

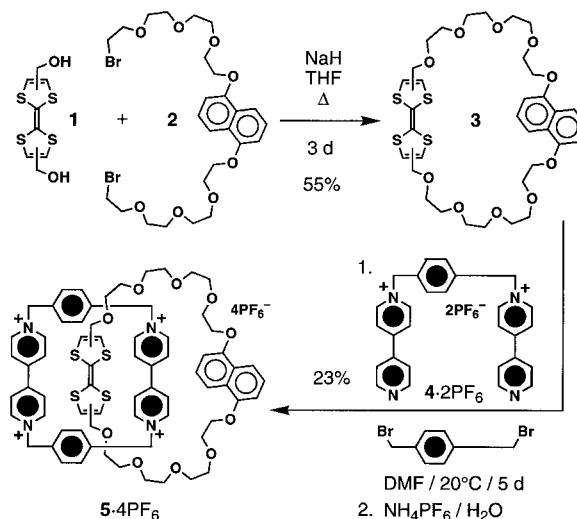
Ein chemisch und elektrochemisch schaltbares [2]Catenan mit Tetrathiafulvalen-Einheit**

Masumi Asakawa, Peter R. Ashton, Vincenzo Balzani,* Alberto Credi, Christoph Hamers, Gunter Mattersteig, Marco Montalti, Andrew N. Shipway, Neil Spencer, J. Fraser Stoddart,* Malcolm S. Tolley, Margherita Venturi,* Andrew J. P. White und David J. Williams*

In den letzten Jahren wurden hocheffiziente Methoden entwickelt, mechanisch verknüpfte Moleküle^[1] wie Catenane und Rotaxane aufzubauen. Möglich wurde das durch Fortschritte, die dank der Entwicklung der Selbstorganisation^[2] auf dem Gebiet der supramolekularen Synthese^[3] erzielt wurden. Inzwischen gelingt es, die Anordnung einer Komponente relativ zu einer oder mehreren anderen in einem solchen Molekül chemisch^[4] oder elektrochemisch^[4a, 5] zu kontrollieren. Die Tetrathiafulvalen(TTF)-Einheit^[6] hat sich hier als besonders interessanter Baustein erwiesen, da sie sich sukzessive und reversibel zum Mono- und zum Dikation oxidieren lässt ($E_{1/2} = +0.32$ bzw. $+0.72$ V). Ihre Redox Eigenschaften und ihre Fähigkeit, mit Cyclobis(paraquat-*p*-phenylen)tetrakis(hexafluorophosphat)^[9] sowohl in Lösung als auch im Festkörper einen stabilen, dunkelgrünen 1:1-Komplex zu bilden,^[7, 8] machen sie zu einer Einheit, die in der stabförmigen Komponente von Pseudorotaxanen^[10] ebenso zu finden ist wie in Catenanen^[11] und Rotaxanen.^[8, 12] Wir beschreiben hier 1) die Selbstorganisation eines [2]Catenans, das aus einem makrocyclischen Polyether mit zwei π -elektronenreichen „Stationen“ – einer 1,5-Dioxynaphthalin- und einer TTF-Einheit – sowie dem π -elektronenarmen Cyclobis(paraquat-*p*-phenylen) besteht,^[9] 2) seine Struktur und Überstruktur im Festkörper, 3) seine spektroskopische Charakterisie-

rung in Lösung und 4) seine Eigenschaft, auf molekularer Ebene chemisch oder elektrochemisch zwischen zwei verschiedenen „Zuständen“ umgeschaltet werden zu können.

Das [2]Catenan **5**·4PF₆ wurde durch Selbstorganisation in 23 % Ausbeute erhalten (Schema 1); dabei diente eine „cis/trans“-Isomerenmischung des TTF-Kronenethers **3** als Templat für die Bildung des catenierten Cyclobis(paraquat-*p*-phenylens) aus **4**·2PF₆ und *p*-Xylylendibromid. Die Umset-



Schema 1. Bei der Selbstorganisation des [2]Catenans **5**·4PF₆ dient der TTF-Kronenether **3**, der aus dem Diol **1** und dem Dibromid **2** in Gegenwart einer Base erhalten wurde, als Templat für die Bildung des Cyclobis(paraquat-*p*-phenylen)-Tetrakations.

zung des TTF-Diols^[13] **1** und des Dibromids^[14] **2** mit NaH in THF lieferte **3** in 55 % Ausbeute. Beim langsamen Eindiffundieren von *i*Pr₂O in eine Lösung von **5**·4PF₆ in MeCN entstanden dunkelblaugrüne, für eine Kristallstrukturanalyse geeignete Kristalle.^[15] Im Festkörper liegt die TTF-Einheit des Kronenethers „innerhalb“ und das 1,5-Dioxynaphthalin-Ringsystem^[16] „längsseits“ des tetrakationischen Cyclophans (Abb. 1). Die TTF-Einheit ist bezüglich der Cyclophan-Ringebene stark geneigt; ihre zentrale C-C-Bindung schließt mit dieser Ebene einen Winkel von 74° ein, der damit wesentlich größer ist als im 1:1-Komplex^[7, 8] aus TTF und dem Cyclobis(paraquat-*p*-phenylen)-Tetrakation (66°).^[9] Interes-

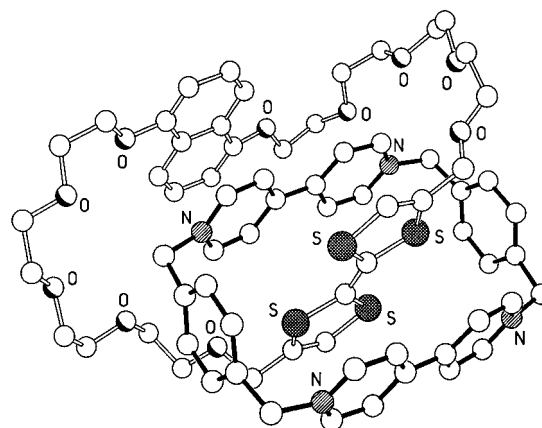


Abb. 1. Kugel-Stab-Darstellung der Struktur des [2]Catenans **5**⁴⁺ im Festkörper.

[*] Prof. J. F. Stoddart

Department of Chemistry and Biochemistry
University of California at Los Angeles
405 Hilgard Avenue, Los Angeles, CA 90095 (USA)
Telefax: Int. + 310/206-1843
E-mail: stoddart@chem.ucla.edu

Prof. V. Balzani, Prof. M. Venturi, Dr. A. Credi, Dr. M. Montalti
Dipartimento di Chimica „G. Ciamician“
Università di Bologna
Via Selmi 2, I-40126 Bologna (Italien)
Telefax: Int. + 51/259-456
E-mail: vbalzani@ciam.unibo.it

Prof. D. J. Williams, Dr. A. J. P. White
Chemical Crystallography Laboratory
Department of Chemistry, Imperial College
South Kensington, London SW72AY (Großbritannien)
Telefax: Int. + 171/594-5804

Dr. M. Asakawa, P. R. Ashton, C. Hamers, Dr. G. Mattersteig,
Dr. A. N. Shipway, Dr. N. Spencer, M. S. Tolley
School of Chemistry, University of Birmingham
Edgbaston, Birmingham B15 2TT (Großbritannien)

[**] Diese Arbeit wurde in Großbritannien von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Royal Society sowie den Engineering and Physical Sciences und den Biotechnology and Biological Sciences Research Councils und in Italien von der Universität Bologna (Fonds für ausgewählte Forschungsgebiete) und vom CNR (Progetto Strategico Tecnologie Chimiche Innovative) unterstützt. Diese Arbeit wurde im Rahmen des TMR-Projekts (FMRX-CT96-0076) der Europäischen Union durchgeführt.

santerweise tritt von den beiden möglichen Konstitutionsisomeren der disubstituierten TTF-Einheit im Festkörper nur das „trans“-Isomer auf. Die [2]Catenanstruktur weist deshalb eine Chiralitätsebene auf.^[17] Der Komplex wird durch die übliche Kombination von π - π -Stapelwechselwirkungen^[18] und C-H...O-Wasserstoffbrückenbindungen^[19] stabilisiert; dabei wechselwirken die α -Bipyridinium-Wasserstoffatome zum einen mit dem – von der TTF-Einheit aus gezählt – zweiten Sauerstoffatom der einen Polyetherkette und zum anderen mit dem – von der TTF-Einheit aus gezählt – ersten Sauerstoffatom der anderen Polyetherkette.^[20] Die einzelnen Catenanmoleküle lagern sich zu „konventionellen“ polaren Stapeln zusammen; der Abstand zwischen dem 1,5-Dioxynaphthalin- und dem Bipyridinium-Ringsystem der Moleküle, die über einen C-flächenzentrierten Symmetrieoperator in Beziehung stehen, beträgt 3.29 Å.

Das UV/Vis-Spektrum des [2]Catenans **5**·4PF₆ (Abb. 2, Kurve a) beweist, daß die TTF-Einheit „innerhalb“ des tetrakationischen Cyclophans liegt: Es zeigt die für dieses

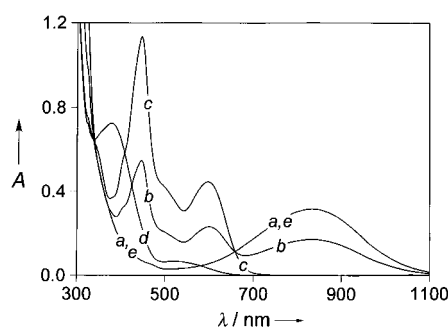


Abb. 2. Absorptionsspektren (MeCN, 298 K) einer 9×10^{-5} M Lösung des [2]Catenans **5**⁴⁺ (Kurve a) und der gleichen Lösung nach Zugabe von 0.4, 1.0 sowie 2.0 Moläquiv. Fe(ClO₄)₃ (Kurven b–d). Nach Zugabe von 2 Moläquiv. Ascorbinsäure erhält man das ursprüngliche Spektrum (Kurve e).

Strukturelement charakteristische Charge-Transfer(CT)-Absorptionsbande bei 835 nm ($\epsilon = 3500 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$);^[10] eine CT-Absorptionsbande bei 500–560 nm, die man für eine „innerhalb“ des Cyclophans angeordnete 1,5-Dioxynaphthalin-Einheit erwarten würde, fehlt dagegen.^[5e] Das in CD₃CN aufgenommene ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 3 a) bestätigt nicht nur diesen Befund, es zeigt auch^[21] nur eines der beiden möglichen Konstitutionsisomere, bei denen sich die TTF-Einheit „innerhalb“ des tetrakationischen Cyclophans befindet; dabei handelt es sich sehr wahrscheinlich um das „trans“-Isomer, das auch im Festkörper ausschließlich vorliegt (Abb. 1).

Unserer Hypothese nach sollte es möglich sein, sowohl chemisch als auch elektrochemisch einen vollständigen und reversiblen Redoxschaltvorgang (redox switching) zwischen den beiden Translations„isomeren“^[29] des [2]Catenans **5**⁴⁺ zu initiieren (Schema 2). Wir werden im folgenden die Richtigkeit dieser Hypothese durch eine Reihe von Experimenten belegen, bei denen der Redoxschaltvorgang des [2]Catenans zwischen den beiden „isomeren“ Formen **5**⁴⁺ und **5**⁵⁺ (und/oder **5**⁶⁺) ¹H-NMR- und UV/Vis-spektroskopisch (wenn das Umschalten chemisch ausgelöst wird) und cyclovoltammetrisch verfolgt wurde (wenn das Umschalten elektrochemisch ausgelöst wird).

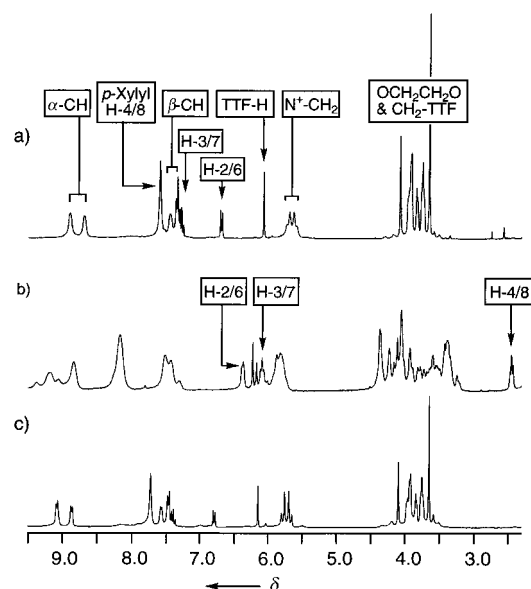
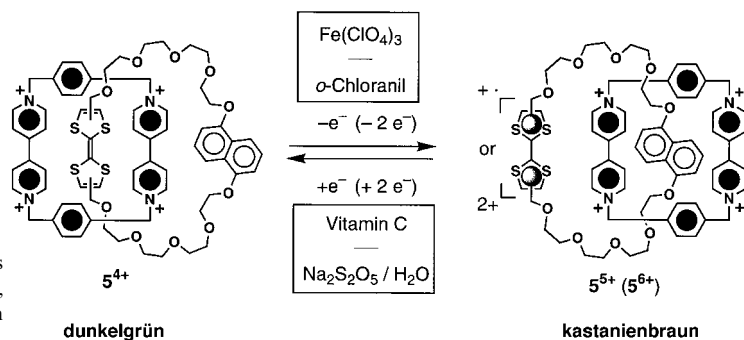


Abb. 3. Ausschnitte aus den in CD₃CN aufgenommenen ¹H-NMR-Spektren (300 MHz) von einer 3.6×10^{-3} M Lösung des [2]Catenans **5**⁴⁺ (a) nach Zugabe von 2 Moläquiv. o-Chloranil (b) und nach Reduktion von **5**⁴⁺ mit 2.2 Moläquiv. Na₂S₂O₅ und Isolierung des [2]Catenans **5**⁴⁺ in Form des PF₆⁻-Salzes (c).



Schema 2. Der chemisch und elektrochemisch ausgelöste Redoxschaltvorgang des [2]Catenans.

Bei den ¹H-NMR-Experimenten wird die Oxidation der TTF-Einheit von **5**⁴⁺ (Konzentration 3.6×10^{-3} M) in CD₃CN mit 2 Moläquiv. o-Chloranil durchgeführt. Nach der Oxidation (Abb. 3 b) sind die Signale der Protonen H-4/8 der 1,5-Dioxynaphthalin-Einheit deutlich zu höherem Feld verschoben und bei $\delta = 2.45$ zentriert; die Signale von H-2/6 und H-3/7 liegen dann bei $\delta = 6.27$ bzw. 5.99. Die Signale von H-4/8, H-2/6 und H-3/7 sind – nach Oxidation der TTF-Einheit des [2]Catenans mit o-Chloranil, im Vergleich zu denen des freien, nicht oxidierten Makrocyclus – um $\Delta\delta = -5.33$, -0.64 und -1.37 verschoben. Diese Werte liegen in der gleichen Größenordnung wie die zuvor veröffentlichten^[5e, 14, 21] und stützen so die Schlußfolgerung, daß die 1,5-Dioxynaphthalin-Einheit des Makrocyclus nach der Oxidation der TTF-Gruppe vom tetrakationischen Cyclophan umringt ist. Aus den Integrationen dieser Signale folgt außerdem, daß dieser mechanische Zustand der ausschließlich besetzte ist. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt nur eine geringfügige paramagnetische Signalverbreiterung und deutet^[22] damit auf die bevorzugte Bildung der oxidierten Spezies **5**⁶⁺ hin. Die Reduktion von **5**⁶⁺ mit 2.2 Moläquiv. Na₂S₂O₅ in CD₃CN in Gegenwart von

Spuren an H_2O und der nachfolgende Austausch der Gegenionen mit NH_4PF_6 sowie das Entfernen des Lösungsmittels liefern einen dunkelgrünen Rückstand, der mit H_2O gewaschen, getrocknet und erneut in CD_3CN gelöst wird. Das ^1H -NMR-Spektrum dieser Lösung (Abb. 3c) ist mit dem zuerst aufgenommenen (Abb. 3a) nahezu identisch; die TTF-Einheit liegt also wieder innerhalb des Hohlraums des tetrakationischen Cyclophan, wie in 5^{4+} in Schema 2 gezeigt.

Bei den UV/Vis-Experimenten (5^{4+} -Konzentration $9 \times 10^{-5} \text{ M}$) diente $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$ in MeCN als Oxidationsmittel. Wie in Abbildung 2 gezeigt, nimmt die Intensität der CT-Bande bei 835 nm, die für die vom tetrakationischen Cyclophan umringte TTF-Einheit charakteristisch ist, bei Zugabe des Oxidationsmittels (bis zu 1 Moläquiv.) ab. Gleichzeitig nimmt die Intensität der Absorptionsbanden bei 450 und 600 nm zu, die für die monooxydierte Form der TTF-Einheit^[23] charakteristisch sind (Abb. 2, Kurve c). Dementsprechend wird die zuvor dunkelgrüne Lösung kastanienbraun. Die aufgrund der ^1H -NMR-Ergebnisse zu erwartende CT-Bande ($\lambda_{\text{max}} = 515 \text{ nm}$) für die vom tetrakationischen Cyclophan umgebene Naphthalin-Einheit^[5b, e] wird von den intensiveren Banden der oxidierten TTF-Einheit verdeckt. Die Zugabe von weiterem Oxidationsmittel (bis zu 2 Moläquiv.) führt zum Verschwinden der Absorptionsbande, die dem monooxydierten TTF zuzuordnen ist; gleichzeitig tritt eine neue Bande bei 375 nm auf, die der zweifach oxidierten TTF-Einheit zugeschrieben werden kann.^[24] Jetzt ist auch die Bande zu beobachten, die auf die vom tetrakationischen Cyclophan umgebene Naphthalin-Einheit zurückzuführen ist (Abb. 2, Kurve d). Nach Zugabe von 1 Moläquiv. Ascorbinsäure (Vitamin C) als Reduktionsmittel treten die Banden des TTF-Radikalkations wieder vollständig auf, und nach Zugabe eines weiteren Moläquivalents Ascorbinsäure erhält man das ursprüngliche Absorptionsspektrum mit der CT-Bande, die für eine vom tetrakationischen Cyclophan umringte TTF-Einheit charakteristisch ist (Abb. 2, Kurve e). Mit Ag-Pulver statt Ascorbinsäure als Reduktionsmittel treten die gleichen Veränderungen in den Spektren auf.

Die ^1H -NMR- und UV/Vis-Experimente zeigen eindeutig, daß der Oxidations/Reduktions-Cyclus der TTF-Einheit das Umschalten zwischen zwei Translations-, „isomeren“ von 5^{4+} verursacht (Schema 2).

Bei der elektrochemischen Oxidation^[25] sollten zum einen die beiden Prozesse zu beobachten sein, an denen die TTF-Einheit beteiligt ist (**3**: +0.28 und +0.70 V, bezogen auf das Potential der gesättigten Kalomelektrode (SCE)), zum anderen – bei positiveren Potentialen – die Oxidation der 1,5-Dioxynaphthalin-Einheit (**3**: +1.17 V vs. SCE).^[26] Nach den ^1H -NMR-spektroskopischen Daten liegt nur das Isomer von 5^{4+} vor, bei dem sich die TTF-Einheit „innerhalb“ des Cyclophanrings befindet; demzufolge sollte das Potential der ersten Oxidation der TTF-Einheit im Catenan im Vergleich zu dem der TTF-Einheit im freien Kronenether **3** zu positiveren Werten verschoben sein. Diese Vorhersage wird durch die experimentellen Ergebnisse bestätigt. Allerdings zeichnet sich der erste Oxidationsschritt der TTF-Einheit – im Unterschied zu dem des Kronenethers – durch einen sehr großen Abstand zwischen anodischem und kathodischem Peakpotential aus. Mit zunehmender Vorschubgeschwindig-

keit verschiebt sich das anodische Signal zu positiveren und das kathodische zu weniger positiven Potentialen. Bei einer Vorschubgeschwindigkeit von 50 mVs^{-1} wird nur ein anodischer Peak bei +0.80 V vs. SCE beobachtet, dessen Stromintensität auf einen Zwei-Elektronen-Prozeß hinweist. Bei diesem Potential findet also auch die zweite Oxidation von TTF statt; dieser Prozeß ist reversibel (Halbstufenpotential +0.76 V vs. SCE), wie sich aus dem kathodischen Teil der Kurve ergibt. Das Oxidationspotential der 1,5-Dioxynaphthalin-Einheit ist deutlich zu positiven Werten verschoben (+1.60 V vs. SCE).

Die Abhängigkeit des Abstands zwischen anodischem und kathodischem Peak von der Vorschubgeschwindigkeit bei der ersten Oxidation der TTF-Einheit von 5^{4+} deutet darauf hin, daß der Oxidation eine Reaktion folgt, die auf der Zeitskala des elektrochemischen Experimentes abläuft.^[27] Nähere Informationen über diese Reaktion ergeben sich aus folgenden Befunden: 1) Die zweite Oxidation der TTF-Einheit ist reversibel, d.h., das System geht nach der Ein-Elektronen-Oxidation keine weitere Reaktion ein (als die Oxidation zum Dikation); 2) das sehr positive Potential für die Oxidation der 1,5-Dioxynaphthalin-Einheit ist ein Hinweis darauf, daß sie vom tetrakationischen Cyclophan umgeben ist.^[28] Demgemäß ist zu vermuten, daß es sich bei der „Reaktion“, die infolge der ersten Oxidation der TTF-Einheit eintritt, um eine Bewegung des makrocyclischen Polyethers um das tetrakationische Cyclophan handelt, die zu einem Translations-, „isomer“ führt, bei dem die 1,5-Dioxynaphthalin-Einheit „innerhalb“ des Cyclophans angeordnet ist (Schema 2). Diese Beobachtung ist im Einklang mit dem Ausfädelvorgang, der bei der Ein-Elektronen-Oxidation von Pseudorotaxanen auftritt,^[10b] bei denen ein TTF-haltiger Stab „innerhalb“ des tetrakationischen Cyclophans liegt. Nach unseren Befunden aus Fluoreszenzmessungen ersetzt ein 1,5-Dioxynaphthalin-Stab wie **2** die TTF-Einheit „innerhalb“ des Cyclophans, wenn die TTF-Einheit monooxydiert wird.

Wir konnten zeigen, daß es möglich ist, durch chemische oder elektrochemische Oxidations/Reduktions-Cyclen zwischen zwei Translations-, „isomeren“ des Catenans 5^{4+} vollständig und reversibel umzuschalten (Schema 2).^[29] Der Prozeß wird von einem deutlichen Farbwechsel begleitet und kann ^1H -NMR- und UV/Vis-spektroskopisch sowie cyclovoltammetrisch verfolgt werden. Dieses Ergebnis ist ein weiterer Schritt in Richtung auf den Aufbau chemischer Systeme, deren Strukturen und Eigenschaften sich mit externen Stimuli kontrollieren lassen.

Experimentelles

3: Zu einer unter Rückfluß siedenden Suspension von NaH (288 mg, 12.0 mmol) in wasserfreiem, entgastem THF (280 mL) wird unter Rühren und unter Argon in 20 h eine Lösung des Diols^[13] **1** (925 mg, 3.50 mmol) und des Dibromids^[14] **2** (2.24 g, 3.50 mmol) in wasserfreiem, entgastem THF (250 mL, die je 50 mg LiBr und $\text{CsOSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ enthalten) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 72 h unter Rückfluß gerührt und dann auf 10°C abgekühlt. Anschließend gibt man vorsichtig wasserhaltiges THF (20 mL) zu. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wird mit CH_2Cl_2 ($2 \times 250 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wäßriger NaCl-Lösung (50 mL) und H_2O ($4 \times 30 \text{ mL}$) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter vermindertem Druck eingedunstet. Der erhaltene Rückstand wird

säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 30/1). Die makrocyclische Verbindung **3** fällt in Form eines gelben Waxes an (1.61 g, 55 %). MS (LSI): *m/z*: 740 [*M*⁺]; ¹H-NMR (CD₃CN, 300 MHz, 25 °C): δ = 3.40–3.72 (m, 26H), 3.84–3.94 (m, 6H), 4.18–4.28 (m, 6H), 6.85–6.95 (m, 2H), 7.31–7.41 (m, 2H), 7.47–7.84 (m, 2H); ¹³C-NMR (CD₃CN, 75.1 MHz, 25 °C): δ = 51.9, 62.0, 69.1, 70.2, 70.4, 71.2, 71.6, 72.1, 73.4, 106.9, 115.1, 118.6, 126.5, 127.6, 155.3; Elementaranalyse [%]: ber. für C₃₄H₄₄O₁₀S₄: C 55.11, H 5.99, S 17.31; gef.: C 54.99, H 5.98, S 17.4.

5 · 4 PF₆: Eine Lösung von **3** (1.39 g, 1.88 mmol), **4 · 2 PF₆** (1.33 g, 1.88 mmol) und *p*-Xylylendibromid (496 mg, 1.88 mmol) in wasserfreiem, entgastem DMF (125 mL) wird 5 d unter Argon gerührt und das Lösungsmittel dann unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit CH₂Cl₂ extrahiert und dann MeCN zugegeben. Nach dem Abfiltrieren des unlöslichen polymeren Materials wird die MeCN-Lösung eingeeengt. Der resultierende Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, MeOH/2*N* NH₄Cl/MeNO₂, 4/1.5/1.5). Die dunkelgrüne Fraktion wird gesammelt, das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in H₂O (100 mL) gelöst und gesättigte wäßrige NH₄PF₆-Lösung zugegeben, bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O (2 × 10 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das reine [2]Catenan **5 · 4 PF₆** fällt als blaugrüner Feststoff an (808 mg, 23 %). Schmp. 300 °C; MS (LSI): *m/z*: 1840 [*M*⁺], 1695 [*M*⁺ – PF₆], 1551 [*M*⁺ + H – 2 PF₆], 1406 [*M*⁺ + H – 3 PF₆]; ¹H-NMR (CD₃CN, 300 MHz, 25 °C): δ = 3.50–4.00 (m, 32H), 4.08 (br. s, 4H), 5.55–5.78 (m, 8H), 6.08 (br. s, 2H), 6.68–6.73 (m, 2H), 7.24–7.31 (m, 2H), 7.32–7.37 (m, 4H), 7.40–7.60 (m, 4H), 7.60–7.70 (m, 10H), 8.65–8.75 (m, 4H), 8.85–9.00 (m, 4H); ¹³C-NMR (CD₃CN, 75.1 MHz, 25 °C): δ = 65.2, 68.5, 68.6, 70.4, 70.5, 70.7, 71.1, 71.3, 71.6, 72.0, 106.6, 114.6, 119.8, 125.0, 125.3, 126.9, 133.5, 136.7, 143.9, 144.3, 145.5, 146.4, 154.6; Elementaranalyse [%]: ber. für C₇₀H₇₆F₂₄N₄O₁₀S₄P₄: C 45.66, H 4.16, N 3.04, S 6.96; gef.: C 45.55, H 4.28, N 3.18, S 7.10.

Eingegangen am 2. Juni,
veränderte Fassung am 23. Oktober 1997 [Z10499]

Stichwörter: Catenane • Charge-Transfer-Komplexe • Molekulare Schalter • Redoxreaktionen • Selbstorganisation

- [1] D. B. Amabilino, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2725–2828.
- [2] a) J. S. Lindsey, *New J. Chem.* **1991**, 15, 153–180; b) G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science (Washington, DC)* **1991**, 254, 1312–1319; c) D. Philp, J. F. Stoddart, *Synlett* **1991**, 445–458; d) D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Levett, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2229–2260; e) D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1242–1286; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1154–1196.
- [3] M. C. T. Fyfe, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 393–401.
- [4] a) R. A. Bissell, E. Córdova, A. E. Kaifer, J. F. Stoddart, *Nature* **1994**, 369, 133–137; b) M. J. Gunter, M. R. Johnston, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 829–830; c) P. R. Ashton, S. Iqbal, J. F. Stoddart, N. D. Tinker, *Chem. Commun.* **1996**, 479–481; d) R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M. T. Gandolfi, S. J. Langford, S. Menzer, L. Prodi, J. F. Stoddart, M. Venturi, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1056–1059; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 978–981; e) M. Asakawa, S. Iqbal, J. F. Stoddart, N. D. Tinker, *ibid.* **1996**, 108, 1054–1056 bzw. **1996**, 35, 976–978; f) D. B. Amabilino, C. O. Dietrich-Buchecker, A. Livoreil, L. Pérez-García, J.-P. Sauvage, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3905–3913; g) A. Credi, V. Balzani, S. J. Langford, J. F. Stoddart, *ibid.* **1997**, 119, 2679–2681; h) M. V. Martínez-Díaz, N. Spencer, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1991–1994; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1904–1907.
- [5] a) A. Livoreil, C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9399–9400; b) P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M. T. Gandolfi, S. Menzer, L. Pérez-García, L. Prodi, J. F. Stoddart, M. Venturi, A. J. P. White, D. J. Williams, *ibid.* **1995**, 117, 11171–11197; c) D. J. Cárdenas, A. Livoreil, J.-P. Sauvage, *ibid.* **1996**, 118, 11980–11981; d) J.-P. Collin, P. Gaviña, J.-P. Sauvage, *Chem. Commun.* **1996**, 2005–2006; e) P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, S. E. Boyd, A. Credi, M. T. Gandolfi, M. Gómez-López, S. Iqbal, D. Philp, J. A. Preece, L. Prodi, H. G. Ricketts, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, M. Venturi, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 152–170.
- [6] a) T. Jørgensen, T. K. Hansen, J. Becher, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, 23, 41–51; b) A. J. Moore, M. R. Bryce, *Synthesis* **1997**, 407–409.
- [7] D. Philp, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1584–1586.
- [8] P.-L. Anelli, M. Asakawa, P. R. Ashton, R. A. Bissell, G. Glavier, R. Górski, A. E. Kaifer, S. J. Langford, G. Mattersteig, S. Menzer, D. Philp, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1113–1135.
- [9] M. Asakawa, W. Dehaen, G. L'abbé, S. Menzer, J. Nouwen, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9591–9595.
- [10] a) W. Devonport, M. A. Blower, M. R. Bryce, L. M. Goldenberg, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 885–887; b) M. Asakawa, P. R. Ashton, V. Balzani, A. Credi, G. Mattersteig, O. A. Matthews, M. Montalti, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. Venturi, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1992–1996.
- [11] a) T. Jørgensen, J. Becher, J.-C. Chambron, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4339–4342; b) Z.-T. Li, P. C. Stein, J. Becher, D. Jensen, P. Mørk, N. Svenstrup, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 624–633; c) Z.-T. Li, J. Becher, *Chem. Commun.* **1996**, 639–640; d) J. Becher, Z.-T. Li, P. Blanchard, N. Svenstrup, J. Lau, M. Brøndsted Nielsen, P. Leriche, *Pure Appl. Chem.* **1997**, 69, 465–470; e) M. Brønsted Nielsen, Z.-T. Li, J. Becher, *J. Mater. Chem.* **1997**, 7, 1175–1187.
- [12] P. R. Ashton, R. A. Bissell, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. S. Tolley *Synlett* **1992**, 923–926.
- [13] R. Andreu, J. Garín, J. Orduna, M. Savirón, J. Cousseau, A. Gorgues, V. Morisson, T. Nozdryn, J. Becher, R. P. Clausen, M. R. Bryce, P. J. Skabara, W. Dehaen, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9243–9246.
- [14] P. R. Ashton, J. Huff, S. Menzer, I. W. Parsons, J. A. Preece, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 31–44.
- [15] Kristallstrukturanalyse von **5 · 4 PF₆ · 6 MeCN**: monoklin, Raumgruppe *Cc* (Nr. 9), *a* = 21.780(1), *b* = 16.294(1), *c* = 27.436(2) Å, β = 93.94(1)°, *V* = 9713.9(8) Å³, *Z* = 4, ρ_{ber.} = 1.428 g cm⁻³, μ(Cu_{Kα}) = 24.5 cm⁻¹, *T* = 203 K, 6549 unabhängige gemessene Reflexe, 5555 beobachtet mit $|F_o| > 4σ(|F_o|)$, 2θ ≤ 114°, Verfeinerung gegen *F*², *R*₁ = 0.072, *wR*₂ = 0.183 für 1023 Parameter. Die Polarität der Struktur wurde aus dem Flack-Parameter bestimmt. Die Daten wurden auf einem Siemens-P4/RA-Diffraktometer gesammelt (ω-Scan-Modus, Graphitmonochromator, Cu_{Kα}-Strahlung). Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst. Die Nichtwasserstoffatome des Kronenethers, die PF₆⁻-Anionen und die eingeschlossenen MeCN-Moleküle wurden anisotrop verfeinert; wegen fehlender beobachteter Daten wurden die Nichtwasserstoffatome des Tetrakations isotrop verfeinert. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-100460“ beim Cambridge Crystallographic Data Center hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Telefax: Int. + 1223/336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [16] Der OC₆H₁₀O-Vektor der „längsseitig“ angeordneten 1,5-Dioxynaphthalin-Einheit ist um 18° zur mittleren Ebene des Tetrakations geneigt.
- [17] Das [2]Catenan-Molekül kristallisiert in einer nichtzentrosymmetrischen Raumgruppe, die aber eine Gleitspiegelebene beinhaltet; deshalb sind gleiche Mengen an enantiomeren Molekülen im Kristall vorhanden.
- [18] C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5525–5534; C. A. Hunter, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, 23, 101–109.
- [19] a) G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2541–2558; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2311–2327; b) T. Steiner, *Chem. Commun.* **1997**, 727–734.
- [20] Die mittleren Abstände zwischen der Ebene der „innerhalb“ des Cyclophans angeordneten disubstituierten TTF-Einheit und der der „innerhalb“ sowie der der „längsseits“ des Cyclophans angeordneten Bipyridinium-Einheit betragen 3.43 bzw. 3.37 Å; der Abstand zwischen den Ebenen der „längsseits“ angeordneten 1,5-Dioxynaphthalin-Einheit und der „innerhalb“ liegenden Bipyridinium-Einheit beträgt 3.31 Å. Die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den α-Wasserstoffatomen der „innerhalb“ des Cyclophans angeordneten Bipyridinium-Einheit und dem ersten sowie dem zweiten Sauerstoffatom der Polyetherketten haben folgende Geometrien: Der C···O-

- und der H...O-Abstand betragen 3.39 sowie 3.12 bzw. 2.43 sowie 2.40 Å, und der C-H...O-Winkel beträgt 174 sowie 132°. Die diametral gegenüberliegenden Schwefelatome neben den „trans“-substituierten Kohlenstoffatomen sind etwa 3.6 Å von den Flächenmittelpunkten der ihnen benachbarten *p*-Xylylenringe entfernt.
- [21] Liegt eine 1,5-Dioxynaphthalin-Einheit „innerhalb“ des tetrakationischen Cyclophans, befinden sich die Signale der Protonen H-4,8 (M. Asakawa, P. R. Ashton, S. E. Boyd, C. L. Brown, R. E. Gillard, O. Kocian, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 26–37) bei sehr hohem Feld ($\delta = 2.1$ –2.6). Diese Protonen des Naphthalinrings im [2]Catenan geben ein verdecktes Signal (identifiziert über ein COSY-Experiment) bei $\delta = 7.60$ –7.70, das ein eindeutiger Beweis dafür ist, daß die 1,5-Dioxynaphthalin-Einheit des Makrocyclus nicht „innerhalb“ des tetrakationischen Cyclophans liegt. Durch 2D-ROESY-Experimente (400 MHz, CD₃CN, 31 °C, 200 ms Mischungszeit) wurde bestätigt, daß das tetrakationische Cyclophan die TTF-Einheit umschließt: Es werden Kreuzsignale zwischen den an den TTF-Kern gebundenen OCH₂-Protonen und den α -Bipyridinium- sowie den *p*-Xylylprotonen des tetrakationischen Cyclophans beobachtet. Kreuzsignale, die beweisen würden, daß ein Teil der 1,5-Dioxynaphthalin-Einheit innerhalb des Cyclophans liegt, traten nicht auf!
- [22] Das Reduktionspotential von *o*-Chloranil (+0.83 V: L. Horner, E. Geyer, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 2016–2045) läßt erwarten, daß die dikationische TTF-Spezies 5⁶⁺ entsteht. Das in MeCN aufgenommene UV/Vis-Spektrum (Konzentration 9×10^{-5} M) zeigt keine Absorption bei $\lambda_{\text{max}} = 600$ nm, die für 5⁵⁺ charakteristisch wäre. Die andere typische Bande für die monooxidierte TTF-Spezies bei $\lambda_{\text{max}} = 450$ nm wird von der intensiveren Bande des *o*-Chloranils ($\lambda_{\text{max}} = 435$ nm) verdeckt. Einen weiteren klaren Beweis für das Vorliegen der zweifach oxidierten TTF-Einheit liefert die Massenspektrometrie. Bei Experimenten mit Elektrospray-Ionisation (VG-ProSpec-Massenspektrometer) in MeCN als Lösungsmittel sind bei einer 3:1-Mischung aus 5⁴⁺ und *o*-Chloranil die Ionen mit *m/z* 775 und 468 am häufigsten. Sie entsprechen dem Verlust von zwei bzw. drei PF₆⁻-Gegenionen. Bei Beobachtung der Isotopenhäufigkeiten bei diesen Teilchen ergibt sich für das Ion mit *m/z* 775 (Verlust zweier Gegenionen) eine Trennung von 0.5 u zwischen den Isotopen, d. h. dieses Ion ist zweifach geladen. Das Ion mit *m/z* 468 ist dreifach geladen (Isotopentrennung 0.3 u). Im Spektrum einer frisch gemischten Probe von *o*-Chloranil und 5⁴⁺ im Verhältnis 2:1 ist ein Ion mit *m/z* 898 am häufigsten. Dieses Signal resultiert aus dem Einbau eines von *o*-Chloranil abgeleiteten Gegenions in das [2]Catenan. Auch dieses Teilchen erwies sich bei der Untersuchung der Isotopenhäufigkeiten als zweifach geladen. Außerdem tauchen im Spektrum Signale mit *m/z* 775 und 468 auf. In einem nach einwöchigem Stehen der Probe aufgenommenen Spektrum sind dies die intensivsten Signale. Die Isotopenabstände beweisen, daß diese Ionen zweifach (*m/z* 775) bzw. dreifach (*m/z* 468) geladen sind. In keinem der aufgenommenen Spektren finden sich Hinweise auf Monokationen. Wie im Hinblick auf das zweite Oxidationspotential des Kronenethers **3** erwartet, entsteht bei der Oxidation mit *o*-Chloranil bevorzugt 5⁶⁺. Wir danken einem der Gutachter für die Aufforderung, auf den Oxidationszustand der TTF-Einheit näher einzugehen.
- [23] S. Hünig, G. Kiesslich, H. Quast, D. Scheutzwow, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 310–323.
- [24] G. Schukat, E. Fanghänel, *J. Prakt. Chem.* **1985**, *327*, 767–774.
- [25] Die elektrochemischen Experimente wurden in Argon-gespülten MeCN-Lösungen mit einem PC-gesteuerten Princeton-Applied-Research-273-Vielzweckgerät durchgeführt; es kamen cyclovoltammetrische und Differential-Puls-voltammetrische Techniken zum Einsatz. Einzelheiten zu diesen Meßmethoden wurden in Lit.^[5c] beschrieben.
- [26] Eine detaillierte Untersuchung des interessanten elektrochemischen Verhaltens von **3** wird an anderer Stelle veröffentlicht werden.
- [27] Die alternative Erklärung, daß der Elektrodenprozeß infolge des gehinderten Zugangs zur innerhalb des Catenans liegenden TTF-Einheit nicht reversibel ist, kann angesichts des bei allen bisher untersuchten Catenanen und Rotaxanen beobachteten Verhaltens ausgeschlossen werden. Siehe hierzu beispielsweise: a) Lit.^[5b]; b) P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, M. Belohradsky, M. T. Gandolfi, D. Philp, L. Prodi, F. M. Raymo, M. V. Reddington, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. Venturi, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4931–4951.
- [28] Bei einem Catenan aus dem Cyclobis(paraquat-*p*-phenylen)-Tetrakation und einem Kronenether (1/5DN38C10) mit zwei 1,5-Dioxynaphthalin-Einheiten findet die Oxidation der 1,5-Dioxynaphthalin-Einheit in „längsseitiger“ Position bei +1.30 und die Oxidation der „innerhalb“ des Makrocyclus gelegenen Einheit bei +1.55 V vs. SCE statt.
- [29] Streng genommen sind 5⁴⁺ und 5⁵⁺(5⁶⁺) mit ihren unterschiedlichen Oxidationszuständen keine Isomere; deshalb haben wir den Begriff Isomer(e) in unserer Diskussion dieser beiden Catenan-Teilchen in Anführungszeichen gesetzt.

Chemische Synthese einer cyclischen Proteindomäne: Hinweise auf eine durch die Faltung unterstützte Cyclisierung**

Julio A. Camarero, Joanna Pavel und Tom W. Muir*

Die Verknüpfung von Peptidfragmenten auf konventionellem chemischem Weg bietet einen einzigartigen Zugang zu Proteinen natürlicher^[1] und nicht natürlicher Topologie.^[2] In Hinblick auf Protein-Engineering und Proteinfaltung ist die cyclische Topologie besonders faszinierend.^[3] Zwar ist die Kopf-Schwanz-Cyclisierung gängig, um bei kleinen Peptiden Strukturen zu erzwingen,^[4] doch weiß man nur wenig über die Auswirkungen dieser Modifizierung auf die Strukturen und Funktionen von Proteinen. Der Großteil unseres Wissens darüber beruht auf Pionierarbeiten von Creighton et al. über eine cyclische Variante des Rinderpankreas-Trypsin-Inhibitors (BPTI), die durch willkürliche chemische Quervernetzung hergestellt wurde.^[3] Hier zeigen wir, daß eine Rückgrat-cyclisierte Proteindomäne spontan eine Faltung annehmen kann, die der natürlichen ähnlich ist. Hergestellt wurde die Proteindomäne durch eine intramolekulare Variante^[5] der chemischen Verknüpfung unter natürlichen Bedingungen nach Kent.^[6] Ferner zeigen wir, daß die Cyclisierungsgeschwindigkeit vom Faltungszustand abhängt.

In unseren ersten Untersuchungen zur Cyclisierung von Proteinen beschäftigten wir uns mit der WW-Domäne des menschlichen Yes-Kinase-assoziierten Proteins (YAP).^[7] Bedingt durch die globuläre Struktur dieser Proteindomäne, die sich aus einem dreisträngigen, antiparallelen β -Faltblatt zusammensetzt, befinden sich die flexiblen N- und C-Termini in unmittelbarer Nähe zueinander.^[8] Unter der Vorausset-

[*] Dr. T. W. Muir, Dr. J. A. Camarero, J. Pavel
The Laboratory of Synthetic Protein Chemistry
The Rockefeller University
Box 223, 1230 York Avenue, New York, NY 10021 (USA)
Telefax: Int. + 212/327-7358
E-mail: murt@rockvax.rockefeller.edu

[**] Diese Arbeit wurde unter der Schirmherrschaft der Rockefeller University durchgeführt. JAC erhielt ein Postdoktoranden-Stipendium des spanischen Ministeriums für Erziehung und Wissenschaften. TWM dankt für die Unterstützung durch die National Institutes of Health (GM55843-01). Wir danken Dr. Sean Cahill für seine Hilfe bei den NMR-Experimenten und Dr. Hartmut Oschkinat für die fruchtbaren Diskussionen und für die Zuordnungen der NMR-Signale des YAP-WW-Domänen-Liganden-Komplexes.