

# Control del espacio conformacional: moléculas helicoidales como herramientas de transducción de señal a distancia

Jordi Solà

**Resumen:** La síntesis de compuestos con libertad conformacional limitada es posible mediante la restricción de la rotación de enlaces o estableciendo interacciones atractivas o repulsivas. Este control conformacional permite obtener compuestos que adoptan estructuras secundarias definidas, denominados plegámeros (foldamers en inglés), con geometrías tridimensionales concretas. La regularidad de estas moléculas permite trasladar un efecto local (por ejemplo quiralidad) a la totalidad de la molécula estableciendo una comunicación efectiva de información a través de la molécula. De este modo es posible establecer comunicación a varios nanómetros de distancia y “leer” el efecto mediante técnicas espectroscópicas (RMN, DC) o mediante reacciones químicas.

**Palabras clave:** control de conformación, péptidos, hélices, transmisión de quiralidad.

**Abstract:** The synthesis of molecules with limited conformational freedom is possible using bonds with restricted rotation or by the establishment of intramolecular interactions. Thus, by controlling the conformations available it is possible to synthesise molecules with regular secondary structures called foldamers. Foldamers are molecules with well-defined tri-dimensional shapes that allow the transduction of a local effect, for example chirality, through the whole molecule. As a result it is possible to transfer information at a distance of several nanometres and read the effect by spectroscopic methods (NMR, CD) or using chemical reactions.

**Keywords:** conformational control, chirality transfer, helix, peptide.

## INTRODUCCIÓN

La transducción de una señal a distancia, por ejemplo, a través de una membrana celular, es un proceso clave en los sistemas biológicos. Esta comunicación se establece normalmente a través de cambios conformacionales en los receptores transmembrana que tienen lugar cuando el receptor ha recibido un estímulo (por ejemplo, la unión de una hormona, cofactor, etc.). De este modo es posible que el efecto se transfiera a través de una membrana biológica impermeable a la gran mayoría de compuestos químicos. Por lo tanto, la transmisión de información a varios nanómetros de distancia es un proceso esencial en los procesos biológicos.

La estructura tridimensional de las moléculas es una fuente de información. Por ejemplo, podemos considerar la quiralidad como una expresión de información de forma binaria.<sup>[1]</sup> La quiralidad de un elemento estereogénico (centro, eje, plano o hélice) es una propiedad dual (R/S, levógira/dextrógira). Desde este punto de vista, una reacción estereoselectiva es la transferencia eficaz de

información quiral de una molécula (ligando, auxiliar) a otra (producto de la reacción).

La gran mayoría de reacciones que conocemos precisan de una gran proximidad entre el elemento estereogénico y el centro donde tiene lugar la reacción, normalmente entre 4 y 6 enlaces.<sup>[2]</sup> A distancias superiores la transferencia fiable de quiralidad supone un gran reto, en estos casos se puede hablar de control remoto (o ultraremoto) de la quiralidad. Evidentemente sistemas flexibles, conformacionalmente lábiles, imposibilitan que la influencia asimétrica se transmita de forma eficiente a varios enlaces de distancia.<sup>[3]</sup> Para que un elemento estereogénico pueda transmitir su influencia a lo largo de la molécula es necesaria una estrategia diferente. Una aproximación es la formación de intermedios cíclicos que permiten acercar el elemento quiral al centro reactivo. Sin embargo, esta estrategia está limitada a distancias pequeñas dada la dificultad que supone la formación de anillos de más de diez eslabones (Esquema 1).

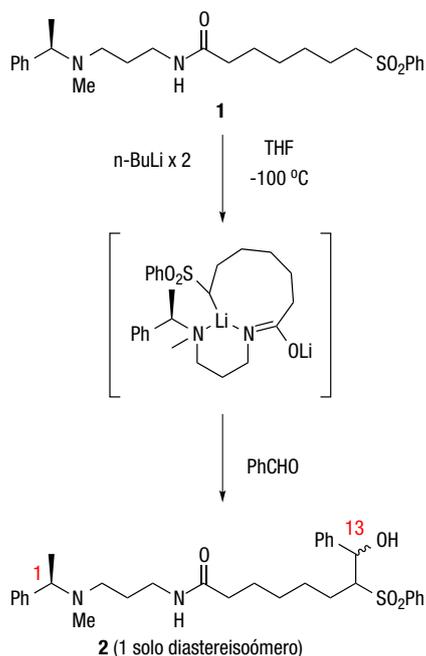
Una alternativa a la formación de intermedios cíclicos es la utilización de compuestos conformacionalmente restringidos. En estos compuestos, debido a la limitación de la libre rotación en enlaces, es posible que un efecto se propague a lo largo de la molécula. Por ejemplo, en moléculas que presentan atropoisomeria. Los atropoisómeros son estereoisómeros que se producen debido a las elevadas barreras energéticas en la rotación de algunos enlaces (por ejemplo en enlaces entre grupos aromáticos impedidos). Si barrera energética de rotación es suficientemente alta es posible aislar estereoisómeros no interconvertibles. La conformación de estos enlaces se puede controlar añadiendo



J. Solà Oller

Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC-CSIC)  
C/ Jordi Girona 18-26. 08034. Barcelona.  
C-e: [jordi.sola@iqac.csic.es](mailto:jordi.sola@iqac.csic.es)

Recibido: 17/12/2015. Aceptado: 18/03/2016.



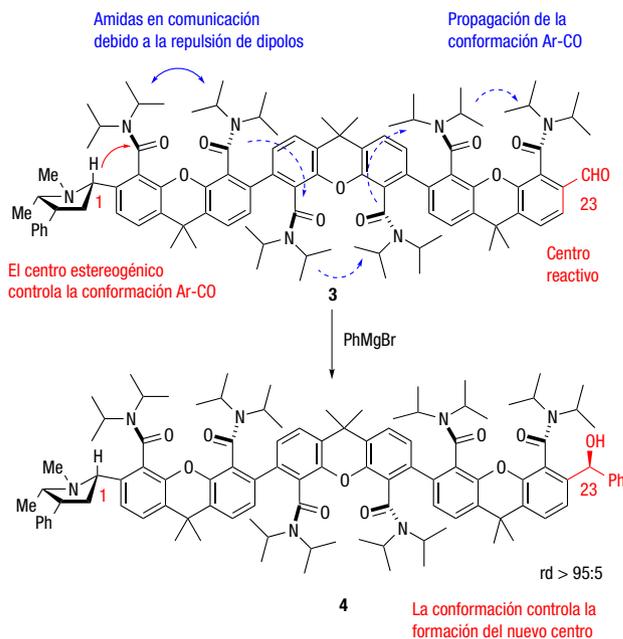
**Esquema 1.** Transferencia de información quiral a distancia mediante la formación de un intermedio cíclico

do un grupo quiral próximo. En el Esquema 2, se muestra como una serie de repulsiones dipolo-dipolo permiten que la configuración de un centro quiral dicte la conformación de cada atropoisómero. Esta propiedad fue usada por Clayden y colaboradores para efectuar reacciones con control ultraremoto.<sup>[4]</sup> En este caso la configuración de un auxiliar quiral impone una conformación determinada a la primera amida, que presenta rotación restringida; esta conformación se propaga a través de los distintos fragmentos de la molécula mediante repulsiones dipolares. Finalmente, la conformación de la última amida con rotación restringida es la que orienta la estereoquímica en la adición de un magnesiano a un aldehído, que se encuentra a 23 enlaces de distancia del centro estereogénico, con excelente selectividad (superior al 90% ed).

La dificultad sintética para obtener moléculas como la mostrada en el Esquema 2, unida a la creciente insolubilidad de los oligómeros mayores, limita la aplicación de esta estrategia para distancias más grandes. Además, es deseable el uso de moléculas compatibles en sistemas biológicos para su uso como herramientas en el campo de la química biológica.

## MOLÉCULAS HELICOIDALES

Una posible alternativa, inspirada en los sistemas biológicos, es el uso de moléculas con estructura secundaria definida, por ejemplo moléculas helicoidales. Las estructuras helicoidales presentan características muy apropiadas para usarlas como “cables” para la transferencia de información. En primer lugar, el sentido de giro de una hélice (levógira o dextrógira, *M/P*) es una propiedad regular y no depende de la posición en la hélice o del punto de observación. Las hélices tienen una gran importancia estructural para la vida

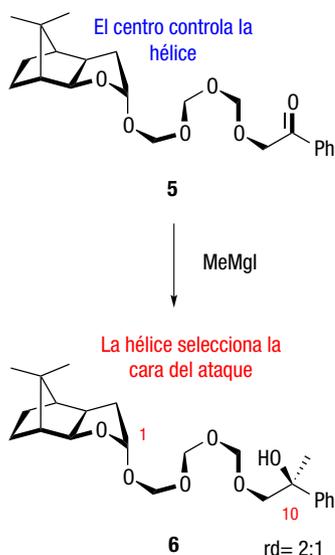


**Esquema 2.** Transferencia de quiralidad usando la comunicación a través de la conformación mediante repulsiones dipolo-dipolo. rd: relación de diastereómeros

y encontramos distintos ejemplos de biomoléculas helicoidales tan importantes como son el ADN o las hélices  $\alpha$  de las proteínas. En ambos casos estas macromoléculas adoptan un sentido de giro definido por la configuración de los monómeros que los componen; así el DNA, compuesto por D-desoxirribosa, es típicamente dextrógiro y también lo son las hélices formadas por aminoácidos L.<sup>[5]</sup> Aunque se han descrito casos de inversión del sentido de giro de algunas de estas moléculas en respuesta a un estímulo (presencia de un catión metálico u otro agente químico, cambio de polaridad del medio o de temperatura),<sup>[6]</sup> en general, como se ha mencionado, la estructura viene dada por la composición de la macromolécula siendo así poco útiles para una transferencia eficaz de información. Sin embargo existe otra posibilidad: que una molécula tenga una preferencia intrínseca a formar estructuras helicoidales a partir de fragmentos que no sean quirales. En este caso nos encontramos con dos posibilidades extremas: si la velocidad de interconversión entre los dos posibles sentidos de giro es rápida, entonces existirá una mezcla de los dos enantiómeros en equilibrio dinámico; por el contrario, si la interconversión es muy lenta se obtendrá una mezcla de hélices estáticas racémica.

En el caso de encontrarnos con hélices dinámicas es posible, en principio, controlar el sentido de giro mediante una influencia quiral, una estrategia conocida como “soldados y sargentos” (sergeants & soldiers).<sup>[7]</sup> Esta aproximación fue empleada por Noe<sup>[8]</sup> para realizar una reacción diastereoselectiva a 10 enlaces del centro estereogénico más próximo usando una cadena de polioximetileno que, en disolución, tiene estructura helicoidal como transductor (Esquema 3).

Como se puede observar en el Esquema 3, el grado de inducción asimétrica es moderado debido a la gran flexibilidad de la cadena de polioximetileno. Para realizar reacciones a mayor distancia son necesarias moléculas con un mayor grado de fidelidad estructural, es decir, más rígidas.



**Esquema 3.** Reacción estereoselectiva a distancia usando una cadena de polioximetileno helicoidal como transductor de la señal

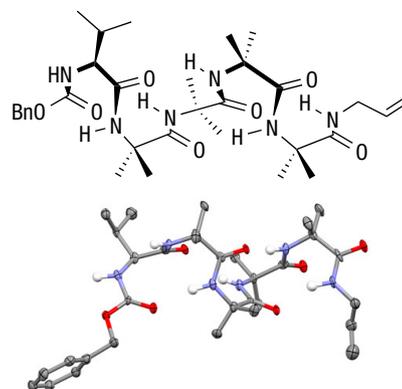
En los últimos años ha surgido un gran interés en desarrollar moléculas poliméricas u oligoméricas (formadas a base de repetir unidades estructurales, monómeros, que formen cadenas) que tengan una similitud estructural con los compuestos helicoidales presentes en biología, con el objetivo de alcanzar los elevados grados de sofisticación funcional que la Naturaleza posee. De este modo se han descrito distintos oligómeros con estructura helicoidal:  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -péptidos, heli-catos y oligoureas o oligoamidas aromáticas.<sup>[9]</sup>

Como se ha comentado anteriormente, la mayoría de péptidos presentarán un sentido de giro que será determinado por la configuración de los aminoácidos que los componen. Sin embargo, una clase interesante por sus propiedades son los péptidos basados en el aminoácido aquiral dimetilglicina (o ácido  $\alpha$ -aminoisobutírico, Aib). Los oligómeros de este aminoácido forman hélices parecidas a las hélices  $\alpha$ , pero un poco más “estiradas” denominadas hélices  $3_{10}$ . La nomenclatura  $3_{10}$  indica que son necesarios tres aminoácidos para formar una vuelta completa de la hélice mientras que se estabilizan por enlaces de hidrógeno entre el aminoácido  $i$  y el  $i+3$  formando así anillos de 10 eslabones (Figura 1).<sup>[10]</sup> En estas estructuras las dos posibles helicidades se encuentran en equilibrio constante pero la presencia de solo un aminoácido quiral en el péptido (en uno de los extremos o en el centro) es suficiente para favorecer un sentido de giro mediante un efecto dominó.<sup>[11]</sup> Cabe destacar que este tipo de péptidos tiene tendencia a colocarse en las membranas celulares creando canales iónicos. Una clase de antibióticos naturales, denominados peptaiboles, están compuestos, en elevado porcentaje, por Aib.<sup>[12]</sup>

## ESTUDIOS EN OLIGOPÉPTIDOS DE AIB

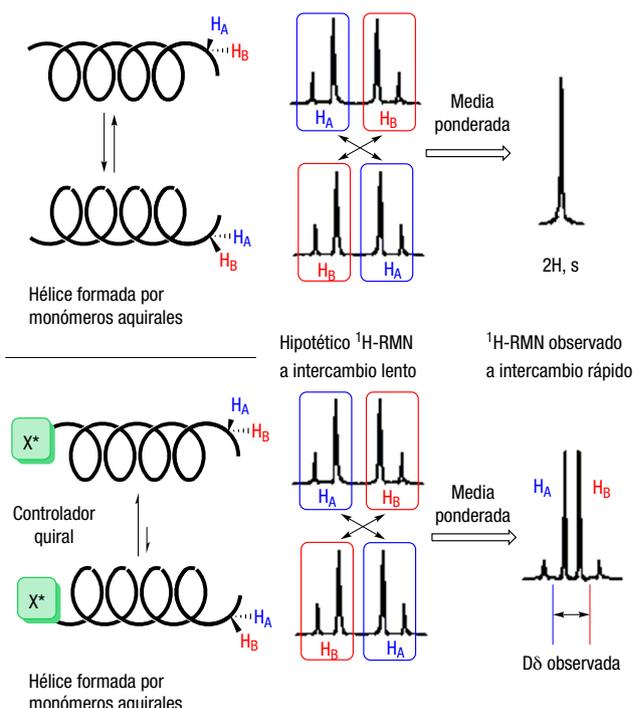
### Determinación de la fidelidad estructural

Por las características mencionadas anteriormente los péptidos basados en repeticiones del aminoácido Aib son



**Figura 1.** Estructura helicoidal de los péptidos basados en Aib; en la figura Cbz-Val-Aib<sub>3</sub>NHAlI (obtenida por difracción de Rayos X)

un buen punto de partida si se pretende usar la helicidad como transductor de señal. Si se quiere transferir la información a través, por ejemplo, de una membrana biológica es necesario conocer el grado de fidelidad con la que esta información se transmite; es decir, a qué distancia una perturbación creada por un centro quiral se puede detectar a lo largo de la molécula. La determinación de la estructura secundaria de las proteínas tradicionalmente se ha llevado a cabo por métodos de difracción circular. La señal de dicroísmo, sin embargo, viene dada por toda la molécula así que es difícil el análisis de entornos locales. Por ello, el grupo de Clayden y colaboradores emplearon una “sonda espectroscópica” capaz de detectar la presencia de un sentido de giro preferente mediante RMN.<sup>[9g]</sup> Esta sonda es un grupo químico que se comporta de forma distinta espectroscópicamente si una helicidad está favorecida. Por ejemplo, en la Figura 2, los dos protones del metileno son



**Figura 2.** Detección mediante <sup>1</sup>H-RMN de una influencia asimétrica remota en sistemas helicoidales compuestos por monómeros aquirales

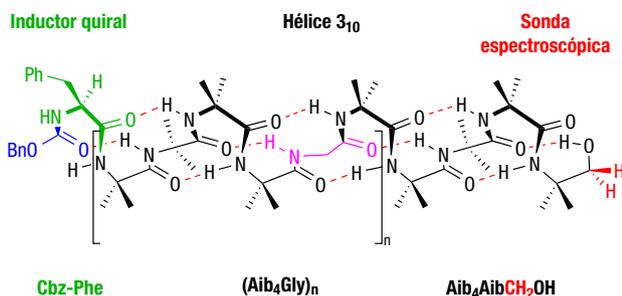


Figura 3. Estructura de los péptidos usados para determinar la persistencia de la helicidad

indistinguibles por <sup>1</sup>H-RMN a menos que se encuentren en un entorno asimétrico. En una hélice constituida enteramente por monómeros aquirales, si esta se interconvierte rápidamente (en la escala de tiempos de la medición por RMN) los dos protones serán isócronos y darán lugar a una señal de tipo singulete. No obstante, en presencia de una influencia quiral si se favorece uno de los dos posibles sentidos de giro entonces se rompe la simetría local y los dos núcleos ahora son diferentes, convirtiéndose en anisócronos, dando lugar a una señal de tipo cuatriplete AB.

La diferencia en desplazamientos químicos del sistema AB es en definitiva una media ponderada de la capacidad de transmisión de quiralidad a través del esqueleto de la molécula. Empleando este método sencillo se compararon una serie de oligopéptidos formados a partir de repeticiones de la secuencia (Figura 3). Estos péptidos constan de un aminoácido quiral en el extremo N-terminal (protegido con el grupo benziloxycarbonilo, Cbz) que favorece un determinado sentido de giro. En este caso un grupo CH<sub>2</sub>OH situado al extremo C terminal actúa como sonda espectroscópica y está separado de la influencia asimétrica por unidades del oligómero Aib<sub>4</sub>Gly aquiral. El entorno químico del metileno unido al hidroxilo permite obtener la señal en un desplazamiento químico sin interferencias de otras señales del péptido.

Si la influencia del primer aminoácido persiste entonces es posible detectar un sistema AB, que se puede expresar como  $\Delta\delta$  de las dos señales doblete que lo forman (en ppb). Estos resultados se muestran en la Tabla 1.<sup>[13]</sup>

Como se puede observar en la Tabla 1, la diferencia de desplazamiento químico disminuye al aumentar el número de aminoácidos que separan el inductor de la sonda. Este decaimiento en la señal es debido a errores en la transmisión del sentido de giro, inversiones aleatorias de la estructura. Este efecto es en gran medida causado por los aminoácidos de glicina que, aunque permiten una síntesis más fácil al estar menos impedidos estéricamente, son más flexibles. De todas formas el efecto es todavía perceptible a 20 aminoácidos (63 enlaces) de distancia, lo que supone unos 3.9 nm. Cabe destacar que grupos protectores electrónicamente ricos en el grupo amino del aminoácido favorecen una buena inducción.<sup>[11d]</sup> Esto se debe a la capacidad de formar el primer enlace de hidrógeno que marcará la formación de un sentido de giro u otro. De hecho, los aminoácidos L cuaternarios favorecen una hélice dextrógira mientras que los L terciarios forman una hélice levógira.<sup>[14]</sup> Esto viene dado por la conformación que adopta el primer aminoácido que induce el sentido de giro.<sup>[14b]</sup>

Tabla 1. Persistencia de la influencia asimétrica en péptidos helicoidales basados en Aib

Estructura (expansión del espectro de <sup>1</sup> H-RMN)	Núm aa	$\Delta\delta$ (ppb) 500 MHz, d <sub>4</sub> -MeOH
 Z-PheAib <sub>4</sub> AibCH <sub>2</sub> OH	5	156
 Z-Phe Aib <sub>4</sub> GlyAib <sub>4</sub> AibCH <sub>2</sub> OH	10	70
 Z-Phe (Aib <sub>4</sub> Gly) <sub>2</sub> Aib <sub>4</sub> AibCH <sub>2</sub> OH	15	38
 Z-Phe (Aib <sub>4</sub> Gly) <sub>3</sub> Aib <sub>4</sub> AibCH <sub>2</sub> OH	20	16

Se pudo determinar la probabilidad de que se produzca un error en la transmisión del sentido de giro para cada aminoácido. Para Aib en metanol es alrededor del 5%, mientras para la glicina es próximo al 18%. Cabe destacar que el uso de metanol como disolvente interfiere en la capacidad de formar enlaces de hidrógeno. Un estudio reciente<sup>[15]</sup> concluyó que en polímeros de Aib en disolventes apolares el sentido de giro puede persistir hasta 200 aminoácidos. En THF la probabilidad de error en los polímeros constituidos únicamente por Aib es inferior al 1% por residuo.

#### Determinación de la posición del controlador

Los péptidos son moléculas direccionales, es decir, siguen una secuencia en una determinada dirección y por lo tanto constan de dos extremos con propiedades distintas. Para establecer en qué punto de la molécula es mejor para colocar el controlador quiral se llevaron a cabo la síntesis de distintos péptidos con un grupo controlador en el extremo N-terminal, en el C-terminal o en ambos. En el último de los casos se probaron las combinaciones L,L y L,D ya que podría haber un efecto cooperativo (*matched*) o contrario (*mismatched*). El efecto contrario se puede producir si los aminoácidos en ambos extremos inducen helicidades opuestas. Para estos experimentos la sonda espectroscópica se incorporó en forma de grupo metileno de un aminoácido de glicina, aislada de la influencia directa de los extremos del péptido por ocho aminoácidos Aib (Figura 4).<sup>[16]</sup> En este caso se demostró que el control es mejor ejercido desde el extremo N-terminal, seguramente por el establecimiento eficaz de un enlace de hidrógeno entre el carbonilo del grupo protector y el NH del tercer aminoáci-

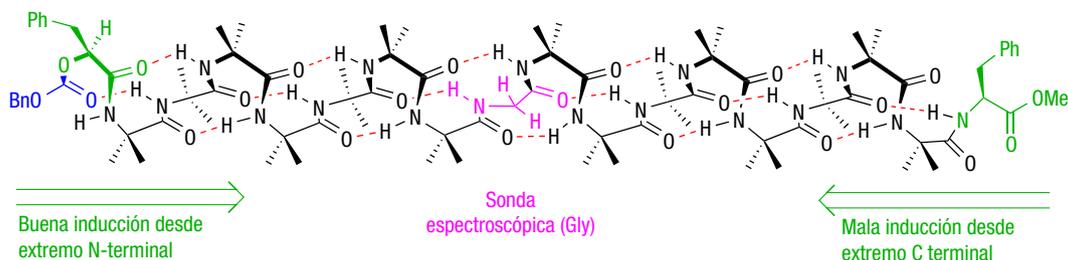


Figura 4. Determinación de la posición del grupo controlador quiral

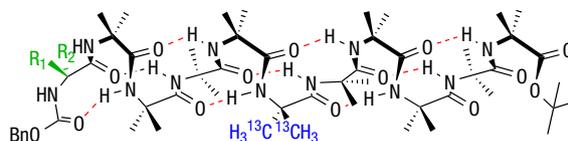
do. Aunque en amidas terminales se puede dar una situación equivalente, el NH terminal interaccionando con el carbonilo del antepenúltimo aminoácido, este control es menos efectivo.

Incluso en el caso de tener un aminoácido en cada extremo el control es ejercido, principalmente, por el aminoácido en el extremo amino, mientras que el otro aminoácido da lugar a un efecto insignificante. La estructura obtenida por difracción de rayos X de algunas de estas estructuras permite observar claramente la conformación helicoidal del péptido. En la Figura 5 se muestra el derivado Cbz-PheAib<sub>8</sub>GlyAib<sub>8</sub>OtBu que forma una hélice con 5 vueltas de hélice completas.<sup>[17]</sup> En consonancia con los resultados observados por RMN se puede apreciar una ligera distorsión alrededor del aminoácido de glicina el cual posee mayor libertad conformacional.



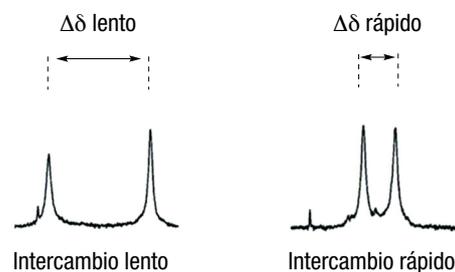
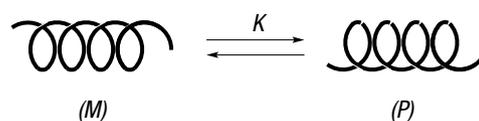
Figura 5. Estructura obtenida por difracción de Rayos X del péptido Cbz-(L)PheAib<sub>8</sub>GlyAib<sub>8</sub>OtBu que muestra 5 vueltas completas de hélice

de un aminoácido Aib darán lugar a dos señales distintas a temperaturas bajas, reflejando la asimetría producida por la hélice. A temperaturas más elevadas, si la interconversión se da rápidamente, estas dos señales pueden llegar a la coalescencia, formando una sola señal. Sin embargo, en presencia de una influencia quiral que favorezca un sentido de giro se obtendrán dos señales. La diferencia de desplazamientos químicos  $\Delta\delta$  entre las dos señales de <sup>13</sup>C refleja el equilibrio establecido de forma ponderada. En sistemas dinámicos  $\delta_{\text{obs}} = f1\delta1 + f2\delta2$  donde f1, f2 son las fracciones molares de cada especie (en este caso cada sentido de giro) y  $\delta$  su desplazamiento químico. Por lo tanto la división entre la diferencia de desplazamientos químicos a temperatura alta ( $\Delta\delta$  rápido) y la diferencia de desplazamientos a temperatura baja ( $\Delta\delta$  lento) refleja precisamente el "exceso helicoidal" (por analogía al exceso diastereomérico) como se deduce del equilibrio mostrado en la Figura 6.<sup>[18]</sup>



#### Determinación del grado de control

La detección de asimetría en el entorno de la sonda espectroscópica indica que el inductor quiral favorece un sentido de giro, pero no en qué proporción. La separación obtenida a la temperatura a la que se realizan los espectros de protón (298K) es una medida ponderada de la relación entre los dos sentidos de giro (*vide supra*). Para obtener una relación absoluta es necesario conocer la separación máxima posible. Esto se puede conseguir trabajando a temperaturas bajas (213K) a las que la interconversión ya no se produce. A estas temperaturas es más fácil trabajar con RMN de <sup>13</sup>C en moléculas marcadas isotópicamente puesto que permite el uso de muestras más diluidas y evitar, así, la precipitación del péptido. Las señales obtenidas por <sup>13</sup>C-RMN reflejan de una manera similar, aunque más sencilla, el intercambio que se produce y que se ha comentado para los espectros de <sup>1</sup>H-NMR. De este modo, dos grupos metilo geminales



$$\frac{\Delta\delta \text{ rápido}}{\Delta\delta \text{ lento}} = \frac{(K-1)}{(K+1)} = \text{"Exceso helicoidal"}$$

Figura 6. Determinación del exceso helicoidal mediante RMN a temperatura variable

La relación obtenida al introducir un solo aminoácido quiral oscila de 70:30 para el aminoácido cuaternario Metilvalina (protegido con el grupo Cbz) a 60:40 para el aminoácido Valina con el mismo grupo protector. Esta relación se puede aumentar introduciendo otro aminoácido en el extremo de forma que, con tan solo 2 aminoácidos cuaternarios Cbz-(L)MeVal-(L)MeVal, se obtiene prácticamente solo uno de los dos sentidos de giro. La relación para un sistema con los dos aminoácidos controladores descritos es mayor de 95:5 a temperatura ambiente y de 98.5:1.5 a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  en THF como disolvente.<sup>[19]</sup>

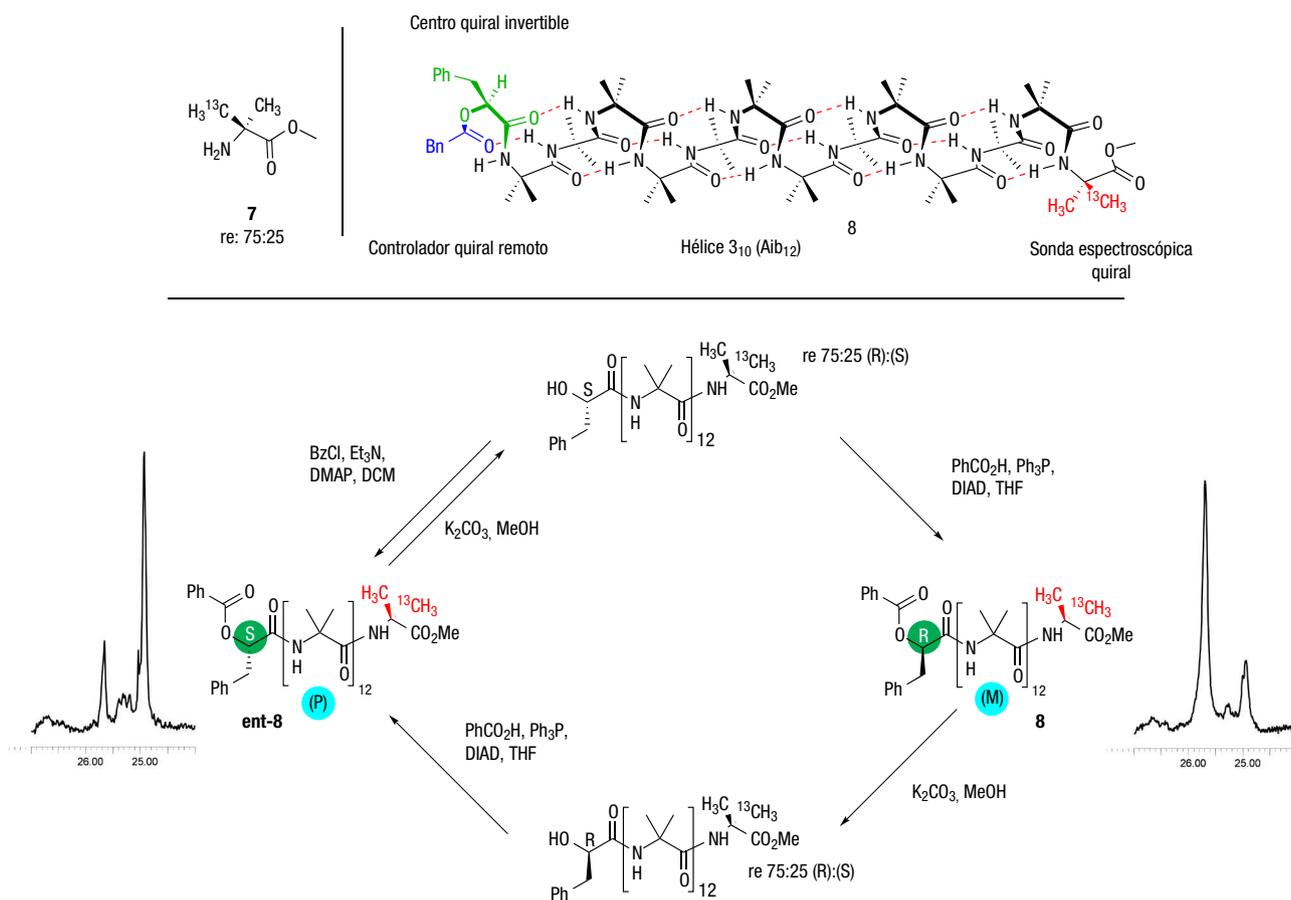
## LA HÉLICE COMO TRANSDUCTOR DE SEÑAL

### Determinación del sentido de giro y transferencia de información

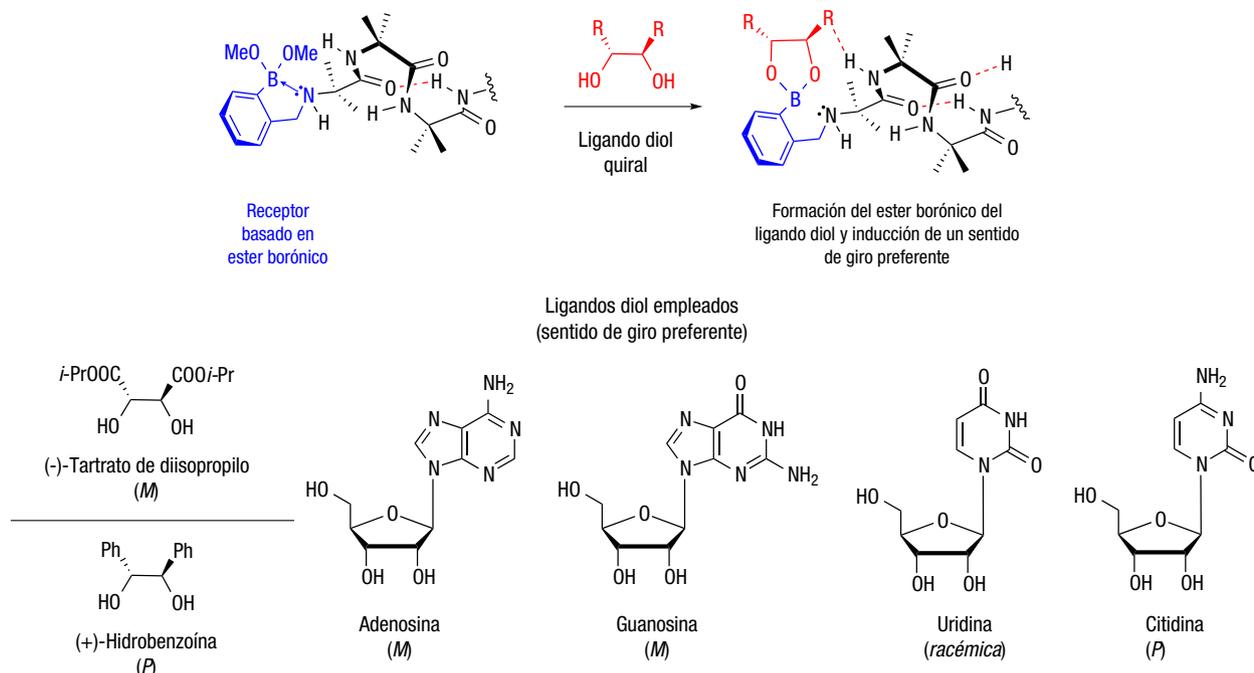
Como se ha comentado con anterioridad, normalmente la determinación del sentido de giro de moléculas helicoidales se realiza por dicroísmo circular. Sin embargo es posible determinar el sentido de giro mediante RMN marcando isotópicamente de forma asimétrica uno de los aminoácidos aquirales que conforman la hélice. La forma más sencilla es incorporar un aminoácido Aib

marcado con  $^{13}\text{C}$  en uno de los metilos geminales. El aminoácido **7** se puede obtener de forma asimétrica en una relación enantiomérica 75:25 (Esquema 4).<sup>[20]</sup> Una vez incorporado en el péptido, la posición de la señal mayoritaria permite identificar el sentido de giro siempre que se pueda comparar con un péptido conocido que sirva de referencia.<sup>[14a]</sup>

Una vez establecida la helicidad del péptido, este aminoácido (que ahora es quiral debido al marcaje isotópico) permite detectar cambios en el sentido de giro: la posición de la señal mayoritaria de  $^{13}\text{C}$  vendrá determinada por el entorno en el cual se encuentre esta nueva sonda espectroscópica. De esta forma es posible leer la comunicación que se establece entre los dos extremos a lo largo de la hélice. En el compuesto **8** el centro quiral (*R*) controla el sentido de giro (*M*) de la molécula. La hidrólisis en medio básico del grupo éster libera el alcohol que puede ser esterificado con inversión de configuración mediante una reacción de tipo Mitsunobu, llegando al producto ent-**8**. En este caso el centro quiral es (*S*) e induce un sentido de giro (*P*); la inversión realizada se puede ver fácilmente en el espectro de  $^{13}\text{C}$  en el cual la posición del carbono marcado mayoritario cambia entre los dos diastereómeros debido al entorno producido por la hélice (Esquema 4).



Esquema 4. Transmisión de la señal a 2.5 nm de distancia mediante un oligómero de Aib y lectura por  $^{13}\text{C}$ -RMN. En los extremos se muestra una ampliación del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $d_4$ -MeOH). re: relación enantiomérica



Esquema 5. Control del sentido de giro mediante el uso de ligandos diol con un receptor basado en éster borónico

Este cambio supone la transferencia de información usando una molécula entre dos centros separados 40 enlaces, lo que supone unos 2.5 nm si tenemos en cuenta la regularidad de la estructura de hélice  $3_{10}$ .<sup>[21]</sup>

Este tipo de comunicación se puede establecer de forma análoga en respuesta a un ligando como en los receptores biológicos. Si partimos de una hélice marcada en la cual incorporamos un grupo que pueda comportarse como receptor la unión con un ligando inducirá un efecto que podrá ser leído a diversos nanómetros de distancia, siendo este caso un ejemplo de alosterismo artificial. Este concepto fue explotado por Clayden y colaboradores usando complejos de borato con dioles. La formación de los correspondientes ésteres borónicos permite trasladar la información estructural del ligando a la conformación de la hélice (Esquema 5). Dado que la formación de los complejos es dinámica y reversible, se puede cambiar el sentido de giro añadiendo un ligando con mayor afinidad (más coordinante). La sensibilidad del método permite detectar pequeños cambios estructurales en el diol que actúa de ligando permitiendo, por ejemplo, diferenciar entre nucleosidos purínicos o pirimidínicos.<sup>[22]</sup> De forma análoga, el uso de un centro de unión básico (una piridina) permite controlar el sentido de giro por mediante la presencia de ácidos carboxílicos o fosfóricos quirales, de forma reversible.<sup>[23]</sup>

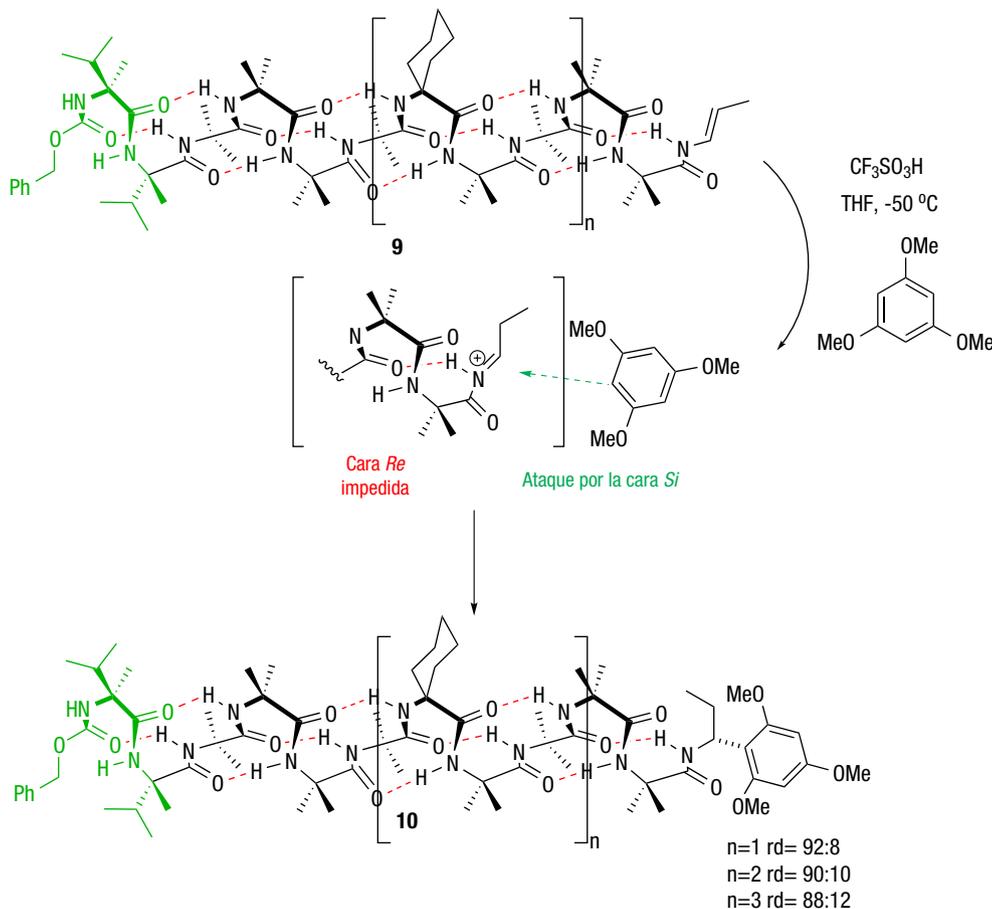
## REACCIONES ESTEREOSELECTIVAS A DISTANCIA

Una vez establecida la posibilidad controlar efectivamente el sentido de giro en las hélices formadas por aminoácidos Aib se investigó la posibilidad de “leer” la información mediante una reacción química. La creación de un entorno asimétrico

a distancia permite realizar reacciones con control ultrarremoto de la quiralidad. Por lo tanto, controlando la hélice con dos aminoácidos quirales en el extremo N-terminal se puede realizar una reacción diastereoselectiva a distancia, por ejemplo la hidrogenación selectiva de un alqueno debido al entorno quiral que produce la hélice. De forma más espectacular se puede inducir la adición de Friedel-Crafts asimétrica de un ión iminio a un anillo aromático situado a 31, 46 o hasta 61 enlaces de distancia del centro estereogénico más próximo como se muestra en el Esquema 6.<sup>[24]</sup> La presencia del aminoácido 1-aminociclohexilcarboxílico ayuda a dar mayor solubilidad a la molécula conservando la estructura  $3_{10}$  y sin añadir otro centro estereogénico.

## CONCLUSIONES

Los oligómeros de ácido aminoisobutírico forman estructuras helicoidales robustas cuyo sentido de giro se puede controlar mediante la presencia de aminoácidos quirales, preferiblemente en el extremo N-terminal. La propagación de la inducción asimétrica a lo largo de la hélice permite la observación del efecto en el otro extremo hasta una distancia superior a los 60 enlaces (unos 4 nm) de distancia. La regularidad de la hélice y su fidelidad estructural permiten “enviar” información de forma eficaz de un extremo al otro de la molécula. La información transmitida se puede “leer” mediante métodos espectroscópicos o mediante una reacción química. Los sistemas sintetizados hasta el momento permiten observar discriminación entre distintos estímulos. Los siguientes retos serán convertir los fenómenos usados en aplicaciones reales por ejemplo en los campos de reconocimiento y catálisis.<sup>[25]</sup>



Esquema 6. Reacción estereoselectiva a distancias de hasta 61 enlaces del centro quiral más próximo. rd: relación de diastereómeros

© 2016 Real Sociedad Española de Química

El control remoto de la reactividad es típico de las enzimas y de los receptores alostéricos; conceptos similares pueden encontrar su utilidad en sistemas biológicos para la construcción de sistemas artificiales transmembrana, por ejemplo como mímicos de proteínas G. La formación o destrucción de poros transmembrana de forma controlable puede dar lugar a nuevas herramientas para el desarrollo de moléculas con actividad biológica regulable (antibióticos, antineoplásicos). De este modo se podría activar o desactivar la actividad de forma local en función de las necesidades terapéuticas. Finalmente la incorporación de plegámeros dinámicos en membranas puede permitir la construcción de sistemas artificiales con distintos compartimentos que pueden ser comunicados remotamente por la acción del investigador, mediante el uso de ligandos o usando otro tipos de estímulos como luz<sup>[26]</sup> o cambios de voltaje. En definitiva, el control remoto de sistemas artificiales permite un paso más en la evolución de la química sintética hacia aplicaciones biológicas artificiales.

#### AGRADECIMIENTOS

El autor quiere expresar su agradecimiento al programa Marie Curie de la Comisión Europea (CIG FP7-PEOPLE-

2012-CIG-321659), al MINECO (Contrato Ramón y Cajal, CTQ2012-38453-C03-03) y al Agaur (2007 BP-A 00009) por el apoyo económico recibido.

#### BIBLIOGRAFÍA

- [1] a) J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2097-2102. b) Y. Wada, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *7*, 2055-2066. c) K. Szacilowski, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3481-3548.
- [2] a) P. B. Brady, B. J. Albert, M. Akakura, H. Yamamoto, *Chem. Sci.* **2013**, *4* 3223-3231. b) T. den Hartog, S. R. Harutyunyan, D. Font, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *4*, 398-401.
- [3] a) P. Linnane, N. Magnus, P. Magnus, *Nature* **1997**, *385*, 799-801. b) N. Magnus, P. Magnus, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3491-3494.
- [4] J. Clayden, A. Lund, L. Vallverdú, M. Helliwell, *Nature* **2004**, *431*, 966-971.
- [5] a) L. Pauling, R. B. Corey, H. R. Branson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1951**, *37*, 205-211. b) M. F. Perutz, M. G. Rossmann, A. F. Cullis, H. Muirhead, G. Will, A. C. T. North, *Nature* **1960**, *185*, 416-422. c) R. E. Dickerson, H. R. Drew, B. N. Conner, R. N. Wing, A. V. Fratini, M. L. Kopka, *Science* **1982**, *216*, 475-485. d) J. D. Dunitz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4167-4173.

- [6] a) A. Rich, S. Zhang, *Nat. Rev. Genet.* **2003**, *4*, 566-572. b) R. Tashiro, H. A. Sugiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 6018-6020. c) R. Tashiro, H. A. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2094-2097. d) S. Bae, D. Kim, K. K. Kim, Y.-G. Kim, J. Hohng, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 668-671. e) M. Novotny, G. J. Kleywegt, *J. Mol. Biol.* **2005**, *347*, 231-241. f) M. De Zotti, F. Formaggio, M. Crisma, C. Peggion, A. Moretto, C. Toniolo, *J. Pept. Sci.* **2014**, *20*, 1099-1387.
- [7] a) M. M. Green, M. P. Reidy, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6452-6454. b) M. M. Green, N. C. Peterson, T. Sato, A. Teramoto, R. Cook, S. Lifson, *Science* **1995**, *268*, 1860-1866.
- [8] C. R. Noe, M. Knollmuller, P. Ettmayer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1379-1381.
- [9] a) D. H. Appella, L. A. Christianson, I. L. Karle, D. R. Powell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13071-13072 b) S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180. c) D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, T. S. Moore, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893-4012. d) I. Huc, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 17-29. e) I. Huc, *Foldamers: Structure, Properties and Applications*. Wiley-VCH, Weinheim, **2007**. f) W. S. Horne, S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1399-1408. g) J. Clayden, L. Lemiègre, G. A. Morris, M. Pickworth, T. J. Snape, L. H. Jones, *J Am Chem Soc.* **2008**, *130*, 15193-151202.
- [10] a) C. Toniolo, E. Benedetti, *Trends Biochem. Sci.* **1991**, *16*, 350-353. b) S. C. Yasui, T.A. Keiderling, F. Formaggio, G. M. Bonora, C. Toniolo, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4988-4993.
- [11] a) B. Pengo, F. Formaggio, M. Crisma, C. Toniolo, G. M. Bonora, Q. B. Broxterman, J. Kamphuis, M. Saviano, R. Iacovino, F. Rossi, E. Benedetti, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1998**, 1651-1657. b) Y. Inai, Y. Kurokawa, T. Hirabayashi, *Biopolymers*, **1999**, *49*, 551-564. c) Y. Inai, N. Ousaka, T. Okabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8151-8162. d) M. De Poli, L. Byrne, R. A. Brown, J. Sola, A. Castellanos, T. Boddaert, R. Wechsel, J. D. Beadle, J. Clayden, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4659-4675.
- [12] a) D. S. Cafiso, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1994**, *23*, 141-165. b) W. C. Wimley, *ACS Chem. Biol.* **2010**, *5*, 905-917. c) S. Futaki, D. Noshiro, T. Kiwada, K. Asami, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2924-2933.
- [13] J. Clayden, A. Castellanos, J. Solà, G. A. Morris, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5962-5965.
- [14] a) R. A. Brown, T. Marcelli, M. De Poli, J. Solà, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 1395-1399. b) M. De Poli, L. Byrne, R. A. Brown, J. Solà, A. Castellanos, T. Boddaert, R. Wechsel, J. D. Beadle, J. Clayden, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4659-4675.
- [15] B. A. F. Le Bailly, L. Byrne, V. Diemer, M. Foroozandeh, G. A. Morris, J. Clayden, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2313-2322.
- [16] J. Solà, M. Helliwell, J. Clayden, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4548-4549.
- [17] J. Sola, M. Helliwell, J. Clayden, *Biopolymers* **2011**, *95*, 62-69.
- [18] J. Sola, G. Morris, J. Clayden, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3712-3715.
- [19] L. Byrne, J. Sola, T. Boddaert, T. Marcelli, R. W. Adams, G. A. Morris, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 151-155.
- [20] a) M. Branca, S. Pena, R. Guillot, D. Gori, V. Alezra, C. Kouklovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10711-10718. B) S. P. Fletcher, J. Solà, D. Holt, R. A. Brown, J. Clayden, *Belstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1304-1309.
- [21] J. Solà, S. P. Fletcher, A. Castellanos, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6836-6839.
- [22] R. A. Brown, V. Diemer, S. Webb, J. Clayden. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 853-860.
- [23] J. Brioché, S. J. Pike, S. Tshepelevitsh, I. Leito, G. A. Morris, S. J. Webb, J. Clayden, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6680-6691.
- [24] L. Byrne, J. Solà, T. Boddaert, T. Marcelli, R. W. Adams, G. A. Morris, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 151-155.
- [25] a) V. Blanco, D. A. Leigh, V. Marcos, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5341-5370. b) B. A. F. Le Bailly, L. Byrne, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.* DOI: 10.1002/ange.201510605.
- [26] M. De Poli, W. Zawodny, O. Quinonero, M. Lorch, S. J. Webb, J. Clayden, *Science*. Manuscrito pendiente de publicación.