

## Die Ausrichtung eines Chromophors in einem chiralen Wirtmolekül liefert einen empfindlichen Test für die Orientierungs-Intensitäts-Regel des induzierten Circular dichroismus\*\*

Xiangyang Zhang und Werner M. Nau\*

Circular dichroismus ist eine wichtige spektrale Eigenschaft zur Untersuchung von Chiralität.<sup>[1, 2]</sup> Ein interessanter Effekt wird beobachtet, wenn ein achiraler Chromophor von einem chiralen Wirtmolekül komplexiert wird. Das Gastmolekül wird optisch aktiv, ein Phänomen, welches als „induzierter“ Circular dichroismus (ICD) bezeichnet wird.<sup>[3-5]</sup> Die spektroskopische Information, die aus dieser Wechselwirkung resultiert, ist einzigartig, da das Vorzeichen und die Größe des ICD-Signals von der relativen Orientierung des Chromophors im Wirtmolekül abhängen. Harata et al. haben eine Regel für Einschlussverbindungen von kegelförmigen chiralen Wirtmolekülen entwickelt, insbesondere für Cyclodextrine (CDs).<sup>[6]</sup> Nach ihr erwartet man ein positives ICD-Signal, wenn das elektrische Übergangsdipolmoment parallel zur Achse des Wirtmoleküls ausgerichtet ist, und einen negativen, nur halb so starken Effekt, wenn es orthogonal steht (Abbildung 1).<sup>[2, 5]</sup>

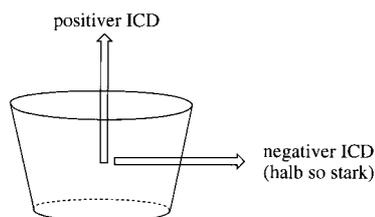


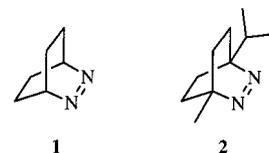
Abbildung 1. Abhängigkeit des Vorzeichens und der Intensität des ICD von der Richtung des elektrischen Übergangsdipolmoments des Gastmoleküls in CD-Einschlussverbindungen.

Anfang der neunziger Jahre wurde eine ähnliche Regel für ICD-Effekte außerhalb der Kavität eines Wirtmoleküls vorgestellt;<sup>[7]</sup> in diesem Fall sind die Vorzeichen gerade entgegengesetzt. Des Weiteren wurde eine verfeinerte rechnerische Behandlung von ICD-Effekten eingeführt.<sup>[8, 9]</sup>

Das Verständnis der relativen Orientierung des Gastes in Wirt-Gast-Komplexen, insbesondere wenn schwache Van-der-Waals-Wechselwirkungen bestimmend sind,<sup>[4]</sup> ist für die Entwicklung funktioneller supramolekularer Materialien, z. B. für katalytische oder analytische Zwecke, unerlässlich. Kristallstrukturen können genaue Daten für CD-Komplexe

im festen Zustand liefern.<sup>[10, 11]</sup> Strukturinformationen zu Wirt-Gast-Komplexen in Lösung sind jedoch nur in besonderen Fällen zugänglich. Fortschritte in der Interpretation von NMR-Daten können neue Möglichkeiten eröffnen,<sup>[12]</sup> doch meist werden die relativen Orientierungen in Wirt-Gast-Komplexen mit Hilfe von ICD-Effekten bestimmt.<sup>[5]</sup> Die Regel von Harata, die die qualitative Grundlage für die Ableitung von Strukturdaten aus ICD-Effekten bildet, wurde über Substituenteneinflüsse auf die elektronischen Übergänge in Benzol und Naphthalin näher untersucht,<sup>[6, 13-16]</sup> wobei die (axiale) Orientierung der Gastmoleküle unverändert blieb. Diese ausgefeilten „photophysikalischen Tests“ bestätigten die Anwendbarkeit der Regel.

Am einfachsten und vielleicht am intuitivsten könnte man Haratas Regel testen, indem man einen Chromophor in der chiralen CD-Kavität dreht. Ein solcher Wechsel der Ausrichtung des gleichen Chromophors im gleichen Wirtmolekül von parallel zu orthogonal sollte nicht nur das Vorzeichen des ICD-Signals umkehren, sondern auch ein vielversprechender Test für die erwartete Stärke des ICD-Effektes (siehe Abbildung 1) sein. Der beschriebene „strukturelle Test“ ist unseres Wissens noch nicht durchgeführt worden, so dass der hier vorgestellte Befund eines schwächeren und invertierten ICD-Effektes, wenn man vom  $\beta$ -CD-Komplex des Azoalkans **1** zu dem des sterisch anspruchsvolleren Derivats **2** übergeht, von Interesse sein sollte. Änderungen des Vorzeichens von ICD-Effekten wurden bereits bei Verwendung unterschiedlicher Wirtmoleküle, z. B.  $\beta$ -CD und  $\gamma$ -CD,<sup>[17, 18]</sup> beobachtet. Die in Abbildung 1 gezeigte erforderliche tiefe Einlagerung des Gastmoleküls<sup>[6, 7]</sup> wurde in diesen Studien allerdings nicht experimentell bestätigt. Für die Azoalkane **1** und **2** kann dagegen ein vollständiges Eintauchen in die CD-Kavität durch NMR-Messungen bewiesen werden.



Erste Hinweise auf eine 1:1-Komplexierung des Azoalkans **1** durch  $\beta$ -CD lieferte vor kurzem eine Fluoreszenzstudie.<sup>[19]</sup> **1** und das Derivat **2** weisen in Wasser hohe Bindungskonstanten mit  $\beta$ -CD auf (beide ca.  $1000 \text{ M}^{-1}$ ).<sup>[20]</sup> Die Art der Assoziation wurde nun durch 2D-ROESY-NMR-Spektroskopie untersucht. Sie ergab selektive NOE-Verstärkungen zwischen beiden inneren CD-Protonen (H-3 und H-5) und allen Protonen der Azoalkane **1** und **2**, was die Bildung einer tiefen Einschlussverbindung beweist. Die Protonen mit intermolekularen Kreuzpeaks in den ROESY-Spektren waren auch diejenigen, die chemisch induzierte NMR-Verschiebungen (CIS) zeigten. Interessanterweise lieferten die CIS-Werte der Gastmoleküle **1** und **2** einen ersten Hinweis auf eine unterschiedliche Einlagerung. So waren die CIS-Werte der vergleichbaren *syn*- und *anti*-Protonen von **2** signifikant kleiner als die von **1** und, besonders auffällig, diejenigen der *syn*-Protonen hatten entgegengesetzte Vorzeichen (Abbildung 2).

Weitere Einblicke in die spezifische Art der Einlagerung in  $\beta$ -CD wurden mit Hilfe von Kraftfeldrechnungen erhalten.<sup>[21]</sup> Das Azoalkan **1** ist nahezu kugelförmig mit einem Durchmesser von ca.  $5 \text{ \AA}$ , so dass mehrere Möglichkeiten der

[\*] Dr. W. M. Nau, Dipl.-Chem. X. Zhang  
 Departement Chemie der Universität Basel  
 Klingelbergstrasse 80, 4056 Basel (Schweiz)  
 Fax: (+41) 61-267-3855  
 E-mail: nau@ubaclu.unibas.ch

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Dr. G. Scherer, Institut für Organische Chemie, sowie A. Merz und T. Schultheiss, Institut für Biophysikalische Chemie, für die Hilfestellung bei den NMR-ROESY- und ICD-Messungen.

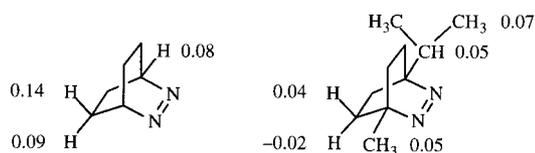


Abbildung 2. CIS-Werte für die Einlagerung der Azoalkane **1** und **2** in  $\beta$ -CD.

Einlagerung in den  $\beta$ -CD-Hohlraum (Durchmesser ca. 6–6.5 Å) vorstellbar sind. AMBER-Rechnungen lieferten vier prinzipiell mögliche Konformationen für **1** in  $\beta$ -CD, die als laterale, frontale, apicale und basale Einlagerung klassifiziert werden können (Abbildung 3a). Die apicale Geometrie hatte die niedrigste Energie, aber die Energiedifferenz zu den lateralen und basalen Orientierungen war gering (innerhalb 1.5 kcal mol<sup>-1</sup>). Lediglich das frontale Eindringen scheint deutlich ungünstiger zu sein (um 3.1 kcal mol<sup>-1</sup>). Moleküldynamikrechnungen<sup>[21]</sup> veränderten die vier prinzipiellen Konformationen nicht. Im Gegensatz hierzu führte die Wahl von MM+ als Kraftfeld dazu, dass das basale und das frontale Minimum verschwanden und nur die apicalen und lateralen Konformationen als mögliche Geometrien reproduziert wurden, wobei letztere lediglich 1.0 kcal mol<sup>-1</sup> weniger stabil war.

Die Dimension von **2** in Richtung der langen Achse (ca. 8 Å) übersteigt den Durchmesser des  $\beta$ -CD-Hohlraums signifikant. Dies schränkt die Möglichkeiten der Einlagerung von **2** ein, und tatsächlich lieferten die AMBER-Rechnungen eine starke Bevorzugung für die frontale Konformation (>10 kcal mol<sup>-1</sup>). Eine marginale Präferenz (0.6 kcal mol<sup>-1</sup>) wurde für die Konformation gefunden, bei der die größere Isopropylgruppe in den Hohlraum eintritt (Abbildung 3b).

Aussagekräftigere Belege für die Einlagerungsgeometrien wurden mit Hilfe der ICD-Signale der charakteristischen  $n \rightarrow \pi^*$ -Absorption der Azogruppe im nahen UV erhalten. Obwohl die Azoalkane **1** und **2** in ihren  $\beta$ -CD-Komplexen sehr ähnliche Absorptionsmaxima (ca. 375 nm) und Extinktionskoeffizienten (ca. 55 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>) aufweisen, zeigen sie entgegengesetzte ICD-Effekte: positiv für **1** und negativ sowie wesentlich schwächer für **2** (Abbildung 4). Da die Bindungskonstanten beider Azoalkane ähnlich sind, und beide tiefe Einschlussverbindungen bilden, wie die ROESY-Spektren belegen, kann man diesen offensichtlichen Gegensatz nur durch verschiedene Arten der Einlagerung erklären. Diese Interpretation wird durch die Ergebnisse des Molecular Modeling (Abbildung 3) und die beobachteten CIS-Werte (Abbildung 2) gestützt.

Gemäß der Regel von Harata erwartet man einen positiven ICD-Effekt für eine parallele Ausrichtung des elektrischen Übergangsdipolmoments relativ zur CD-Achse, während ein negativer Effekt bei einer orthogonalen Ausrichtung resultieren sollte (Abbildung 1). Das  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergangsdipolmoment von *cis*-Azoalkanen zeigt entlang den p-Orbitalen des Azo- $\pi$ -Systems. Diese Richtung kann rasch durch einfache Multiplikation der relevanten Vorzeichen der betreffenden  $n_-$  und  $\pi^*$ -Orbitallappen abgeleitet werden, wie in Abbildung 5 gezeigt ist. Daher ist das Übergangsdipolmoment für die apicale, basale und die frontale Einlagerungsart orthogo-

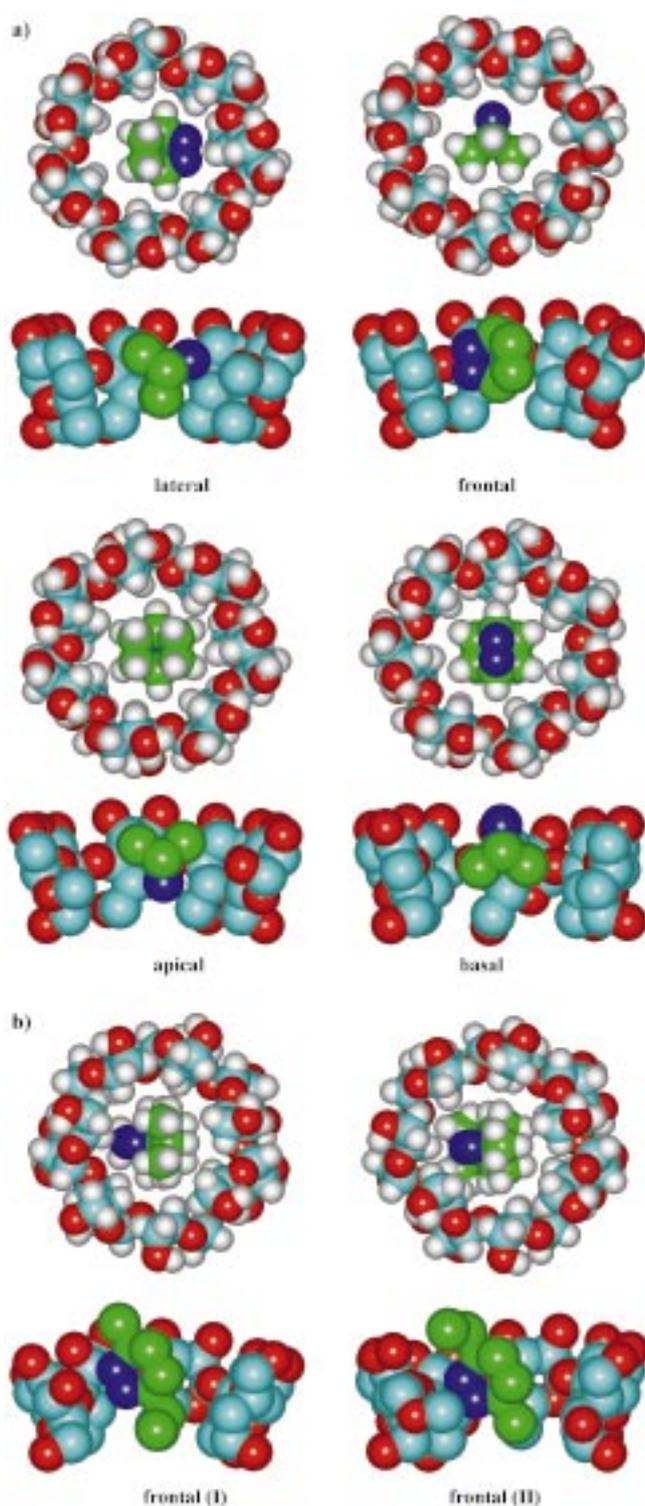


Abbildung 3. AMBER-optimierte Einschlussverbindungen von  $\beta$ -CD. a) Azoalkan **1**: Die oberen Ansichten sind jeweils von der größeren Öffnung gesehen, und die unteren Ansichten sind Schnitte von der Seite (letztere ohne Wasserstoffatome). b) Azoalkan **2**: Die oberen Ansichten sind jeweils von der engeren Öffnung gesehen, und die unteren Ansichten sind Schnitte von der Seite (letztere ohne Wasserstoffatome). Gezeigt sind zwei Arten der frontalen Einlagerung, bei denen die Isopropylgruppe (I) oder die Methylgruppe (II) in die Kavität eindringt.

nal ausgerichtet (Abbildung 1), so dass man für diese Orientierungen einen negativen ICD-Effekt erwartet. Das negative ICD-Signal von **2** ist somit in Einklang mit der

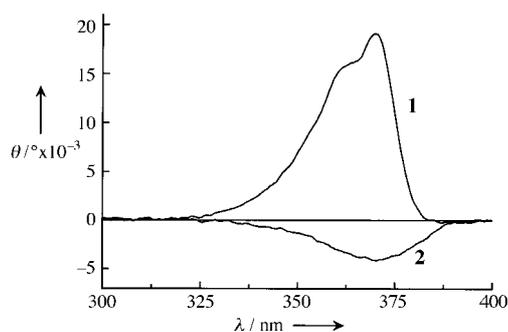


Abbildung 4. ICD-Spektren der Azoalkane **1** und **2** (4.0 mm) in Gegenwart von  $\beta$ -CD (12.0 mM) in  $D_2O$ .

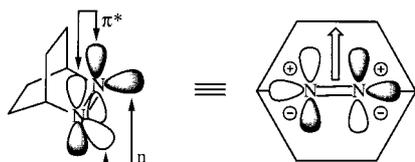


Abbildung 5. Bestimmung des elektrischen Übergangsdipolmoments des langwelligsten  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergangs in den Azoalkanen **1** und **2** durch formale Multiplikation der Lappen der betreffenden Orbitale  $n$  und  $\pi^*$ . Der Vektor, der von der Region des Elektronenmangels (-) zu der des Elektronenüberschusses (+) weist, liefert die Richtung des elektrischen Übergangsdipolmoments.

frontalen Einlagerung, die als einzige sterisch möglich ist. Das positive ICD-Signal von **1** muss von der lateralen Konformation herrühren, da nur diese eine nahezu parallele Orientierung des Übergangsdipolmoments sicherstellt. Beachtenswert ist auch, dass – in Einklang mit Haratas Regel – die Intensität des ICD-Signals für **1** deutlich stärker ist als für **2**. Der Effekt ist allerdings experimentell stärker ausgeprägt, als theoretisch vorhergesagt wird (Faktor 4–5 statt 2), obwohl die Chromophoreigenschaften die gleichen sind.

Zusammenfassend liefert die vorliegende Arbeit ein Beispiel für die Aufklärung der Konformation von Wirt-Gast-Komplexen in Lösung. Der ICD-Effekt, der von Haratas Regel vorausgesagt wird, wurde in der Tat für die Azoalkane **1** und **2** beobachtet, welche sich in ein Cyclodextrin unterschiedlich einlagern: lateral versus frontal. Wir sehen diese Ergebnisse als einen empfindlichen Test von Haratas Regel an, da das Übergangsdipolmoment des lokalisierten Azochromophors gegenüber dem Alkylsubstitutionsmuster unempfindlich ist. Anders als in früheren Studien<sup>[6, 13–16]</sup> wurde bei diesem „strukturellen Test“ tatsächlich ein ganzer Chromophor in einer chiralen Kavität gedreht. Am wichtigsten ist die Tatsache, dass im Gegensatz zu verwandten Untersuchungen<sup>[17, 18]</sup> unterschiedliche Orientierungen des gleichen Chromophors ( $-N=N-$ ) im gleichen Wirtmolekül ( $\beta$ -CD) zugänglich wurden.

### Experimentelles

$\beta$ -CD (Fluka) und >99.8%  $D_2O$  (Glaser AG, Basel, Schweiz) wurden direkt verwendet. Alle Experimente wurden bei Raumtemperatur in  $D_2O$  durchgeführt, um eine Konsistenz mit den NMR-Messungen zu gewährleisten. Das Azoalkan **2** wurde durch Cycloaddition von  $\alpha$ -Terpinen mit *N*-Methyltriazolindion (beide von Aldrich), Hydrierung, Hydrolyse und Oxidation erhalten, analog zur bekannten Synthese von **1**.<sup>[22]</sup>

**2**: Schmp. 34–35 °C; UV ( $D_2O$ ):  $\lambda_{max} = 373$  nm ( $\epsilon = 54$  cm<sup>-1</sup>M<sup>-1</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta = 2.43$  (sept, 1 H,  $J = 6.9$  Hz), 1.74 (s, 3 H), 1.54–1.51 (m, 4 H, *anti*), 1.24 (d, 6 H, 6.9 Hz), 1.11–1.08 (m, 4 H, *syn*); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta = 69.03, 63.75, 34.50, 28.74, 25.33, 23.70, 17.81$ ; GC-MS [Säule SE-30, 70 °C (10 min) – 10 K min<sup>-1</sup> – 270 °C (10 min)]: 13.82 min; MS: 166.16 ( $M^+$ ), 138 ( $M^+ - N_2$ ), 123 (138 –  $CH_3$ ), 109, 95 (138 –  $iC_3H_7$ ), 81, 67, 55, 41; Elementaranalyse: ber. für  $C_{10}H_{18}N_2$ : C 72.24, H 10.91, N 16.85; gef.: C 72.13, H 10.68, N 17.08.

Die ICD-Spektren wurden mit einem Jasco-J-720-Circulardichrographen (0.2 nm Auflösung, 25 Akkumulationen, 1-cm-Zelle) aufgenommen.  $D_2O$  und Lösungen von  $\beta$ -CD sowie den Azoalkanen **1** und **2**, die keine ICD-Signale im untersuchten Bereich zeigten, dienten als Referenz. Die <sup>1</sup>H-NMR-CIS-Werte (Varian Gemini 300 MHz) wurden unter Bedingungen nahezu quantitativer (>90%) Komplexbildung (2.5 mM Azoalkan, 8.8 mM  $\beta$ -CD) bestimmt. Die 2D-ROESY-Spektren (Bruker Avance DRX-600 MHz) wurden von  $D_2O$ -Lösungen erhalten, die 9.6 mM Azoalkan und 4.6 mM  $\beta$ -CD enthielten.

Eingegangen am 30. Juli 1999 [Z13807]

- [1] K. Nakanishi, N. Berova, R. W. Woody, *Circular Dichroism: Principles and Applications*, VCH, New York, **1994**.
- [2] A. Rodger, B. Nordén, *Circular Dichroism and Linear Dichroism*, Oxford University Press, New York, **1997**.
- [3] K. A. Connors, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1325–1357.
- [4] M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875–1917.
- [5] Y. A. Zhdanov, Y. E. Alekseev, E. V. Kompantseva, E. N. Vergeichik, *Russ. Chem. Rev.* **1992**, *61*, 563–575.
- [6] K. Harata, H. Uedaira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 375–378.
- [7] M. Kodaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3702–3705.
- [8] G. Marconi, S. Monti, B. Mayer, G. Köhler, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 3943–3950.
- [9] R. S. Murphy, T. C. Barros, J. Barnes, B. Mayer, G. Marconi, C. Bohne, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 137–146.
- [10] K. Harata, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1803–1827.
- [11] W. Saenger, *Inclusion Compounds*, Vol. 2 (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol), Academic Press, London, **1984**.
- [12] H.-J. Schneider, F. Hackett, V. Rüdiger, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1755–1785.
- [13] H. Shimizu, A. Kaito, M. Hatano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 2678–2684.
- [14] H. Shimizu, A. Kaito, M. Hatano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 513–519.
- [15] M. Kamiya, S. Mitsuhashi, M. Makino, H. Yoshioka, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 95–99.
- [16] M. Kodaka, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 8101–8103.
- [17] D. Krois, U. H. Brinker, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11627–11632.
- [18] N. Kobayashi, M. Opallo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 477–479.
- [19] W. M. Nau, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8022–8032.
- [20] Das Vorliegen eines fluoreszierenden Chromophors in den Azoalkanen **1** und **2** und deren Wasserlöslichkeit erlauben die Bestimmung der Bindungskonstanten mit  $\beta$ -CD (in  $M^{-1}$ ) mit mehreren unabhängigen Methoden. Werte von  $1100 \pm 300, 900 \pm 100, 700 \pm 300$  (Lit. [19]) und  $920 \pm 100$  (diese Arbeit) für **1** sowie  $900 \pm 150, 1070 \pm 60, 750 \pm 200$  und  $830 \pm 150$  (alle diese Arbeit) für **2** wurden mit NMR-, UV-, Fluoreszenz- bzw. ICD-Spektroskopie ermittelt. Die quantitative Analyse dieser Daten bestätigt die Bildung von 1:1-Komplexen.
- [21] Die Berechnungen wurden mit HyperChem 5.0 (Hypercube Inc.), durchgeführt. Die AMBER-S-Parametrisierung für Saccharide wurde verwendet; siehe S. W. Homans, *Biochemistry* **1990**, *29*, 9110–9118. Die starren Azoalkane **1** und **2** waren hierbei in der AM1-optimierten Geometrie eingefroren. Die Moleküldynamikrechnungen wurden entsprechend einem etablierten „Simulated-Annealing“-Protokoll durchgeführt; vgl. G. Fronza, A. Mele, E. Redenti, P. Ventura, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 909–914.
- [22] P. S. Engel, D. E. Keys, A. Kitamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4964–4975.