

Restringint l'espai conformacional: pèptids helicoïdals per a la transmissió de quiralitat a distància

Constraining conformational space: helical peptides as conveyors of chiral information at a distance

Jordi Solà

Institut de Química Avançada de Catalunya (IQAC-CSIC)

Resum: La comunicació d'informació, per exemple, la transducció d'un senyal a través dels receptors de membrana, és un procés clau en les funcions biològiques. Aquesta comunicació té lloc mitjançant canvis conformacionals induïts per una unió reversible amb un missatger. En sistemes artificials, l'espai conformacional de determinades macromolècules es pot controlar mitjançant diferents tipus d'interaccions intramoleculares. Aquest control i propagació de la conformació permet la transmissió de senyals al llarg de l'estructura. En molècules helicoïdals, el control i propagació del sentit de gir permet que la presència d'una influència quiral pugui ser llegida fins a 4 nm de distància.

Paraules clau: Conformació, quiralitat, hèlice, pèptid, transmissió.

Abstract: Communication of information – for example, signal transduction through membrane receptors – is a key process in biological functions. This communication is achieved by conformational changes induced by the reversible binding of a messenger. In artificial systems, the available conformational space of certain macromolecules can be sometimes controlled by a series of intramolecular interactions. The control and propagation of the conformation allows the communication of information along the structure. In helical molecules, the control and propagation of the screw sense allows a read-off of a chiral influence even at a distance of 4 nm.

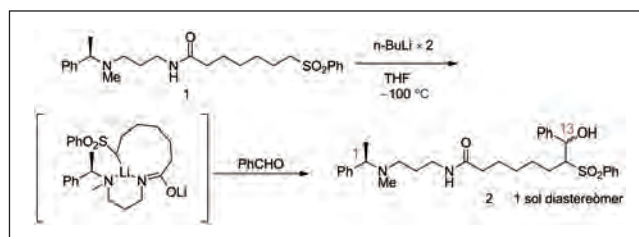
Keywords: Conformation, chirality, helix, peptide, communication of information.

Introducció

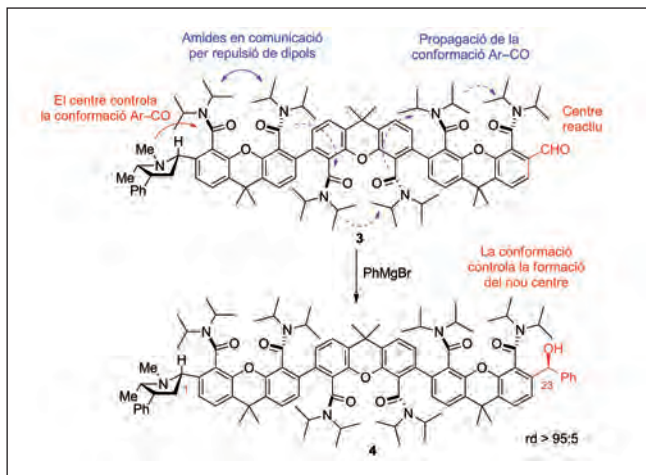
En general, tret d'algunes excepcions, la quiralitat d'un element estereogènic, sigui centre, pla, eix o hèlice, és una propietat binària (*R* o *S*, levogir o dextrogir). Podem considerar, doncs, aquesta propietat com una font d'informació dual [1-3]. Des d'aquest punt de vista, una reacció estereoselectiva és una transferència eficaç d'informació estructural d'una molècula (lligand, auxiliar) al producte de la reacció. En general, la proximitat i la rigidesa de les parts implicades són factors beneficiosos per tal d'obtenir una bona selectivitat. En la major part dels casos, la reacció té lloc a una distància propera de l'element quiral, d'entre 4 i 6 enllaços [4, 5]. Així, doncs, la transferència de quiralitat a distàncies més llargues de 6 enllaços és tot un repte, i llavors es defineix com a *control remot* (o *ultraremot*) de la quiralitat. És evident que en sistemes flexibles, conformacionalment làbils, la influència asimètrica a diversos enllaços és del tot ineficaç. Per aquest motiu, calen estra-

tègies per transferir quiralitat al llarg de la molècula. Algunes d'aquestes estratègies han estat la creació d'intermedis cíclics que acosten el grup estereogènic al centre reactiu (esquema 1) [6, 7].

Aquesta estratègia presenta limitacions sintètiques importants a causa de la dificultat de confeccionar anells de més de deu baules. Una alternativa és l'ús de molècules conformacionalment restringides que permetin la comunicació d'informació a través de l'estructura. Per exemple, en molècules que presenten atropoisomeria, un seguit de repulsions entre dipols permet que la configuració d'un centre quiral es propagui al llarg de la molècula. Aquesta estratègia va ser seguida per Clayden i col·laboradors per efectuar reaccions amb control ultraremot [8, 9]. Tal com s'exemplifica a l'es-



ESQUEMA 1. Reacció estereoselectiva a 13 enllaços de distància mitjançant la formació d'un suposat intermedi cíclic.

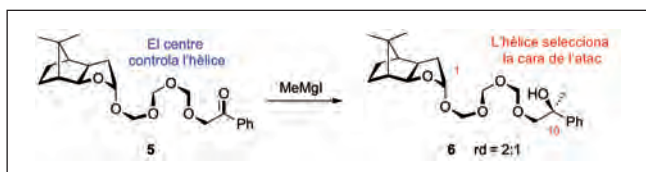


ESQUEMA 2. El centre quiral de l'auxiliar controla la conformació de l'enllaç carbonil-amida i aquest efecte es transmet al llarg de la molècula fins a dictar la cara de l'atac d'un magnesià a un aldehyd situat a 23 enllaços del centre quiral més proper.

quema 2, la configuració de l'auxiliar quiral dicta la conformació de la primera amida, la qual presenta rotació restringida, i aquesta conformació es propaga al llarg de la molècula fins a dirigir l'estereoquímica d'una addició d'un magnesià a un aldehyd a 23 enllaços de distància.

Molècules helicoïdals

L'estratègia d'emprar estructures com la que es mostra a l'esquema 2 topa, però, amb importants limitacions de caire sintètic a l'hora de construir molècules més grans. Una alternativa que s'ha explorat és l'ús de molècules amb estructures secundàries definides, per exemple, molècules helicoïdals. Els sistemes helicoïdals presenten característiques definides que els fan atractius a l'hora de transmetre quiralitat a distància. Una hèlice regular té un sentit de gir (levogir *M* o dextrogir *P*) que és constant al llarg de tota l'estructura, i no depèn del punt concret o de la posició de l'observador. En el món de la química trobem diferents exemples de molècules helicoïdals tan importants com són



ESQUEMA 3. Control remot emprant una estructura helicoïdal.

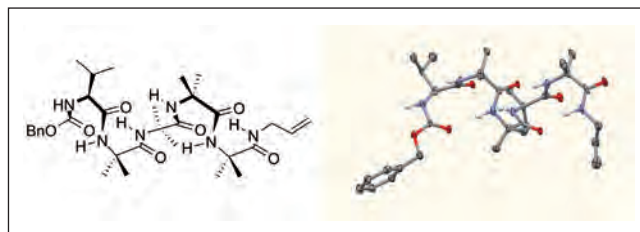


FIGURA 1. Pèptid basat en Aib de fórmula Cbz-ValAib₃NHAlil i estructura obtinguda per difracció de raigs X [22]. Només es mostren els hidrògens implicats en enllaços d'hidrogen.

el DNA o l'hèlice α de les proteïnes. En ambdós casos, aquestes macromolècules adopten un sentit de gir *P* a causa de la configuració dels monòmers que formen les estructures. Ara bé, si una molècula helicoïdal està constituïda exclusivament per monòmers aquirals, llavors necessàriament l'hèlice ha d'existir en els dos sentits de gir. En aquest cas, ens podem trobar amb dos casos extrems: si la interconversió entre els dos sentits de gir és ràpida, llavors existiran els dos enantiòmers en equilibri; si aquesta interconversió és molt lenta, llavors necessàriament s'obtindrà una hèlice estàtica racèmica. En el primer cas, és possible, en principi, controlar el sentit de gir afegint una influència quiral que es transmeti al llarg de la molècula. Aquesta estratègia va ser emprada per Noe [10] per fer una reacció diastereoselectiva a 10 enllaços del centre quiral més proper usant com a transductor una cadena de polioximetilè, la qual adopta una estructura helicoïdal en solució (esquema 3).

Com es pot veure a l'esquema 3, la inducció és força moderada a causa de l'elevada flexibilitat de la cadena. Per fer reaccions a més enllaços calen estructures amb més rigidesa. Hi ha diversos exemples d'oligòmers amb estructura helicoïdal, com ara α -, β - i γ -pèptids, helicats i oligourees o oligoamides aromàtiques [11-15]. La majoria dels pèptids, però, presentaran un sentit de gir que vindrà determinat per la configuració dels aminoàcids que els formen. En canvi, una classe interessant per les seves propietats són els pèptids basats en l'aminoàcid aquiral dimetilglicina (o àcid α -aminoisobutíric, Aib). Els oligòmers d'aquest aminoàcid formen hèlices 3_{10} (cada volta conté tres aminoàcids, estabilitzades per enllaços d'hidrogen $i + 3 \rightarrow i$ que formen cicles de 10 baules, figura 1) [16-18]. En aquestes estructures, els dos sentits de gir es troben en intercanvi constant a temperatura ambient, però la presència d'un sol aminoàcid quiral en el pèptid és suficient per afavorir-ne un dels dos [19-22].

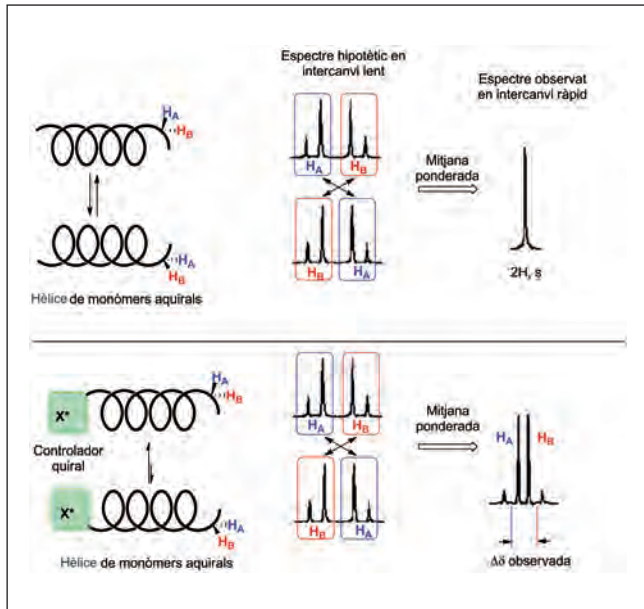


FIGURA 2. Detecció de la influència remota d'un centre quiral emprant hèlices amb transductors de senyal.

Estudis estructurals en pèptids basats en dimetilglicina (Aib)

Determinació de la fidelitat estructural

Els pèptids basats en Aib semblen, doncs, un bon punt de partida, si es vol emprar l'helicitat com a transductor de senyal. No obstant això, si hom vol emprar estructures helicoïdals per transferir informació a distàncies de nanòmetres (per exemple, a través d'una membrana biològica), és imprescindible saber quin és el grau de fidelitat amb el qual aquesta informació es transmet. En altres paraules, fins a quina distància la pertorbació creada per un centre quiral és detectable al llarg de la molècula. La determinació de l'estructura secundària de molècules normalment s'ha fet per dicroisme circular. Aquesta, però, és una propietat que depèn del conjunt de l'estructura, cosa que fa difícil la detecció de conformacions locals. Una alternativa és emprar una «sonda» espectroscòpica capaç de detectar la presència d'un sentit de gir preferent per RMN. Aquesta funció es pot assolir col·locant un grup metilè a l'extrem distal del centre quiral. Els dos protons del grup metilè són indistingibles per RMN, si no es troben en un entorn asimètric. En una hèlice construïda enterament de monòmers aquirals que s'interconverteix de forma ràpida en l'escala de temps de la RMN, aquests dos protons són isòcrons i, per tant, donen un senyal

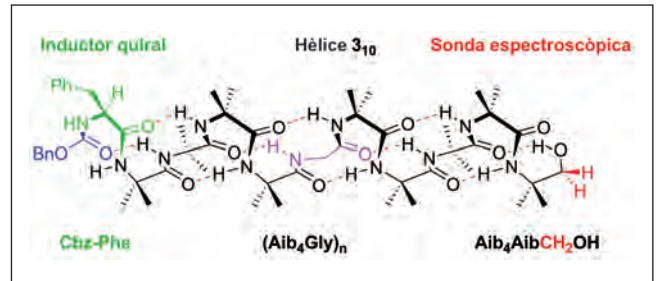


FIGURA 3. Estructura dels pèptids emprats per a la determinació de la persistència helicoïdal.

de tipus singlet. Ara bé, si s'afegeix una influència quiral que aconseguix afavorir un dels dos possibles sentits de gir, llavors es trenca la simetria local i els dos nuclis esdevenen anisòcrons, la qual cosa dona lloc a un senyal de tipus quartet AB (figura 2). La diferència en desplaçaments químics dels dos doblets del sistema AB reflectirà llavors una mesura ponderada de la capacitat de transmissió de quiralitat a través de l'esquelet helicoïdal de la molècula.

Emprant aquest senzill mètode es va poder comparar una sèrie d'oligopèptids formats a partir de repeticions de la seqüència Aib₄Gly (figura 3).

Els pèptids d'estudi consten d'un aminoàcid quiral separat de la sonda espectroscòpica (un grup CH₂OH) mitjançant diverses

TAULA 1. Persistència de la influència asimètrica en pèptids helicoïdals basats en Aib

Estructura (expansió de l'espectre de ¹ H-RMN)	Nombre d'aminoàcids	Δδ (ppb) 500 MHz, d ₁ -MeOH
Cbz-PheAib ₄ AibCH ₂ OH	5	156
Cbz-Phe Aib ₄ GlyAib ₄ AibCH ₂ OH	10	70
Cbz-Phe (Aib ₄ Gly) ₂ Aib ₄ AibCH ₂ OH	15	38
Cbz-Phe (Aib ₄ Gly) ₃ Aib ₄ AibCH ₂ OH	20	16

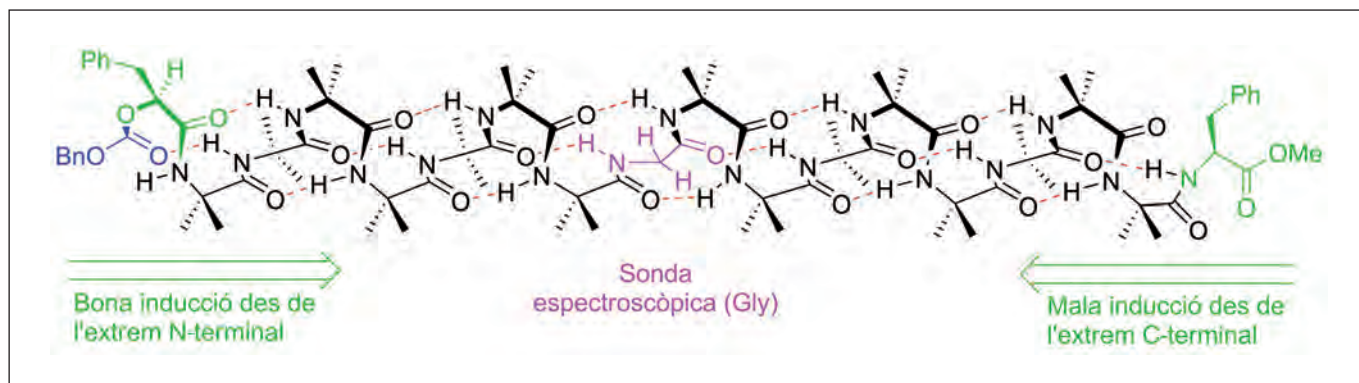


FIGURA 4. Control del grup N-terminal vs el grup C-terminal.

unitats de l'oligòmer (Aib₄Gly) aquiral. Si la influència del primer aminoàcid persisteix, llavors es pot detectar com un sistema AB en el grup metilè final i es pot expressar com el $\Delta\delta$ dels dos dobles (en ppb, taula 1).

Com es pot veure a la taula 1, la diferència de desplaçaments químics disminueix en augmentar el nombre d'aminoàcids de la molècula. Aquest decaïment en el senyal és degut a la presència d'errors en la transmissió d'un sentit de gir. De fet, aquest efecte és en gran mesura causat pels aminoàcids de glicina, que, tot i que permeten els acoblaments entre fragments de forma més eficaç, aporten més flexibilitat al pèptid. De totes maneres, l'efecte encara és visible més enllà de 20 aminoàcids (63 enllaços), cosa que representa uns 3,9 nm de distància. Val a dir que grups protectors electrònicament rics en el grup amino de l'aminoàcid inductor situat a l'extrem N-terminal afavoreixen una bona inducció [22]. Això està directament relacionat amb la capacitat de formar el primer enllaç d'hidrogen, que marcarà la formació d'un sentit de gir o l'altre. De fet, L-aminoàcids terciaris afavoreixen la formació d'una hèlice levogira, mentre que L-aminoàcids quaternaris afavoreixen una hèlice dextrogira [23].

A causa de la naturalesa direccional del pèptid, cal explorar també quin és l'extrem on el fet d'incorporar un aminoàcid quiral comporta un millor control. Per determinar la millor posició del grup controlador, es va situar una sonda espectroscòpica, en aquest cas, el grup metilè d'un aminoàcid glicina, al centre de la molècula i aïllat dels dos extrems mitjançant 8 aminoàcids d'Aib. En presència d'un aminoàcid quiral en un dels extrems, l'anisocronia del grup metilè de la glicina ha de reflectir el grau de control, ja que es troba suficientment allunyat de qualsevol influència directa (figura 4) [24]. Mitjançant una sèrie de derivats que contenen un grup controlador en un dels extrems, es va poder comprovar que la inducció és més eficaç des de l'extrem N-terminal. Fins i tot en cas de tenir un controlador a cada extrem (amb configuracions iguals o inverses), es pot observar que el control és exercit bàsicament per l'aminoàcid a l'extrem amino, mentre que l'altre aminoàcid no afecta l'anisocronia observada en el grup glicina.

D'altra banda, l'estructura obtinguda per difracció de raigs X d'algun d'aquests derivats permet observar clarament la conformació helicoidal del pèptid. Per exemple, el derivat

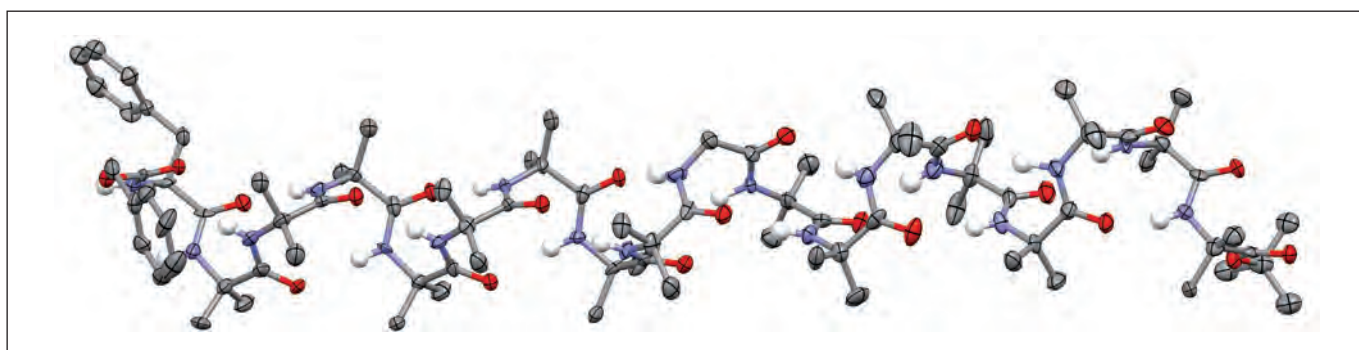


FIGURA 5. Imatge obtinguda per difracció de raigs X de Cbz-PheAib₅GlyAib₅OtBu; cinc voltes d'hèlice 3₁₀.

Cbz-PheAib₈GlyAib₈OtBu, que es mostra a la figura 5; aquesta molècula presenta cinc voltes completes d'hèlice 3_{10} , i és la més llarga observada cristal·logràficament per a aquest tipus d'hèlice [25].

En concordança amb els resultats obtinguts en solució mitjançant RMN, en l'estructura determinada per difracció de raigs X també es pot observar més llibertat conformacional al voltant de l'aminoàcid glicina. Si s'observa l'estructura, es pot veure una irregularitat al voltant d'aquest aminoàcid que fa que en el seu entorn l'hèlice s'assembli a una hèlice α .

Determinació del grau de control

El fet de poder detectar asimetria a l'extrem oposat de l'inductor quiral indica que un sentit de gir és afavorit respecte de l'altre, però no en quin grau. La separació obtinguda a la temperatura de treball és una mesura ponderada de la relació entre les dues helicitats; per tal de tenir la separació màxima, s'ha de treballar a temperatures baixes, quan la interconversió ja no es produeix. A temperatures baixes (213 K) és més fàcil treballar amb RMN de ^{13}C en pèptids marcats, ja que permet usar mostres més diluïdes i evitar la precipitació en refredar. Els senyals obtinguts a l'espectre de ^{13}C -RMN reflecteixen d'una manera semblant, potser més senzilla, l'intercanvi que es produeix i que s'ha explicat anteriorment per experiments de ^1H -NMR. En aquest cas, a temperatures bai-

xes, s'obtinran dos senyals diferents, un per a cada carboni. Si l'hèlice no tingués una presència quiral de manera que els dos sentits de gir s'interconvertissin ràpidament a l'escala de temps de RMN, aquests dos senyals tendrien a la coalescència en un de sol (a temperatures més elevades). En presència d'una influència quiral, però, si s'afavoreix un sentit de gir a la temperatura de treball, s'obté novament una diferència de desplaçaments químics $\Delta\delta$ entre els dos senyals de ^{13}C que reflecteix l'equilibri establert de manera ponderada. En sistemes dinàmics entre dues espècies, la $\delta_{\text{obs}} = f_1\delta_1 + f_2\delta_2$, on f_1, f_2 són la fracció molar de cada espècie (en aquest cas, cada sentit de gir) i δ , el seu desplaçament químic. Es dona la circumstància que la divisió entre la diferència de desplaçaments químics a temperatura alta ($\Delta\delta_{\text{ràpid}}$) i la diferència de desplaçaments a temperatura baixa ($\Delta\delta_{\text{lent}}$) reflecteix precisament l'excés helicoidal (com a analogia a excés diastereomèric), tal com es desprèn de l'equilibri mostrat a la figura 6 [26].

En presència d'un sol aminoàcid quiral, la relació entre el sentit de gir majoritari i el minoritari oscil·la de 70:30, per a l'aminoàcid quaternari Cbz-(L)MeVal, a 60:40, per a Cbz-(L)Val. Aquesta relació es pot augmentar introduint un altre aminoàcid quiral a l'extrem N-terminal, de manera que amb tan sols dos aminoàcids quaternaris (Cbz-(L)MeVal-(L)MeVal) s'obté pràcticament un sol dels dos possibles sentits de gir (>95:5, a temperatura ambient, i 98,5:1,5, a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ en THF) [27].

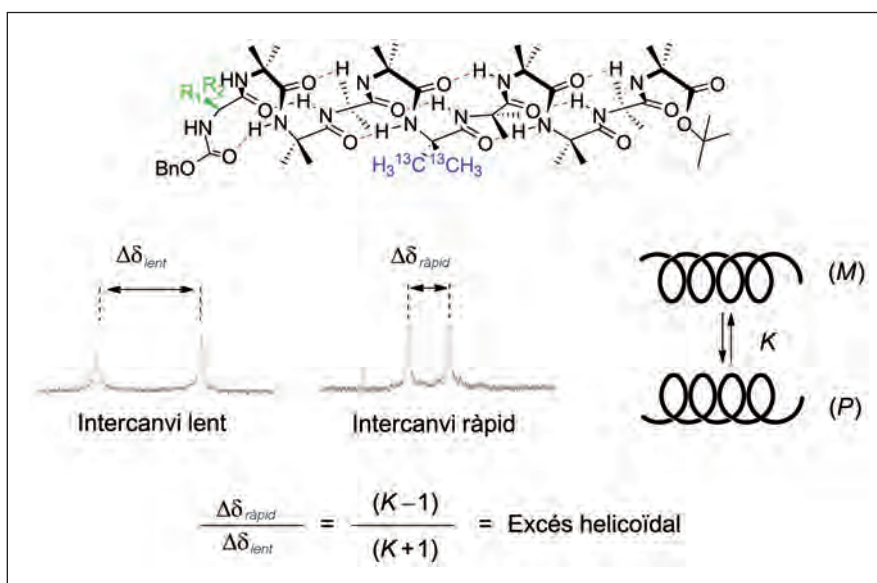
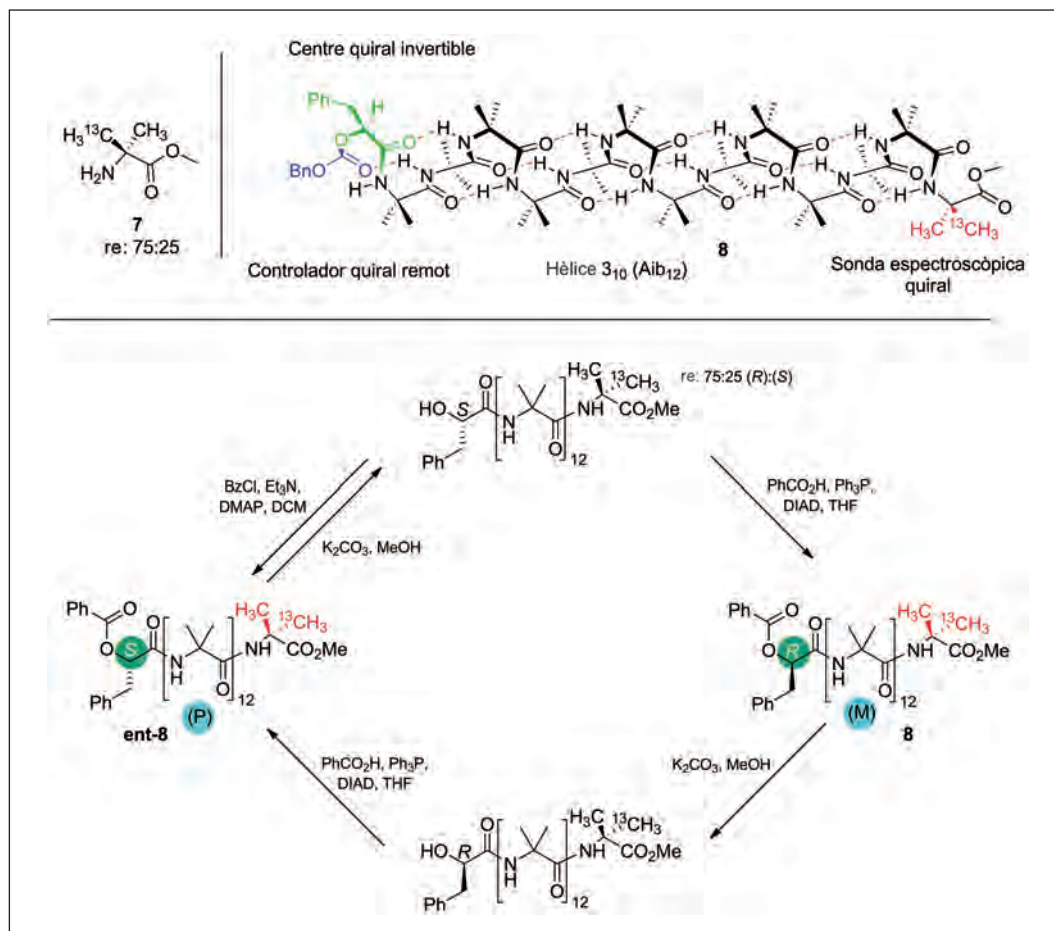


FIGURA 6. Determinació de l'excés helicoidal.



ESQUEMA 4. Comunicació d'informació estereoquímica a nanòmetres de distància mitjançant una inversió reversible del sentit de gir en una hèlice.

L'hèlice com a transductor d'informació

Determinació del sentit de gir i transferència d'informació quiral

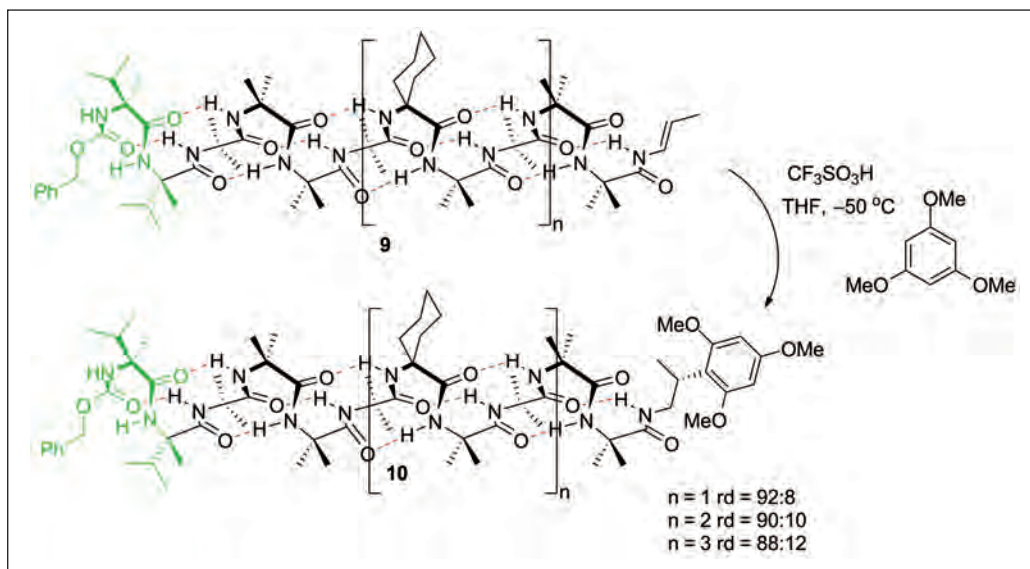
Tal com s'ha comentat abans, normalment el sentit de gir de compostos helicoidals es determina mitjançant dicroisme circular. No obstant això, és possible determinar el sentit de gir d'una hèlice 3_{10} incorporant un aminoàcid marcat amb ^{13}C de forma asimètrica. Es pot obtenir l'aminoàcid **7** marcat en un dels dos carbonis en una relació enantiomèrica 75:25 (esquema 4) [28, 29]. Un cop incorporat a un pèptid, la posició del senyal majoritari permet identificar el sentit de gir (tot i que és necessària la comparació amb un pèptid conegut) [23].

La presència d'aquest aminoàcid quiral marcat permet llegir per RMN la comunicació que s'estableix mitjançant el sentit

de gir de l'hèlice entre els dos extrems. En el compost **8**, el centre quiral (*R*) controla el sentit de gir (*M*) de la molècula. Un cop hidrolitzat el grup èster, es pot invertir la configuració de l'alcohol resultant mitjançant una reacció de Mitsunobu, de manera que s'obté el producte **ent-8**. En aquest cas, el nou centre quiral és (*S*) i induïx un sentit de gir (*P*). La inversió realitzada es pot veure fàcilment en l'espectre de ^{13}C , on la posició del carboni majoritari canvia entre els dos diastereòmers a causa de l'entorn produït per l'hèlice (esquema 4). Això suposa una transferència d'informació entre dos centres separats 40 enllaços, uns 2,5 nm, tenint en compte l'estructura de l'hèlice 3_{10} [30].

Aconseguir una reacció selectiva a 61 enllaços

Tal com s'ha comentat anteriorment, la presència de dos aminoàcids quaternaris a l'extrem N-terminal és suficient per aconseguir un bon grau de control del sentit de gir. Aquesta



ESQUEMA 5. Exemple d'una reacció diastereoselectiva a 61 enllaços del centre quiral més proper emprant un pèptid helicoïdal com a transductor de quiralitat.

transferència eficaç de la quiralitat al llarg de l'hèlice permet que centres reactius allunyats del centre quiral es trobin sota una influència asimètrica. D'aquesta manera es fa una reacció selectiva allunyada del centre quiral, i s'efectua així un control remot de la reacció. Emprant aquesta estratègia s'ha aconseguit la hidrogenació diastereoselectiva d'un alquè a causa solament de l'efecte de l'hèlice i, més espectacularment, l'addició de tipus Friedel-Crafts d'un ió imini a un grup aromàtic situat a 31, 46 o fins i tot 61 enllaços de distància del centre quiral més proper (esquema 5) [27].

Conclusions

Els oligòmers d'àcid aminoisobutíric presenten estructures helicoïdals el sentit de gir de les quals es pot controlar mitjançant la col·locació d'aminoàcids quirals a l'extrem N-terminal. La propagació de l'efecte al llarg de l'hèlice permet una comunicació eficaç de la quiralitat d'un extrem a l'altre fins a una distància superior als 60 enllaços (uns 4 nm). Aquesta transmissió es pot emprar per transmetre informació de forma eficaç d'un extrem a l'altre de la molècula, sigui per mitjans espectroscòpics o mitjançant una reacció química. Aquest control remot de la reactivitat és típic dels enzims i receptors alostèrics; conceptes semblants poden trobar utilitat en sistemes biològics per a la construcció de transductors de senyal intramembrana artificials, per exemple, mímics de proteïnes G. El proper repte és convertir els efectes observats en conse-

qüències biològiques reals, per exemple, modulació d'activitats catalítiques o de reconeixement.

Agraïments

L'autor vol expressar el seu agraïment a l'European Research Council (CIG FP7-PEOPLE-2012-CIG-321659), al MINECO (Contracte Ramón y Cajal, CTQ2012-38453-C03-03) i a l'AGAUR (2007 BP-A 00009) pel suport econòmic rebut.

Referències

- [1] LEHN, J. M. «Programmed chemical systems: multiple subprograms and multiple processing/expression of molecular information». *Chemistry-a European Journal*, núm. 6 (2000), p. 2097-2102.
- [2] WADA, Y. «A prospect for single molecule information processing devices». *Pure Appl. Chem.*, núm. 71 (1999), p. 2055-2066.
- [3] SZACIŁOWSKI, K. «Digital information processing in molecular systems». *Chem. Rev.*, núm. 108 (2008), p. 3481-3548.
- [4] BRADY, P. B.; ALBERT, B. J.; AKAKURA, M.; YAMAMOTO, H. «Controlling stereochemistry in polyketide synthesis: 1,3- vs. 1,2-asymmetric induction in methyl ketone aldol additions to β -super siloxy aldehydes». *Chem. Sci.*, núm. 4 (2013), p. 3223-3231.
- [5] HARTOG, T. den; HARUTYUNYAN, S. R.; FONT, D.; MINNAARD, A. J.; FERINGA, B. L. «Catalytic enantioselective 1,6-conjugate addition

of Grignard reagents to linear dienoates». *Angew. Chem. Int. Ed.*, núm. 47 (2008), p. 398–401.

[6] LINNANE, P.; MAGNUS, N.; MAGNUS, P. «Induction of molecular asymmetry by a remote chiral group». *Nature*, núm. 385 (1997), p. 799–801.

[7] MAGNUS, N.; MAGNUS, P. «1,13 and 1,14 asymmetric induction: remote control». *Tetrahedron Letters*, núm. 38 (1997), p. 3491–3494.

[8] CLAYDEN, J.; LUND, A.; VALLVERDÚ, L. S.; HELLIWELL, M. «Ultra-remote stereocontrol by conformational communication of information along a carbon chain». *Nature*, núm. 431 (2004), p. 966–971.

[9] CLAYDEN, J.; LUND, A.; YOUSSEF, L. H. «Conformational preference and remote (1,10) stereocontrol in biphenyl-2,2'-dicarboxamides». *Org. Lett.*, núm. 3 (2001), p. 4133–4136.

[10] NOE, C. R.; KNOLLMÜLLER, M.; ETTMAYER, P. «Paraformaldehyde as possible chirality amplifier». *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, núm. 27 (1988), p. 1379–1381.

[11] APPELLA, D. H.; CHRISTIANSON, L. A.; KARLE, I. L.; POWELL, D. R.; GELLMAN, S. H. « β -peptide foldamers: Robust Helix formation in a new family of β -amino acid oligomers». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 118 (1996), p. 13071–13072.

[12] GELLMAN, S. H. «Foldamers: a manifesto». *Acc. Chem. Res.*, núm. 31 (1998), p. 173–180.

[13] HILL, D. J.; MIO, M. J.; PRINCE, R. B.; HUGHES, T. S.; MOORE, J. S. «A field guide to foldamers». *Chem. Rev.*, núm. 101 (2001), p. 3893–4011.

[14] HORNE, W. S.; GELLMAN, S. H. «Foldamers with heterogeneous backbones». *Acc. Chem. Res.*, núm. 41 (2008), p. 1399–1408.

[15] HUC, I. «Aromatic oligoamide foldamers». *Eur. J. Org. Chem.* (2004), p. 17–29.

[16] KARPEN, M. E.; DEHASETH, P. L.; NEET, K. E. «Differences in the amino-acid distributions of 3_{10} -helices and α -helices». *Protein Sci.*, núm. 1 (1992), p. 1333–1342.

[17] TONIOLO, C.; BENEDETTI, E. «The polypeptide- 3_{10} -helix». *Trends Biochem. Sci.*, núm. 16 (1991), p. 350–353.

[18] YASUI, S. C.; KEIDERLING, T. A.; FORMAGGIO, F.; BONORA, G. M.; TONIOLO, C. «Vibrational circular-dichroism of polypeptides. 9. A study of chain-length dependence for 3_{10} -helix formation in solution». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 108 (1986), p. 4988–4993.

[19] PENGU, B.; FORMAGGIO, F.; CRISMA, M.; TONIOLO, C.; BONORA, G. M.; BROXTERMAN, Q. B.; KAMPHUIS, J.; SAVIANO, M.; IACOVINO, R.; ROSSI, F.; BENEDETTI, E. «Linear oligopeptides. Part 406. Helical screw sense of peptide molecules: the pentapeptide system (Aib)₄/L-Val[L-(α Me)Val] in solution». *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, núm. 2 (1998), p. 1651–1657.

[20] INAI, Y.; KUROKAWA, Y.; HIRABAYASHI, T. «Terminal effect of chiral residue on helical screw sense in achiral peptides». *Biopolymers*, núm. 49 (1999), p. 551–564.

[21] INAI, Y.; OUSAKA, N.; OKABE, T. «Mechanism for the noncovalent chiral domino effect: new paradigm for the chiral role of the N-terminal segment in a 3_{10} -helix». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 125 (2003), p. 8151–8162.

[22] POLI, M. de; BYRNE, L.; BROWN, R. A.; SOLÀ, J.; CASTELLANOS, A.; BODDAERT, T.; WECHSEL, R.; BEADLE, J. D.; CLAYDEN, J. «Engineering the structure of an N-terminal β -turn to maximize screw-sense preference in achiral helical peptide chains». *J. Org. Chem.*, núm. 79 (2014), p. 4659–4675.

[23] BROWN, R. A.; MARCELLI, T.; POLI, M. de; SOLÀ, J.; CLAYDEN, J. «Induction of unexpected left-handed helicity by an N-terminal L-amino acid in an otherwise achiral peptide chain». *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, núm. 51 (2012), p. 1395–1399.

[24] SOLÀ, J.; HELLIWELL, M.; CLAYDEN, J. «N- versus C-terminal control over the screw-sense preference of the configurationally achiral, conformationally helical peptide motif Aib₈GlyAib₈». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 132 (2010), p. 4548–4549.

[25] SOLÀ, J.; HELLIWELL, M.; CLAYDEN, J. «Interruption of a 3_{10} -helix by a single Gly residue in a poly-Aib motif: a crystallographic study». *Biopolymers*, núm. 95 (2011), p. 62–69.

[26] SOLÀ, J.; MORRIS, G. A.; CLAYDEN, J. «Measuring screw-sense preference in a helical oligomer by comparison of ¹³C NMR signal separation at slow and fast exchange». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 133 (2011), p. 3712–3715.

[27] BYRNE, L.; SOLÀ, J.; BODDAERT, T.; MARCELLI, T.; ADAMS, R. W.; MORRIS, G. A.; CLAYDEN, J. «Foldamer-mediated remote stereocontrol: >1,60 asymmetric induction». *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, núm. 53 (2014), p. 151–155.

[28] BRANCA, M.; PENA, S.; GUILLLOT, R.; GORI, D.; ALEZRA, V.; KOUKLOVSKY, C. «Memory of chirality of tertiary aromatic amides: a simple and efficient method for the enantioselective synthesis of quaternary α -amino acids». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 131 (2009), p. 10711–10718.

[29] FLETCHER, S. P.; SOLÀ, J.; HOLT, D.; BROWN, R. A.; CLAYDEN, J. «Synthesis of enantiomerically enriched (*R*)-¹³C-labelled 2-aminoisobutyric acid (Aib) by conformational memory in the alkylation of a derivative of L-alanine». *Beilstein J. Org. Chem.*, núm. 7 (2011), p. 1304–1309.

[30] SOLÀ, J.; FLETCHER, S. P.; CASTELLANOS, A.; CLAYDEN, J. «Nanometer-range communication of stereochemical information by reversible switching of molecular helicity». *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, núm. 49 (2010), p. 6836–6839.



J. Solà

Jordi Solà (Barcelona, 1978) és llicenciat en química per la Universitat Ramon Llull i doctor en química per la Universitat de Barcelona. Va realitzar estades postdoctorals en el camp de la química supramolecular a Manchester, al grup del professor J. Clayden, i a Edimburg, amb el professor D. Leigh. Actualment és investigador Ramón y Cajal a l'Institut de Química Avançada de Catalunya (IQAC-CSIC), on desenvolupa la seva recerca. Els seus camps d'interès, dins la química supramolecular, són la síntesi de receptors mitjançant química combinatòria dinàmica, la química de sistemes i la preparació de molècules amb estructura secundària definida.