

Ferrocene und molekulare Erkennung

Von *Edwin C. Constable**

Die chemische Forschung wird derzeit durch viele Themen bestimmt, die die traditionellen Grenzen zwischen Organischer, Anorganischer, Physikalischer und Theoretischer Chemie sowie zwischen der Chemie und der Biologie aufheben. Seit einigen Jahren werden unter dem Schlagwort „molekulare Erkennung“ molekulare Systeme studiert, die spezifische und geplante Wechselwirkungen mit bestimmten Molekülen oder Ionen aufweisen. Diese Untersuchungen betreffen somit ein Grenzgebiet zwischen Organischer und Biologischer Chemie. Neuerdings nutzt man in diesem Zusammenhang auch mehr die einzigartigen Eigenschaften von Metall-Ionen. Jüngste Beispiele zeigen, daß sie die Selbstanorganisation großer molekularer Aggregate und neuartiger topologischer Strukturen steuern sowie ein Design neuer Rezeptorsysteme ermöglichen können. Die Reaktivität von Übergangsmetallkomplexen zeichnet sich häufig durch Redoxvorgänge am Metallzentrum aus; oxidierte und/oder reduzierte Verbindungen haben meist unterschiedliche Eigenschaften. *Gokel et al.* haben Anfang des Jahres einige ungewöhnliche und innovative Anwendungsmöglichkeiten von Organometallverbindungen beschrieben, die man wohl der Organischen Chemie zurechnen muß^[1, 2].

Ferrocen **1** ($X^1 = X^2 = H$) ist eine einfache und äußerst stabile Organometallverbindung, die formal aus zwei coplanaren Cyclopentadienylringen besteht, die ein Fe^{II} -Zentrum sandwichartig einschließen. *Gokel et al.* berichten in der ersten Publikation über die Konsequenzen der Oxidation des Fe^{II} -Zentrums eines Ferrocens für die supramolekulare Chemie. Über konventionelle Veresterungs- und Amidierungsschritte (**1**, $X^1 = X^2 = \text{COCl} \rightarrow \mathbf{1}$, $X^1 = X^2 = \text{CO}_2\text{R}$, CONHR oder CONR_2) oder sequentielle Menschutkin- und Alkoholysereaktionen (**1**, $X^1 = H$, $X^2 = \text{CH}_2\text{NMe}_2 \rightarrow \mathbf{1}$, $X^1 = H$, $X^2 = \text{CH}_2\text{OR}$) synthetisierten sie eine Reihe von Derivaten von **1** mit langen Fettsäure- oder Cholesterylresten^[1]. Bei einigen dieser Verbindungen fand in wässriger Lösung eine Aggregatbildung statt. Das interessanteste Verhalten zeigte jedoch der Dihydrocholesterolester **2**. Während für die Neutralverbindung **2** in Lösung keine Aggregation nachweisbar war, bildeten sich aus dem durch elektrochemische oder chemische Oxidation erhaltenen Kation **2⁺** durch Ultraschallbehandlung in wässriger Lösung sphärische Vesikel, die nach sehr guten elektronenmikroskopischen Aufnahmen einen Membrandurchmesser von ca. 45 Å

aufweisen. Der wichtigste Befund von *Gokel* und *Echegoyen et al.* ist, daß die Vesikelbildung durch eine echte Redoxreaktion ausgelöst wird. Verbindung **2** aggregiert in Lösung nicht, nach der Oxidation werden jedoch Vesikel gebildet; die Reduktion der Vesikel mit Dithionit bewirkt ihre Zerstörung. Die Verwendung eines redoxaktiven Metallzentrums als molekularer Schalter zur Steuerung der Bildung supramolekularer Assoziate ist bemerkenswert und läßt eine völlig neue Methodik zum Aufbau von Membranen, Micellen und anderen supramolekularen Strukturen erwarten.

In der zweiten Veröffentlichung mit dem Titel „Ein molekularer Rezeptor auf Ferrocenbasis: selektive Komplexierung unter Ausnutzung atomarer Kugellager“ zeigen *Gokel et al.*, daß einige weitere Eigenschaften der Ferroceneinheit genutzt werden können, um Rezeptoren für Diamine zu designen. Der Titel der Veröffentlichung impliziert, daß die beiden Cyclopentadienylringe des Ferrocens so um das Eisenzentrum rotieren können, als wäre das Metall ein Kugellager zwischen zwei planaren Flächen. Im Falle von funktionalisierten Ferrocenen ergibt sich dadurch eine große Zahl von Orientierungsmöglichkeiten der Substituenten. Die Rotationsbarriere ist in substituierten Ferrocenen ähnlich niedrig wie in substituierten Ethanen. Man kann folglich Rezeptoren entwerfen, die funktionelle Gruppen enthalten, um ein bestimmtes Molekül zu binden, ohne daß diese funktionellen Gruppen jedoch in den korrekten räumlichen Positionen vorhanden sein müssen. Die exakte räumliche Anordnung der Bindungszentren kann dann durch das Substrat induziert werden; die funktionellen Gruppen des Rezeptors werden durch Rotation der beiden Cyclopentadienylringe optimal zueinander orientiert (Abb. 1). Nur mit dem passenden Substrat kann der Rezeptor die richtige Konformation annehmen.

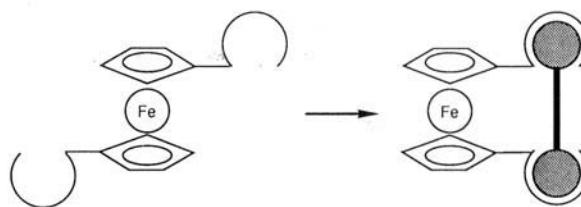
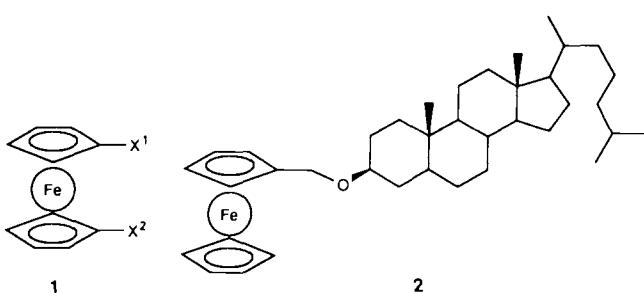
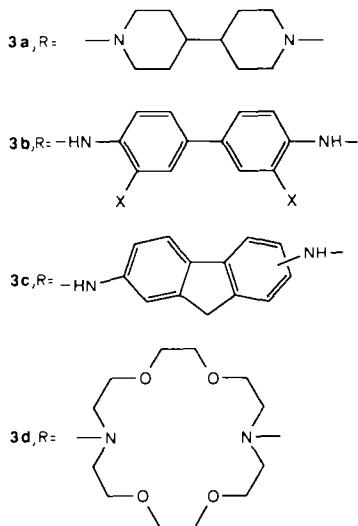
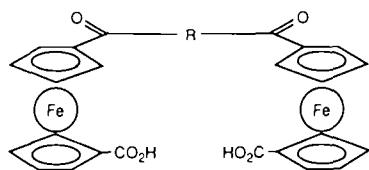


Abb. 1. Das Prinzip der Bindung von difunktionellen Molekülen an einen Ferrocen-Rezeptor. Die aktive Konformation des Rezeptors wird erst durch das Substrat induziert.



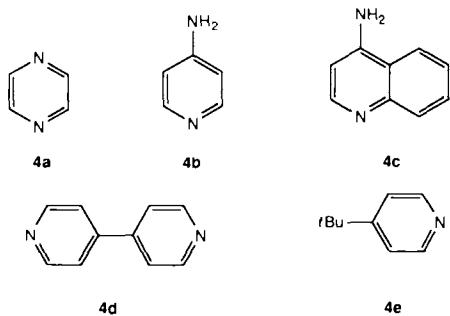
Gokel et al. verwendeten die leicht zugänglichen Ferrocene, **1** ($X^1 = X^2 = \text{CO}_2\text{H}$), um eine Reihe von Bisferrocenen, **3a-d**, darzustellen, die einen potentiellen Hohlraum zur Bindung von Diaminen enthalten. Die primäre Wechselwirkung des Rezeptor-Substrat-Komplexes tritt zwischen den Carbonsäureresten und den Aminogruppen auf, obwohl eine Reihe weiterer Eigenschaften die Spezifität der Bindung erhöht. Die passende räumliche Anordnung der Carbonsäurereste kann durch Rotation der Cyclopentadienylringe („Kugellagerbewegung“) erreicht werden (und, falls nötig, auch durch Rotation der kompletten Ferroceneinhei-

[*] Dr. E. C. Constable
University Chemical Laboratory
Lensfield Road, GB-Cambridge CB21EW (Großbritannien)



ten um die Spacergruppe). Die Verwendung aromatischer Spacer zwischen den Ferroceneinheiten ermöglicht π -Stapelwechselwirkungen zwischen Substrat und Rezeptor, die ein zusätzliches Element zur molekularen Erkennung bei steuern.

Modelle lassen auf einen Hohlraum von 7–8 Å zwischen den Carbonsäuregruppen in der richtigen Konformation schließen. Für die Substrate 4a–e wurde das Ausmaß der Substrat-Rezeptor-Bindung anhand der $^1\text{H-NMR}$ -chemischen Verschiebungen bestimmt; signifikante Wechselwirkungen wurden für 4b und 4c festgestellt ($K = 10^3 \text{ M}^{-1}$).



Die Verbindungen 3 zählen somit zu den ersten nicht-makrocyclischen Rezeptoren für organische Substrate. Durch den Einbau anderer funktioneller Gruppen in die Bisferrocene sollten sich auch andere Substratmoleküle binden lassen.

Die elegante Kombination von Organischer und Anorganischer Chemie, wie sie sich in den geschilderten Ergebnissen präsentiert, und ihre Anwendung auf Probleme der molekularen Erkennung sind beeindruckend. Allerdings haben schon früher andere Arbeitsgruppen die Möglichkeit,

substituierte Ferrocene als molekulare Schalter oder Rezeptoren zu verwenden, erkannt^[3–5]. Dabei müssen vor allem die Arbeiten von *Beer* et al. hervorgehoben werden^[4]. Das besondere Interesse dieser Arbeitsgruppe galt dem Design molekularer Systeme, in denen eine Ferroceneinheit einen Substituenten enthält, der Metalle binden kann, z. B. einen Kronenether. Die Koordination eines Alkalimetall-Ions an den Kronenether bewirkt sterische und elektronische Veränderungen, die sich auf das Eisenzentrum auswirken und die elektrochemisch detektiert werden können. Auf diese Weise entstehen molekulare Schalter oder Sensoren, in denen durch die Bindung eines Alkalimetall-Ions eine Änderung des Redoxpotentials der Ferroceneinheit ausgelöst wird; eine Anwendung dieses Prinzips bei biologischen Systemen ist denkbar.

Das Konzept, Konformationsänderungen, die durch die Bindung eines Substrates induziert werden, zur Optimierung dieser Bindungsverhältnisse zu nutzen, ist für viele biologische Systeme charakteristisch und wurde erfolgreich auf andere chemische Systeme übertragen. Von besonderer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang die Arbeiten von *Rebek* et al., der für solche Phänomene die Bezeichnung „allostatische Effekte“ übernahm^[6]. In einer Reihe von grundlegenden Veröffentlichungen demonstrierten *Rebek* et al., daß die kooperative Bindung von Metall-Ionen durch 3,3'-disubstituierte 2,2'-Bipyridine mit Konformationsänderungen im Rezeptor erklärt werden kann.

Das Design von Rezeptoren für kleine organische Moleküle ist ein dauernd aktuelles Thema der modernen Organischen Chemie, und die Arbeiten von *Lehn* et al. müssen in diesem Zusammenhang besonders hervorgehoben werden^[7]. Obwohl die Wechselwirkung von Metall-Ionen mit Aminen seit Jahrhunderten bekannt ist und eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung der Komplexchemie spielte, wird das Potential „anorganischer“ Systeme für die selektive und reversible Bindung solcher Spezies erst seit kurzem genutzt. So wurde unlängst von *Sanders* et al.^[8] gezeigt, daß Cyclooligomere, die Zinkporphyrine enthalten, durch Kupplungsreaktionen von Acetylenen in Gegenwart von Cu^{I} in hoher Ausbeute erhalten werden. Die Beziehung der Studie von *Sanders* et al. zu der von *Gokel* et al. ist darin zu sehen, daß die Kupplungsreaktionen in Gegenwart von Polyaminen wie 4,4'-Bipyridin oder 2,4,6-Tri(4-pyridyl)-1,3,5-triazin durchgeführt wurden. Diese steuern die reaktionsgerechte Positionierung der Edukte. Das Prinzip der Erkennung setzt also schon eine Stufe vorher ein; das Substrat induziert nicht nur eine Konformationsänderung im Rezeptor, sondern es steuert sogar die Synthese des richtigen Rezeptors. Solche „Templatreaktionen“ sind für Metall-Ionen als Template wohlbekannt.

Die zitierten Veröffentlichungen spiegeln den gegenwärtigen Trend wider, Methoden und Konzepte einer Disziplin auf eine andere zu übertragen. Insbesondere unterstreichen die Ergebnisse nochmals, daß durch Rückgriff auf die ca. 100 Elemente der Anorganiker neuartige und sehr empfindliche Kontrollelemente in organische Systeme eingeführt werden können. Diese Ideen sind hervorragend in *Seebachs* kürzlich erschienenem Monumentalaufsatzen „Organische Synthese – wohin?“ zusammengefaßt^[9]. Die Konzepte der Reaktivitätbeeinflussung durch Metall-Ionen sind in einem im vergangenen Jahr veröffentlichten Buch ausführlich diskutiert^[10].

- [1] J. C. Medina, I. Gay, Z. Chen, L. Echegoyen, G. W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 365.
 [2] J. C. Medina, C. Li, S. G. Bott, J. L. Atwood, G. W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 366.
 [3] C. D. Hall, N. W. Sharpe, I. P. Danks, Y. P. Sang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 417.
 [4] P. D. Beer, C. D. Bush, T. A. Hamor, *J. Organomet. Chem.* 339 (1988) 133; P. D. Beer, H. Sikanyika, C. Blackburn, J. F. McAleer, *ibid.* 350 (1988) C15; P. D. Beer, C. Blackburn, J. F. McAleer, H. Sikanyika, *Inorg. Chem.* 29 (1990) 378; P. D. Beer, *Chem. Soc. Rev.* 18 (1989) 409; P. D. Beer, H. Sikanyika, *Polyhedron* 9 (1990) 1091.
 [5] T. Saji, I. Kinoshita, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 716.
 [6] J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* 17 (1984) 258.
 [7] J.-M. Lehn, A. Rigault, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1121; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1095; J.-M. Lehn, *ibid.* 100 (1988) 91 bzw. 27 (1988) 89; *ibid.* 102 (1990) 1347 bzw. 29 (1990) 1304.
 [8] H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem.* 102 (1990) 1478; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 1400.
 [9] D. Seebach, *Angew. Chem.* 102 (1990) 1363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 1320.
 [10] E. C. Constable: *Metals and Ligand Reactivity*, Ellis Horwood, Chichester, England 1990.

VCH-Register-Bibliothek

Die elektronische Version des Registers können Sie auf allen MS-DOS-fähigen PC's lesen. Sie wird mit dem Recherche-Modul der bewährten Literaturverwaltung VCH-Biblio vertrieben.

Die "Angewandte" elektronisch im Griff

Sie können das Jahresregister der "Angewandten Chemie" jetzt auch auf Disketten im 5 1/4-Zoll- und 3 1/2-Zoll- Format bestellen.

Es sind jährliche up-dates vorgesehen. Ihr Disketten-Register wird immer umfangreicher, ohne daß der Suchaufwand zunimmt.

Preis 1991: DM 34,- plus Versandkosten.
 Lieferbar ab Februar 1991.

Richten Sie Ihre Bestellung bitte an:

VCH
 Software und Datenbanken
 Postfach 101161
 D-6940 Weinheim
 Telefon 06201/602-271

