

Ein Selbstordnungsschema für Tetraharnstoffcalix[4]arene**

Yuliya Rudzovich, Valentyn Rudzovich, Fabian Klautzsch, Christoph A. Schalley und Volker Böhmer**

Sortieren beschreibt im allgemeinsten Fall einen Vorgang, mit dem hinsichtlich bestimmter Merkmale oder Eigenschaften, wie Größe, Form oder Farbe, ein Grad von Ordnung erreicht wird. Dies ist mehr oder weniger allgemein akzeptiert. Für das „Selbstsortieren“ (self-sorting) gilt dies weniger. Selbstsortieren wurde z.B. definiert als die Fähigkeit, „selbst“ von „nicht-selbst“ zu unterscheiden.^[1] Andererseits wurde der Ausdruck für „die gegenseitige Erkennung von komplementären Bestandteilen einer Mischung“ verwendet.^[2] Nach diesem Verständnis bedeutet „selbst“ für ein chemisches System, sich allein auf der Basis spezifischer Informationen in den einzelnen Molekülen der Mischung zu ordnen. Ein zusätzlicher Einfluss von außen ist nicht notwendig. In Verbindung mit einer Triebkraft – z.B. einer bindenden Wechselwirkung zwischen komplementären Teilchen – wird ein höher geordneter Zustand erreicht. Ein in der Praxis funktionierendes System erfordert zudem, dass die Wechselwirkung zwischen den Bausteinen reversibel ist, um Fehler, die während des Ordnungsprozesses auftreten, zu korrigieren.

Ganz offensichtlich steigt die Schwierigkeit, effiziente Selbstordnungssysteme zu finden, mit der Ähnlichkeit der einzelnen Komponenten, denn die Strukturunterschiede, auf denen die Unterscheidung beruht, werden kleiner und kleiner. Hier beschreiben wir ein selbstordnendes System, das aus elf strukturell sehr ähnlichen Verbindungen besteht. Es beruht ausschließlich auf Calix[4]arenen, die am weiten Rand durch vier Harnstoffreste substituiert und durch vier Pentyl-ether-Gruppen in der *cone*-Konformation fixiert sind (Schema 1). Alle Calixarene haben also das gleiche Grundgerüst und die gleichen Wasserstoffbrückendonoren und -akzeptoren. Sie unterscheiden sich lediglich an der Peripherie: Die Substituenten der Harnstoffgruppen sind entweder klein oder voluminös, oder benachbarte Gruppen sind kovalent miteinander verknüpft.

In unpolaren, aprotischen Lösungsmitteln wie Benzol, Cyclohexan oder Chloroform dimerisieren die Tetraharnstoffcalixarene **1–6** durch einen Saum von 16 Wasserstoffbrücken zwischen den miteinander verschränkten Harnstoffgruppen.^[3] Ein geeigneter Gast – oft das Lösungsmittel – muss dabei in den Hohlraum eingeschlossen werden, der von den beiden Hälften gebildet wird. Diese Dimerisierung ist nahezu quantitativ. Bildungskonstanten bis zu 10^9 M^{-1} wurden durch FRET-Untersuchungen (FRET = resonanter Fluoreszenzenergietransfer) an farbstoffmarkierten Calixarenen ermittelt.^[4] Ein Monomer/Dimer-Gleichgewicht lässt sich nur schwierig und in kompetitiveren Lösungsmitteln beobachten.^[5]

Für die Dimerisierung von „offenkettigen“ Tetraharnstoffen wurden bisher keine Einschränkungen durch die Einführung voluminöser Reste in *p*-Stellung der Phenylharnstoffe beobachtet.^[6,7] Die Dimerisierung wird jedoch verhindert, wenn benachbarte Harnstoffreste kovalent verknüpft werden.^[8] Tetraharnstoffe mit mehr als einer Schlaufe (z.B. **8–11**) zwischen benachbarten Harnstoffgruppen bilden keine Homodimere, da die Schlaufen beider Monomere sich gegenseitig behindern.^[9] Allerdings zeigen sie in unpolaren Lösungsmitteln eine starke Tendenz zur Bildung von Heterodimeren mit einem geeigneten Partner, da nur so alle Harnstoffgruppen optimal Wasserstoffbrücken bilden können. In der Mischung mit „offenkettigen“ Tetraharnstoffen wie **1** bilden sie daher bereitwillig Heterodimere,^[9,10] vorausgesetzt, die Harnstoffreste sind klein genug, um sich durch die Schlaufen zu fädeln.^[11] Sind die Reste dazu zu sperrig, bilden sich keine Dimere. Diese Beobachtungen lassen sich in zwei allgemeinen Regeln für die Dimerisierung zusammenfassen: a) Es bilden sich nur solche Dimere, die für die Dimerisierung keine Überlappung der Schlaufen erfordern.^[12] b) Harnstoff-Gruppen, die Schlaufen passieren sollen, müssen dazu klein genug sein.

Basierend auf diesen Regeln lässt sich eine Bibliothek von elf Tetraharnstoffcalix[4]arenen entwerfen, deren Selbstordnung durch sterische Faktoren kontrolliert wird (Schema 1 und Abbildung 1). Sie umfasst den kompletten Satz von sechs „offenkettigen“ Derivaten **1–6** mit kleinen und voluminösen Harnstoffresten in allen möglichen Kombinationen von vier kleinen bis zu vier voluminösen Resten. Während die kleinere Tolylgruppe die Schlaufen leicht passieren kann, ist die 3,5-Di(*4*-*tert*-butylphenyl)-4-propoxyphenyl-Gruppe dafür zu groß.^[13] Weiterhin wurden fünf Derivate **7–11** mit einer bis vier Schlaufen im Molekül hergestellt.^[14] Wie in Schema 1 gezeigt, verknüpfen hier identische $-\text{O}(\text{CH}_2)_6\text{O}-$ Ketten die *m*-Positionen benachbarter Phenylsubstituenten am Harnstoff.

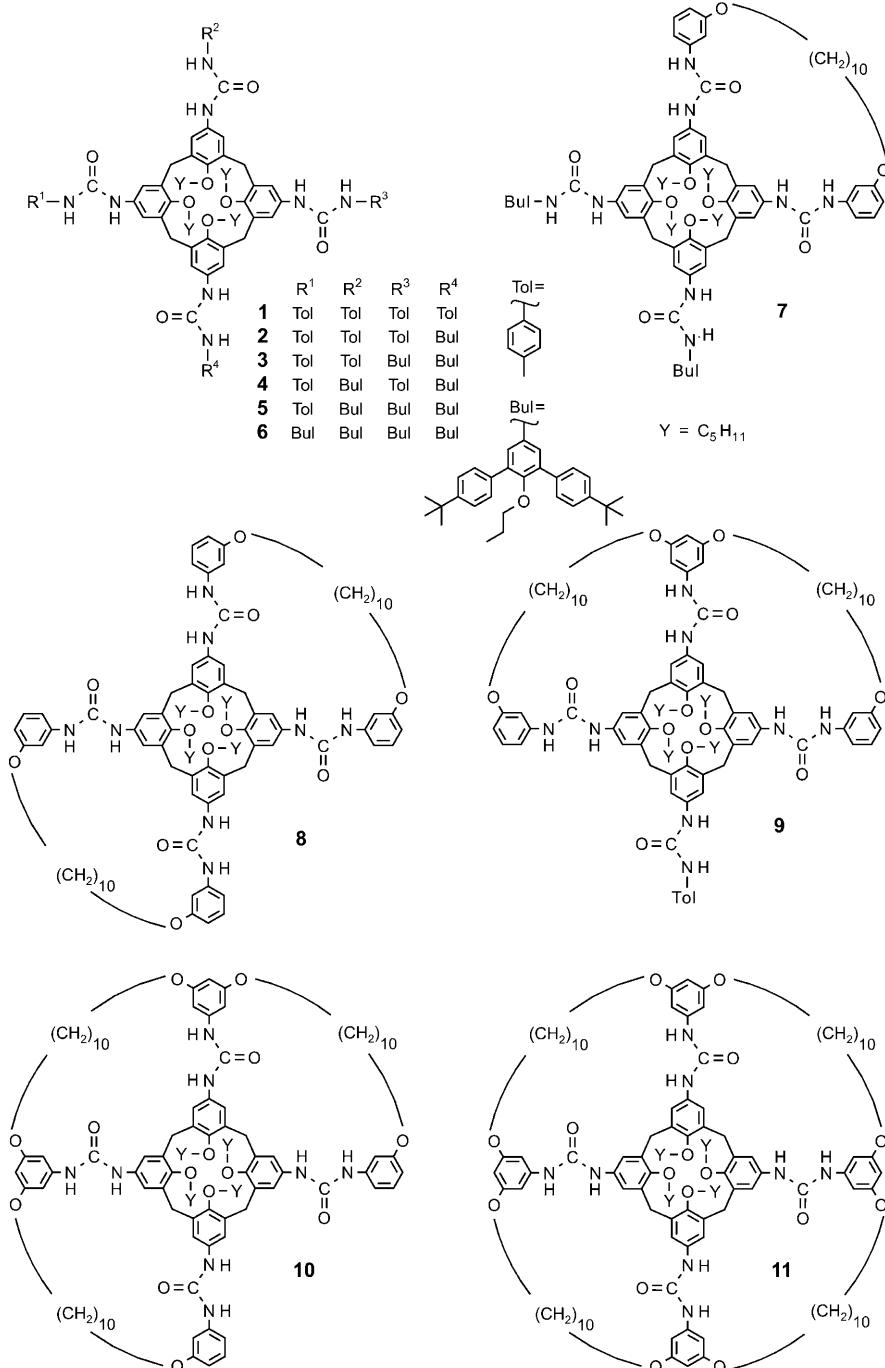
[*] F. Klautzsch, Prof. Dr. C. A. Schalley

Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)
E-Mail: schalley@chemie.fu-berlin.de

Dr. Y. Rudzovich, Dr. V. Rudzovich, Dr. V. Böhmer
Abteilung Lehramt Chemie, Fachbereich Chemie, Pharmazie und
Geowissenschaften, Johannes Gutenberg-Universität
Duesbergweg 10–14, 55099 Mainz (Deutschland)
Fax: (+49) 6131-392-5419
E-Mail: vboehmer@mail.uni-mainz.de

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Bo 523/14 und SFBs 625/765) und dem Fonds der Chemischen Industrie (FCI) für die Förderung. C.A.S. dankt dem FCI für ein Dozentenstipendium.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200805754> zu finden.



Schema 1. Tetraharnstoffcalix[4]arene 1–11.

Im Allgemeinen lassen sich N Objekte zu $0.5N(N+1)$ verschiedenen Paaren kombinieren. Dies würde zu 66 Dimeren führen, wenn alle Homo- und Heterodimere realisiert werden könnten.^[15] Die beiden oben beschriebenen Regeln schließen jedoch einige Kombinationen aus. Aufgrund der ersten Regel können 13 Dimeren (in Abbildung 1 mit „x“ markiert) nicht gebildet werden, da Schlaufen nicht überlappen können und dies für jedes dieser Paare mindestens einmal geschehen müsste. Die Bildung weiterer 18 mit „o“ bezeichneter Dimerer wird durch die zweite Regel verboten. Es verbleiben 35 mögliche Dimeren.

Die Zahl in der Mischung vorhandener Dimere kann durch die Einhaltung stöchiometrischer Randbedingungen weiter vermindert werden: In der Mischung der Verbindungen 1–11 kann der Tetratolyl-Harnstoff 1 elf mögliche Kapseln bilden, denn seine Kombination ist mit allen anderen Tetraharnstoffen in der Lösung möglich. Dagegen kann die Verbindung 11 mit vier Schläufen nur mit 1 dimerisieren. Wenn daher 1 und 11 äquimolar vorliegen, wird 1 durch 11 vollständig zur Bildung des Dimers 1·11 verbraucht. Folglich steht 1 für andere Partner nicht länger zur Verfügung, und die Bildung der übrigen zehn Dimere in der ersten Reihe ist ausgeschlossen. Aus demselben Grund sollte der Tetraharnstoff 2 durch 10 aufgebraucht werden, für das 2 der einzige mögliche Partner ist, nachdem 1 durch 11 verbraucht ist. Ganz analog sollten 3 und 9, 4 und 8 sowie 5 und 7 quantitativ dimerisieren, sodass für 6 einzig die Homodimerisierung bleibt. Eine äquimolare Mischung aller elf Tetraharnstoffe sollte daher durch Selbstordnung nur sechs verschiedene Dimere enthalten: 1·11, 2·10, 3·9, 4·8, 5·7 und 6·6. Dabei müssen nicht einmal alle Calixarene in stöchiometrischer Menge gemischt werden – einzig die entsprechenden Paare müssen in gleicher Menge vorhanden sein.

Abbildung 2a–c zeigt den Arenbereich der ^1H -NMR-Spektren von drei Dimeren. Das Homodimer 6·6 mit der höchsten Symmetrie zeigt einen recht einfachen Satz von Signalen. Die Heterodimere 1·11 und 4·8 haben wegen ihrer geringeren Symmetrie komplexere NMR-Spektren, die aber ihre ausschließliche Bildung belegen und das Auftreten anderer Dimerer ausschließen. Eine äquimolare Mischung von 1, 4, 8 und 11 führt

zur ausschließlichen Bildung von 1·11 und 4·8 (Abbildung 2d). Bei Zugabe von 6 treten einzig die Signale des Homodimers 6·6 zusätzlich auf. Es werden also, in perfekter Übereinstimmung mit den oben aufgestellten Regeln, nur die drei erwarteten Dimeren gebildet.

Das in Abbildung 2e gezeigte Spektrum lässt aber darauf schließen, dass solch eine Mischung von fünf verschiedenen Tetraharnstoff-Verbindungen in etwa der komplizierteste Fall sein dürfte, der durch ^1H -NMR-Spektren allein eindeutig analysiert werden kann. Ein klarer Nachweis dafür, dass in einer Mischung von elf Tetraharnstoffcalix[4]arenen nur

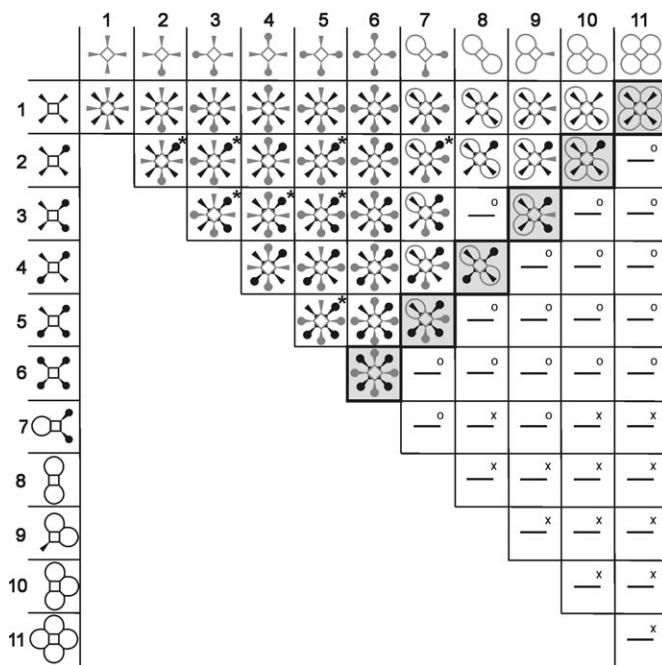


Abbildung 1. Selbstordnungsprozess in einer Mischung der elf Tetraharnstoffcalix[4]arene **1–11**. Mit „x“ markierte Dimere sind wegen der Überlappung von Schlaufen ausgeschlossen; durch „o“ wird angezeigt, dass voluminöse Reste diese Schlaufen nicht passieren können. Von mit einem Stern markierten Dimeren gibt es zwei oder drei mögliche Regioisomere.

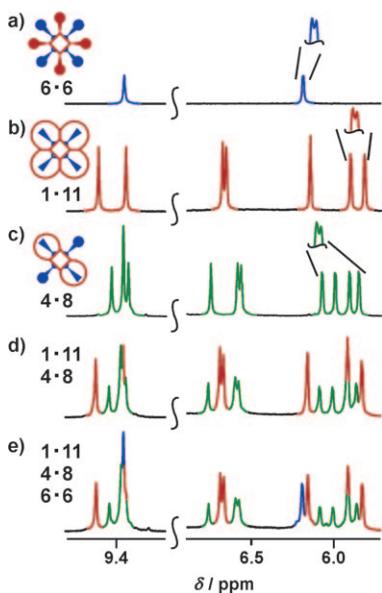


Abbildung 2. Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren (400 MHz, 25 °C, $c=8 \text{ mM}$, CDCl_3) von a) Homodimer **6·6**, b) Heterodimer **1·11**, c) Heterodimer **4·8**, d) einer Mischung der Heterodimere **1·11** und **4·8**, e) einer Mischung der Tetraharnstoffe **1, 4, 6, 8** und **11**.

sechs Dimere vorhanden sind, erfordert eine andere Analysetechnik. Grundsätzlich sollte dies mit ESI-MS möglich sein, denn die sechs Dimere **1·11**, **2·10**, **3·9**, **4·8**, **5·7** und **6·6** unterscheiden sich alle in ihrer Molekülmasse voneinander und auch von den anderen möglichen Dimeren in Abbildung 1

(siehe Hintergrundinformationen). Dabei bietet sich das Tetraethylammonium-Kation als Gast an.

Tatsächlich bestätigen die Massenspektren^[16] die Bildung der erwarteten Heterodimere durch die entsprechenden, intensivsten Peaks (Abbildung 3 a–e). Das Homodimer $[\mathbf{6}\cdot\text{NEt}_4\cdot\mathbf{6}\cdot\text{Na}]^{2+}$ wird beobachtet, wenn **6** alleine untersucht wird (Abbildung 3 f). Einige schwächere Signale (meist < 5 %) werden für die Homodimere von **1–5** gefunden.

Interessanterweise erreichen die Mischungen erst nach einiger Zeit – manchmal sogar erst nach Tagen – das Gleichgewicht, wenn Tetraethylammonium (als Gast) in den Probenmischungen vorliegt. Bei den NMR-Experimenten,

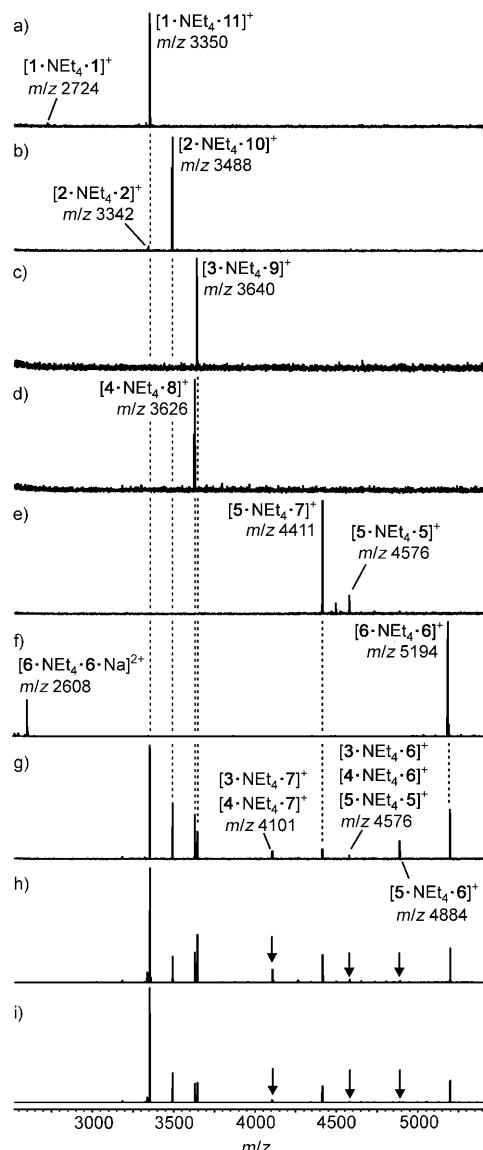
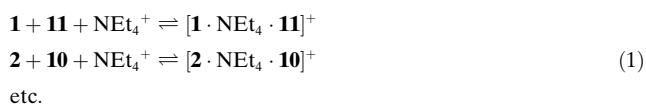


Abbildung 3. ESI-Massenspektren (Kapsel-Bereich) für äquimolare Mischungen von a) **1·11**, b) **2·10**, c) **3·9**, d) **4·8** und e) **5·7**. f) ESI-Massenpektrum des Homodimers **6·6·Na⁺**. g) ESI-Massenpektrum einer Gleichgewichtsmischung aller sechs Kapseln. h) und i) Spektren der gleichen Mischung mit einem 10- bzw. 20-proz. Überschuss der Schlaufenverbindungen **7–11**. Jede Kapsel enthält ein NEt_4^+ -Kation als Gast. Die Proben wurden wie in den Hintergrundinformationen beschrieben hergestellt und aus CHCl_3 gesprührt.

bei denen CDCl_3 in den Kapseln eingeschlossen wird, erfolgt die Gleichgewichtseinstellung nahezu sofort. Über diesen Unterschied wurde schon früher berichtet.^[11] Sehr wahrscheinlich trägt das Kation durch Wechselwirkung mit den aromatischen Kapselwänden (Kation- π -Wechselwirkung) zur Bindungsenergie bei,^[3e] wodurch die zur Dissoziation benötigte Energie erhöht und der Austauschprozess signifikant verlangsamt werden.

Wurde in gleicher Weise eine Mischung aller elf Monomere für die massenspektrometrische Analyse hergestellt, war das erhaltene Spektrum deutlich komplizierter als erwartet. Selbst eine Verlängerung der Äquilibrierungsdauer brachte keine Änderung des Ergebnisses: Es zeigten sich unerwartete Dimere, die in einem perfekt arbeitenden Selbstordnungsprozess nicht auftreten sollten. Um sicherzustellen, dass das Gleichgewicht tatsächlich erreicht war, wurden die vorgefertigten Kapseln **1·11**, **2·10**, **3·9**, **4·8**, **5·7** und **6·6** gemischt, äquilibriert und mit ESI-MS untersucht. Unmittelbar nach dem Mischen wurden nur diese sechs Kapseln beobachtet. Nach einer Woche jedoch entsprach das gemessene Spektrum dem, das von den Monomeren direkt erhalten wurde. Dies bestätigt, dass die unerwarteten Dimere in der Gleichgewichtsmischung enthalten sind.

Für eine Erklärung ist es nötig, die verschiedenen Konzentrationsbereiche von NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie zu betrachten. Die Endkonzentrationen der Proben bei der Massenspektrometrie sind um etwa zwei Größenordnungen niedriger. Daher ist es nicht überraschend, dass die Gleichgewichte zwischen den Kapseln und ihren Komponenten [Gl. (1)] gegenüber jenen in den NMR-Proben etwas zur Monomerseite hin verschoben sind. Dadurch gibt es einige freie Monomere, die sich zu den unerwünschten Kapseln zusammenfinden können. In einer komplexen Mischung begünstigt die Mischungsentropie diesen Prozess sogar, denn das freie Monomer kann mit einer Reihe verschiedener Partner dimerisieren und so eine größere Zahl unterschiedlicher Dimere bilden.



Das Selbstordnungsschema verlangt aber, dass **1** vollständig durch **11** verbraucht wird, **2** vollständig durch **10** usw., denn freies **1** kann mit allen anderen Tetraharnstoffen kombinieren, freies **2** zusätzlich mit **2** bis **10** usw. Wir haben daher die Schlaufenverbindungen **7–11**, die selbst nicht dimerisieren können, in einem Überschuss 10 und 20 % in Bezug auf **1–6** zugegeben. Durch diesen Überschuss werden die Gleichgewichte zu den erwarteten heterodimeren Kapseln zurück verschoben, wodurch der Konzentrations- und Entropieeffekt kompensiert wird. Tatsächlich ist die Intensität der unerwarteten Signale bei einem Überschuss von 10 % **7–11** schon stark reduziert (Abbildung 3 h), und bei 20 % Überschuss von **7–11** sind die Signale fast vollständig verschwunden (Pfeile in Abbildung 3 i).

Durch ESI-Massenspektrometrie lassen sich also wertvolle Daten zur Selbstordnung von Tetraharnstoffcalixarenen erhalten. Der hier gezeigte Selbstordnungsprozess beruht auf

dem räumlichen Bedarf von Schlaufen und voluminösen Substituenten an den vier Harnstoffresten. Nur 35 von 66 Dimeren sind grundsätzlich möglich. Bei Mischung in geeigneten Verhältnissen bilden sich nur sechs von 35 möglichen Dimeren, denn die Monomere **7–11** können miteinander nicht dimerisieren. Die vorliegende Untersuchung zeigt auch, wie wichtig die Konzentration der Komponenten bei Selbstordnungsprozessen sein kann. Wenn die Komplexität der Mischung steigt, lassen sich optimale Ergebnisse nicht immer mit stöchiometrischen Mengen erhalten, denn die Bindungskonstanten und damit auch die Konzentrationen der Bausteine beeinflussen die Gleichgewichtslagen und bestimmen so die optimale Zusammensetzung mit. Ein ähnlicher Effekt wurde für die Wirkung eines Zielmoleküls auf dynamische kombinatorische Bibliotheken beobachtet.^[17,18] Das Selbstordnungsschema (Abbildung 1) ermöglicht die Bildung weitaus komplexerer, struktureinheitlicher Assoziate, wenn zwei oder mehr Calixarene kovalent miteinander verknüpft werden.^[19,20] Auf der Basis solcher Selbstordnungsprozesse sollten daher komplexere Strukturen zugänglich werden, beispielsweise Oligomere mit Sequenzinformation oder wohldefinierte Muster mit cyclischer oder verzweigter Calixaren-Anordnung.^[21]

Eingegangen am 26. November 2008
Online veröffentlicht am 9. April 2009

Stichwörter: Calixarene · Selbstorganisation · Supramolekulare Chemie · Wasserstoffbrücken

- [1] a) A. Wu, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4831–4835; b) P. Mukhopadhyay, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14093–14102.
- [2] Y.-R. Zheng, H.-B. Yang, B. H. Northrop, K. Ghosh, P. J. Stang, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 4706–4711.
- [3] Erste Untersuchungen: a) K. D. Shimizu, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 12403–12407; b) B. C. Hamann, K. D. Shimizu, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1425–1427; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1326–1329; c) O. Mogck, V. Böhmer, W. Vogt, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8489–8496; d) O. Mogck, E. F. Paulus, V. Böhmer, I. Thondorf, W. Vogt, *Chem. Commun.* **1996**, 2533–2534; e) 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.
- [4] R. K. Castellano, S. L. Craig, C. Nuckols, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7876–7882.
- [5] Siehe: M. O. Vysotsky, O. Mogck, Y. Rudzevich, A. Shivanuk, V. Böhmer, M. S. Brody, Y. L. Cho, D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6115–6120.
- [6] Das Dimer von Tetra(*p*-tritylphenyl)harnstoff konnte sogar kristallisiert und röntgenographisch bestätigt werden. M. Bolte, M. O. Vysotsky, V. Böhmer, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [7] Nur für Tetratritylharnstoffe, bei denen die Tritylreste direkt am Stickstoffatom des Harnstoffs gebunden sind, erfordert die Dimerisierung drastischere Bedingungen. M. O. Vysotsky, I. Thondorf, V. Böhmer, *Chem. Commun.* **2001**, 1890–1891.
- [8] A. Pop, M. O. Vysotsky, M. Saadioui, V. Böhmer, *Chem. Commun.* **2003**, 1124–1125.
- [9] O. Molokanova, A. Bogdan, M. O. Vysotsky, M. Bolte, T. Ikai, Y. Okamoto, V. Böhmer, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6157–6170.
- [10] Diese Bildung von Heterodimeren wurde für die gezielte Synthese von multiplen Catenanen genutzt: L. Wang, M. O. Vysotsky, unveröffentlichte Ergebnisse.

- sky, A. Bogdan, M. Bolte, V. Böhmer, *Science* **2004**, *304*, 1312–1314.
- [11] D. Braekers, C. Peters, A. Bogdan, Y. Rudzovich, V. Böhmer, J. F. Desreux, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 701–706.
- [12] Bis zu Schlaufen von $n=20$ (d.h. für $-O(CH_2)_{20}O$ -Ketten zwischen den m -Positionen der Harnstoff-Phenylreste) wurde keine Ausnahme von der ersten Regel beobachtet.
- [13] Y. Rudzovich, V. Rudzovich, V. Böhmer, unveröffentlichte Ergebnisse; ähnliche Bis- und Trisschlaufenverbindungen: Y. Rudzovich, Y. Cao, V. Rudzovich, V. Böhmer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3346–3354.
- [14] Zwei potenzielle Modifikationen von Typ **7** mit einem oder zwei kleinen Resten sowie ein mögliches Derivat vom Typ **9** mit einem voluminösen Rest schaffen keine zusätzlichen Selektivitäten.
- [15] Regioisomere Kombinationen sind nicht extra gezählt.
- [16] Das Berliner Massenspektrometer (Ionspec/Varian QFT-7) und analoge Experimente sind in Lit. [21a] beschrieben.
- [17] a) Z. Grote, R. Scopelliti, K. Severin, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3951–3955; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3821–3825; b) I. Saur, K. Severin, *Chem. Commun.* **2005**, 1471–1473.
- [18] Übersichten zur dynamischen kombinatorischen Chemie: a) J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2455–2463; b) S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *Drug Discovery Today* **2002**, *7*, 117–125; c) S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 938–993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 898–952.
- [19] Erste Beispiele: a) Y. Rudzovich, V. Rudzovich, C. Moon, I. Schnell, K. Fischer, V. Böhmer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14168–14169; b) Y. Rudzovich, V. Rudzovich, C. Moon, G. Brunklaus, V. Böhmer, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2270–2275.
- [20] Ein erstes Beispiel für ein vollständig selbstorganisiertes Dendrimer findet sich bei: A. Franz, W. Bauer, A. Hirsch, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1588–1592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1564–1567.
- [21] a) W. Jiang, H. D. F. Winkler, C. A. Schalley, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13852–13853; b) W. Jiang, C. A. Schalley, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, DOI: 10.1073/pnas.0809512106.