

Steuerung planarer Chiralität – der Bau eines Kupferionen-betriebenen chiralen molekularen Scharniers**

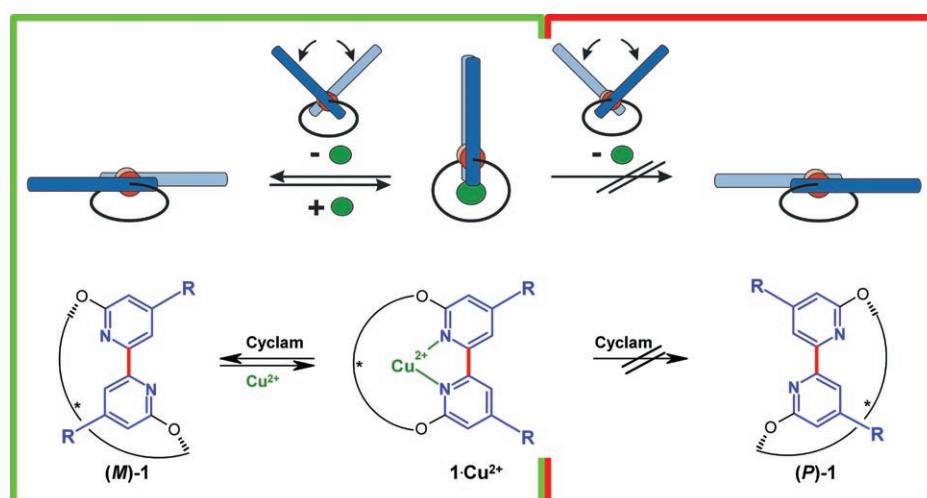
Gebhard Haberhauer*

Die Steuerung mechanischer Bewegungen von Einzelmolekülen durch externe Stimuli ist ein Forschungsgebiet, das derzeit intensiv bearbeitet wird und außerordentlich schnell wächst.^[1] Eine Vielzahl molekularer Apparate wurde bisher entwickelt, z.B. Motoren, Rotoren, Shuttles, Schalter, Ratschen, Pinzetten usw.^[1,2] Ein wesentliches Ziel hierbei ist der Bau von synthetischen molekularen Maschinen, deren Funktionsfähigkeit – in Analogie zu ihren makroskopischen Vorbildern – auf der gerichteten synchronisierten Bewegung von Maschinenteilen beruht. Bei diesen Systemen löst ein externer Stimulus eine kontrollierte, mit großer Amplitude erfolgende oder gerichtete Bewegung einer Komponente relativ zu einer anderen aus, durch die eine Aufgabe erledigt wird.^[2a] Sehr gut einsetzbar hierfür sind molekulare Apparate, bei denen durch Änderung der Konfiguration oder der Konformation Drehbewegungen unidirektional gesteuert werden können. Beispiele für solche Systeme sind unidirektionale Rotoren mit Einfach- oder Doppelbindungen als Rotationsachse,^[3] Catenane mit unidirektionaler Rotation^[4] oder die molekulare Schere.^[5] Bei Letzterer kommt es zu einem lichtinduzierten Öffnen und Schließen der Scherenhälften. Dabei ändert sich der Scherenwinkel von ungefähr 9° auf 58°.

Ein unidirektionaler Öffnungs-Schließ-Mechanismus mit weitaus höherer relativer Amplitude (ca. 180°) liegt bei einem Scharnier vor. Die beiden beweglichen Scharnierflügel (blaue Elemente in Schema 1) können um die Rotationsachse (rote Elemente) nur in einer Richtung geöffnet und geschlossen werden (grün umrandeter Bereich in Schema 1). Die Öffnung in die Gegenrichtung ist hingegen nicht möglich (rot umrandeter Bereich). Das Schließen des Schar-

niers kann wiederum nur in eine Richtung erfolgen; ein „Umklappen“ (Überdrehung), also eine Schließbewegung, die von einem Diederwinkel von 180° auf 360° verläuft, wird durch einen Fixierbügel (schwarzes Element) verhindert.

Als Grundeinheit für den Bau eines molekularen Scharniers mit unidirektionalem Öffnungs-Schließ-Mechanismus wählten wir 2,2'-Bipyridin-Einheiten (Schema 1). Die Drehachse ist hierbei die C-C-Bindung zwischen den beiden Pyridineinheiten. 2,2'-Bipyridine weisen im nicht-komplexierten Zustand einen N-C-C-N-Diederwinkel von 180° auf. Bei einer Komplexbildung von 2,2'-Bipyridinen mit z.B. Cu^{II}-Ionen kommt es zu einer Änderung des N-C-C-N-Diederwinkels auf 0°. Die zu den Stickstoffatomen *para*-ständigen Reste erfahren somit eine relative Amplitudenänderung von 180°. Die treibende Kraft für die Schließung ist die Bildung eines Cu^{II}-Bipyridinkomplexes, die öffnende Kraft ist die Abstoßung zwischen den Wasserstoffatomen in 3- und 3'-Position in Abwesenheit von Cu^{II}-Ionen. Die Entfernung der Cu^{II}-Ionen kann chemisch durch Zugabe eines sehr starken Cu^{II}-Kom-



Schema 1. Prinzip des chiralen molekularen Scharniers **1** mit unidirektionalem Öffnungs-Schließ-Mechanismus.

* Prof. Dr. G. Haberhauer

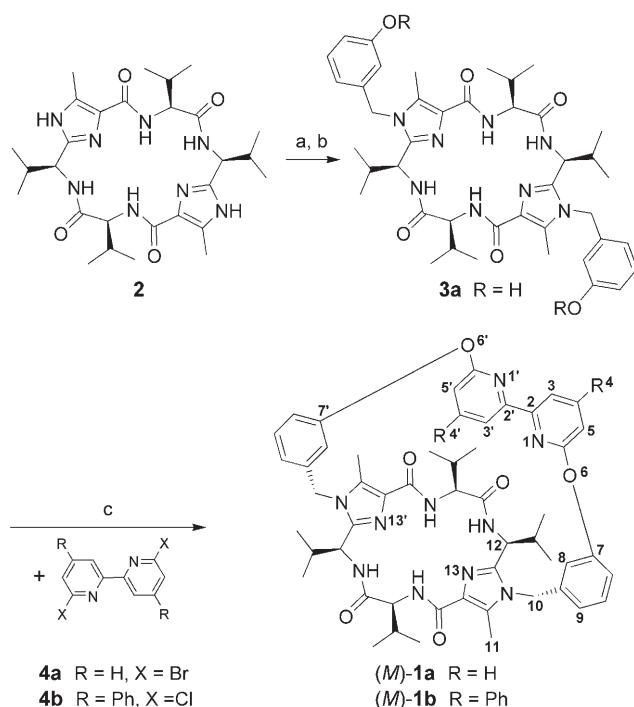
Institut für Organische Chemie, Fachbereich Chemie
Universität Duisburg-Essen
Universitätsstraße 5, 45117 Essen (Deutschland)
Fax: (+49) 201-183-4252
E-Mail: gebhard.haberhauer@uni-due.de

** Der Autor dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die finanzielle Unterstützung und Dr. Andreea Schuster für die vielen hilfreichen Diskussionen.

plexbildners wie Cyclam erreicht werden. Das „Umklappen“ der beweglichen Pyridineinheiten lässt sich durch Einführung einer nicht zu langen Brücke unterbinden. Diese Brücke verleiht der nicht-komplexierten Bipyridineinheit eine planare Chiralität. Die Differenzierung zwischen gewünschtem und unerwünschtem Öffnungsmechanismus kann daher auf die selektive Bildung eines der beiden Enantiomere reduziert werden ((*M*)-**1** und (*P*)-**1** in Schema 1), also auf die Kontrolle der planaren Chiralität. Verwendet man Brücken mit zu-

sätzlichen chiralen Einheiten, so sind die beiden Konformere (*M*)-**1** und (*P*)-**1** diastereomer zueinander. Im Wesentlichen beruht somit die Steuerung des Öffnungs-Schließ-Mechanismus auf der Auswahl geeigneter Diastereomere des Typs **1**, bei denen die Konformere (*M*)-**1** und (*P*)-**1** sich energetisch so stark unterscheiden, dass selektiv nur eine der beiden Konformationen eingenommen wird.

Da wir cyclische Peptide mit Imidazolen und Oxazolen im Rückgrat bereits erfolgreich für die Kontrolle axialer Chiralität^[6] und für den Chiralitätstransfer bei *C*₃-symmetrischen Verbindungen einsetzen konnten,^[7] haben wir eine solche chirale Klammer auch für den Bau eines molekularen Scharniers mit unidirektionalem Öffnungs-Schließ-Mechanismus verwendet. Die Synthese von **1** ist in Schema 2 abge-



Schema 2. Synthese des chiralen molekularen Scharniers (M)-1. Reaktionsbedingungen: a) 3-Methoxybenzylbromid, Cs₂CO₃, CH₃CN, Δ, 66%; b) BBr₃, CH₂Cl₂, -78 °C → RT, 95%; c) Cs₂CO₃, DMF, 110 °C, 20% für (M)-1a und 25% für (M)-1b.

bildet. Die chirale Klammer **2**^[6] kann mit 3-Methoxybenzylbromid unter Verwendung von Cs₂CO₃ alkyliert werden. Entschützung der Methoxygruppen mit BBr₃ und anschließende nucleophile aromatische Substitution mit den entsprechenden Dihalogenbipyridinen **4** führt zu den gewünschten Scharnieren (M)-**1**.

Eine essentielle Eigenschaft des Scharniers ist die ausgeprägte energetische Diskriminierung des *M*-Isomers gegenüber dem *P*-Isomer, sodass die Öffnung selektiv in nur eine Richtung erfolgt. Zur Bestimmung des Energiewerts, um den das *M*-Isomer gegenüber dem *P*-Isomer durch die chirale Klammer stabilisiert wird, wurden DFT-Rechnungen durchgeführt.^[8] Die Strukturen von (M)-**1** und (P)-**1** wurden vollständig mittels B3LYP unter Verwendung des 6-31G*-Basis-

satzes geometrieeoptimiert (siehe Abbildung 1). Der so ermittelte Energieunterschied zwischen den *M*- und den *P*-Isomeren beträgt bei **1a** 42.2 kJ mol⁻¹ und bei **1b**

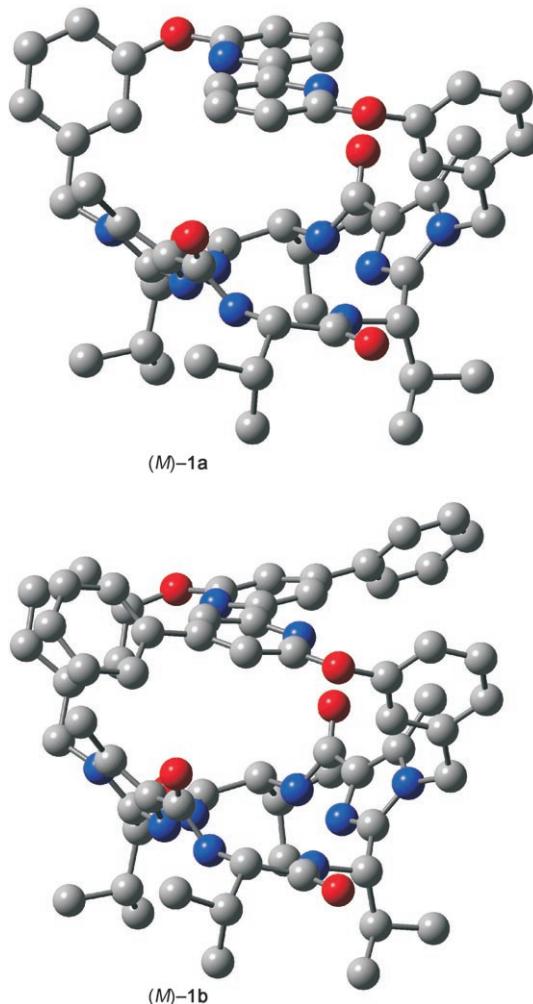


Abbildung 1. Molekulare Strukturen von (M)-1a und (M)-1b, berechnet mit B3LYP/6-31G*. Sämtliche Wasserstoffatome wurden der Übersicht halber weggelassen; O rot, N blau, C grau.

33.4 kJ mol⁻¹. Bei (M)-**1a** beträgt der berechnete Diederwinkel N1-C2-C2'-N1' 178°, während er bei (M)-**1b** mit 163° etwas geringer ist (zur Nummerierung der Atome von **1** siehe Schema 2). Der große Energieunterschied zwischen den Isomeren ist in der unterschiedlichen Lage der Bipyridineinheiten zum chiralen Peptidgerüst zu suchen: Bei den *P*-Isomeren sind die Achsen C2-C2' und N13-N13' nahezu parallel ausgerichtet, bei den *M*-Isomeren stehen sie hingegen beinahe senkrecht aufeinander. Daraus resultiert der größere C7-C7'-Abstand bei den *P*-Isomeren; so liegt dieser bei (P)-**1a** bei 9.80 Å, während er bei (M)-**1a** lediglich 8.98 Å beträgt (siehe Tabelle 1). Der größere Abstand führt zu Spannungen im starren Peptidrückgrat, was die hohe energetische Diskriminierung zwischen den Konformeren erklärt.

Die großen Energieunterschiede zwischen den Isomeren von **1** lassen darauf schließen, dass die Bipyridine **1** bei

Tabelle 1: Durch NMR-Spektroskopie ermittelte Abstände [\AA] in **1a** und durch B3LYP/6-31G*-Rechnungen berechnete Abstände [\AA] in den Konformeren (*M*)-**1a** und (*P*)-**1a**.

	(<i>M</i>)- 1a (ber.)	1a (NMR)	(<i>P</i>)- 1a (ber.)
O6-O6'	8.24		8.12
C7-C7'	8.98		9.80
H10a-H10b	1.75	1.75 ^[a]	1.74
H10a-H9	2.35	2.18	2.98
H11-H10a	2.49	2.41	2.45
H11-H9	3.52	3.02	4.98
H11-H8	3.72	3.00	2.47
H11-H5	5.02	— ^[b]	2.97
H11-H4	2.96	2.49	3.57
H11-H3	2.72	2.36	4.93

[a] Der Abstand zwischen den diastereotopen Protonen H10a und H10b wurde für die Bestimmung der Abstände als Referenzabstand herangezogen. [b] Die Protonen H11 und H5 ergeben keine Kreuzsignale im 2D-NOESY-Spektrum.

Raumtemperatur auch in Lösung nur in der *M*-Konformation vorliegen. Um diese Annahme zu bestätigen, wurden NMR-Experimente durchgeführt. Da bei **1a** in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ sämtliche Signale im aromatischen Bereich getrennt beobachtbar sind, konnte für **1a** in 2D-NOESY-Experimenten eine Reihe von H,H-Abständen ermittelt werden, die Rückschlüsse auf eine dreidimensionale Struktur erlauben. Die wichtigsten Werte sind in Tabelle 1 angeführt. Die räumliche Struktur, die man auf diese Weise aufgrund der Abstände zwischen den Wasserstoffatomen erhält, entspricht eindeutig der *M*-Konformation: Der deutlichste Unterschied zwischen den Konformeren besteht in den Abständen zwischen den Protonen H11 und H5 sowie zwischen den Protonen H11 und H3. Für das (*M*)-**1a**-Isomer wird ein sehr großer H11-H5-Abstand (5.02 Å) berechnet, für das (*P*)-**1a**-Isomer hingegen ein deutlich geringer Abstand (2.97 Å). Durch NMR-Messungen konnte kein Abstand ermittelt werden, da die Protonen H11 und H5 keine Kreuzsignale im 2D-NOESY-Spektrum von **1a** aufweisen; d.h., ihr Abstand zueinander muss größer 4 Å sein. Umgekehrt verhält es sich beim Abstand zwischen den Protonen H11 und H3, hier ergibt die Rechnung für das (*M*)-**1a**-Isomer einen Wert von 2.72 Å und für das (*P*)-**1a**-Isomer 4.93 Å. Der experimentell mittels NOESY ermittelte Abstand beträgt 2.36 Å und stellt somit keinen Mittelwert zwischen den einzelnen Diastereomeren dar, sondern beweist das Vorliegen von nur einer Konformation auch in Lösung.

Das Schließen des Scharniers durch Komplexierung mit Cu^{II} -Ionen wurde mit hochauflösender Massenspektrometrie sowie UV- und CD-Spektroskopie untersucht. Bei der Zugabe von $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ zu einer Lösung von **1a** oder **1b** in Methylenechlorid kann die Bildung der Cu-Bipyridinkomplexe beobachtet werden. Bei **1a** entsteht die Cu-Bipyridin-Bande bei 335 nm, bei **1b** ist sie aufgrund der zwei Phenylringe bathochrom nach 340 nm verschoben. Nach Zugabe von 2.5 Äquivalenten Cu^{II} -Ionen sind die Bipyridinverbindungen **1** vollständig in die entsprechenden 1-Cu^{2+} -Komplexe überführt worden; d.h., eine weitere Zugabe von Cu^{II} -Ionen (z.B. von insgesamt 3.0 Äquivalenten) führt zu keiner weiteren Veränderung im Spektrum. Hochauflöste Massenspektren

von **1a** und **1b** zeigen unter diesen Bedingungen eindeutig die Bildung der einkernigen **1-Cu**-Verbindungen. Von **3b** ($\text{R} = \text{Me}$) hingegen, dem chiralen Gerüst ohne Bipyridineinheit, konnte im selben Milieu keine Komplexierung von Cu^{II} -Ionen nachgewiesen werden; d.h., die Komplexierung von Cu^{II} -Ionen in **1** erfolgt eindeutig durch die Bipyridineinheit.

Auch in den Änderungen der CD-Spektren von **1a** und **1b** kann die Bildung des Cu-Bipyridinkomplexes, die nach Zugabe von 2.5 Äquivalenten Cu^{II} -Ionen vollständig erfolgt ist, beobachtet werden (Abbildung 2). Zusätzlich kann man in den CD-Spektren die Konformationsänderung, die durch die Cu-Komplexierung entstanden ist, beobachten. Das CD-Spektrum von (*M*)-**1a** weist negative Cotton-Effekte bei

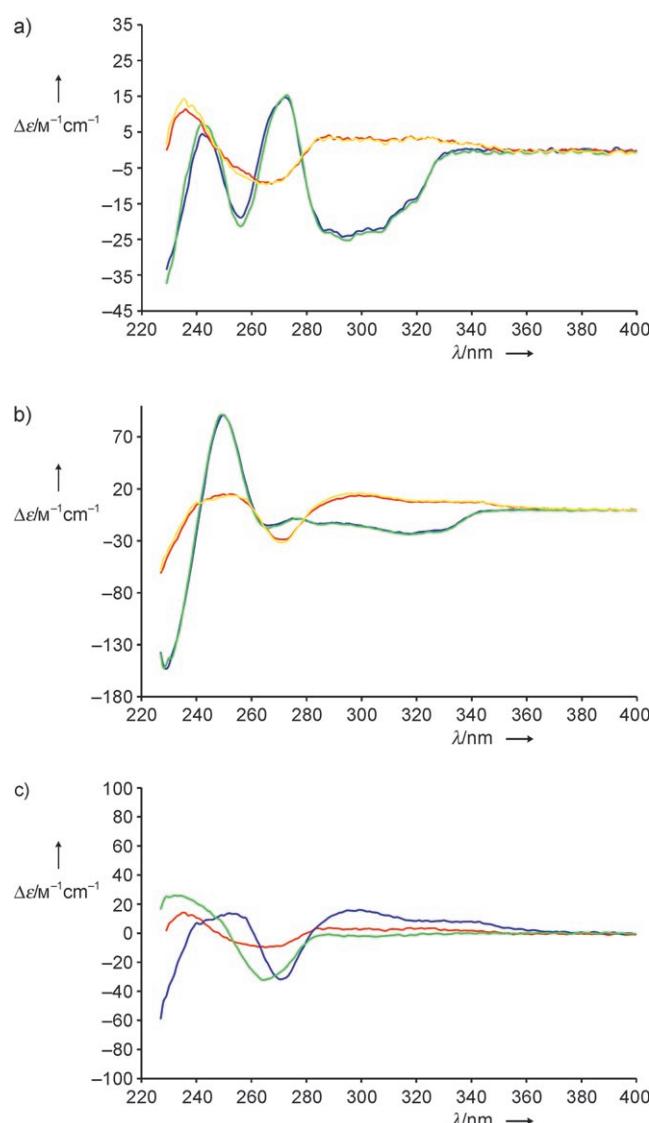


Abbildung 2: a) CD-Spektren von **1a** (blau) mit 2.5 (rot) und 3.0 (gelb) Äquivalenten $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ sowie mit 3.0 Äquiv. $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ und 6.0 Äquiv. Cyclam (grün) ($[\text{1a}] = 1.0 \times 10^{-5} \text{ M}$ in Methylenechlorid). b) CD-Spektren von **1b** (blau) mit 2.5 (rot) und 3.0 (gelb) Äquivalenten $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ sowie mit 3.0 Äquiv. $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ und 6.0 Äquiv. Cyclam (grün) ($[\text{1b}] = 1.0 \times 10^{-5} \text{ M}$ in Methylenechlorid). c) CD-Spektren von **1a** (rot), **1b** (blau) und **3b** ($\text{R} = \text{Me}$; grün) jeweils mit 3.0 Äquiv. $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ($c = 1.0 \times 10^{-5} \text{ M}$ in Methylenechlorid).

293 nm und bei 256 nm auf; positive Cotton-Effekte findet man bei 272 nm und 242 nm (Abbildung 2a). Die durch Zugabe von Cu^{II}-Ionen verursachte Bildung des Cu-Bipyridin-Komplexes bewirkt eine drastische Veränderung des CD-Spektrums. Die breite negative Bande bei 293 nm verschwindet vollständig, in diesem Bereich weist das Spektrum sogar leicht positive Werte auf. Auch die positive Bande bei 272 nm verschwindet; es verbleiben lediglich ein negativer Cotton-Effekt bei 266 nm und ein positiver Cotton-Effekt bei 236 nm. Dieser Befund ist im Einklang mit dem erwarteten Verhalten des Scharniers: Im geöffneten Zustand weist **1a** eine planare Chiralität auf,^[9] wobei aufgrund des chiralen Peptidgerüsts ausschließlich die *M*-Konformation eingenommen wird. Die negative Bande bei 293 nm und die positive Bande bei 272 nm spiegeln das Auftreten der planaren Chiralität wider. Bei Schließen des Scharniers geht das planare Chiralitätselement verloren, und der **1a**·Cu²⁺-Komplex weist nur mehr die Chiralitätselemente der Klammer auf. Tatsächlich gleicht das CD-Spektrum des **1a**·Cu²⁺-Komplexes in seiner Form sehr stark dem CD-Spektrum von **3b** (R = Me), dem chiralen Gerüst ohne Bipyridineinheit, unter analogen Bedingungen (Abbildung 2c).

Auch bei (*M*)-**1b** kann das Schließen des Scharniers durch Komplexbildung mit Cu²⁺ als drastische Änderung im CD-Spektrum beobachtet werden. Die CD-Banden von (*M*)-**1b**, die durch das planare Chiralitätselement hervorgerufen werden, sind hier durch den besseren Chromophor stärker ausgeprägt (Abbildung 2b). Die Komplexbildung mit Cu^{II}-Ionen, also das Schließen des Scharniers, ergibt auch hier ein CD-Spektrum, das dem von **3b** (R = Me) unter analogen Bedingungen sehr ähnlich ist (Abbildung 2c).

Das Öffnen des Scharniers erfolgt chemisch durch Zugabe eines Überschusses an Cyclam, das die Kupfer(II)-Ionen besser komplexiert als die Bipyridineinheiten von **1**. Die CD-Spektren von **1a** und **1b** nehmen nach Cyclam-Zugabe wieder die ursprüngliche Form an (grüne Kurven in Abbildung 2a,b). Das Scharnier kann somit reversibel und unidirektional geöffnet und geschlossen werden. Die Stimulierung durch Schließen mit Cu^{II}-Ionen und anschließendem Öffnen kann mehrfach wiederholt werden.^[10]

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass es mit einer chiralen Klammer möglich ist, ein molekulares Scharnier mit unidirektionalem Öffnungs-Schließ-Mechanismus zu erzeugen. Da mit dieser unidirektionalen Rotationsbewegung ei-

nerseits eine hohe Amplitudenänderung einhergeht und andererseits der Aufbau des Scharniers synthetisch leicht variierbar ist, kann dieses Prinzip für komplexere molekulare Maschinen verwendet werden.

Eingegangen am 7. Januar 2008

Stichwörter: CD-Spektroskopie · Molekulare Maschinen · Molekulare Schalter · Planare Chiralität · Stereokontrolle

- [1] a) *Topics in Current Chemistry*, Vol. 262, (Hrsg.: T. R. Kelly), Springer, Berlin, 2005; b) V. Balzani, M. Venturi, A. Credi, *Molecular Devices and Machines*, Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
- [2] Siehe folgende Übersichtsartikel sowie darin zitierte Literatur:
 - a) E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 72; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72; b) Y. Shirai, J.-F. Morin, T. Sasaki, J. M. Guerrero, J. M. Tour, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1043; c) D. A. Leigh, E. M. Perez, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *265*, 185; d) K. Kinbara, T. Aida, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1377; e) G. S. Kottas, L. I. Clarke, D. Horinek, J. Michl, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1281.
 - [3] a) D. Pijper, R. A. van Delden, A. Meetsma, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17612; b) S. P. Fletcher, F. Dumur, M. M. Pollard, B. L. Feringa, *Science* **2005**, *310*, 80; c) N. Kourumura, R. W. J. Zijlstra, R. A. van Delden, N. Harada, B. L. Feringa, *Nature* **1999**, *401*, 152.
 - [4] a) J. V. Hernández, E. R. Kay, D. A. Leigh, *Science* **2004**, *306*, 1532; b) D. A. Leigh, J. K. Y. Wong, F. Dehez, F. Zerbetto, *Nature* **2003**, *424*, 174.
 - [5] a) T. Muraoka, K. Kinbara, T. Aida, *Nature* **2006**, *440*, 512; b) T. Muraoka, K. Kinbara, Y. Kobayashi, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5612.
 - [6] G. Haberhauer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4476; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4397.
 - [7] a) Á. Pintér, G. Haberhauer, I. Hyla-Kryspin, S. Grimme, *Chem. Commun.* **2007**, 3711; b) G. Haberhauer, T. Oeser, F. Rominger, *Chem. Commun.* **2005**, 2799.
 - [8] Sämtliche Rechnungen wurden mit dem Programm „Gaussian 03“ durchgeführt.
 - [9] S. Grimme, J. Harren, A. Sobanski, F. Vögtle, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1491.
 - [10] Die Anzahl der reversiblen Schritte wird nicht durch das System, sondern durch die Messtechnik beschränkt: Mit zunehmender Gesamtconzentration aller Komponenten wird die Gesamtabsorption des Systems so hoch, dass in dem gewünschten Bereich keine sinnvollen CD-Spektren mehr aufnehmbar sind.