

Künstliche molekulare doppelsträngige Helices

Markus Albrecht*

Stichwörter:

Helicale Strukturen · Metallkoordination · Selbstorganisation · Wasserstoffbrücken

Helicität ist ein topologisches Motiv, das vom ästhetischen Standpunkt betrachtet sehr attraktiv ist. Sie kann bei großen Objekten wie den Spiralarmen der Galaxien beobachtet werden und spielt zudem in der Welt der „String-Theorie“ eine wichtige Rolle.^[1] Helicale Strukturen, die z. B. im Pflanzenreich gefunden werden, inspirieren auch Architekten und Künstler. Für einen Chemiker ist Helicität besonders interessant, da sie in der Natur vielfältig in Erscheinung tritt: Quarz,^[2] Proteine,^[3] Collagen und viele andere natürliche oder künstliche faserartige Derivate sind hier als Beispiele zu nennen.^[4]

Seit der Entdeckung der Doppelhelixstruktur der DNA durch Watson und Crick^[5] suchen Chemiker nach einfachen linearen Molekülen, die zur Bildung künstlicher Doppelhelices in der Lage sind. Der Zusammenhalt wird in solchen Molekülen durch nichtkovalente Wechselwirkungen wie π -Stapelung, elektrostatische Wechselwirkungen, Wasserstoffbrücken oder Metallkoordination bewirkt.^[6] In natürlich vorkommender DNA wird die Stabilität der Doppelhelix durch Wasserstoffbrücken zwischen zwei komplementären Oligonucleotidsträngen gewährleistet. Eine weitere stabilisierende Wechselwirkung ist die π - π -Stapelung der Basenpaare, die bei einer helicalen Verdrillung der Doppelstränge maximiert wird^[7] (Abbildung 1^[8]).

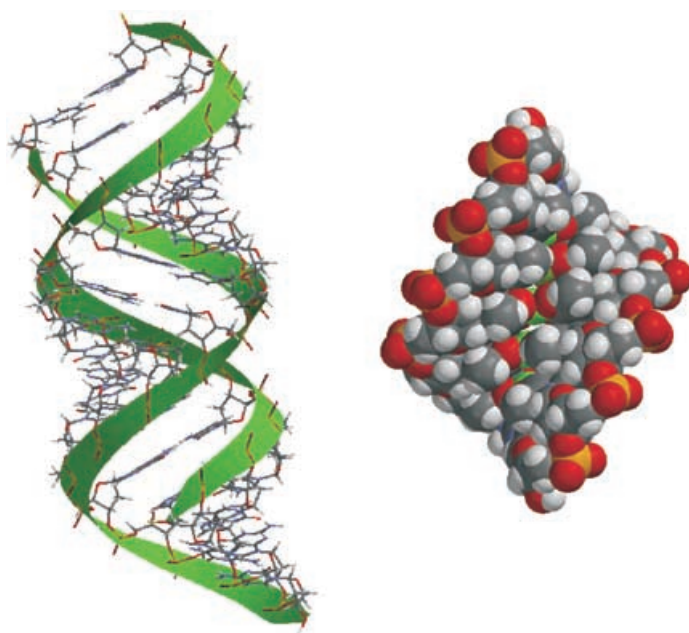


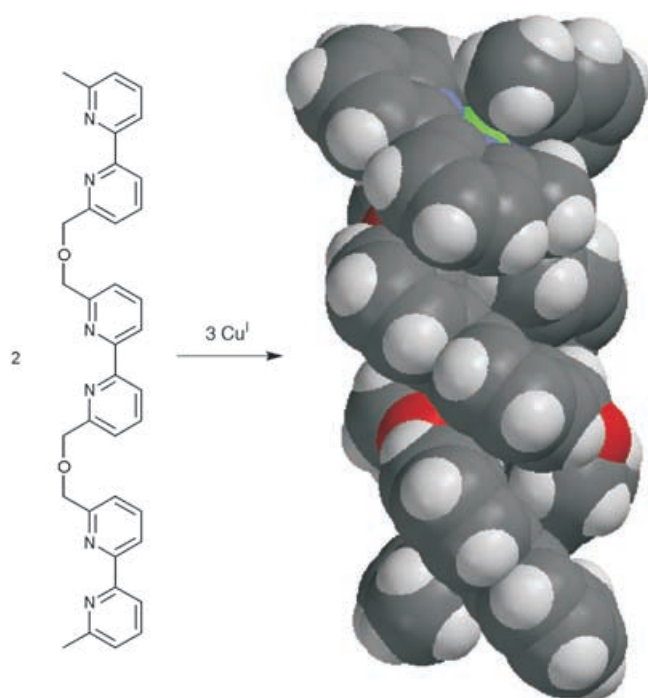
Abbildung 1. DNA-Doppelhelix (links; grau C, weiß H, blau N, orange P, rot O) und ein CPK-Modell der künstlichen, fünfkernigen Metall-DNA von Shionoya et al. (rechts; grün Cu).^[8,9]

In künstlichen Analoga der DNA können die Wasserstoffbrücken zwischen den beiden Strängen durch Metallkoordination ersetzt werden. Shionoya et al. demonstrierten dies eindrucksvoll, indem sie Heptanucleotidstränge mit der GXXXXXG-Sequenz (X = Hydroxypyridon) synthetisierten; nach Addition von Kupfer(II)-Ionen bildete sich eine DNA-artige Struktur, in der die beiden Stränge durch fünf quadratisch-planar koordinierte Kupfer(II)-Ionen verknüpft wurden (Abbildung 1, rechts).^[9] Metallkoordination wird häufig genutzt, um künstliche Doppelhelices zu synthetisieren. In der Literatur sind zahlreiche Berichte über Koordinationspolymere zu finden, die ein künstliches Doppelhelixmotiv im Festkörper aufweisen.^[10] 1987 führte J.-M. Lehn eine spezielle Klasse von mo-

lekularen, doppelsträngigen, helicalen Metallkomplexen ein und nannte sie „doppelsträngige Helicate“. In diesen Komplexen winden sich zwei lineare Oligodonorliganden um zwei oder mehr Metallzentren und bilden eine Doppelhelix (Schema 1).^[11]

In der ersten Veröffentlichung zu Helicaten beschrieb Lehn diese als „inorganic double helix, reminiscent of the double-helical structure of nucleic acid“. ^[11] Dies scheint zwar auf den ersten Blick eine provokante Aussage zu sein, es bestehen allerdings einige Analogien zwischen Helicaten und DNA bezüglich der kooperativen Selbstorganisation der Doppelhelix, der nichtkovalenten Verknüpfungen durch Kationen (das Proton der DNA wird gegen ein Metallkation ersetzt) und der π - π -Wechselwirkungen als stabilisierender

[*] M. Albrecht
Institut für Organische Chemie
RWTH Aachen
Landoltweg 1, 52074 Aachen
(Deutschland)
Fax: (+49) 241-8092385
E-mail:
markus.albrecht@oc.rwth-aachen.de



Schema 1. Ein Modell des ersten doppelsträngigen Helicats von Lehn et al., das sich aus drei Kupfer(I)-Ionen und zwei Liganden bildet, die jeweils drei 2,2'-Bipyridyleinheiten enthalten; grau C, weiß H, blau N, rot O, grün Cu.

Einflüsse. Zumindest sind sowohl die Doppelhelix der DNA als auch die der Helicate ästhetisch ausgesprochen reizvoll.

Eine Klasse von einzelsträngigen Verbindungen mit helicaler Struktur sind die Helicene (**A**, Schema 2).^[12] **B** (Schema 2) ist ein verlängertes Helicen, das dank der Alkylbrücken ein gewisses

Maß an Flexibilität aufweist. Außerdem hat es mit den Stickstoffatomen interne Donorfunktionen. **B** bildet nach Zugabe von zwei Äquivalenten Natriumkationen spontan eine helicartige Doppelhelix.^[13] Das Oligo(pyridinamid) **D** (Schema 2) nimmt wegen der Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen den Amidprotonen und dem Pyridinstick-

stoffatom eine helicale Konformation ein (entsprechend **C**, Schema 2). Abhängig von Konzentration und Temperatur führt das Foldamer **D** durch attraktive π - π -Wechselwirkungen zu doppelsträngigen Verbindungen.^[14] In Systemen mit Wasserstoffbrücken, in denen zusätzliche, elektrostatische Anziehungskräfte auftreten, können ebenfalls Doppelhelices gebildet werden: Wie in Abbildung 2 (**E**) gezeigt, ordnen sich

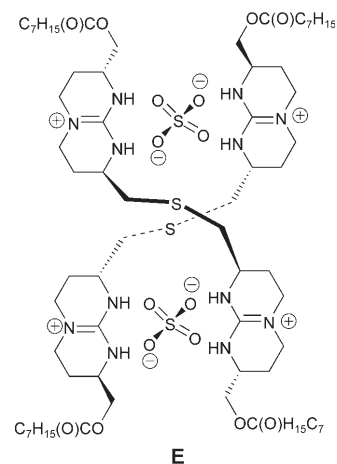
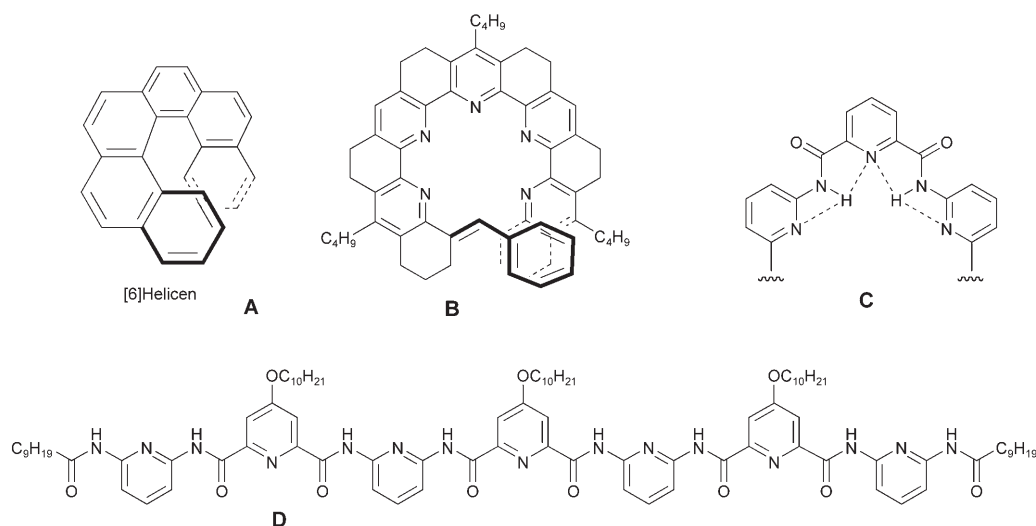


Abbildung 2. „Inverses“ doppelsträngiges Helicat **E** von de Mendoza et al.^[15]

chirale schwefelverbrückte Bisguanidiniumstränge dergestalt um tetraedrische Sulfatanionen an, dass sie eine „inverse“ helicartige Struktur bilden.^[15]



Schema 2. Moleküle, die helicale Strukturen bilden: [6]Helicen (**A**) hat eine einzelsträngige helicale Struktur, während **B** in Gegenwart von Natriumkationen zu einem doppelsträngigen Helicat führt. Das Foldamer **D** bildet dank intramolekularer Wasserstoffbrücken eine helicale Struktur. **C** dimerisiert bei hoher Konzentration und niedrigen Temperaturen.

Den bis jetzt beschriebenen Beispielen künstlicher Doppelhelices fehlt allerdings verglichen mit natürlicher DNA eine wichtige Eigenschaft: Sie sind nicht in der Lage, außer stereochemischen auch andere Informationen im Doppelstrang zu speichern – Informationsspeicherung und -verarbeitung sind aber wichtige Eigenschaften der DNA und erfolgen durch die sequenzielle Anordnung komplementärer Basenpaare. Die Sequenz des einen Strangs bestimmt die Sequenz des komplementären Strangs. Um Informationen in künstlichen Systemen speichern zu können, müssen Doppelhelices aus zwei Strängen mit komplementären Verknüpfungsstellen hergestellt werden. Dies gelingt zum Beispiel, indem die natürlichen Basenpaare Guanin-Cytosin oder Adenin-Thymin durch einfachere Analoga ersetzt werden (z.B. Amidinium-Carboxylat).

Kürzlich wurde die Synthese der Heterodoppelhelix **F** beschrieben, in der zwei Stränge, die unterschiedliche, aber komplementäre Bindungsstellen aufweisen, eine doppelhelicale Struktur bilden (Abbildung 3). Hierzu wurden ein Bisamidiniumstrang und der komplementäre Biscarboxylatstrang modular synthetisiert. Die Kombination bei-

der Stränge führt zur spontanen Bildung einer enantiomerenreinen Doppelhelix, die durch NMR- und CD-Spektroskopie in Lösung charakterisiert werden konnte. Eine Röntgenstrukturanalyse zeigt die doppelhelicale Struktur im Festkörper.^[16] **F** ist eine neue Art von Doppelhelix, in der die unterschiedlichen Stränge über Salzbrücken zwischen Amidinium- und Carboxylat-Einheiten verbunden sind. Damit spielt zum ersten Mal Komplementarität zwischen zwei unterschiedlichen Strängen eine Rolle, wie man sie auch bei der DNA beobachtet. In späteren Untersuchungen könnte dieser Ansatz zur Synthese sequenzieller Stränge mit komplementären Bindungsbereichen führen. Die verwendeten Stränge können entweder selbstkomplementär sein, oder sie bilden analog zu **F** Heteroduplexe. In Zukunft könnte hieraus ein künstliches System resultieren, das sowohl stereochemische^[17] als auch sequenzielle Informationen enthält. Duplexbildung in Kombination mit anschließender chemischer Ligation kann zu einer Vervielfältigung der Information führen. Komplementäre Paare wie Amidinium und Carboxylat könnten so den Platz einnehmen, den Adenin-Thymin und Guanin-Cytosin in natürlicher DNA innehaben. In diesem

Kontext sollte die Synthese von selbstkomplementären Strängen mit einem Carboxylat und einem Amidinium die nächste zu lösende Aufgabe sein.

Wie in diesem Highlight beschrieben, kann natürlich vorkommende doppelsträngige DNA für Chemiker als Modellsystem fungieren und motiviert außerdem zur Suche nach Synthesewegen hin zu künstlichen, molekularen, doppelsträngigen Helices. Dabei werden komplementäre lineare Moleküle – im Idealfall stereoselektiv – zu doppelsträngigen Systemen mit helicaler Windung verknüpft. Allerdings sind alle bisher entwickelten Systeme – auch die hier diskutierten – im Vergleich zu natürlicher DNA sehr einfach. Damit bleiben die Speicherung und Verarbeitung von Informationen in doppelhelicalen Verbindungen weiterhin ein Monopol der Natur. Mit der Einführung sequenzieller Stränge in künstliche Doppelhelices^[18] und der Nutzung komplementärer Basenpaare^[16] sind jedoch erste Schritte getan, um dieses Monopol zu brechen.

Online veröffentlicht am 26. Juli 2005

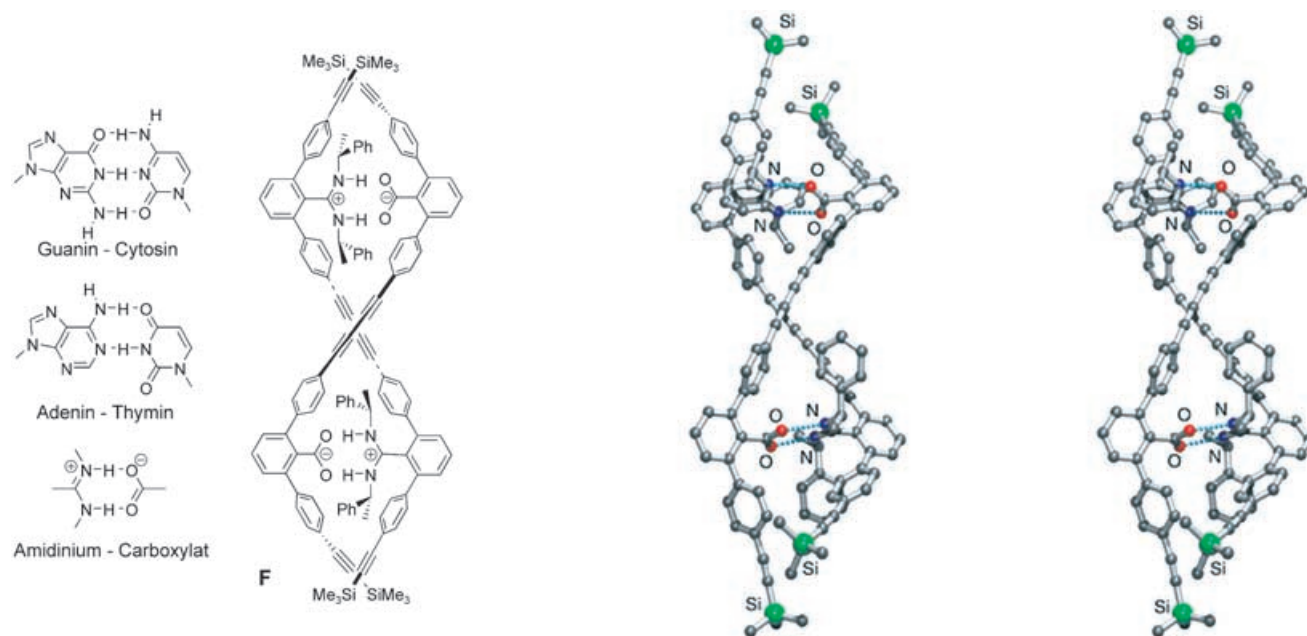


Abbildung 3. Die komplementären Paare Guanin-Cytosin, Adenin-Thymin, Amidinium-Carboxylat und die doppelsträngige Helix mit komplementärer Amidinium-Carboxylat-Paarung, die von Furusho, Yashima et al. beschrieben wird. Die Stereoansicht der Kristallstruktur stammt aus Lit. [16].

- [1] S. W. Hawking, *Eine kurze Geschichte der Zeit*, Rowohlt (rororo), Hamburg, **1998**.
- [2] J. H. Jung, Y. Ono, S. Shinkai, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4552.
- [3] N. Sewald, H.-D. Jakubke, *Peptides: Chemistry and Biology*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [4] K. P. Meurer, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1985**, *127*, 1.
- [5] J. D. Watson, F. C. H. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 737.
- [6] I. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 65; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 62.
- [7] G. Ebert, *Biopolymere*, Teubner, Stuttgart, **1992**.
- [8] Alle Modelle wurden durch Kraftfeldrechnungen mit dem Softwarepaket Spartan O2 generiert. Spartan O2, Wavefunction Inc., **2002**.
- [9] K. Tanaka, A. Tengeiji, T. Kato, N. Toyama, M. Shionoya, *Science* **2003**, *299*, 1212.
- [10] Beispiele siehe: a) O. Mamula, A. von Zelewsky, T. Bark, G. Bernardinelli, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3129; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2945; b) A. Erxleben, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2928.
- [11] J.-M. Lehn, A. Rigault, J. Siegel, J. Harrowfield, B. Chevrier, D. Moras, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, *84*, 2565.
- [12] M. S. Newman, D. Lednicer, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4765.
- [13] T. W. Bell, H. Jousselin, *Nature* **1994**, *367*, 441.
- [14] a) V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, M. J. Krische, J.-M. Lehn, *Nature* **2000**, *407*, 721; b) I. Huc, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 17.
- [15] J. Sánchez-Quesada, C. Seel, P. Prados, J. de Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 277.
- [16] Y. Tanaka, H. Katagiri, Y. Furusho, E. Yashima, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3935; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3867.
- [17] Das erste enantiomerenreine doppelsträngige Helicat: W. Zarges, J. Hall, J.-M. Lehn, C. Bolm, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1843.
- [18] Doppelsträngige Helicate mit sequenziellen Strängen: a) B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 1397; b) V. C. M. Smith, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **1996**, 2733.

Quality counts...

The best of chemistry every week



Wiley-VCH

P.O. Box 10 11 61
69451 Weinheim
Germany
Phone +49 (0) 6201-606-400
Fax +49 (0) 6201-606-184
e-mail: angewandte@wiley-vch.de

www.angewandte.org

Angewandte Chemie International Edition is a journal of the GDCh, the German Chemical Society

GDCh

WILEY-VCH