

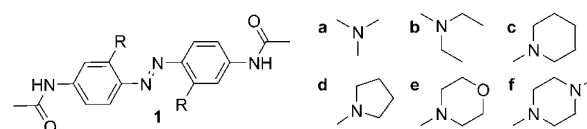
Azobenzole in neuem Licht – Schalten in vivo**

Hermann A. Wegner*

Azoverbindungen · Photokontrolle · Isomerisierungen · Molekulare Schalter · Photochromie

Die Kontrolle der räumlichen Anordnung von Strukturen auf molekularer Ebene eröffnet ungeahnte Möglichkeiten in der Chemie, aber auch den Material- und Lebenswissenschaften.^[1] Licht hat in diesem Zusammenhang den besonderen Vorteil, dass es (idealerweise) nicht zerstörend wirkt und in einer hohen räumlichen Auflösung angewendet werden kann. Azobenzole wurden in den letzten Jahrzehnten intensiv als potente molekulare Schalter untersucht und haben Anwendungen in einer Vielzahl von Bereichen, z.B. schaltbaren Katalysatoren,^[2a] Flüssigkristallen^[2b] oder Biomolekülen,^[2c] gefunden. Die Azobenzolstruktur kann durch Einstrahlen bei ca. 320 bzw. ca. 440 nm vom *trans*- in das *cis*-Isomer überführt werden. Da das *trans*-Isomer die thermodynamisch stabilere Form ist, kann der Prozess in die umgekehrte Richtung durch Erhitzen bewirkt werden. Für potenzielle Anwendungen sind das *cis/trans*-Verhältnis im photo-stationären Zustand, die Lebensdauer der beiden Zustände, aber auch die Langzeitstabilität von Bedeutung. Andere Faktoren, wie die Löslichkeit und der Einfluss von pH-Wert, Temperatur oder Lösungsmittel, können je nach Anwendungsgebiet ebenfalls entscheidend sein. Die Notwendigkeit von UV-Licht für den Schaltprozess ist z.B. eine drastische Einschränkung für den Einsatz in lebenden Systemen.^[3] Die Durchdringung eines Organismus ist wegen der starken Streuung des UV-Lichtes sehr limitiert. Des Weiteren kann UV-Licht starke Schädigungen von Zellen und Gewebe hervorrufen. Deshalb ist die Entwicklung von Azobenzolschaltern, die im sichtbaren oder sogar IR-Bereich operieren, von größter Bedeutung.

Es gibt verschiedene Ansätze zur Generierung solch eines Azobenzolschalters. Ein Konzept basiert darauf, Elektronen ziehende bzw. schiebende Substituenten in *ortho*- und *para*-Position einzufügen.^[4] Woolley und Mitarbeiter präsentierten verschiedene 2,2'-disubstituierte Aminoazobenzole (Schema 1).^[5] Diese Verbindungen weisen zwar vielversprechende Rotverschiebungen auf, dieser Erfolg muss jedoch mit einer beschleunigten thermischen *cis*→*trans*-Rückisomerisierung bezahlt werden. Zusätzlich sind diese Moleküle weniger



Schema 1. 2,2'-Amino-substituierte Azobenzole.

photostabil. Der Mechanismus dieses Zersetzungsprozesses ist noch ungeklärt; als eine mögliche Erklärung wird Photooxidation unter Beteiligung der *o*-Aminogruppen diskutiert.

Trauner und Mitarbeiter machten sich die schnelle thermische Rückisomerisierung für das Design von Ionenkanalblockern zunutze (Abbildung 1).^[6] Die Wissenschaftler erhielten durch den Einbau eines Push-Pull-Substitutionsmus-

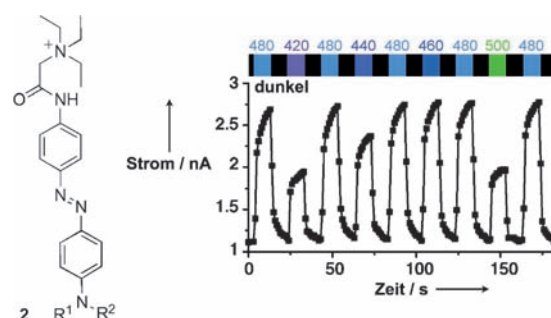


Abbildung 1. Reversibilität des Photoschaltens und Aktionsspektrum von **2** ($R^1, R^2 = \text{Et}$) auf $K_v3.1$ -Kanälen, exprimiert in HEK293-Zellen (Kaliumfluss gemessen in einer 1-Hz-Schleife). Der Stromfluss ist in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt. Zyklen von Dunkelheit und Einstrahlen (420–500 nm) sind gekennzeichnet. Wiedergabe aus Lit. [6] mit Genehmigung. Copyright 2012 American Chemical Society.

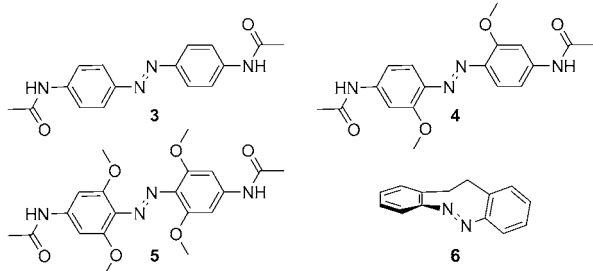
ters die gewünschte Rotverschiebung. Abhängig von den Substituenten agiert **2** als *trans*- ($R^1, R^2 = \text{Et}$) oder als *cis*-Blocker ($R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Et}$). Durch Einstrahlen bei $\lambda = 420$ –500 nm wird **2** (für $R^1, R^2 = \text{Et}$) vom *trans*-Blocker in den nichtbindenden *cis*-Zustand überführt, sodass durch den Kaliumkanal ein Strom fließen kann. Wenn die Lichtzufuhr wieder unterbrochen wird, schaltet sich der Blocker von selbst aus. Für **2** ($R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Et}$) wird eine Blockierung des Kaliumkanals im *cis*-Zustand beobachtet. Dies ist deshalb interessant, weil **2** in seiner thermodynamisch stabileren *trans*-Form keinerlei Wechselwirkung zeigt, was sich in einer geringeren Toxizität widerspiegelt. Kamei et al. bauten einen

[*] Dr. H. A. Wegner
Departement Chemie, Universität Basel
St. Johannis-Ring 19, 4056 Basel (Schweiz)
E-Mail: hermann.wegner@unibas.ch
Homepage: <http://www.chemie.unibas.ch/~wegner/index.html>

[**] H.A.W. dankt SystemsX.ch sowie dem Schweizer Nationalfonds für finanzielle Unterstützung seiner Forschung auf dem Gebiet der Azobenzolschalter.

ähnlichen Schalter in Einzelstrang-DNA ein, die sie dann ebenfalls mit sichtbarem Licht schalten konnten.^[7]

Nun hat die Gruppe um Woolley eine neue Klasse von Molekülen auf Grundlage von *o*-Methoxy-substituierten Azobenzolen vorgestellt (**4** und **5**; Schema 2).^[8] Auch wenn



Schema 2. Grundstruktur **3** sowie *o*-Methoxy-substituierte Azobenzole **4** und **5**, vorgestellt von Woolley und Mitarbeitern, und cyclisches Azobenzol **6**, untersucht von Siewertsen et al.

diese Verbindungen sehr ähnliche Absorptionseigenschaften in der *trans*-Form wie das Grundsystem **3** zeigen (der π - π^* -Übergang ist sogar blauverschoben), ist eine erhöhte Absorption der n - π^* -Bande bei größeren Wellenlängen auffällig. Bemerkenswert ist, dass der n - π^* -Übergang des *cis*-Isomers von **5** bei einer kleineren Wellenlänge stattfindet als der des entsprechenden *trans*-Isomers (36 nm). Dieses Verhalten ermöglicht es nun, Azobenzol **5** mit sichtbarem Licht in beide Richtungen zu schalten – in einem Wellenlängenbereich, in dem normalerweise nur der Wechsel vom *cis*- zum *trans*-Isomer bewirkt werden kann. Ein weiterer Azobenzolschalter wurde publiziert, der eine ähnliche Eigenschaft aufweist.^[9] Das überbrückte Azobenzol **6** (Schema 2), untersucht von Siewertsen et al., zeigt ebenfalls zwei charakteristische Absorptionsbanden für den n - π^* -Übergang. In **6** ist die *cis*-Form jedoch das thermodynamisch stabilere Isomer.

Die Isomerisierung von **5** (in DMSO) erzeugt einen photostationären Zustand von etwa 80 % des *cis*-Isomers nach Einstrahlen von grünem Licht (530–560 nm) und kann durch blaues Licht (450–460 nm) wieder effizient in das *trans*-Isomer (ca. 85 %) überführt werden (Abbildung 2). Die Halbwertszeit von **5** ist mit 2.4 Tagen wesentlich länger als die der Grundstruktur **3** und ermöglicht die Anwendung von **5** für die meisten biologischen Fragestellungen. Das Verhalten unter biologischen Bedingungen (25 mM Phosphatpuffer, pH 7.0) wurde ebenfalls untersucht. Auch dabei zeichnete sich **5**, anders als **3** und **4**, durch sehr gute Löslichkeit aus. Sogar pH-Änderungen auf Werte über pH 5 haben keinen Einfluss auf die spektralen Eigenschaften. Die einzige Einschränkung dieses neuen Azoschalters ist die Empfindlichkeit von **5** gegen reduzierende Bedingungen: Die Halbwertszeit von **5** in einer 1 mM Glutathionlösung beträgt nur 1.5 h, was seinen Anwendungsbereich auf oxidierende Umgebungen beschränkt.

Die Ursache für dieses ungewöhnliche Verhalten von **5** wurde mit Computersimulationen untersucht. Dabei konnte die Verschiebung der Absorption korrekt reproduziert werden. Wenn die absoluten Energiewerte des höchsten besetz-

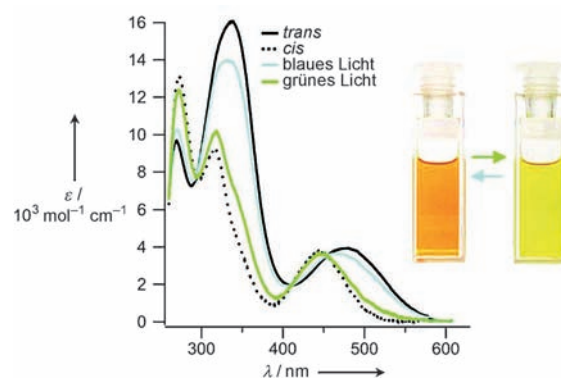


Abbildung 2. Photoisomerisierung von **5**, gemessen in DMSO bei 25 °C. Wiedergabe aus Lit. [8] mit Genehmigung. Copyright 2012 American Chemical Society.

ten Molekülorbitals (HOMO) für jedes der Isomere auf die Oberfläche der Bindungsdichte projiziert werden, ergibt sich, dass das HOMO auf den zentralen N-Atomen lokalisiert ist. Im planaren *trans*-Isomer ist das HOMO direkt neben den elektronenreichen O-Atomen der Methoxygruppen platziert, was in einer Erhöhung der relativen Energie resultiert. Die Drehung der Phenylringe im *cis*-Isomer bewirkt jedoch eine Aufhebung dieser Wechselwirkung, sodass die Absorptionseigenschaften ähnlich denen von **3** sind.

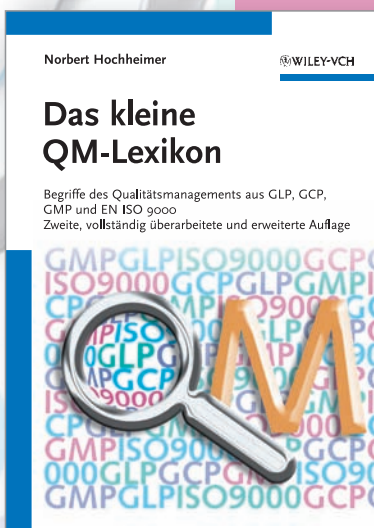
Mit dieser Arbeit stellen Woolley et al. nicht nur ein neues, äußerst nützliches Hilfsmittel für die Kontrolle der räumlichen Anordnung von molekularen Strukturen in biologischen Systemen in vivo vor. Die Erklärung für das Verhalten von **5** ermöglicht das Design von noch besseren Schaltern. Ein größerer Abstand zwischen der n - π^* -Bande des *trans*- und des *cis*-Isomers sollte zu einem noch kompletteren Schaltvorgang führen, was die Nützlichkeit noch weiter steigern würde. Weiterhin ist eine höhere Stabilität gegen Glutathion erstrebenswert. Zusammenfassend ist dieser neue Azobenzolschalter ein sehr vielversprechendes Hilfsmittel für die Kontrolle biologischer Funktionen in vivo durch Licht, was den Weg für neue Unternehmungen in diesem spannenden Forschungsfeld ebnet.

Eingegangen am 17. Februar 2012

Online veröffentlicht am 29. März 2012

- [1] *Molecular Switches* (Hrsg.: B. L. Feringa, W. R. Browne), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [2] a) R. S. Stoll, S. Hecht, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5176–5200; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5054–5075; b) H. Yu, T. Ikeda, *Adv. Mater.* **2011**, *23*, 2149–2180; c) A. A. Beharry, G. A. Woolley, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4422–4437.
- [3] J. Wachtveitl, A. Zumbusch, *ChemBioChem* **2011**, *12*, 1169–1170.
- [4] H. Knoll in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* (Hrsg.: W. M. Horspool, F. Lenci), 2. Aufl., CRC, Boca Raton, **1996**, S. 89.1–89.16.
- [5] O. Sadoski, A. A. Beharry, F. Zhang, Prof. G. A. Woolley, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1512–1514; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1484–1486.

- [6] A. Mourot, M. A. Kienzler, M. R. Banghart, T. Fehrentz, F. M. E. Huber, M. Stein, R. H. Kramer, D. Trauner, *ACS Chem. Neurosci.* **2011**, 2, 536–543.
- [7] a) T. Kamei, M. Kudo, H. Akiyama, M. Wada, J. Nagasawa, M. Funahashi, N. Tamaoki, T. Q. P. Uyeda, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1846–1853; b) T. Kamei, H. Akiyama, H. Morii, N. Tamaoki, T. Q. P. Uyeda, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2009**, 28, 12–28.
- [8] A. A. Beharry, O. Sadoski, G. A. Woolley, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19684–19687.
- [9] R. Siewertsen, H. Neumann, B. Buchheim-Stehn, R. Herges, C. Nather, F. Renth, F. Temps, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15594–15595.



ISBN: 978-3-527-33076-8
2011 342 S. Broschur
€ 69,-

Durchblick im Qualitätsmanagement

NORBERT HOCHHEIMER

Das kleine QM-Lexikon

Begriffe des Qualitätsmanagements aus GLP, GCP, GMP und EN ISO 9000


2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

Das Qualitätsmanagement mit seinen verschiedenen Ausprägungen wie GLP, GCP, GMP oder ISO 9000ff ist heute aus Industrie und Labor nicht mehr wegzudenken. Jeder, der in der Praxis damit zu tun hat, muß sich mit der genauen Bedeutung der QM-Fachbegriffe auseinandersetzen. Obendrein wird er mit zahlreichen Abkürzungen konfrontiert. Das kompakte Lexikon hilft hier jedem weiter, der sich schnell und präzise

informieren möchte. Der Autor, der selbst über praktische QM-Erfahrung in der Industrie verfügt, hat die 1500 wichtigsten Begriffe und Abkürzungen erklärt und erläutert.

Zur Voraufgabe:
„Alles in allem ein sehr empfehlenswertes Nachschlagewerk, das sich alsbald einen bevorzugten Platz - eine Armlänge vom Schreibtisch entfernt - erobern sollte.“
Materials and Corrosion

Wiley-VCH • Postfach 10 11 61 • D-69451 Weinheim
Tel. +49 (0) 62 01-60 64 00 • Fax +49 (0) 62 01-60 61 84 • E-mail: service@wiley-vch.de
Besuchen Sie uns unter www.wiley-vch.de
Irrtum und Preisänderungen vorbehalten. Stand der Daten: Januar 2012

 **WILEY-VCH**