

Ein Metallionen-betriebenes supramolekulares Chiralitätspendel**

Gebhard Haberhauer*

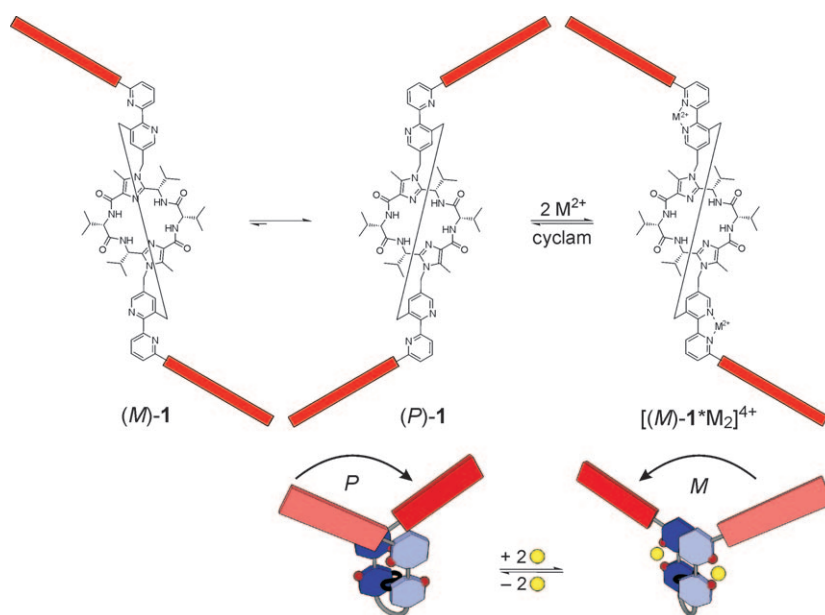
Professor Günter Helmchen zum 70. Geburtstag gewidmet

Ein Forschungsgebiet, das derzeit intensiv bearbeitet wird und außerordentlich schnell wächst, ist die Kontrolle von Zuständen und von mechanischen Bewegungen einzelner Moleküle mithilfe externer Stimuli.^[1,2] Ein Fokus liegt hierbei auf der Steuerung von Chiralität, da diese beispielsweise unidirektionale Drehbewegungen ermöglichen könnte. Die Unidirektionalität ist eine der wichtigsten Grundvoraussetzungen für den Bau von synthetischen molekularen Maschinen, deren Funktionsfähigkeit – in Analogie zu ihren makroskopischen Vorbildern – auf der gerichteten synchronisierten Drehbewegung von Maschinenteilen beruht.^[3–6]

Eine besondere Herausforderung wäre der Bau eines Chiralitätspendels, das wie ein mechanisch angetriebenes Pendel vollständig, reversibel und mit einer großen Bewegungsamplitude von einer Konfiguration in die andere überführt werden kann. Das Problem beim Bau solch eines Chiralitätspendels liegt in der Natur der Chiralität: Enantiomere sind in achiraler Umgebung energiegleich. Durch achirale Reagentien ist es daher nicht möglich, das Gleichgewicht in Richtung eines Zustands zu verschieben. Um gezielt eine Konfiguration zu erhalten, greift man daher häufig zum Trick der Bildung von Diastereomeren: Ein oder mehrere zusätzlich eingeführte Chiralitätselemente stabilisieren eine Konfiguration des gewünschten Chiralitätselements. Je stärker diese Stabilisierung ist, umso vollständiger liegt das System in der gewünschten Konfiguration vor. Doch genau hierin liegt auch die Krux: Je stärker eine Konfiguration stabilisiert ist, umso schwieriger wird es, eine Bedingung zu finden, die einen reversiblen Konfigurationswechsel – also eine Stabilisierung genau der entgegengesetzten Konfiguration – ermöglicht. Eine Inversion der Konfiguration konnte daher bei den bisher beschriebenen Systeme

men – z. B. Biphenylen,^[7] Foldameren^[8] und Atranen^[9] – nur durch eine einmalige Veränderung, etwa den Austausch des Lösungsmittels erreicht werden; eine vollständige und reversible Inversion mit großer Bewegungsamplitude war bisher noch nicht möglich.^[10]

Unser Ziel war es, ein supramolekulares Chiralitätspendel zu konstruieren, das zwischen zwei Konfigurationen vollständig und reversibel und mit einer großen Bewegungsamplitude geschaltet werden kann. Ein solches System ist in Schema 1 abgebildet: So führt die chirale peptidische Klammer^[11] in **1** dazu, dass die direkt an die Klammer gebundenen Pyridinringe der Bipyridineinheiten in einem Cyclus fixiert sind und somit eine eindeutige Orientierung zueinander einnehmen. Da 2,2'-Bipyridine im nichtkomplexierten Zustand



Schema 1. Prinzip des Metallionen-betriebenen supramolekularen Chiralitätspendels: Das Diastereomer (P)-1 ist gegenüber (M)-1 energetisch stabilisiert und kann durch Metallionen (M^{2+}) reversibel in das Pseudoenantiomer $[(M)-1 \cdot M_2]^{4+}$ überführt werden.

[*] Prof. Dr. G. Haberhauer
Institut für Organische Chemie, Fakultät für Chemie
Universität Duisburg-Essen
Universitätsstraße 7, 45117 Essen (Deutschland)
E-Mail: gebhard.haberhauer@uni-due.de

[**] Der Autor dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die finanzielle Unterstützung. Vielen Dank an Dr. Andrea Schuster und Dipl.-Chem. Silvia Ernst für hilfreiche Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201004460> zu finden.

stets einen N-C-C-N-Diederwinkel von 180° aufweisen, um so die Abstoßung zwischen den freien Elektronenpaaren der Stickstoffatome zu vermeiden und gleichzeitig eine maximale Konjugation über die beiden Heteroarene zu ermöglichen, nehmen die zwei Arme an den frei beweglichen äußeren Pyridinringen der Bipyridineinheiten (rote Rechtecke) im Raum eine eindeutige Konfiguration (hier die P-Konfiguration) zueinander ein. Je stärker die chirale Klammer hierbei energetisch diskriminiert, umso höher ist der Anteil an P-

Konfiguration in **1**. Unser Ziel war es nun, beim Schalten nicht die *M*-Konfiguration von **1** zu stabilisieren, da dies genau zu den oben genannten Schwierigkeiten führen würde; stattdessen wollten wir den Konfigurationswechsel nur über eine Drehung der frei beweglichen Pyridinringe erreichen. Es sollte also nicht die Orientierung der gesamten Bipyridineinheiten geändert werden, wie beim Übergang von (*P*)-**1** zu (*M*)-**1**, sondern es sollten nur die distalen Teile der Bipyridineinheiten durch Komplexierung der 2,2'-Bipyridine mit M^{2+} -Ionen (z.B. Zn^{2+} oder Cu^{2+}) gedreht werden, wie beim Übergang von (*P*)-**1** zu [(*M*)-**1*** M_2] $^{4+}$.^[12] Das Ergebnis ist aber das gleiche: In beiden Fällen nehmen die Arme an den Bipyridineinheiten nun die *M*-Konfiguration zueinander ein. Da die Komplexierung von 2,2'-Bipyridinen mit M^{2+} -Ionen unter diesen Bedingungen sehr schnell und vor allem vollständig erfolgt,^[13] kommt es zu einer vollständigen Chiralitätsinversion mit großer Bewegungsamplitude. Die Reversibilität ist dadurch gewährleistet, dass die M^{2+} -Ionen chemisch durch Zugabe eines starken Komplexbildners wie Cyclam (1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan) entfernt werden können.^[13]

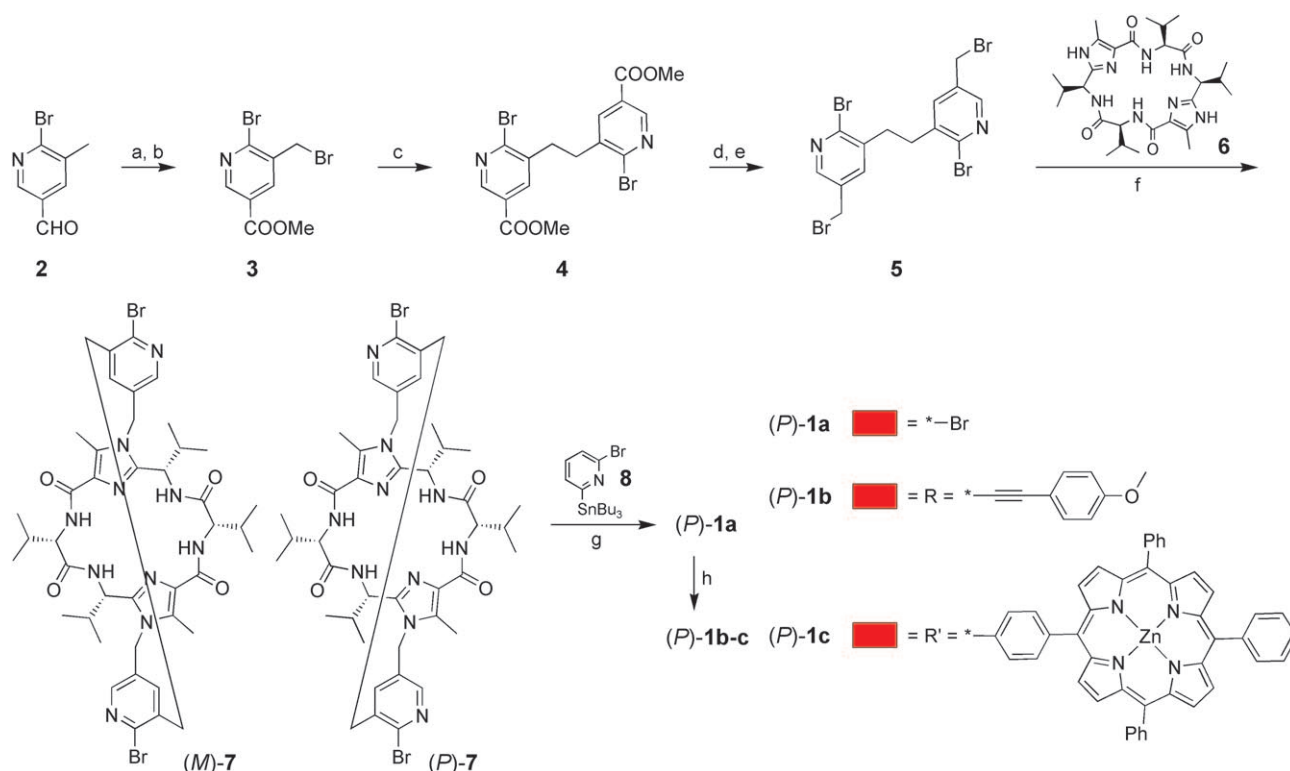
Die Synthese der Chiralitätspendel **1** ist in Schema 2 dargestellt. Aus dem kommerziell erhältlichen Pyridin **2** kann in nur wenigen Stufen das Tetrabromid **5** aufgebaut werden, in dem zwei Pyridineinheiten über eine Ethanobrücke verbunden sind. Die sekundären Stickstoffatome der Imidazoleinheiten der chiralen Klammer **6**^[11] können mit dem Tetrabromid **5** in Acetonitril unter Verwendung von Cs_2CO_3 als Base alkyliert werden. Eine zweifache Stille-Kupplung mit der Zinnverbindung **8** führt zum Chiralitätspendel **1a** mit

zwei Bromsubstituenten an der Stelle der Arme. Längere Arme können angebracht werden, indem diese Bromatome durch Methoxyphenylacetylen in einer Sonogashira-Reaktion (zu **1b**) oder durch ein Tetraarylzinkporphyrin in einer Suzuki-Reaktion (zu **1c**) ausgetauscht werden.

Die erste Grundvoraussetzung für ein Chiralitätspendel ist eine ausgeprägte energetische Diskriminierung des *P*-Isomers gegenüber dem *M*-Isomer, sodass in Lösung nur ersteres vorliegt. Die Diskriminierung soll dabei von der chiralen peptidischen Klammer ausgehen. Um zu prüfen, ob die peptidische Klammer diese Voraussetzung erfüllt, wurden die Energien der *M*- und *P*-Konfigurationen von **7**, dem Grundgerüst der Chiralitätspendel, sowie von **1a,b** berechnet.^[15,16] Anhand von 2D-NOESY-Experimenten wurden H-H-Abstände in **7** und **1a** bestimmt, und es wurden CD-Spektren von **1a-c** aufgenommen, die mit den berechneten CD-Spektren von **1a,b** verglichen wurden.

Energieminimierte Strukturen für (*M*)-**7**, (*P*)-**7**, (*M*)-**1a,b** und (*P*)-**1a,b** wurden mit B3LYP/6-31G* berechnet (Abbildung 1). Der dabei ermittelte Energieunterschied zwischen den *P*- und den *M*-Isomeren beträgt bei **7** 21.7 kJ mol⁻¹, bei **1a** 32.6 kJ mol⁻¹ und bei **1b** 28.3 kJ mol⁻¹. In allen Fällen ist also eine eindeutige Bevorzugung der *P*-Konfiguration gegeben. Aufgrund der Boltzmann-Verteilung sollten die Chiralitätspendel **1** somit nahezu vollständig (> 99.99%) in der *P*-Konfiguration vorliegen.

Einen weiteren Beweis für das ausschließliche Vorliegen von **7** und **1** in der *P*-Konfiguration findet man in den ¹H-NMR-Spektren: Es ist nur ein Signalsatz vorhanden, und die Protonen der Ethanobrücken zwischen den Bipyridineinheiten



Scheme 2. Synthese der Chiralitätspendel (*P*)-**1**. Reaktionsbedingungen: a) *N*-Iodosuccinimid, MeOH; b) *N*-Bromsuccinimid, CCl_4 , 56% (2 Stufen); c) $[CoCl(PPh_3)_3]$, Toluol, 56%; d) $LiAlH_4$, CH_2Cl_2 ; e) $HBr/AcOH$ 90% (2 Stufen); f) Cs_2CO_3 , CH_3CN , Δ , 40%; g) $[Pd(PPh_3)_4]$, Toluol, 35%, h) $[PdCl_2(PPh_3)_2]$, CuI , Et_3N , DMF, 55% [für (*P*)-**1b**]; $[Pd(PPh_3)_4]$, $R'B(C_6H_{12}O_2)$,^[14] K_2CO_3 , H_2O , Toluol, 45% [für (*P*)-**1c**].

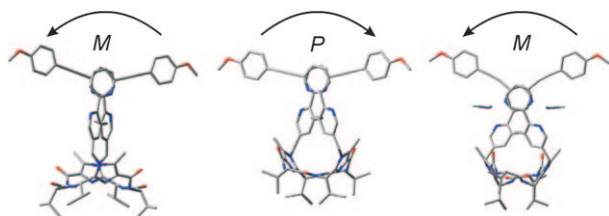


Abbildung 1. Molekülstrukturen von (M)-1b, (P)-1b und [(M)-1b*-(ZnF₂)₂], berechnet mit B3LYP/6-31G*. Wasserstoffatome sind nicht gezeigt.

ten zeigen ein typisches AA'BB'-Muster, was für eine fixierte Konformation dieser Brücke spricht. Die für 7 und 1a aus 2D-NOESY-Experimenten ermittelten H-H-Abstände lassen ebenfalls Rückschlüsse auf die dreidimensionale Struktur von 7 und 1 zu. Die räumliche Struktur, die man aufgrund der Abstände zwischen den Wasserstoffatomen erhält, spricht für fixierte Pyridineinheiten in einer eindeutigen P-Konfiguration.

Auch anhand der CD-Spektren von 1 sollte man eine eindeutige Aussage über die bevorzugte Konfiguration der Arme an den Bipyridineinheiten zueinander treffen können. Die CD-Spektren von 1a–c wurden in stark verdünnter CH₂Cl₂-Lösung aufgenommen (Abbildungen 2 und 3). Zur besseren Zuordnung und Interpretation der Spektren wurden die CD-Spektren von (M)-1a,b und (P)-1a,b auch mit TD-DFT-PBE1PBE/6-31G* in CH₂Cl₂ berechnet.^[15] Da die Intensitäten der berechneten Kurven stets höher sind, wurden diese auf die experimentell ermittelten Intensitäten normiert.

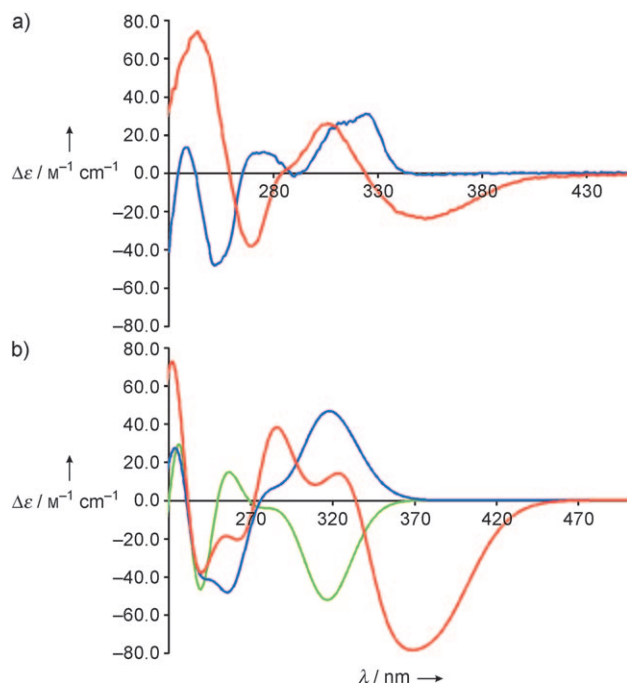


Abbildung 2. a) CD-Spektren von (P)-1b (blau) und mit 6.0 Äquivalenten Zn(OTf)₂ ($\rightarrow[(M)-1b^*Zn_2]^{4+}$, rot) ($c=1.0 \times 10^{-5}$ M in CH₂Cl₂). b) Mit TD-DFT-PBE1PBE/6-31G* in CH₂Cl₂ als Lösungsmittel berechnete CD-Spektren von (P)-1b (blau), (M)-1b (grün) und [(M)-1b*-(ZnF₂)₂] (rot).

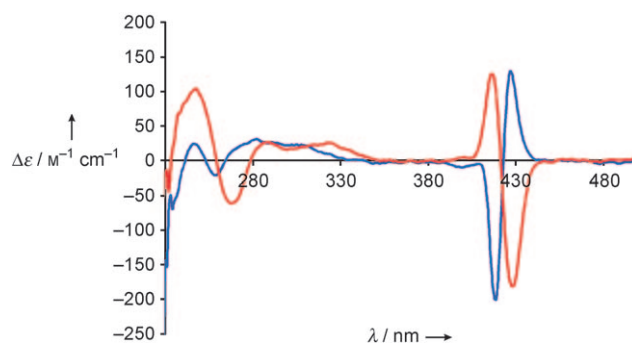


Abbildung 3. CD-Spektren von (P)-1c (blau) und mit 6.0 Äquivalenten Zn(OTf)₂ ($\rightarrow[(M)-1c^*Zn_2]^{4+}$, rot) ($c=1.0 \times 10^{-6}$ M in CH₂Cl₂).

Ein Vergleich der gemessenen mit den berechneten CD-Spektren von 1a und 1b zeigt, dass sowohl 1a als auch 1b in Lösung die P-Konfiguration einnehmen. Am deutlichsten ist dies an der Absorptionsbande für die Bipyridineinheiten zu beobachten. Im Fall von 1a befindet sich diese bei 297 nm und zeigt einen positiven Cotton-Effekt (+42). Die Rechnungen zeigen, dass diese Bande nur bei (P)-1a einen positiven Cotton-Effekt aufweist; bei (M)-1a ist der Cotton-Effekt hingegen negativ. In den berechneten Spektren von 1a findet man bei ca. 240 nm sowohl bei (P)-1a als auch bei (M)-1a negative Cotton-Effekte. Diese stammen von der peptidischen Plattform, die in beiden Systemen die gleiche absolute Konfiguration aufweist. Analoges findet man für das Chiralitätspindel 1b (Abbildung 2). Die Absorptionsbande für die Bipyridineinheiten ist hier durch die Konjugation mit den Methoxyphenylringen über die Dreifachbindung bathochrom auf 324 nm verschoben und weist einen positiven Cotton-Effekt (+31) auf. Letzteres entspricht der P-Konfiguration der Phenylacetyleneinheiten zueinander, da laut Rechnung das P-Isomer einen positiven, das M-Isomer hingegen einen negativen Cotton-Effekt für diese Bande aufweist.

Noch einfacher als bei 1a,b, wo Rechnungen zur Zuordnung der Banden in den CD-Spektren herangezogen werden müssen, ist die Interpretation des CD-Spektrums von 1c. Als Arme der Bipyridineinheiten sind hier Zink-Porphyrin-Systeme angeknüpft, die eine intensive Absorption bei ca. 420 nm (Soret-Bande) aufweisen, auf die die Regeln der Exciton-Chiralität angewendet werden können.^[17] Stark absorbierende Chromophore ergeben ein sehr intensives CD-Paar, wobei über das Vorzeichen des Paares (definiert als das Vorzeichen der Komponente mit der höheren Wellenlänge) die relative Orientierung der Chromophore zueinander bestimmt werden kann. Eine positive Bande bei höherer Wellenlänge entspricht somit einer P-Konfiguration. Letzteres ist genau das, was im CD-Spektrum von 1c zu beobachten ist. Somit konnte gezeigt werden, dass alle Chiralitätspindel ausschließlich in der P-Konfiguration vorliegen.

Die zweite Grundvoraussetzung für die Eignung als Chiralitätspindel ist die Komplexierung der Bipyridineinheiten mit M²⁺, die zu einer 180°-Rotation der beweglichen Pyridineinheiten (große Bewegungsamplitude) und somit zu einer Inversion der Konfiguration der Arme an diesen führen soll. Als Metallionen wurden Zn²⁺ und Cu²⁺-Ionen, die beide sehr stark an Bipyridine binden, verwendet. Um die Bildung

von Metallkomplexen mit mehr als einer Bipyridineinheit als Ligand pro Metall zu vermeiden, wurden die Komplexierungsexperimente unter hoher Verdünnung und mit einem Überschuss an Metallionen durchgeführt. Die Komplexierung wurde anhand der Veränderungen in den UV- und CD-Spektren untersucht, wobei man für beide Metallsalze ein analoges Verhalten findet. Zusätzlich wurde die Struktur des Komplexes, der durch Koordination von (*P*)-**1b** mit zwei ZnF₂-Gruppen entsteht, mit B3LYP/6-31G* ermittelt, und das CD-Spektrum dieses Komplexes wurde mit TD-DFT-PBE1PBE/6-31G* in CH₂Cl₂ berechnet.

Wie erwartet zeigt die Rechnung, dass die Komplexierung der Bipyridineinheiten von (*P*)-**1b** durch die ZnF₂-Gruppen zu einer Inversion der Konfiguration der Arme an den Bipyridineinheiten führt und der Komplex [(*M*)-**1b***(ZnF₂)₂] nun die *M*-Konfiguration aufweist (Abbildung 1). Die Komplexierung und die damit einhergehende Konfigurationsinversion kann auch anhand der CD-Spektren von **1b** beobachtet werden (Abbildung 2): Durch die Komplexierung wird die Absorptionsbande der Bipyridineinheiten bathochrom zu einem Wert von 353 nm verschoben. Gleichzeitig kommt es, bedingt durch den Wechsel der Konfiguration der Bipyridinarme, zu einem Übergang von einem positiven Cotton-Effekt (+31 bei 324 nm) zu einem negativen Cotton-Effekt (−24 bei 353 nm). Beide Effekte – bathochrome Verschiebung und Vorzeichenwechsel des Cotton-Effekts – findet man auch im mit DFT berechneten Spektrum von [(*M*)-**1b***(ZnF₂)₂] (Abbildung 2). Besonders eindrucksvoll ist die Inversion der Chiralität beim Pendel **1c** anhand der Soret-Bande zu beobachten: Wie die Regeln der Exciton-Chiralität voraussagen, führt die Inversion der Konfiguration zu einer Vorzeichenumkehr der beiden Banden.

Das Pendeln in eine Richtung (*P*→*M*) ist somit eindeutig bewiesen. Das Pendeln in die andere Richtung (*M*→*P*), also die Rückwärtsbewegung, erfolgt nach Zugabe von Cyclam, das die Zn²⁺- oder Cu²⁺-Ionen besser komplexiert als die Bipyridineinheiten von **1**. Die CD-Spektren von **1** nehmen nach Cyclam-Zugabe wieder die ursprüngliche Form an. Dieses Hin- und Herpendeln kann mehrfach wiederholt werden.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass es durch einen Trick möglich ist, ein supramolekulares Chiralitätspendel zu erzeugen, dessen Arme wie das Pendel einer Uhr von einer Konfiguration zur anderen schwingen können. Dieser Prozess ist reversibel, mehrfach wiederholbar, bezogen auf die Gesamtheit der vorliegenden Chiralitätspendel vollständig und verläuft mit großer Amplitudenänderung. Die beiden damit einhergehenden 180°-Drehbewegungen sind somit für den Bau komplexerer molekularer Maschinen sehr geeignet.

Eingegangen am 21. Juli 2010,
veränderte Fassung am 18. August 2010
Online veröffentlicht am 21. Oktober 2010

Stichwörter: CD-Spektroskopie · Chiralität · Molekulare Maschinen · Molekulare Schalter · 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**; c) *Molecular Switches* (Hrsg.: B. L. Feringa), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [2] a) E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 72–196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72–191; b) Y. Shirai, J.-F. Morin, T. Sasaki, J. M. Guerrero, J. M. Tour, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1043–1055.
- [3] a) S. P. Fletcher, F. Dumur, M. M. Pollard, B. L. Feringa, *Science* **2005**, *310*, 80–82; b) N. Koumura, R. W. J. Zijlstra, R. A. van Delden, N. Harada, B. L. Feringa, *Nature* **1999**, *401*, 152–155.
- [4] a) J. V. Hernández, E. R. Kay, D. A. Leigh, *Science* **2004**, *306*, 1532–1537; b) D. A. Leigh, J. K. Y. Wong, F. Dehez, F. Zerbetto, *Nature* **2003**, *424*, 174–179.
- [5] a) T. Muraoka, K. Kinbara, T. Aida, *Nature* **2006**, *440*, 512–515; b) T. Muraoka, K. Kinbara, Y. Kobayashi, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5612–5613.
- [6] a) G. Haberhauer, C. Kallweit, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2468–2471; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2418–2421; b) G. Haberhauer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3691–3694; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3635–3638.
- [7] S. Reichert, B. Breit, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 899–902.
- [8] R. M. Meudtner, S. Hecht, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5004–5008; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4926–4930.
- [9] A. Martinez, L. Guy, J.-P. Dutasta, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, DOI: 10.1021/ja102873x.
- [10] Inversion bei einem Metallkomplex durch Änderung der Oxidationsstufe, aber mit nur geringer Amplitude: S. Zahn, J. W. Canary, *Science* **2000**, *288*, 1404–1407.
- [11] G. Haberhauer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4476–4479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4397–4399.
- [12] Beispiele für die Verwendung von 2,2'-Bipyridin-Einheiten als schaltbare Rezeptoren: a) S. Zahn, W. Reckien, B. Kirchner, H. Staats, J. Matthey, A. Lützen, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2572–2580; b) J. C. Jeffery, C. R. Rice, L. P. Harding, C. J. Baylies, T. Riis-Johannsen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5256–5271; c) P. Plitt, D. E. Gross, V. M. Lynch, J. L. Sessler, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1374–1381; d) J. P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 611–619; e) T. R. Kelly, I. Tellitu, J. P. Sestelo, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1969–1972; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1866–1868; f) B. König, H. Hollnagel, B. Ahrens, P. G. Jones, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2763–2765; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2538–2540; g) J. M. Lehn, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1347–1362; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *17*, 258–264.
- [13] S. Ernst, G. Haberhauer, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13406–13416.
- [14] A. E. Holmes, D. Das, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1506–1507.
- [15] Sämtliche Rechnungen wurden mit dem Programm Gaussian 03 durchgeführt: *Gaussian 03*, Revision C.02, M. J. Frisch et al., Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- [16] Die für die Verbindung **7** verwendeten Deskriptoren *M* und *P* beziehen sich auf die Konfiguration der Brücke über die chirale Klammer **6**. Bei den Chiralitätspendeln **1** beziehen sich die Deskriptoren *M* und *P* auf die relative Orientierung der Arme der Bipyridineinheiten.
- [17] a) N. Berova, L. Di Bari, G. Pescitelli, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 914–931; b) N. Harada, K. Nakanishi, *Circular Dichroic Spectroscopy Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*, University Science Books, Mill Valley, California, und Oxford University Press, Oxford, **1983**.