

# C<sub>3</sub>-Symmetrie: Molekülentwürfe nach der Natur

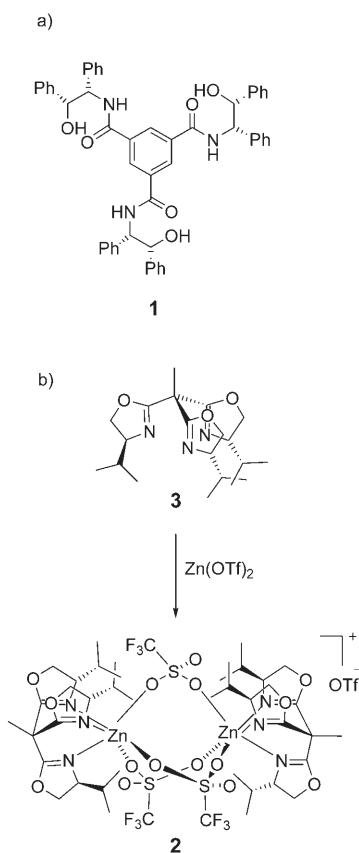
Susan E. Gibson\* und M. Paola Castaldi

### Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Biomimetisches Design ·  
Molekulare Erkennung · Molekulare Symmetrie ·  
Trivalente Systeme

**S**ymmetrische Strukturen dienen seit vielen Jahren schon als Vorlage zum Entwurf von Molekülen.<sup>[1]</sup> Während chirale Liganden und Katalysatoren mit zweizähliger Rotationssymmetrie in großer Zahl beschrieben wurden,<sup>[2]</sup> ist über entsprechende Systeme mit höherer Rotationssymmetrie verhältnismäßig wenig bekannt. Aus diesem Grund gibt es ein anhaltendes Interesse an möglichen Anwendungen von C<sub>3</sub>-symmetrischen Molekülen in Bereichen wie der asymmetrischen Katalyse,<sup>[3]</sup> der molekularen Erkennung<sup>[4]</sup> und den Materialwissenschaften.<sup>[5]</sup>

Ein typisches Beispiel aus der asymmetrischen Katalyse ist der Ti<sup>IV</sup>-Komplex des chiralen C<sub>3</sub>-symmetrischen Liganden **1**, der die enantioselektive Alkylierung von Aldehyden mit bis zu 92 % ee katalysiert (Abbildung 1).<sup>[6]</sup> Eine bemerkenswerte Entwicklung im Bereich C<sub>3</sub>-symmetrischer Spezies in der asymmetrischen Katalyse gelang kürzlich Gade und Mitarbeitern.<sup>[7]</sup> Ausgehend von der Tatsache, dass tripodale N-Donorliganden als Modelle der in vielen zinkhaltigen Enzymen auftretenden Tris(histidin)-Bindungsstellen genutzt werden,<sup>[8]</sup> gelangte man zu der Überlegung, dass chirale Tris(oxazoline) als Mimetika zinkabhängiger Transesterasen in Frage kämen. Wenngleich der C<sub>3</sub>-symmetrische zweikernige Zink-Komplex **2** (Abbildung 1) nur eine geringe Enantioselektivität in der kinetischen Racematspal-



**Abbildung 1.** a) Der C<sub>3</sub>-symmetrische Tris(β-hydroxyamid)-Ligand **1**. b) Synthese des zweikernigen Komplexes **2** aus dem C<sub>3</sub>-symmetrischen Tris(oxazolin)-Liganden **3**.<sup>[6,7]</sup> OTf = Trifluormethansulfonat.

tung von Phenylesterderivaten N-geschützter Aminosäuren durch Transesterifizierung mit Methanol bewirkte, so konnte mit dieser Studie doch der Nachweis erbracht werden, dass C<sub>3</sub>-symmetrische Liganden wie **3** geeignete Mimetika C<sub>3</sub>-symmetrischer aktiver Zentren in Enzymen sind und zum Entwurf von neuen asymmetrischen Katalysatoren dienen können.

Im Bereich der molekularen Erkennung finden sich mehrere Studien zu größeren Molekülen mit C<sub>3</sub>-symmetrischer Kernstruktur, was darauf hinweist, dass die C<sub>3</sub>-Symmetrie eine wichtige Rolle in diesem Bereich spielt. Insbesondere eine kürzlich erschienene Arbeit von Guichard und Mitarbeitern,<sup>[9]</sup> die sich ebenfalls an Vorbildern aus der Natur orientiert, könnte den Weg zu künftigen Entwicklungen weisen. Eines der ersten Beispiele für die Bedeutung der C<sub>3</sub>-Symmetrie in biologischen Systemen stellten Whitesides und Mitarbeiter vor, die nachweisen konnten, dass Tris(vancomycincarboxamid) (Abbildung 2) einen trivalenten, von D-Ala-D-Ala abgeleiteten Liganden mit außergewöhnlich hoher Affinität bindet. Die Bindungskonstante dieses Komplexes ist 25-mal größer als die des Biotin-Avidin-Komplexes (eine der stärksten Wechselwirkungen in biologischen Systemen).<sup>[10]</sup> Whitesides und Mitarbeiter erkannten, dass sich trivale Systeme (und polyvalente Systeme allgemein) grundlegend von monovalenten Systemen unterscheiden, und zwar in der Weise, dass die (in Stufen ablaufende) Dissoziation des Komplexes durch Zugabe eines konkurrierenden monovalenten Liganden beschleunigt werden kann.

Eine etwas andere Verwendung der C<sub>3</sub>-Symmetrie in biologischen Zusammensetzungen fand sich in den Studien von Nishida et al. über Trägerkomponenten für das Lewis<sup>X</sup>-Antigen.<sup>[11]</sup> Forschungen über polyvalente Strukturen als Träger für Oligosaccharid-Antigene des Menschen führten zur Synthese des Konjugats **4** (Abbildung 3), in dem drei Lewis<sup>X</sup>-Trisaccharide an eine C<sub>3</sub>-symmetrische Kernstruktur gekuppelt sind. Das Lewis<sup>X</sup>-Antigen ist normalerweise

[\*] Prof. S. E. Gibson, M. P. Castaldi  
Department of Chemistry  
Imperial College London  
South Kensington Campus, London  
SW7 2AY (Großbritannien)  
Fax: (+44) 207-594-5804  
E-mail: s.gibson@imperial.ac.uk

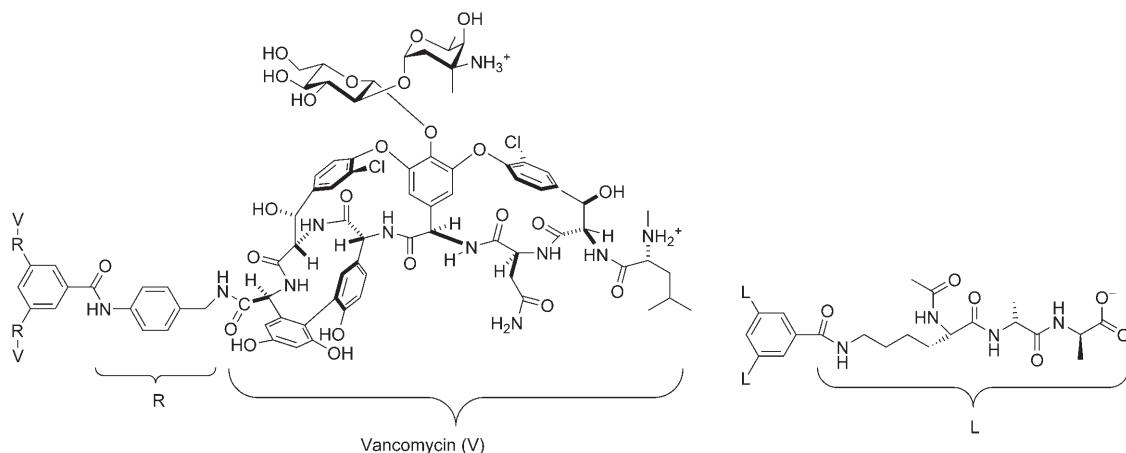


Abbildung 2. Strukturen der trivalenten Derivate von Vancomycin (links) und D-Ala-D-Ala (rechts).<sup>[10]</sup>

$\text{---} = \text{---} \text{---} \text{---} \text{---}$   
Linker

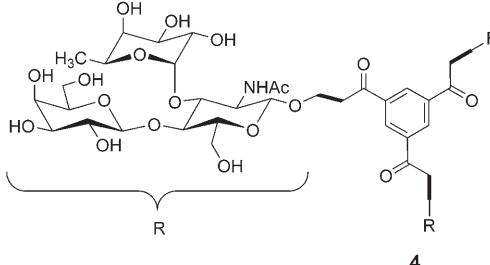


Abbildung 3. Ein  $C_3$ -symmetrisches Lewis X-Trisaccharid.<sup>[11]</sup>

an Lipide der Zellmembran gebunden und neigt in Gegenwart von Calcium-Ionen zur Bildung von Assoziaten.<sup>[12]</sup> Zur Untersuchung dieses Erkennungsphänomens wurden etliche polyvalente Systeme eingesetzt, darunter Dimere, Liposome, Gold-Nanopartikel und selbstorganisierte Monoschichten. Es wurde indes argumentiert, dass  $C_3$ -symmetrische Sondenmoleküle für solche Analysen ganz besonders gut geeignet wären, da sie zum einen deutliche multivalente Effekte erzeugen sollten und zum anderen die experimentellen Probleme vermeiden, die bei nichtsymmetrischen oder dendritischen Modellen gewöhnlich auftreten. Erste Untersuchungen sind vielversprechend, und wir erwarten weitere Anwendungen in der Analyse von biologischen Erkennungsphänomenen.

Die hohen Affinitäten und Selektivitäten, die sich mithilfe von trivalenten Komplexen erreichen lassen, wurden

von Anslyn und Mitarbeitern bei der Entwicklung eines Heparin-Tests genutzt.<sup>[13]</sup> Die Konzentration des klinischen Gerinnungshemmers Heparin wird während und nach chirurgischen Eingriffen routinemäßig überwacht, um möglichen Komplikationen wie Blutungen vorzubeugen. Jedoch wären als Alternative zu den gegenwärtig eingesetzten Methoden billigere, verlässlichere und einfachere Analysen wünschenswert. Der voluminöse Rezeptor **5** (Abbildung 4) wurde mit der Vorgabe entworfen, einen möglichst großen Teil der Oligosaccharidoberfläche zu umhüllen, um so eine möglichst hohe Affinität und Spezifität zu erreichen. Durch Verwendung einer fluoreszierenden Komponente – 1,3,5-Triphenylethynylbenzol – konnten Kalibrierkurven für Heparin im Serum bei klinisch relevanten Konzentrationen erhalten werden. Mit dieser Studie war der Nachweis erbracht, dass synthetische Rezeptoren dieses Typs unter physiologischen Bedingungen arbeiten und prinzipiell zur Analyse von komplexen Bioanalyten eingesetzt werden können.

Die hier beschriebenen Beispiele für die Anwendung von  $C_3$ -symmetrischen Strukturen in biologischen Zusammenhängen beruhen auf dem gezielten Entwurf von Molekülen nach spezifischen Vorgaben bezüglich hoher Affinität, guter Selektivität und einfacher Anwendung in der Analyse. Die erwähnte Arbeit von Guichard und Mitarbeitern<sup>[9]</sup> beschreibt den Entwurf eines Systems, das die genannten Vorteile aufweist, unterscheidet sich von vorherigen Studien aber dahingehend, dass ein natürliches System als Vorlage diente.

Die Signalübertragung durch Tumornekrosefaktorrezeptoren (TNFRs) hängt ganz entscheidend von der Bildung eines  $C_3$ -symmetrischen Komplexes ab.<sup>[14]</sup> Ein Vertreter dieser Überfamilie, der Rezeptor CD40, wechselwirkt mit seinem natürlichen Liganden CD40L, indem sich CD40L durch Selbstorganisation um eine dreizählige Symmetrieachse zu einem nichtkovalenten Homotrimer anordnet, das an drei CD40-Moleküle bindet (Abbildung 5). Die Geometrie des entstehen-

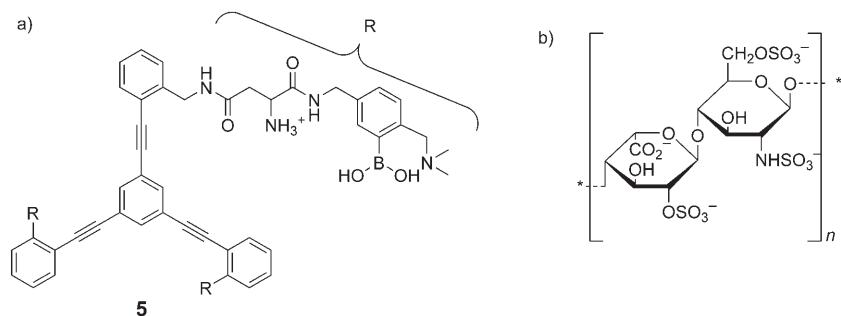
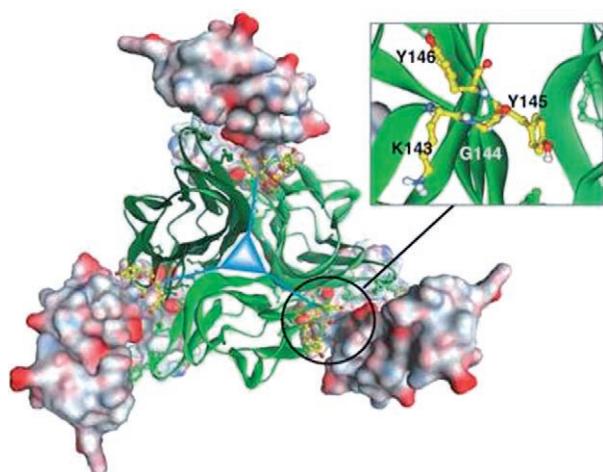


Abbildung 4. a) Heparin-Rezeptor **5**. b) Hauptwiederholungseinheit des Heparins.<sup>[13]</sup>



**Abbildung 5.** Modell des 3:3-Komplexes zwischen CD40 (Oberflächendarstellung) und CD40L (Bänderdarstellung) entlang der  $C_3$ -Achse sowie vergrößerter Ausschnitt der polaren CD40-bindenden Oberfläche und der Hot-Spot-Region Lys143-Tyr146 von CD40L, die als das CD40-bindende Motiv identifiziert wurde.<sup>[9,16]</sup>

den 3:3-Komplexes begünstigt die Bildung eines Signalkomplexes, der letztlich eine Reihe von regulatorischen Funktionen ausführt. Agonistische Antikörper gegen CD40 wurden zur Verstärkung der Immunreaktion bei infektiösen Krankheiten und in der Krebsimmuntherapie eingesetzt.<sup>[15]</sup> Es wurde postuliert, dass niedermolekulare CD40-Agonisten, die die Wirkung des natürlichen 39-kDa-Liganden CD40L nachahmen, für therapeutische Anwendungen in Frage kommen.

Guichard und Mitarbeiter entwarfen niedermolekulare Mimetika von CD40L mit  $C_3$ -Symmetrie, die zum einen die für die Rezeptorbindung und Signalgebung „richtige“ Geometrie haben und zum andern eine feste Bindung mit dem Rezeptor CD40 eingehen.<sup>[9]</sup> Hierzu wurden ein  $C_3$ -symmetrisches D,L- $\alpha$ -Hexapeptid und ein  $\beta^3$ -Tripeptid als Kernstrukturen verwendet und mit rezeptorbindenden Gruppen versehen. Mit diesem System gelang es, die Geometrien und Abstände der homotrimeren Form von CD40L möglichst gut nachzubilden. Die mit dem CD40 wechselwirkende Region des CD40L, Lys143-Gly-Tyr-Tyr146, wurde durch eine Aminohexansäure (Ahx) als Abstandhalter an den zentralen Kern geknüpft, wobei die Verbindungen **6** und **7** erhalten wurden (Abbildung 6).

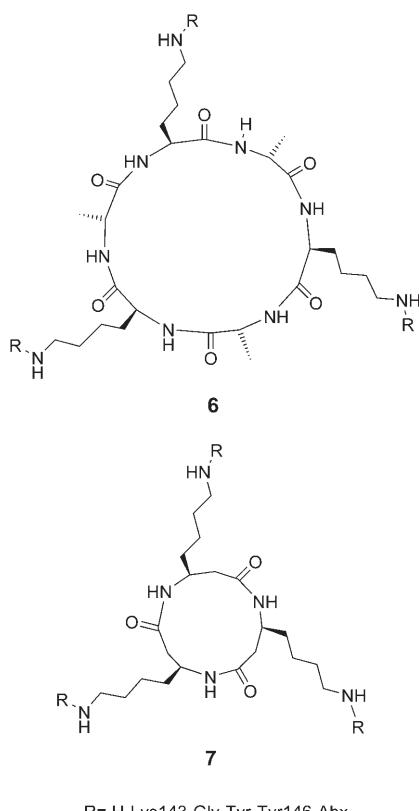
In mehreren In-vitro-Experimenten wurde nachgewiesen, dass diese Moleküle 1) mit CD40 wechselwirken, 2) mit

CD40L um die Bindung an CD40 konkurrieren und, zu einem gewissen Ausmaß, 3) die funktionellen Eigenschaften des viel größeren natürlichen Liganden CD40L reproduzieren. Diese Arbeit ebnet den Weg für den Einsatz von kleinen  $C_3$ -symmetrischen CD40-Liganden zur Verstärkung von Immunreaktionen in vivo und lässt außerdem darauf schließen, dass die Funktion anderer TNF-Rezeptoren ebenfalls durch niedermolekulare  $C_3$ -symmetrische Agonisten moduliert werden kann.

$C_3$ -symmetrische funktionelle Moleküle bieten eine optimale Kombination aus

Bergewöhnliche Ergebnisse und bieten aussichtsreiche Perspektiven für biomimetische Anwendungen  $C_3$ -symmetrischer Moleküle im Bereich der molekularen Erkennung. Ähnliche Erfolge sind auch im Bereich der asymmetrischen Katalyse zu erwarten – hier dienten  $C_3$ -symmetrische Strukturen in Enzymen als Vorlage für die Entwicklung des ersten biomimetischen  $C_3$ -symmetrischen asymmetrischen Katalysators durch Gade et al.

Online veröffentlicht am 23. Juni 2006



**Abbildung 6.** Synthetische  $C_3$ -symmetrische Mimetika von CD40L.

verbesserter Bindungsaffinität und -selektivität sowie einfacher Synthese und Anwendung in der Analyse. Die Arbeiten von Guichard und Mitarbeitern, die an natürlichen  $C_3$ -symmetrischen Systemen orientiert sind, lieferten au-

- [1] Siehe z.B.: R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- [2] Siehe z.B.: W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029–3070.
- [3] Siehe z.B.: a) G. Bringmann, R.-M. Pfeifer, C. Rummey, K. Hartner, M. Breuning, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6859–6863; b) S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3623–3625; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3473–3475.
- [4] Siehe z.B.: a) J. Chin, C. Walsdorff, B. Stranix, J. Oh, H. J. Chung, S.-M. Park, K. Kim, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2923–2926; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2756–2759; b) S.-G. Kim, K.-H. Kim, Y. K. Kim, S. K. Shin, K. H. Ahn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13819–13824.
- [5] Siehe z.B.: a) J. van Gestel, A. R. A. Palmans, B. Titulaer, J. A. J. M. Veemans, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5490–5494; b) M. L. Bushey, T.-Q. Nguyen, W. Zhang, D. Horoszewski, C. Nuckolls, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5562–5570; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5446–5453.
- [6] T. Fang, D.-M. Du, S.-F. Lu, J. Xu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2081–2084.
- [7] C. Dro, S. Bellemin-Laponnaz, R. Welter, L. H. Gade, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4579–4582; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4479–4482.
- [8] G. Parkin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 699–767.
- [9] S. Fournel, S. Wieckowski, W. Sun, N. Trouche, H. Dumortier, A. Bianco, O. Chaloin, M. Habib, J.-C. Peter, P. Schneider, B. Vray, R. E. Toes, R. Offringa, C. J. M. Melief, J. Hoebeka, G. Guichard, *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *7*, 377–382.
- [10] J. Rao, J. Lahiri, L. Isaacs, R. M. Weis, G. M. Whitesides, *Science* **1998**, *280*, 708–711.
- [11] Y. Nishida, T. Tsurumi, K. Sasaki, K. Watanabe, H. Dohi, K. Kobayashi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3775–3778.

- [12] S. Hakomori, *Cancer Res.* **1996**, *56*, 5309–5318.
- [13] A. T. Wright, Z. Zhong, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5825–5828; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5679–5682.
- [14] J.-L. Bodmer, P. Schneider, J. Tschopp, *Trends Biochem. Sci.* **2002**, *27*, 19–26.
- [15] Siehe z.B.: a) L. Diehl, A. T. den Boer, S. P. Schoenberger, E. I. H. van der Voort, T. N. M. Schumacher, C. J. M. Melief, R. Offringa, R. E. M. Toes, *Nat. Med.* **1999**, *5*, 774–779; b) D. Chaussabel, F. Jacobs, J. de Jonge, M. de Veerman, Y. Carlier, K. Thielemans, M. Goldman, B. Vray, *Infect. Immun.* **1999**, *67*, 1929–1934.
- [16] J. Singh, E. Garber, H. V. Vlijmen, M. Karpusas, Y. M. Hsu, Z. Zheng, J. H. Naismith, D. Thomas, *Protein Sci.* **1998**, *7*, 1124–1135.

# Chemie rund um die Uhr

## Das Buch zum Jahr der Chemie

Das offizielle Buch der Gesellschaft Deutscher Chemiker und des BMBF ist ein wahrer Lesespaß und Augenschmaus.


|

|
Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



Mädefessel-Herrmann, K. /  
Hammar, F. /  
Quadbeck-Seeger, H.-J.  
Herausgegeben von der  
Gesellschaft Deutscher  
Chemiker  
2004. X, 244 Seiten, mehr  
als 300 Abbildungen kom-  
plett in Farbe. Gebunden.  
€ 19,90 / sFr 32,-  
ISBN 3-527-30970-5

15792411