

Chemosensoren

Chiroptische Detektion achiraler Gäste ohne Chromophor durch enantiomerenreine alleno-acetylenische helicale Käfige**

Ori Gidron, Marc-Olivier Ebert, Nils Trapp und François Diederich*

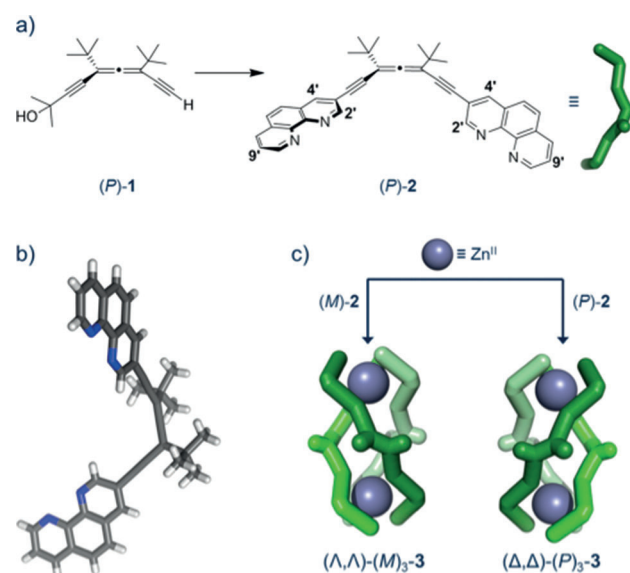
In memoriam Michael Bendikov

Abstract: Enantiomerenreine alleno-acetylenische Liganden lagern sich unter Zugabe eines Zink(II)-Salzes diastereoselektiv zu Tripelstrang-Helicaten zusammen, die einen zum Einschluss von Gästen genügend großen helicalen Käfig aufspannen. Die Einschlusskomplexierung von Heteroalicyclen wurde durch ROESY- und DOSY-NMR-Spektroskopie bestätigt und durch ^1H -NMR-Titration quantitativ bestimmt. Die ECD-Spektren der Helicate, die sich durch starke Cotton-Effekte und Exciton-Kopplung auszeichnen, hängen sehr empfindlich von der Art der Gastmoleküle ab. So konnte aufgrund von induzierten CD-Spektren (ICD) zwischen etlichen unterschiedlich großen oder regioisomeren achiralen Gästen ohne Chromophor (1,3- und 1,4-Dioxan) unterschieden werden. Moleküldynamik(MD)-Simulationen weisen auf eine Anpassungsfähigkeit der Käfige an den Platzbedarf von Gästen hin und stützen die gastspezifischen ICD-Daten. Die besonders hohe Affinität zu 1,4-Dioxan ermöglichte dessen Detektion in wässriger Lösung im ppm-Bereich.

Die supramolekulare Koordinationschemie ermöglicht die Entstehung komplexer, oft naturnaher Strukturen, die als Rezeptoren für spezifische Gäste große Bedeutung haben.^[1] Helicate stellen eine besonders interessante, aufgrund ihrer eleganten, intrinsisch chiralen Struktur viel untersuchte Klasse supramolekularer Aggregate dar.^[2,3] Während die enantioselektive Wechselwirkung von Helicaten mit großen Biomolekülen wie DNA und Proteinen eingehend untersucht wird,^[4] ist ihre Funktion als Rezeptoren für kleine organische Gäste kaum bekannt.^[5] Reizvoll an solchen Systemen ist der potentielle Nachweis von Änderungen der chiroptischen Eigenschaften durch Einwirkung externer Stimuli. Wegen der Einfachheit und Empfindlichkeit der Methode erscheinen

Anwendungen als Chemosensoren vielversprechend.^[6] Da die chiroptische Sensorik meist chirale Gäste oder solche mit einem Chromophor erfordert, stellt die Abwesenheit dieser Merkmale eine Herausforderung dar.^[6,7] Ein selektives Ansprechverhalten erfordert ausgeprägte chiroptische Eigenschaften beim Rezeptor (z. B. starke Cotton-Effekte), damit selbst kleine komplexierungsinduzierte Konformationsänderungen angezeigt werden.

Kürzlich entwickelte unsere Gruppe das enantiomerenreine 1,3-Diethynyllallen **1**^[8] (Schema 1) als optisch und thermisch stabilen Baustein für die Synthese alleno-acetyleni-



Schema 1. a) Synthese von (P)-2; Reagentien und Bedingungen: 1. 3-Bromphenanthrolin, K_3PO_4 , $[\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2]$ (5 Mol-%), XPhos (10 Mol-%), (P)-1, Me_2SO , 85°C , 12 h. 2. Tetrabutylammoniumhydroxid (40 Gew.-% in Methanol, 10 Mol-%), 12 h. b) Kristallstruktur von (P)-2 (Raumgruppe C₂, zur besseren Übersicht ohne Lösungsmittelmoleküle). c) Helicate (Λ,Λ)-(M)₃-3 und (Δ,Δ)-(P)₃-3. XPhos = 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl.

scher Oligomere^[9] und Makrocyclen^[10] mit herausragenden chiroptischen Eigenschaften. Diese konnten durch Rückgratversteifung weiter verstärkt werden,^[11] was uns anspornte, sie auf supramolekulare Aggregate zu übertragen.

Hier beschreiben wir die diastereoselektive Zusammenlagerung der Allenoacetylene (M)-2 und (P)-2 zu den Tripelstrang-Helicaten (Λ,Λ)-(M)₃-3 bzw. (Δ,Δ)-(P)₃-3 (Schema 1). Dabei bilden die schlanken Rückgrate der Alleno-

[*] Dr. O. Gidron, Dr. M.-O. Ebert, Dr. N. Trapp, Prof. Dr. F. Diederich
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich
Vladimir-Prelog-Weg 3, 8093 Zürich (Schweiz)
E-Mail: diederich@org.chem.ethz.ch

[**] Diese Arbeit wurde durch den ERC Advanced Grant Nr. 246637 („OPTELOMAC“) gefördert. O.G. bedankt sich für ein Marie-Curie-Stipendium des siebten Rahmenprogramms der Europäischen Union (FP7/2007–2013, Fördervereinbarung Nr. 327582). Wir danken Michael Solar für die Aufnahme der Röntgendiffraktogramme, Dr. Bruno Bernet und Dr. David Schweinfurth für hilfreiche Anmerkungen sowie Prof. Dr. C. Thilgen für die deutsche Übersetzung. Röntgenkristallographische Untersuchungen erfolgten am Small Molecule Crystallography Center der ETH Zürich (<http://www.smocc.ethz.ch>).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201406585> zu finden.

acetylen-Einheiten enantiomerenreine helicale Käfige („helices“). Der in der Kristallstruktur von (Λ, Λ) -(M)₃-**3** im Innern des Helicats ersichtliche Hohlraum erlaubt eine mit ROESY- und DOSY-NMR-Spektroskopie beobachtete Einlagerung von Gästen. Die elektronischen Circular dichroismus (ECD)-Spektren von (Λ, Λ) -(M)₃-**3** und (Δ, Δ) -(P)₃-**3** hängen extrem empfindlich von der Art der Gastmoleküle ab, was die selektive Detektion achiraler Gäste ohne Chromophor ermöglicht. Die besonders hohe Affinität zu 1,4-Dioxan erlaubte dessen selektiven Nachweis im ppm-Bereich.

Die Liganden (M)-**2** und (P)-**2** wurden in einer Eintopfreaktion ausgehend von (M)-**1** bzw. (P)-**1** synthetisiert.^[8] Die Sequenz aus kupferfreier Sonogashira-Kupplung^[12b,c] mit 3-Bromphenanthrolin,^[12a] Entfernen der Acetonid-Gruppe mit katalytischen Mengen an Tetrabutylammoniumhydroxid^[12d] und zweiter Sonogashira-Kupplung verlief mit einer Gesamtausbeute von 35 % (Schema 1 a). Phenanthrolin (phen) wurde aufgrund seiner synthetischen Variabilität gewählt, die den künftigen Bau heteroleptischer supramolekularer Aggregate ermöglichen sollte.^[13]

Das Mischen von enantiomerenreinem (P)-**2** mit Zn(OTf)₂ im Verhältnis 3:2 lieferte umgehend (Δ, Δ) -(P)₃-**3** (Schema 1 c). Hochauflösende Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie (HR-ESI-MS) von (Δ, Δ) -(P)₃-**3** offenbarte Peaks der unterschiedlich geladenen Spezies $\{Zn_2[(P)\text{-}2]_3(OTf)_2\}^{2+}$, $\{Zn_2[(P)\text{-}2]_3(OTf)\}^{3+}$ und $\{Zn_2[(P)\text{-}2]_3\}^{4+}$ (m/z = 1049.3, 649.5 bzw. 449.9; Abbildung S9 in den Hintergrundinformationen). Das ¹H-NMR-Spektrum von (Δ, Δ) -(P)₃-**3** zeigte nur sieben Signale im aromatischen Bereich, die zu einer einzigen Spezies gehören und damit die Bildung eines unsymmetrischen „Mesocats“ (nicht-helicales Konformer mit Δ, Δ -Konformation an beiden Metallzentren) ausschließen.^[3] Darüber hinaus zeigten ROESY-NMR-Spektren eine starke Korrelation zwischen den *tert*-Butyl-Protonen (C(CH₃)₃) und H-4' sowie H-2', wobei der Kreuzpeak mit H-4' deutlich intensiver ist als der mit H-2' (Abbildung S8). Dies belegt, dass der Bis(phenanthrolin)-Ligand im Komplex die gleiche Konformation einnimmt wie im freien Zustand, was bei (P)-**2** zu rechtsgängigen und bei (M)-**2** zu linksgängigen Helicaten mit (Δ, Δ) - bzw. (Λ, Λ) -konfigurierten Metallzentren führen sollte (Schema 1 c). Die Komplexierung von racemischem (M/P)-**2** mit Zn(OTf)₂ ergab unter „narzisstischer“ Selbstsortierung ausschließlich die Helicate (Λ, Λ) -(M)₃-**3** und (Δ, Δ) -(P)₃-**3**. Bestätigung dafür lieferten die NMR-Spektren, die sich von denen der aus enantiomerenreinem (M)-**2** oder (P)-**2** erhaltenen Helicate nicht unterschieden.^[14]

Die Struktur von (Λ, Λ) -(M)₃-**3** wurde weiter erhärtet durch Röntgenstrukturanalyse von Einkristallen, die durch langsame Diffusion von Diethylether in eine Lösung von Zn₂[(M)-**2**]₃(ClO₄)₄ in Acetonitril erhalten wurden (trikline Raumgruppe *P*1, Abbildung 1). Das Tripelstrang-Helicat weist einen inneren, von zwei antiparallel ausgerichteten Acetonitrilmolekülen besetzten Hohlraum auf.^[15] Als Folge davon ist der Komplex verzerrt (*C*₁- statt *C*₃-Symmetrie), wobei zwei Stränge sich „öffnen“, um das zweite Acetonitrilmolekül besser unterzubringen, wie man in Abbildung 1 aus verschiedenen Perspektiven sieht.^[16] Interessanterweise sollten Orientierungsänderungen der alleno-acetylenischen Chromophore an den Metallzentren aufgrund der erwarteten

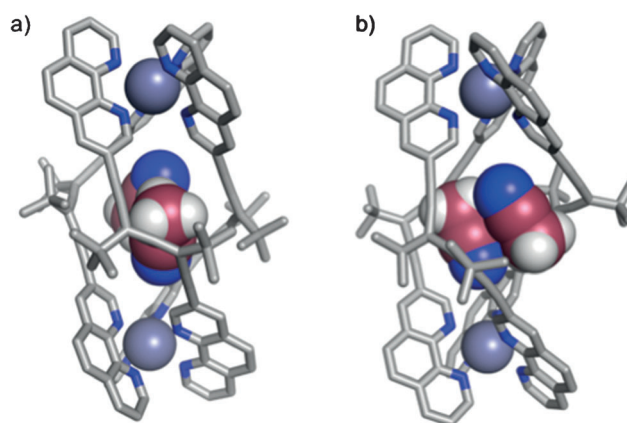


Abbildung 1. Kristallstruktur (Raumgruppe *P*1, zwei verschiedene Blickwinkel) des Helicats (Λ, Λ) -(M)₃-**3** mit zwei eingeschlossenen, antiparallel ausgerichteten Acetonitrilmolekülen. Anionen, nicht eingeschlossene Lösungsmittelmoleküle und H-Atome sind der Übersicht halber weggelassen.^[15]

Exziton-Kopplung deutliche Veränderungen in den ECD-Spektren hervorrufen.^[6c,17]

Aufgrund der Kristallstruktur erwarteten wir auch in Lösung eine Komplexierung von Gästen. In der Tat führte die Zugabe kleiner cyclischer Moleküle in Methanol bei Sättigungskonzentration zu ¹H-NMR-Hochfeldverschiebungen ($-\Delta\delta_{\text{sat}}$) der Protonen H-2' und H-9' von bis zu 0.28 ppm. Diese Verschiebungen werden komplexierungsbedingten Konformationsänderungen der Helicate zugeschrieben. Während ROESY-NMR-Spektren eine Korrelation zwischen dem Gastmolekül 1,4-Dioxan und H-2' des Wirts zeigen (Abbildung 2 a), fehlt diese zwischen Wirt und Lösungsmittel (CD₃OD). DOSY-NMR-Spektroskopie^[18] von 1,4-Dioxan- (Λ, Λ) -(M)₃-**3** zeigt, dass der Diffusionswert des eingeschlossenen Gasts zwischen den Werten von freiem 1,4-Dioxan und Helicat (Λ, Λ) -(M)₃-**3** liegt, ein Hinweis auf schnellen Gast-Austausch auf der DOSY-Zeitskala (Abbildung 2 b).

Die Tatsache, dass sich die Diffusionsrate von (Λ, Λ) -(M)₃-**3** auf Zugabe von 1,4-Dioxan nicht verändert, deutet auf eine Beibehaltung der Tripelhelicat-Struktur von (Λ, Λ) -(M)₃-**3** bei der Komplexierung hin. Dies steht im Gegensatz zu anderen Helicaten, die sich beim Einschluss von Gästen in größere tetraedrische Strukturen umwandeln (für weitere DOSY- und ROESY-Experimente, siehe Abschnitte S4.3 und S4.4 der Hintergrundinformationen).^[19]

Die Komplexierungskonstanten für verschiedene alicyclische und heteroalicyclische Gäste wurden bei schnellem Wirt-Gast-Austausch und konstanter Wirt- sowie variabler Gastkonzentration durch nichtlineare Kurvenanpassung der ¹H-NMR-Titrationsdaten nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate erhalten. Aus einer Job-Plot-Analyse wurde eine 1:1-Komplexierungsstöchiometrie ermittelt (Abbildung S34). In CD₃OD als Lösungsmittel wurden die meisten Gäste nur schwach gebunden (K_a = 11–35 M⁻¹, siehe Tabelle 1; für Titrationskurven siehe Abschnitt S4.1). Die ideale Gastgröße scheint bei Fünf- bis Sechsringen zu liegen; das größere Cycloheptan oder aromatische Ringe (Pyrazin, *p*-Xylol und Furan) werden nicht gebunden. Während ein einzelnes O-

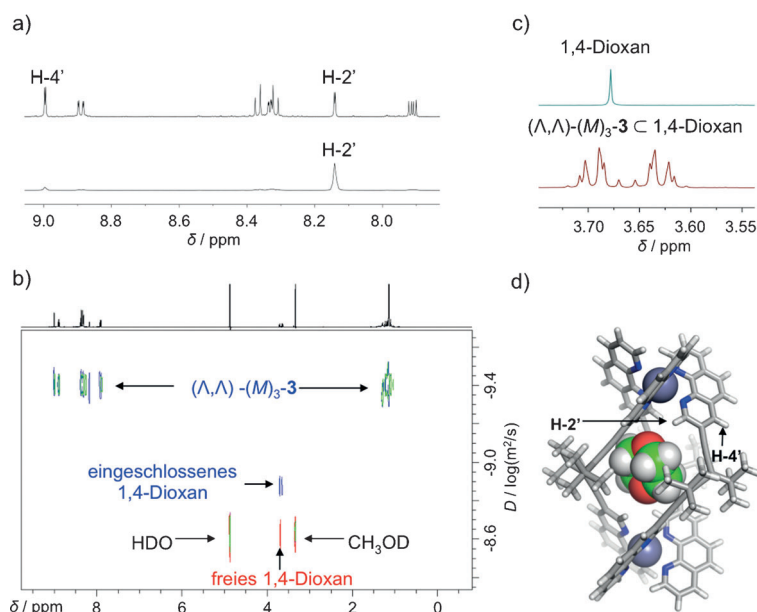


Abbildung 2. a) ^1H -NMR-Spektrum von 1,4-Dioxan $\subset(\Delta,\Delta)$ -(M) $_3$ -**3** (oben) und 1D-Spur des ROESY-NMR-Spektrums bei 3.65 ppm: Verdeutlichung der Korrelation zwischen 1,4-Dioxan und H-2' im Hohlrauminnern von (Δ,Δ) -(M) $_3$ -**3**. b) Überlagerung von DOSY-NMR-Spektren. Oben: freies (grün) (Δ,Δ) -(M) $_3$ -**3** und 1,4-Dioxan $\subset(\Delta,\Delta)$ -(M) $_3$ -**3** (blau); Mitte: gebundenes 1,4-Dioxan (blau); unten: freies 1,4-Dioxan (rot) und Lösungsmittel (alle drei Farben). c) ^1H -NMR-Spektren von freiem 1,4-Dioxan und 1,4-Dioxan $\subset(\Delta,\Delta)$ -(M) $_3$ -**3**. d) Berechnete Struktur (DFT/B3LYP/6-31G(d)) von 1,4-Dioxan $\subset(\Delta,\Delta)$ -(P) $_3$ -**3**. Alle NMR-Spektren wurden bei 298 K in CD_3OD aufgenommen.

Tabelle 1: Daten für die Komplexbildung verschiedener Gäste durch (Δ,Δ) -(M) $_3$ -**3** (CD_3OD , 298 K).

Gast	CD_3OD K_a [M^{-1}] ^[a]	$-\Delta\delta_{\text{sat}}(\text{H-2'})$ [ppm] ^[b]	$\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$ 1:1 K_a [M^{-1}] ^[a]	$-\Delta\delta_{\text{sat}}(\text{H-2'})$ [ppm] ^[b]
1,3-Dioxan	11	0.20	30	0.18
1,4-Dioxan ^[c]	570	0.17	1800	0.10
Tetrahydrofuran	34	0.16	110	0.15
Oxetan	13	0.28	30	0.28
Cyclopentan	28	0.24	2200	0.21
Tetrahydropyran	35	0.19	220	0.14
Cyclohexan	24	0.22	1730	0.24
Thian	120	0.16	860	0.18
Oxepan	11	0.12	[d]	[d]
(<i>R</i>)-(+)-1,2-Epoxybutan	14	0.13	31	0.18
(<i>S</i>)-(–)-1,2-Epoxybutan	16	0.14	49	0.21

[a] Unter Annahme einer 1:1-Isotherme wurde die Komplexbildungskonstante K_a durch nichtlineare Kurvenanpassung der ^1H -NMR-Verschiebung von H-2' im Hohlrauminnern von (Δ,Δ) -(M) $_3$ -**3** nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate bestimmt. Bei der Titration mit dem Gast wurde die Konzentration des Wirts (Δ,Δ) -(M) $_3$ -**3** konstant gehalten (für Details siehe Abschnitt S4.1). Fehlerabschätzung: $\pm 20\%$.

[b] $-\Delta\delta_{\text{sat}}$ ist die berechnete Änderung der chemischen Verschiebung bei Sättigungskomplexierung. Das negative Vorzeichen deutet eine Hochfeldverschiebung an. [c] Die Komplexbildungskonstante für 1,4-Dioxan beträgt in CD_3CN $K_a = 9 \text{ M}^{-1}$ ($-\Delta\delta_{\text{sat}}(\text{H-2'})$ 0.17 ppm). [d] Die Änderung der chemischen Verschiebung war zu gering für eine Auswertung.

Atom in Tetrahydropyran (THP) die Komplexbildung gegenüber Cyclohexan (Cy) nur leicht verstärkt (CD_3OD ; $K_a^{\text{THP}} = 35 \text{ M}^{-1}$; $K_a^{\text{Cy}} = 24 \text{ M}^{-1}$), wird 1,4-Dioxan deutlich besser gebunden ($K_a = 570 \text{ M}^{-1}$). Und im Gegensatz zu anderen Gästen, deren ^1H -NMR-Signale bei der Komplexbildung praktisch unverändert bleiben, wird das Singulett von 1,4-Dioxan beim Einschluss aufgespalten, da seine Protonen im Innern des enantiomerenreinen Wirts diastereotop werden (Abbildung 2c). Das regioisomere 1,3-Dioxan wird hingegen nur schwach gebunden ($K_a = 11 \text{ M}^{-1}$).

Bei Lösungsmittelabhängigen Bindungsstudien fanden wir in Acetonitril erwartungsgemäß eine sehr schwache Affinität für 1,4-Dioxan ($K_a = 9 \text{ M}^{-1}$), da MeCN in Einklang mit den kristallographischen Ergebnissen als kompetitiver Inhibitor fungiert (Abbildung 1). Eine Erhöhung der Lösungsmittelpolarität ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$ 1:1) führte zu stärkerer Komplexbildung, wobei die hydrophoben Gäste Cyclohexan und Cyclopentan mit K_a -Werten von $2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ eine besonders starke Zunahme verzeichneten. Der grosse Affinitätsunterschied zwischen 1,4- und 1,3-Dioxan wurde auch in wässrigen Lösungen beobachtet (K_a -Werte von 1800 (1,4) vs. 30 M^{-1} (1,3) in $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$ 1:1 und 8200 vs. 860 M^{-1} in $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 19:1). Die letzten Werte wurden wegen schlechter Löslichkeit des Wirts durch ECD-Titration bestimmt (siehe Abschnitt S4.1).

Die starke Komplexbildung von 1,4-Dioxan wird durch die für 1,4-Dioxan $\subset(\Delta,\Delta)$ -(M) $_3$ -**3** berechnete (DFT/B3LYP/6-31G(d))^[20] Struktur erklärt. In ihr sind die beiden O-Atome zu den elektropositiven Metallzentren hin gerichtet (Abbildung 2d), ähnlich wie die beiden N-Atome der antiparallel orientierten Acetonitrilmoleküle in der Kristallstruktur (Abbildung 1). Dieser Befund wird durch die stärkere Komplexbildung beim Ersatz von Sauerstoff- durch Schwefelatome gestützt, wie aus dem Vergleich von Thian mit Tetrahydropyran (860 M^{-1} vs. 110 M^{-1} ; $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$ 1:1) hervorgeht: Der diffusere Schwefel hat eine hohe Affinität zur äußeren Sphäre der Metallzentren.^[21]

Wie für oktaedrisch um ein Metallzentrum angeordnete Chromophore erwartet, zeigen die ECD-Spektren von (Δ,Δ) -(M) $_3$ -**3** und (Δ,Δ) -(P) $_3$ -**3** in Acetonitril starke Exziton-Kopplung mit einem großen Cotton-Effekt bei 363 nm ($\Delta\epsilon = 345 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (Abbildung 3a).^[17] Im Gegensatz zu den ECD-Spektren der Allenacetylene (*P*)-**1** und (*P*)-**2** sowie anderer, früher untersuchter Allenacetylene, sind die von (Δ,Δ) -(P) $_3$ -**3** temperaturabhängig (siehe Abschnitt S5.3). Zusammen mit der starken Abhängigkeit der Exziton-Kopplung von der Orientierung der Chromophore sollte der große Cotton-Effekt der Allenacetylen-Chromophore beim Einschluss eines Gasts durch das Helicat zu einem beträchtlichen induzierten CD (ICD) führen.^[6] In der Tat beobachtete man nach Zugabe verschiedener Gäste zum Helicat in Methanol starke ICD-Signale ($\Delta\Delta\epsilon$ -Werte bis zu $70 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Die komplexierungsbedingte Verstärkung des Cotton-Effekts deutet auf einen Einfluss der Gäste auf die Helicatkonformation hin.

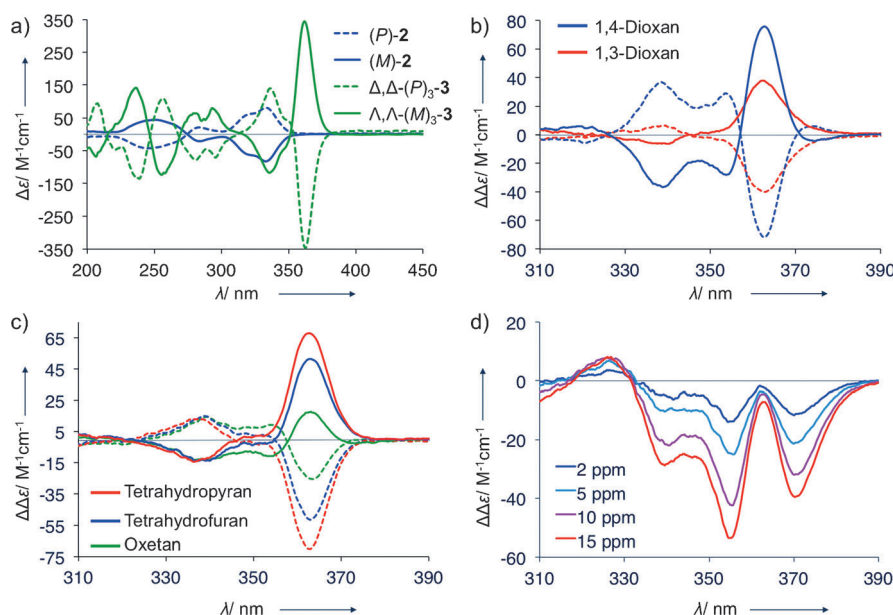


Abbildung 3. a) ECD-Spektren (298 K, Acetonitril) von Λ, Λ -(M)₃-3 (grün, durchgezogen), Δ, Δ -(P)₃-3 (grün, gestrichelt), (M)-2 (blau, durchgezogen) und (P)-2 (blau, gestrichelt). b) ICD-Spektren von Λ, Λ -(M)₃-3 (durchgezogen) und Δ, Δ -(P)₃-3 (gestrichelt) mit 1 % (v/v) 1,4-Dioxan (blau) und 1,3-Dioxan (rot). c) ICD-Spektren von Λ, Λ -(M)₃-3 (durchgezogen) und Δ, Δ -(P)₃-3 (gestrichelt) mit 1 % (v/v) Tetrahydropyran (rot), Tetrahydrofuran (blau) und Oxetan (grün). d) ICD-Spektren bei portionsweiser Zugabe von 1,4-Dioxan zu Λ, Λ -(M)₃-3 in H₂O/MeOH 19:1 bei 295 K. Die Spektren unter (b) und (c) wurden bei 295 K in MeOH gemessen. Bei (b)–(d) wurde das Spektrum des freien Helicats jeweils abgezogen.

Die ICD-Spektren hängen stark vom jeweiligen Gast ab, und selbst bei Regioisomeren wie 1,4- und 1,3-Dioxan unterscheiden sie sich deutlich (Abbildung 3b). Auch die Größe des Gasts hat einen Einfluss auf die ICD-Spektren, wie in der Reihe Oxetan, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran ersichtlich. Dies ist höchstwahrscheinlich auf eine jeweils unterschiedliche Beeinflussung der Konformation des Helicats zurückzuführen (Abbildung 3c). Moleküldynamik(MD)-Simulationen, gefolgt von Volumenberechnungen mit dem Programm VOIDOO, lieferten die Hohlraumgröße bei der Komplexbildung von 1,4-Dioxan und Oxetan.^[22] Der Unterschied der mittleren Hohlraumgrößen (135 Å³ vs. 154 Å³ bei 1,4-Dioxan und Oxetan, was einer Raumbefüllung von 63 % bzw. 70 % entspricht) bestätigt die dynamische Natur des Helicat-Käfigs, dessen Größe und Form dem Gast angepasst werden kann („induced fit“).^[23,24] Dies trägt zur Abhängigkeit der ICD-Messung vom jeweiligen Gast bei.

In wässrigen Lösungen mit 5 % (v/v) Helicat in MeOH konnten wir 1,4-Dioxan im ppm-Bereich nachweisen – bei einem Anteil von 2 ppm etwa durch Beobachtung der typischen Banden bei 355 nm und 370 nm (Abbildung 3d). Ein Anteil von 10 ppm 1,4-Dioxan, ein Karzinogen der Klasse 2B,^[25] konnte selbst in Gegenwart von 10 Äquivalenten 1,3-Dioxan klar erkannt werden. Dies verdeutlicht den Nutzen des ICD als empfindliche Sonde für den selektiven Nachweis achiraler Gäste ohne Chromophor (Abbildung S43).

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich enantiomerenreine Allenocacetylene und Zn^{II}-Ionen diastereoselektiv zu tripelsträngigen Helicaten mit ausgeprägten chiroptischen Eigenschaften zusammenlagern. In ihrem Innern

weisen sie einen Hohlraum auf, der von schlanken allenocacetylenischen Einheiten begrenzt wird und diverse kleine cyclische Gäste hochselektiv einschließt. Wie das Beispiel der Regioisomere 1,3- und 1,4-Dioxan zeigt, erlaubt der intrinsisch starke Cotton-Effekt der Allenocacetylene zusammen mit der Exziton-Kopplung die hochselektive chiroptische Detektion achiraler Gäste ohne Chromophor. MD-Simulationen verdeutlichen die Fähigkeit zur Anpassung der Hohlraumgröße an einzelne Gäste und stützen das selektive ICD-Anspruchverhalten. Die besonders starke Komplexbildung von 1,4-Dioxan ermöglicht dessen chiroptischen Nachweis im unteren ppm-Bereich. Derzeit erweitern wir die Tripelhelicate zu Systemen mit mehreren Hohlraumbindungsstellen und untersuchen allosterische Effekte derselben auf die Erkennung von Gästen.

Eingegangen am 25. Juni 2014,
veränderte Fassung am 24. September 2014
Online veröffentlicht am 10. November 2014

Stichwörter: Allenocacetylene · Chiroptische Chemosensoren · Supramolekulare Chemie · Tripelhelicate · Wirt-Gast-Komplexierung

- [1] a) S. Sato, T. Murase, M. Fujita in *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, Bd. 5 (Hrsg. P. A. Gale, J. W. Steed), Wiley, Chichester, **2012**, S. 2071–2084; b) T. R. Cook, Y.-R. Zheng, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 734–777; c) T. K. Ronson, S. Zarra, S. P. Black, J. R. Nitschke, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2476–2490.
- [2] a) J. M. Lehn, A. Rigault, J. Siegel, J. Harrowfield, B. Chevrier, D. Moras, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, *84*, 2565–2569; b) C. Piguet, G. Bernardinelli, B. Bocquet, A. Quattropiani, A. F. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7440–7451; c) R. Krämer, J. M. Lehn, A. De Cian, J. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 703–706; *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 764–767; d) G. Seeber, B. E. F. Tiedemann, K. N. Raymond, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *265*, 147–183; e) R. M. Yeh, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 1130–1139; f) M. Berg, A. Lützen in *Metallofoldamers* (Hrsg. G. Maayan, M. Albrecht), Wiley, Chichester, **2013**, S. 125–158.
- [3] J. Bunzen, T. Bruhn, G. Bringmann, A. Lützen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3621–3630.
- [4] a) I. Meistermann, V. Moreno, M. J. Prieto, E. Moldrheim, E. Sletten, S. Khalid, P. M. Rodger, J. C. Peberdy, C. J. Isaac, A. Rodger, M. J. Hannon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 5069–5074; b) S. E. Howson, A. Bolhuis, V. Bräbäck, G. J. Clarkson, J. Malina, A. Rodger, P. Scott, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 31–36; c) H. Yu, M. Li, G. Liu, J. Geng, J. Wang, J. Ren, C. Zhao, X. Qu, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3145–3153.

- [5] a) T. Haino, H. Shio, R. Takano, Y. Fukazawa, *Chem. Commun.* **2009**, 2481–2483; b) W. Xuan, M. Zhang, Y. Liu, Z. Chen, Y. Cui, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6904–6907.
- [6] a) G. A. Hembury, V. V. Borovkov, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1–73; b) H. Miyake, H. Tsukube, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6977–6991; c) C. Wolf, K. W. Bentley, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5408–5424; d) G. Pescitelli, L. Di Bari, N. Berova, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5211–5233.
- [7] a) H. Maeda, Y. Bando, K. Shimomura, I. Yamada, M. Naito, K. Nobusawa, H. Tsumatori, T. Kawai, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9266–9269; b) J.-m. Suk, V. R. Naidu, X. Liu, M. S. Lah, K.-S. Jeong, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13938–13941; c) T. Ogoshi, D. Yamafuji, T. Akutsu, M. Naito, T.-a. Yamagishi, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8782–8784.
- [8] a) R. C. Livingston, L. R. Cox, V. Gramlich, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2334–2337; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2396–2399; b) R. Livingston, L. R. Cox, S. Odermatt, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3052–3077; c) J. L. Alonso-Gomez, P. Schanen, P. Rivera-Fuentes, P. Seiler, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10564–10568.
- [9] P. Rivera-Fuentes, J. L. Alonso-Gomez, A. G. Petrovic, F. Santoro, N. Harada, N. Berova, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2247–2250; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2296–2300.
- [10] a) J. L. Alonso-Gomez, P. Rivera-Fuentes, N. Harada, N. Berova, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5545–5548; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5653–5656; b) P. Rivera-Fuentes, J. L. Alonso-Gomez, A. G. Petrovic, P. Seiler, F. Santoro, N. Harada, N. Berova, H. S. Rzepa, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9796–9807.
- [11] E. Donckele, O. Gidron, N. Trapp, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9558–9566.
- [12] a) D. Tzalis, Y. Tor, S. Failla, J. S. Siegel, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3489–3490; b) D. Gelman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993–5996; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6175–6178; c) E. Shirakawa, T. Kitabata, H. Otsuka, T. Tsuchimoto, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9878–9885; d) J. Li, P. Huang, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 426–431.
- [13] a) G. Accorsi, A. Listorti, K. Yoosaf, N. Armaroli, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1690–1700; b) K. Mahata, M. L. Saha, M. Schmittel, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15933–15935; c) J. Fan, M. L. Saha, B. Song, H. Schönherr, M. Schmittel, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 150–153.
- [14] a) M. A. Masood, E. J. Enemark, T. D. P. Stack, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 928–932; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 973–977; b) C. Gütz, R. Hovorka, G. Schnakenburg, A. Lützen, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10890–10894.
- [15] Es sei darauf hingewiesen, dass das oben erwähnte Solvatmodell mit zwei antiparallel ausgerichteten Acetonitrilmolekülen innerhalb des Hohlraums nur auf 75 % der Struktureinheiten zutrifft. Bei den restlichen 25 % ist der Hohlraum nur von einem einzigen, zum Zn-Zn-Vektor senkrecht angeordneten Acetonitrilmolekül besetzt. Siehe Abschnitt S6.3 für eine weitergehende Diskussion.
- [16] D. L. Caulder, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 975–982.
- [17] a) N. Harada, K. Nakanishi, *Circular Dichroic Spectroscopy – Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*; Oxford University Press, Oxford, **1983**; b) G. Pescitelli, L. Di Bari, N. Berova, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4603–4625; c) S. G. Telfer, T. M. McLean, M. R. Waterland, *Dalton Trans.* **2011**, 40, 3097–3108.
- [18] a) C. S. Johnson, Jr., *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1999**, *34*, 203–256; b) B. Antalek, *Concepts Magn. Reson.* **2002**, *14*, 225–258; c) Y. Cohen, L. Avram, L. Frish, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 520–554; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 524–560.
- [19] M. Scherer, D. L. Caulder, D. W. Johnson, K. N. Raymond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1587–1592; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1689–1694.
- [20] a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652; c) M. J. Frisch, et al., *Gaussian 09 (Revision D.01)*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, **2009**. Die Liste aller Autoren befindet sich in der Hintergrundinformation.
- [21] Obwohl sich Unterschiede der Solvatationsenergien auch auf die Komplexbildungskonstanten von Thian und Tetrahydropyran auswirken könnten, scheint dies hier nicht der dominierende Faktor zu sein, da das Verhältnis der Komplexbildungskonstanten in Lösungsmitteln verschiedener Polarität ähnlich bleibt (siehe Tabelle 1).
- [22] a) MacroModel, Version 9.7, Schrödinger LLC, New York, **2009**; b) G. J. Kleywegt, VOIDOO, Version 3.3.4, Uppsala Software Factory, Uppsala, **2007**.
- [23] Die Mecozzi-Rebeksche-Regel einer Raumbfüllung von 55 % wurde ursprünglich für unpolare Kapseln aufgestellt, und die Autoren sagten vorher, dass bei zusätzlichen elektrostatischen polaren Wechselwirkungen ein höherer Wert zu erwarten sei. In der Tat haben wir beobachtet, dass die optimale Raumbfüllung beim Einschluss heteroalicyclischer, zu polaren Wechselwirkungen befähigter Gäste in molekularen Körben 63 % betrug. Dies steht in Einklang mit der vorliegenden Arbeit: 1,4-Dioxan bildet mit einem Packungskoeffizienten von 63 % einen sehr stabilen Komplex, wohingegen Oxepan mit einem solchen von 70 % nur schwach komplexiert wird. a) S. Mecozzi, J. Rebek, Jr., *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1016–1022; b) J. Hornung, D. Fankhauser, L. D. Shirtcliff, A. Praetorius, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12362–12371.
- [24] In einer kürzlich erschienenen Arbeit wird eine flexible tetraedrische Kapsel beschrieben, deren Volumen in Abhängigkeit vom eingeschlossenen Gast beträchtlich variiert, und bei der die Bindungsstärke stark vom Lösungsmittel abhängt. J. L. Bolliger, T. K. Ronson, M. Ogawa, J. R. Nitschke, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, DOI: 10.1021/ja5077102.
- [25] a) The U.S. National Toxicology Program, *12th Report on Carcinogens (RoC)*, U.S. Department of Health and Human Services, Washington, D.C. **2011**, S. 176–178; b) U.S. Environmental Protection Agency, *Toxicological Review of 1,4-Dioxane*, Washington, DC, **2013**. <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0326tr.pdf>; c) M. Tahara, T. Obama, Y. Ikarashi, *Int. J. Cosmet. Sci.* **2013**, *35*, 575–580.