatürlichen Aminosäuren ein und bewirkten damit eine asymmetrische Induktion über bislang unerreichte Distanzen.^[7] Typischerweise ist eine enge Nähe erforderlich, um ein hohes Ausmaß an Stereokontrolle zu erreichen, diese Einschränkung kann aber durch die Bildung starrer (kurzlebiger) Strukturen mittels Ringbildung oder durch globale Konformationskontrolle überwunden werden.^[8] Ketten aus achiralen Aminosäuren wie beispielsweise 2-Amino-2-methylpropionsäure (Aib) und 1-Aminocyclohexan-1-carbonsäure (Ac₆c) bilden eine racemische Mischung aus ₃₁₀-helikalen Konformeren, die sich bei Raumtemperatur schnell ineinander umwandeln. Durch die Einführung eines helizitätsregulierenden Elements gelingt es jedoch, eine fast perfekte Präferenz für eine spezifische Helizität herzustellen.^[1] Waren L- α -Methylvalin-Reste am N-Terminus eines Aib-Oligomers angebracht, bildete sich vorzugsweise die *P*-Helix. Eine

[*] Dr. C. P. Johnston, Dr. M. D. Smith
Chemistry Research Laboratory, University of Oxford
12 Mansfield Road, Oxford, OX1 3TA (Großbritannien)
E-Mail: martin.smith@chem.ox.ac.uk
Homepage: <http://msmith.chem.ox.ac.uk>

[**] Unser Dank gilt dem European Research Council (Grant 259056 an M.D.S.), dem EPSRC und Pfizer (CASE Award an C.P.J.).

Quantifizierung des Verhältnisses der Helizes gelang durch den Einbau von ^{13}C -markierter Aib-Aminosäure in die Kettenmitte.^[9] Es zeigte sich, dass der Einbau von zwei chiralen Aminosäuren optimal war, um ein hohes Ausmaß an Drehsinn zu erhalten, da die Einführung einer dritten Aminosäure keine signifikante Verbesserung mehr erbrachte (Abbildung 2). Bei tiefen Temperaturen (-50°C) nimmt das Peptidoligomer mit zwei chiralen L- α -Methylvalinen eine rechtsgängige helikale Konformation mit fast perfekter *P*-Selektivität an.

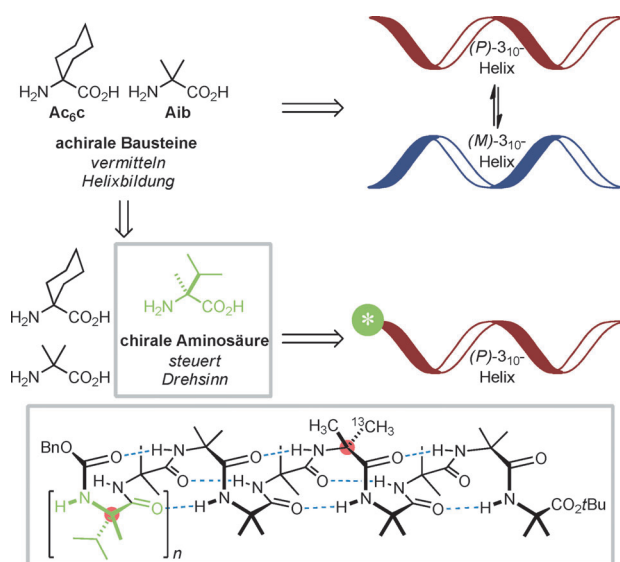
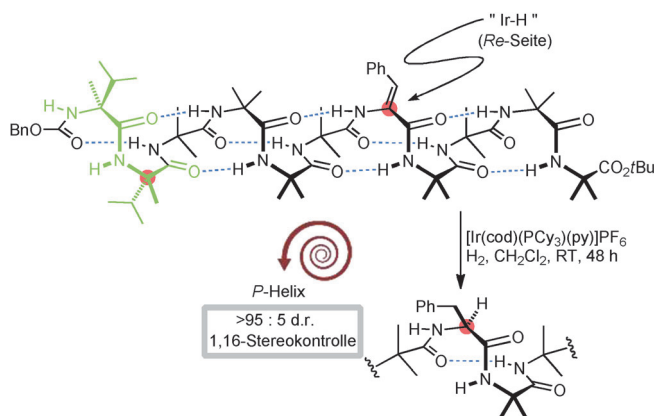


Abbildung 2.

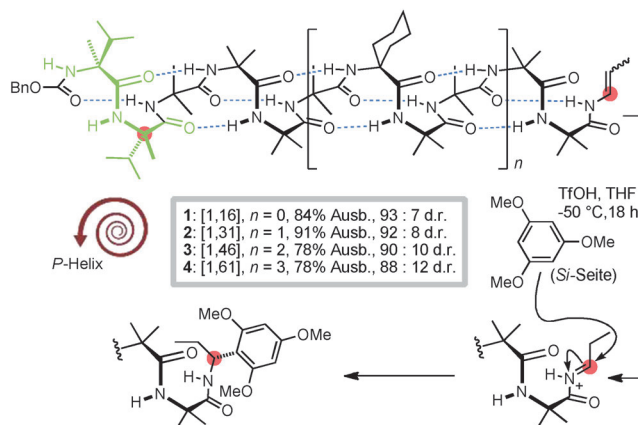
In weiteren Studien testeten Clayden et al. die Fähigkeit solcher Helizes, stereochemische Information an einen weit entfernten Reaktionsort zu übertragen. Ein neues Oligomer wurde synthetisiert, das innerhalb seiner Struktur ein *Z*-Dihydrophenylalanin enthielt (Schema 2). Die Reduktion des Olefins mit Crabtree's Katalysator und H_2 ergab das Produkt mit $>95:5$ d.r., wobei das Hauptdiastereomer aus der Reduktion an der *Re*-Seite des Alkens hervorging. Geringere Diastereoselektivitäten wurden in Ethanol oder mit einem



Schema 2.

Oligomer mit nur einem einzelnen chiralen Monomer beobachtet, im Einklang mit einer Verminderung der globalen Konformationskontrolle. Trotzdem wurde eine bemerkenswert effektive asymmetrische 1,16-Ferninduktion erzielt, was bestätigt, dass Helizität als Mittel für eine stereochemische Induktion geeignet ist.

Anschließend untersuchten Clayden et al. die stereoselektive Reaktion einer C-terminalen funktionellen Gruppe. Zur Erzielung hoher Selektivitäten ist eine Kommunikation von der N-terminalen stereokontrollierenden Gruppe, die sich 60 Atome entfernt befindet, entlang des helikalen Földamers erforderlich. Als geeignete Reaktion wurde der Abfang eines am C-Terminus eines Oligomers befindlichen *N*-Acyliminiums durch ein elektronenreiches Aren ausgewählt, da diese Umsetzung eine verlässliche Stereoselektivität aufweist. Das intermediäre Acyliminiumion wurde durch Isomerisierung eines Enamids mit Trifluormethansulfonsäure in situ erzeugt und mit 1,3,5-Trimethoxybenzol abgefangen. Zunächst wurde ein Oligomer **1** mit Aib als Wiederholungseinheit getestet. Das erwartete Produkt wurde in 84% Ausbeute mit einem Diastereomerenverhältnis von 93:7 erhalten (Schema 3). Das Hauptdiastereomer wurde durch den An-



Schema 3.

griff an der *Si*-Seite des *N*-Acyliminiums gebildet. Das Strukturgerüst wurde nun durch den Einbau von achiralen helikalen Fragmenten schrittweise verlängert (**2–4**), wodurch die reaktive Gruppe immer weiter vom Ort der asymmetrischen Induktion weg verschoben wurde. Mit jedem Verlängerungsschritt wurde ein geringfügiger Verlust an Stereokontrolle beobachtet, die Induktion blieb aber selbst über 19 achirale Reste hinweg beachtlich. Die Annahme, dass intermolekulare Wechselwirkungen die Stereochemie kontrollieren könnten, wurde von den Autoren widerlegt, indem sie demonstrierten, dass ein racemisches Produkt entsteht, wenn sich die Quelle der chiralen Induktion und die Enamidgruppe in separaten Molekülen befinden. Die Reaktion des längsten Oligomers **4** stellt eine 1,61-asymmetrische Ferninduktion dar, was einer Übertragung von stereochemischer Information über eine Distanz von ungefähr 4 nm entspricht.

Die hier vorgestellten Ergebnisse stellen eine drastische Verbesserung des bisherigen Rekords an ferngesteuerter Stereokontrolle dar^[10] und belegen das bemerkenswerte Po-

tential helikaler Materialien zur Übermittlung von stereochemischer Information über große Distanzen. Diese Studien könnten zur Entwicklung von künstlichen Rezeptoren beitragen, die, als Mimetika G-Protein-gekoppelter Rezeptoren, Informationen durch Lipid-Doppelschichten leiten können.^[11]

Eingegangen am 7. Januar 2014

Online veröffentlicht am 26. Februar 2014

-
- [1] B. Pengo, F. Formaggio, M. Crisma, C. Toniolo, G. M. Bonora, Q. B. Broxterman, J. Kamphius, M. Saviano, R. Iacovino, F. Rossi, E. Benedetti, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 1651–1658.
- [2] Y. Inai, K. Tagawa, A. Takasu, I. Hirabayashi, T. Oshikawa, M. Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11731–11732.
- [3] J. Solà, S. P. Fletcher, A. Castellanos, J. Clayden, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 6988–6991; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6836–6839.
- [4] D. Pijper, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3767–3770; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3693–3696.
- [5] N. Ousaka, Y. Takeyama, H. Iida, E. Yashima, *Nat. Chem.* **2011**, 3, 856–861.
- [6] C. R. Noe, M. Knollmüller, P. Ettmayer, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1431–1433; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1379–1381.
- [7] L. Byrne, J. Solà, T. Boddaert, T. Marcelli, R. W. Adams, G. A. Morris, J. Clayden, *Angew. Chem.* **2014**, 126, 155–159; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 151–155.
- [8] J. Clayden, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 817–829.
- [9] J. Solà, G. A. Morris, J. Clayden, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3712.
- [10] J. Clayden, A. Lund, L. Vallverdu, M. Helliwell, *Nature* **2004**, 431, 966–971.
- [11] R. A. Brown, V. Diemer, S. J. Webb, J. Clayden, *Nat. Chem.* **2013**, 5, 853–860.
-