

Vielfalt und Komplexität durch reversible vielfach-orthogonale Wechselwirkungen in Mehrkomponentensystemen**

Michael Schmittel* und Kingsuk Mahata

Mehrkomponenten-Reaktionen · Molekulare Erkennung · Orthogonale Wechselwirkungen · Selbstorganisation · Supramolekulare Chemie

„Leben“ in seiner Komplexität ist nicht möglich ohne Selbstorganisationsprozesse, die auf schwachen Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrückenbindungen, Salzbrücken, Ion-Dipol-Wechselwirkungen und Metall-Ligand-Koordination, aber auch auf reversiblen kovalenten Bindungen beruhen. In der Tat wird in der Natur, dokumentiert in zahlreichen faszinierenden Beispielen, auf ausgeklügelte Art das nichtkovalente Zusammenspiel von kovalent gebundenen Bausteinen genutzt, um vielschichtige biologische Funktionen zu realisieren. Eine Veranschaulichung par excellence ist das Ribosom, ein Multiprotein- und Multi-RNA-Komplex, der die Translation der mRNA in Proteine bewerkstelligt.^[1] Um eine ähnlich hohe Emergenz komplexer Funktionalität bei nichtnatürlichen chemischen Systemen durch das Zusammenspiel verschiedener Unterstrukturen zu erlangen, muss künftig vor allem die thermodynamisch kontrollierte Synthese äquilibrierender Mehrkomponentensysteme weiterentwickelt werden.

Leider gibt es bislang keine Systematik, um die Komplexität von supramolekularen Systemen in Bezug auf Struktur und Funktion und eventuell damit einhergehende Emergenz zu berechnen; vielmehr können wir sie nur näherungsweise anhand der Permutationsmöglichkeiten auf der Basis der Zahl der unterschiedlichen Komponenten und Wechselwirkungen sowie der Gesamtzahl der Teilchen abschätzen. Dabei wird rasch deutlich, dass die Realisierung spektakulärer supramolekularer Aggregate wie Stangs Dodekaeder aus 50 Teilchen^[2] oder Fujitas Palladium-Sphärenkugel^[3] nicht notwendigerweise einen ausgereiften Entwicklungsstand widerspiegelt. Nahezu alle bisherigen Systeme, selbst wenn sie auf mehreren Komponenten beruhen wie bei Drains Nonakis-Porphyrin,^[4] erwachsen der Nutzung nur einer Art von re-

versibler Bindung. Hohe Komplexität wird folglich in supramolekularen und äquilibrierenden Systemen bislang vor allem dadurch erzielt, dass die gleiche reversible Wechselwirkung in größerer Zahl eingesetzt wird.^[5]

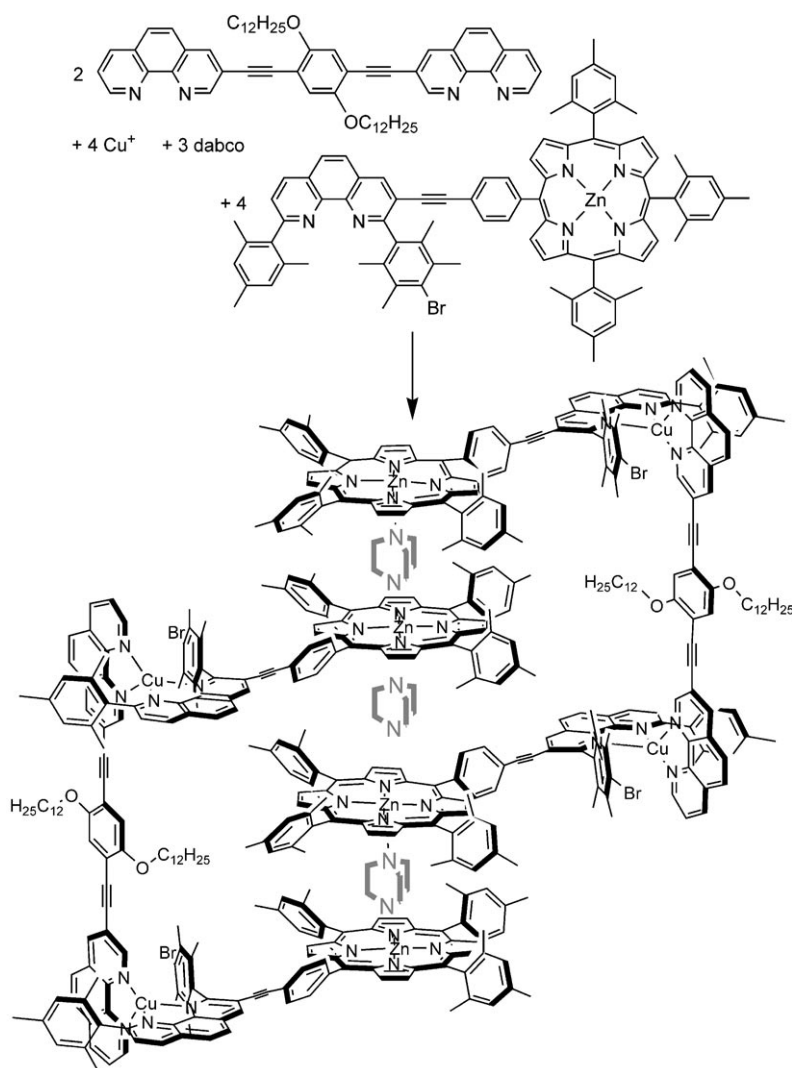
Eine Quintessenz dieser Analyse ist, dass unser Baukasten zum Aufbau von Mehrkomponentensystemen durch die Neuentwicklung und Verfeinerung von reversiblen orthogonalen Wechselwirkungen erweitert werden muss. Hierbei sollte die Kompatibilität aller Wechselwirkungen im Vordergrund stehen. Analog wie für dynamische kombinatorische Bibliotheken^[6] gilt auch hier, dass die thermodynamische Kontrolle zu einer Minimierung der Energie G_{total} des Gesamtsystems führt. Die in einem komplexen Netzwerk verbundenen möglichen Aggregate beeinflussen auf vielschichtige Weise diese Gesamtenergie. Wichtig ist daher neben der Neuentwicklung von Mehrkomponentensystemen, die durch mehrfach orthogonale Wechselwirkungen zusammengehalten werden, vorrangig das Verständnis ihrer Dynamik und Thermodynamik in Abhängigkeit von allen Einflussgrößen. Hierbei sind besonders die Systeme attraktiv, die orthogonale Wechselwirkungen für die eigentliche Strukturgebung und nicht für konzeptionell einfachere Wirt-Gast-Systeme oder molekulare Appendices einsetzen,^[7] außer wenn dadurch neue Funktionen eingeführt werden.^[8]

Für supramolekulare Strukturen mit mehr als zwei Komponenten ($n \geq 3$) sowie zwei unterschiedlichen schwachen Wechselwirkungen oder reversiblen Bindungen gibt es bereits ein paar Beispiele. Vorläufig reicht es aus, diese anhand der genutzten Wechselwirkungen zu kategorisieren: zwei unterschiedliche Metall-Ligand Wechselwirkungen,^[9–13] Metall-Ligand-Koordination + reversible kovalente Bindung,^[14,15] Metall-Ligand-Koordination + Ion-Dipol-Wechselwirkung,^[7,16] Metall-Ligand-Koordination + Wasserstoffbrückenbindung,^[17,18] Metall-Ligand-Koordination + π - π -Stapelwechselwirkung,^[19] reversible kovalente Bindung + Ion-Dipol-Wechselwirkung^[20] und zwei unterschiedliche reversible kovalente Bindungen.^[21]

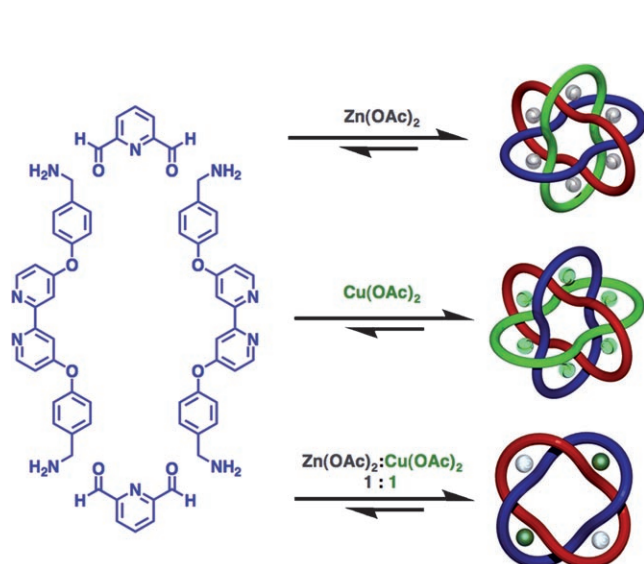
Supramolekulare Mehrkomponenten-Selbstassemblierungen ($n \geq 4$) mit mehr als zwei unterschiedlichen reversiblen Wechselwirkungen sind immer noch bemerkenswerte Ausnahmen,^[22] insbesondere wenn sie quantitativ in eine einzige Struktur münden. Jede weitere orthogonale Wech-

[*] Prof. Dr. M. Schmittel, K. Mahata
Organische Chemie I
und
Center for Micro- and Nanochemistry and Engineering
Universität Siegen
Adolf-Reichwein-Straße 2, 57068 Siegen (Deutschland)
Fax: (+49) 271-740-3270
E-Mail: schmittel@chemie.uni-siegen.de

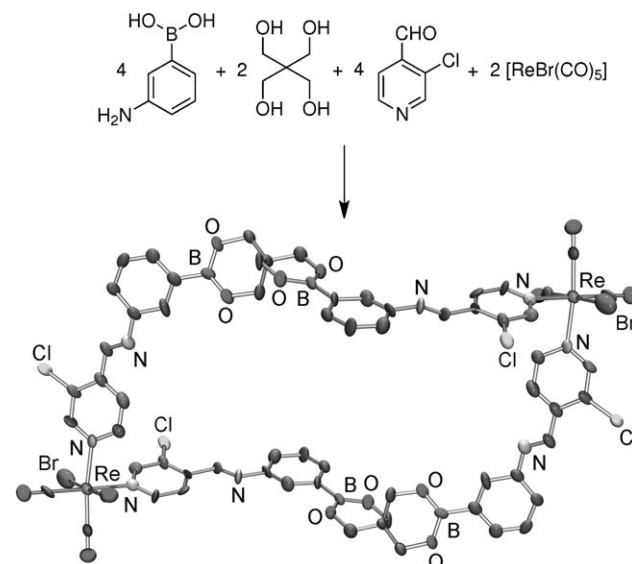
[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.



Schema 1. Quantitative Bildung eines Vierkomponenten-Porphyrinstapels mithilfe dreier unterschiedlicher, vollständig reversibler Metall-Ligand-Wechselwirkungen.^[23]



Schema 2. Stoddarts Vierkomponenten-Salomon-Knoten erzeugt aus einer dynamischen Bibliothek unter Nutzung dreier unterschiedlicher reversibler Wechselwirkungen.^[24]



Schema 3. Severins Vierkomponenten-Makrocyclus mit Nanometer-Abmessungen aufgebaut in einer Eintopfreaktion unter Nutzung dreier unterschiedlicher reversibler Wechselwirkungen.^[25]

selwirkung wird zudem eine Vielfalt neuer Möglichkeiten eröffnen. Das Nutzen dreier orthogonaler Metall-Ligand-Wechselwirkungen ermöglichte uns den quantitativen Aufbau eines diskreten Porphyrinstapels im Sinne einer Überstruktur unabhängig von der Reihenfolge der Zugabe der vier Komponenten (Schema 1).^[23] Eindrucksvoll ist aber vor allem die Arbeit von Stoddart et al. zu einem Salomon-Knoten,^[24] denn hier wird eine raffinierte Topologie elegant durch einfallsreiche Nutzung von drei orthogonalen Wechselwirkungen realisiert (Schema 2): Zwei unterschiedliche Metall-Ligand-Wechselwirkungen und eine reversible Iminbildung müssen optimal zusammenwirken, um das Vierkomponentensystem zu ergeben.

Mit dem Aufbau eines nanometergroßen Vierkomponenten-Makrocyclus unter äquilibrierenden Bedingungen belegen nun Severin et al.^[25] imponierend die Möglichkeiten eines neuen Baukastens mit mehrfach orthogonalen Assemblierungsmethoden, der auch der Synthese dynamischer kombinatorischer Bibliotheken neue Impulse geben dürfte (Schema 3). Ein besonderes Element hierbei ist die Nutzung der reversiblen Boronsäureester- und Iminbindungs- sowie von Rhenium-Ligand-Wechselwirkungen. Für präparative Zwecke ist zudem hilfreich, dass die thermodynamisch kontrollierte Reaktion bei leicht erhöhter Temperatur durchgeführt, bei Abkühlung auf Raumtemperatur die Verbindung aber als kinetisch stabile Struktur erhalten wird.

Im Lichte der Tatsache, dass lebende Systeme fortlaufend Bausteine und Energie mit

der Umgebung austauschen, sind unsere bisherigen Kenntnisse zu äquilibrierenden nichtnatürlichen Mehrkomponentensystemen rudimentär. Die Zukunft wird daher hoffentlich über verstärkte Anstrengungen zu einer besseren Beherrschung von reversiblen orthogonalen Wechselwirkungen führen.

Online veröffentlicht am 18. Juni 2008

-
- [1] J. H. Cate, M. M. Yusupov, G. Z. Yusupova, T. N. Earnest, H. F. Noller, *Science* **1999**, 285, 2095; J. D. Puglisi, S. C. Blanchard, R. Green, *Nat. Struct. Biol.* **2000**, 7, 855; B. S. Schuwirth, M. A. Borovinskaya, C. W. Hau, W. Zhang, A. Vila-Sanjurjo, J. M. Holton, J. H. D. Cate, *Science* **2005**, 310, 827.
- [2] B. Olenyuk, M. D. Levin, J. A. Whiteford, J. E. Shield, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10434.
- [3] S. Sato, J. Iida, K. Suzuki, M. Kawano, T. Ozeki, M. Fujita, *Science* **2006**, 313, 1273.
- [4] C. M. Drain, J. D. Batteas, G. W. Flynn, T. Milic, N. Chi, D. G. Yablon, H. Sommers, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 6498.
- [5] V. Paraschiv, M. Crego-Calama, R. H. Fokkens, C. J. Padberg, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8297.
- [6] P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J.-L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3652.
- [7] H.-B. Yang, K. Ghosh, B. H. Northrop, Y.-R. Zheng, M. M. Lyndon, D. C. Muddiman, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14187.
- [8] J. M. Pollino, L. P. Stubbs, M. Weck, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 563.
- [9] E. Stulz, Y.-F. Ng, S. M. Scott, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **2002**, 524.
- [10] M. Schmittel, V. Kalsani, R. S. K. Kishore, H. Cölfen, J. W. Bats, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11544.
- [11] P. Baxter, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 92; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 69.
- [12] J.-Y. Zhang, P. W. Miller, M. Nieuwenhuyzen, S. L. James, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 2448.
- [13] R. S. K. Kishore, V. Kalsani, M. Schmittel, *Chem. Commun.* **2006**, 3690.
- [14] J. R. Nitschke, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, 100, 11970.
- [15] K. S. Chichak, S. J. Cantrill, A. R. Pease, S.-H. Chiu, G. W. V. Cave, J. L. Atwood, J. F. Stoddart, *Science* **2004**, 304, 1308.
- [16] J. Wu, F. Fang, W.-Y. Lu, J.-L. Hou, C. Li, Z.-Q. Wu, X.-K. Jiang, Z.-T. Li, Y.-H. Yu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2897.
- [17] Y. L. Cho, H. S. Uh, S.-Y. Chang, H.-Y. Chang, M.-G. Choi, I. Shin, K.-S. Jeong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1258.
- [18] I. Huc, M. J. Krische, D. P. Funeriu, J.-M. Lehn, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1415.
- [19] M. Fujita, N. Fujita, K. Ogura, K. Yamaguchi, *Nature* **1999**, 400, 52; M. Yoshizawa, J. Nakagawa, K. Kumazawa, M. Nagao, M. Kawano, T. Ozeki, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1844; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1810; M. Chas, V. Blanco, C. Peinador, J. M. Quintela, *Org. Lett.* **2007**, 9, 675; K. Ono, M. Yoshizawa, T. Kato, K. Watanabe, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1835; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1803.
- [20] B. H. Northrop, F. Aricó, N. Tangchiavang, J. D. Badjić, J. F. Stoddart, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3899.
- [21] N. Christinat, R. Scopelliti, K. Severin, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2192.
- [22] Y. Liu, A. Bruneau, J. He, Z. Abliz, *Org. Lett.* **2008**, 10, 765.
- [23] R. S. K. Kishore, T. Paululat, M. Schmittel, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8136.
- [24] C. D. Pentecost, K. S. Chichak, A. J. Peters, G. W. V. Cave, S. J. Cantrill, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 222; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 218.
- [25] N. Christinat, R. Scopelliti, K. Severin, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1848.
-