

Adaptive Chemie

ist die spontane Ausbildung kovalenter Bindungen durch thermodynamisch kontrollierte Selbstorganisation von Molekülen in einem dynamischen, d.h. reversiblen chemischen Gleichgewicht. Diese **constitutional dynamic chemistry** (J.-M. Lehn) ist eine Variante der supramolekularen Chemie, welche auf nicht-kovalenten Wechselwirkungen basiert. Als Beispiele dienen uns Imine und Boronsäureester, die in spontanen Kondensationsreaktionen gebildet oder hydrolysiert werden. Aufgrund der hohen Barriere der kovalenten Bindungsknüpfung sieht man separierte Signalsätze im $^1\text{H-NMR}$ für alle beteiligten Spezies. Die Bildung bzw. das Brechen kovalenter Bindungen erfolgt unter **langsamem chemischen Austausch**. Wir beginnen mit einfachen Iminen, dann ein cyclischer Peptid-Naturstoff Nostocyclopeptid und als weitere Anwendung das Boronsäure-basierte Medikament Bortezomib. Es geht immer darum, das Gleichgewicht so vollständig wie möglich auf eine Seite zu schieben.

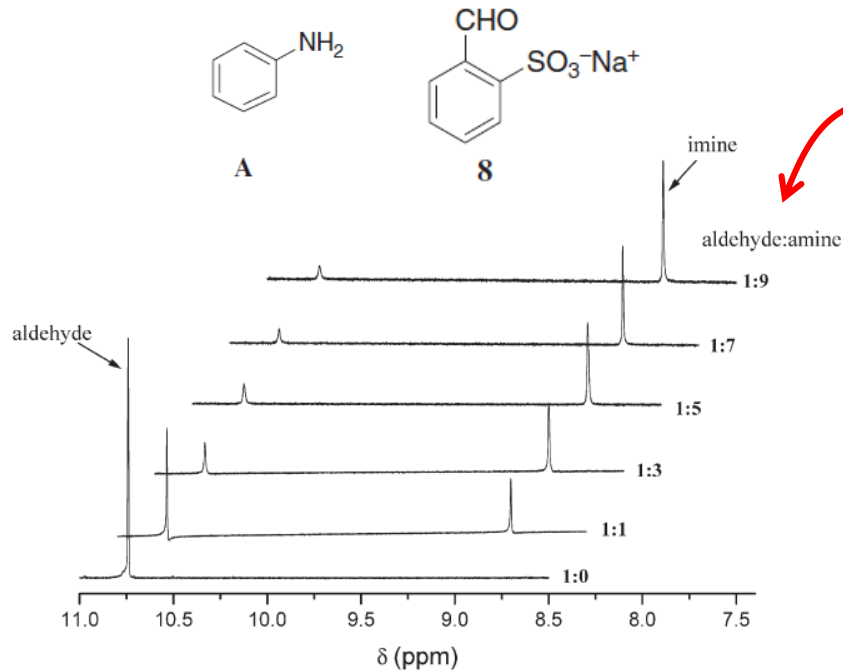


Figure 1. ^1H NMR spectra for the aldehyde **8** in the presence of increasing amounts of amine **A** at pH 7.6

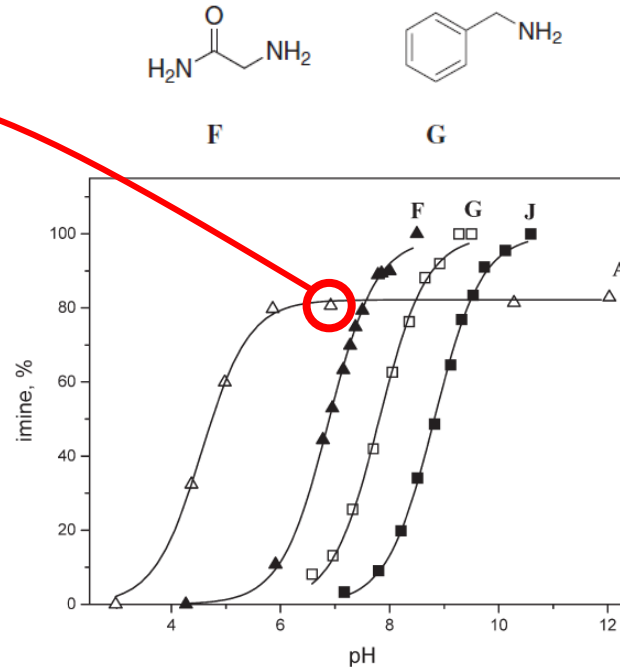


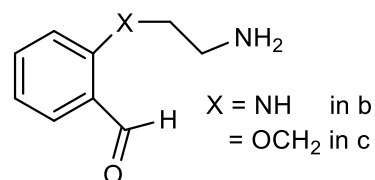
Figure 2. Typical plots of the yield of imine vs pH at fixed concentrations of different amines (0.1 M) and aldehyde **8** (0.01 M)

Die Gleichgewichtslage bei der Bildung von Iminen ist stark pH-abhängig. Das lässt sich im $^1\text{H-NMR}$ beobachten.

NMR-Titration (links): Der Aldehyd wird vorgelegt und das Amin hinzu gegeben.

NMR-Titration (rechts): Aldehyd und ein großer Überschuss des Amins werden vorgelegt und dann der pH verändert.

Aminoaldehyde bilden makrozyklische Imine unterschiedlicher Ringgröße



Formulieren Sie die Halbaminal- bzw. Aminal-Zwischenstufen!

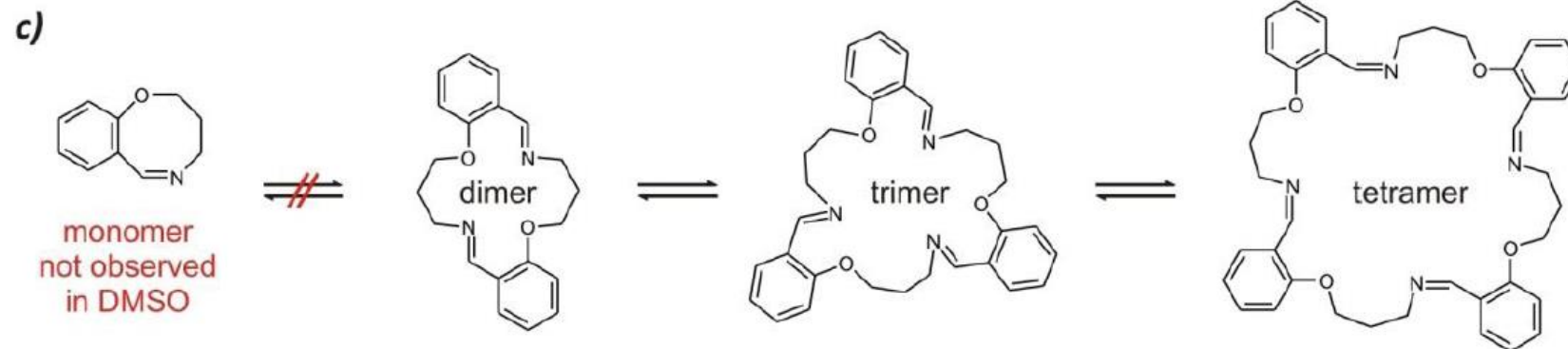
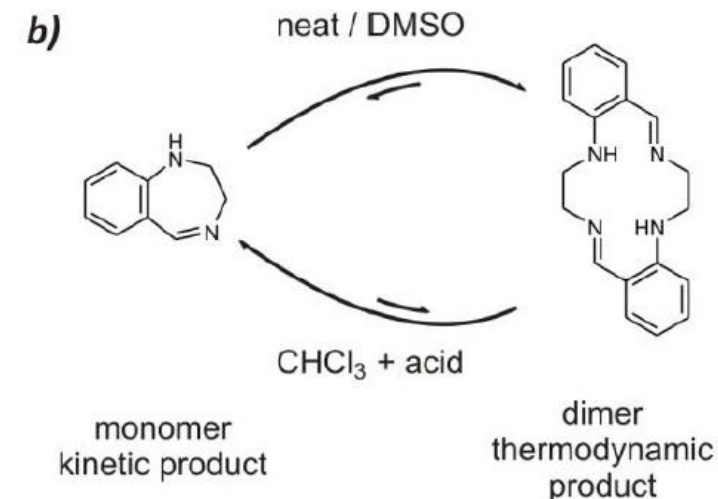
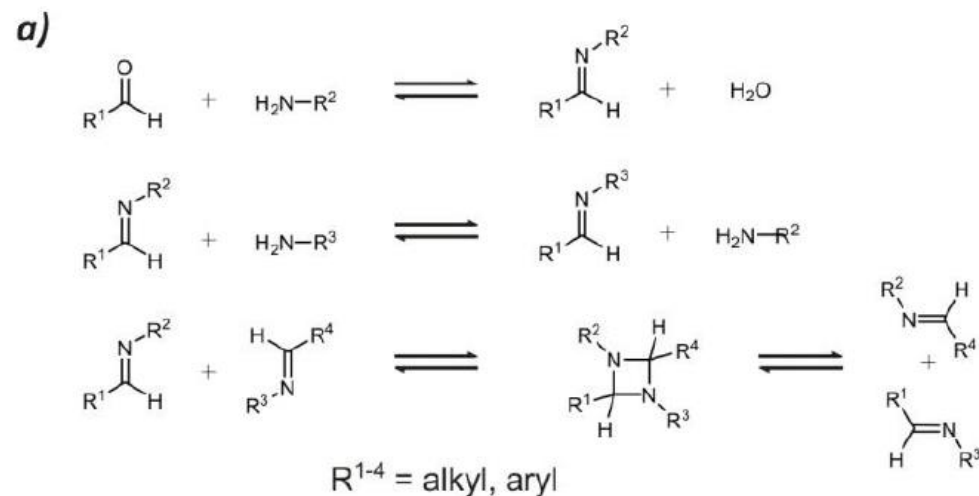
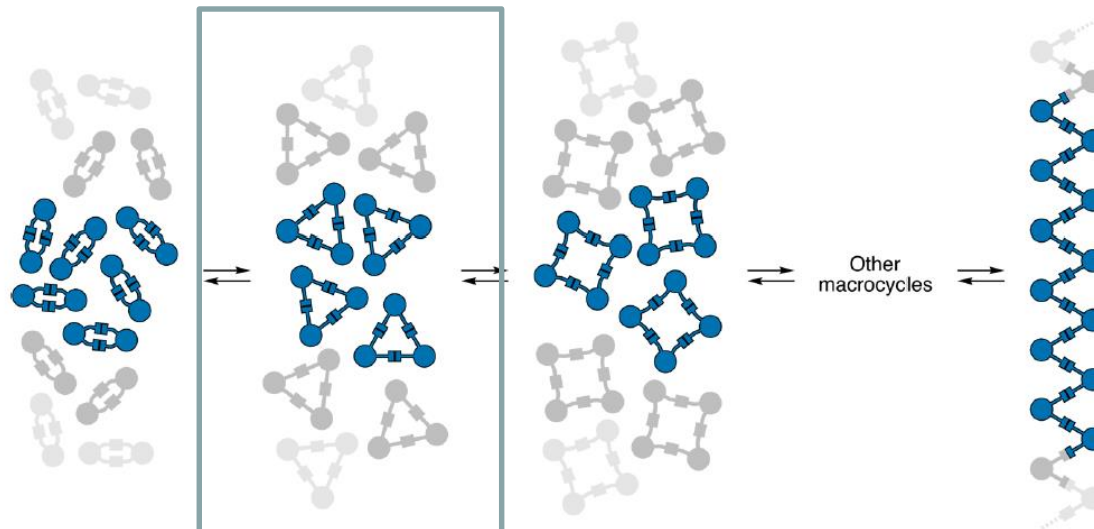


Figure 3.14 Imine functions in dynamic combinatorial libraries. **a)** Types of reversible reactions with imino functions involved: imine formation/hydrolysis (top), imine exchange (center), and imine metathesis (bottom). **b)** The equilibrium between a 7,6-bicyclic imine monomer (intramolecular imine formation, kinetic product) with the thermodynamically favored dimer depends from the conditions. In this case, the conversions proceed via imine exchange and not via metathesis. **c)** A longer alkyl chain effects a more complex equilibrium. In many cases, the presence of diverse linear oligomers further complicates analysis.

Auch Diamine + Dialdehyde bilden makrozyklische Imine unterschiedlicher Ringgröße

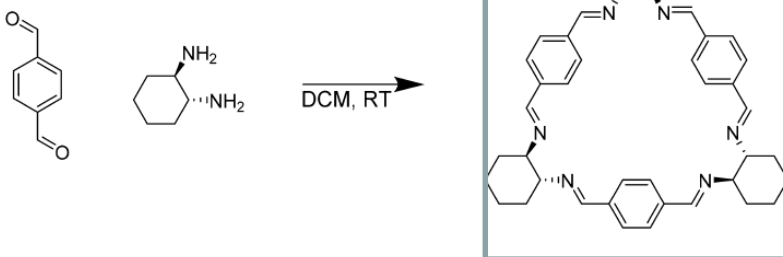


Je größer der Ring, umso geringer die Ringspannung: Gleichgewicht wird nach rechts getrieben.

Je höher der Polymerisationsgrad, umso größer der Entropieverlust: Gleichgewicht wird nach links getrieben.

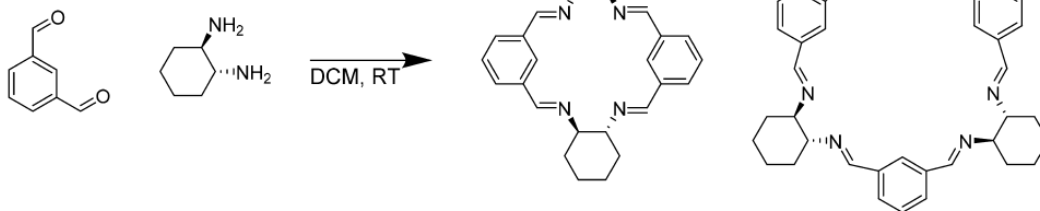
Beispiel: (*R,R*)-(-)-1,2-Diaminocyclohexan und verschiedene Benzoldialdehyde

Terephthalaldehyd (para)



Eine Ringgröße als **Hauptprodukt**, dessen Geometrie die größte thermodynamische Stabilität aufweist

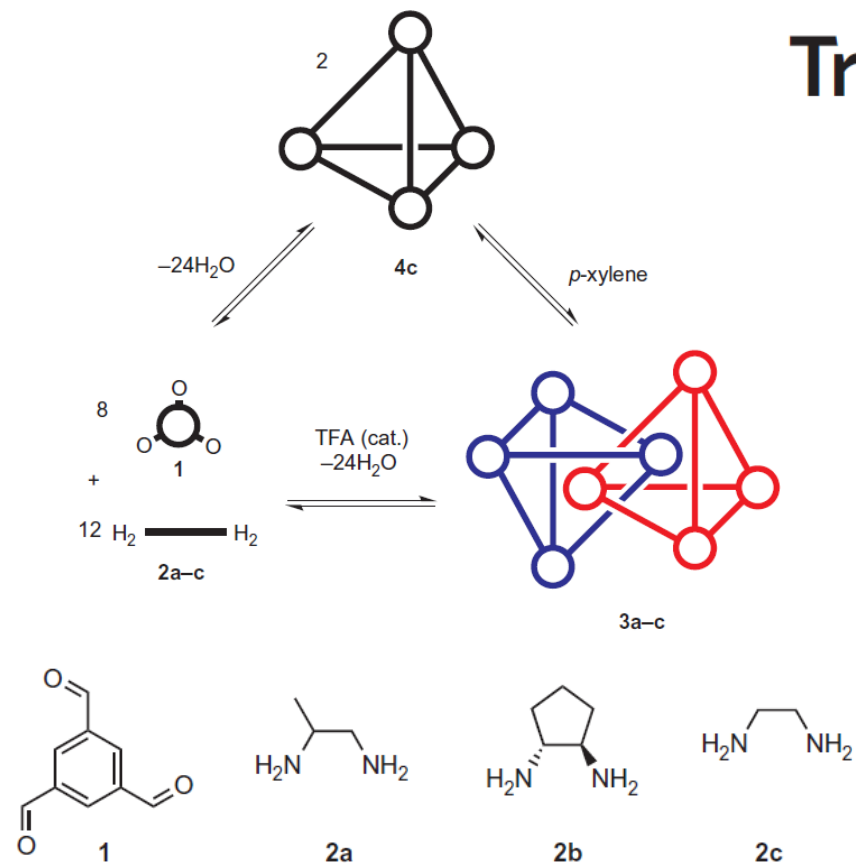
Isophthalaldehyd (meta)



Gemisch mehrerer Ringgrößen durch Kompensation von Ringspannung und Entropieverlust

Triply interlocked covalent organic cages

nature
chemistry



4 Trialdehyde bilden mit 6 Diaminen einen Tetraeder. Warum ist das Dimer zweier Tetraeder dabei die stabilste Molekülspezies? Weil jeder Tetraeder nur Platz für nur eine weitere Molekülkette hat.

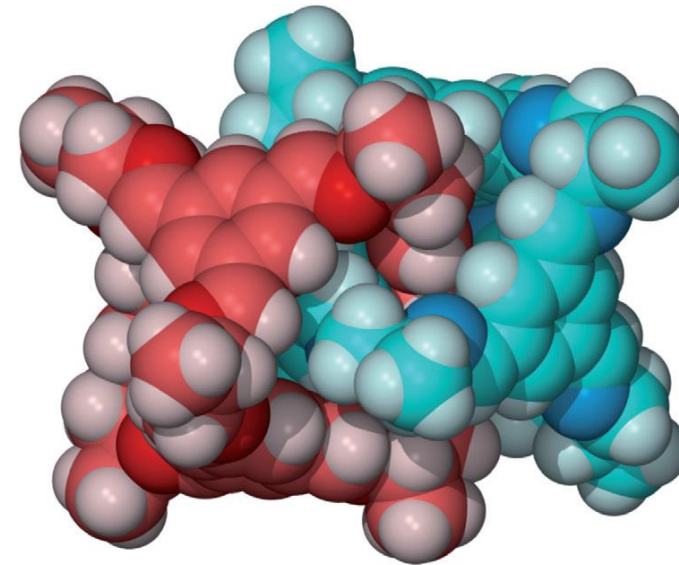
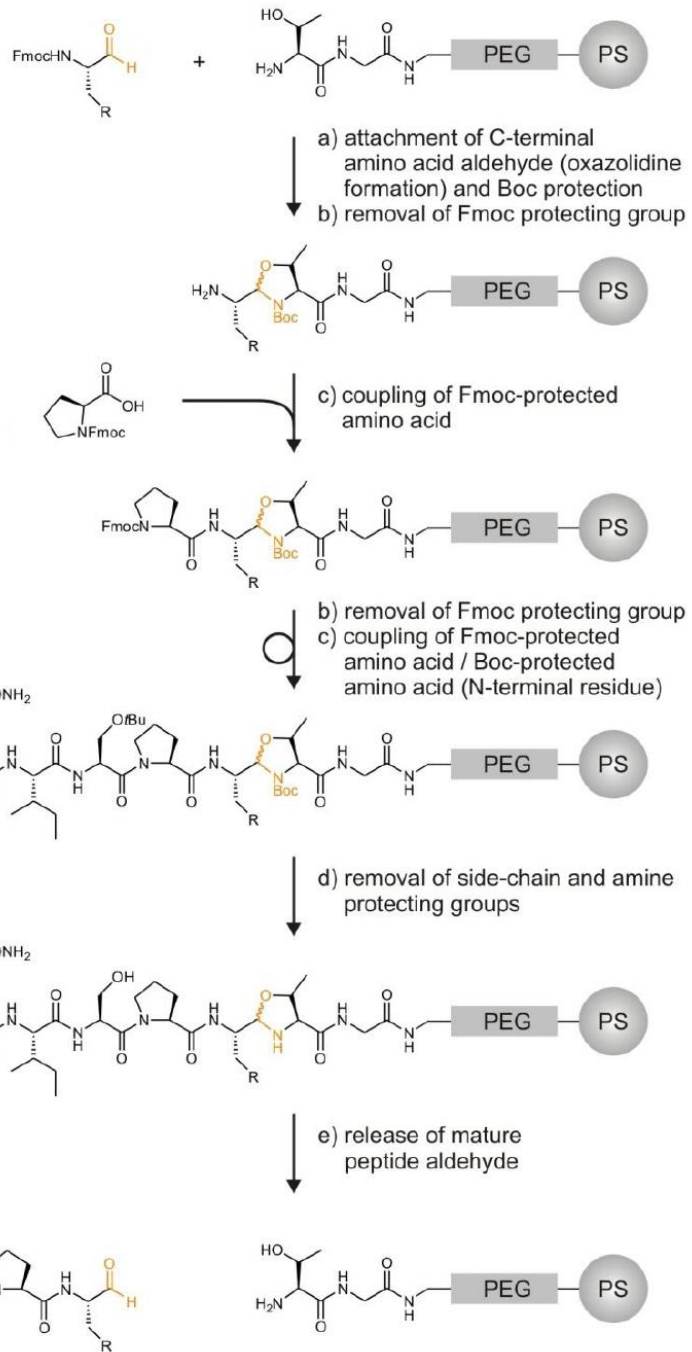


Figure 1 | Synthesis of interlocked cages 3a-c. Reaction of triformylbenzene (1) with propane-1,2-diamine (2a) in the presence of TFA affords the interlocked dimer 3a. The analogous reaction of 1 with (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocyclopentane (2b) yields the analogous interlocked dimer 3b. Similarly, the reaction of 1 with ethane-1,2-diamine (2c) yields dimer 3c. In contrast, the monomeric cage 4c is first formed from 2c in the absence of TFA, but subsequently reorganizes in solution into the dimer 3c over longer timescales.

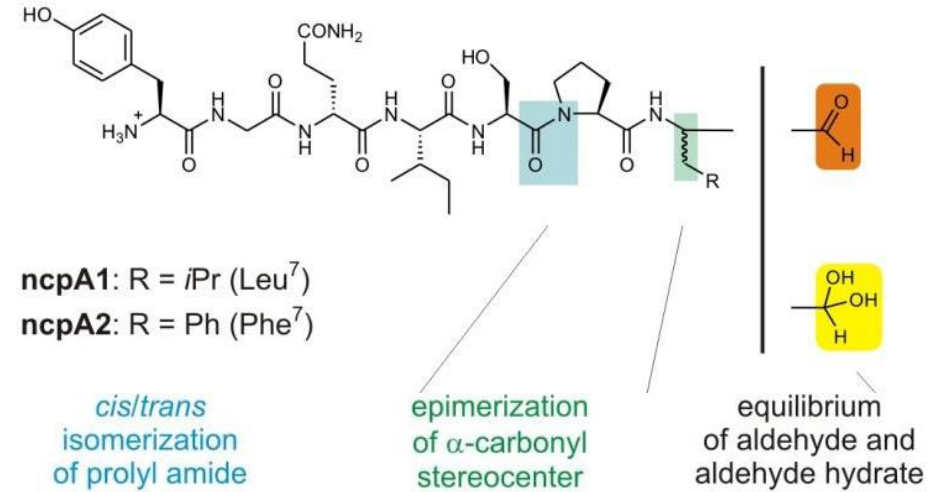
Synthesis. Acetonitrile (300 ml) was added slowly to 1,3,5-triformylbenzene (1 g, 6.17 mmol) in a 500-ml round-bottomed flask at room temperature. After 5 min, trifluoroacetic acid (200 μ l, 2.7 mmol) was added, followed by a solution of 1,2-diaminopropane (685 mg, 9.26 mmol) in CH₃CN (100 ml). The resulting mixture was left covered for 7 days without stirring. After 5 days, a clear pale yellow solution containing large crystals with cubic-like morphology was observed, together with a thin layer of amorphous precipitate at the bottom of the reaction flask. The solids were removed by filtration, re-dissolved in dichloromethane (DCM), and filtered to remove the insoluble precipitate (yield, ~60%). Single crystal data were obtained from a crystal grown by evaporation of DCM with a layer of methanol added to the surface.

Der racemische Aldehyd (Synthese an der Tafel) kondensiert als N,O-Acetal an Threonin. Boc-Schutzung macht ihn stabil gegen Hydrolyse und kompatibel mit der Fmoc-Strategie der Peptidsynthese. Welche Kupplungsreagenzien würden Sie verwenden? Diskutieren Sie permanente und temporäre Schutzgruppen dieser Synthese.

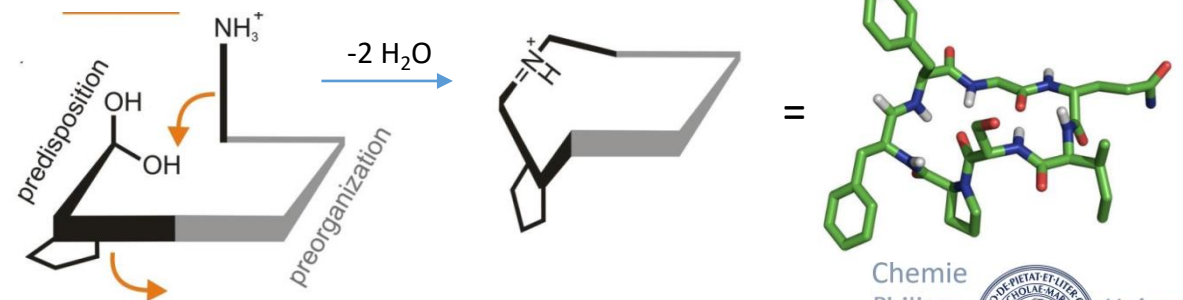


Festphasensynthese von Peptidaldehyden

Die beiden peptidischen Naturstoffe **Nostocyclopeptid ncpA1** und **ncpA2** werden durch NADPH-Reduktion des Peptidvorläufers als Abwehrstoffe gebildet.



Zwei diastereomere Aldehyde, zwei Hydrate, zwei Imine, die jeweils als E/Z Isomer vorliegen können, sowie die *cis/trans*-Isomerie des Pro könnten für das Monomer zu $2 \times 2 \times 2 \times 2 \times 2 = 32$ Signalsätzen im ^1H NMR führen. Es wird jedoch nur der Signalsatz des monomeren diastereomerenreinen Imins beobachtet. Dieses thermodynamisch stabilste Imin ist cyclisch, NOEs beweisen Ringschluß in E-Konfiguration.



Obwohl die Aminosäure Lysin tausendfach in den Proteinen unseres Körpers vorhanden ist, gibt es nur eine Lys-Seitenkette, die spontan mit Retinal (Vitamin A) ein Imin bildet. Diese adaptive Chemie bildet die molekulare Grundlage des Sehprozesses in unserem Auge. Sie zeigt einen vierstufigen Schaltprozess! So etwas haben wir bereits bei den Feringa-Rotoren gesehen.

Folie ist nicht prüfungsrelevant für OC-7!

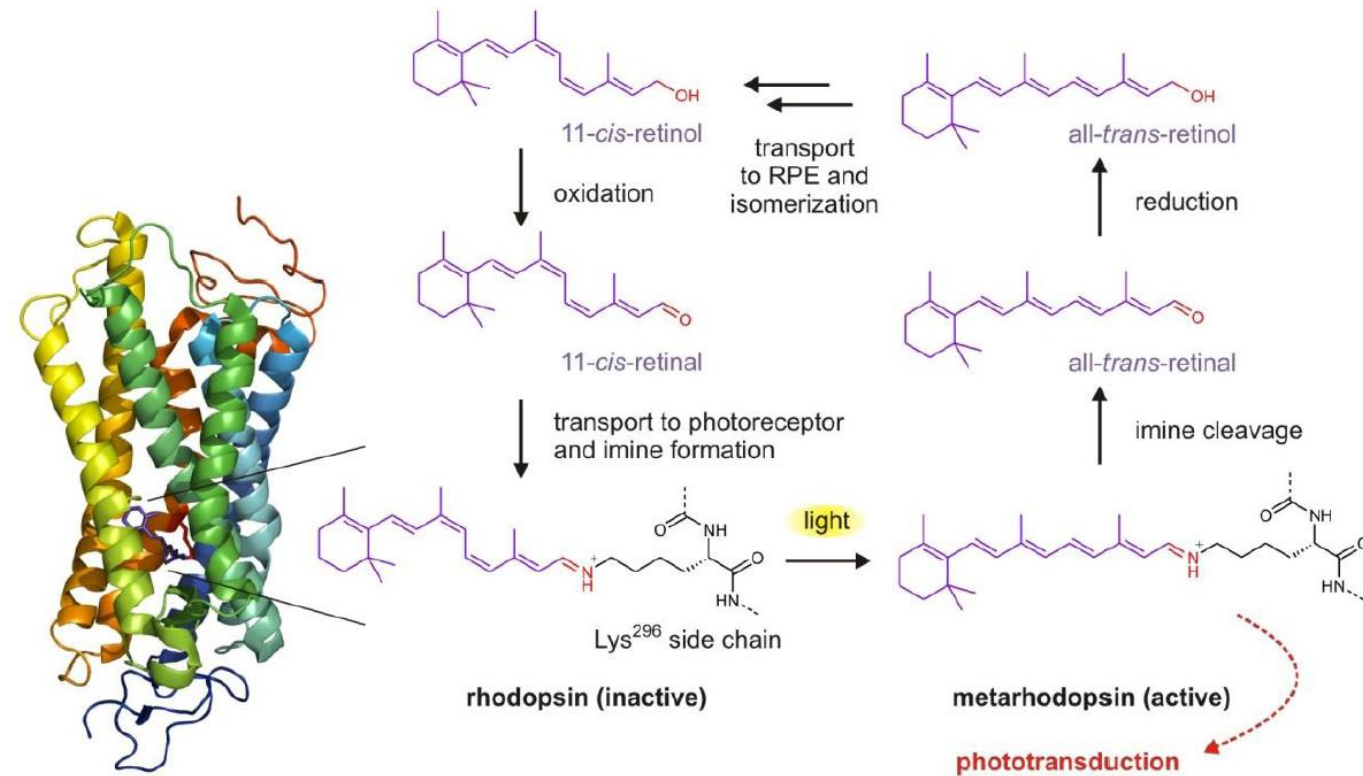
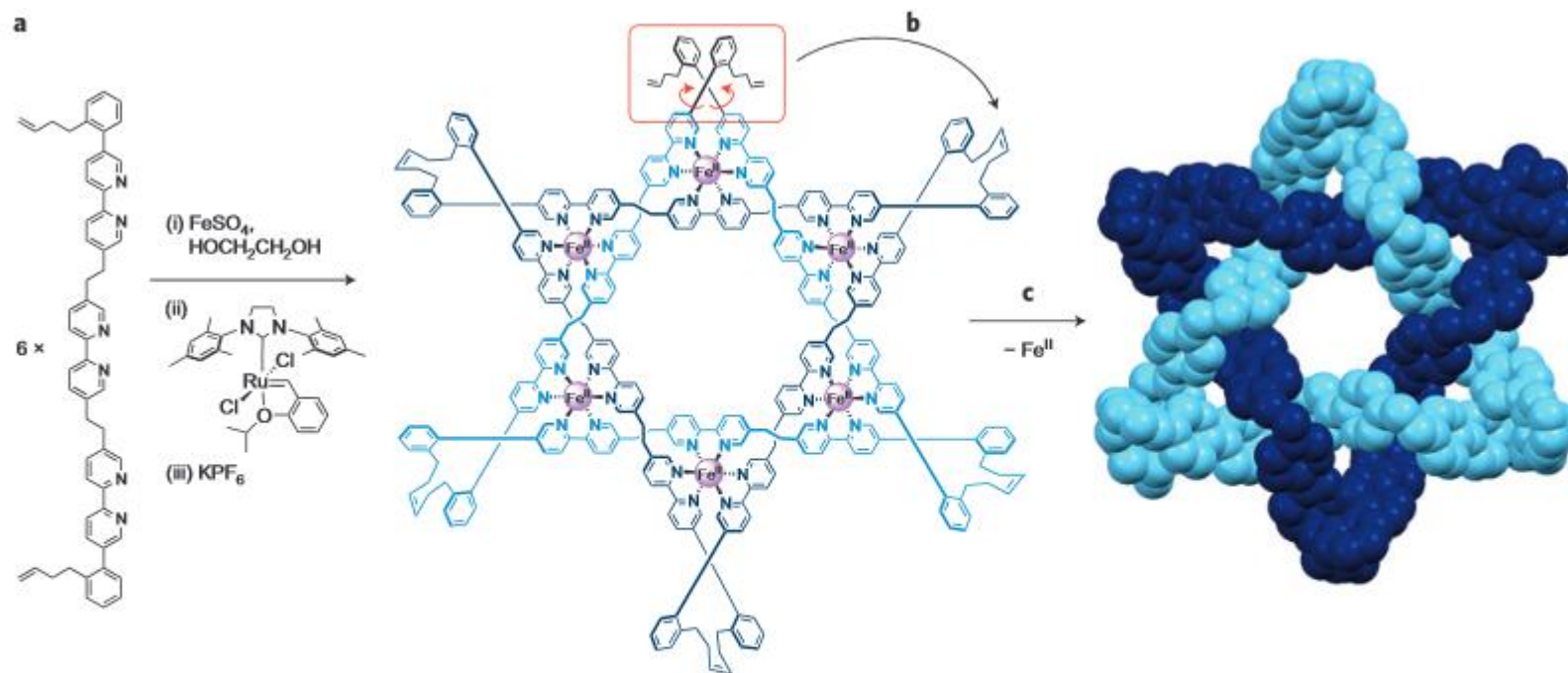


Figure 3.13 Imine functions in natural products: rhodopsin. In rhodopsin (X-ray structure of the monomer shown on the left, PDB entry 2G87) retinal (purple) is bound as trans-imine to the Lys²⁹⁶ side chain. Photoactivation of the chromophore effects isomerization of the 11-cis double bond to trans. As this conformation does not fit the binding pocket, the protein undergoes a conformational change to the active metarhodopsin which starts the further phototransduction cascade (overall, the conversion into a electrical signal which is sent to the visual cortex). The reversibility of the imino tether is crucial as the active all-trans-retinal must be cleaved off immediately in order to prevent light desensitization of the rod. After reduction to the less active all-trans-retinol it is transported to the retinal pigment epithelium (RPE) where it is isomerized in several steps to the 11-cis form and subsequently oxidized to 11-cis-retinal. After the transport back to the photoreceptor the chromophore is tethered again as imine which reconstitutes the photosensitive rhodopsin.

Star-crossed self-assembly

Interwoven supramolecular structures are often held up as examples of beauty in chemistry, but these assemblies can be fragile depending on the environments they are exposed to. Post-assembly covalent modification can, however, trap them in robust molecular form, and a triply entwined [2]catenane is one of the most sophisticated examples so far.

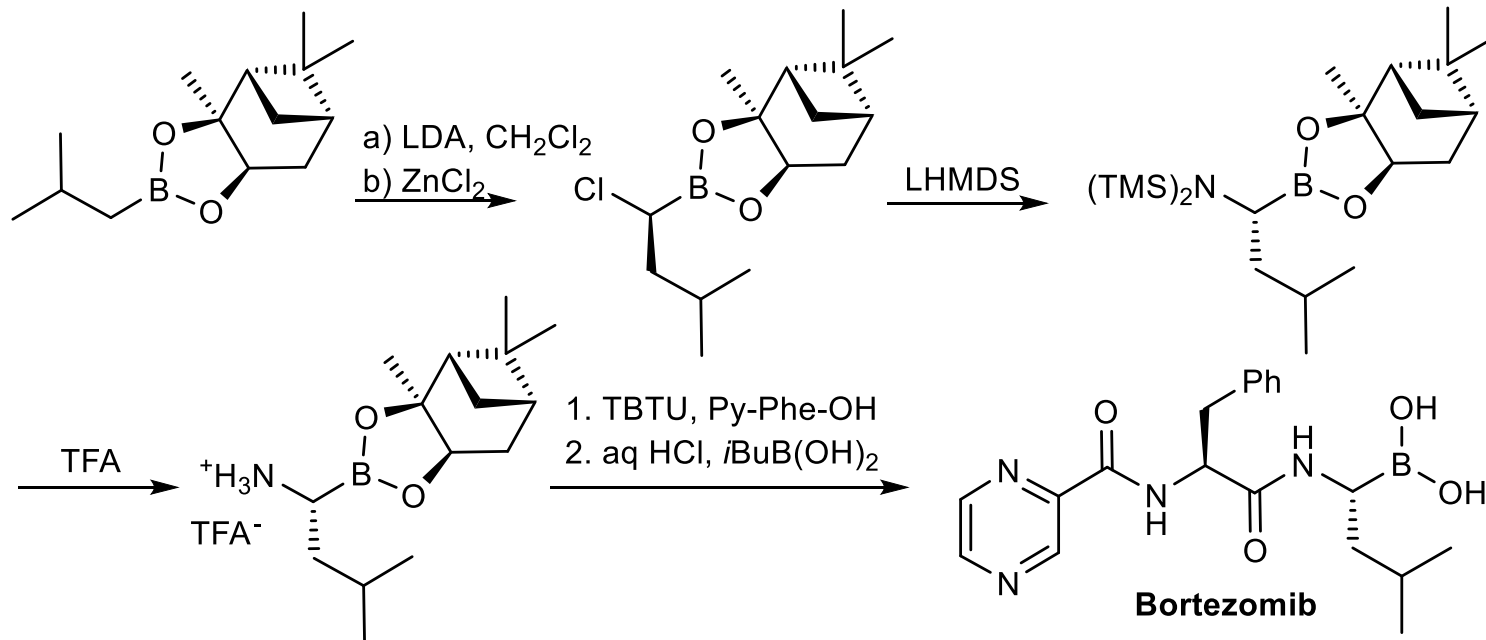


Noch ein Beispiel wie komplex man zwei Ringe (dunkelblau und hellblau) ineinander verschlingen kann. Die schrittweise nichtkovalente Assemblierung, die **Metathese** und das finale Auswaschen des Eisensalzes kann alles mit ¹H NMR verfolgt werden.

Figure 1 | Synthesis of a Star of David catenane made up of two triply entwined macrocycles. **a**, Iron(II) sulfate-mediated self-assembly of a cyclic [6]helicite and covalent trapping of the structure by olefin metathesis. **b**, High yields in the six metathesis reactions that are needed to close both intertwined macrocycles were achieved by constraining the conformational freedom of the olefin arms (highlighted by the red box on the structure; the black arrow shows the connection that is formed once the two olefins react with one another). **c**, The iron(II) cations can be removed by treatment with EDTA to give a wholly organic structure (image by G.H.C.).

Bortezomib: Ein Medikament, das reversibel kovalent an ein Zielenzym bindet

Boronate, Boronsäuren und Boronsäurepinakolester kennen Sie aus der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung
Matteson-Homologisierung an der Tafel!



Mit welcher funktionellen Gruppe könnte die spontane Veresterung erfolgen? Wirkmechanismus an der Tafel!

DOSY diffusion-ordered spectroscopy

Warum sollte uns die Geschwindigkeit eines Moleküls in Lösung interessieren?

Weil man die ^1H -NMR-Spektren **unbekannter** Molekülgemische nach Größe sortiert darstellen kann!

Weil man in **bekanntem** Gemischen beobachten kann, welche Moleküle miteinander wechselwirken!

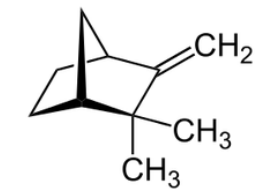
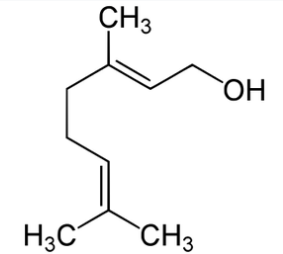
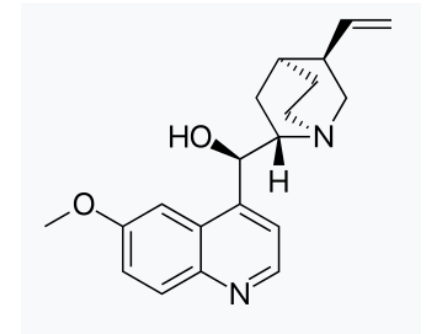
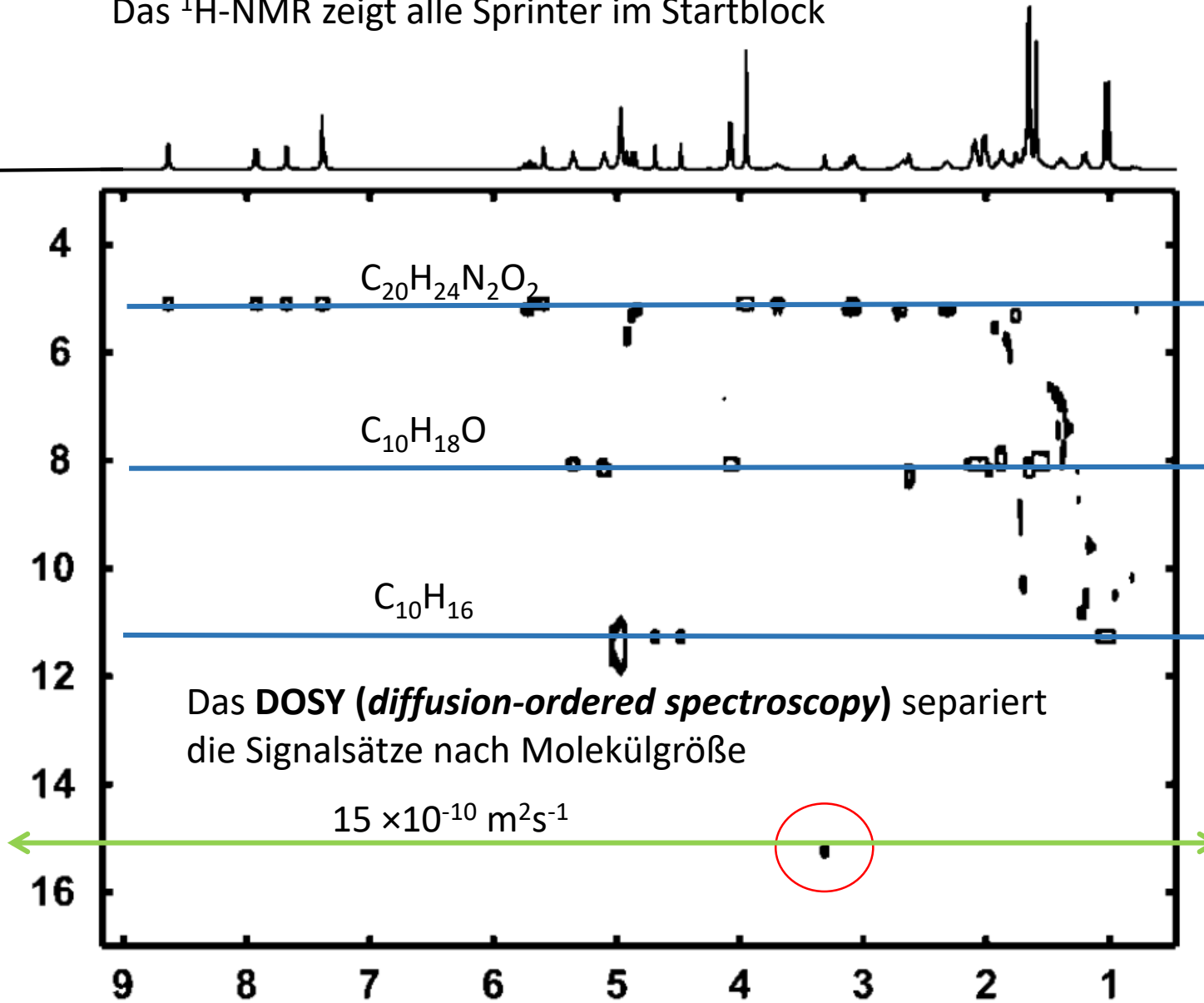
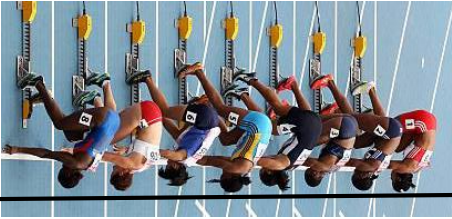
Es ist vergleichbar einem 100m Lauf. Das Zielfoto eines 100m Laufs sagt (fast) alles, was man über den Lauf wissen muss. Weniger als der absolute Zahlenwert der Laufzeit (Diffusionsgeschwindigkeit), ist der relative Unterschied eine anschauliche Größe, die in dem Bild festgehalten ist. Würde jeder Sprinter alleine laufen, dann wäre es sehr aufwendig faire (wissenschaftlich identische) Bedingungen zu gewährleisten (Wind, Temp etc...). Der Zieleinlauf zeigt die Anzahl der Sportler, wobei alle durch ihren Abstand zum Sieger definiert sind. Das ^1H -NMR zeigt alle Moleküle summarisch vergleichbar dem Startblock beim 100m Lauf und das DOSY ist so etwas wie ein Zielfoto.



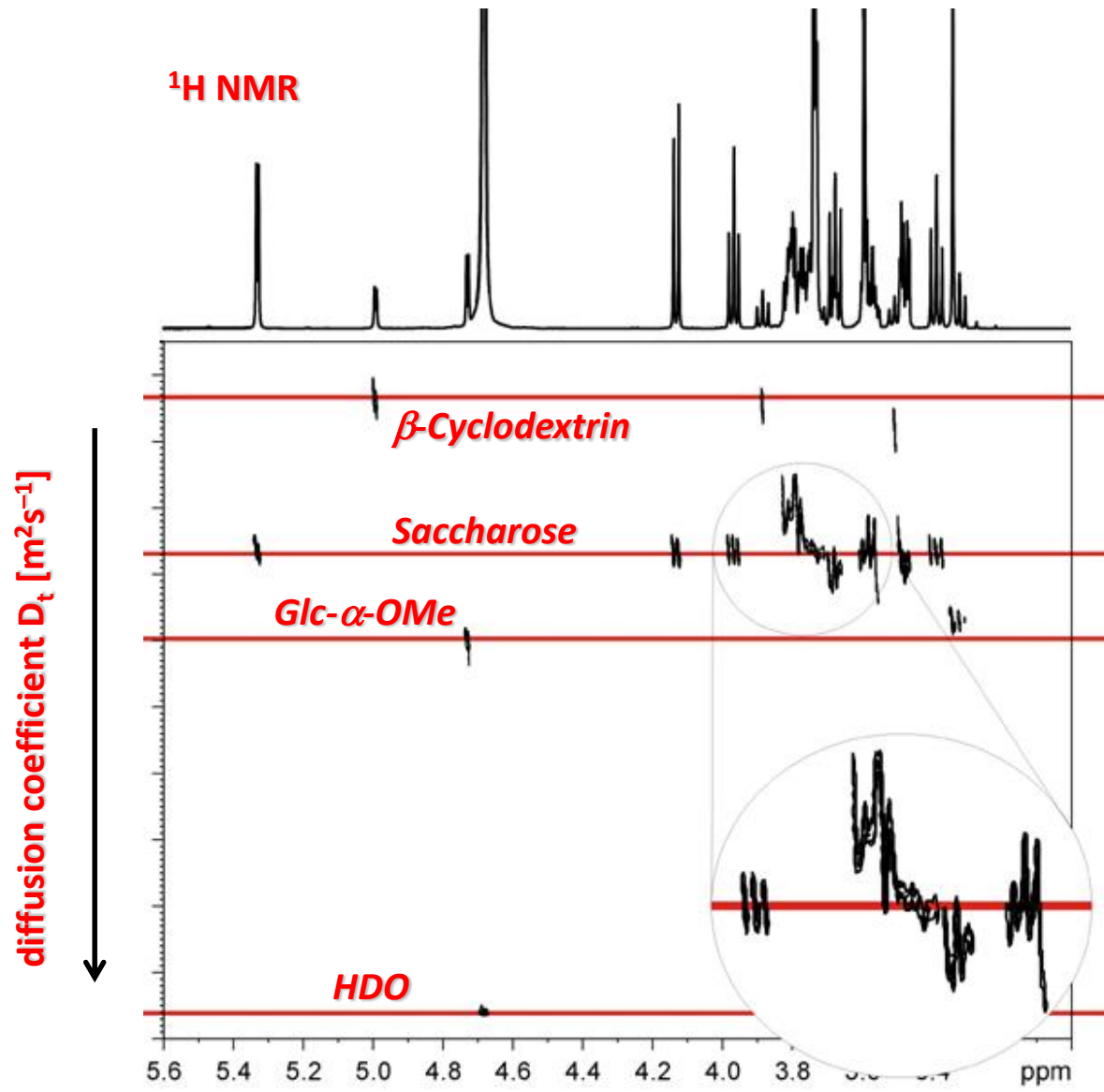
Damit haben wir eine Methode, um die Anzahl unterschiedlicher Moleküle zu zählen. Das Lösungsmittel gewinnt immer und dient als Referenzwert.

Dann verändern wir das Spiel: Zwei Sportler (Moleküle) sollen Hand in Hand laufen (intermolekulare Ww). Zusammen sind sie deutlich langsamer als jeder alleine. Das ist umso deutlicher, je unterschiedlich schnell sie vorher gelaufen sind. Der schnelle (Ligand, drug) wird auf die Geschwindigkeit des langsamen (Rezeptor, SM-Aggregat) ausgebremst. Damit haben wir eine Methode, um im Molekülgemisch den besten Liganden für ein Protein zu finden.

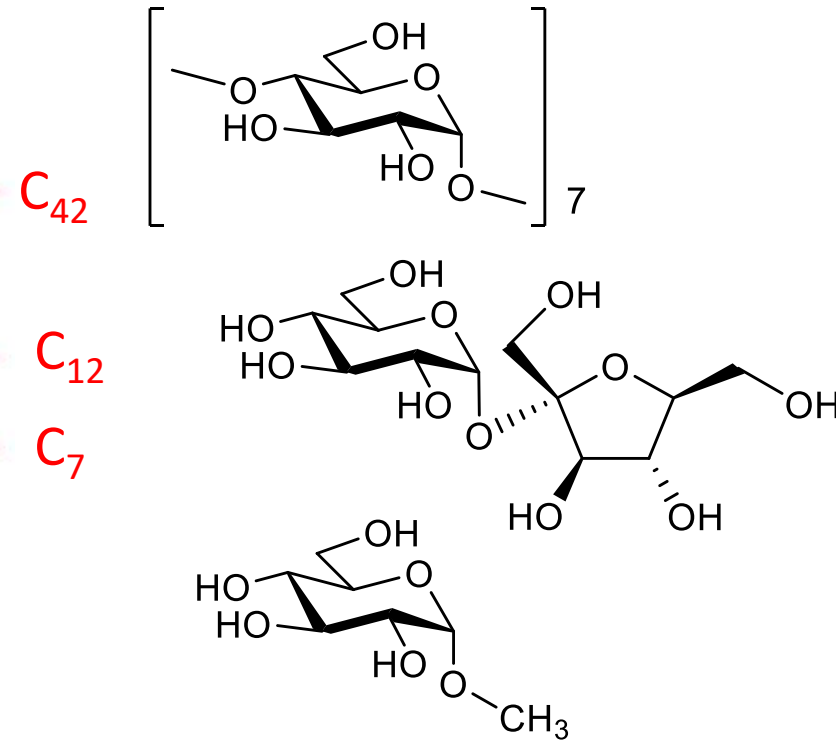
Das $^1\text{H-NMR}$ zeigt alle Sprinter im Startblock



Der Sieger ist immer das Lömi. Hier Methanol. Es dient der Kalibrierung



DOSY kann Moleküle mit gleichen Spinsystemen nach ihrer Molekülgröße sortieren

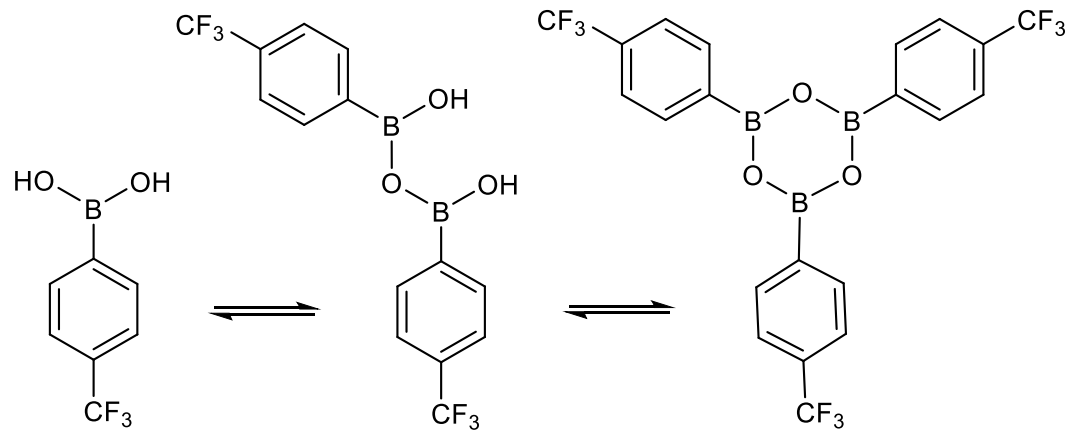


Alle drei Moleküle enthalten α -Glucose. Die drei anomeren Protonen mit gleicher Dublettaufspaltung sind im DOSY deutlich unterscheidbar.

Signalüberlappungen im ¹H NMR werden nicht aufgelöst, da beide Molekülspezies zu 2D-Signal beitragen. Man benötigt mindestens ein separiertes Signal für die Analyse.

Spontane Kondensation von Phenylboronsäuren im DOSY

Das ^1H NMR von **4-Trifluoromethylphenylboronsäure** bei 298 K (CDCl_3) zeigt drei Signalsätze mit unterschiedlicher Intensität. Da die AA'XX'-Spinsysteme gleich sind und sich nur durch ihre Intensität unterscheiden, braucht man ein anderes Kriterium zur Unterscheidung: Molekülgröße



Das DOSY trennt die drei nach ihrer Molekülgröße.

