

# Können C<sub>3</sub>-symmetrische Rezeptoren Enantiomere unterscheiden?\*

Christina Moberg\*

## Stichwörter:

Chirale Erkennung · Enantioselektivität · Molekulare Symmetrie · Rezeptoren · Wirt-Gast-Systeme

Die chirale Erkennung ist ein zentraler Mechanismus bei lebenden, aber auch vielen synthetischen Systemen. Sie ist die Grundlage vieler biologischer Funktionen und spielt eine wichtige Rolle in der asymmetrischen Synthese und der Racematspaltung. Das Prinzip der chiralen Erkennung beruht auf einer Kombination aus abstoßenden und anziehenden Wechselwirkungen – hierzu gehören z. B. Wasserstoffbrücken, Ion-Dipol- und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen,  $\pi$ -Stapelung und hydrophobe Wechselwirkungen.

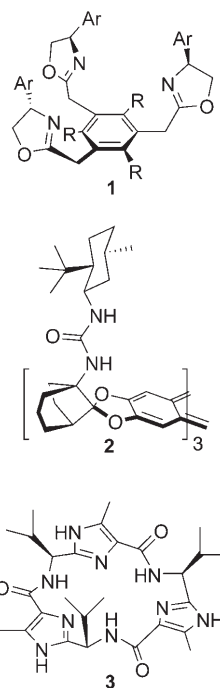
Synthetische Rezeptoren, die Enantiomere unterscheiden können, werden derzeit intensiv erforscht. Es wurde beobachtet, dass Symmetrieeigenschaften des Rezeptors beim Erkennungsprozess eine wichtige Rolle spielen können, und künstliche chirale Rezeptoren mit einer Rotationsachse sind bereits mehrfach zur molekularen Erkennung genutzt worden. Zu den Vorzügen solcher Rezeptoren gehören ihre vergleichsweise einfachen Synthesen und ihre mitunter sehr hohen Selektivitäten. Letzteres ist auf den Umstand zurückzuführen, dass symmetrische Rezeptoren die Zahl der diastereomeren Substrat-Rezeptor-Wechselwirkungen verringern können.

Die Rolle der dreizähligen Rotationsachse bei der chiralen Erkennung wurde bisweilen kontrovers dis-

kutiert. Unter anderem wurde infrage gestellt, ob C<sub>3</sub>- oder D<sub>3</sub>-symmetrische Rezeptoren in der Lage sind, die beiden Enantiomere eines chiralen Ammonium-Gastmoleküls (oder einiger anderer Analoga) zu unterscheiden.<sup>[1]</sup> Es wurde argumentiert, dass die Wirt-Gast-Komplexe, die von den beiden Enantiomeren des Gastmoleküls und dem chiralen Rezeptor gebildet werden, denselben sterischen Bedingungen unterliegen und daher keine oder nur eine geringe chirale Erkennung stattfindet.

Obgleich diese Feststellung die Entwicklung von Rezeptoren mit dreizähliger Symmetrie gebremst haben dürfte, sind vor kurzem doch einige künstliche Rezeptoren dieses Typs beschrieben worden.<sup>[2]</sup> Ahn und Mitarbeiter entwickelten einige tripodale Oxazolin-basierte Rezeptoren der allgemeinen Struktur **1** ausgehend von sechsfach substituierten Arenen 1,3,5-R-2,4,6-R'-C<sub>6</sub>. Als sehr günstig für die richtige Orientierung der Substituenten erwies sich die Bildung des alternierenden ababab-Musters.<sup>[3]</sup> Entgegen der Erwartung zeigten die Rezeptoren eine hohe Enantioselektivität in der Komplexierung von  $\alpha$ -chiralen primären Ammoniumionen.<sup>[4]</sup> Dass C<sub>3</sub>-symmetrische Rezeptoren in der Lage sind, Gastmoleküle auch enantiofacial zu unterscheiden, wurde durch Waldvogel und Mitarbeiter mit der Komplexierung von Coffein durch den Rezeptor **2** nachgewiesen.<sup>[5]</sup>

Eine andere Strategie zur Synthese von tripodalen Rezeptoren wurde von Haberhauer et al. vorgestellt. Zum Aufbau des Rezeptors wurde anstelle eines achiralen Moleküls das chirale Grundgerüst **3** verwendet und durch N-Alkylierung mit chiralen Substituenten

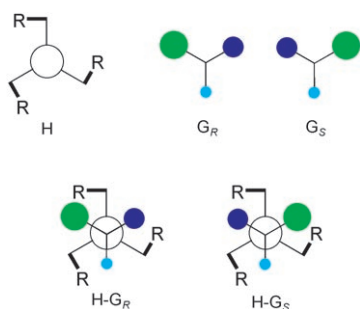


versehen (ähnlich wie beim Aufbau des Siderophors Enterobactin).<sup>[6]</sup> Weiterhin wurde kürzlich über die Verwendung eines tren-Derivats (Tris(2-aminoethyl)amin) als Grundgerüst zum Aufbau eines Calix[6]arens als pseudo-C<sub>3</sub>-symmetrischer Rezeptor berichtet.<sup>[7]</sup>

Die erfolgreichen Beispiele von Enantiodifferenzierungen durch chirale Rezeptoren mit dreizähliger Symmetrie wurden zum Anlass genommen, frühere Aussagen zur mangelnden Eignung solcher Rezeptoren zu überprüfen.<sup>[1]</sup> Zur Begründung, weshalb diese Rezeptoren nicht zur Unterscheidung von enantiomeren Gästen in der Lage sein sollten, war man seinerzeit davon ausgegangen, dass ein C<sub>3</sub>- oder D<sub>3</sub>-symmetrischer Rezeptor H (Abbildung 1) mit den beiden Enantiomeren eines chiralen Gast-

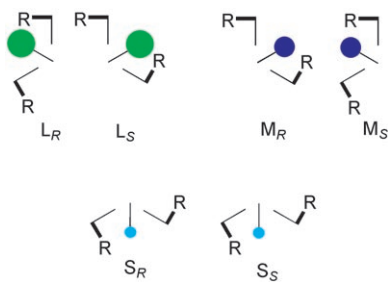
[\*] Prof. C. Moberg  
Department of Chemistry  
KTH School of Chemical Science and Engineering  
SE 100 44 Stockholm (Schweden)  
Fax: (+46) 8-791-2333  
E-mail: kimo@kth.se

[\*\*] C.M. dankt dem European Community's Human Potential Program (HPRN-CT-2001-00187, AC3S).



**Abbildung 1.**  $C_3$ -symmetrischer Wirt H, enantiomere Gäste  $G_R$  und  $G_S$  und diastereomere Wirt-Gast-Komplexe; die grünen, dunkelblauen und hellblauen Kugeln repräsentieren große, mittlere bzw. kleine Substituenten eines Gastmoleküls.

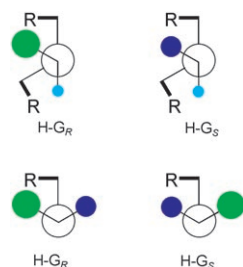
moleküls,  $G_R$  und  $G_S$ , die diastereomeren Komplexe  $H-G_R$  bzw.  $H-G_S$  bildet. Um die sterischen Eigenschaften der beiden Komplexe zu analysieren, wurden die Molekülumgebungen der kleinen, mittleren und großen Substituenten der Gastmoleküle verglichen, und es wurde festgestellt, dass diese offenkundig gleich sind (Abbildung 2).



**Abbildung 2.** Isolierte isometrische Segmente von diastereomeren Wirt-Gast-Komplexen; L, M und S bezeichnen große, mittlere bzw. kleine Substituenten.

Tatsächlich ist es offensichtlich, dass die miteinander verglichenen Segmente isometrisch und sogar identisch sind. Allerdings berücksichtigt diese einfache Analyse nicht die Chiralität der Gastmoleküle. Ein Substituent eines chiralen Moleküls wurde mit dem gleichen Substituenten im entsprechenden Enantiomer verglichen – etwa so als würde man eine Methylgruppe in L-Alanin mit einer Methylgruppe in D-Alanin vergleichen; dass diese identisch sind, ist offensichtlich. Stattdessen muss man aber die Orientierung im Raum – die Aus-

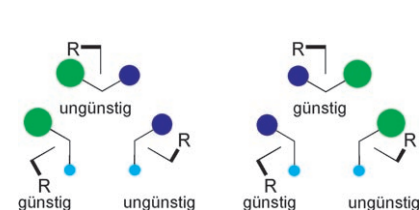
richtung – der drei Substituenten des Gastmoleküls berücksichtigen. Abbildung 3 zeigt die Wechselwirkungen der



**Abbildung 3.** Nichtidentische Struktursegmente von diastereomeren Wirt-Gast-Komplexen.

großen Substituenten in  $G_R$  und  $G_S$  und ihren im Uhrzeigersinn befindlichen Nachbarn sowie die Wechselwirkung der großen und kleinen Substituenten in den beiden Komplexen mit dem chiralen Wirt. Die letzteren Segmente sind ganz offensichtlich nicht isometrisch (diastereomer).

Alle Struktursegmente, die in den beiden Komplexen verglichen werden sollten, sind in Abbildung 4 dargestellt.

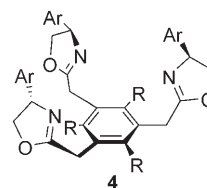


**Abbildung 4.** Ein Gastmolekül, das eine günstige und zwei ungünstige Wechselwirkungen mit dem Wirt aufweist (links), während sein Enantiomer eine ungünstige und zwei günstige Wechselwirkungen aufweist (rechts).

Wie man leicht erkennt, sind die sterischen Eigenschaften in beiden Komplexen sowie auch die Zahl an günstigen und ungünstigen Wechselwirkungen verschieden, wobei manche günstigen und ungünstigen Wechselwirkungen sicher wichtiger sind als andere. Vermutlich haben Wechselwirkungen, an denen große und kleine Substituenten beteiligt sind, eine größere Bedeutung als solche mit anderen Paaren von Substituenten.

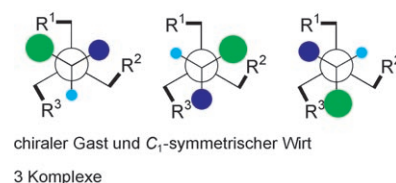
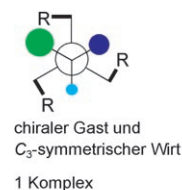
Es gibt also keinen prinzipiellen Grund, weshalb  $C_3$ - oder  $D_3$ -symmetrische Wirte nicht in der Lage sein sollten, chirale Ammoniumionen zu erkennen. Den experimentellen Beleg hierfür er-

brachten Ahn und Mitarbeiter, die eine hohe Selektivität des Trioxazolinrezeptors **1** beobachtet haben.<sup>[4]</sup> Es mag Fälle geben, in denen die Energiedifferenz zwischen Wirt-Gast-Komplexen enantiomerer Ammoniumionen mit einem Wirt niedrigerer Symmetrie ( $C_1$  oder  $C_2$ ) größer ist, aber es existiert keine fundamentale Regel, die diese Unterscheidung festlegt. Um die Rolle der Symmetrie weiter zu beleuchten, synthetisierten Ahn und Mitarbeiter einen Rezeptor **4**



mit niedrigerer Symmetrie, in dem einer der Substituenten durch einen Substituenten entgegengesetzter Chiralität ersetzt wurde.<sup>[8]</sup> Dies führte zu einer geringeren Selektivität, aber auch zu einer anderen Bindungsweise (2:1-Wirt-Gast-Komplex) aufgrund der unterschiedlichen Strukturen der Liganden. Daher ist es schwierig, Folgerungen bezüglich des Einflusses ausschließlich der Symmetrie zu ziehen.

Ein Vorteil von  $C_3$ -symmetrischen Rezeptoren besteht darin, dass nur ein einziger Wirt-Gast-Komplex entsteht, da die drei möglichen Anordnungen des Gastmoleküls in identischen Strukturen resultieren (Abbildung 5). Dies führt



**Abbildung 5.**  $C_3$ -symmetrische Rezeptoren ergeben nur ein Isomer eines Wirt-Gast-Komplexes, während bei  $C_1$ - und  $C_2$ -symmetrischen Rezeptoren mehrere Isomere möglich sind.

mitunter zu einer besseren Unterscheidung von enantiomeren Gästen.

Die Symmetrie selbst ist keine Eigenschaft, die die Fähigkeit eines Rezeptors zur Erkennung chiraler Gastmoleküle bestimmt. Die Symmetrie beeinflusst aber die Zahl an möglichen Isomeren von Rezeptor-Substrat-Komplexen. Dieser Faktor kann, muss aber nicht zu einer verbesserten Selektivität führen.<sup>[9]</sup> Regeln, die ausschließlich auf der Symmetrie des Wirtes basieren, sind daher irrelevant.

Online veröffentlicht am 23. Juni 2006

- [1] H.-G. Löhr, F. Vögtle, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 65–72; siehe auch: X. X. Zhang, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3313–3361.
- [2] Es gibt auch einige früher datierende Beispiele, darunter die enantioselektive Bindung von Peptiden an C<sub>3</sub>-symmetrische synthetische Rezeptoren: D. Q. McDonald, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2073–2077.
- [3] a) J. Kim, B. Raman, K. H. Ahn, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 38–45; b) J. Kim, D. Ryu, Y. Sei, K. Yamaguchi, K. H. Ahn, *Chem. Commun.* **2006**, 1136–1138.
- [4] S.-G. Kim, K.-H. Kim, J. Jung, S. K. Shin, K. H. Ahn, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 591–596.
- [5] M. C. Schopohl, C. Siering, O. Kataeva, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2724–2727; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2620–2623; zur Synthese der Rezeptoren, siehe: M. C. Schopohl, A. Faust, D. Mirk, R. Fröhlich, O. Kataeva, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2987–2999.
- [6] a) G. Haberhauer, T. Oeser, F. Rominger, *Chem. Commun.* **2005**, 2799–2801; b) G. Haberhauer, T. Oeser, F. Rominger, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6718–6726.
- [7] E. Garrier, S. Le Gac, I. Jabin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3767–3771.
- [8] J. Kim, S.-G. Kim, H. R. Seong, K. H. Ahn, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7227–7231.
- [9] Weitere Anwendungen von C<sub>3</sub>-symmetrischen Verbindungen sind zusammengefasst bei: S. E. Gibson, M. P. Castaldi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4834–4837; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4718–4720.



Unsere Bestseller als  
Jubiläumsausgabe für nur  
**€ 12,50/sFr 20,-\***



**Erlebnis Wissenschaft**  
... für alle die mehr wissen wollen




\*Der Euro-Preis gilt nur in Deutschland

Häußler, P.  
**Donnerwetter – Physik!**  
Physik – mal anders ...  
2006. VIII, 552 S., 196 Abb., 11 Tab. Broschur.  
€ 12,50/sFr 20,-. ISBN 3-527-31644-2

Als ich das Buch „Donnerwetter – Physik“ las, fragte ich mich, warum ich in der Schule so wenig im Physikunterricht verstanden habe. Der Autor schafft es mit leichter, anschaulicher Sprache, schwierige Sachverhalte so zu erläutern, dass auch Physikunkundige plötzlich verstehen, wie die Welt funktioniert.

Emsley, J.  
**Sonne, Sex und Schokolade**  
Mehr Chemie im Alltag  
2006. XIV, 288 S., 7 Tab. Broschur.  
€ 12,50/sFr 20,-. ISBN 3-527-30790-7

Entdecken Sie, warum Schokolade uns glücklich macht, was im Körper passiert, wenn Männer von der Liebe träumen, welche Geheimnisse Coca-Cola in sich birgt und ob Mozarts Tod nicht ein ärztlicher Kunstfehler war.



**WILEY-VCH**  
WILEY-VCH · Postfach 10 11 61 · D-69451 Weinheim  
Fax: +49 (0) 6201-60 61 84 · service@wiley-vch.de



**10 JAHRE**  
Erlebnis Wissenschaft  
[www.wiley-vch.de/erlebnis-wissenschaft](http://www.wiley-vch.de/erlebnis-wissenschaft)