Chiralitätsinduktion mittels azolhaltiger C_3-symmetrischer Cyclopeptide

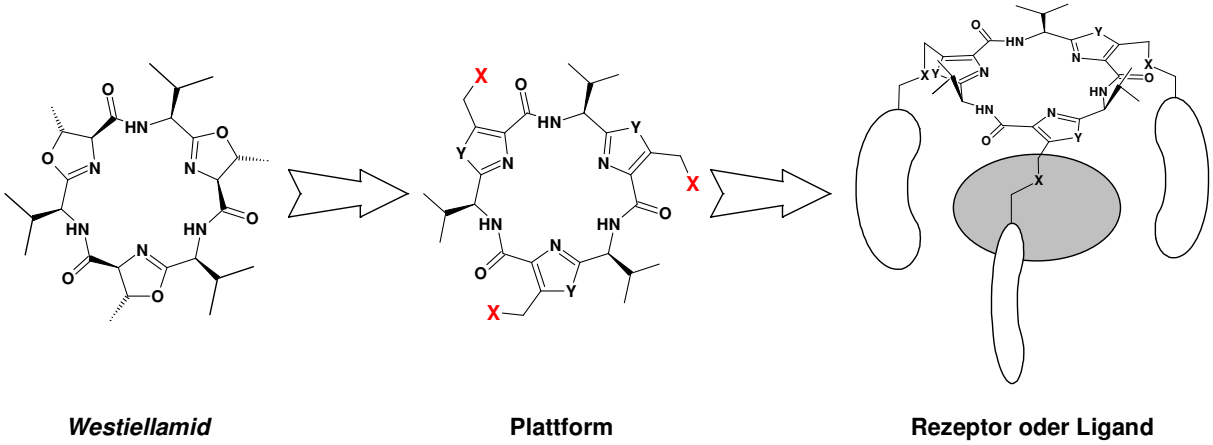
Abstract zur Dissertation

von *Dipl.-Ing.* (*M. Sc.*) Áron Pintér

Essen, 2008

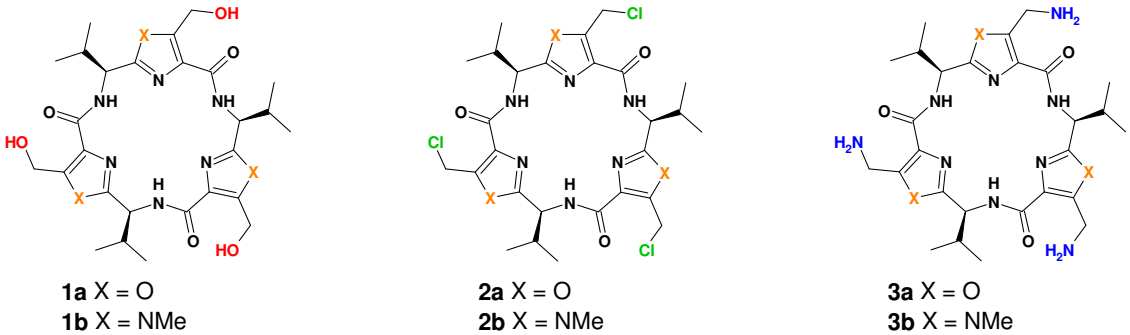
ZUSAMMENFASSUNG

Basierend auf der Struktur des C_3-symmetrischen marinen Cyclopeptids *Westiellamid* wurden trifunktionalisierte Analoga konzipiert. Diese neuen Makrocyclen verfügen über Hydroxymethyl-, Chlormethyl- bzw. Aminomethyl-Ankergruppen, die direkt an den Azolringen des starren Grundgerüsts gebunden sind (Schema 1). Solche Systeme können als zentrale Bausteine für künstliche Rezeptoren, Containermoleküle oder Metallliganden verwendet werden. Ihr Einsatz ist aber auch in der kombinatorischen Chemie vorstellbar.



Schema 1: Allgemeines Konzept für künstliche Rezeptoren mit trifunktionalisierten *Westiellamid*-Analoga.

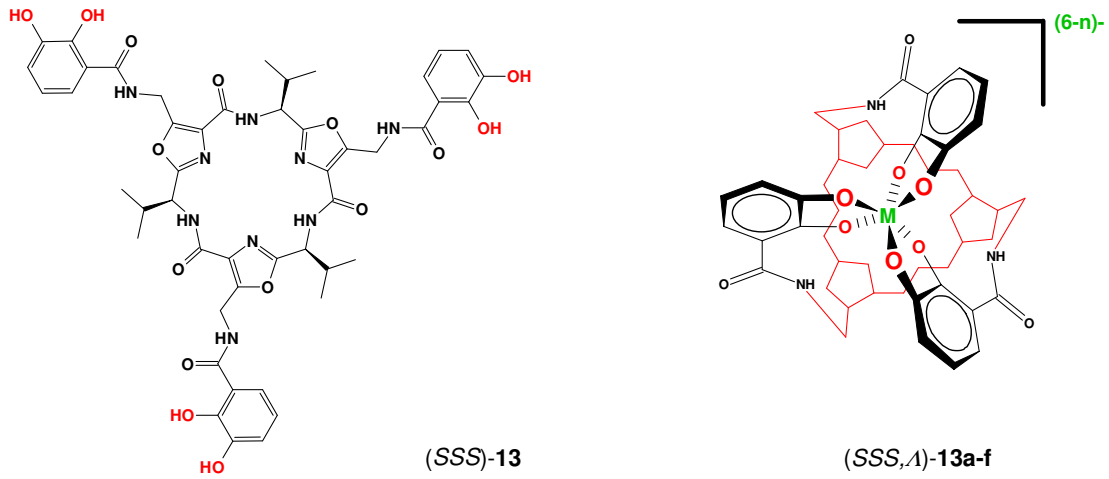
Die Synthesen der chiralen Plattformen mit Oxazol- und N-Methylimidazoleinheiten im Rückgrat wurden erarbeitet (Schema 2). Die Makrocyclen **1a-b**, **2a-b** und **3a-b** sind in wenigen präparativen Schritten unter Verwendung geeigneter Schutzgruppentechniken und einer Cyclooligomerisation in Gramm-Maßstab zugänglich. Als Nebenprodukte wurden teilweise auch die entsprechenden Cyclooktapeptide mit C_4-Symmetrie isoliert. *Ab initio* Rechnungen der Cyclohexapeptide ergaben eine schalenförmige Sekundärstruktur, bei der der durch die Azolringe definierte Kegelwinkel von der Art des äußeren Heteroatoms abhängig ist.



Schema 2: Die synthetisierten C_3-symmetrischen Plattformen.

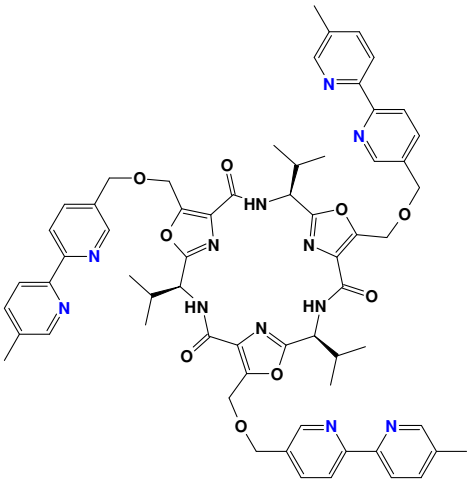
Zusammenfassung

Durch Darstellung und Untersuchung dreiarmiger, sechszähniger Liganden wurde das Maß der Chiralitätsinduktion, die die Plattformen auf ein koordinativ gebundenes Metallzentrum bewirken können, nachgewiesen. Aus der C_3-symmetrischen Aminomethyloxazolplattform **3a** wurde der Triscatecholat-Ligand **13** hergestellt (Schema 3). Mittels ESI-MS-Messungen und UV/CD-spektrophotometrischen Titrationsexperimenten konnte eine 1:1-Komplexbildung von **13** mit Al^{3+}-, Ga^{3+}-, In^{3+}-, Fe^{3+}- sowie mit Ge^{4+}- und Ti^{4+}-Ionen nachgewiesen werden. Mit Ausnahme des Ti(IV)-Komplexes wiesen die Änderungen im CD-Spektrum durch Koordination auf eine Fixierung der Catecholatbindungsarme in *Λ*-Konfiguration um das Metallzentrum hin. Durch quantenmechanische Rechnungen konnte eine extrem hohe diastereoselektive Bildung der oktaedrischen Metallkomplexe bestätigt werden. Die Energien der (*SSS,Λ*)-Konfigurationen sind um 55-88 $kJmol^{-1}$ tiefer als die der (*SSS,Δ*)-Stereoisomere. Die berechneten Strukturen zeigen eine beträchtliche Verzerrung der Konformation des Plattformrückgrats in den Metallkomplexen im Vergleich zur Plattform **3a**.

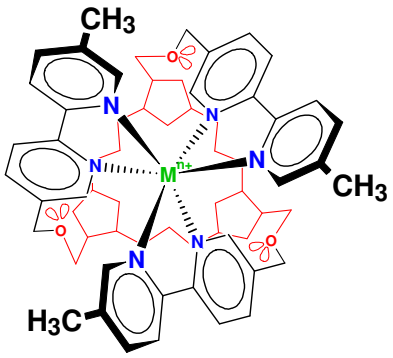


Schema 3: Ein neuer Triscatecholat-Siderophor und die schematische Struktur der daraus gebildeten Metallkomplexe.

Durch eine dreifache Williamson-Ethersynthese wurde ausgehend von der Plattform **1a** der Ligand **14** mit drei 2,2´-Bipyridyl-Seitenarmen hergestellt (Schema 4). Durch UV- und CD-spektrophotometrische Titrationsexperimente bzw. Job-Plot-Analysen konnte mit Zn^{2+}- und Ni^{2+}-Ionen eine 1:1 Komplexbildung nachgewiesen werden, während mit Cu^{2+}- und Co^{2+}-Ionen eine Komplexbildung gemischter Stöchiometrie festgestellt werden konnte. Alle Trisbipyridyl-Komplexe **14a-d** besitzen eine *Λ(M)*-Konfiguration am Metallzentrum. *Ab initio* Rechnungen zeigen bei dem Zn^{2+}-Komplex eine niedrige, aber immerhin signifikante Stereodifferenzierung um 12 $kJmol^{-1}$.



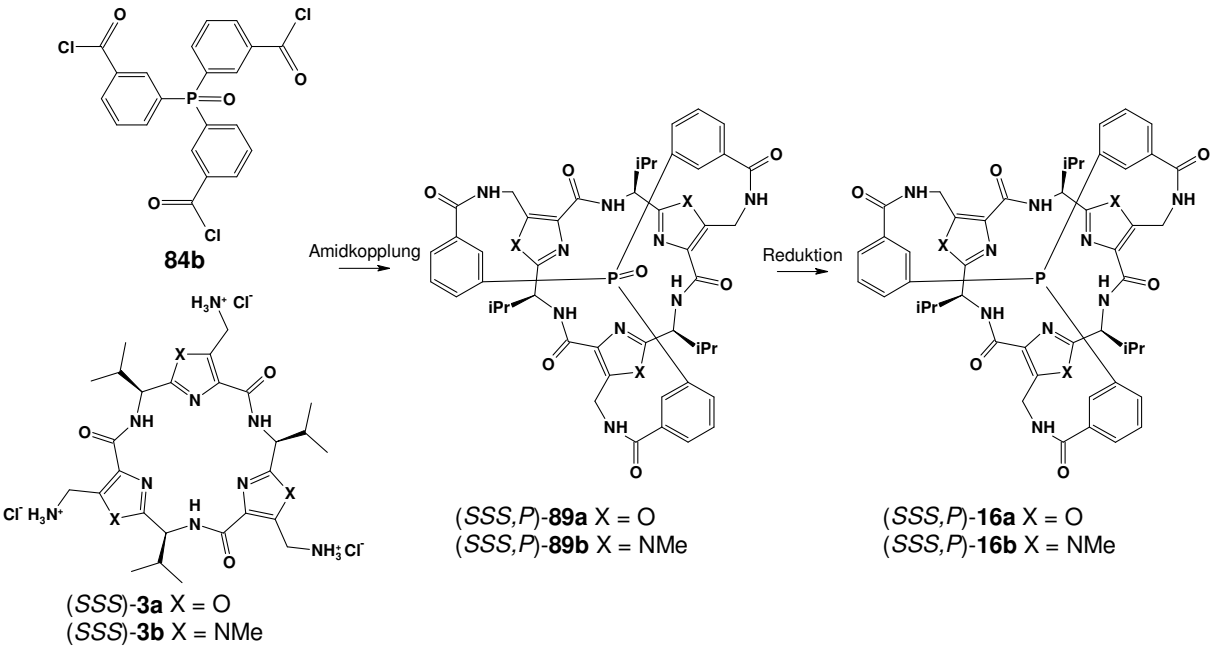
(*SSS*)-**14**



(*SSS,Λ*)-**14a-d**

Schema 4: Ein neuer Trisbipyridyl-Ligand und die schematische Struktur der daraus gebildeten Komplexe.

Durch dreifache Amidverknüpfung der Triaminoplattformen **3a-b** mit dem dreiwertigen Säurechlorid **84b** wurden die Triarylphosphinoxide **89a-b** sowie die Triarylphosphine **16a-b** hergestellt (Schema 5). Durch NOESY-Messungen und QM-Rechnungen konnte nachgewiesen werden, dass bei allen Substanzen die Arylringe um das Phosphorzentrum in helikaler Anordnung und fixiert in der *P*-Konformation vorliegen. Die Phosphine **16a-b** repräsentieren die ersten bekannten konformationsstabilen Triarylphosphine ohne helikale Epimerisierung und stellen eine neue Klasse chiraler Phosphinliganden dar. Die Abwesenheit der Helikalinversion konnte durch dynamische ^{1}H-NMR-Experimente sowie durch CD-Messungen nachgewiesen werden.



Schema 5: Darstellung der ersten konfigurationsstabilen propellerartigen Triarylphosphine.

Darüber hinaus verhalten sich die Substanzen **89a-b** und **16a-b** als Containermoleküle, indem sie Chloroform bzw. Dichlormethan in dem inneren Hohlraum einschließen. Die Struktur des Einschlusskomplexes mit $CHCl_3$ wurde durch *ab initio* Rechnungen bestimmt (Abbildung 1). Die Stabilität der Einschlussverbindung mit Chloroform ist wesentlich höher als mit Dichlormethan. Die leichte Oxidation der Phosphine **16a-b** zu den entsprechenden Phosphinoxiden **89a-b** wird durch Einschluss von Chloroform inhibiert.

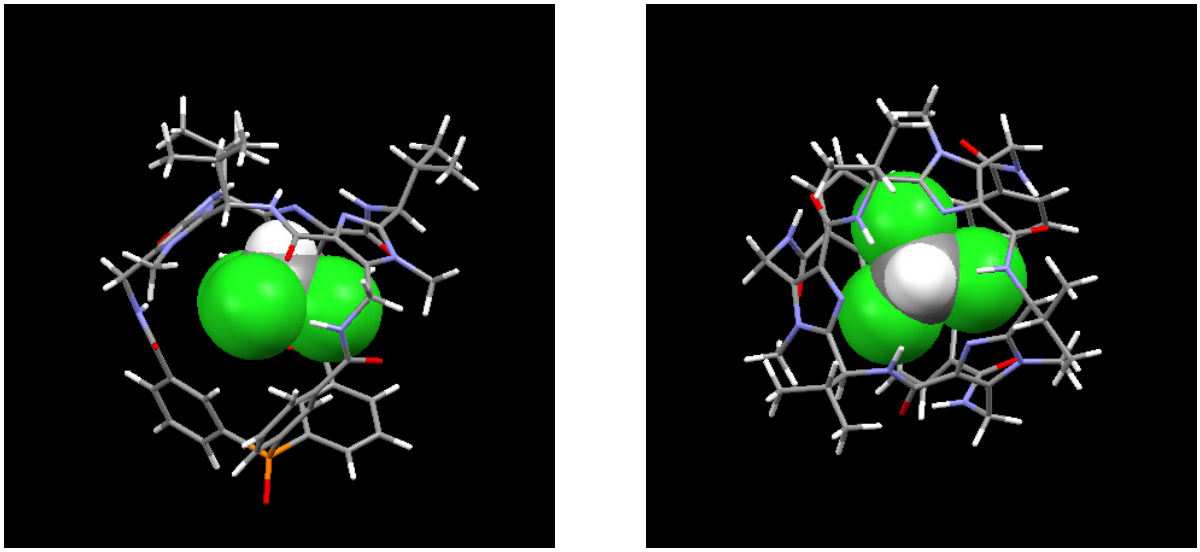
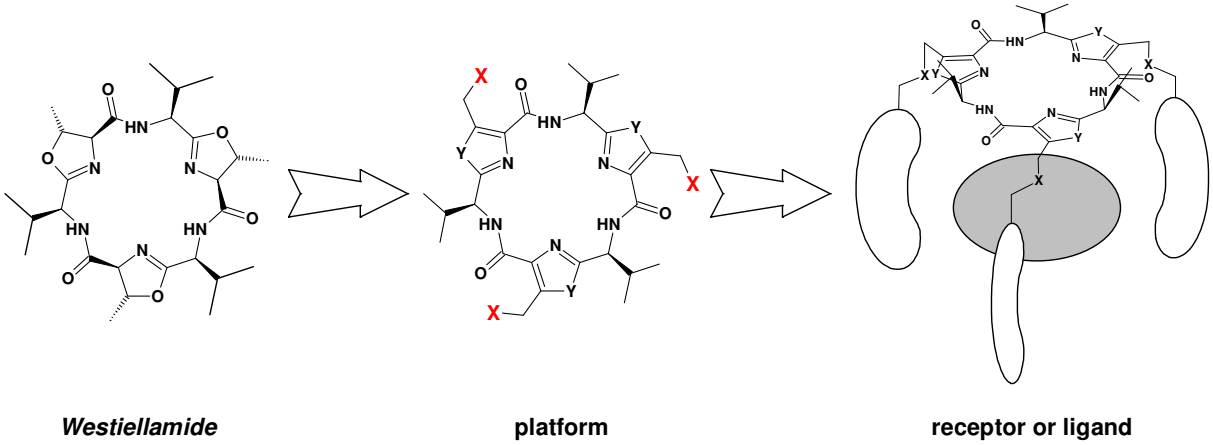


Abbildung 1: Optimierte Struktur des Inklusionkomplexes **$CHCl_3$@89b** auf HF/3-21G*-Niveau.

Summary

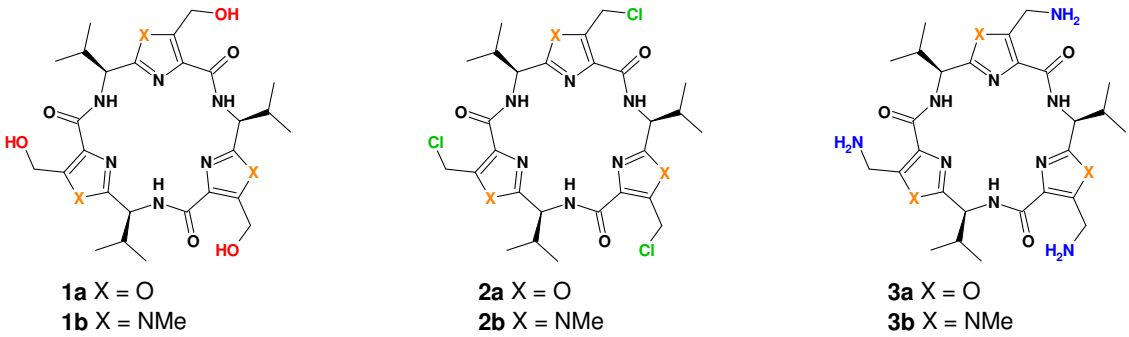
SUMMARY

A novel class of trifunctionalized pseudopeptide scaffolds based on the structure of the C_3-symmetric marine cyclopeptide *Westiellamide* was designed. These macrocycles bear hydroxymethyl, chloromethyl or aminomethyl anchoring sites bound directly to the azole moieties of their rigid backbones (Scheme 1). These systems can potentially be used as central components for artificial receptors, container molecules or metal ligands, but their use in solution-phase combinatoric chemistry can also be envisioned.



Scheme 1: A general conception for the construction of artificial receptors based on trifunctionalised analogues of *Westiellamide*.

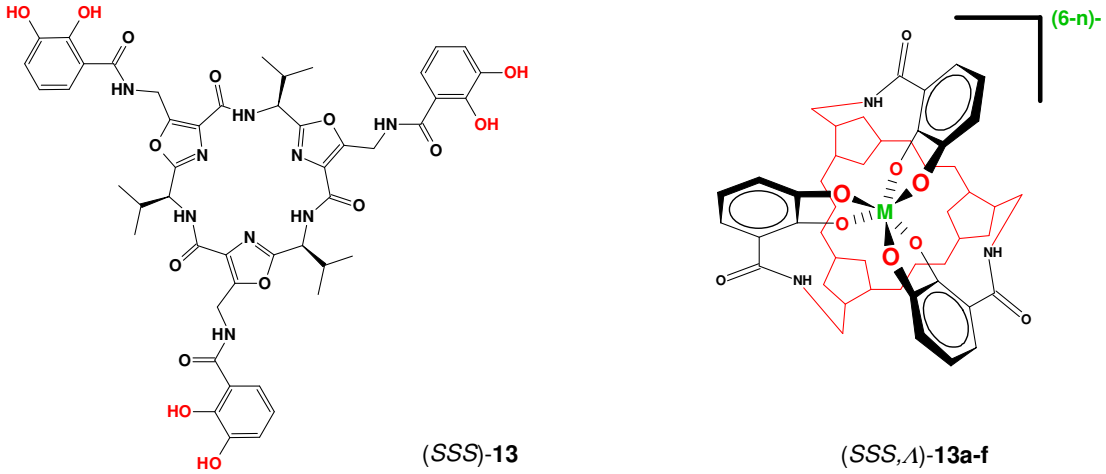
A convenient synthesis of chiral scaffolds with oxazole or N-methylimidazole units was elaborated (Scheme 2). Macrocycles **1a-b**, **2a-b** and **3a-b** can be obtained on gram scale through few preparative stages involving protective group techniques and a cyclooligomerisation step. As side products the corresponding cyclooctapeptides showing C_4-symmetry were isolated. *Ab initio* calculations of the cyclohexapeptides showed a cone-like secondary structure, where the cone-angle defined by the planes of the azole-rings alters with respect to their outer heteroatoms.



Scheme 2: Synthesized platforms.

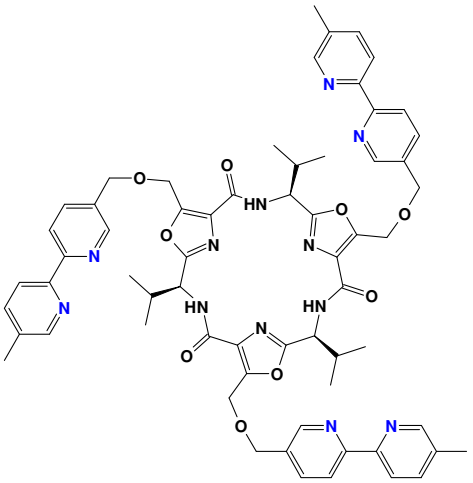
Next, synthesis and investigation of three-armed hexadental ligands were performed in order to investigate the extent of chirality induction effected by the platforms on a coordinatively

bound metal centre. Triscatecholate ligand **13** was synthesized starting from the C_3-symmetric aminomethyloxazole platform **3a** (Scheme 3). ESI-MS measurements and UV/CD-spectrophotometric titration experiments indicated 1:1 complex formation of **13** with Al^{3+}-, Ga^{3+}-, In^{3+}-, Fe^{3+}- as well as with Ge^{4+}- and Ti^{4+}-ions. Changes of the CD-spectra upon coordination showed with exception of the Ti(IV)-complex fixation of the three catecholate binding arms in *Λ*(*M*)-configuration around the metal centre. Quantum chemical modeling proved an extreme high diastereoselectivity for the formation of the observed octahedral metal complexes. The calculated energies for the (*SSS,Λ*)-configuration are of 55 to 88 $kJmol^{-1}$ lower relative to the (*SSS,Δ*)-stereoisomer. The obtained structures for metal complexes **13a-f** show a considerable distortion of the backbone-conformation with respect to platform **3a**.

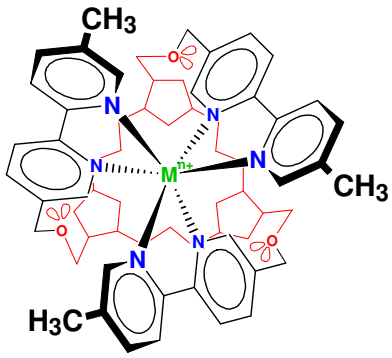


Scheme 3: A novel triscatecholate siderophore and schematic structure of its octahedral complexes.

Ligand **14** was synthesized in a threefold *Williamson* ether synthesis starting from scaffold **1a** (Scheme 4). UV/CD-spectrophotometric titrations and *Job*-Plot analysis showed 1:1 complex formation of **14** with Zn^{2+}- and Ni^{2+}-ions, while a mixed stoichiometry could be observed with Cu^{2+}- and Co^{2+}-ions. In all of the tris(bipyridyl) complexes **14a-f** the binding arms adopt a helical orientation of *M*(*Λ*)-chirality around the central metal ion. *Ab initio* calculations revealed for the Zn^{2+}-complex a lower, but still significant stereodifferentiation of 12 $kJmol^{-1}$.



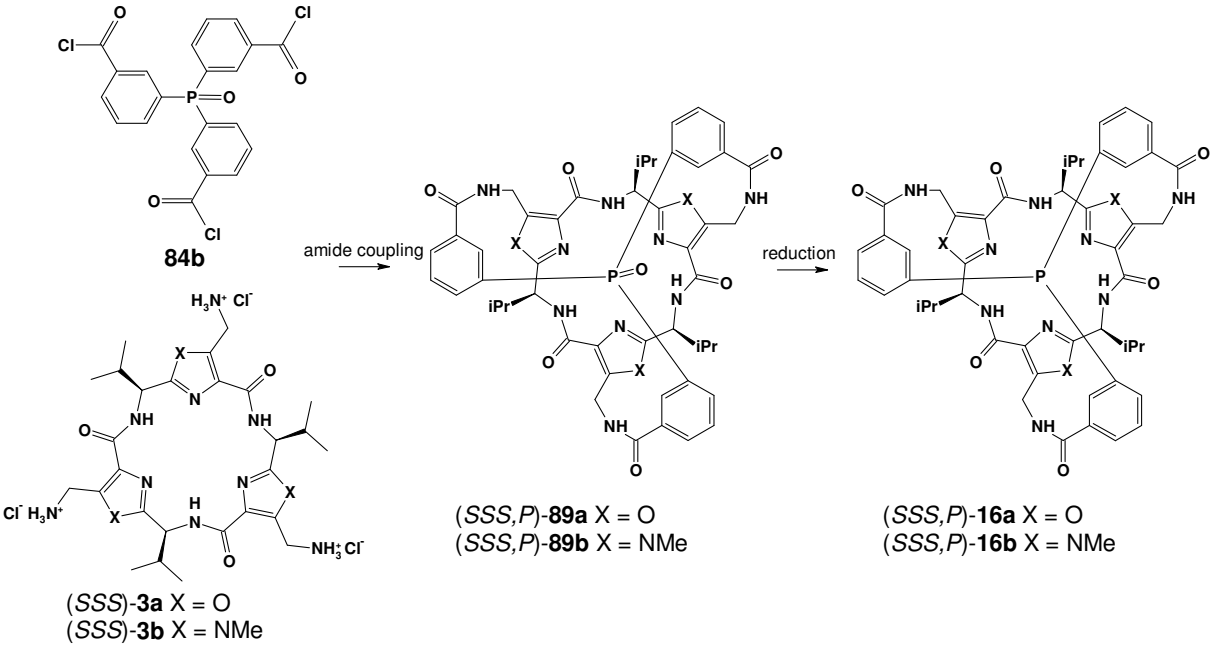
(*SSS*)-**14**



(*SSS,Λ*)-**14a-d**

Scheme 4: A novel tris(bipyridyl) ligand und schematic structure of its octahedral complexes.

In order to demonstrate the applicability of our platforms for predetermining the chirality at a distant covalently bound phosphorous centre, propeller-like triarylphosphine oxides **89a-b** and the corresponding triarylphosphines **16a-b** were synthesized by coupling scaffolds **3a-b** with the tripodal acid chloride **84b** (Scheme 5). 2D-NOESY experiments and QM-calculations verified, that the arene rings adopt in all compounds a helically fixed *P*-conformation. Triarylphosphines **16a-b** represent the first known conformationally stable triarlyphosphines without helical inversion and can be treated as a new class of chiral phosphine ligands for conceivable applications as catalysts. The absence of residual isomerism at the phosphorous centre was confirmed both by dynamic ^{1}H-NMR and CD-measurements.



Scheme 5: Construction of the first configurationally stable propeller-like triarylphosphines.

Summary

In addition, substrates **89a-b** and **16a-b** act as container molecules by enclosing chloroform and dichloromethane in their cavity respectively. The structure of the inclusion complex with $CHCl_3$ was determined by *ab initio* calculations (Figure 1). The stability of the inclusion complex with chloroform is much higher than with dichloromethane. The otherwise oxidation sensitive phosphines **16a-b** are remarkably stabilized by the inclusion of chloroform.

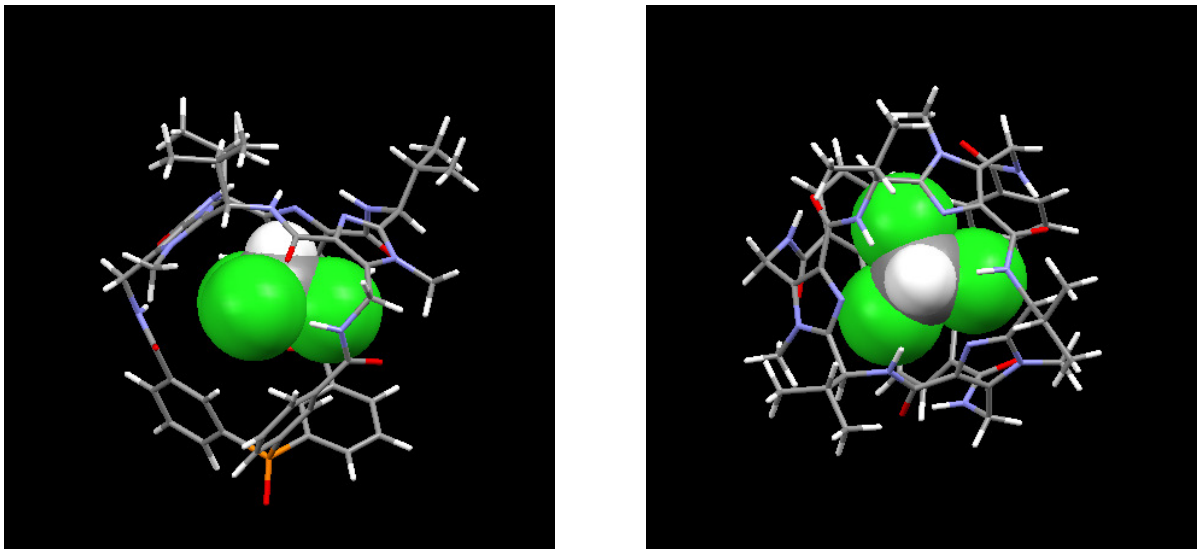


Figure 1: Molecular structure of the inclusion complex **$CHCl_3$@89b** calculated at the HF/3-21G* level.