

# Ein Nanowechselschalter zur Kontrolle zweier katalytischer Prozesse\*\*

Soumen De, Susnata Pramanik und Michael Schmittle\*

Professor Christoph Rüchardt zum 85. Geburtstag gewidmet

**Abstract:** Das reversible Umschalten zwischen zwei Zuständen des dreieckigen Nanoschalters  $[\text{Cu}(\text{I})]^+$  wurde durch wechselweise Zugabe von 2-Ferrocenyl-1,10-phenanthrolin (**2**) und Kupfer(I)-Ionen veranlasst. Die zwei Schaltzustände regulieren die Bindung und Freisetzung zweier unterschiedlicher Katalysatoren, Piperidin und  $[\text{Cu}(\text{II})]^+$ , in vollständig interferenzfreier Weise und ermöglichen das abwechselnde Ein/Aus-Schalten von zwei orthogonalen Katalyseprozessen. Im Schaltzustand I wird Piperidin vom Nanoschalter freigesetzt und katalysiert eine Knoevenagel-Addition zwischen 4-Nitrobenzaldehyd und Diethylmalonsäureester (AN-I und AUS-2), während im Schaltzustand II das freigesetzte  $[\text{Cu}(\text{II})]^+$  eine Klick-Reaktion zwischen 4-Nitrophenylacetylen und Benzylazid (AUS-I und AN-2) katalysiert. Nach Zugabe eines Äquivalents von **2** zum (AUS-I und AN-2)-Zustand werden beide katalytisch aktiven Prozesse stillgelegt (AUS-I und AUS-2).

Die Natur war schon häufig eine ergiebige Quelle der Inspiration für Chemiker bei ihrer Suche nach erfolgversprechenden neuen Forschungsfeldern.<sup>[1]</sup> Über Jahrzehnte hinweg hat der Wirkmechanismus ungewöhnlicher Enzyme, z.B. Ribonukleotid-Reduktase,<sup>[2]</sup> fasziniert und die Entwicklung zahlreicher Modelluntersuchungen beflügelt. Vor kurzem lenkte eine Arbeit von Fushinobu und Kollegen<sup>[3]</sup> die Aufmerksamkeit auf ein weiteres faszinierendes biologisches Phänomen: ein Enzym, das sein aktives Zentrum zur Katalyse zweier unterschiedlicher Prozesse umgestaltet. So ist die Fruktose-1,6-bisphosphat-Aldolase/Phosphatase (FBPA/P) in der Lage, einen Lysin-Rest im aktiven Zentrum für die Aldolaseaktivität zu nutzen, während bei Bindung eines alternativen Substrats und daraus resultierenden Konformationsänderungen ein Magnesium-Aspartat-Komplex die Phosphataseaktivität hervorbringt. Demzufolge funktioniert das genannte Enzym als ein substratvermittelter Schalter mit der Konsequenz, dass in Zustand I (mit Substrat I) nur die Katalyse I AN-geschaltet ist, während die Katalyse II AUS ist. Umgekehrt ist in Zustand II nur die Katalyse II AN und die Katalyse I ist AUS. Ein solch eindeutiger Wechsel zwischen

katalytischen Prozessen ist in der Biologie selten<sup>[4]</sup> und wird nur bis zu einem gewissen Grad von anderen promiskuösen Enzymen gezeigt.<sup>[5]</sup>

Bei der FBPA/P<sup>[3]</sup> werden die morphologischen Änderungen im aktiven Zentrum des Enzyms durch ein Umklappen des Schiff-Base-Loops herbeigeführt, während der Lid-Loop und der C-terminale Loop sich schließen. Umfangreiche konformative Reorganisationen, die mit einem Wechsel der Funktionalität einhergehen, erinnern an künstliche nanomechanische Schalter (hier: Nanoschalter), die erst in jüngster Zeit aufgefunden sind.<sup>[6,7]</sup> So entstand der Gedanke, dass die von uns über die letzten drei Jahre neu entwickelte Familie der dreieckigen Nanoschalter mit ihrer 2-nm-Reorganisation am Dreharm<sup>[8,9]</sup> geeignet sein könnte, um ein analoges dual-alternierendes Katalyseszenario unter Nutzung ausschließlich künstlicher Komponenten herbeizuführen. Zur Zeit ist nur eine Handvoll nanomechanischer Schalter bekannt, die eine Regulierung katalytischer Prozesse ermöglichen, z.B. Rebeks lichtgesteuerter Azobenzol-Calixaren-Schalter zur Modulation einer Knoevenagel-Kondensation,<sup>[10]</sup> Mirkins „Weak-link“-Kontrolle über die Diels-Alder Cycloaddition,<sup>[11]</sup> Shibasaki Acylierung,<sup>[12]</sup> Feringas Motor<sup>[13]</sup> und Leighs Rotaxane,<sup>[14]</sup> beide genutzt zur Katalyse einer konjugierten Addition, sowie unsere mit großer Amplitude operierenden AN/AUS-Nanoschalter, die sowohl die Katalyse einer Knoevenagel-Addition<sup>[8]</sup> wie auch eine *cis-trans*-Isomerisierung zu steuern erlauben.<sup>[9]</sup>

Hier beschreiben wir, wie der chemisch angesteuerte Nanoschalter<sup>[9]</sup>  $[\text{Cu}(\text{I})]^+$  wechselweise zwei unterschiedliche katalysierte Reaktionen, d.h. eine Knoevenagel-Addition und eine Klick-Reaktion, abhängig vom jeweiligen Schaltzustand veranlasst (Schema 1). Nach unserer Kenntnis ist eine alternierende duale Katalyse unter Verwendung eines künstlichen Nanoschalters beispiellos in der gegenwärtigen Literatur. Insoweit kann sie auch nur mit einer neueren Tandemreaktion entfernt verglichen werden, die sowohl durch einen künstlichen Wirt-Gast-Komplex als auch ein Enzym katalysiert wurde.<sup>[15]</sup>

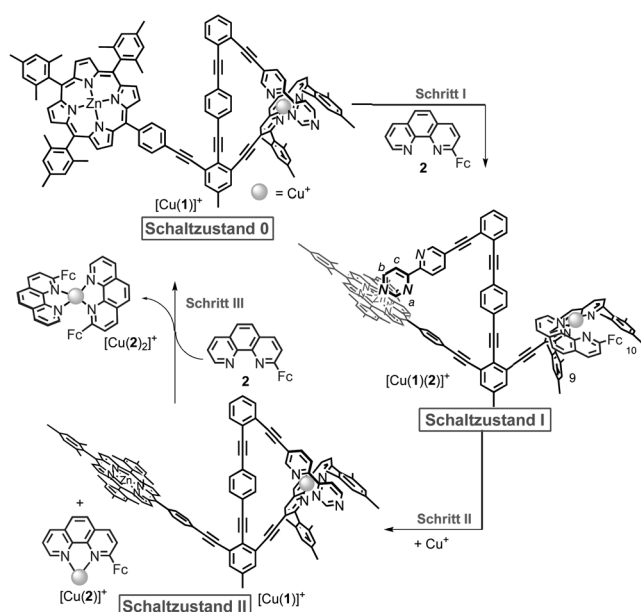
Bei der Sichtung möglicher Konzeptionen für einen zwei katalytischen Prozesse abwechselnd verwaltenden Nanoschalter ist zunächst zu berücksichtigen, dass sowohl beide Inputs für das reversible Umschalten zwischen den beiden Schaltzuständen als auch beide bei gleicher Temperatur und Zeit ablaufenden katalytischen Prozesse vollständig orthogonal<sup>[16]</sup> zueinander sein müssen. Ganz offensichtlich begrenzen die aus dieser Nichtinterferenz aller Teilnehmer (zwei Inputs für das Umschalten, zwei Katalysatoren, zwei Sätze von Reaktanten und Produkten) erwachsenden Bedingungen beträchtlich die Zahl an Optionen und erfordern eine große

[\*] Dr. S. De, Dr. S. Pramanik, Prof. Dr. M. Schmittle  
Center of Micro and Nanochemistry and Engineering  
Organische Chemie I, Universität Siegen  
Adolf-Reichwein-Straße 2, 57068 Siegen (Deutschland)  
E-Mail: schmittle@chemie.uni-siegen.de

[\*\*] Wir danken der DFG (Schm 647/19-1) und der Universität Siegen für finanzielle Unterstützung.

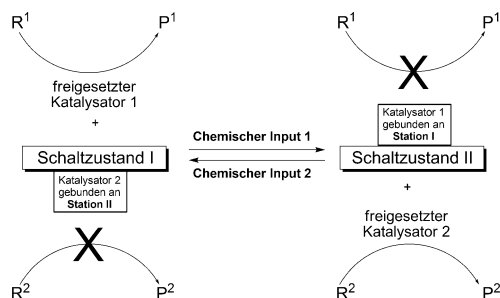


Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201408457> zu finden.



**Schema 1.** Schalten von Nanoschalter 1 durch chemische Inputs.

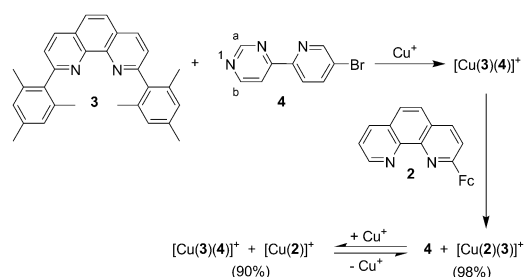
Flexibilität im Hinblick auf die Optimierung eines dual-katalytischen Systems mit zwei Schaltzuständen. Darüber hinaus hat man über die grundlegende Frage zu entscheiden, ob der Schalter selbst als Katalysator<sup>[9]</sup> fungieren soll oder ob er zwei katalytisch aktive Spezies durch starke Bindung (Inhibition) und Freisetzung in Lösung verwalten soll (Schema 2).<sup>[8]</sup> Für die vorliegende Arbeit haben wir uns auf



**Schema 2.** Prinzip der Regulierung von zwei verschiedenen katalytischen Prozessen durch einen Nanoschalter mit zwei Stationen. Im Schaltzustand I wird Station II genutzt, um Katalysator 2 fest zu binden, wodurch dessen katalytische Aktivität inhibiert ist. Zeitgleich ist Katalysator 1 in Lösung verfügbar, um Prozess 1 zu katalysieren. Nach Erzeugung des Schaltzustandes II spaltet sich Katalysator 2 von Station II ab und folglich wird nun Reaktion 2 in Lösung katalysiert. Zeitgleich wird Katalysator 1 durch Anbindung an Station I inhibiert.

letzteren Entwurf konzentriert, da er für die Erforschung einer größeren Anzahl von katalytischen Prozessen mehr Flexibilität aufweist.

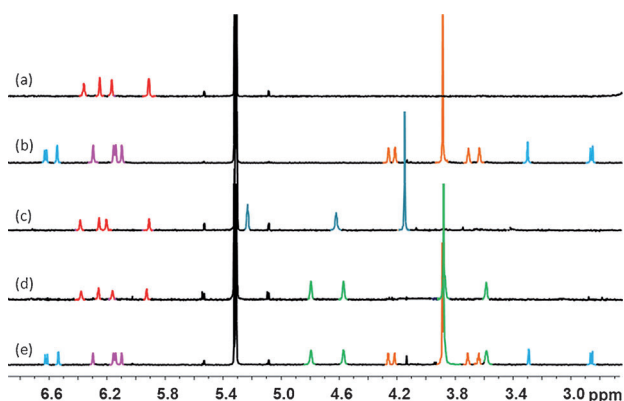
Zunächst benötigten wir adäquate chemische Inputs, die sowohl zum Schalten als auch für die Katalyse geeignet waren. Bei unserer Suche nach elektronenreichen und daher stark metallionenbindenden Liganden konnten wir feststellen, dass nach Zugabe von 2-Ferrocenylphenanthrolin (**2**) zu



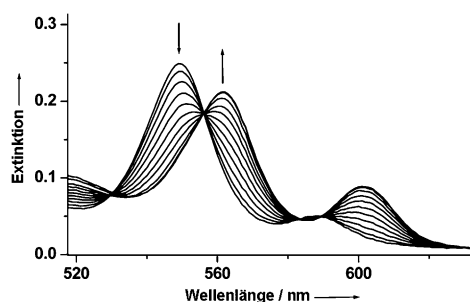
**Schema 3.** Selbstsortierung von Diimin-Liganden in Gegenwart von Kupfer(I)-Ionen. Fc = Ferrocenyl.

Komplex  $[\text{Cu}(\mathbf{3})(\mathbf{4})]^+$  (Schema 3),<sup>[17]</sup> der isostrukturell zum Metallkomplexzentrum in  $[\text{Cu}(\mathbf{1})]^+$  ist (Schema 1), in 98 % Ausbeute über eine Selbstsortierung („self-sorting“) eine 1:1-Mischung aus  $[\text{Cu}(\mathbf{2})(\mathbf{3})]^+$  und **4** entstand (siehe Hintergrundinformationen: Abbildung S11.  $\log K_2 = 3.9 \pm 0.2$  für  $[\text{Cu}(\mathbf{3})]^+ + \mathbf{2}$ ). Bemerkenswerterweise restrukturierte sich die Mischung in einer zweiten Selbstsortierung nach Zugabe eines weiteren Äquivalents von  $\text{Cu}^+$  in 90 % zu  $[\text{Cu}(\mathbf{3})(\mathbf{4})]^+$  und  $[\text{Cu}(\mathbf{2})]^+$  (Abbildung S6).

Basierend auf dieser Selbstsortierung wählten wir den bereits bekannten Nanoschalter<sup>[9]</sup>  $[\text{Cu}(\mathbf{1})]^+$  als Ausgangspunkt und Phenanthrolin **2** sowie  $\text{Cu}^+$  als Inputs zum Hin- und Herschalten des Dreharms. In  $[\text{Cu}(\mathbf{1})]^+$  – erzeugt nach Zugabe eines Äquivalents von  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  zu **1**<sup>[9]</sup> in  $[\text{D}_2]$ Dichlormethan – ist der Azabipyridin-Arm in einem heteroleptischen Kupfer(I)-Komplex mit der Phenanthrolin-Station verankert (Schema 1).<sup>[18]</sup> Nach Zugabe eines Äquivalents von 2-Ferrocenylphenanthrolin (**2**) löst sich der Azabipyridin-Arm von der Phenanthrolin-Station ab und fixiert sich auf der Zink(II)-Porphyrin-Station. Gleichzeitig bildet **2** einen intermolekularen heteroleptischen Komplex an der Phenanthrolin-Station (Schema 1, Schritt I), sehr wahrscheinlich durch den Zugewinn an Stabilität mittels Realisierung der Pyridin  $\rightarrow$  Zink(II)-Porphyrin-Wechselwirkung. Dieser Umschaltprozess wurde durch verschiedene spektroskopische Techniken belegt, aber er war auch mit dem bloßen Auge zu erkennen, da sich die Farbe der Lösung unverzüglich von Bordeauxviolett zu Grünviolett änderte. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum erscheinen beispielsweise Signale für die Protonen a-H und b-H der Azabipyridin-Einheit im aliphatischen Bereich bei 3.31 bzw. 2.87 ppm, folglich deutlich hochfeldverschoben von ihren Ausgangspositionen bei 7.30 ppm<sup>[9]</sup> in  $[\text{Cu}(\mathbf{1})]^+$ . Zusätzlich lassen das Auftreten neuer Mesitylpeaks 9-H und 10-H bei 6.30, 6.16, 6.15 und 6.11 ppm (Abbildung 1b) und ihr damit einhergehendes Verschwinden bei 6.37, 6.26, 6.16 und 5.93 ppm (Abbildung 1a) auf den neuen Komplex schließen. Die Beteiligung von Ligand **2** bei der Komplexbildung ist offensichtlich, da sich die  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der Ferrocenylgruppe, besonders in dem am Phenanthrolin befestigten Cyclopentadienylring, von 5.24, 4.49 und 4.07 ppm (Abbildung S1) zu 4.27, 4.23, 3.73 bzw. 3.65 ppm verschoben und auftraten (Abbildung 1b). Die Veränderungen im UV/Vis-Spektrum waren ebenso eindeutig (Abbildung 2), da sich die Q-Bande bei Titration von  $[\text{Cu}(\mathbf{1})]^+$  mit **2** vollständig von 550 zu 562 nm verschob.



**Abbildung 1.** Partielle  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren zum Schaltvorgang (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 298 K) von: a)  $[\text{Cu}(\text{1})]^+$  (rote Peaks); b)  $[\text{Cu}(\text{1})(\text{2})]^+$  erzeugt durch Zugabe eines Äquivalents von **2** zu Lösung (a); \* c)  $[\text{Cu}(\text{1})]^+$  und  $[\text{Cu}(\text{2})]^+$  (dunkelblaue Peaks) erzeugt durch Zugabe eines Äquivalents von  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  zu Lösung (b); d)  $[\text{Cu}(\text{1})]^+$  und  $[\text{Cu}(\text{2})_2]^+$  (grüne Peaks) erzeugt durch Zugabe eines zusätzlichen Äquivalents von **2** zu Lösung (c); e) Zugabe eines weiteren Äquivalents von **2** zu Lösung (d) ergibt Spektrum (b) mit  $[\text{Cu}(\text{2})_2]^+$  als Nebenprodukt. \* Die Farben unterscheiden Signale für die Protonen der Azabipyridin- (cyan), Mesityl- (magenta) und Ferrocenyleinheit (orange).

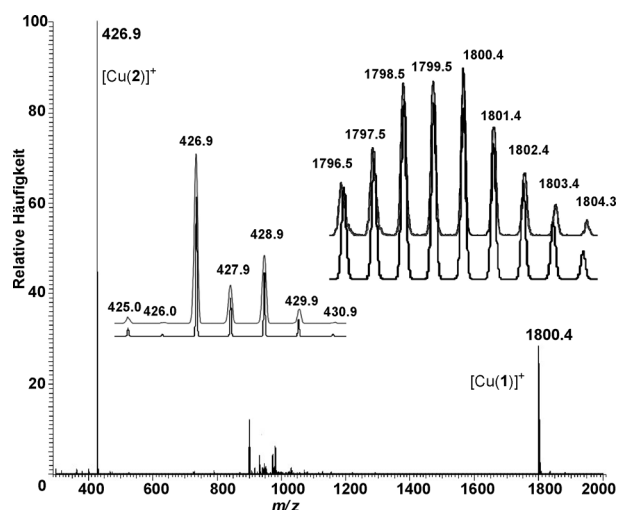


**Abbildung 2.** UV/Vis-Titration von  $[\text{Cu}(\text{1})]^+$  mit **2** (erfordert 4.5 Äquivalente aufgrund der niedrigen Konzentration von  $10^{-5}\text{ M}$ ). Die Q-Bande verschiebt sich komplett von 550 zu 562 nm.

Kinetische UV/Vis-Studien zum Umschaltprozess von  $[\text{Cu}(\text{1})]^+$  mit **2**, der in 1-min-Intervallen erfasst wurde, erfolgten bei  $2.5 \times 10^{-6}\text{ M}$  und bei Raumtemperatur. Die Soret-Bande bei 422 nm verschob sich innerhalb von 26 min vollständig zu 429 nm (Abbildung S12). Die Daten für das Umschalten folgten einer Kinetik erster Ordnung bei einer Halbwertszeit von  $t_{1/2} = 233\text{ s}$  (Abbildung S13). Aufgrund der ersten Ordnung ist die monomolekulare Spaltung des Komplexes  $[\text{Cu}(\text{1})]^+$  der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.

In Schritt II des Umschaltprozesses (Schema 1) wurde dem Komplex  $[\text{Cu}(\text{1})(\text{2})]^+$  in  $[\text{D}_2]$ Dichlormethan ein Äquivalent von  $\text{Cu}^+$  hinzugefügt, was quantitativ  $[\text{Cu}(\text{1})]^+$  und  $[\text{Cu}(\text{2})]^+$  generierte. Im Unterschied zu Schritt I erfolgte dieser Prozess, erkennbar am Farbwechsel von Grünviolett zu Bordeauxviolett, eher langsam, sodass die Lösung für einige Minuten auf  $40^\circ\text{C}$  erhitzt werden musste. Als weiteres Indiz für den Umschaltprozess wies das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum drei Arten charakteristischer Verschiebungen auf (Abbildung 1 c): Erstens verschoben sich die Signale für die Protonen a-H und b-H des Azabipyridinarms von 3.31 und 2.87 ppm zu

7.30 ppm, ein klarer Hinweis darauf, dass sich die Einheit nicht länger innerhalb des schirmenden Bereichs des Zinkporphyrins befand. Zweitens erschien ein neuer Signalsatz für Mesitylprotonen bei 6.37, 6.26, 6.21 und 5.93 ppm, was den intramolekularen Komplex  $[\text{Cu}(\text{1})]^+$  belegt.<sup>[9]</sup> Drittens traten Signale für die Ferrocenylprotonen nun bei 5.24, 4.63 und 4.16 ppm auf, d.h. bei Verschiebungen, die für  $[\text{Cu}(\text{2})]^+$  charakteristisch sind (Abbildung S7). Im UV/Vis-Spektrum fand sich die Q-Bande bei 550 nm, was die Möglichkeit einer axialen Koordination am Zinkporphyrin ausschloss, da letztere eine Absorption bei 562 nm zeigen würde. Die Kinetik des Umschaltens wurde mit UV/Vis-Spektrum bei  $5 \times 10^{-6}\text{ M}$  evaluiert. Jedoch ergaben sich selbst nach 3 h bei Raumtemperatur keine Absorptionsänderungen. Daraufhin führten wir die kinetischen  $^1\text{H}$ -NMR-Messungen bei einer höheren Konzentration von  $\text{Cu}^+$  und  $[\text{Cu}(\text{1})(\text{2})]^+$  (beide 0.8 mM) durch. Die Daten ergaben, dass das Umschalten innerhalb von 13 min fast vollständig (zu 98 %) abgeschlossen war (Abbildung S9). Das ESI-MS des daraus resultierenden Komplexes wies Molekülionenpeaks für  $[\text{Cu}(\text{2})]^+$  bei  $m/z$  426.9 und für  $[\text{Cu}(\text{1})]^+$  bei  $m/z$  1800.4 auf (Abbildung 3). Die



**Abbildung 3.** ESI-MS der Mischung, die man in Schritt II des Umschaltprozesses erhält; diese enthält  $[\text{Cu}(\text{1})]^+$  und  $[\text{Cu}(\text{2})]^+$ . Einschub: Experimentelle und theoretische (oben) Isotopenverteilung.

theoretische Isotopenverteilung beider Spezies deckt sich mit der experimentellen Verteilung. Folglich weisen alle Daten eindeutig auf eine komplette Verschiebung des Azabipyridin-Arms von der Zink(II)-Porphyrin- zur Phenanthrolin-Station hin. Dieses Umschalten kann reversibel durchgeführt werden, indem  $\text{Cu}^+$  mit einem stärker bindenden Liganden, wie z.B. Cyclam, entfernt wird (Abbildung S10).

In Schritt III (Schema 1) führte die Zugabe eines weiteren Äquivalents von **2** in  $[\text{D}_2]$ Dichlormethan zur Bildung des homoleptischen Komplexes  $[\text{Cu}(\text{2})_2]^+$ , ohne den Nanoschalter  $[\text{Cu}(\text{1})]^+$  zu beeinflussen. Wie erwartet, veränderte der Azabipyridinarm seine Position nicht, da die Signale der Mesitylprotonen unverändert bei 6.37, 6.26, 6.21 und 5.93 ppm verblieben (Abbildung 1 d). Die neuen Peaks bei 4.80, 4.58 und 3.60 ppm weisen auf den homoleptischen

Kupferkomplex  $[\text{Cu}(\mathbf{2})_2]^+$  hin, weil sie exakt mit den NMR-Signalen übereinstimmen, die man erhält, wenn  $[\text{Cu}(\mathbf{2})_2]^+$  unabhängig aus  $\mathbf{2}$  und  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  (2:1) hergestellt wird (Abbildung S7). Folglich können durch eine alternierende Addition von  $\mathbf{2}$  und  $\text{Cu}^+$  zu Schaltzustand 0 =  $[\text{Cu}(\mathbf{1})]^+$  die beiden Schaltzustände I und II des Nanoschalters quantitativ erzeugt werden. Nach Zugabe eines weiteren Äquivalents von  $\mathbf{2}$  wird schließlich nach einem Zyklus  $[\text{Cu}(\mathbf{1})]^+$  (= Zustand 0) regeneriert, allerdings mit  $[\text{Cu}(\mathbf{2})_2]^+$  als Nebenprodukt (Abbildung 1e).

Nachdem das reversible Umschalten zwischen den Schaltzuständen I und II durch Zugabe chemischer Inputs erwirkt werden konnte, untersuchten wir die Fähigkeit des Nanoschalters zur Regulierung zweier unterschiedlicher katalytischer Reaktionen mittels Inhibierung und Freisetzung der Katalysatoren. Um zwei katalytische Prozesse bei gleichzeitigem Vorhandensein aller chemischen Inputs und Reagentien zu ermöglichen, mussten wir zwei interferenzfreie Reaktionssysteme identifizieren, die mit den orthogonalen Inputs kompatibel waren. Nach langen Sondierungen wählten wir hierfür eine  $[\text{Cu}(\mathbf{2})]^+$ -katalysierte Klick-Reaktion und eine Piperidin-katalysierte Knoevenagel-Addition.

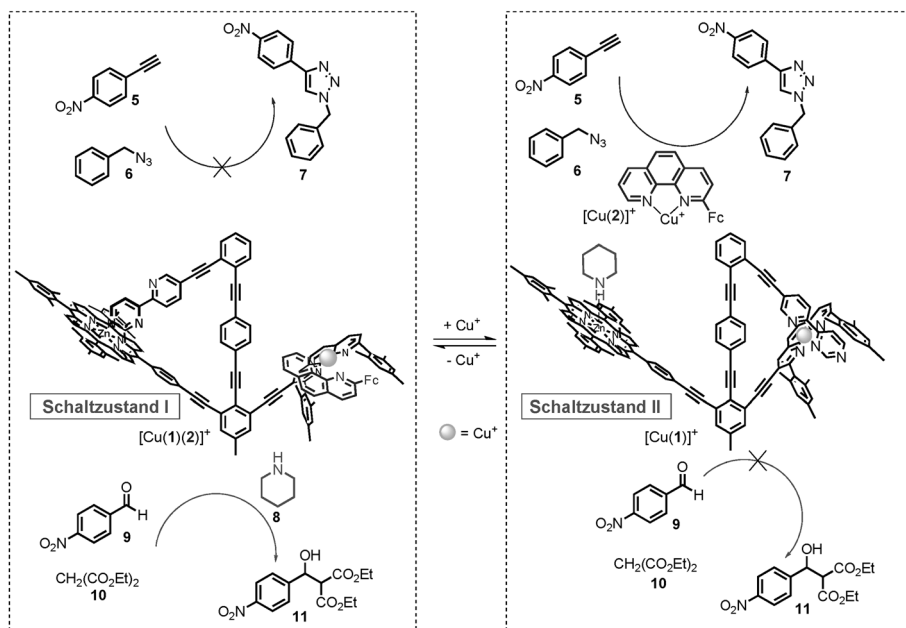
Bei der Analyse des in Schema 1 dargestellten Umschaltprozesses wird erkennbar, dass Komplex  $[\text{Cu}(\mathbf{1})(\mathbf{2})]^+$  (= Schaltzustand I) aufgrund seiner intramolekularen Azabipyridin–Zink(II)-Porphyrin-Bindung nicht in der Lage sein dürfte, einen zusätzlichen Gast wie Piperidin am Zinkporphyrin zu beherbergen. Zugegebenes Piperidin ( $\mathbf{8}$ ) sollte daher als Katalysator für eine Knoevenagel-Addition zur Verfügung stehen (Schema 4, links). Demgegenüber ist  $[\text{Cu}(\mathbf{2})]^+$  fest in  $[\text{Cu}(\mathbf{1})(\mathbf{2})]^+$  gebunden. Bei Zugabe eines Äquivalents an Kupfer(I)-Ionen zu  $[\text{Cu}(\mathbf{1})(\mathbf{2})]^+$  und Erzeugung des Schaltzustandes II sollte die katalytische Aktivität wechseln, weil jetzt das Piperidin stark an die freigesetzte

Zink(II)-Porphyrin-Station gebunden und demzufolge die Knoevenagel-Katalyse gestoppt sein sollte. Gleichzeitig wird  $[\text{Cu}(\mathbf{2})]^+$  freigesetzt und sollte so für die Katalyse der Klick-Reaktion nutzbar sein (Schema 4, rechts).

Durch NMR-Analyse verifizierten wir zunächst, dass die Reaktion (55 °C, 3 Stunden) von  $\mathbf{9}$  (8.2 mM) mit  $\mathbf{10}$  (820 mM) in Gegenwart von Piperidin ( $\mathbf{8}$ ) vollständig durch Tetraphenylzinkporphyrin (ZnTPP) (beide 0.82 mM) inhibiert werden konnte, wohingegen bei Fehlen von ZnTPP das Knoevenagel-Produkt  $\mathbf{11}$  in (34 ± 2) % Ausbeute verzeichnet wurde (Abbildung S16). Bei Verwendung identischer Konzentrationen und Bedingungen<sup>[19]</sup> stellten wir fest, dass die Umsetzung von  $\mathbf{5}$  mit  $\mathbf{6}$  in Gegenwart von  $[\text{Cu}(\mathbf{2})]^+$  (10:10:1) das Klick-Produkt  $\mathbf{7}$  in (55 ± 2) % hervorbrachte (Abbildung S15), wohingegen der zugehörige HETPHEN-Komplex  $[\text{Cu}(\mathbf{2})(\mathbf{3})]^+$  nicht in der Lage war, die Transformation auszulösen (Abbildung S17). Darüber hinaus zeigte ein Kontrollversuch, dass die Reaktion von  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]^+$  mit  $\mathbf{5}$  und  $\mathbf{6}$  (1:10:10) das Klick-Produkt zwar hervorbrachte (Abbildung S21), jedoch in einer deutlich reduzierten Ausbeute (25 %). Das letztere Ergebnis belegt eindeutig, dass bei gleichzeitigem Vorliegen von Phenanthrolin  $\mathbf{2}$  und  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]^+$  im Verhältnis 1:1 nur der Komplex  $[\text{Cu}(\mathbf{2})]^+$  der aktive Katalysator ist.<sup>[20]</sup>

Um die wechselseitige Kompatibilität der Knoevenagel- und der Klick-Reaktion in einer gemeinsamen Lösung und bei Vorhandensein aller Reagentien (und der später gebildeten Produkte) zu evaluieren, sichten wir zunächst die in Schaltzustand II ausgelöste Katalyse (Schema 4, rechts) mittels einer Modellreaktion. Tatsächlich bildete sich bei der Umsetzung (55 °C, 3 h) der Verbindungen  $\mathbf{2}$ ,  $\mathbf{5}$ ,  $\mathbf{6}$ ,  $\mathbf{8}$ ,  $\mathbf{9}$ ,  $\mathbf{10}$ ,  $\text{Cu}^+$ , und ZnTPP im Verhältnis von 1:10:10:1:10:1000:1 das Klick-Produkt  $\mathbf{7}$  in (51 ± 2) % Ausbeute, aber kein Knoevenagel-Additionsprodukt (Abbildung S19). Zur Evaluation des Schaltzustandes I wurde  $\text{Cu}^+$  als  $[\text{Cu}(\mathbf{2})(\mathbf{3})]^+$  maskiert, während Piperidin freigesetzt war (durch Mischen von  $\mathbf{2}$ ,  $\mathbf{3}$ ,  $\mathbf{5}$ ,  $\mathbf{6}$ ,  $\mathbf{8}$ ,  $\mathbf{9}$ ,  $\mathbf{10}$  und  $\text{Cu}^+$  in 1:1:10:10:1:10:1000:1). Hier bildete sich das Knoevenagel-Additionsprodukt  $\mathbf{11}$  in (34 ± 4) % Ausbeute, während das Klick-Produkt nicht NMR-spektroskopisch nachweisbar war (Abbildung S18).

Final musste nun nur noch das Potential des Nanoschalters zur wechselseitigen Kontrolle zweier Katalysen untersucht werden. Hierzu wurde ein NMR-Röhrchen mit Komplex  $[\text{Cu}(\mathbf{1})]^+$  (0.8 mM; = Zustand 0) und den Verbindungen  $\mathbf{5}$ ,  $\mathbf{6}$ ,  $\mathbf{8}$ ,  $\mathbf{9}$  und  $\mathbf{10}$  in einem Verhältnis von 1:10:10:1:10:1000 beladen und erhitzt (55 °C, 3 h). Im NMR-Spektrum zeigten sich keine nachweisbaren Mengen der Produkte  $\mathbf{7}$  oder  $\mathbf{11}$  (AUS-1 und AUS-2; Abbildung S20a). Nach Zugabe eines Äquivalents an  $\mathbf{2}$  und folglich der



**Scheme 4.** Reversibles Umschalten kontrolliert zwei orthogonale katalytische Reaktionen in zwei verschiedenen Schaltzuständen.



Bildung von  $[\text{Cu}(\text{I})(2)]^+$  führte Erhitzen unter gleichen Bedingungen zu  $(35 \pm 4)\%$  des Knoevenagel-Produktes **11** (Abbildung S20b), während das Klick-Reaktionsprodukt **7** nicht beobachtet wurde (AN-1 und AUS-2). Nach Addition eines weiteren Äquivalents an  $\text{Cu}^+$  zu obiger Mischung<sup>[21]</sup> wechselte der Azabipyridinarm von der Zinkporphyrin- zur Phenanthrolin-Station, wodurch  $[\text{Cu}(2)]^+$  in die Lösung freigesetzt wurde. Gleichzeitig entfernte  $[\text{Cu}(\text{I})]^+$  freies Piperidin (**8**) aus der Lösung durch die starke Piperidin  $\rightarrow$  Zink(II)-Porphyrin-Bindung. Bei Erhitzen dieser Mischung, wiederum bei  $55^\circ\text{C}$  für 3 h, entstanden  $(50 \pm 2)\%$  des Klick-Reaktionsproduktes **7**, während kein zusätzliches Knoevenagel-Additionsprodukt **11** resultierte, was den (AUS-1 und AN-2)-Zustand des dual-alternierenden katalytischen Systems repräsentiert (Abbildung S20c). Beide katalytische Prozesse wurden bei Zugabe<sup>[22]</sup> eines Äquivalents an **2** AUS-geschaltet, was  $[\text{Cu}(2)]^+$  als den homoleptischen Komplex  $[\text{Cu}(2)_2]^+$  maskierte, während Piperidin weiterhin an Schaltzustand  $[\text{Cu}(\text{I})]^+$  gebunden war (Abbildung S20d).

Es wird erkennbar, dass die Komplexität des obigen Systems weit über der bisheriger künstlicher molekularer Schaltprozesse liegt, da in diesem zehn Komponenten umfassenden Reaktionssystem alle Schaltstufen, Inputs, Reaktanten und Produkte zueinander orthogonal agieren müssen. So darf z. B. keines der ausgewiesenen Donorzentren in **6**, **7**, **9** und **10** das an  $[\text{Cu}(\text{I})]^+$  gebundene Piperidin (**8**) auch nur partiell verdrängen, da ansonsten die Knoevenagel-Reaktion in Schaltzustand II nicht AUS-geschaltet bliebe.

Zusammenfassend stellen wir hier eine neue Strategie vor, um die Schaltstufen in einem Nanowechselschalter durch Zugabe von Phenanthrolin **2** und Kuper(I)-Ionen reversibel anzusteuern und dadurch die Kontrolle über die AN/AUS-Regulierung zweier katalytischer Reaktionen zu erlangen. Da der Nanoschalter **1** in der Lage ist, zwei grundverschiedene katalytische Prozesse hoch- und runterzuregulieren, aus jedem Schaltzustand heraus einen, imitiert er in einer entfernten Weise das Wirkprinzip der Aldolase/Phosphatase FBPA/P. Das in Schema 4 vorgestellte Reaktionssystem ist ein Beleg dafür, dass zehn Komponenten interferenzfrei und funktional in Schaltprozessen zusammen wirken können. Es repräsentiert daher ein faszinierendes Beispiel für die Regulation komplexer künstlicher Systeme und eröffnet neue Ansätze in der Systemchemie.

Eingegangen am 22. August 2014

Online veröffentlicht am 27. Oktober 2014

**Stichwörter:** Homogene Katalyse · Nanomechanik · Orthogonale Koordination · Schalten · Wirt-Gast-Systeme

- [1] a) R. S. Stoll, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5054; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5176; b) U. Lüning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8163; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8285; c) Z. Dong, Q. Luo, J. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7890; d) M. Raynal, P. Ballester, A. Vidal-Ferran, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1734.

- [2] A. Jordan, P. Reichard, *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, *67*, 71.  
 [3] S. Fushinobu, H. Nishimasu, D. Hattori, H.-J. Song, T. Wakagi, *Nature* **2011**, *478*, 538.  
 [4] B. Moore, *Trends Plant Sci.* **2004**, *9*, 221.  
 [5] S. D. Copley, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 265.  
 [6] Einige aktuelle Übersichtsartikel: a) P. Ceroni, A. Credi, M. Venturi, V. Balzani, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, *9*, 1561; b) S. Silvi, M. Venturi, A. Credi, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2483; c) M. von Delius, D. A. Leigh, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3656; d) J. E. Beves, B. A. Blight, C. J. Campbell, D. A. Leigh, R. T. McBurney, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9260; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9428; e) A. Coskun, M. Banaszak, R. D. Astumian, J. F. Stoddart, B. A. Grzybowski, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 19; f) S. F. M. van Dongen, S. Cantekin, J. A. A. W. Elemans, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 99; g) P. Ceroni, A. Credi, M. Venturi, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4068.  
 [7] Einige aktuelle Publikationen: a) T. Kudernac, N. Ruangsapapichat, M. Parschau, B. Maciá, N. Katsonis, S. R. Harutyunyan, K.-H. Ernst, B. L. Feringa, *Nature* **2011**, *479*, 208; b) H. Li, A. C. Fahrenbach, A. Coskun, Z. Zhu, G. Barin, Y.-L. Zhao, Y. Y. Botros, J.-P. Sauvage, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6782; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6914; c) G. Haberhauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6415; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6539; d) S. Venkataramani, U. Jana, M. Dommaschk, F. D. Sönnichsen, F. Tuzek, R. Herges, *Science* **2011**, *331*, 445; e) Y. S. Chong, B. E. Dial, W. G. Burns, K. D. Shimizu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1296; f) J. V. Gavette, N. S. Mills, L. N. Zakharov, C. A. Johnson II, D. W. Johnson, M. M. Haley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10270; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10460; g) S. Bellotto, S. Chen, I. R. Rebollo, H. A. Wegner, C. Heinis, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5880.  
 [8] M. Schmittel, S. De, S. Pramanik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3832; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3898.  
 [9] a) M. Schmittel, S. Pramanik, S. De, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11730; b) S. Pramanik, S. De, M. Schmittel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4709; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4798.  
 [10] O. B. Berryman, A. C. Sather, A. Lledó, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9400; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9572.  
 [11] C. M. McGuirk, C. L. Stern, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4689.  
 [12] A. Nojiri, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4628.  
 [13] J. Wang, B. L. Feringa, *Science* **2011**, *331*, 1429.  
 [14] a) V. Blanco, A. Carlone, K. D. Hänni, D. A. Leigh, B. Lewandowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5166; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5256; b) V. Blanco, D. A. Leigh, V. Marcos, J. A. Morales-Serna, A. L. Nussbaumer, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4905.  
 [15] Z. J. Wang, K. N. Clary, R. G. Bergman, K. N. Raymond, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 100.  
 [16] M. L. Saha, S. De, S. Pramanik, M. Schmittel, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6860.  
 [17] S. De, S. Pramanik, M. Schmittel, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 15391.  
 [18] S. De, K. Mahata, M. Schmittel, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1555.  
 [19] Die Reaktionen wurden in  $\text{CDCl}_3$  bei  $55^\circ\text{C}$  3 h lang ausgeführt.  
 [20] Aus  $[\text{Cu}(2)]^+$  freigesetzte Kupfer(I)-Ionen können nicht für die Katalyse der Klick-Reaktion verantwortlich sein, da ihre Gleichgewichtskonzentration und katalytische Aktivität zu niedrig sind.  
 [21] Um die Startbedingungen wieder herzustellen, wurde der verbrauchte Aldehyd **9** zugefügt.  
 [22] Um die Startbedingungen wieder herzustellen, wurden die verbrauchten Verbindungen **5** und **6** zugefügt.