

Supramolekulare Blockcopolymere mit Cucurbit[8]uril in Wasser**

Urs Rauwald und Oren A. Scherman*

Die Entwicklung von supramolekularen Polymeren hat das Gebiet der Polymerwissenschaften um dynamische Materialien bereichert, die in der Lage sind, auf externe Stimuli zu reagieren.^[1-3] Die bekanntesten Ansätze zur Erzeugung von supramolekularen Polymeren beruhen auf der Bildung nichtkovalenter Bindungen, vor allem durch Wasserstoffbrücken^[1,4] und Metall-Ligand-Koordination.^[5-9] Metall-Ligand-Bindungen können auch für die Herstellung von Blockcopolymeren genutzt werden, die selbst in wässrigen Lösungen stabil sind.^[10-13] In diesen Fällen gehen allerdings die für reversible Bindungen typischen dynamischen Eigenschaften weitgehend verloren, und das Vorhandensein

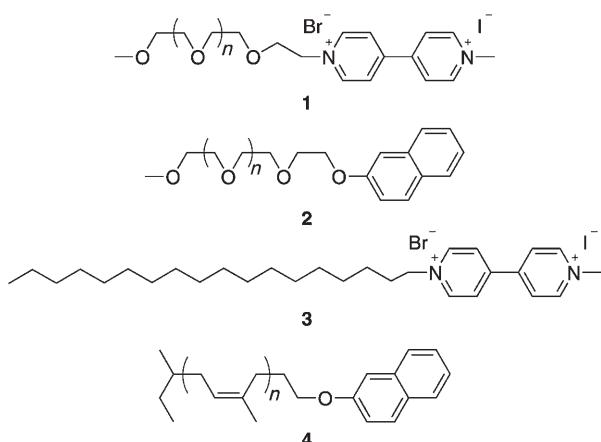
gerade Wasserstoff, und das Volumendefizit von Metallen kann außerdem eine Anwendung in biologischen Systemen einschränken. Durch gezielten Entwurf von multiplen, linear ausgerichteten Wasserstoffbrücken konnten hohe Bindungskonstanten in organischen Lösungsmitteln erzielt werden;^[4,14-18] diese Strategie ließ sich bislang jedoch nicht auf wässrige Lösungen ausweiten, da Wassermoleküle um die Bindungsstellen für Wasserstoffbrücken konkurrieren.^[19,20]

Hier stellen wir eine Methode für die Entwicklung von dynamischen Materialien in Wasser vor, in denen die Polymerketten durch einen ternären Wirt-Gast-Komplex zusammengehalten werden, dessen reversibles Bindungsverhalten durch externe Stimuli gesteuert werden kann. Als Wirtmolekül wurde Cucurbit[8]uril (CB[8])^[21-24] ausgewählt, das die Polymerketten wie eine supramolekulare „Handschelle“ zusammenkettet (Abbildung 1). Dabei erweist sich CB[8] als außergewöhnliche Wirtverbindung, die in der Lage ist, zwei organische Gastmoleküle gleichzeitig zu binden und dabei hohe Bindungskonstanten ($K_a \geq 10^{11} M^{-2}$) in wässrigen Lösungen zu erzielen.^[25-27] Kim et al. haben gezeigt, dass Vio-

Abbildung 1. Aufbau von dynamischen nichtkovalenten makromolekularen Architekturen ausgehend vom ternären CB[8]-CT-Komplex.

logenderivate und Hydroxynaphthaline im Hohlraum von CB[8] stabile Charge-Transfer-Komplexe bilden.^[25] Dies eröffnet die Möglichkeit, durch Selbstorganisation kleine Molekülbausteine zahlreiche Architekturen und molekulare Maschinen aufzubauen.^[28-33] Basierend auf diesem Ansatz haben Kaifer et al. asymmetrische dendritische Einheiten miteinander verbunden^[34,35]

Wir beschreiben hier erste Ergebnisse für die Verwendung von CB[8] als Bindeglied zwischen Polymerketten. Zunächst wurden lineare Polymere mit funktionellen Endgruppen wie 2-Naphthol und Methylviologenderivaten hergestellt, die im Innenraum von CB[8] selektiv gebunden werden können. Als Polymere wurden Poly(ethylenglycol) (PEG) und *cis*-1,4-Polyisopren (PI) gewählt (Schema 1).



Schema 1. Zur Selbstorganisation verwendete Polymere mit funktionellen Endgruppen: Poly(ethylenglycol)monomethylether (**1**, **2**), *cis*-1,4-Polyisopren (**4**). Octadecylmethylviologen (**3**) wurde als kleines hydrophobes Gastmoleköl verwendet.

[*] U. Rauwald, Dr. O. A. Scherman
Melville Laboratory for Polymer Synthesis
Department of Chemistry, University of Cambridge
Cambridge, CB2 1EW (Großbritannien)
Fax: (+44) 1223-334-866
E-Mail: oas23@cam.ac.uk

[**] Diese Arbeit wurde durch die Walters-Kundert-Stiftung unterstützt. Die Autoren danken Prof. Ulrich Wiesner (Cornell University) für die Bereitstellung des Polysopren-Ausgangsmaterials sowie Dr. Stéphanie Deroo und Prof. Carol Robinson für das Aufnehmen der ESI-Massenspektren.

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

deren Kombination zur Bildung von amphiphilen Blockcopolymeren führt, die sich in Lösung zu höheren Nanostrukturen anordnen können.^[36]

Die Zugabe eines Methylviologen-terminierten PEG-Monomethylethers mit einem Molekulargewicht von 5000 g mol^{-1} (**1**) zu einer äquimolaren wässrigen CB[8]-Lösung (in D_2O) führte zu einer sofortigen Hochfeldverschiebung und einer Verbreiterung der Aren-Signale der Viologen-Endgruppe im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. Diese Beobachtung deutet auf eine Komplexierung des Methylviologen-Gasts im Hohlraum von CB[8] hin.^[25] Der sterische Anspruch von Polymer **1** verhindert also nicht die molekulare Erkennung des Wirt-Gast-Komplexes. Da CB[8] zwei Gastmoleküle in einem ternären 1:1:1-Komplex binden kann, wurde der **1** \subset CB[8]-Komplex mit einer wässrigen Lösung von 2-Naphthol versetzt. Die Bildung des ternären Komplexes wurde im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum durch eine weitere Hochfeldverschiebung und Verbreiterung der Signale und im UV/Vis-Spektrum durch eine starke Charge-Transfer(CT)-Absorption ($\lambda_{\max} = 395 \text{ nm}$ mit einer Schulter bei 503 nm) nachgewiesen. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für andere Polymer-Molekül-Konjugate erhalten, z.B. für den Komplex aus 2-Naphthoxy-terminiertem PEG-Monomethylether mit einem Molekulargewicht von 5000 g mol^{-1} , einem Methylheptylviologen (**8**) und CB[8] (Abbildung S1 in den Hintergrundinformationen). Die Bildung des Komplexes wurde zudem durch ESI-Massenspektrometrie bestätigt, wobei der zweifach positiv geladene **2 + 8** \subset CB[8]-Komplex direkt zu beobachten war (Abbildung S2 in den Hintergrundinformationen). Sämtliche Resultate stimmen mit denen überein, die zuvor mit analogen kleinen Molekülen erzielt wurden.^[29]

Um das Bindungsverhalten von CB[8] und zwei Gastpolymeren zu untersuchen, wurde **2** zu einer Lösung von **1** \subset CB[8] in D_2O gegeben. $^1\text{H-NMR}$ -Studien sprechen auch in diesem Fall für die Bildung eines ternären Komplexes. UV/Vis-Spektren von **1**, **2** und CB[8] (Abbildung 2) zeigen, dass Lösungen von **1** und **2** alleine keine nennenswerte Absorption oberhalb 400 nm aufweisen. Werden beide Lösungen mit-

einander vermischt, resultiert eine erhöhte Absorption, die auf eine schwache Charge-Transfer-Wechselwirkung zwischen den jeweiligen Polymer-Endgruppen zurückzuführen ist. Die Gegenwart von CB[8] verstärkt die CT-Wechselwirkung, und das Auftreten einer CT-Bande oberhalb von 500 nm bestätigt die Bildung des Komplexes. Dies zeigt, dass Polymerketten mithilfe von CB[8] verbunden und verlängert werden können, wie es in Abbildung 1b dargestellt ist.

Viologen **3** wurde mit einer Octadecylkette synthetisiert. Dieser nur gering wasserlösliche Gast kann von Polymer **2** in Gegenwart von CB[8] in die wässrige Lösung extrahiert werden, wie im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in Abbildung 3 illustriert ist. Die Zugabe von CB[8] zu einer Lösung von **2** und **3** re-

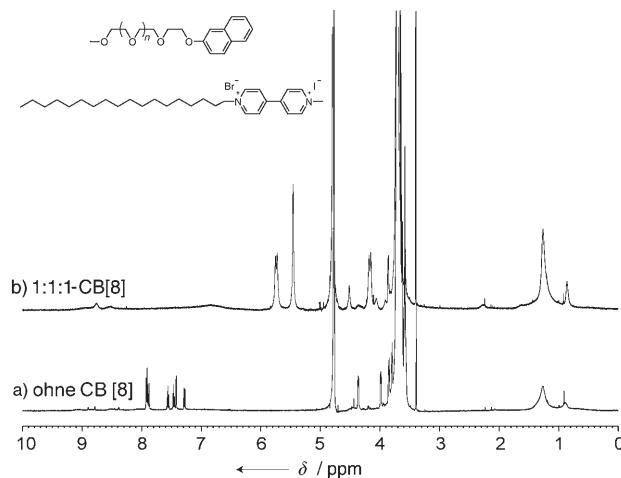


Abbildung 3. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (500 MHz, D_2O) von **3** und Polymer **2** a) vor und b) nach Zugabe von CB[8] belegen, dass die Löslichkeit des hydrophoben Gastmoleküls durch Bindung an das Polymer erhöht werden kann.

sultiert nicht nur in einer Komplexbildung (Hochfeldverschiebung der aromatischen Protonen), vielmehr wird die Löslichkeit des hydrophoben Viologens **3**, das über CB[8] nun nichtkovalent an **2** gebunden ist, deutlich erhöht.

Anhand der Beobachtung, dass die Löslichkeit eines hydrophoben Gastes in Wasser durch CB[8]-Komplexierung mit einem PEG-Gast erhöht werden kann, erschien die Bildung eines amphiphilen Diblockcopolymers auf der Basis von CB[8] vorstellbar. Dazu wurde ein 2-Naphthoxy-terminiertes *cis*-1,4-Polyisopren (**4**) (Molekulargewicht 10500 g mol^{-1}) hergestellt und zu einer Lösung von **1** \subset CB[8] in D_2O gegeben, die dann mit Ultraschall behandelt und einige Stunden geschüttelt wurde. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der filtrierten Lösung zeigten tatsächlich die Bildung eines CT-Komplexes an (Abbildung 4). Zwar sind keine Protonensignale der Polyisoprenkette im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sichtbar, es können aber signifikant hochfeldverschobene Signale der 2-Naphthoxy-Endgruppe beobachtet werden, die auf einen ternären 1:1:1-CT-Komplex mit **1** und CB[8] hinweisen. Die Komplexierung des hydrophoben PI mit **1** \subset CB[8] sollte zur Bildung eines amphiphilen Diblockcopolymers führen. Die Selbstanorganisation eines solchen Blockcopolymers zu einer definierteren Nanoarchitektur in Lösung, etwa einer Micelle oder

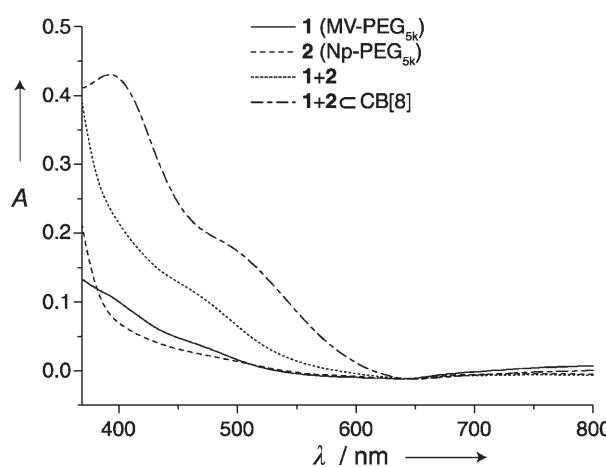


Abbildung 2. UV/Vis-Spektren in Wasser (1.75 mM) von **1**, **2**, einer 1:1-Mischung aus **1** und **2** und dem **1 + 2** \subset CB[8]-Komplex. Das Auftreten neuer CT-Banden belegt die Bildung des CT-Komplexes in Gegenwart von CB[8].

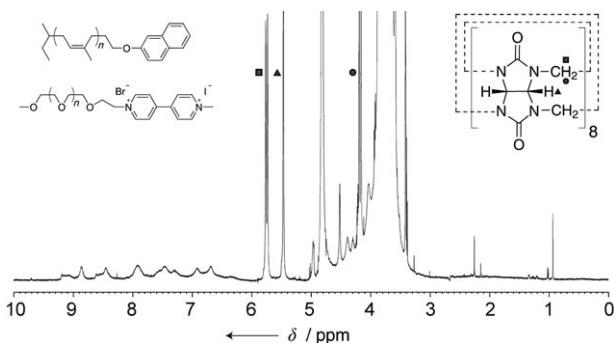


Abbildung 4. ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz, D_2O) des $\mathbf{1} + \mathbf{4}\subset\text{CB}[8]$ -Komplexes. Die Hochfeldverschiebung der Protonen der Viologen- und Naphthol-Endgruppen deutet auf die Existenz eines CT-Komplexes hin.

einem Vesikel, in der **4** als nichtsolvatisierte Kerndomäne existiert, würde dann die Abwesenheit der PI-Signale im NMR-Spektrum erklären.^[37]

Ein weiterer Beleg für die Bildung einer Tertiärstruktur wurde durch Messungen der dynamischen Lichtstreuung (DLS) erbracht (Abbildung 5). Sowohl die Volumen- als auch die Anzahlverteilung einer Lösung von $\mathbf{1} + \mathbf{4}\subset\text{CB}[8]$ zeigt einen Höchstwert bei ca. 244 nm. Kontrolluntersuchungen eines kommerziellen PEG-Monomethylether mit einem Molekulargewicht von 5000 g mol⁻¹ (**5**) und **1** alleine sowie von $\mathbf{1}\subset\text{CB}[8]$ ergaben wesentlich geringere Größen von 5 nm und weniger. Abbildung 5 zeigt außerdem, dass die Größenverteilung für $\mathbf{1}\subset\text{CB}[8]$ geringfügig höhere Werte als für **1** und **5** einnimmt. Dies ist nicht unerwartet, da der CB[8]-Wirt mit dem Ende der Polymerkette komplexiert ist. Davon abgesehen belegt die drastische Verschiebung der Größenverteilung in Gegenwart von **4** die Existenz einer kompartimentierten tertiären Struktur in Lösung. Weitere Studien mit dem Ziel, die Architekturen in wässrigen Milieus durch Variieren der hydrophilen gegenüber hydrophoben Volumenanteilen zu steuern und mit mikroskopischen Techniken zu visualisieren, sind derzeit im Gange.

Cucurbit[8]uril ist in der Lage, spezifische Kettenenden von Polymeren in wässrigen Medien zu erkennen. Seine Fähigkeit, zwei Gastmoleküle in seinem Hohlraum durch eine dynamische Wechselwirkung selektiv zu binden, führt zu neuen Möglichkeiten für den gezielten Entwurf von Blockcopolymeren. Die Vielseitigkeit dieses Bauprinzips wurde anhand der Synthesen von Polymer-Molekül-Konjugaten, verlängerten Polymerketten und amphiphilen Diblockcopolymeren erstmals aufgezeigt. Gegenüber anderen Strategien für die Herstellung von nichtkovalent gebundenen Polymerketten bietet CB[8] ein starkes und zugleich dynamisches Bindungsprofil in wässrigem Milieu, das durch externe Stimuli gesteuert werden kann. Dies könnte zweifellos zu Anwendungen sowohl in den Materialwissenschaften als auch in der Biomedizin führen. Insbesondere könnten supramolekulare Polymere mit Biomolekülen, Biomaterialien oder Arzneistoffen zusammenwirken und als Vorlage zur Entwicklung einer neuen Klasse von stimuligesteuerten Wirkstofftransportsystemen in der Pharmakotherapie dienen. Es ist zu erwarten, dass der Einsatz von CB[8] als supramolekulare

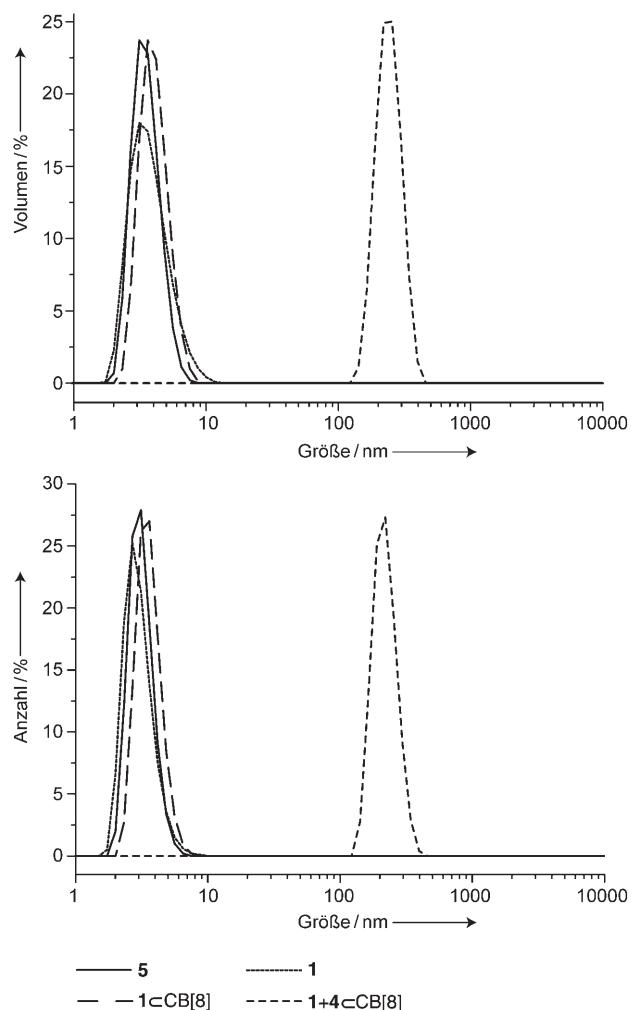


Abbildung 5. Messungen der dynamischen Lichtstreuung am $\mathbf{1} + \mathbf{4}\subset\text{CB}[8]$ -Komplex belegen die Bildung einer Tertiärstruktur in wässriger Lösung.

„Handschelle“ zur Vernetzung makromolekularer Systeme die Herstellung neuartiger dynamisch-funktionaler Materialien durch einen vorgestalteten, hierarchisch aufgebauten Selbstorganisationsprozess ermöglichen wird.

Experimentelles

Synthese und Charakterisierung von **1–4** und **6–9**, die ^1H -NMR-Spektren von **2** und **8** mit und ohne CB[8] sowie das ESI-Massen-spektrum des **2 + 8**CB[8]-Komplexes finden sich in den Hintergrundinformationen.

Zur Herstellung der supramolekularen Komplexe wurde CB[8] in einer wässrigen Lösung (Millipore-Wasser, 18.2 MΩ cm, oder Deuteriumoxid für NMR-Experimente) der Gastmoleküle durch Ultraschall und mildes Erhitzen über Nacht aufgelöst und anschließend filtriert (0.45 µm PVDF-Filter).

Eingegangen am 6. Dezember 2007,
veränderte Fassung am 26. Januar 2008

Stichwörter: Amphiphile · Blockcopolymere · Cucurbituril · Selbstorganisation · Supramolekulare Chemie

-
- [1] L. Brunsved, B. J. B. Folmer, E. W. Meijer, R. P. Sijbesma, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4071–4098.
- [2] G. B. W. L. Lighthart, O. A. Scherman, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer in *Macromolecular Engineering: Precise Synthesis Materials Properties, Applications* (Hrsg.: K. Matyjaszewski, Y. Gnanou, L. Leibler), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, Kap. 9, S. 351–399.
- [3] A. W. Bosman, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Mater. Today* **2004**, *7*, 34–39.
- [4] R. P. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsved, B. J. B. Folmer, J. H. K. K. Hirschberg, R. F. M. Lange, J. K. L. Lowe, E. W. Meijer, *Science* **1997**, *278*, 1601–1604.
- [5] R. D. Archer, *Coord. Chem. Rev.* **1993**, *128*, 49–68.
- [6] G. F. Swiegers, T. J. Malefetse, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3483–3538.
- [7] J.-M. Lehn, A. Rigault, J. Siegel, J. Harrowfield, B. Chevrier, D. Moras, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, *84*, 2565–2569.
- [8] R. Knapp, A. Schott, M. Rehahn, *Macromolecules* **1996**, *29*, 478–480.
- [9] M. Schütte, D. G. Kurth, M. R. Linford, H. Cölfen, H. Möhwald, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3058–3061; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2891–2893.
- [10] B. G. G. Lohmeijer, U. S. Schubert, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3980–3984; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3825–3829.
- [11] B. Chen, H. F. Sleiman, *Macromolecules* **2004**, *37*, 5866–5872.
- [12] G. Zhou, I. I. Harruna, *Macromolecules* **2005**, *38*, 4114–4123.
- [13] C.-A. Fustin, P. Guillet, U. S. Schubert, J. F. Gohy, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 1665–1673.
- [14] O. A. Scherman, G. B. W. L. Lighthart, H. Ohkawa, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 11850–11855.
- [15] X. Yang, F. Hua, K. Yamato, E. Ruckenstein, B. Gong, W. Kim, C. Y. Ryu, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6633–6636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6471–6474.
- [16] M. N. Higley, J. M. Pollino, E. Hollembeak, M. Weck, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2946–2953.
- [17] K. Yamauchi, J. R. Lizotte, D. M. Hercules, M. J. Vergne, T. E. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8599–8604.
- [18] W. H. Binder, M. J. Kunz, E. Ingolic, *J. Polym. Sci. Part A* **2004**, *42*, 162–172.
- [19] S. H. M. Sontjens, R. P. Sijbesma, M. H. P. van Genderen, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7487–7493.
- [20] L. S. Shimizu, *Polym. Int.* **2007**, *56*, 444–452.
- [21] R. Behrend, E. Meyer, F. Rusche, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *339*, 1–37.
- [22] W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7367–7368.
- [23] J. Kim, I. S. Jung, S. Y. Kim, E. Lee, J. K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 540–541.
- [24] J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4922–4949; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4844–4870.
- [25] H.-J. Kim, J. Heo, W. S. Jeon, E. Lee, J. Kim, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1574–1577; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1526–1529.
- [26] V. Sindelar, M. A. Cejas, F. M. Raymo, W. Chen, S. E. Parker, A. E. Kaifer, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7054–7059.
- [27] M. E. Bush, N. D. Bouley, A. R. Urbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14511–14517.
- [28] Y. J. Jeon, P. K. Bharadwaj, S. Choi, J. W. Lee, K. Kim, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4654–4656; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4474–4476.
- [29] W. S. Jeon, E. Kim, Y. H. Ko, I. Hwang, J. W. Lee, S.-Y. Kim, H.-J. Kim, K. Kim, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 89–93; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 87–91.
- [30] Y. H. Ko, K. Kim, J. K. Kang, H. Chun, J. W. Lee, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, J. C. Fettinger, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1932–1933.
- [31] K. Kim, D. Kim, J. W. Lee, Y. H. Ko, K. Kim, *Chem. Commun.* **2004**, 848–849.
- [32] W. S. Jeon, A. Y. Ziganshina, J. W. Lee, Y. H. Ko, J.-K. Kang, C. Lee, K. Kim, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4231–4234; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4097–4100.
- [33] Y. H. Ko, E. Kim, I. Hwang, K. Kim, *Chem. Commun.* **2007**, 1305–1315.
- [34] K. Moon, J. Grindstaff, D. Sobrarsingh, A. E. Kaifer, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5612–5615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5496–5499.
- [35] W. Wang, A. E. Kaifer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7200–7204; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7042–7046.
- [36] G. Floudas, B. Vazaiou, F. Schipper, R. Ulrich, U. Wiesner, H. Iatrou, N. Hadjichristidis, *Macromolecules* **2001**, *34*, 2947–2957.
- [37] G. Li, L. Shi, R. Ma, Y. An, N. Huang, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5081–5084; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4959–4962.