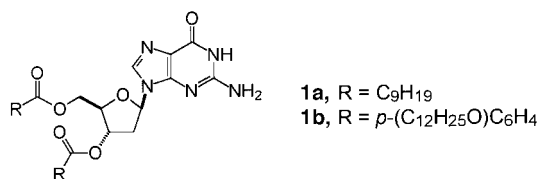


# Durch lipophile Desoxyguanosinderivate vermittelte enantioselektive Extraktion von Dinitrophenylaminosäuren: chirale Unterscheidung durch Selbstorganisation\*\*

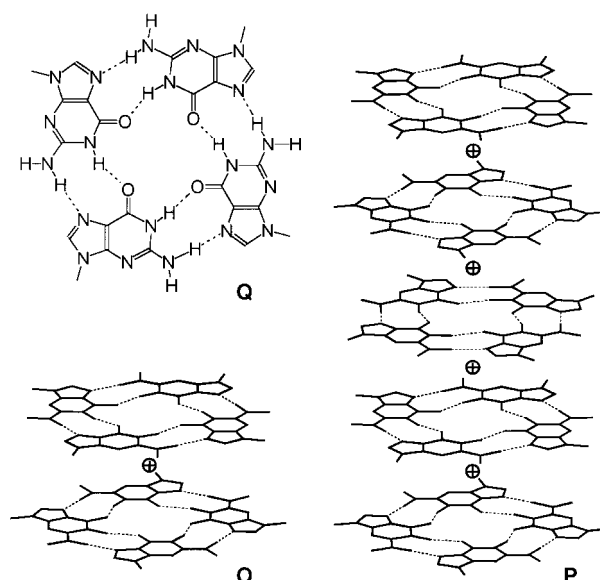
Vicenza Andrisano, Giovanni Gottarelli,\*  
Stefano Masiero, Erik H. Heijne, Silvia Pieraccini und  
Gian Piero Spada

Die lipophilen Desoxyguanosinderivate **1** sind vielseitig verwendbare Moleküle, die sich in Abhängigkeit von den experimentellen Bedingungen nach unterschiedlichen Mustern zusammenlagern.<sup>[1]</sup> In Gegenwart von K<sup>+</sup>-Ionen bilden



sich auf der G-Quartettstruktur basierende Octamere oder säulenförmige Oligomere. In diesen Aggregaten bilden die Quartetteinheiten den inneren Teil der Struktur, während sich die Zucker mit ihren lipophilen Resten an der Außenseite befinden und im Kontakt mit dem organischen Lösungsmittel stehen. Die Alkalimetallionen halten die Quartetteinheiten **Q** zusammen: Ist das K<sup>+</sup>:I-Verhältnis 1:8 oder kleiner, ist das Octamer **O** die in der höchsten Konzentration vorliegende Verbindung, während bei größeren Verhältnissen hauptsächlich oligomere oder polymere Säulen **P** gebildet werden.<sup>[2, 3]</sup> Lipophile Guanosine und Isoguanosine<sup>[4]</sup> können Alkalimetallionen aus Wasser in organische Solventien transportieren und als selbstorganisierte Ionophore wirken. Demnach tritt auch das Anion in die organische Phase ein, und da sich das Kation in einem chiralen Käfig befindet, ging man davon aus, daß das Anion mit den chiralen Oberflächen der Octamers oder der säulenförmigen Oligomere wechselwirken könnte. Chirale Anionen könnten so möglicherweise durch die aus den substituierten Desoxyriboseeinheiten gebildeten chiralen Oberflächen unterschieden werden.

Die Kaliumsalze der *N*-2,4-Dinitrophenyl(DNP)-Derivate der Aminosäuren Tryptophan (K(DNP-Trp) **2**), Phenylalanin (K(DNP-Phe) **3**), Alanin (K(DNP-Ala) **4**), Isoleucin



(K(DNP-Ile) **5**) und Prolin (K(DNP-Pro) **6**) wurden zur Überprüfung der Gültigkeit dieser Annahme ausgewählt: Sie sind leicht erhältlich und absorbieren im sichtbaren Wellenlängenbereich, was die absorptionsspektroskopische Bestimmung der Extraktionsausbeute erleichtert; weiterhin kann der Enantiomerenüberschuß HPL-chromatographisch bestimmt werden. Die Ergebnisse, die durch eine einzige Extraktion wäßriger Lösungen von racemischem **2–6** mit Chloroformlösungen von **1a** und **1b** mit unterschiedlichen molaren Aminosäure:Nucleosid-Verhältnissen erhalten wurden, bei denen bevorzugt das **O**- oder das **P**-Aggregat entsteht,<sup>[5]</sup> sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Die mit **1a** erhaltenen Daten sind nicht ermutigend, bei Verwendung von **1b** hingegen, dessen aromatische Seiten-

Tabelle 1. Ergebnisse der Extraktionen der Aminosäurederivate **2–6** (AA) mit den Nucleosiden **1** (N) bei zwei verschiedenen AA:N-Verhältnissen. X ist der stereochemische Deskriptor des im Überschuß vorhandenen Enantiomers in der wäßrigen Phase, und *ee*<sub>aq</sub> ist der Enantiomerenüberschuß; EY ist die Extraktionsausbeute,<sup>[a]</sup> EDC die Enantiomerenverteilungskonstante<sup>[b]</sup> und DS der Diskriminierungsfaktor.<sup>[c]</sup>

N	AA	A:N	<i>ee</i> <sub>aq</sub> [%]	X	EY [%]	EDC	DS × 10 <sup>3</sup>
<b>1a</b>	<b>2</b>	1:8	1	L	82	1.02	0.19
<b>1a</b>	<b>2</b>	1:2	< 1	L	28	1.03	1.3
<b>1b</b>	<b>2</b>	1:8	18	L	98	1.44	0.49
<b>1b</b>	<b>2</b>	1:2	25	D	46	3.03	71.3
<b>1b</b>	<b>3</b>	1:8	21	L	> 99	1.54	0.076
<b>1b</b>	<b>3</b>	1:2	29	D	50	2.63	67.5
<b>1b</b>	<b>4</b>	1:8	8	L	75	1.23	2.4
<b>1b</b>	<b>4</b>	1:2	5	L	38	1.28	15.0
<b>1b</b>	<b>5</b>	1:8	14	L	98	1.34	0.44
<b>1b</b>	<b>5</b>	1:2	12	L	45	1.05	3.4
<b>1b</b>	<b>6</b>	1:8	4	L	73	1.12	1.46
<b>1b</b>	<b>6</b>	1:2	2	L	32	1.15	7.6

[a] Im Fall von AA:N = 1:2 (und unter Annahme, daß das vorliegende Aggregat **P** eine Stöchiometrie von 1:4 aufweist) beträgt der maximale theoretisch mögliche EY-Wert 50. [b] EDC ist das Verhältnis zwischen den Verteilungskonstanten des stärker und des weniger stark extrahierten Enantiomers.<sup>[7]</sup> [c] DS = ([D-AA] – [L-AA])/[N] ist die molare enantiomere Anreicherung von AA pro Mol N und ist ein Maß für die Effizienz der Diskriminierung, wenn das Ausmaß der Gesamtextraktion hoch ist (z. B. für **5**, AA:N = 1:8). Der maximale theoretische Wert für DS × 10<sup>3</sup> beträgt 250 im Fall vollständig enantioselektiver Extraktion und AA:N = 1:2.

[\*] Prof. G. Gottarelli, Dr. S. Masiero, E. H. Heijne, S. Pieraccini, Dr. G. P. Spada  
Università di Bologna  
Dipartimento di Chimica Organica „A. Mangini“  
Via S. Donato 15, I-40127 Bologna (Italien)  
Fax: (+39)051244064  
E-mail: gottarel@alma.unibo.it

Dr. V. Andrisano  
Università di Bologna  
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche  
I-40126 Bologna (Italien)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Università di Bologna (ausgewählte Forschungsthemen 1997–1999), vom MURST (Cofin'97) und vom CNR unterstützt. Wir danken Dr. P. Mariani (Ancona) für die SAXS-Messungen, Prof. A. Collet (Lyon) für hilfreiche Diskussionen und Frau Caravello für technische Unterstützung. E.H.H. dankt für Fördermittel aus dem Erasmus-Programm.

ketten an der Zuckereinheit starrer sind, wurden vielversprechende Ergebnisse erhalten. Die durch Bestimmung der Enantiomerverteilungskonstante (EDC) erhaltenen,<sup>[7]</sup> nicht optimierten Selektivitäten sind in einigen Fällen sehr ermutigend.<sup>[8]</sup> Es überrascht, daß sich die mit den Molverhältnissen 1:8 und 1:2 erhaltenen Ergebnisse stark unterscheiden, was ein Hinweis darauf ist, daß sich im Bereich zwischen diesen beiden extremen Bedingungen (hauptsächliche Bildung von **O** bzw. von **P**) ein kontinuierlicher Wechsel vom einen zum anderen bevorzugt extrahierten Enantiomer stattfindet. Bei **2** und **3** wird ganz eindeutig das D-Enantiomer besser vom Octamer und das L-Enantiomer besser vom Polymer extrahiert. Dies scheint an den unterschiedlichen Wechselwirkungen der Dinitrophenylaminosäure-Anionen mit den **O**- und **P**-Aggregaten zu liegen.

Wir haben induzierte Circular dichroismus(CD)-Spektren des Komplexes aus **1b** und dem achiralen Kalium-*N*-(2,4-dinitrophenyl)glycinat **7** als Funktion des molaren Verhältnisses aufgenommen (Abbildung 1). Die im achiralen Dinitrophenylchromophor induzierten CD-Effekte sind für die beiden

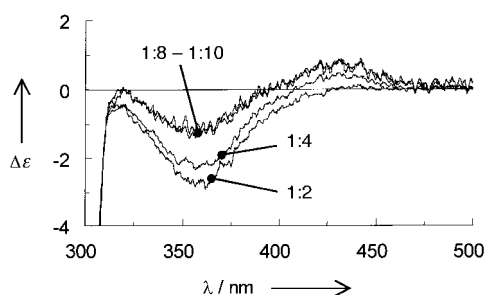


Abbildung 1. CD-Spektren der nach der Extraktion einer wässrigen Lösung von **7** mit einer Lösung von **1b** in Chloroform bei unterschiedlichen **7:1b**-Verhältnissen erhaltenen organischen Phasen.

Molverhältnissen verschieden, und für dazwischenliegende Molverhältnisse gibt es einen allmählichen Übergang vom einen Extrem zum anderen, was der Gegenwart sowohl von **O**- als auch von **P**-Aggregaten entspricht und eine Bestätigung für die unterschiedlichen Wechselwirkungen zwischen der Aminosäure und dem Octamer bzw. dem Polymer ist. Weiterhin ist die Intensität des CD-Signals recht hoch, wenn man bedenkt, daß es sich hier um in einem achiralen Molekül induzierte optische Aktivität handelt;<sup>[9]</sup> demnach sollte das Anion mit dem chiralen Aggregat eine dichte Packung bilden. Die NMR-Relaxationszeiten der Protonen der komplexierten Derivate **7** sind kurz bezogen auf die des (nichtkomplexierten) Methylesterderivats von **7**, was darauf hinweist, daß es keine unabhängige Bewegung des Dinitrophenylglycinat-Ions gibt.

Zur Trennung von Enantiomeren durch bevorzugte Extraktion eines Enantiomers aus Wasser in ein mit diesem nicht mischbares Solvens, das eine chirale selektierende Verbindung enthält, wurde vor einigen Jahren ein Übersichtsartikel publiziert.<sup>[8]</sup> Alle darin beschriebenen Beispiele basieren allerdings auf Unterscheidungsmechanismen, die von der Erkennung chiraler Ammoniumsalze durch chirale Kronenether<sup>[10]</sup> bis zur direkten Wechselwirkung über Wasserstoffbrücken und  $\pi$ -Ladungstransfer zwischen dem zu erkennen-

den und dem selektierenden Molekül<sup>[11]</sup> reichen. Diese Mechanismen unterscheiden sich jedoch von dem hier beschriebenen. Die unserer Arbeit ähnlichste ist die, in der über einen selektiven Transport von Natriummandelat durch eine Membran berichtet wird, wobei ein chiraler Kronenether als Vermittler für die  $\text{Na}^+$ -Ionen fungiert, aber zwischen den chiralen Mandelat-Ionen unterscheidet.<sup>[12]</sup> In keinem der beschriebenen Fälle wurde die selektierende Verbindung durch Selbstorganisation erhalten.<sup>[13]</sup> Wir glauben daher, daß dieser Unterscheidungsmechanismus neu ist und wegen der erhaltenen Ergebnisse bei den nichtoptimierten Einzelextraktionen mit aromatischen Aminosäuren bei Verwendung in Trennautomaten<sup>[8, 11]</sup> zu sehr hohen Enantiomerenüberschüssen führen könnte. Derzeit untersuchen wir die Bindungsstelle des Anions und erweitern die Extraktionsexperimente auf andere Substrate.

### Experimentelles

Die Synthese von **1a** wurde bereits beschrieben;<sup>[1]</sup> **1b** wurde auf dieselbe Weise hergestellt. Lösungen von enantiomeremreinem **1a** und **1b** in  $\text{CHCl}_3$  ( $7 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ ) wurden bei  $20^\circ\text{C}$  in Gegenwart einer wässrigen Lösung von **2–6** in Wasser (gleiches Volumen) geschüttelt. Die Phasen wurden getrennt, und der Anteil des Gastes in jeder Phase spektrophotometrisch bestimmt. Die HPL-chromatographische Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde unter Verwendung einer analytischen HSA-Säule bestimmt.

Eingegangen am 19. Februar 1999 [Z13058]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2386–2388

**Stichwörter:** Aminosäuren • Enantiomerentrennung • Nucleoside • Supramolekulare Chemie

- [1] G. Gottarelli, S. Masiero, E. Mezzina, G. P. Spada, P. Mariani, M. Recanatini, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 2078.
- [2] G. Gottarelli, S. Masiero, G. P. Spada, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1995**, 2555.
- [3] A. L. Marlow, E. Mezzina, G. P. Spada, S. Masiero, J. T. Davis, G. Gottarelli, *J. Org. Chem.*, im Druck.
- [4] J. T. Davis, S. Tirumala, J. R. Jenssen, E. Radler, D. Fabris, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4167.
- [5] Im Falle von **1a** wurde die Struktur des Octamers (das mit Kaliumpicrat oder KI erhalten wurde) detailliert beschrieben,<sup>[3]</sup> und die des Polymers (mit Kaliumpicrat erhalten) wurde NMR-spektroskopisch<sup>[3, 6]</sup> und durch Neutronenkleinwinkelstreuung charakterisiert.<sup>[6]</sup> Die im vorliegenden Fall in Gegenwart der Aminosäuresalze erhaltenen NMR-Daten der Aggregate waren nahezu identisch mit den bereits beschriebenen. Bei **1b** wurde das Vorliegen des Octamers und des Polymers auf ähnliche Weise aus den NMR-Spektren bzw. den Ergebnissen von Röntgenkleinwinkelstreuungsuntersuchungen abgeleitet.
- [6] P. Mariani, E. Mezzina, G. Gottarelli, S. Masiero, G. P. Spada, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [7] D. J. Cram, J. M. Cram, *Container Molecules and Their Guests*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1994**, Kap. 3.
- [8] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, **1994**, S. 416.
- [9] M. Hatano, *Induced Circular Dichroism in Biopolymer-Dye Systems*, Springer, Berlin, **1986**, S. 21.
- [10] D. J. Cram, J. M. Cram, *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 8.
- [11] W. H. Pirkle, W. E. Bowen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 773.
- [12] J. M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* **1979**, 51, 979.
- [13] Die interessante Möglichkeit der Selbstorganisation einer zweifach symmetrischen Kapsel als Folge der molekularen Erkennung chiraler