

# Die direkte Übersetzung von chiraler Erkennung in mechanische Bewegung\*\*

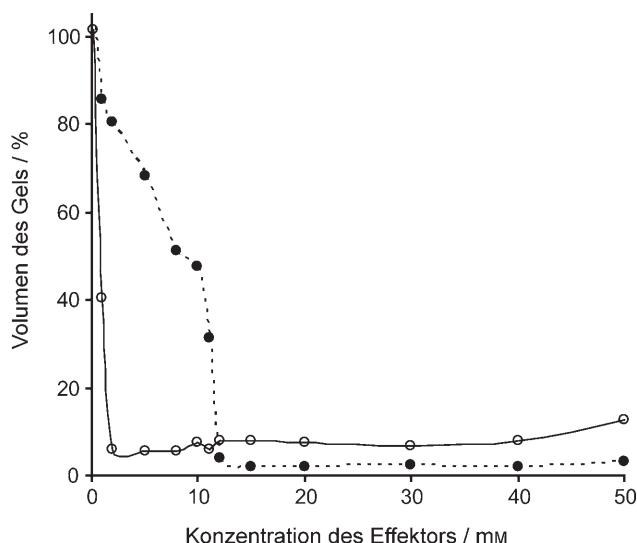
Hans-Jörg Schneider\* und Kazuaki Kato

Chirale Erkennung ist von fundamentaler Bedeutung in der Natur, aber auch für eine Vielzahl chemischer Prozesse. Enantioselektivität ist das Ziel zahlreicher neuer Synthese-strategien und ist die Grundlage vieler Trennmethoden, z. B. für medizinische Wirkstoffe. In all diesen Prozessen bewirkt die molekulare Erkennung die bevorzugte Bildung eines bestimmten Enantiomers, bei der Synthese ebenso wie bei der Trennung. Die direkte Übersetzung einer chiralen Erkennung in eine mechanische Bewegung wurde unseres Wissens bisher noch nie beschrieben. Der Einfluss chiraler Effektoren oder Moleküle auf die Gelbildung, auf die Struktur von Gelartigen Materialien<sup>[1]</sup> sowie auf Phasen- oder Sol-Gel-Übergänge<sup>[2]</sup> hat dagegen bereits zunehmend Interesse gefunden. Selektive Bewegungen chemomechanischer Polymere wurden bisher nur mit regiospezifischen Effektormolekülen beobachtet.<sup>[3]</sup> Wir beschreiben hier, wie die Wechselwirkung eines chemomechanischen Polymers mit chiralen Effektormolekülen in der wässrigen Umgebung der Polymerpartikel eine Volumenkontraktion um bis zu 95 % bewirken kann, während der optische Antipode das Volumen um weniger als 20 % ändert, abhängig von der Effektorkonzentration.

Als Hydrogel verwendeten wir Chitosan, das Aminoglucosid-Einheiten als chirale Zentren enthält und daher schon für Enantiomerentrennungen verwendet wurde.<sup>[4]</sup> Nach vorangehendem Schwellen in Wasser enthält das Gel etwa 47 % Wasser; bei Einwirkung anionischer Effektoren, die an die protonierten Aminogruppen des Chitosans binden, expandiert das Gel erheblich. Erste Versuche mit *O,O'*-Dibenzoylweinsäure (DBTA, **1c**) als Effektor zeigten bereits erhebliche Unterschiede zwischen den Enantiomeren, welche mit zunehmendem pH-Wert kleiner werden (siehe Hintergrundinformationen). Drastisch größere Effekte wurden ge-

funden, wenn das Gel mit Essigsäure als Cofaktor versetzt wurde. Untersuchungen mit anderen chemomechanischen Polymeren hatten bereits gezeigt, dass kooperative Wechselwirkungen zwischen zwei unterschiedlichen Effektoren große Änderungen bei Volumenzunahme oder -abnahme von Hydrogelen bewirken können.<sup>[5]</sup>

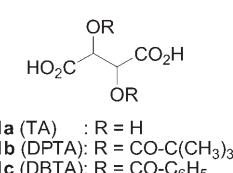
Wenn Chitosan zunächst mit 50 mM Essigsäure behandelt wird, erhält man ein Gel mit hohem Wassergehalt (96 %), das bei Exposition gegen anionische Effektoren nunmehr erhebliche Kontraktion statt Expansion zeigt.<sup>[6]</sup> Mit L- oder D-DBTA unterscheiden sich die Volumenänderungen um das bis zu Zehnfache, abhängig von der Effektorkonzentration (Abbildung 1). Bemerkenswerterweise löst das D-Isomer



**Abbildung 1.** Volumenkontraktion des Gels in Gegenwart von Essigsäure als Cofaktor, induziert entweder durch L-DBTA (●) oder durch D-DBTA (○), bei pH 3.5; Anfangsvolumen der Gelpartikel ( $5 \pm 0.3$ ) mm<sup>3</sup>.

große Bewegungen bei relativ niedrigen Konzentrationen aus, bei denen das L-Enantiomer kaum aktiv ist. Wie erwartet führen racemische Mischungen ( $[D,L\text{-DBTA}] = 5$  mM) zu nur etwas verminderten Effekten (−93 %) gegenüber dem reinen D-Isomer (−95 %), da das L-Isomer wesentlich schwächer bindet.

Andererseits zeigt das L-Isomer bei höheren Konzentrationen größere Effekte als das D-Enantiomer. Die Konzentrationsprofile können einer größeren Affinität des D-Isomers zugeschrieben werden, wobei das L-Enantiomer erst bei höheren Konzentrationen vollständig gebunden wird. Die Kontraktionen lassen sich mit einer ionischen Vernetzung über die beiden Carboxylatgruppen der DBTA erklären, die das zunächst im Gel vorhandene Acetat verdrängen.



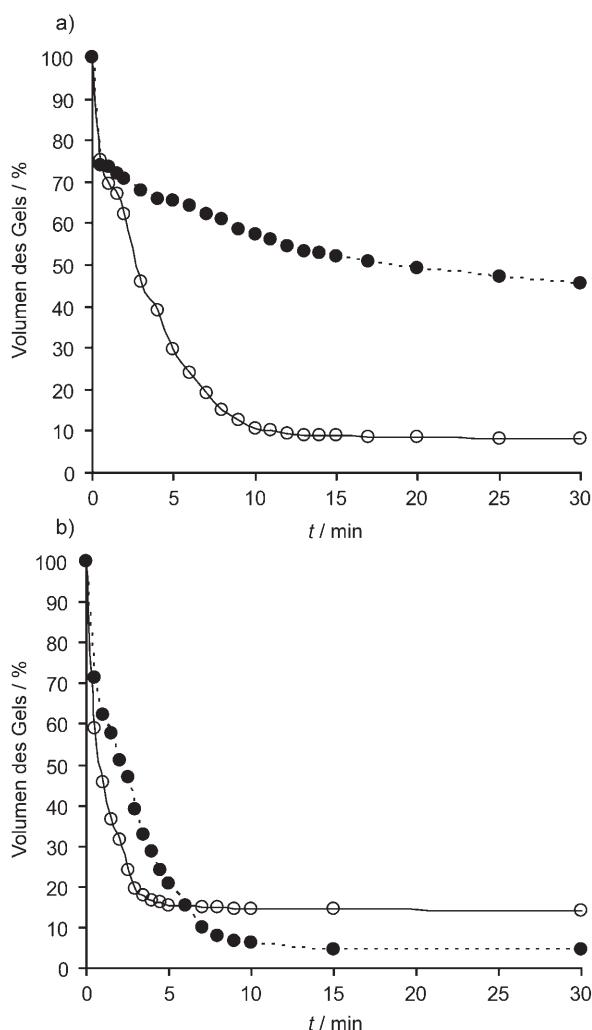
[\*] Prof. Dr. H.-J. Schneider, Dr. K. Kato  
FR Organische Chemie der Universität des Saarlandes  
66041 Saarbrücken (Deutschland)  
Fax: (+49) 681-302-3209  
E-Mail: ch12hs@rz.uni-sb.de

[\*\*] K.K. dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Stipendium. Wir danken Dr. J. Zapp für NMR-Messungen.

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

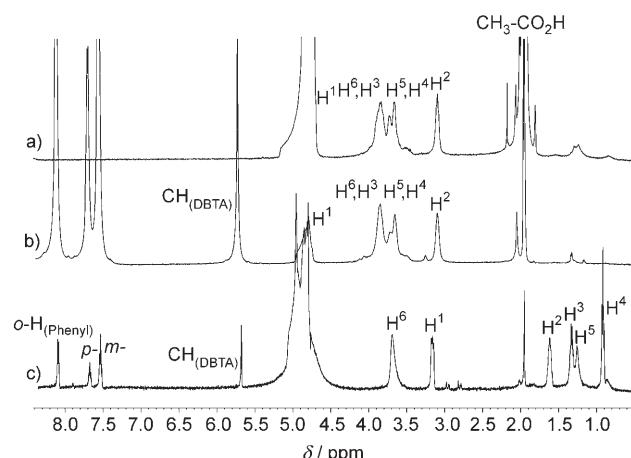
In Übereinstimmung damit zeigt die Kontraktionskinetik für D-DBTA deutlich schnellere Bewegungen als beim L-Isomer (Abbildung 2). Ferner belegen die spektroskopisch ermittelten Desorptionsprofile effektorbeladener Polymerpartikel eine schnellere Freisetzung von L-DBTA, wieder in Übereinstimmung mit der geringeren Affinität dieses Enantiomers (Hintergrundinformationen). Interessanterweise deuten die Desorptionskinetikprofile auf ein Zweiphasenverhalten hin, wobei die etwa doppelte Menge an L-DBTA gebunden wird, als dies aufgrund der Stöchiometrie einer Ionenpaarbindung zwischen einer Aminoglucose-Einheit des Polymers und einem Effektormolekül zu erwarten wäre (2.6- und 2.0-facher Überschuss mit L-DBTA bzw. D-DBTA). Diese zusätzliche Physisorption ist offensichtlich stärker für das L-Isomer; nach längerer Reaktionszeit erreicht die Desorption jedoch für beide Enantiomere den gleichen Wert, wie er für eine 1:1-Ionenpaarbildung erwartet wird.

Der Vergleich der Resultate mit beiden Enantiomeren und insbesondere eine erstmalig vorgenommene NMR-Analyse<sup>[7]</sup> ermöglichen einen Einblick in die zugrundeliegenden Mechanismen. Unsubstituierte Weinsäure (**1a**) oder



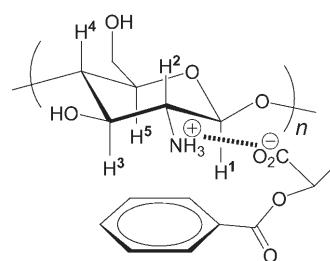
**Abbildung 2.** Kinetik der Kontraktion von Chitosan-Gel in Gegenwart von Essigsäure als Cofaktor, induziert entweder durch L-DBTA (●) oder durch D-DBTA (○), bei pH 3.5; Anfangsvolumen der Gelpartikel ( $5 \pm 0.3$ ) mm<sup>3</sup>. a) 10 mM DBTA, b) 50 mM DBTA.

DPTA (**1b**) führt zu nur geringer Kontraktion (etwa 70% des Anfangsvolumens) bei außerdem nur geringen Unterschieden zwischen den Enantiomeren. Dies weist auf die entscheidende Rolle der Phenylgruppen für die chemomechanischen Effekte hin, was auch durch die <sup>1</sup>H-MAS-NMR-Spektren des mit DBTA beladenen Gels gestützt wird (Abbildung 3). Nur in Gegenwart des chemomechanisch besonders aktiven D-Enantiomers zeigen die Spektren große Hochfeld-Verschiebungen der Aminoglucose-Signale. Die



**Abbildung 3.** Festkörper-<sup>1</sup>H-MAS-NMR-Spektren von Chitosan-Gel in Gegenwart von Essigsäure als Cofaktor: a) geschwollenes Gel ohne DBTA-Zusatz; b) das Gel nach Einwirkung von 5 mM L-DBTA; c) das Gel nach Einwirkung von 5 mM D-DBTA. Die Spektren wurden mit Unterdrückung des Wassersignals aufgenommen, nach Behandlung der Gele mit D<sub>2</sub>O.

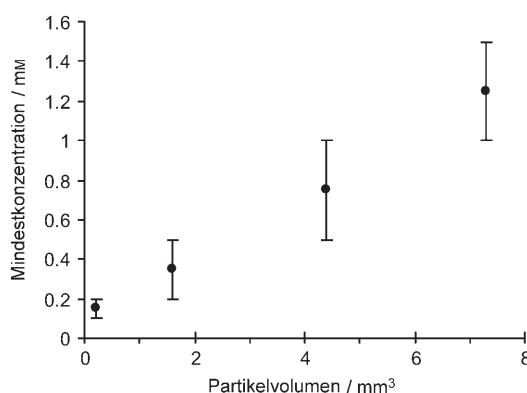
Abschirmungen erreichen bis zu  $\Delta\delta = -2.5$  ppm, was auf eine starke Wechselwirkung mit den Phenylgruppen von D-DBTA hinweist, mit einer Fläche-Fläche-Orientierung zwischen den Glucoseeinheiten des Polymers und den Phenylgruppen des Effektors (Schema 1). Eine solche Geometrie ist in Einklang mit dem Anisotropieeffekt des Phenylrings und ist aufgrund der attraktiven Kation-π-Wechselwirkung mit den protonierten N-Atomen des Polymers (zudem unterstützt durch CH-π-Wechselwirkungen mit den axialen C-H-Protonen der Glucose) zu erwarten. Der Vergleich der CH<sub>3</sub>COOH-Signalflächen in den NMR-Spektren belegt auch, dass die Essigsäuremoleküle aus dem Gel durch die DBTA-Effektormoleküle ersetzt wurden.



**Schema 1.** Im Gel ordnen sich die Phenylgruppen der DBTA-Moleküle und die Glucoseeinheiten so an, dass die Ringflächen übereinander liegen.

Erste Rasterelektronenmikroskopie(SEM)-Analysen der Gele ergaben wenig strukturelle Informationen, solange das Wasser nicht wenigstens teilweise im Vakuum entfernt worden war. Die SEM-Bilder zeigen jedoch wiederum erhebliche Unterschiede im Einfluss der beiden DBTA-Enantiomere (Hintergrundinformationen). Die Tatsache, dass in den SEM-Aufnahmen keine sichtbaren Nano- oder Mikrostrukturen auftreten, ist in Übereinstimmung mit den  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren, deren kleine Linienbreiten auf eine hohe Beweglichkeit innerhalb der Hydrogele hinweist, wie man sie typischerweise nur in Lösung findet. Frühere Untersuchungen von Chitosan mit inkorporierten Lanthanoid-Ionen ließen ebenfalls auf eine homogene amorphe Struktur schließen.<sup>[8]</sup>

Obwohl erhebliche enantiomerenabhängige Bewegungen bereits in millimolaren Konzentrationen beobachtet werden, wäre eine weitere Empfindlichkeitserhöhung wünschenswert. Die chemomechanische Reaktion eines Polymers kann durch Verkleinerung der Polymerpartikel deutlich verbessert werden: Solange die Affinität zwischen Effektor und Polymer ausreicht, um weitgehend alle Effektorformmoleküle auch aus einer sehr verdünnten Lösung zu binden, werden alle Bindungszentren des chemomechanischen Polymers besetzt, unabhängig von der externen Effektor-Konzentration.<sup>[9]</sup> Ein solcher Kompartimentalisierungseffekt lässt sich auch im vorliegenden Fall realisieren: Für die chemomechanische Reaktion genügen wesentlich kleinere Konzentrationen, wenn die Partikelgröße vermindert wird (Abbildung 4).



**Abbildung 4.** Benötigte Konzentration an D-DBTA, um  $(20 \pm 3)$  Vol-% des Anfangsvolumens zu erreichen, in Abhängigkeit von der Partikelgröße; Messungen mit Chitosan-Gel in Gegenwart von Essigsäure als Cofaktor, bei pH 3.5.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die direkte Umsetzung chiraler Erkennung in größere mechanische Bewegung möglich ist, ohne die Zuhilfenahme irgendwelcher Instrumente. Die Verwendung von Mikro- oder möglicherweise Nanopartikeln verspricht dabei eine deutliche Erhöhung der Ansprechempfindlichkeit wie auch der Geschwindigkeit.

## Experimentelles

Alle Chemikalien, einschließlich Chitosan (MW 190 000–310 000), waren kommerziell verfügbar und wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Das Chitosan enthielt laut NMR-Signalintegration noch

14% N-Acylgruppen. Nach sechsmonatigem Schwellen in Wasser betrug der Wassergehalt des Chitosans konstant  $47 \pm 1\%$  (bestimmt durch Wiegen vor und nach Trocknen). Bei Behandlung mit 50 mM Essigsäure nahm das Volumen um  $2200 \pm 30\%$  zu, und der Wassergehalt stieg auf  $95 \pm 1\%$ .

Die Größenänderungen der Gelpartikel (meist  $0.8 \times 0.8 \times 0.4$  mm; Volumen  $0.26 \text{ mm}^3$  nach Schwellen in Wasser) wurden wie früher beschrieben mithilfe eines Messmikroskops, gekoppelt mit einer Digitalkamera und einem PC, ermittelt.<sup>[10]</sup> Die Volumenänderungen wurden aus den Längen- und Breitenänderungen ermittelt. Änderungen der Dicke waren entsprechend groß, konnten aber nicht mit der gleichen Genauigkeit bestimmt werden. Die Messungen wurden gewöhnlich dreimal wiederholt, und die angegebenen Werte und Fehler sind aus diesen Daten ermittelt.

MAS-Spektren (mit einem Bruker-DRX500-System bei 500 MHz) der Gele wurden mit Wassersignalunterdrückung ohne Zusatz von Solventien aufgenommen. Die Gele wurden zuvor mit  $\text{D}_2\text{O}$  behandelt. Die abgebildeten Spektren sind ohne Filterung für Linienbreitenverkleinerung dargestellt, und sind lediglich phasenkorrigiert. Die verminderten  $\text{CH}_3\text{COOH}$ -Signale im Spektrum 3 c können einem partiellen Auswaschen vor der Messung zugeschrieben werden.

SEM-Bilder der feuchten Gele wurden bei  $-10^\circ\text{C}$  im Feldemissionsmodus aufgenommen (System fei quanta 400 feg).

Eingegangen am 16. November 2006  
Online veröffentlicht am 2. März 2007

**Stichwörter:** Aktuatoren · Chemomechanische Polymere · Chirale Erkennung · Chitosan · NMR-Spektroskopie

- [1] „Low Molecular Mass Gelators“: A. Brizard, R. Oda, I. Huc, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 256, 167; R. Oda, I. Huc, S. J. Candau, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2689; K. Sugiyasu, S. Tamaru, M. Takeuchi, D. Berthier, I. Huc, R. Oda, S. Shinkai, *Chem. Commun.* **2002**, 1212; H. Goto, H. Q. Zhang, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2516.
- [2] Y. Zhang, H. W. Gu, Z. M. Yang, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13680.
- [3] H.-J. Schneider, L. Tianjun, N. Lomadze, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3668–3671; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3544–3546; „Chemomechanical Polymers“: H.-J. Schneider, K. Kato in *Intelligent Materials* (Hrsg.: M. Shahinpoor, H.-J. Schneider), Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2007.
- [4] Y. Matsuoka, N. Kanda, Y. M. Lee, A. Higuchi, *J. Membr. Sci.* **2006**, 280, 116–123; Y. Liu, H. Zou, J. Haginaka, *J. Sep. Sci.* **2006**, 29, 1440–1446; I. F. Amaral, P. L. Granja, M. A. Barbosa, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **2005**, 16, 1575–1593; A. Senso, L. Oliveros, C. Minguillon, *J. Chromatogr. A* **1999**, 839, 15–21; Z. Y. Jiang, Y. X. Yu, H. Wu, *J. Membr. Sci.* **2006**, 280, 876–882; zu den Chiralitäts-eigenschaften nematischer Chitosanphasen: E. Belamie, P. Davidson, M. M. Giraud-Guille, *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 14991–15000.
- [5] H.-J. Schneider, L. Tianjun, N. Lomadze, B. Palm, *Adv. Mater.* **2004**, 16, 613; N. Lomadze, H.-J. Schneider, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 751.
- [6] K. Kato, H.-J. Schneider, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [7] Bisher wurde nur über eine  $^{13}\text{C}$ -CP-MAS-Analyse von Chitosan berichtet: G. Cárdenas, G. Cabrera, E. Taboada, S. P. Miranda, *J. Appl. Polym. Sci.* **2004**, 93, 1876–1885.
- [8] H. Jiang, W. Su, S. Caracci, T. J. Bunning, T. Cooper, W. W. Adams, *J. Appl. Polym. Sci.* **1996**, 61, 1163–1171.
- [9] H.-J. Schneider, L. Tianjun, N. Lomadze, *Chem. Commun.* **2004**, 2436.
- [10] H.-J. Schneider, L. Tianjun, N. Lomadze, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 677–692.