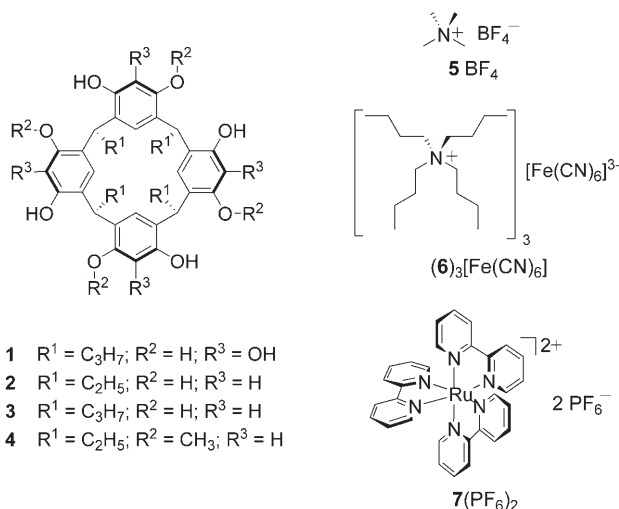


interessanten Forschungsobjekten macht. Pyrogallarene und Resorcinarene wie **1–3** (Schema 1) lagern sich unter Bildung komplexer Wasserstoffbrücken-Netzwerke im Festkörper^[3] und in Lösung^[4] zu hexameren Kapseln zusammen. In Re-



Schema 1. Wirtverbindungen **1–4** und Gastkationen $5^+–7^{2+}$.

sorcinarenkapseln werden diese Netzwerke oft durch Wassermoleküle komplettiert,^[5] während die Pyrogallarenkapseln kein Wasser einschließen. Gastspezies, beispielsweise Lösungsmittelmoleküle,^[6] quartäre Ammoniumionen^[7] oder Cobaltocenium,^[8] können in dem etwa 1200 Å³ großen Hohlraum aufgenommen werden.

Trotz einiger Versuche durch Mattay et al.^[3b] wurden die hexameren Kapseln bislang nicht erfolgreich massenspektrometrisch charakterisiert.^[9] Drei Schwierigkeiten mögen hierfür verantwortlich sein: 1) Es ist nicht immer einfach, die notwendige Ladung bereitzustellen, ohne erheblich in die Selbstorganisation der Kapseln einzugreifen. Dieses Problem kann leicht gelöst werden, indem Kationen im Kapselinneren eingeschlossen werden. 2) Die interessierenden Ionen können erst seit der Entwicklung der Elektrospray-Ionisation unzersetzt in die Gasphase desorbiert werden. 3) Schließlich ist es fraglich, ob die Kapseln in der Gasphase stabil sind. Da Wasserstoffbrücken innerhalb der Kapseln jedoch dadurch begünstigt werden, dass die Konkurrenz mit dem Lösungsmittel (hier Aceton) und den Gegenionen entfällt, ist zu erwarten, dass die Kapseln beim Transfer in das Hochvakuum des Massenspektrometers an Stabilität gewinnen. Getreu unserer kürzlich für dimere und tetramere Kapseln entwickelten Strategie^[10] entschieden wir, die massenspektrometrische Charakterisierung der Pyrogallaren- und Resorcinaren-Hexamere unter Verwendung eines Kations zu versuchen, das groß genug ist und eine hinreichende Templatwirkung ausübt. Ein solches Gastkation stellt zugleich die für die massenspektrometrische Analyse benötigte Ladung zur Verfügung.

Werden Pyrogallaren **1** (Schema 1) oder die Resorcinarene **2** und **3** ohne Gastkationen durch Elektrospray-Ionisations (ESI)-Massenspektrometrie untersucht, so erhält man Spektren wie in Abbildung 1 a. Obwohl die genauen Vertei-

Wirt-Gast-Verbindungen

DOI: 10.1002/ange.200600687

Fliegende Kapseln: massenspektrometrische Detektion von Pyrogallaren- und Resorcinaren-Hexameren**

Ngong K. Beyeh, Michael Kogej, Antti Åhman,
Kari Rissanen und Christoph A. Schalley*

Der Einschluss von Gastmolekülen in reversibel gebildete, selbstorganisierte Kapseln^[1] und durch die Gastbindung in ihrem Inneren beschleunigte oder sogar katalysierte Reaktionen^[2] sind analog zu biologischen Prozessen wie der Erkennung von Substraten in Enzymen und ihrer Umwandlung in Metabolite. Neben ihrer besonderen Struktur, ist es vor allem diese Beziehung, die die Kapseln zu außerordentlich

[*] Dipl.-Chem. M. Kogej,^[+] Prof. Dr. C. A. Schalley
 Institut für Chemie und Biochemie
 Freie Universität Berlin
 Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)
 Fax: (+49) 30-838-55817
 E-Mail: schalley@chemie.fu-berlin.de
 N. K. Beyeh, A. Åhman, Prof. Dr. K. Rissanen
 Nanoscience Center
 University of Jyväskylä
 P.O. Box 35, 40014 Jyväskylä (Finnland)

[+] aktuelle Adresse:
 Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie
 Universität Bonn
 Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn (Deutschland)

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), dem Fonds der Chemischen Industrie (FCI) und der Academy of Finland (AF) für finanzielle Unterstützung. C.A.S. ist besonders dankbar für ein Heisenberg-Stipendium der DFG und das Dozentenstipendium des FCI. N.K.B. wurde von der Graduate School of Bioorganic and Medicinal Chemistry gefördert. Der Deutsche Akademische Austauschdienst (DAAD) und die AF unterstützten diese Arbeit durch Reisestipendien.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

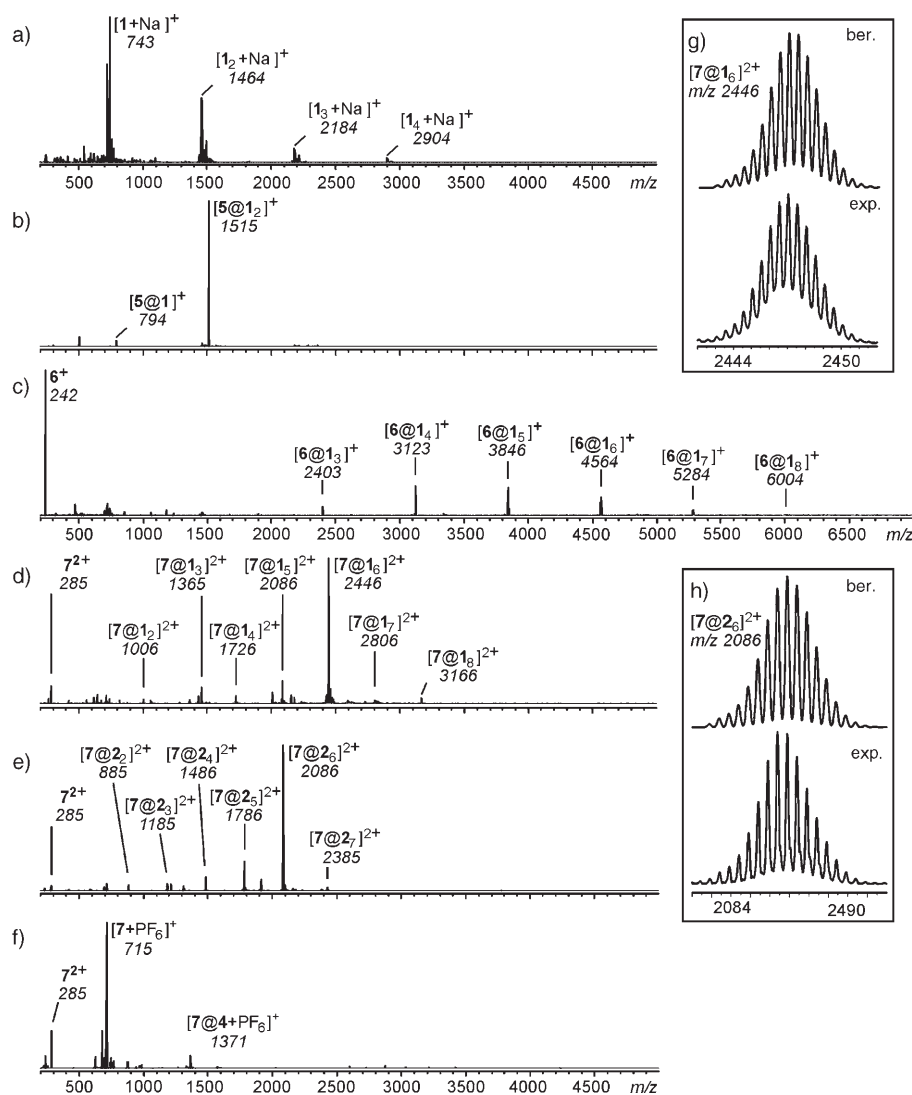


Abbildung 1. ESI-FTICR-Massenspektren a) einer Lösung von **1** (200 µM) in CHCl₃/Aceton (2:1), nach Zugabe von b) 5BF₄ oder c) (6)₃[Fe(CN)₆]. d, e) ESI-FTICR-Massenspektren der gleichen Lösung von **1** bzw. **2** mit 7(PF₆)₂ jeweils auf die Hexamer-Intensität optimiert. f) Kontrolllexperiment mit Tetramethylresorcinaren **4**. g, h) Experimentell ermittelte und berechnete Isotopenmuster der Hexamerionen [7@1₆]²⁺ und [7@2₆]²⁺.

lungen der Signalintensitäten vom ionisierenden Kation (z. B. H⁺ oder Na⁺) und von der Art des Monomers abhängen (Pyrogallarene zeigen eine höhere Tendenz, Dimere zu bilden), ergibt sich für alle diese Verbindungen ein ähnliches Bild: Die Signalintensitäten nehmen mit steigender Clustergröße stark ab, und hexamere Cluster werden nicht spezifisch gebildet.

Kationische Gäste wirken dagegen als Templat für die Kapselbildung: Abbildung 1b zeigt das Massenspektrum einer Lösung von **1** in CHCl₃/Aceton (2:1), zu der Tetramethylammoniumtetrafluoroborat (5BF₄) gegeben wurde. Im Massenspektrum finden sich nahezu ausschließlich Signale für Dimere mit 5⁺ als Gastkation. In Übereinstimmung mit früheren Ergebnissen^[11] werden alle Cluster in dimere Kapseln 5⁺@1₂ umgewandelt. Daraus folgerten wir, dass ausreichend große Kationen als Template für die hexameren Pyrogallaren- und Resorcinarenkapseln geeignet sein könnten,

und tatsächlich verschiebt sich die Verteilung der Clusterionen bei der Verwendung von Tetrabutylammonium (6⁺) zu größeren Massen; das Hexamer 6⁺@1₆ erscheint dabei als eines der intensivsten Signale (Abbildung 1c). Da man jedoch auch kleinere und größere Cluster beobachtet, ist der Templateffekt des Kations nicht stark genug – vermutlich, weil sich die tetraedrische Struktur des Templats nicht mit dem oktaederförmigen Hohlraum der hexameren Kapsel deckt. Man findet überdies ein intensives Signal für das Kation 6⁺, obwohl die Probe Wirtmonomer und Gastkation im Verhältnis 6:1 enthält.

Folglich verwendeten wir [Ru(bpy)₃]²⁺ (7²⁺) als Templat (bpy = 2,2'-Bipyridin) – nicht nur, weil der pseudo-oktaedrische Metallkomplex eine zum Kapselinneren kongruente Gestalt hat, sondern auch, weil das Dikation die Experimente erleichtert, da nur ein kleinerer Massenbereich betrachtet werden muss. Die ESI-Massenspektren von **1** (Abbildung 1d) oder **2** (Abbildung 1e) mit 7(PF₆)₂ in den Probenlösungen zeigen tatsächlich die hexameren Cluster als die bei weitem größten Signale. Unter sanfteren Ionisierungsbedingungen wurden auch größere Cluster erzeugt, in denen zusätzliche Pyrogallaren- und Resorcinarenmoleküle unspezifisch an das Hexamer gebunden sind; Pentamere und Tetramere sind unter diesen Bedingungen hingegen kaum zu sehen. Andererseits sind die größeren Cluster bei härteren Ionisierungsbedingungen nicht vertreten, wohingegen die Signale der kleineren Cluster, die durch Abspaltung von Monomeren aus dem Hexamer gebildet werden, geringfügig an Intensität gewinnen. Unter optimierten Bedingungen wie in den Spektren der Abbildungen 1d und 1e kann die unspezifische

Bindung weiterer Monomere fast vollständig vermieden werden, während die Fragmentierungen noch minimal ausfallen. Diese Experimente zeigen klar, dass die Bildung der Hexamere von der Größe und der Gestalt der Gastkationen abhängt. Der Rutheniumkomplex 7²⁺ übt einen stärkeren Templateffekt aus als das Tetrabutylammonium 6⁺. Die Bildung von Hexameren mit 7²⁺ ist mit Sicherheit nicht nur der unspezifischen Clusterbildung geschuldet, die für ESI typisch ist. Wir schließen daher, dass die hexameren Cluster als Kapselstrukturen vorliegen, in deren Innerem 7²⁺ eingeschlossen ist.

Bei einem Kontrolllexperiment mit Tetramethylresorcinaren **4** wurden keine hexameren Cluster beobachtet, da vier OH-Gruppen als OMe-Gruppen blockiert sind und nicht an der Bildung des Wasserstoffbrücken-Netzwerks teilnehmen können (Abbildung 1f). Das intensivste Signal in diesem Massenspektrum bei *m/z* 715 stammt von einfach geladenem

$[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{PF}_6^+$, was andeutet, dass der größte Teil der Gastverbindung frei in Lösung vorliegt.

Die Massenspektren von 1:1-Mischungen aus **1** oder **2** mit **3** belegen die Bildung heterohexamerer Kapseln (Abbildung 2). Für die Mischung der beiden Resorcinarene **2** und **3** entsprechen die Intensitäten sehr gut der statistisch erwarteten Verteilung, während die Resorcinarenhexamere bevor-

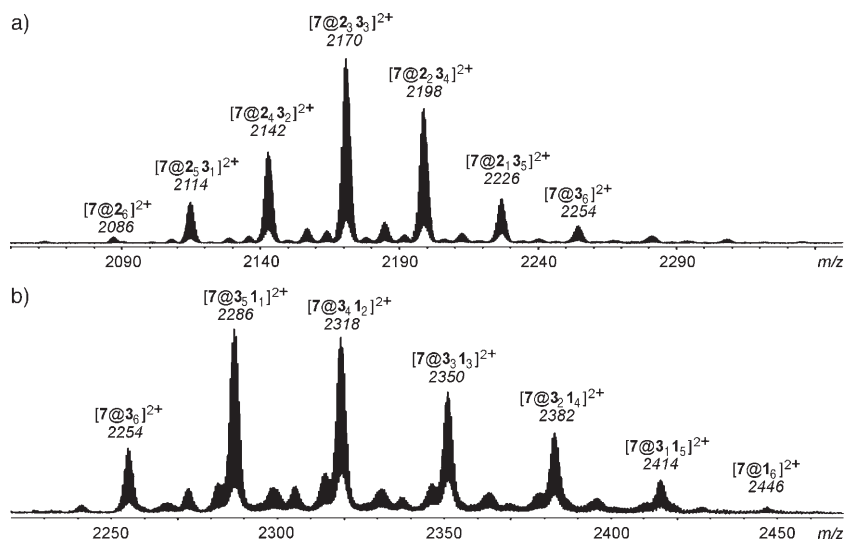


Abbildung 2. Bildung von Heterohexameren aus 1:1-Mischungen von **2** und **3** (oben) sowie **1** und **3** (unten) mit 7^{2+} als Gastkation.

zugt sind, wenn Resorcinaren **2** mit Pyrogallaren **1** gemischt wird. Der Austausch der Monomere ist zu schnell, als dass er massenspektrometrisch verfolgt werden könnte; das Gleichgewicht stellt sich bereits vor der Aufnahme des ersten Spektrums ein (ca. 30 s nach dem Mischen der beiden Stammlösungen der Homohexamere).

Zusammengenommen ergeben diese Experimente schon einen überzeugenden Beweis für die Bildung von Hexameren mit Kapselstruktur. Man mag aber fragen, ob diese Struktur auch in der Gasphase erhalten bleibt; dies sollten Tandem-MS-Experimente mit massenselektierten $[7@1_6]^{2+}$ -Ionen klären. Alle Isotope des Ions wurden in der Zelle eines Fourier-Transform-Ionencyclotronresonanz (FTICR)-Massenspektrometers isoliert. Anschließend wurden die Ionen mit einem IR-Laser in einem Infrarot-Multiphotondissoziations (IRMPD)-Experiment unterschiedlich lange bestrahlt. Nach einer kurzen Induktionsperiode war die innere Energie der Ionen durch die Photonenabsorption ausreichend stark angehoben, dass eine Fragmentierung stattfand. Die Spektrienreihe in Abbildung 3 zeigt klar, dass die Fragmentierung mit dem stufenweisen Verlust dreier Pyrogallaren-Monomere beginnt. Nach 0,02 s bilden sich bereits $[7@1_5]^{2+}$ und $[7@1_4]^{2+}$, das Signal für $[7@1_3]^{2+}$ wird nach 0,03 s Bestrahlungsdauer erkennbar. Bei Laserpulsdauern unter 0,03 s sieht man im Spektrum kein Signal für das freie $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ -Kation 7^{2+} , während schon bis zu drei Monomere der ursprünglichen Struktur fehlen. Bei längeren Bestrahlungsdauern wird das Signal für 7^{2+} sichtbar, gleiches gilt für $[7@1_2]^{2+}$ und $[7@1_1]^{2+}$.

Dies ist genau das für die Hexamere erwartete Fragmentierungsverhalten. Wenn das Kation im Inneren der Kapsel gebunden ist, müssen erst einige Wasserstoffbrücken gebrochen werden, bevor es Herausschlüpfen kann. Für das Hexamer, das Pentamer und das Tetramer ist die Bindung des Gastkations offensichtlich noch stark genug, und Monomerverluste sind die einzigen Zerfallsreaktionen. Wenn die Kapsel aber schon weitgehend zerstört ist und das Kation nicht mehr durch ausreichend viele Monomere umgeben ist, konkurriert seine Dissoziation vom Komplex mit weiteren Monomerverlusten. Diese Argumentation wirkt umso überzeugender, wenn man bedenkt, dass für die Abspaltung des ersten Monomers mehr Wasserstoffbrücken gebrochen werden müssen als beim zweiten und dritten Monomer. Die Barriere für den Verlust des ersten Monomers der Kapsel sollte daher am höchsten sein.

Umgekehrt wäre für eine Struktur, in der das Kation (über eine verhältnismäßig kleine Wechselwirkungsfläche) an die Außenseite des Hexamers gebunden ist, zu erwarten, dass zumindest eine Konkurrenz von Monomerverlust und Hexamerverlust zu beobachten ist – das ist jedoch nicht der Fall.

Diese Experimente erbringen zwar keinen zwingenden Beweis, sie unterstüt-

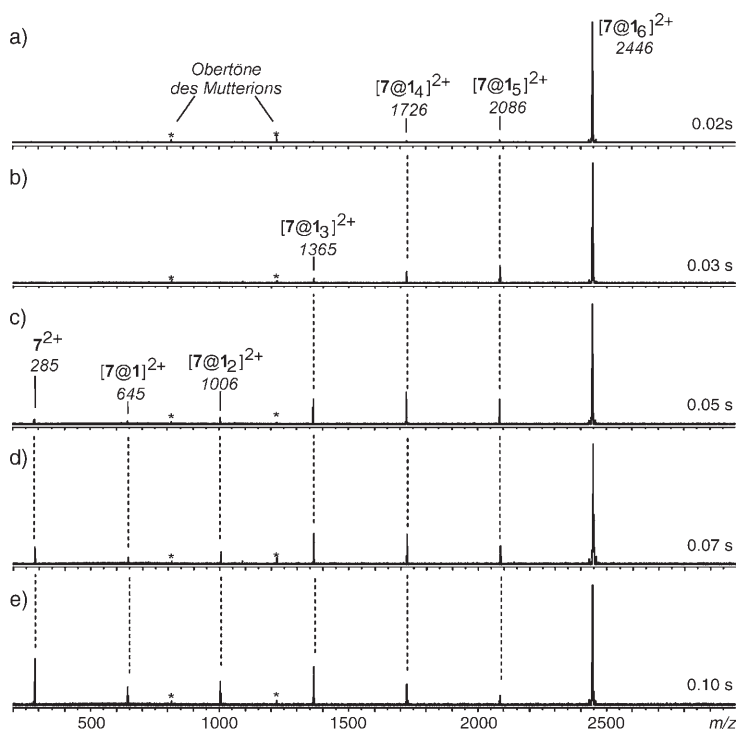


Abbildung 3. IRMPD-Experiment mit massenselektiertem $[7@1_6]^{2+}$: Längere Bestrahlungsdauern führen zu stufenweisen Monomerverlusten. Die Bildung von freiem 7^{2+} konkurriert erst dann mit Monomerverlusten, wenn das Trimer $[7@1_3]^{2+}$ weiterzerfällt.

zen aber die Hypothese einer Kapselstruktur mit einem mechanisch im Inneren eingeschlossenen 7^{2+} -Dikation. Folglich behalten die Hexamere ihre Kapselstruktur und lagern nicht während der Ionisierung um.

Molecular Modeling^[12] auf der Grundlage der Kristallstrukturdaten des Pyrogallaren-Hexamers^[3b] bestätigt die Kongruenz des Kations mit dem Hohlraum hinsichtlich Größe, Gestalt und Symmetrie (Abbildung 4). Es wird rasch

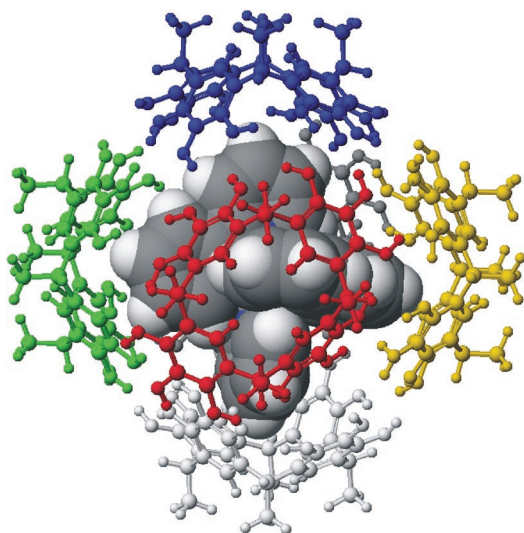


Abbildung 4. Das Pyrogallaren-Hexamer (Kugel-Stab-Modell; Monomere in unterschiedlichen Farben) mit 7^{2+} als Gastion (Kalottenmodell). Die Alkylketten der Pyrogallarene wurden vereinfachend auf Methylgruppen reduziert.

klar, dass 7^{2+} den Hohlraum fast perfekt ausfüllt. Je ein Pyridinring des Gastkations taucht mit seiner Peripherie in eines der sechs Pyrogallaren-Monomere ein. Obwohl das eingeschlossene Kation nicht perfekt oktaedrisch ist, reicht seine Passform aus.

Wir haben erstmals nachgewiesen, dass wasserstoffverbrückte Pyrogallaren- und Resorcinarenhexamere erfolgreich ionisiert und in das Hochvakuum eines Massenspektrometers transferiert werden können. Der Vergleich verschiedener Gastkationen, die zugleich die erforderliche Ladung mitbringen, zeigt, dass die Größe, Gestalt und Symmetrie des Gastkations wichtige Faktoren für eine effiziente Bildung der kapselförmigen Hexamerionen sind. IRMPD-Experimente lieferten Hinweise darauf, dass die Kapselstruktur sogar in der Gasphase nach der Ionisierung vorliegt. Diese experimentellen Beobachtungen werden durch Molecular-Modeling-Rechnungen bestätigt. Unsere Ergebnisse belegen nicht nur den stabilisierenden Einfluss geeigneter Templatkationen, sie verweisen auch auf die Elektrospray-Ionisation als erstaunlich sanfte Ionisierungsmethode, die die massenspektrometrische Charakterisierung der isolierten Ionen in der Gasphase erst möglich macht.

Eingegangen am 21. Februar 2006,
veränderte Fassung am 11. April 2006
Online veröffentlicht am 5. Juli 2006

Stichwörter: Massenspektrometrie · Pyrogallarene · Resorcinarene · Selbstorganisierte Kapseln · Supramolekulare Chemie

- [1] a) M. M. Conn, J. Rebek, Jr., *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1647–1668; b) F. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1556–1578; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1488–1508.
- [2] Beispiele: a) J. Kang, J. Rebek, Jr., *Nature* **1997**, 385, 50–52; b) H. Ito, T. Kusukawa, M. Fujita, *Chem. Lett.* **2000**, 598–599; c) J. Chen, S. Körner, S. L. Craig, D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *Nature* **2002**, 415, 385–386.
- [3] a) L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Nature* **1997**, 389, 469–472; b) T. Gerkensmeier, W. Iwanek, C. Avena, R. Fröhlich, S. Kotila, C. Näther, J. Mattay, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2257–2262.
- [4] a) L. Avram, Y. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 15148–15149; b) A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3432–3433; c) L. Avram, Y. Cohen, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3329–3332.
- [5] a) L. Avram, Y. Cohen, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4365–4368; b) L. Avram, Y. Cohen, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1099–1102; c) L. Avram, Y. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5714–5719.
- [6] a) M. Yamanaka, A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2939–2943; b) L. C. Palmer, J. Rebek, Jr., *Org. Lett.* **2005**, 7, 787–789; c) L. Avram, Y. Cohen, *Org. Lett.* **2006**, 8, 219–222; hexamere Kapseln mit geordneten Gastmolekülen in ihrem Inneren: J. L. Atwood, L. J. Barbour, A. Jerga, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 4837–4841.
- [7] a) L. Avram, Y. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16180–16181; b) L. Avram, Y. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11556–11563.
- [8] I. E. Philip, A. E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12678–12679.
- [9] Übersicht zur Massenspektrometrie von Supramolekülen: C. A. Schalley, *Mass Spectrom. Rev.* **2001**, 20, 253–309.
- [10] a) C. A. Schalley, T. Martín, U. Obst, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2133–2138; b) C. A. Schalley, R. K. Castellano, M. S. Brody, D. M. Rudkevich, G. Siuzdak, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4568–4579; c) A. Lützen, A. R. Renslo, C. A. Schalley, B. M. O’Leary, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7455–7456.
- [11] H. Mansikkamäki, M. Nissinen, C. A. Schalley, K. Rissanen, *New J. Chem.* **2003**, 27, 88–97.
- [12] CACHE 5.0 für Windows, Fujitsu Ltd. **2001**, Krakau, Polen.