

Programmierbare supramolekulare Polymerisationen

Daan van der Zwaag, Tom F. A. de Greef und E. W. Meijer*

Nichtkovalente Wechselwirkungen · Polymerisation
Reaktionskinetik · Selbstorganisation · Supramolekulare Chemie

Supramolekulare Polymere bilden eine besondere Klasse von Materialien, deren spezielle Funktionen sich von den dynamischen nichtkovalenten Wechselwirkungen ableiten, durch die ihre Monomereinheiten zusammengehalten werden.^[1a,b] Aktuelle Anwendungen dieser Materialien finden sich in der organischen Elektronik, als Biomaterialien zur Wirkstofffreisetzung und für die Gewebezüchtung. Bis vor einigen Jahren stützte sich die maßgeschneiderte Entwicklung neuer supramolekularer Polymere hauptsächlich auf den Edison'schen Ansatz, der eine große Bibliothek von Molekülen liefert, die durch Selbstorganisation zu unterschiedlichsten supramolekularen Architekturen aggregieren. Obwohl die Molekülstrukturen der Monomere auf gezielte Weise so entwickelt wurden, dass sie anisotrope nichtkovalente Wechselwirkungen eingehen, waren damals viele Details der Wachstumsmechanismen supramolekularer Polymere unbekannt. Diese fehlenden Einblicke führten zu einer großen Diskrepanz zwischen der Vielzahl von Molekülen, für die Aggregation zu eindimensionalen Strukturen nachgewiesen wurde, und dem begrenzten Vermögen, Wege der molekularen Selbstorganisation so zu programmieren, dass supramolekulare Strukturen mit vorgegebener Molekülorganisation und Längenverteilung erhalten werden.

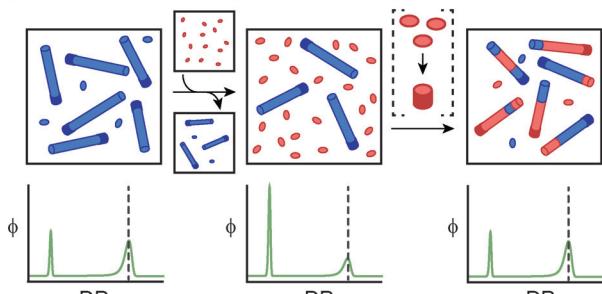
Vor dem Hintergrund der Analogie zwischen der supramolekularen Polymerisation organischer Moleküle und der Aggregation von Proteinen zu amyloiden Fasern^[2] konnte eine Reihe neuerer thermodynamischer und kinetischer Studien^[1b,3] Aufschluss geben über das komplexe Wechselspiel zwischen der in synthetischen Monomeren codierten molekularen Information und dem Mechanismus, nach dem die entsprechenden Aggregate wachsen. Thermodynamische Studien zeigen, dass die Monomeranlagerung an die wachsenden Aggregate oftmals entweder einem isodesmischen Mechanismus oder einem Mechanismus von Keimbildung und Kettenverlängerung folgt. Beim isodesmischen Mechanismus ist die freie Gibbs-Energie unabhängig von der Länge des Aggregats, und alle Oligomere und Polymere sind energetischer als das Monomer.^[1b,2a] Keimbildung/Kettenverlängerung ist ein kooperativer Mechanismus, bei dem das Wachstum großer Aggregate in der Kettenverlängerungsphase günstiger ist als die Bildung von Oligomeren in der Keimbildungsphase. Bei geringer Konzentration besitzen die

als Keime oder Präkeime fungierenden Oligomere eine höhere freie Gibbs-Energie als das Monomer, was zu einer erheblichen Energiebarriere für die Selbstorganisation führt, die charakteristische Verzögerungsphasen in der Kinetik der supramolekularen Polymerisation zur Folge hat. Kinetische Studien^[3c] zeigten tatsächlich solche Verzögerungsphasen, bewiesen aber auch das Vorhandensein von konkurrierenden „off-pathway“-Aggregaten, die durch Puffern des vorhandenen freien Monomers Einfluss auf die Dynamik der Selbstorganisation nehmen können.^[3c,d] Diese „off-pathway“-Aggregate bilden supramolekulare Architekturen, in denen das Monomer eine andere Konformation oder Ausrichtung als bei „on-pathway“-Aggregaten annimmt. Die Korrelation der Bildung dieser „off-pathway“-Aggregate und der in den Monomeren codierten molekularen Information ist ein wichtiger nächster Schritt in Richtung programmierbarer supramolekularer Polymerisationen. Neben der Rolle von „off-pathway“-Aggregaten wurde auch die Rolle von Hilfslösungsmittern und Fragmentierungsvorgängen erörtert.^[3d]

Das größere mechanistische Verständnis über supramolekulare Polymerisationen gipfelt jetzt in der Entwicklung zweier neuartiger Strategien,^[4,5] mit denen eindimensionale Selbstorganisationsprozesse strikt kontrolliert und einzigartige supramolekulare Polymerarchitekturen erhalten werden können. Die Universalität der beiden Methoden zeigt sich darin, dass sowohl Würthner et al.^[4] als auch Miyajima und Aida et al.^[5] ihre Verfahrensweise auf die rationale Entwicklung von zusätzlichen nichtkovalenten Wechselwirkungen stützen, um Monomerspezies selektiv zu stabilisieren. Diese Wechselwirkungen bringen eine zusätzliche Ebene der kinetischen Kontrolle über die Wege der molekularen Selbstorganisation ein und gewährleisten ein in hohem Maße kontrolliertes Aggregatwachstum (Abbildung 1). Dieser vielseitige Ansatz stellt eine Erweiterung der vorausgehenden Arbeit von Sugiyasu und Takeuchi et al. dar, die eine rationale Entwicklung der lebenden supramolekularen Polymerisation von Porphyrin-Farbstoffen durch keiminduziertes Wachstum in Kombination mit konkurrierender isodesmischer „off-pathway“-Aggregation beschrieben.^[6] Die konkurrierenden „off-pathway“-J-Aggregate fungieren als kinetische Falle, indem sie freie Monomere aus der Lösung maskieren und dadurch die Keimbildung von thermodynamisch stabilen H-Aggregaten verhindern. Durch Zugabe von H-Aggregat-Keimen, d.h. von kurzen Oligomeren, die in einem getrennten Verfahren hergestellt wurden, können die „off-pathway“-Aggregate leicht in thermodynamisch stabile H-Aggregate überführt werden. Die Keimmoleküle wirken so-

[*] D. van der Zwaag, Dr. T. F. A. de Greef, Prof. Dr. E. W. Meijer
Institute for Complex Molecular Systems
De Zaale, 5612 AJ Eindhoven (Niederlande)
E-Mail: e.w.meijer@tue.nl

a) Klassische kooperative Polymerisation



b) Lebende supramolekulare Polymerisation

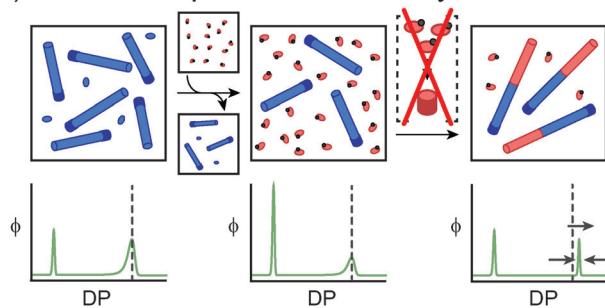


Abbildung 1. Supramolekulare Polymerisationen: a) klassischer Mechanismus von Keimbildung und Kettenverlängerung, b) lebende supramolekulare Systeme. Die von vorhandenen Keimen ausgehende Polymerisation (linkes Feld; vorhandenes Polymer ist blau dargestellt) wird durch Anlagerung einer großen Menge von Monomeren (mittleres Feld; neue Moleküle sind rot dargestellt) eingeleitet. In einem klassischen kooperativen System (a) führt die hohe Konzentration an Monomer zu neuer Keimbildung und anschließender Wiederherstellung des Gleichgewichts des Systems (rechtes Feld), wie aus der Molekülgroßverteilung (grüne Kurven) ersichtlich ist, die mit dem Anfangszustand identisch ist. Bei lebenden supramolekularen Polymerisationen (b) liegen Monomere in einem abgefangenen Zustand vor, wodurch die Keimbildung kinetisch gehemmt wird, sodass nur Kettenverlängerung (rechtes Feld) ermöglicht wird und Aggregate von hohem Polymerisationsgrad mit enger Dispersität, insbesondere nach schrittweiser Monomeranlagerung, erhalten werden.

mit als Initiator, analog zu herkömmlichen Polymerisationen, und führen zu einer lebenden supramolekularen Polymerisation, die durch Aggregate mit kontrollierter Länge und enger Polydispersität gekennzeichnet ist.

Würthner und Mitarbeiter demonstrierten nun die Allgemeingültigkeit dieses Ansatzes durch die supramolekulare Impfpolymerisation eines Perylenbisimid-Organogelators. Die Methode weist ähnliche Charakteristika auf, aber mit einer entscheidenden Wendung: Im Gegensatz zu der vorangehenden Arbeit zu π -konjugierten Porphyrin-Farbstoffen sind in diesem System keine „off-pathway“-Aggregate vorhanden. Stattdessen wird die kinetische Kontrolle durch ein vorgelagertes Gleichgewicht erreicht, welches das Monomer durch intramolekulare Wasserstoffbrücken in eine aggregationsfähige und eine aggregationsunfähige Konformation separiert (Abbildung 2a). Da dieses Gleichgewicht auf der Seite der aggregationsunfähigen Form liegt und die Keimbildungsgeschwindigkeit stark von der Konzentration des Monomers abhängt, ist die Keimbildung von Perylenbisimid-Aggregaten kinetisch gehemmt, und eine Kettenverlänge-

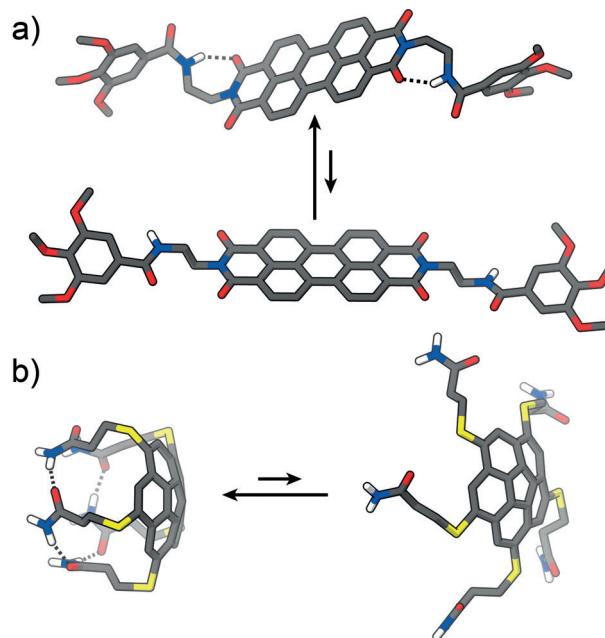


Abbildung 2. a) Vorgelagertes Gleichgewicht zwischen aggregationsunfähiger und aggregationsfähiger Konformation des Monomers in dem von Würthner et al. verwendeten Perylenbisimid-System. b) Corannulenderivat, das von Miyajima, Aida et al. entwickelt wurde. Die aggregationsunfähige Konformation wird durch intramolekulare Wasserstoffbrücken (gekennzeichnet mit gepunkteten Linien) erzeugt, und durch das vorgelagerte Gleichgewicht wird diese Konformation stark begünstigt, was eine Voraussetzung für die Realisierung von lebenden supramolekularen Polymerisationen ist. In (a) und (b) sind die Atome farblich gekennzeichnet nach Element, die unpolaren Wasserstoffatome wurden weggelassen, und die löslichmachenden Alkylseitenketten wurden zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

nung kann nur nach Anlagerung von Keimaggregaten erfolgen. Die Einfachheit, mit der definierte, den aggregationsunfähigen Zustand bewirkende intramolekulare Wechselwirkungen angepasst werden können, bietet viele neue Möglichkeiten für das rationale Design von lebenden supramolekularen Polymerisationen.

Ein elegantes chirales Beispiel wird in der zeitgleich erstellten Arbeit von Miyajima und Aida et al. vorgelegt, die vororganisierte Amidgruppen in einem Corannulenderivat nutzen, um ein abgefangenes Monomer hervorzu bringen (Abbildung 2b). Bei dieser Anordnung intramolekularer Wasserstoffbrücken ist die Konzentration an vorhandenem Monomer äußerst gering, und eine spontane Keimbildung fehlt. Stattdessen wird eine kooperative Aggregation durch Anlagerung eines N-methylierten Initiatormoleküls herbeigeführt, das keine inneren Wasserstoffbrücken aufweist und somit nicht von selbst aggregieren kann. Es wirkt jedoch bei der Entfaltung und anschließenden Selbstorganisation des abgefangenen Monomers mit, wodurch wiederum eindeutig definierte Aggregate über einen Mechanismus der lebenden supramolekularen Polymerisation erhalten werden. Die hochgeordnete wasserstoffverbrückte Struktur dieses Moleküls wird auch im aggregierten Zustand ersichtlich, wie durch CD- und VCD-Messungen nachgewiesen wurde, und spiegelt sich in den vollkommen homochiralen Aggregaten wider, die gebildet werden, wenn sich chirale Monomere zusammenla-

gern. Diese Homochiralität kann sogar genutzt werden, um eine optische Auf trennung eines racemischen Gemisches von Monomeren mittels eines chiralen Initiatormoleküls durchzuführen. Dies veranschaulicht den Nutzen, den ein umfassendes Verständnis aller bei einer supramolekularen Polymerisation ablaufenden Vorgänge liefert.

Die beiden Beispiele demonstrieren, dass die wachsenden Erkenntnisse über die mechanistischen Details supramolekularer Polymerisationen ein Stadium erreicht haben, wo Wege der eindimensionalen Selbstorganisation, basierend auf der in den Monomeren codierten chemischen Information, rational entworfen werden können. Es ist denkbar, dass dieser hohe Erkenntnisstand den Zugang zu einem allgemeinen Weg hin zu fortgeschrittenen Aggregatarchitekturen ermöglicht, die bisher nur in sehr ausgewählten Systemen erzielbar waren, z.B. zu supramolekularen Blockcopolymeren.^[7,8] Dieser Durchbruch ist nur möglich, wenn Mechanismen der supramolekularen Polymerisation eingehend untersucht und auf der Systemebene verallgemeinert werden, was eine Kombination aus sorgfältig konzipierten Experimenten und theoretischer Modellierung erfordert. Parallel zu den Arbeiten zu supramolekularen Gleichgewichtspolymerisationen zeichnet sich als spannende neue Richtung die von Aggregaten weitab vom Gleichgewicht ab, wo das Aggregatwachstum an die Dissipation von chemischer Energie gekoppelt ist.^[9,10] Derartige Systeme kommen der Aggregation von Zellgerüstpolymeren wie Actin und Mikrotubuli am nächsten und könnten, theoretisch, Funktionen zeigen, die mit supramolekularen Gleichgewichtspolymerisationen nicht erreichbar sind.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8334–8336
Angew. Chem. **2015**, *127*, 8452–8454

-
- [1] a) T. Aida, E. W. Meijer, S. I. Stupp, *Science* **2012**, *335*, 813–817; b) T. F. A. de Greef, M. M. J. Smulders, M. Wolffs, A. P. H. J. Schenning, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5687–5754.
 - [2] F. Chiti, C. M. Dobson, *Annu. Rev. Biochem.* **2006**, *75*, 333.
 - [3] a) D. Zhao, J. S. Moore, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3471–3491; b) Z. Chen, A. Lohr, C. R. Saha-Möller, F. Würthner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 564–584; c) P. A. Korevaar, S. J. George, A. J. Markvoort, M. M. J. Smulders, P. A. J. Hilbers, A. P. H. J. Schenning, T. F. A. de Greef, E. W. Meijer, *Nature* **2012**, *481*, 492–496; d) P. A. Korevaar, C. Grenier, A. J. Markvoort, A. P. H. J. Schenning, T. F. A. de Greef, E. W. Meijer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, *110*, 17205–17210; e) J. Baram, H. Weissman, B. Rybtchinski, *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 12068–12073; f) C. Kulkarni, S. Balasubramanian, S. J. George, *ChemPhysChem* **2013**, *14*, 661–673; g) C. Rest, R. Kandanelli, G. Fernández, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2543–2572.
 - [4] S. Ogi, V. Stepanenko, K. Sugiyasu, M. Takeuchi, F. Würthner, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3300–3307.
 - [5] J. Kang, D. Miyajima, T. Mori, Y. Inoue, Y. Itoh, T. Aida, *Science* **2015**, *347*, 646–651.
 - [6] S. Ogi, K. Sugiyasu, S. Manna, S. Samitsu, M. Takeuchi, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 188.
 - [7] W. Zhang, W. Jin, T. Fukushima, A. Saeki, S. Seki, T. Aida, *Science* **2011**, *334*, 340–343.
 - [8] X. Wang, G. Guerin, H. Wang, Y. Wang, I. Manners, M. A. Winnik, *Science* **2007**, *317*, 644–647.
 - [9] J. Boekhoven, A. M. Brizard, K. N. K. Kowlgi, G. J. M. Koper, R. Eelkema, J. H. van Esch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4825–4828; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4935–4938.
 - [10] E. Mattia, S. Otto, *Nat. Nanotechnol.* **2015**, *10*, 111–119.

Eingegangen am 4. April 2015
Online veröffentlicht am 10. Juni 2015