

Molekulare Funktionseinheiten

FRET-Nachweis geometrisch präzise definierter Expansions-Kontraktions-Bewegungen im Multinanometerbereich eines Resorcin[4]aren-Cavatand-basierten Schalters**

*Vladimir A. Azov, Anna Schlegel und
François Diederich**

Die Entwicklung molekularer Funktionseinheiten, die reversible, definierte mechanische Bewegungen im Nanometerbereich eingehen und somit natürliche Phänomene wie die Muskelexpansion und -kontraktion nachahmen, ist ein aktuelles Thema chemischer Forschung.^[1] Elegante Beispiele hierfür liefern die in den letzten Jahren beschriebenen molekularen und supramolekularen Schalter mit zwei stabilen Konformationen stark unterschiedlicher Geometrie, zwischen denen geschaltet wird.^[2–7] In vielen dieser Systeme ist jedoch der Konformationsraum im kontrahierten und expandierten Zustand eher groß und geometrisch nicht sehr gut definiert. Wir waren deshalb an der Entwicklung eines starren molekularen Systems interessiert, in dem beide Zustände in präzise definierten Konformationen vorliegen, und beschreiben hier die Synthese eines solchen Schalters, der auf dem Resorcin[4]aren-Gerüst basiert. Verbrückte Resorcin[4]aren-Cavatanden wurden zuerst von Cram und Mitarbeitern beschrieben.^[8] Sie können reversibel zwischen einer kontrahier-

[*] Dr. V. A. Azov, A. Schlegel, Prof. Dr. F. Diederich
Laboratorium für Organische Chemie
ETH-Hönggerberg, HCI
8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 1-632-1109
E-mail: diederich@org.chem.ethz.ch

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (NFP-47 „Supramolecular Functional Materials“ und NCCR „Nanoscience“) unterstützt. Wir danken Rolf Häfliger für die Aufnahme der hochauflösten Massenspektren.

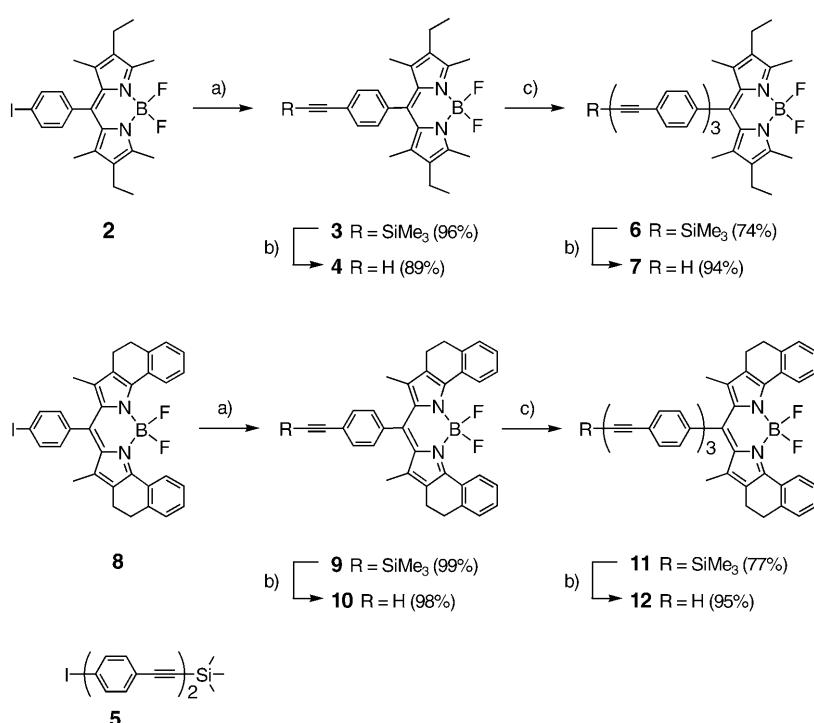


Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

ten („Vase“) und einer expandierten („Drache“) Konformation durch Variation der Temperatur^[8–10] oder des pH-Wertes^[11] sowie durch Zugabe von Metallionen^[12] geschaltet werden.

Kürzlich beschriebene Methoden^[13,14] zur Synthese partiell oder differentiell verbrückter Resorcin[4]aren-Cavitanden ermöglichen nunmehr die Herstellung von **1** mit zwei gegenüberliegenden, durch kovalente Anbindung von starren Oligo(phenylenethinyl)-Armen stark aufgeweiteten Hohlraumwänden. An den Enden der beiden Oligomere befindet sich ein Paar von BODIPY(Dipyrromethenbordifluorid)-Farbstoff-Resten^[15] – ein Donor und ein Acceptor –, die den Nachweis des Schaltprozesses durch FRET (resonanter Fluoreszenzenergietransfer) ermöglichen sollten.^[16] BODIPY-Farbstoffe eignen sich besonders für die geplanten Untersuchungen pH-abhängiger Schaltprozesse, da ihr Emissionsverhalten kaum von pH-Wert oder Umgebungspolarität beeinflusst wird, was wir in Modelluntersuchungen bestätigen konnten. Computerberechnete Modelle,^[17] basierend auf Kristallstrukturanalysen verbrückter Resorcin[4]aren-Cavitanden in der „Vasen“- und „Drachen“-Konformation,^[12,13b] ergaben eine ca. 1000-prozentige Differenz des Abstands zwischen dem Farbstoffpaar im kontrahierten (ca. 7 Å) und expandierten (ca. 70 Å) Zustand (Abbildung 1), was die eindeutige Beobachtung unterschiedlichen FRET-Verhaltens in beiden Zuständen ermöglichen sollte.^[16a]

Die Synthese von **1** erfolgte in hochkonvergenter Weise: Sonogashira-Kreuzkupplung^[18] von **2**^[15b] mit $\text{Me}_3\text{Si}-\text{C}\equiv\text{CH}$ lieferte Alkin **3**, das durch Entschützung in **4** überführt wurde. Eine zweite Kreuzkupplung mit Aryliodid **5**^[19] ergab **6** und durch anschließende Entschützung die Donor-Farbstoff-Komponente **7**. Ein analoger Syntheseweg führte von **8**^[15a] (über **9**→**10**→**11**) zur Acceptorkomponente **12** (Schema 1).



Schema 1. Synthese der Donor-Farbstoff- (**7**) und Acceptor-Farbstoff-Bausteine (**12**).

a) $\text{Me}_3\text{Si}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, CuI , $\text{Et}(\text{iPr})_2\text{N}$, Tetrahydrofuran (THF), 20°C , 1–3 d;
b) Bu_4NF , THF, -78°C , 30 min; c) **5**, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, CuI , $\text{Et}(\text{iPr})_2\text{N}$, THF, 20°C , 1–3 d.

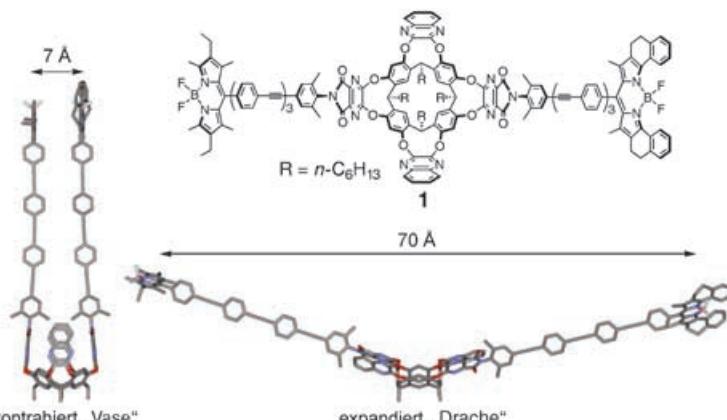
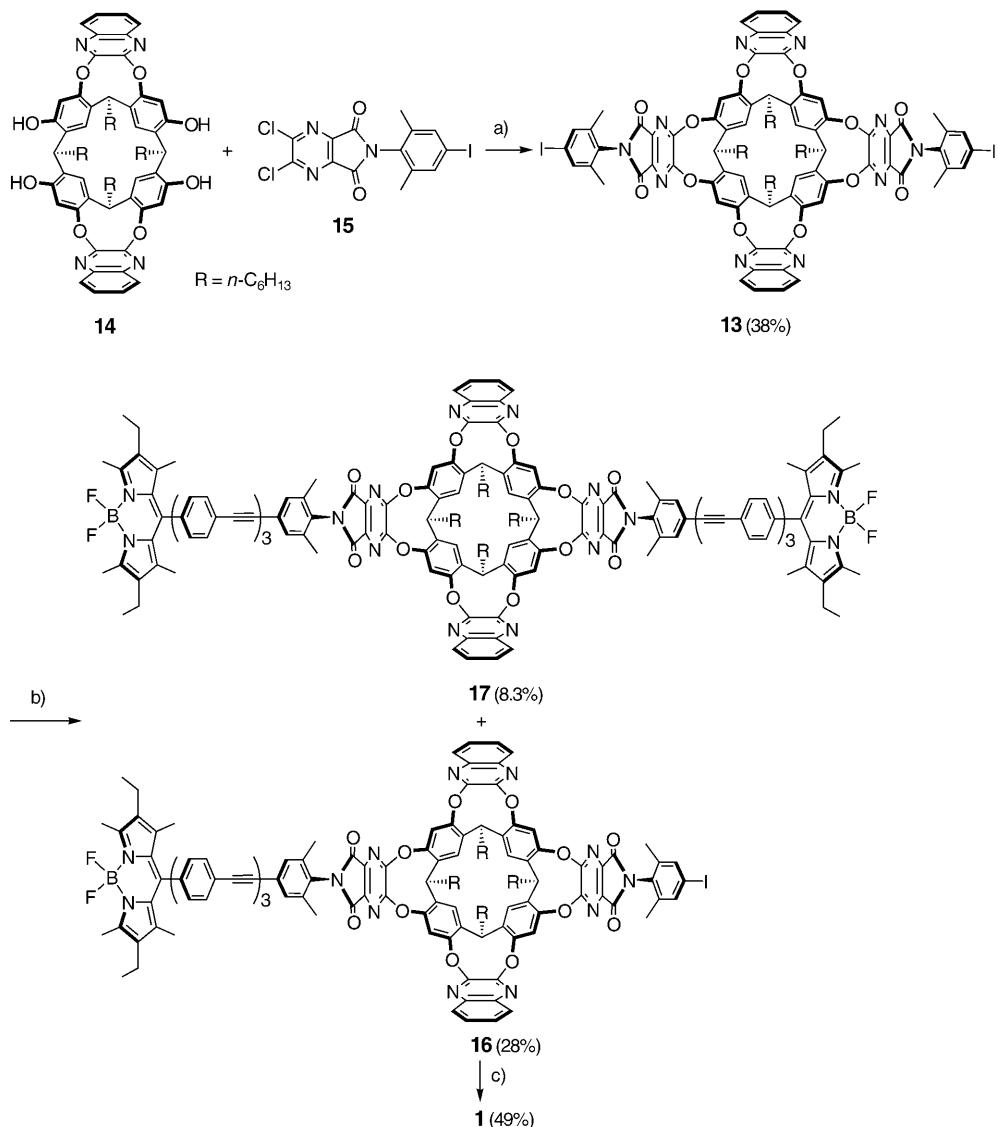


Abbildung 1. Donor-Acceptor-Farbstoff-konjugierter Cavitand **1** und seine Ausdehnungen im kontrahierten („Vase“) und expandierten („Drache“) Zustand. Die Alkylketten des Cavitanden wurden in den Modellen weggelassen.

Das zentrale Cavitand-Gerüst **13** wurde durch Verbrückung von **14**^[13,14] mit Imid **15** erhalten (Schema 2). $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen zeigten, dass **13** sowohl temperatur- als auch pH-abhängig zwischen „Vasen“- und „Drachen“-Konformation geschaltet werden kann. Bei Zugabe von Trifluoressigsäure (TFA) zu einer Lösung von **13** in CH_2Cl_2 oder bei Herabsetzen der Temperatur von 60 auf -60°C verschoben sich die Resonanzen der Methinprotonen im Resorcin[4]aren-Kern zu hohem Feld, von ca. 5.6 zu ca. 3.6 ppm. Eine solche Verschiebung ist charakteristisch für den Expansionsprozess (siehe Hintergrundinformationen). Sonogashira-Kreuzkupplung von **13** mit **7** lieferte ein Gemisch der drei Cavitanden **13**, **16** und **17**, das mithilfe der Gelpermeationschromatographie (GPC, Biorad-BioBeads SX-1; CH_2Cl_2) aufgetrennt wurde (siehe Hintergrundinformationen). Eine weitere Kreuzkupplung von **16** mit **12** führte zur Zielverbindung **1**, die nach GPC-Reinigung als stabiler, hoch schmelzender, dunkelvioletter Feststoff isoliert wurde. Die umgekehrte Anknüpfung der beiden Farbstoffe an **13** (zuerst **12**, dann **7**) war weitaus weniger erfolgreich, bedingt durch die geringe Löslichkeit der Acceptor-Farbstoff-substituierten Zwischenstufe. Alle spektroskopischen Daten stützen die für **1** vorgeschlagene Struktur: So zeigt das hochauflöste, Matrix-assistierte Laser-Desorptions-Ionisations-Massenspektrum (HR-MALDI-MS, Matrix: 3-Hydroxypicolinsäure (3-HPA)) von **1** als dominierenden Peak das Molekül-Ion nach Abspaltung eines F-Atoms bei $m/z = 2880.2161$ ($[\text{M}-\text{F}]^+$, $\text{C}_{188}\text{H}_{156}\text{B}_2\text{F}_3\text{N}_{14}\text{O}_{12}$; ber. 2880.2160).

Um das distanzabhängige FRET-Verhalten des gewählten BODIPY-Donor-Acceptor-Farbstoffpaars zu testen,



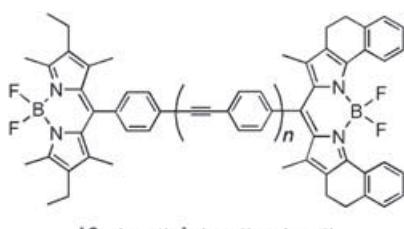
Schema 2. Synthese der Zielverbindung **1**. a) K_2CO_3 , Me_2SO , 35°C , 2 d; b) **7** (0.75 Äquiv.), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, CuI , $\text{Et}(\text{iPr})_2\text{N}$, THF , 35°C , 2 d; c) **12** (2.25 Äquiv.), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, CuI , $\text{Et}(\text{iPr})_2\text{N}$, THF , 35°C , 2 d.

wurden ebenfalls die drei Oligo(phenylenethiylene) **18a–c** unterschiedlicher Länge hergestellt (Abbildung 2). Fluoreszenzmessungen in hoch verdünnter CHCl_3 -Lösung ($c = 0.5 \times 10^{-7} \text{ M}$) zeigten, dass die FRET-Effizienz sich stark mit zunehmender Länge des starren, oligomeren Abstandhalters verändert, von ca. 98 % für **18a** (Abstand $r = 19 \text{ \AA}$ zwischen den B-Atomen der beiden Farbstoffe) zu ca. 85 % für **18b** ($r = 32 \text{ \AA}$) und ca. 35 % für **18c** ($r = 53 \text{ \AA}$). Von Bedeutung war dabei der Befund, dass die Zugabe von TFA (bis $c = 0.3 \text{ M}$) das Emissionsverhalten nicht beeinflusst.

Die beiden Bis(BODIPY-Farbstoff)-konjugierten Cavitanden **1** und **17** liegen laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie (siehe Hintergrundinformationen) in CD_2Cl_2 oder CHCl_3 oberhalb 25°C in der kontrahierten „Vasen“-Konformation vor. Bei Herabsetzen der Temperatur auf -60°C oder bei Zugabe von TFA (bis $c = 0.27 \text{ M}$) tritt bei beiden Verbindungen die Expansion zur „Drachen“-Form ein, was sehr schön aus der charakteristischen, starken Hochfeldverschiebung (ca. 5.6–

ca. 3.6 ppm) der Resorcinaren-Methinprotonen ersichtlich ist.^[20]

Während das Fluoreszenzspektrum der mit zwei Donor-Farbstoffen konjugierten Verbindung **17** nahezu identisch in der kontrahierten und der expandierten Form ist (siehe Hintergrundinformationen), unterscheidet sich das Emissionsverhalten der Zielverbindung **1** in beiden Zuständen sehr stark. Das UV/Vis-Spektrum von **1** (Abbildung 3 a) in CHCl_3 ($c = 1.0 \times 10^{-5} \text{ M}$) zeigt drei starke Absorptionsbanden, die dem Oligo(phenylenethiylene)-Abstandhalter ($\lambda_{\text{max}} = 332 \text{ nm}$), dem Donor-Farbstoff (529 nm) und dem Acceptor-Farbstoff (619 nm) zugeordnet werden können; diese Banden verändern sich bei Zugabe von TFA nicht. Das Emissionspektrum in CHCl_3 ($c = 0.5 \times 10^{-7} \text{ M}$, $\lambda_{\text{exc}} = 490 \text{ nm}$, 20°C) zeigt zwei starke Banden bei 542 nm (Donor-Farbstoff) und 630 nm (Acceptor-Farbstoff) mit einem Integralverhältnis der Donor/Acceptor-Fluoreszenzintensität von 45:55. In Anbetracht des eindeutigen $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Nachwei-



18a ($n=1$), b ($n=3$), c ($n=6$)

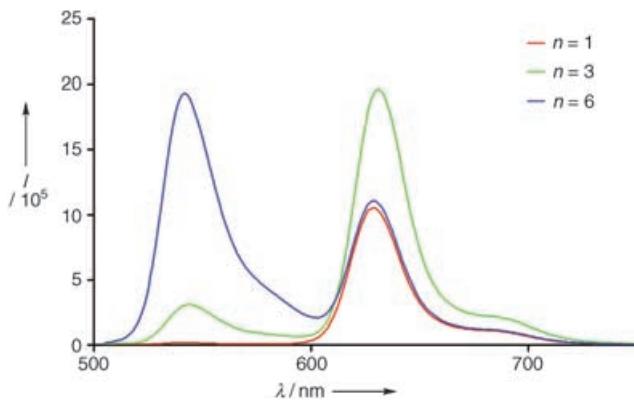


Abbildung 2. FRET-Intensität von 18a-c in CHCl_3 ($c=0.5 \times 10^{-7} \text{ M}$). Die höherenergetische Emissionsbande gehört zum Donor, die niedrigenergetische zum Acceptor.

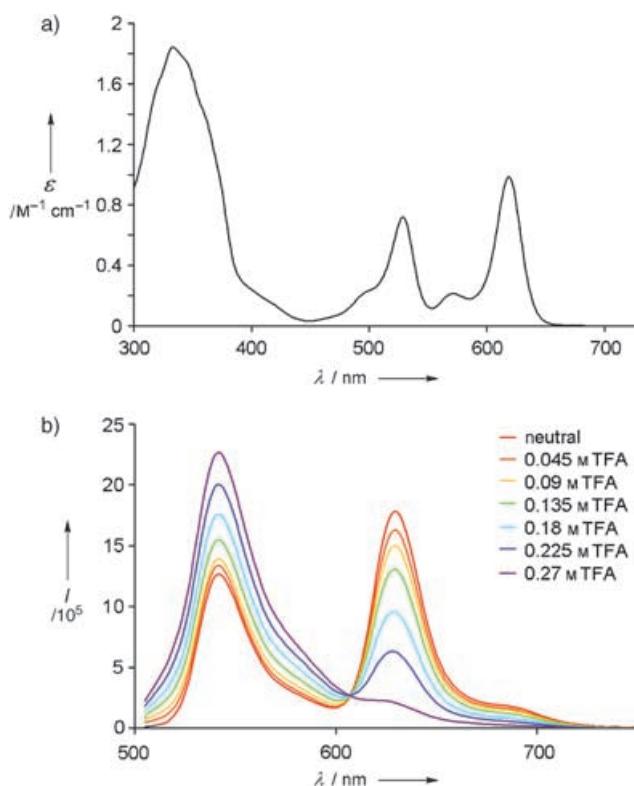


Abbildung 3. a) UV/Vis-Spektrum von 1 in CHCl_3 bei 20°C ($c=1.0 \times 10^{-5} \text{ M}$). b) Fluoreszenzspektrum von 1 in CHCl_3 bei 20°C ($c=0.5 \times 10^{-7} \text{ M}$), aufgenommen bei unterschiedlichen Konzentrationen von TFA.

ses des unter diesen Bedingungen überwiegenden Vorliegens der kontrahierten „Vasen“-Konformation ist die relativ niedrige FRET-Effizienz recht überraschend. Als mögliche Erklärungen der niedrigen FRET-Effizienz schlagen wir a) das dynamische Verhalten des Cavitanden vor,^[20] wobei fortlaufende Schwingungsbewegungen die beiden Farbstoffe während statistisch relevanter Zeitspannen voneinander trennen, oder b) ungünstige Orientierungen der Übergangsdipolmomente der beiden Farbstoffe.

Bei Zugabe von TFA (Abbildung 3b) verschwindet die Fluoreszenzemission des Acceptors nahezu vollständig, während sich die Intensität der Donor-Fluoreszenz gleichzeitig verdoppelt. Im expandierten Zustand sind Donor und Acceptor ca. 70 Å voneinander getrennt angeordnet, was zu einer drastischen Reduktion der FRET-Effizienz führt. Ein derartiges Ergebnis konnte nur deshalb erhalten werden, weil die expandierte Konformation von **1** sehr starr und der zur Verfügung stehende Konformationsraum stark begrenzt sind. Intermolekularer FRET ist eindeutig vernachlässigbar in dem für das Experiment gewählten, tiefen Konzentrationsbereich ($c=0.5 \times 10^{-7} \text{ M}$). Die durch TFA induzierten spektralen Änderungen können durch Reneutralisieren mit der Base $\text{Et}(i\text{Pr})_2\text{N}$ wieder rückgängig gemacht werden.

Somit konnte die stark ausgeprägte Expansions-Kontraktions-Bewegung, die **1** (Abbildung 1) eingeht, sowohl mithilfe von ^1H -NMR-Spektroskopie als auch von FRET-Messungen eindeutig nachgewiesen werden. Die Dynamik dieses Schaltprozesses wird jetzt eingehend in Einzelmolekülstudien mithilfe der konfokalen Fluoreszenzmikroskopie^[21] weiter untersucht.

Experimentelles

Zielverbindung **1**: Cavitand **16** (13.2 mg, 5.73 μmol), **12** (9.3 mg, 13 μmol , 2.25 Äquiv.), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (1.3 mg, 0.11 μmol) und CuI (0.22 mg, 0.11 μmol) wurden in einer Schlenk-Apparatur unter Ar zusammengegeben. CHCl_3 (0.3 mL) und THF (0.3 mL) wurden zugegeben, und die Mischung wurde mithilfe von „Freeze-Pump-Thaw“-Zyklen entgast. $\text{Et}(i\text{Pr})_2\text{N}$ (0.02 mL, 120 mmol) wurde zugegeben und die Mischung nochmals entgast, dann bei 35°C zwei Tage gerührt. Die Mischung wurde zur Trockne eingedampft, und anschließende Flash-Chromatographie (SiO_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ -Gradient 0–0.5 %) lieferte **1** als Rohprodukt. Weitere Reinigung erfolgte durch mehrfache GPC-Trennungen (Biorad BioBeads SX-1, CH_2Cl_2), wonach **1** (8.2 mg, 49 %) als dunkelvioletter Feststoff erhalten wurde. Schmp. > 300°C (Zers.); $R_f=0.32$ (SiO_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 99.4:0.6); ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta=0.91\text{--}1.02$ (m, 18 H), 1.26–1.54 (m, 50 H), 2.23 (s, 6 H), 2.22–2.36 (m, 12 H), 2.49–2.54 (m, 10 H), 2.86 (br. t, $J=7$ Hz, 4 H), 5.62 (t, $J=8.1$ Hz, 2 H), 5.71 (t, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.24–7.62 (m, 38 H), 7.66–7.74 (m, 4 H), 7.86–7.91 (m, 4 H), 8.25 (s, 4 H), 8.80 ppm (br. d, $J=7.8$ Hz, 2 H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta=12.10, 12.55, 12.75, 14.29, 14.81, 17.26, 18.33, 18.36, 20.66, 22.89, 28.16, 28.20, 29.58, 29.59, 30.70, 32.09, 32.10, 32.39, 32.89, 34.42, 34.51, 90.57, 90.61, 90.76, 91.00, 91.35, 91.40, 119.02, 123.13, 123.19, 123.50, 123.83, 123.97, 124.00, 125.37, 127.57, 128.32, 128.55, 128.60, 128.86, 129.21, 129.33, 129.66, 129.72, 130.73, 131.59, 131.87, 131.89, 131.93, 131.98, 132.41, 132.47, 132.55, 133.24, 133.92, 134.92, 135.93, 135.98, 136.29, 136.37, 136.72, 137.08, 137.68, 138.31, 139.28, 140.03, 140.92, 141.72, 151.18, 152.28, 152.46, 153.31, 154.36, 159.08, 161.68 ppm; ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 282.5 MHz): $\delta=-134.5$ (q, $J=33.5$ Hz), -145.1 ppm (q, $J=32.5$ Hz); IR (Reinsubstanz): $\tilde{\nu}=2957$ (w), 2924 (m), 2855 (w), 1739 (s), 1524 (m), 1479 (m), 1444 (m), 1411 (s), 1362 (s), 1326 (s), 1275 (m),$

1231 (m), 1190 (s), 1158 (s), 1116 (m), 1103 (m), 1083 (m), 1018 (m), 979 (m), 898 (m), 837 (m), 760 (m), 708 (m), 669 (w), 604 cm^{-1} (w); UV/Vis (CHCl_3): λ_{max} (ε) = 332 (184000), 529 (72000), 571 (21000), 619 nm (98000); Fluoreszenz (CHCl_3 , $\lambda_{\text{exc}} = 490$ nm): $\lambda_{\text{max}} = 542$, 630 nm; HR-MALDI-MS (Matrix: 3-HPA): 2880.2161 ($[M-\text{F}]^+$, $\text{C}_{188}\text{H}_{156}\text{B}_2\text{F}_3\text{N}_{14}\text{O}_{12}^+$; ber. 2880.21599).

Ein eingegangen am 16. März 2005

Stichwörter: Cavitanden · FRET (Resonanter Fluoreszenzenergietransfer) · Konformationsanalyse · Molekulare Funktionseinheiten

- [1] a) Sonderheft über molekulare Maschinen: *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 410–522; b) *Molecular Switches* (Hrsg.: B. L. Feringa), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [2] a) S. Kang, S. A. Vignon, H.-R. Tseng, J. F. Stoddart, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2555–2564; b) H.-R. Tseng, S. A. Vignon, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1529–1533; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1491–1495.
- [3] G. Bottari, D. A. Leigh, E. M. Pérez, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13360–13361.
- [4] a) M. C. Jimenez-Molero, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Chem. Commun.* **2003**, 1613–1616; b) M. C. Jimenez, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3422–3425; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3284–3287.
- [5] a) M. Barboiu, L. Prodi, M. Montalti, N. Zaccheroni, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2953–2959; b) M. Barboiu, G. Vaughan, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 763–769; c) M. Barboiu, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 5201–5206.
- [6] a) T. Lougheed, V. Borisenko, T. Hennig, K. Rück-Braun, G. A. Woolley, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2798–2801; b) D. C. Burns, D. G. Flint, J. R. Kumita, H. J. Feldman, L. Serrano, Z. Zhang, O. S. Smart, G. A. Woolley, *Biochemistry* **2004**, *43*, 15329–15338.
- [7] M. J. Pandya, E. Cerasoli, A. Joseph, R. G. Stoneman, E. Waite, D. N. Woolfson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 17016–17024.
- [8] a) J. R. Moran, S. Karbach, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5826–5828; b) D. J. Cram, H.-J. Choi, J. A. Bryant, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7748–7765.
- [9] P. Soncini, S. Bonsignore, E. Dalcanale, F. Ugozzoli, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4608–4612.
- [10] T. Haino, D. M. Rudkevich, A. Shvanyuk, K. Rissanen, J. Rebek, Jr., *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3797–3805.
- [11] P. J. Skinner, A. G. Cheetham, A. Beeby, V. Gramlich, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 2146–2153.
- [12] M. Frei, F. Marotti, F. Diederich, *Chem. Commun.* **2004**, 1362–1363.
- [13] a) V. A. Azov, F. Diederich, Y. Lill, B. Hecht, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2149–2155; b) V. A. Azov, P. J. Skinner, Y. Yamakoshi, P. Seiler, V. Gramlich, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3648–3670.
- [14] P. P. Castro, G. Zhao, G. A. Masangkay, C. Hernandez, L. M. Gutierrez-Tunstad, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 333–336.
- [15] a) J. Chen, A. Burghart, A. Derecskei-Kovacs, K. Burgess, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2900–2906; b) A. Burghart, H. Kim, M. B. Welch, L. H. Thoresen, J. Reibenspies, K. Burgess, F. Bergström, L. B.-Å. Johansson, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7813–7819; c) J. Karolin, L. B.-A. Johansson, L. Strandberg, T. Ny, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7801–7806.
- [16] a) T. Förster, *Ann. Phys.* **1948**, *2*, 55–75; b) P. R. Selvin, *Methods Enzymol.* **1995**, *246*, 300–334.
- [17] AM1-Berechnungen: Spartan 04 für Windows, Wavefunction Inc., 18401 Von Karman Ave., Irvine, CA 92612 USA, **2003**.
- [18] J. A. Marsden, M. M. Haley in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Ausg., Bd. 1 (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 317–394.
- [19] O. Lavastre, L. Ollivier, P. H. Dixneuf, S. Sibandhit, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5495–5504.
- [20] Für weitere Details zur Analyse der kontrahierten und expandierten Konformationen mithilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie sowie zu Untersuchungen der Kinetik und Thermodynamik des „Vasen“-„Drachen“-Schaltprozesses siehe: V. A. Azov, B. Jaun, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 449–462.
- [21] Laufende Untersuchungen in Zusammenarbeit mit Prof. B. Hecht (Universität Basel), siehe: a) S. Weiss, *Science* **1999**, 283, 1676–1683; b) B. Hecht, B. Sick, U. P. Wild, V. Deckert, R. Zenobi, O. J. F. Martin, D. W. Pohl, *J. Chem. Phys.* **2000**, *112*, 7761–7774.