

## Spreader-bar-Technik in der Molekülarchitektur: Bildung von künstlichen Rezeptoren\*\*

Vladimir M. Mirsky,\* Thomas Hirsch, Sergey A. Piletsky und Otto S. Wolfbeis

Wegen des hohen lokalen Konzentrationsgradienten und extrem schneller Diffusionsprozesse in der Welt der Nano-dimensionen ist dort der Kampf zwischen Chaos und Ordnung besonders hart. Für viele nanotechnologische Systeme ist aber eine Struktur von hoher Ordnung unabdingbar mit dessen Funktion verknüpft, kleinste Strukturänderungen führen zum Funktionsverlust. Daher bedeutet die Möglichkeit, stabile Nanosysteme aufzubauen, einen entscheidenden Fortschritt hinsichtlich der gezielten Nutzung des Phänomens der Selbstorganisation von Molekülen.<sup>[1, 2]</sup> Methoden der molekularen Architektur und der chemischen Nanotechnologie ermöglichen die Bildung von Mehrschichtsystemen hoher Ordnung und relativ langsamer Diffusion zwischen den Schichten. Im folgenden wird eine Weiterentwicklung des Konzepts beschrieben, die den gezielten Einbau eines molekularen Platzhalters (spreader-bar) ermöglicht, wodurch erstmals stabile Strukturen von molekularer Größe *innerhalb* einer Schicht erhalten werden können.

Der effektivste Weg, einen künstlichen Rezeptor für kleine Moleküle zu entwickeln, beruht auf der Methode des molekularen Prägens (molecular imprinting).<sup>[3–8]</sup> Dabei wird eine dreidimensionale poröse Polymerstruktur aufgebaut, welche Hohlräume enthält, die der molekularen Struktur des Templats entsprechen. Bisher gab es nur wenige Versuche, dieses Prinzip auf zweidimensionale Rezeptorsysteme zu übertragen (Abbildung 1a),<sup>[9–11]</sup> und ein möglicher Erfolg mit unverbundenen Monoschichten wurde bislang wegen der auftretenden lateralen Diffusion der Moleküle in der monomolekularen Rezeptorschicht verhindert (Abbildung 1b). Im folgenden wird gezeigt, daß die störende laterale Diffusion durch die Einführung eines Platzhalters (Abbildung 1c) verhindert werden kann, wodurch man zu ganz neuartigen und bislang unerreicht stabilen Rezeptormonolagen gelangt.

Dies wird hier durch eine künstliche Oberfläche mit einer Affinität gegenüber Barbitursäure (eine Grundsubstanz für eine Reihe von Pharmaka) verifiziert. Die Grenzfläche wird durch Coadsorption von 2-Thiobarbitursäure **1** (dem „Templat“) und Dodecanthiol **2** (der „Matrix“) auf einer Goldoberfläche hergestellt (Abbildung 2), wobei Bindungsstellen mit einer zur Thiobarbitursäure komplementären Struktur entstehen. Setzt man eine derartig strukturierte Grenzfläche

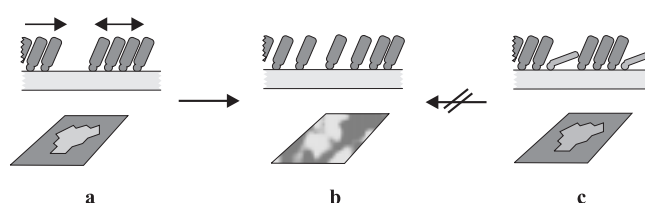


Abbildung 1. Schematische Darstellungen der Möglichkeiten zur Bildung künstlicher Rezeptoren auf Oberflächen in Aufsicht (unten) und als Querschnitt (oben). Durch zweidimensionales Imprinting erhaltene Rezeptorstellen (a) können durch laterale Diffusion ihre Funktion verlieren (b). Eine Stabilisierung der Bindungsstelle kann – wie hier erstmals gezeigt – durch Einführung eines Templats (c) in die Monoschicht erreicht werden.

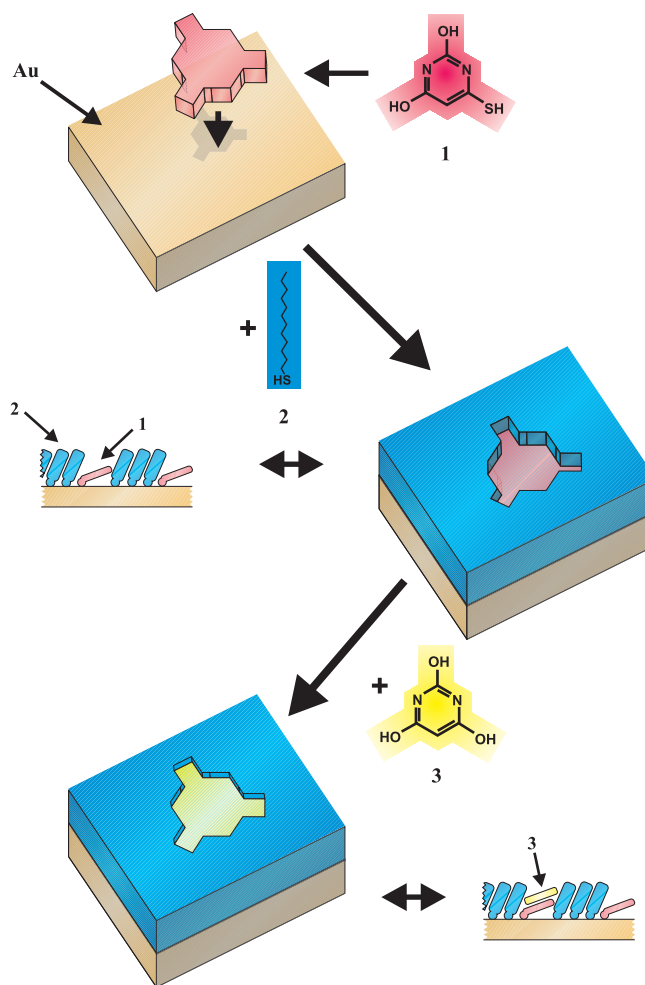


Abbildung 2. Herstellung und Funktion eines künstlichen Chemorezeptors. Die Rezeptorstellen werden durch Coadsorption von Templat und Matrixmolekülen gebildet. Das Templat gleicht in seiner Form der zu erkennenden Spezies, und sowohl Matrix als auch Templat müssen die Möglichkeit haben, eine starke Bindung mit der Oberfläche einzugehen. Ein Beispiel dafür ist das System Thiobarbitursäure **1** (Templat) und Dodecanthiol **2** (Matrix); auf einer Goldoberfläche bilden sie Bindungsplätze, die zur selektiven Adsorption von Barbitursäure **3** befähigt sind.

einer Lösung von Barbitursäure **3** aus, so tritt tatsächlich ein Erkennungs- und Bindungsvorgang ein. Die daraus resultierende Zunahme der Dicke der dielektrischen Schicht führt zu einer Abnahme der Elektrodenkapazität.<sup>[12]</sup> Die hohe Selektivität des künstlichen Chemorezeptors gegenüber Barbitursäure ist aus Abbildung 3 ersichtlich: Während Barbitursäure

[\*] Dr. V. M. Mirsky, Dipl.-Chem. T. Hirsch, Dr. S. A. Piletsky, Prof. Dr. O. S. Wolfbeis  
Institut für Analytische Chemie, Chemo- und Biosensorik der Universität  
D-93040 Regensburg  
Fax: (+49) 941-943-4064  
E-mail: vladimir.mirsky@chemie.uni-regensburg.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und durch ein NATO-Linkage-Grant gefördert. Wir danken Dr. V. Tvarozek, Dr. I. Novotny und Dr. V. Rehacek (Technische Universität Bratislava, Slowakei) für die zur Verfügung gestellten Goldelektroden.

eine deutlichen Änderung der Kapazität bewirkt, ergibt die Zugabe der strukturell ähnlichen Diethylbarbitursäure keine Antwort. Überdies zeigt sich, daß selbst in Gegenwart von Diethylbarbitursäure in hoher Konzentration die Zugabe von Barbitursäure nahezu die gleichen Kapazitätserniedrigungen verursacht. Die Antwort eines derartigen Rezeptorsystems ist in Abbildung 4 gezeigt. Pyridin führt zu einer weit weniger ausgeprägten Signaländerung als Barbitursäure.

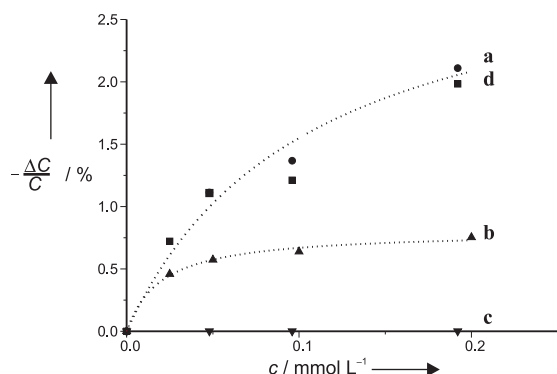


Abbildung 3. Bindungsdetektion durch Änderung der Elektrodenkapazität des künstlichen Rezeptors: a: Barbitursäure, b: Pyridin, c: Diethylbarbitursäure, d: Barbitursäure in Gegenwart von 1 mmol L<sup>-1</sup> Diethylbarbitursäure. Templat: Thiobarbitursäure; Matrix: Dodecanthiol. Als Elektrolyt wurde in allen Messungen 5 mmol L<sup>-1</sup> Phosphatpuffer, 100 mmol L<sup>-1</sup> KCl (pH 5.5) verwendet.

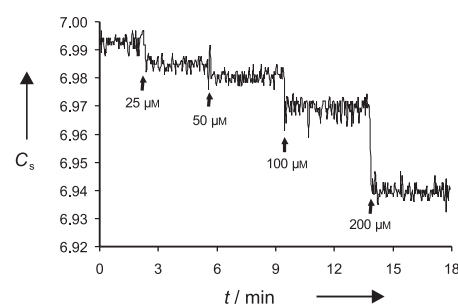


Abbildung 4. Ansprechzeiten der künstlichen Rezeptoren, dargestellt als zeitlicher Verlauf der Kapazitätsänderung  $C_s$  [ $\mu\text{F cm}^{-2}$ ] einer mit Hexan- thiol und Thiobarbitursäure beschichteten Goldelektrode nach Zugabe von Barbitursäure.

Um nähere Aufschlüsse über die Struktur der Rezeptor- stelle zu erhalten, wurden die Affinitätseigenschaften einiger anderer Oberflächen untersucht (Tabelle 1). Oberflächen, die lediglich aus Dodecanthiol gebildet wurden, wiesen dabei ebensowenig Rezeptoreigenschaften auf wie solche, die aus- schließlich aus Thiobarbitursäure bestehen.<sup>[13]</sup> Dies bedeutet,

daß eine Rezeptorstelle nur durch das Zusammenwirken beider Moleküle, Dodecanthiol und Thiobarbitursäure, mög- lich ist und ferner eine Bindung über Wasserstoffbrücken oder andere Wechselwirkungen zwischen Barbitursäure und Thiobarbitursäure ausgeschlossen werden kann. Des weiteren zeigte sich, daß Goldelektroden mit einer gemischten Mono- schicht aus Thiobarbitursäure und kurzkettigen Alkylthiolen (Butanthiol oder 2-Methyl-2-propanthiol) ebenfalls keine Rezeptoreigenschaften aufweisen. Die Matrixschicht muß demzufolge dick genug sein, um eine starke und dennoch spezifische Wechselwirkung zwischen dem Gast (der Barbi- tursäure) und dem Rezeptor zu ermöglichen.

Elektroden, die mit Dodecanthiol/Thiobarbitursäure be- schichtet wurden und Rezeptoreigenschaften aufweisen, ha- ben spezifische Kapazitätswerte von  $4.4 \pm 0.4 \mu\text{F cm}^{-2}$ . Bei Annahme unabhängiger Beiträge beider Komponenten zur Gesamtkapazität ergibt ein Vergleich mit den spezifischen Kapazitätswerten von Elektroden, die nur mit Matrix- oder Templatmolekülen beschichtet wurden, daß etwa 48% der Elektrodenoberfläche mit Thiobarbiturat bedeckt sind. Eine Änderung des Verhältnisses zwischen Thiobarbitursäure und Dodecanthiol auf der Oberfläche, hervorgerufen z. B. durch Änderung der Konzentrationen in der Beschichtungslösung, oder Änderungen der Beschichtungszeit führen zu einer Verminderung oder gar zum Verlust der Affinität der Grenzfläche gegenüber Barbitursäure.

Da beide Molekültypen an der Oberfläche in einem bestimmten Verhältnis vorhanden sein müssen, darf man folgern, daß der Rezeptor eine definierte Struktur aufweist. Man kann sich vorstellen, daß diese einen Freiraum in der Monoschicht der Matrixmoleküle bildet, dessen Querschnitts- fläche eine durch die Geometrie des Templats vorgegebene, exakt definierte Form aufweist. Laterale Diffusion in der Monoschicht kann die Rezeptorstellen nicht stören: Wie bei einem Boot in einem Ozean bleibt die vorgegebene Form an jedem Punkt im Meer erhalten, unabhängig von der Bewe- gung des umgebenden Wassers.

Eine Untersuchung der Stabilität von Bindungsstellen für Barbitursäure, die nach der konventionellen Methode des zweidimensionalen molekularen Imprinting<sup>[9]</sup> hergestellt wur- den, zeigen deutliche Unterschiede im Vergleich zur neu- artigen Spreader-bar-Technik. Mit beiden Methoden erhielten wir zwar Strukturen, die selektiv binden, aber Grenzflächen, die nach der Methode des zweidimensionalen Imprinting hergestellt worden waren, verloren ihre Rezeptoreigenschaf- ten schon nach dem ersten Adsorptions-Desorptions-Cyclus. Hingegen lassen sich Rezeptoren, die mit der Spreader-bar- Technik hergestellt werden, unter gleichen Bedingungen in mehreren Adsorptions-Desorptions-Cyclen verwenden, wobei jeder weitere Cyclus mit einem nur geringen Rückgang der Kapazität verbunden ist.

Zwei Mechanismen können für die selektive kapazi- tive Antwort dieses Systems in Betracht gezogen werden: a) unterschiedliche Bindungskonstanten für verschiedene Spezies und b) sterische Effekte, infolge derer größere Moleküle nicht in die kleineren Vertie- fungen der Oberfläche eindringen können. Der für kleine Moleküle gemessene geringere kapazitive Effekt kann dadurch erklärt werden, daß diese Moleküle nicht

Tabelle 1. Bildung künstlicher Rezeptorstellen.<sup>[13]</sup>

Zusammensetzung der Monoschicht		Kapazitätsabnahme nach Zugabe von		
Matrix	Templat	Barbitur- säure	5,5-Diethyl- barbitursäure	Pyridin
1-Dodecanthiol	–	keine		keine
–	2-Thiobarbitursäure	keine	keine	keine
1-Dodecanthiol	2-Thiobarbitursäure	hoch	keine	gering
1-Hexanthiol	2-Thiobarbitursäure	hoch	keine	gering
1-Butanthiol	2-Thiobarbitursäure	keine	keine	–
2-Methyl-2-propanthiol	2-Thiobarbitursäure	keine	keine	–

in der Lage sind, den ihnen in der Rezeptorschicht zur Verfügung stehenden Raum vollständig auszufüllen.

Mit der vorgestellten, neuartigen Spreader-bar-Technik ist es möglich, stabile Nanostrukturen auf einfachem Wege ohne chemische Polymerisation zu bilden. Es ist vorstellbar, daß dieses Prinzip für künstlichen Rezeptoren (bei Chemosensoren, in aktiven Phasen der Affinitätschromatographie, für stereoselektive Katalysen, in der Membranfiltration), in der molekularen Elektronik oder zur Herstellung anderer nanoorganisierter Strukturen verwendet wird.

### Experimentelles

Die künstlichen Oberflächen wurden auf Goldoberflächen hergestellt, indem diese in einer heißen Lösung aus 3 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (konz.) und 1 mL H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30proz.) gereinigt, mit Wasser gespült und getrocknet wurden. **Achtung!** Diese Lösung reagiert besonders heftig mit den meisten organischen Verbindungen; die Herstellung der Lösung hat unter äußerster Vorsicht zu erfolgen. Die Elektroden wurden durch Eintauchen in 10 µmol L<sup>-1</sup> Dodecanthiol und 10 mmol L<sup>-1</sup> Thiobarbitursäure in Methanol/Wasser (1/9, v/v) für 70 h bei 22 °C beschichtet. Anschließend wurde die Oberfläche mit Chloroform gespült und unter Stickstoff getrocknet. Die so vorbereiteten Elektroden wurden innerhalb der nächsten Tage vermessen. Die Lagerung hatte keinen systematischen Einfluß auf die Eigenschaften der Oberfläche. Die Beschichtung von Goldoberflächen mit anderen Substanzen erfolgte unter den gleichen Bedingungen und mit den gleichen Konzentrationen an Templat- und Matrixkomponente. Für die Herstellung eines Rezeptors nach der Methode des zweidimensionalen Imprinting wurde eine Mischung aus 10 µmol L<sup>-1</sup> Dodecanthiol und 14 mmol L<sup>-1</sup> Barbitursäure verwendet. Lösungsmittel und Beschichtungsbedingungen wurden nicht verändert.

Alle Adsorptionsmessungen wurden bei Raumtemperatur in einer Lösung aus 5 mmol L<sup>-1</sup> Phosphat, 100 mmol L<sup>-1</sup> KCl bei pH 5.5 durchgeführt. Die Methode der kapazitiven Adsorptionsmessung einschließlich aller wichtigen experimenteller Details wurde in Lit. [12] beschrieben.

Eingegangen am 23. November 1998 [Z12693]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1108–1110

**Stichwörter:** Molekulare Architekturen • Molekulare Erkennung • Monoschichten • Nanostrukturen • Sensoren

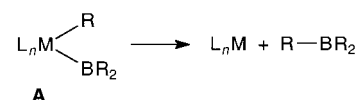
- [1] A. J. Bard, *Integrated Chemical Systems. A Chemical Approach to Nanotechnology*, Wiley, New York, **1994**.
- [2] A. Ulman, *An Introduction to Ultrathin Organic Films. From Langmuir-Blodgett to Self-Assembly*, Academic Press, New York, **1991**.
- [3] G. Wulff, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1958–1979; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1812–1832.
- [4] L. I. Andersson, R. Müller, G. Vlatakis, K. Mosbach, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, 92, 4788–4792.
- [5] O. Ramström, L. Ye, K. Mosbach, *Chem. Biol.* **1996**, 3, 471–477.
- [6] S. A. Piletsky, E. V. Piletskaya, R. Levi, K. Yano, I. Karube, *Anal. Lett.* **1997**, 30, 445–455.
- [7] H. Y. Wang, T. Kobayashi, T. Fukaya, N. Fujii, *Langmuir* **1997**, 13, 5396–5400.
- [8] S. A. Piletsky, E. V. Piletskaya, A. Elgersma, K. Yano, I. Karube, Y. Parhometz, A. V. El'skaya, *Biosens. Bioelectron.* **1995**, 10, 959–964.
- [9] J. Sagiv, *Isr. J. Chem.* **1979**, 18, 346–353.
- [10] C. E. D. Chidsey, C. R. Bertozzi, T. M. Putvinski, A. M. Majsce, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4301–4306.
- [11] O. Chailapakul, R. M. Crooks, *Langmuir* **1993**, 9, 884–888.
- [12] V. M. Mirsky, M. Riepl, O. S. Wolfbeis, *Biosens. Bioelectron.* **1997**, 12, 977–989.
- [13] Kapazitätsänderungen bei einer Analytkonzentration von 200 µM wurden wie folgt eingeteilt: hoch: Änderungen > 1.0 %, gering: 0.25–1.0 %; Änderungen < 0.25 % wurden nicht berücksichtigt.

## Synthesen und Strukturen von *cis*- und *trans*-[Os(Bcat)(aryl)(CO)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]: bedeutende Verbindungen für metallkatalysierte Hydroborierungen und metallvermittelte Borylierungen von Arenen\*\*

Clifton E. F. Rickard, Warren R. Roper,\*  
Alex Williamson und L. James Wright\*

Professor Helmut Werner zum 65. Geburtstag gewidmet

Als letzter Schritt der metallkatalysierten Hydroborierung von ungesättigten Kohlenwasserstoffen<sup>[1,2]</sup> wird bisweilen die reduktive Eliminierung eines Organoborans aus dem postulierten Intermediat **A** diskutiert, das sowohl einen Borylliganden als auch einen σ-gebundenen Kohlenstoffliganden aufweist (Schema 1). Die Ergebnisse theoretischer Untersuchungen dieser Reaktion stützen das Vorhandensein von



Schema 1. Reduktive Eliminierung von RBR<sub>2</sub> aus dem postulierten Alkylborylintermediat **A**.

Metallkomplexintermediaten wie **A**.<sup>[3]</sup> Bei ähnlichen Untersuchungen wurde festgestellt, daß Arene und Alkene unter Photolysebedingungen mit den Metallkomplexen [CpFe(Bcat)(CO)<sub>2</sub>], [Mn(Bcat)(CO)<sub>5</sub>] und [Re(Bcat)(CO)<sub>5</sub>] (H<sub>2</sub>cat = Catechol, Brenzcatechin, 1,2-(HO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) boryliert werden können.<sup>[4]</sup> Sogar Alkane lassen sich auf ähnliche Weise unter Verwendung von [(C<sub>5</sub>M<sub>5</sub>)M(Bcat')(CO)<sub>n</sub>] (M = Fe, Ru (*n* = 2); M = W (*n* = 3); H<sub>2</sub>cat' = 1,2-(HO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-Me<sub>2</sub>) funktionalisieren.<sup>[5]</sup> Obwohl der Mechanismus dieser Borylierungen nicht genau bekannt ist, ist ein Intermediat des Typs **A** plausibel.<sup>[5]</sup> Trotz der offensichtlichen Bedeutung, die die Charakterisierung stabiler Metallborylkomplexe hat, die auch einen σ-gebundenen Kohlenstoffliganden aufweisen, sind nur zwei recht spezielle derartige Komplexe bekannt. Der eine ist ein Iridium(IV)-Komplex, bei dem sowohl die Boryl- als auch die Aryldonoratome Teil eines komplexen Chelatligandensystems sind.<sup>[6]</sup> Bei dem anderen handelt es sich um [Ir(Bcat){C(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)=CH(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)}Cl(PMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], bei dem die Vinylfunktion durch Insertion von Dimethylacetylendicarboxylat in eine Iridium-Wasserstoff-Bindung entsteht.<sup>[7]</sup>

Wir beschreiben hier 1) die ersten stabilen koordinativ ungesättigten und gesättigten Metallkomplexe mit Boryl- und einfachen σ-gebundenen Arylliganden, 2) die Strukturen von *cis*- und *trans*-Isomeren der koordinativ gesättigten oktaedrisch koordinierten Verbindungen sowie die Besonderhei-

[\*] Prof. W. R. Roper, Dr. L. J. Wright, Dr. C. E. F. Rickard, Dr. A. Williamson  
Department of Chemistry  
The University of Auckland  
Private Bag 92019, Auckland (Neuseeland)  
Fax: (+64) 9-373-7422  
E-mail: w.roper@auckland.ac.nz

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Marsden Fund unterstützt.