

Die Evolution molekularer Maschinen

Euan R. Kay* und David A. Leigh*

Molekulare Funktionseinheiten · Molekulare Maschinen · Molekulare Motoren · Molekulare Nanotechnologie

Einleitung

„When we get to the very, very small world ... we have a lot of new things that would happen that represent completely new opportunities for design ... At the atomic level we have new kinds of forces and new kinds of possibilities, new kinds of effects. The problem of manufacture and reproduction of materials will be quite different ... inspired by biological phenomena in which chemical forces are used in a repetitious fashion to produce all kinds of weird effects (one of which is the author) ...“

Richard P. Feynman (1959)^[2]

Es ist seit langem bekannt, dass molekulare Motoren und Maschinen in nahezu jedem biologischen Prozess unverzichtbar sind. Die Nutzung der Sonnenenergie, Energiespeicherung, der Transport von Frachten innerhalb der Zelle, Krafterzeugung (sowohl auf molekularem als auch auf makroskopischen Niveau), Replikation, Transkription, Translation, Synthese, Auslenkung chemischer Systeme aus dem Gleichgewicht etc. – für nahezu jede biologische Aufgabe werden molekulare Maschinen verwendet.^[1] Wenn man die Erfolgsgeschichte menschlicher Maschinen in der makroskopischen Welt betrachtet, vom steinzeitlichen Rad zum modernen Smartphone, war es unausweichlich, dass wir eines Tages die Grenzen der Miniaturisierung erreichen wollten. Allerdings dauerte es einige Zeit, bis die zugrundeliegende Synthese- und supramolekulare Chemie (und angrenzende Physik) hinreichend beherrscht wurden, um dieses Forschungsfeld gedeihen zu lassen.

Richard Feynmans berühmter Vortrag *There's plenty of room at the bottom*^[2] aus dem Jahr 1959 zeigte einige der Potenziale auf, die molekulare Maschinen haben könnten, eine wissenschaftliche Kostprobe, die Eric Drexler für seine kontroversen^[3] Visionen von „Nanorobotern“ und „molekularen Monteuren“ bereitwillig annahm.^[4] Obwohl diese Ideen sicherlich sehr inspirierend waren, ist es zweifelhaft, dass sie wirklich einen praktischen Einfluss auf die Entwicklung molekularer Maschinen hatten.^[5] Feynmans Vorlesung wurde zu einer Zeit gehalten, als Chemiker noch keine Synthesemethoden und analytischen Möglichkeiten hatten, um den Aufbau molekularer Maschinen in Erwägung zu ziehen; Drexlers eher nichtchemische Ansichten zur Konstruktion atomarer Strukturen werden von der Mehrheit der auf diesem Gebiet experimentell arbeitenden Wissenschaftler nicht geteilt. Seit in den 1950er Jahren die Konformationsanalyse eingeführt wurde, ist die „mechanische“ Bewegung in Molekülen Teil der Chemie.^[6] Dies ermöglichte nicht nur die Strukturanalyse an komplexen Molekülen, sondern führte auch dazu, dass Dynamik als ein intrinsischer Aspekt molekularer Struktur und somit als eine potenziell steuerbare Eigenschaft angesehen wurde. Es wurden künstliche Systeme mit speziellen konformativen Eigenschaften entworfen, wie die zahnradartig korrelierte Bewegung aromatischer „Zähne“ in Triptycenen und verwandten Strukturen durch die Gruppen von Ōki, Mislow und Iwamura in den 1970er und 1980er Jahren (z. B. **1**, Abbildung 1 a).^[7] Kurz darauf wurden durch einen Stimulus induzierte Konformationsänderungen genutzt, um molekulare Erkennungseigenschaften zu steuern; als zwei grundlegende Beispiele seien Rebeks Verwendung von Allosterie^[8] (Bindung an einer Koordinationsstelle beeinflusst die Bindungsaffinität einer zweiten Koordinationsstelle; **2**, Abbildung 1 b) und Shinkais Azobenzol-Photoschalter^[9] zur Modulation der Kationenbindungseigenschaften von Kronenethern (**3**, Abbildung 1 c) genannt. Das Forschungsgebiet der molekularen Maschinen kam allerdings erst durch Entwicklungen der frühen 1990er Jahre richtig in Schwung.

Architekturen für wohldefinierte Bewegungen mit großer Amplitude auf molekularer Ebene

Das Gebiet der molekularen Maschinen wurde durch das „molekulare Shuttle“ **4** (Abbildung 2) von J. Fraser Stoddart 1991 erschlossen.^[10] In diesem Rotaxan (ein Molekül, bei dem ein Ring durch sperrige Stopper mechanisch auf einer Achse

[*] Dr. E. R. Kay
EaStCHEM School of Chemistry, University of St Andrews
North Haugh, St Andrews KY16 9ST (Großbritannien)
E-Mail: ek28@st-andrews.ac.uk
Homepage: <http://kaylab.wp.st-andrews.ac.uk>
Prof. D. A. Leigh
School of Chemistry, University of Manchester
Oxford Road, Manchester M13 9PL (Großbritannien)
E-Mail: david.leigh@manchester.ac.uk
Homepage: <http://www.catenane.net>



© 2015 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Dieser Beitrag kann gemäß den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License in allen Medien genutzt und verbreitet werden (Open Access), sofern er ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird und keine Änderungen und Anpassungen vorgenommen werden.

fixiert ist) bewegt sich der Ring (blau) aufgrund ungeordneter thermischer Bewegung (Brownsche Bewegung) zwischen zwei bevorzugten Bindungsstellen (den beiden rot gezeigten Hydrochinoneinheiten) hin und her. Das Nutzen von Templateffekten für die Synthese mechanisch verschlungener Moleküle (Catenane und später auch Rotaxane) wurde in den frühen 1980er Jahren von Jean-Pierre Sauvage vorgestellt;^[11] Stoddarts großartige Erkenntnis war, dass die aufgefädelt (mechanisch verschlungene) Struktur des Rotaxans eine Bewegung der molekularen Komponenten mit wohldefinierter großer Amplitude ermöglicht und diese Bewegung potenziell gesteuert werden kann. Die Autoren des JACS-Artikel aus dem Jahr 1991 stellten fest: „Sofern es möglich wird, in einem [2]Rotaxan die Bewegung einer molekularen Komponente relativ zur anderen zu steuern, wird sich eine Technologie zum Aufbau ‘molekularer Maschinen’ ergeben.“^[10]

Diese Aussage erwies sich als äußerst vorausschauend und die entsprechende Veröffentlichung als sehr einflussreich. Obwohl mechanisch verschlungene Strukturen nicht zwangsläufig für den Aufbau molekularer Maschinen benötigt werden (siehe unten), boten sie doch die erste synthetische molekulare Struktur, in der die Bewegungen mit wohldefinierter großer Amplitude auf molekularem Niveau selektiv adressiert, untersucht und genutzt werden konnten.^[1b-g] Das lieferte einen aufregenden und überzeugenden Grund, Rotaxane und Catenane herzustellen, und das Forschungsfeld entwickelte sich von einer akademischen Kuriosität in den 1960er Jahren (als Catenane und Rotaxane zunächst über lange und/oder ineffiziente Methoden hergestellt wurden^[12]) über die Jahre bis 1989 (als Stoddart et al. ihr erstes Catenan

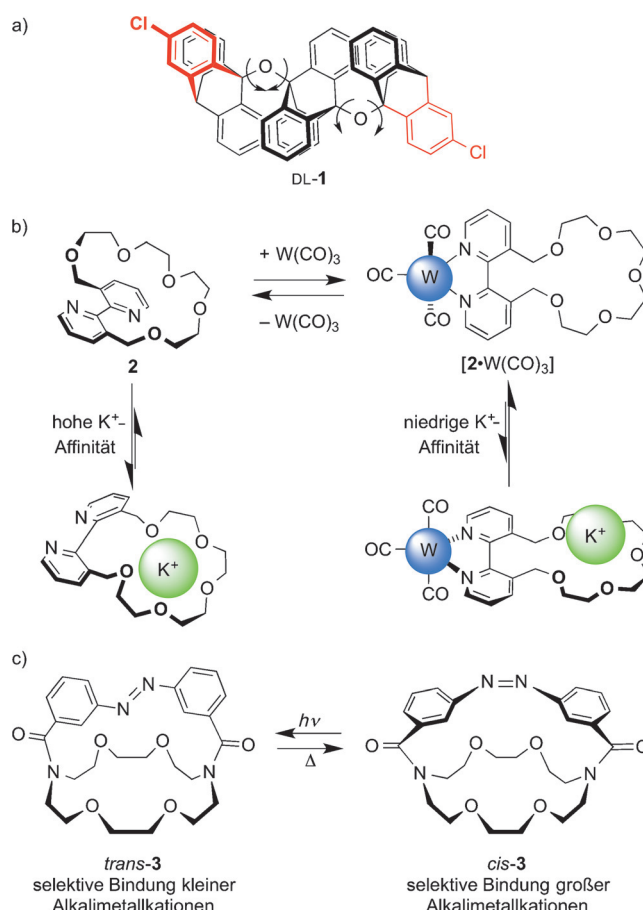


Abbildung 1. Korrelierte intramolekulare Bewegungen in „molekularen Proto-Maschinen“: a) intramolekularer Zahnradmechanismus (Iwamura et al.; 1983); b) negativer heterotoper allosterischer Rezeptor (Rebek et al.; 1979);^[8] c) lichtinduziertes Schalten eines Kronenethers (Shinkai et al.; 1980).^[9]

herstellten,^[13] sechs Jahre nachdem Sauvage et al. das Feld durch Einführung von Templatemethoden revolutioniert hatten^[11] zu dem Mainstream-Forschungsfeld, das es heute ist,^[14] mit hunderten Gruppen, die seit Mitte der 1990er Jahre auf diesem Gebiet arbeiten.

Wechsel der relativen Positionen von molekularen Komponenten – von Molekülen zu Maschinen

Stoddart, Kaifer et al. desymmetrisierten eine Rotaxanachse durch Einbau von zwei unterschiedlichen potenziellen Bindungsstellen („Stationen“), deren relative Affinität zum Ring geschaltet werden konnte. Diese Architektur kann wohl als das erste Beispiel für eine Maschine angesehen werden, die die Brownsche Bewegung nutzt (5, Abbildung 3).^[15] Der kationische Ring (dunkelblau) ruht bevorzugt auf der Benzidineinheit (hellblau) und nicht auf der Biphenoleinheit (orange). Nach Protonierung oder elektrochemischer Oxidation der Benzidineinheit (jetzt in lila) ist hingegen die Biphenoleinheit die bevorzugte Bindungsstelle, was insgesamt zu einer Verschiebung des Rings entlang der Schiene führt. Mit diesem System gelang erstmals das kontrollierte Schalten



Euan Kay erhielt 2002 seinen MChem von der University of Edinburgh und promovierte dort 2006. 2007 wurde er mit einem IUPAC-Preis für Jungchemiker ausgezeichnet. Nach einem Postdoktorat in Edinburgh ging er zu Prof. Moungi Bawendi am MIT (2008–2010). Seit 2011 ist Kay „Royal Society of Edinburgh/Scottish Government Personal Research Fellow“ an der University of St Andrews. Sein Forschungsinteresse konzentriert sich darauf, dynamische und auf Stimuli reagierende (supra)molekulare Systeme in die Nanowelt zu überführen.



David Leigh wurde in Birmingham geboren und studierte und promovierte an der University of Sheffield. Nach einem Postdoktorat in Ottawa (1987–1989) wurde er Dozent am University of Manchester Institute of Science and Technology. Nach Aufenthalt an den Universitäten von Warwick und Edinburgh kehrte er 2012 nach Manchester zurück und übernahm den Sir-Samuel-Hall-Lehrstuhl für Chemie. 2009 wurde er zum Fellow der Royal Society gewählt. Seine Forschungsinteressen umfassen chemische Topologie sowie synthetische Motoren und Maschinen auf molekularer Ebene.

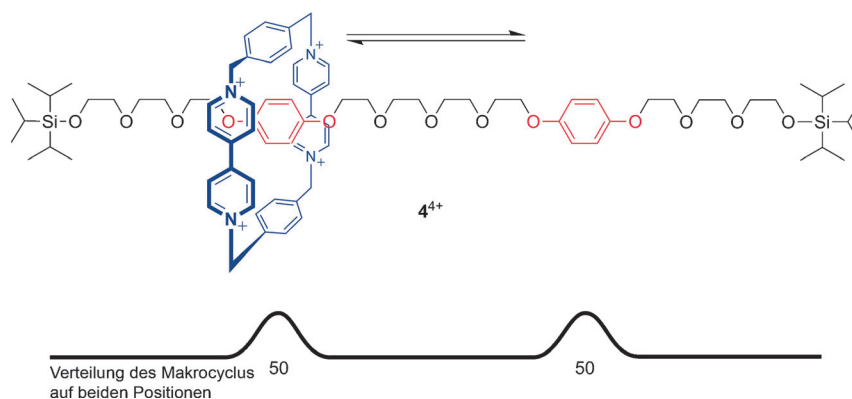


Abbildung 2. Das erste molekulare Shuttle (Stoddart et al.; 1991).^[10]

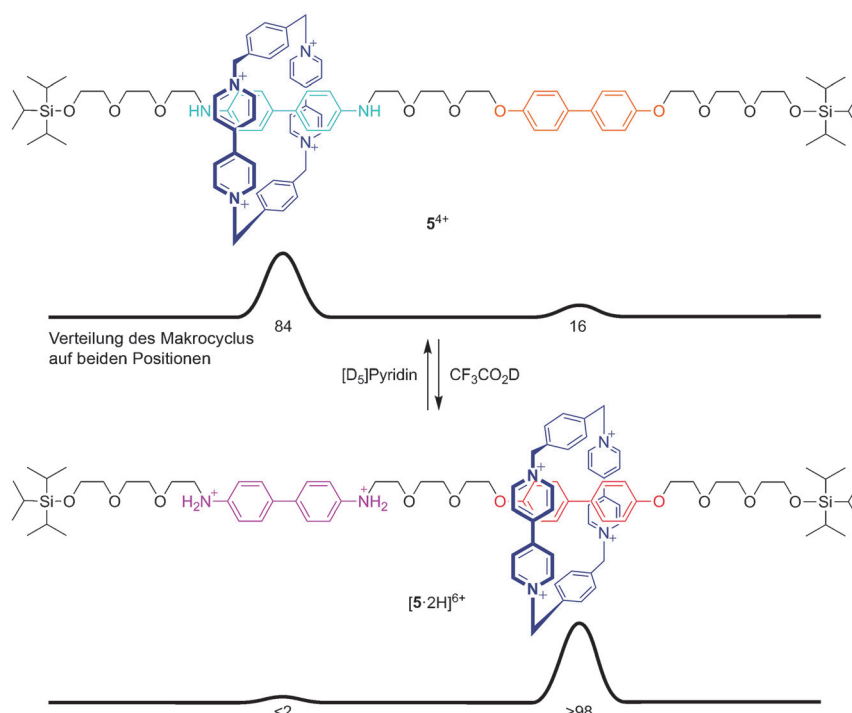


Abbildung 3. Das erste schaltbare molekulare Shuttle (Stoddart, Kaifer et al.; 1994).^[15]

der Position einer Komponente auf einer Schiene mit wohldefinierter großer Amplitude.

Die Gruppen von Stoddart und anderer (insbesondere Sauvage, Balzani, Fujita, Hunter, Vögtle, Sanders, Beer und Leigh) entwickelten in der Zeit von 1992 bis 2007 zahlreiche Strategien zur Synthese von Rotaxanen und Catenanen,^[1b,f,g] und erfanden eine Vielzahl an weiteren Möglichkeiten, mithilfe eines geeigneten Stimulus zwischen den Positionen der Komponenten zu wechseln (Licht, Elektrochemie, pH-Wert, Polarität der Umgebung, Kationenbindung, Anionenbindung, allosterische Effekte, Temperatur, reversible Bindungsbildung etc.).^[1b,f,g] Der wichtigste nächste Schritt war – und ist es in gewissem Maß immer noch –, Wege zu finden, die Positionsänderungen für die Verrichtung sinnvoller Aufgaben zu nutzen (siehe unten).

Die Entwicklung molekularer Rotationsmotoren

1999 erschienen zwei Veröffentlichungen direkt hintereinander darüber, wie die Richtung einer Rotationsbewegung beeinflusst werden kann.^[16,17] Die Gruppe von T. Ross Kelly nutzte chemische Reaktionen – Urethanbildung und -hydrolyse –, um eine gesteuerte 120°-Drehung einer Triptyceneinheit in eine Richtung zu erreichen (**6**, Abbildung 4).^[16] Leider konnte Kelly das System nicht so weiterentwickeln, dass es eine gerichtete 360°-Drehung vollbringen konnte.

In der in derselben Ausgabe von *Nature* folgenden Arbeit hingegen wird ein sterisch hoch gehindertes Alken (**7**) beschrieben, in dem die Komponenten nach Bestrahlung durch Licht gerichtet vollständig um die Alkenachse rotieren.^[17] Dieses Molekül aus Feringas Gruppe war das erste Beispiel für einen synthetischen molekularen Rotationsmotor und

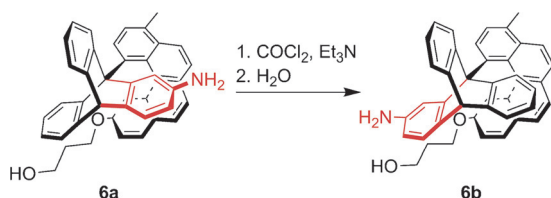
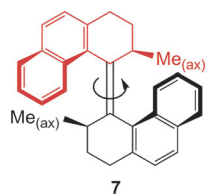


Abbildung 4. Chemisch angetriebene gerichtete 120°-Drehung einer Triptyceneinheit (Kelly et al.; 1999).^[16]



$h\nu \geq 280 \text{ nm}$, $T \geq 60^\circ \text{C}$
→ kontinuierliche gerichtete Rotation

Abbildung 5. Der erste lichtgetriebene molekulare Rotationsmotor (Feringa et al.; 1999).^[17]

auch der erste künstliche molekulare Motor überhaupt (Abbildung 5). Das elegante Design – das alternierend Photoisomerisierung und spannungsinduzierte diastereomere Helixinversion nutzt – erreicht eine vollständige 360°-Drehung einer Molekülhälfte relativ zur anderen nicht nur einmal, sondern so lange wie die Verbindung mit geeigneten Photonen bestrahlt wird und eine kritische Temperatur überschritten ist.

In den nächsten zehn Jahren konnte diese Art von Motoren strukturell stark verbessert werden. So wurde die Rotationsgeschwindigkeit gesteigert,^[18] und sie konnten genutzt werden, um Aufgaben zu verrichten, z. B. die Rotation eines makroskopischen Objekts auf der Oberfläche eines flüssigkristallinen Mediums (**8**, Abbildung 6),^[19] das Umschalten der Konfiguration eines chiralen Organokatalysators (**9**, Abbildung 7)^[20] oder das Fungieren als „motorisierte Räder“ eines „Nano-Autos“.^[21]

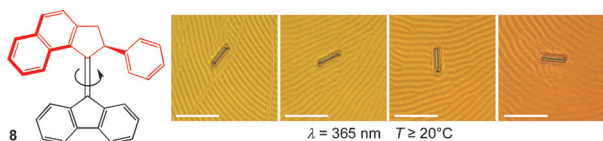


Abbildung 6. Rotation eines makroskopischen Objekts mithilfe einer molekularen Maschine (Feringa et al.; 1999); Darstellung in Anlehnung an Lit. [19].

Brownsche Ratschenmechanismen

Das Problem bei der Konstruktion eines Motors aus sich ungeordnet thermisch bewegenden molekularen Komponenten ist, eine gerichtete Bewegung der Brownschen Partikel zu erreichen. Dieses Problem faszinierte einige der größten Physiker der letzten 150 Jahre: Es ist der berühmten Gedankenexperimenten – dem Maxwellschen Dämon

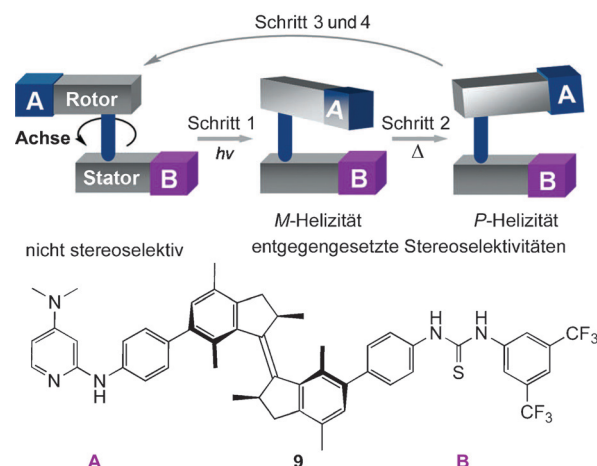


Abbildung 7. Umschalten der Stereoselektivität eines nucleophilen Organokatalysators mithilfe einer molekularen Maschine (Feringa et al.; 2011); Darstellung in Anlehnung an Lit. [20].

(1871),^[22] Smoluchowskis Falltür (1912)^[23] und Feynmans Sperrklinkenrad (1963)^[24] – zugrundeliegende Prozess (für einen Überblick über ihre Relevanz bei der Planung molekularer Maschinen siehe Lit. [1f]). In den letzten zwei Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts führten diese auf den ersten Blick abstrakten Überlegungen zu zahlreichen (größtenteils theoretischen) Studien zu Brownschen Ratschenmechanismen, die eine gerichtete Molekülbewegung ermöglichen können.^[25] Sie geben den mechanistischen Rahmen für die Steuerung aller molekularen Motoren – ob biologisch oder künstlich.^[26] Leider schenken Chemiker diesen Entdeckungen vor der Mitte der 2000er Jahre nur wenig Beachtung; die meisten der in den 1990er und 2000er Jahren als „Motor-Moleküle“ beschriebenen Systeme waren in Wirklichkeit Schalter, die nicht in der Lage waren, kumuliert Arbeit zu verrichten (d. h., die verrichtete Arbeit wurde durch Zurücksetzen des Schalters rückgängig gemacht).^[14]

Die erste Anwendung eines Ratschenmechanismus für das De-novo-Design künstlicher Maschinen führte zu einem catenanbasierten Rotationsmotor.^[27] Das Verfahren lieferte in den Folgejahren durch Weiterentwicklung eine Reihe rotaxanbasierter Maschinen, die aufgefädete Makrocyclen in hochenergetische (Nichtgleichgewichts-)Verteilungen und Zustände pumpen konnten.^[28] Doch bis heute wurden nur wenige synthetische lineare Motoren aus niedermolekularen Verbindungen hergestellt. Das erste solche Molekül, das eine Schiene „entlanggehen“ kann (angelehnt an den Transportmechanismus von Kinesin und anderen Motorproteinen), wurde 2010 vorgestellt.^[29] Kurz darauf wurden auch Varianten beschrieben, die sich mithilfe eines Ratschenmechanismus gerichtet fortbewegen konnten (**10**, Abbildung 8).^[30] Im Gegensatz zu Rotaxanschaltern (z. B. **4**, Abbildung 2) können sich diese Wanderer („Walker“) progressiv die Schiene entlang bewegen; jeder treibstoffverbrauchende Zyklus bringt sie einen Schritt auf der Schiene weiter. Prinzipiell können solche Systeme auch Ladungen gerichtet transportieren. Derzeitige Systeme sind allerdings nur in der Lage, wenige Schritte entlang kurzer Schienen zu vollführen, und noch

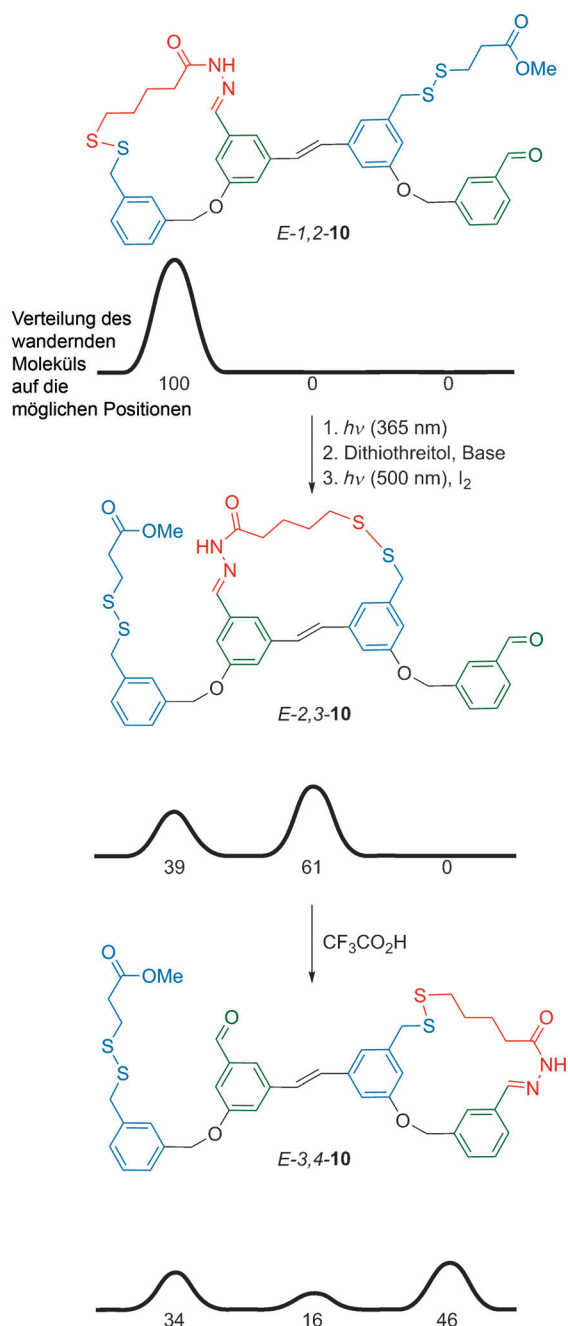


Abbildung 8. Ein kleines Molekül, das mithilfe eines lichtgetriebenen Ratschenmechanismus (blinkende Ratsche) gerichtet eine molekulare Schiene entlanggeht (Leigh et al.; 2011).^[30]

nicht stabil genug, um auf Oberflächen oder entlang von Polymeren zu laufen.

Inzwischen wurden mehrere Walker-Schiene-Systeme beschrieben, die komplett oder größtenteils aus DNA-Bausteinen bestehen.^[31] Viele dieser Systeme sind echte Motoren, da sie alle vier Eigenschaften eines molekularen Motors aufweisen: repetitiver, progressiver (d.h., der wiederholte Betrieb des Motors hat einen kumulativen Effekt), prozessiver (mehrere Schritte gelingen ohne Dissoziation des Systems) und gerichteter Transport eines molekularen Fragments (Walker-Einheit) entlang einer Schiene.^[32] Allerdings

sind synthetische DNA-Walker in der Regel etwa so groß wie oder sogar größer als biologische Motorproteine wie Kinesin-I, und ihr Anwendungsbereich ist wahrscheinlich stärker eingeschränkt als der vollständig synthetischer Systeme, da sie nicht besonders tolerant bezüglich der Betriebsbedingungen sind und ihre chemische Stabilität gering ist. Da komplexe DNA-Strukturen einfach und automatisiert synthetisiert werden können (oft durch kommerzielle Anbieter), konnten trotz dieser Einschränkungen einige sehr große DNA-basierte Systeme (250 000–500 000 Da) hergestellt werden, die anspruchsvolle Aufgaben wie den Transport von Goldnanopartikeln von einem Ort zu einem anderen in einer programmierbaren „Nano-Montagestraße“ erledigen können.^[33] Diese Systeme profitieren von den bemerkenswerten Fortschritten in anderen Bereichen der DNA-Nanotechnologie wie DNA-Origami, DNA-Ziegel und DNA-Computertechnologie.^[34]

Design-Ansätze: Sollen wir biologische oder makroskopische Maschinen nachahmen?

„Consider any machine—for example, an automobile—and ask about the problems of making an infinitesimal machine like it ... Biology is not simply writing information; it is doing something about it.“

Richard P. Feynman (1959)^[2]

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde eine Vielzahl molekularer Architekturen genutzt, um molekulare „Kolben“,^[35] „Kupplungen“,^[36] „Windmühlen“,^[37] „Aufzüge“,^[38] „Schubkarren“^[39] und sogar „Nano-Autos“^[40] herzustellen, die vom Erscheinungsbild makroskopischer Maschinen inspiriert sind. Aber nur weil das Kalottenmodell eines Moleküls einem makroskopischen Kolben oder einem makroskopischen Auto ähnelt, muss das Molekül nicht zwangsläufig auf molekularem Niveau eine ähnliche Wirkungsweise wie diese makroskopischen Vorbilder haben. Das Verhalten von Materie ändert sich stark mit der Größe des betrachteten Systems, und ungeordnete thermische Bewegung, Wärmeabgabe, Solvatisierung, Impuls, Trägheit, Gravitation etc. wirken bei einem auf molekularem Niveau betriebenen System anders als bei einem makroskopischen Maschinenmechanismus.^[1f,41] Das Design einer Maschine muss auf die Umgebung, in der sie betrieben werden soll, abgestimmt werden (z.B. ein für den Transport auf festem Untergrund gemachtes Auto wäre wenig geeignet für den Betrieb auf Wasser oder im Weltraum!). Das heißt aber nicht umgekehrt, dass das Nachahmen der Natur der einzige zielführende Weg ist, um komplexe Wirkungsweisen zu erreichen: Computerchips werden aus Siliciumscheiben hergestellt und sind nicht nass und kohlenstoffbasiert wie unser Gehirn. Bis heute ist nicht entschieden, ob der molekulare Nachbau makroskopischer Objekte oder das Imitieren der Wirkungsweisen biologischer Maschinen der effektivere Ansatz zur Gestaltung molekularer Maschinen mit nützlichen Funktionen ist. Wahrscheinlich können die produktivsten Lösungen gefunden werden, wenn man sich nicht zu nah an einen der beiden Ansätze anlehnt.

Es sollte auch wohlüberlegt sein, zur Bewältigung welcher Aufgaben molekulare Maschinen am besten geeignet sind:

„I can't see exactly what would happen, but I can hardly doubt that when we have some control of the arrangement of things on a small scale we will get an enormously greater range of possible properties that substances can have, and of different things that we can do.“

Richard P. Feynman (1959)^[12]

1) Molekulare Maschinen für eine molekulare Elektronik

In einer Reihe von kontroversen^[42] und bahnbrechenden^[43] Experimenten zwischen 1997 und 2007 verbanden die Gruppen von Stoddart und Jim Heath schaltbare Rotaxane und Catenane mit siliciumbasierten Elektronikbauteilen, um zu versuchen, molekulare Shuttles in molekularen Festkörper-Elektronikbauteilen einzusetzen (Abbildung 9a). Da diese sich an den Elektronenbewegungen in Silicium und anderen Halbleitern (die naturgemäß milliardenmal schneller sind als die Positionsänderungen der Komponenten in Rotaxanen) messen lassen müssen, scheint dieser Ansatz mit seinen abakusartigen positionellen Änderungen für molekulare Maschinen nicht sehr intuitiv. Ein Jahrzehnt Forschung gipfelte jedoch in der Herstellung und Testung eines 160-kbit-Speichers mit 10^{11} bits cm⁻², der auf einer monomolekularen

Schicht aus schaltbaren Rotaxanen als Datenspeicherelementen basiert.^[44] Ob Rotaxane jemals erfolgreich in der Elektronik eingesetzt werden, bleibt eine offene Frage, aber das Wissen, wie komplex funktionalisierte Moleküle mit Silicium gekoppelt werden können, ist eines der wichtigen Vermächtnisse dieser Grundlagenforschung. Diese Bemühungen führten auch zum Einsatz von Rotaxanschaltern, um andere makroskopisch beobachtbare Eigenschaftsänderungen durch mechanische Bewegung zu induzieren, z.B. chirales optisches Schalten (2003),^[45] Fluoreszenzschalten (2004),^[46] Schreiben von Information auf Polymerfilme (2005)^[47] und Liefersysteme mit kontrollierter Freisetzung (Abbildung 9b, 2005).^[48]

2) Molekulare Maschinen, die mechanische Arbeit verrichten: „molekulare Muskeln“

Die Nutzung kontrollierter Bewegung auf molekularem Niveau, um eine Kraft in der makroskopischen Welt zu erzeugen, ist eine reizvolle Aufgabe für molekulare Maschinen, da dies genau die Wirkungsweise von Muskeln ist. 2005 stellten die Gruppen von Leigh und Stoddart jeweils molekulare Maschinen vor, die mechanische Arbeit verrichten konnten. Leighs Gruppe nutzte das lichtinduzierte Pendeln eines oberflächengebundenen Rotaxans, um eine polarophobe Fluorkohlenstoffeinheit zu maskieren. Die Änderung

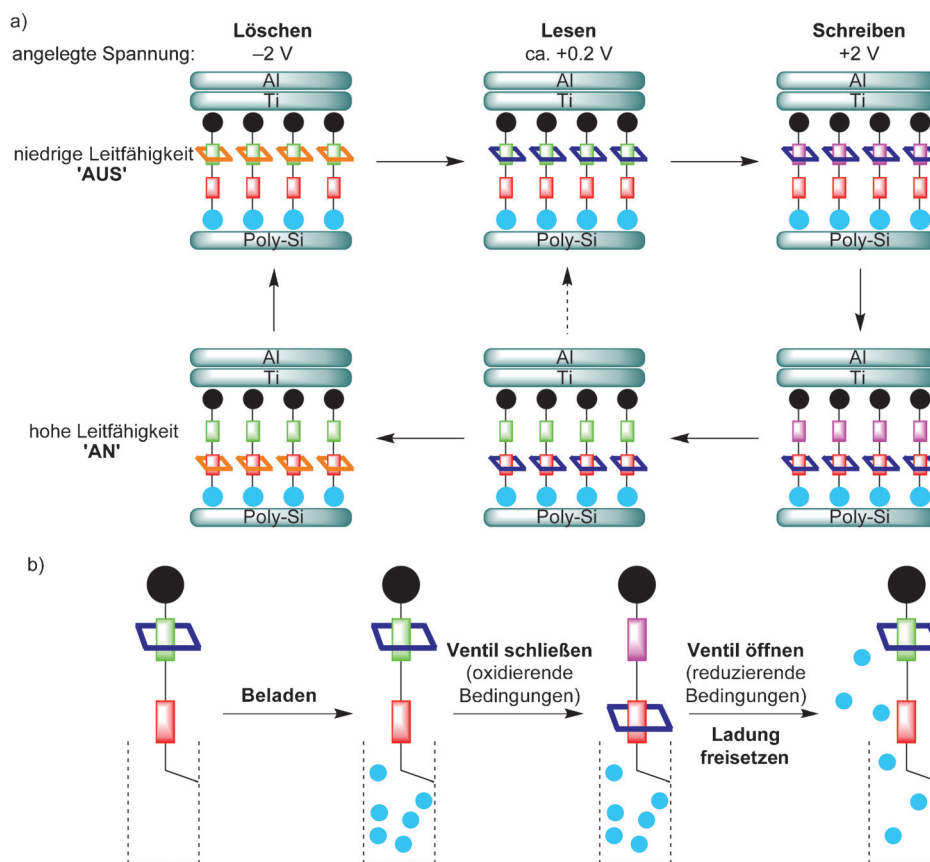


Abbildung 9. a) Tunnelkontakt basierend auf einem molekularen Rotaxanschalter (Stoddart, Heath et al.; 2007).^[44] b) Kontrollierte Freisetzung von Gastmolekülen durch ein Rotaxanventil (Stoddart, Zink et al.; 2005).^[48]

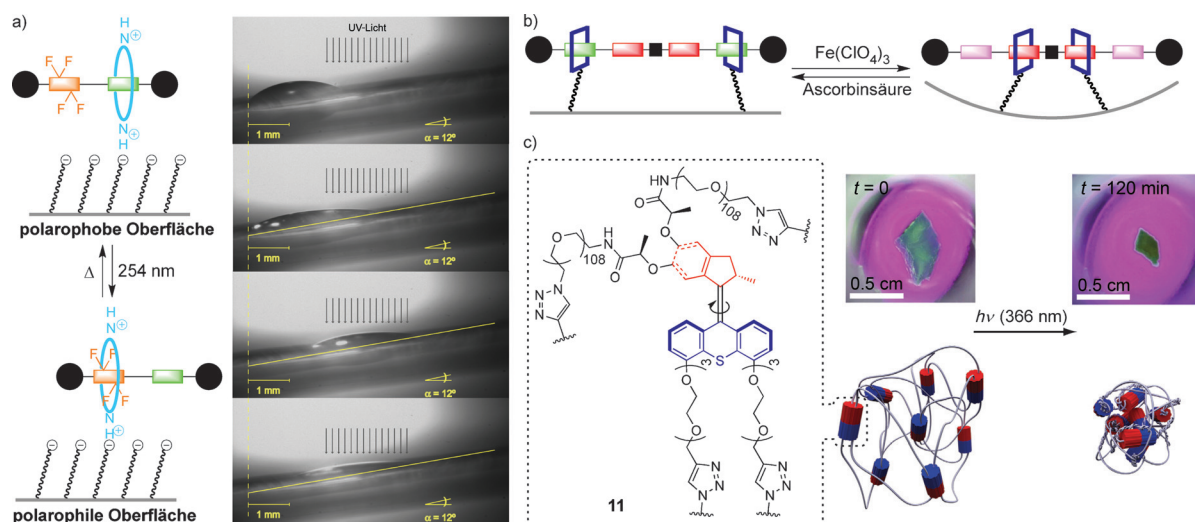


Abbildung 10. Künstliche molekulare Maschinen im Einsatz. a) Eine molekulare Rotaxanmaschine, die mechanische Arbeit verrichtet, indem sie ein Flüssigkeitströpfchen entgegen der Schwerkraft bewegt (Leigh et al.; 2005).^[49] b) Eine molekulare Rotaxanmaschine, die durch Verbiegen eines Mikroauslegers mechanische Arbeit verrichtet (Stoddart et al.; 2005).^[50] c) Überführung einer molekularen Rotationsbewegung in die makroskopische Kontraktion eines Gels (Giuseppone et al.; 2015).^[51] Darstellungen in (a) und (c) in Anlehnung an Lit. [49] bzw. [51].

der Oberflächeneigenschaften konnte genutzt werden, um ein Tröpfchen entlang einer Oberfläche vorwärts oder eine Steigung gegen die Schwerkraft hoch zu treiben (Abbildung 10a).^[49] Stoddarts Gruppe nutzte die Kontraktion eines Rotaxans als molekularen Antrieb, um einen Gold-Mikroausleger zu verbiegen (Abbildung 10b).^[50] Vor kurzem wurde von Giuseppone et al. ein lichtgetriebener Rotationsmotor vorgestellt, der die makroskopische Kontraktion eines Gels verursacht (**11**, Abbildung 10c).^[51]

3) Molekulare Maschinen, die Moleküle herstellen können

„Ultimately, we can do chemical synthesis. A chemist comes to us and says, 'Look, I want a molecule that has the atoms arranged this and so; make me that molecule.'“

Richard P. Feynman (1959)^[2]

Von Polyketid-Synthasen zu DNA-Polymerasen und dem Ribosom: Der Aufbau anderer Moleküle ist eine der zentralen Aufgaben molekularer Maschinen in der Biologie. 2013 wurde eine Maschine aus einer niedermolekularen Verbindung vorgestellt, die ein sequenzspezifisches Tripeptid aufbauen kann, indem ein Makrocyclen eine Schiene entlang wandert, die mit Aminosäurebausteinen beladen ist (**12**, Abbildung 11).^[52] Sie kann als ein (sehr!) primitives Analogon des Ribosoms, das in Zellen eine vergleichbare Aufgabe

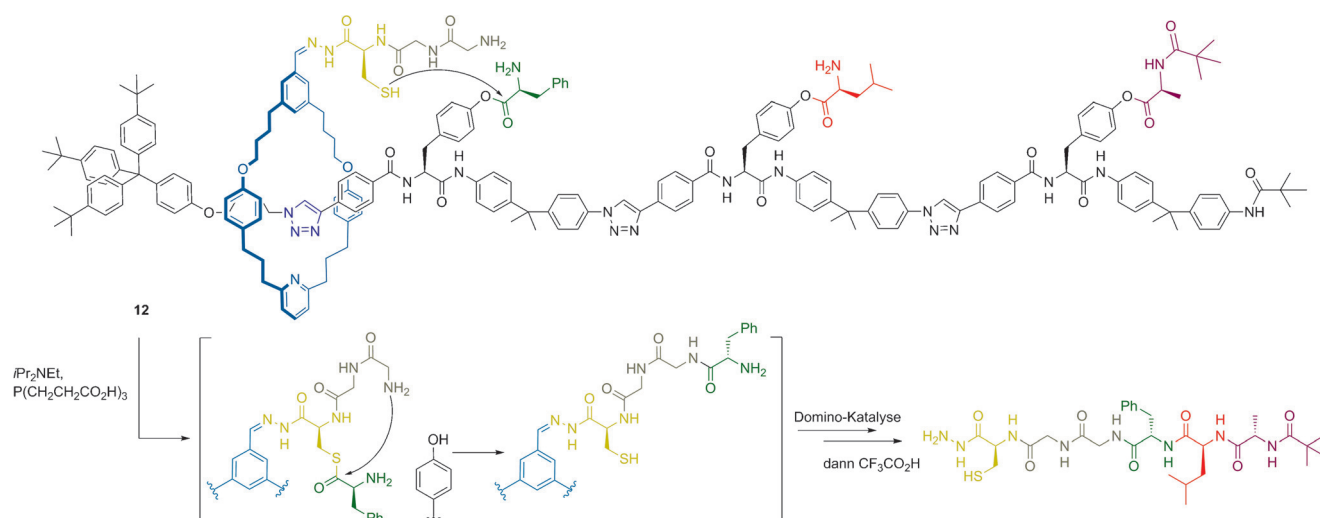


Abbildung 11. Molekülsynthese mithilfe molekularer Maschinen: ein künstlicher molekularer Peptid-Synthesizer (Leigh et al.; 2013).^[52]

verrichtet, angesehen werden und ist dennoch sicherlich eine der anspruchsvollsten molekularen Maschinen, die bis heute hergestellt wurden. Für eine synthetische molekulare Maschine hat sie eine wirklich komplexe Funktionsweise, für die ein integriertes Zusammenspiel vieler Komponenten benötigt wird: ein reversibel angebrachter reaktiver „Arm“ mit einer regenerierbaren katalytischen Einheit sowie einer Peptid-Verlängerungsstelle, ein Ring, der die Schiene katalytisch einfädelt, ohne den Betrieb der Maschine durch einen Rest an Ring-Schiene-Wechselwirkungen zu behindern, und eine Schiene mit Aminosäurebausteinen in einer vordefinierten Sequenz, die durch starre Linker auf Abstand gehalten werden. Systeme mit gekoppelten Betriebsmechanismen werden wahrscheinlich zu immer ambitionierteren und potenziell nützlichen Anwendungen synthetischer molekularer Maschinen führen.

Ausblick

„'Who should do this and why should they do it?' Well, I pointed out a few of the economic applications, but I know that the reason that you would do it might be just for fun ... have some fun!“

Richard P. Feynman (1959)^[2]

Die Zukunft des Forschungsfeldes der molekularen Maschinen scheint sehr vielversprechend. Es gibt bereits eine funktionierende Nanotechnologie, die auf molekularen Maschinen basiert, die zahlreiche nützliche Aufgaben verrichten: sie heißt Biologie. Die Natur zeigt uns, wie erlesen und vielfältig die Tätigkeiten sind, die durch molekulare Maschinen verrichtet werden können. Die Fortschritte der letzten 25 Jahren bei künstlichen Systemen bedeuten, dass Chemiker heute das Know-how und die Synthesewerkzeuge für den Aufbau geeigneter Maschinenarchitekturen (z. B. Catenane, Rotaxane, sterisch hoch gehinderte Alkene, Moleküle, die Schienen entlanglaufen) zur Verfügung haben. Sie können die Positionen der Komponenten ändern (oft durch geschickte Beeinflussung von nichtkovalenten Wechselwirkungen zwischen den Bauteilen), sie verstehen, wie Ratschenmechanismen genutzt werden können, um Motor-Mechanismen zu erzeugen, und sie lernen, wie diese in komplexere molekulare Systeme eingebaut werden können.

Und dennoch müssen noch grundlegende Aufgaben gelöst werden. Im Gegensatz zu Motorproteinen, die durch ATP-Hydrolyse oder Protonengradienten angetrieben werden, gibt es bis jetzt noch keinen chemisch angetriebenen, autonom (d. h., solange ein chemischer Treibstoff vorhanden ist) arbeitenden synthetischen molekularen Motor; das am nächsten kommende Gegenbeispiel ist Feringas auf einem sterisch hoch gehinderten Alken basierender Rotationsmotor, der bei Bestrahlung mit Licht kontinuierlich rotiert. Des Weiteren können nur wenige der künstlichen molekularen Maschinen nützliche Aufgaben verrichten, die nicht auch mit konventionellen chemischen Methoden erreicht werden können, auch wenn es einige bemerkenswerte Fortschritte in ihrer Verwendung zur Änderung von Eigenschaften gegeben hat. Dies steht in starkem Kontrast zu der unverzichtbaren Rolle,

die biologische Maschinen in zahlreichen Zellprozessen spielen. Wenn dieser letzte Schritt gelungen sein wird – und die schnellen Fortschritte der letzten Jahre weisen darauf hin, dass die Zeit nicht allzu fern ist –, dann werden künstliche molekulare Maschinen zu der außergewöhnlichen Nanotechnologie werden, die Feynman vorausgesehen hat. Dies zu vollbringen, wird, wie er andeutete,^[2] zweifelsohne Spaß machen!

Wir danken dem EPSRC, dem ERC und dem Leverhulme Trust für die Unterstützung unserer Forschung zu molekularen Maschinen. E.R.K. ist Royal Society of Edinburgh/Scottish Government Personal Research Fellow.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10080–10088
Angew. Chem. **2015**, *127*, 10218–10226

- [1] Die Vorstellungen darüber, wie molekulare Maschinen verwirklicht werden können, haben sich im Laufe der Jahre erheblich geändert: a) K. Mislow, *Chemtracts: Org. Chem.* **1989**, *2*, 151–174; b) V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3348–3391; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3484–3530; c) Sonderheft *Molecular Machines*, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 409–522; d) K. Kinbara, T. Aida, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1377–1400; e) W. R. Browne, B. L. Feringa, *Nat. Nanotechnol.* **2006**, *1*, 25–35; f) E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72–191; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 72–196; g) V. Balzani, M. Venturi, A. Credi, *Molecular Devices and Machines. Concepts and Perspectives for the Nanoworld*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [2] R. P. Feynman, *Eng. Sci.* **1960**, *23*, 22–36.
- [3] Streitgespräch zwischen R. E. Smalley und K. E. Drexler: *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, 37–42.
- [4] K. E. Drexler, *Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology*, Fourth Estate, London, **1990**.
- [5] C. Tourney, *Nat. Nanotechnol.* **2009**, *4*, 783–784.
- [6] a) D. H. R. Barton, *Angew. Chem.* **1970**, *82*, 827–834; b) „The Principles of Conformational Analysis (Nobel lecture)“: D. H. R. Barton in *Nobel Lectures, Chemistry 1963–1970*, Elsevier, Amsterdam, **1972**.
- [7] a) M. Öki, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 87–93; *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 67–74; b) H. Iwamura, K. Mislow, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 175–182.
- [8] J. Rebek, Jr., J. E. Trend, R. V. Wattle, S. Chakravorti, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4333–4337.
- [9] S. Shinkai, T. Nakaji, Y. Nishida, T. Ogawa, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5860–5865.
- [10] P. L. Anelli, N. Spencer, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5131–5133.
- [11] a) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, J. P. Kintzinger, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5095–5098; b) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, J.-M. Kern, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3043–3045.
- [12] G. Schill, *Catenanes, Rotaxanes and Knots*, Academic Press, New York, **1971**.
- [13] P. R. Ashton, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, C. Vicent, D. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1396–1399; *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1404–1408.
- [14] a) *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots* (Hrsg.: J.-P. Sauvage, C. O. Dietrich-Buchecker), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; b) G. Gil-Ramírez, D. A. Leigh, A. J. Stephens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6110–6150; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6208–6249.

- [15] R. A. Bissell, E. Córdova, A. E. Kaifer, J. F. Stoddart, *Nature* **1994**, 369, 133–137.
- [16] T. R. Kelly, H. De Silva, R. A. Silva, *Nature* **1999**, 401, 150–152.
- [17] N. Koumura, R. W. J. Zijlstra, R. A. van Delden, N. Harada, B. L. Feringa, *Nature* **1999**, 401, 152–155.
- [18] M. Klok, N. Boyle, M. T. Pryce, A. Meetsma, W. R. Browne, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10484–10485.
- [19] R. Eelkema, M. M. Pollard, J. Vicario, N. Katsonis, B. S. Ramon, C. W. M. Bastiaansen, D. J. Broer, B. L. Feringa, *Nature* **2006**, 440, 163.
- [20] J. Wang, B. L. Feringa, *Science* **2011**, 331, 1429–1432.
- [21] T. Kudernac, N. Ruangsupapichat, M. Parschau, B. Maciá, N. Katsonis, S. R. Harutyunyan, K.-H. Ernst, B. L. Feringa, *Nature* **2011**, 479, 208–211.
- [22] J. C. Maxwell, *Theory of Heat*, Longmans, Green and Co., London, **1871**, Kap. 22.
- [23] M. von Smoluchowski, *Phys. Z.* **1912**, 13, 1069–1080.
- [24] R. P. Feynman, R. B. Leighton, M. Sands, *The Feynman Lectures on Physics, Band I*, Addison-Wesley, Reading, MA, **1963**, Kap. 46.
- [25] P. Hänggi, F. Marchesoni, *Rev. Mod. Phys.* **2009**, 81, 387–442.
- [26] R. D. Astumian, P. Hänggi, *Phys. Today* **2002**, 55, 33–39.
- [27] a) J. V. Hernández, E. R. Kay, D. A. Leigh, *Science* **2004**, 306, 1532–1537; b) D. A. Leigh, J. K. Y. Wong, F. Dehez, F. Zerbetto, *Nature* **2003**, 424, 174–179.
- [28] a) M. N. Chatterjee, E. R. Kay, D. A. Leigh, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4058–4073; b) V. Serreli, C.-F. Lee, E. R. Kay, D. A. Leigh, *Nature* **2007**, 445, 523–527; c) M. Alvarez-Pérez, S. M. Goldup, D. A. Leigh, A. M. Z. Slawin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1836–1838; d) A. Carlone, S. M. Goldup, N. Lebrasseur, D. A. Leigh, A. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8321–8323; e) G. Ragazzon, M. Baroncini, S. Silvi, M. Venturi, A. Credi, *Nat. Nanotechnol.* **2015**, 10, 70–75.
- [29] M. von Delius, E. M. Geertsema, D. A. Leigh, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 96–101.
- [30] M. J. Barrell, A. G. Campaña, M. von Delius, E. M. Geertsema, D. A. Leigh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 285–290; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 299–304.
- [31] a) W. B. Sherman, N. C. Seeman, *Nano Lett.* **2004**, 4, 1203–1207; b) J. S. Shin, N. A. Pierce, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10834–10835; c) T. Ye, C. Mao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11410–11411; d) P. Yin, H. Yan, X. G. Daniell, A. J. Turberfield, J. H. Reif, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4906–4911; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5014–5019; e) J. Bath, A. J. Turberfield, *Nat. Nanotechnol.* **2007**, 2, 275–284; f) S. F. J. Wickham, J. Bath, Y. Katsuda, M. Endo, K. Hidaka, H. Sugiyama, A. J. Turberfield, *Nat. Nanotechnol.* **2012**, 7, 169–173.
- [32] M. von Delius, D. A. Leigh, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3656–3676.
- [33] H. Gu, J. Chao, S.-J. Xiao, N. C. Seeman, *Nature* **2010**, 465, 202–205.
- [34] a) F. Zhang, J. Nangreave, Y. Liu, H. Yan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11198–11211; b) M. R. Jones, N. C. Seeman, C. A. Mirkin, *Science* **2015**, 347, 1260901, DOI: 10.1126/science.1260901.
- [35] P. R. Ashton, V. Balzani, O. Kocian, L. Prodi, N. Spencer, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11190–11191.
- [36] W. Setaka, T. Nirengi, C. Kabuto, M. Kira, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15762–15763.
- [37] J. Vacek, J. Michl, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, 98, 5481–5486.
- [38] J. D. Badjić, V. Balzani, A. Credi, S. Silvi, J. F. Stoddart, *Science* **2004**, 303, 1845–1849.
- [39] L. Grill, K.-H. Rieder, F. Moresco, G. Jimenez-Bueno, C. Wang, G. Rapenne, C. Joachim, *Surf. Sci.* **2005**, 584, L153–L158.
- [40] Y. Shirai, A. J. Osgood, Y. Zhao, K. F. Kelly, J. M. Tour, *Nano Lett.* **2005**, 5, 2330–2334.
- [41] a) R. A. L. Jones, *Soft Machines: nanotechnology and life*, Oxford University Press, Oxford, **2004**; b) R. D. Astumian, *Phys. Chem. Phys.* **2007**, 9, 5067–5083.
- [42] R. F. Service, *Science* **2003**, 302, 556–559.
- [43] C. P. Collier, E. W. Wong, M. Belohradský, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, P. J. Kuekes, R. S. Williams, J. R. Heath, *Science* **1999**, 285, 391–394.
- [44] J. E. Green, J. W. Choi, A. Boukai, Y. Bunimovich, E. Johnston-Halperin, E. Delonno, Y. Luo, B. A. Sheriff, K. Xu, Y. S. Shin, H.-R. Tseng, J. F. Stoddart, J. R. Heath, *Nature* **2007**, 445, 414–417.
- [45] G. Bottari, D. A. Leigh, E. M. Pérez, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13360–13361.
- [46] E. M. Pérez, D. T. F. Dryden, D. A. Leigh, G. Teobaldi, F. Zerbetto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12210–12211.
- [47] D. A. Leigh, M. Á. F. Morales, E. M. Pérez, J. K. Y. Wong, C. G. Saiz, A. M. Z. Slawin, A. J. Carmichael, D. M. Haddleton, A. M. Brouwer, W. J. Buma, G. W. H. Worpel, S. León, F. Zerbetto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3062–3067; *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3122–3127.
- [48] T. D. Nguyen, H.-R. Tseng, P. C. Celestre, A. H. Flood, Y. Liu, J. F. Stoddart, J. I. Zink, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 10029–10034.
- [49] J. Berná, D. A. Leigh, M. Lubomska, S. M. Mendoza, E. M. Pérez, P. Rudolf, G. Teobaldi, F. Zerbetto, *Nat. Mater.* **2005**, 4, 704–710.
- [50] Y. Liu, A. H. Flood, P. A. Bonvallet, S. A. Vignon, B. H. Northrop, H.-R. Tseng, J. O. Jeppesen, T. J. Huang, B. Brough, M. Baller, S. Magonov, S. D. Solares, W. A. Goddard, C.-M. Ho, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9745–9759.
- [51] Q. Li, G. Fuks, E. Moulin, M. Maaloum, M. Rawiso, I. Kulic, J. T. Foy, N. Giuseppone, *Nat. Nanotechnol.* **2015**, 10, 161–165.
- [52] B. Lewandowski, G. De Bo, J. W. Ward, M. Papmeyer, S. Kuschel, M. J. Aldegunde, P. M. E. Gramlich, D. Heckmann, S. M. Goldup, D. M. D'Souza, A. E. Fernandes, D. A. Leigh, *Science* **2013**, 339, 189–193.

Eingegangen am 14. April 2015
Online veröffentlicht am 27. Juli 2015
Übersetzt von Steffen L. Woltering, Manchester