



Ein metallregulierter vierstufiger Nanoschalter zur Steuerung einer zweistufigen sequenziellen Katalyse in einem Elf-Komponenten-System

Sudhakar Gaikwad⁺, Abir Goswami⁺, Soumen De und Michael Schmittel*

Professor Ulrich Lüning zum 60. Geburtstag gewidmet

Abstract: Ein nanomechanischer Schalter mit drei orthogonalen Bindungsmotiven – der Zink(II)-porphyrin-, der Azaterpyridin- und der abgeschirmten Phenanthrolin-Bindungsstelle – kann durch Zugabe und Entfernen geeigneter Metallionen-Inputs quantitativ und reversibel zwischen vier Schaltzuständen verändert werden. Zwei von diesen können katalytische Transformationen (AN1, AN2) initiieren, während die beiden anderen jegliche Reaktion beenden (AUS1, AUS2). In einem zyklischen vierstufigen Schaltvorgang kann daher die sequenzielle Transformation $A + B + C \rightarrow AB + C \rightarrow ABC$ gesteuert werden, die sich schrittweise entlang der Schaltzustände $AUS1 \rightarrow AN1$ (Click-Reaktion: $A + B \rightarrow AB$) $\rightarrow AUS2 \rightarrow AN2$ (Michael-Addition: $AB + C \rightarrow ABC$) $\rightarrow AUS1$ entwickelt. Zwei aufeinander folgende Zyklen der sequenziellen Katalyse konnten ohne Aktivitätsverlust in einem Reaktionssystem mit elf verschiedenen Komponenten realisiert werden.

Metallregulierte Schalter spielen eine wichtige Rolle in vielen physiologischen Prozessen, wobei Übergangsmetalle als Cofaktoren oder als Koordinationszentren für Schaltprozesse mit großer Amplitude auftreten.^[1] Wegen der zentralen Bedeutung der Metalle haben sich in der Natur zahlreiche Prozesse für den gezielten Transport von Übergangsmetallionen, wie Kupfer(I,II), Eisen(II),^[1] durch Membranen in das Cytoplasma und zu den erforderlichen Proteinstandorten entwickelt. Dabei wird ein ausgefeilter Mechanismus für den intrazellulären Metallionen-Stoffwechsel („Metallom“) verwendet.^[1,2] Um das enorme Potenzial metallregulierter Schaltprozesse^[3] mit großer Amplitude auch außerhalb der Biosphäre auszuloten und weiter zu entwickeln, haben wir unsere Untersuchungen auf Metallionen-gesteuerte Nanoschalter unter besonderer Berücksichtigung der allosterischen Kontrolle^[4] von katalytischen Prozessen konzentriert. Die schaltbare Katalyse ist in den letzten Jahren zu einem aktuellen Thema geworden,^[5] jedoch arbeiten die meisten

Schalter mit Licht-^[6] und pH-Kontrolle,^[7] während hochselektiver chemischer Input (Zugabe von Liganden/Anionen^[8] oder Metallionen)^[9,10] zur Kontrolle der Katalyse eher selten ist. Während Licht für Einzelschaltprozesse häufig das Mittel der Wahl ist,^[11] sind variable chemische Inputs eher zielführend, um mehr als zwei Schaltstufen zu adressieren. Auch sind chemische Inputs in der Konzentration modulierbar, wodurch Kommunikation zwischen Schaltern^[12] sowie Regulation und Feedback-Kontrolle ähnlich wie bei Enzymregelkreisen möglich werden.^[5c]

Inspiziert von den Metallschaltern der Natur^[1] präsentieren wir hier einen neuartigen vierstufigen Nanoschalter, der sich reversibel zwischen allen Schaltzuständen hin- und herschalten lässt. Darüber hinaus steuert der Nanoschalter zwei unterschiedliche katalytische Prozesse (eine Click-Reaktion und eine Michael-Addition), die ohne Aktivitätsverlust über zwei Schaltzyklen stattfinden und für die sequenzielle Transformation $A + B + C \rightarrow AB + C \rightarrow ABC$ eingesetzt werden, was weitgehend Orthogonalität der insgesamt elf Komponenten erfordert. Auch in der Natur findet die mehrstufige sequenzielle Katalyse Verwendung für höchst effiziente und selektive Transformationen zu komplexen Biomolekülen.^[13]

Für den vierstufigen Schalter **1** (Abbildung 1) haben wir eine andere Architektur^[14] als für unsere früheren Nanoschalter gewählt, die ihre Fähigkeit zur AN/AUS-Regulation bereits in photochemischen Prozessen^[10b] sowie in der Organo-^[10a] und Übergangsmetall-Katalyse bewiesen haben.^[10c,e] Schalter **1** basiert auf dem höchst vielseitigen Tetraphenylmethan-Gerüst und ist mit drei Armen und drei unterschiedlichen Termini ausgestattet: einer Zink(II)-porphyrin(ZnPor)-Einheit, einem Azaterpyridin(azaterpy)-Arm, der zwei funktionale Liganden enthält, und einem abgeschirmten Phenanthrolin. Ihre genaue Position im Gerüst wurde durch Modellierung bestimmt, sodass sich drei orthogonale Bindungsmotive bilden können: a) eine intramolekulare $N_{\text{azaterpy}} \rightarrow \text{ZnPor}$ -Bindung (in Zustand IV), b) ein intramolekularer HETTAP-Kupfer-Komplex (HETTAP = HETeroleptic Terpyridine And Phenanthroline)^[15] (in Zustand I) und c) ein intermolekularer Eisen(II)-bisterpyridin-Komplex (in Zustand III), jeweils in Abhängigkeit vom gewählten Metallionen-Input (Cu^+ , Fe^{2+} oder kein Input). Darüber hinaus haben wir, extrapolierend aus früheren Ergebnissen,^[10c] postuliert, dass die Reaktion von $[\text{Cu}(\text{I})]^+$ mit Fe^{2+} das dimere $[\text{Cu}_2\text{Fe}(\text{I})_2]^{4+}$ (Zustand II) ergeben sollte. Aufgrund des kupferbeladenen Phenanthrolins müsste dieser

[*] M. Sc. S. Gaikwad,^[+] M. Sc. A. Goswami,^[+] Dr. S. De, Prof. Dr. M. Schmittel
Forschungszentrum für Mikro-/Nanochemie und Technologie (Cμ)
Organische Chemie I, Universität Siegen
Adolf-Reichwein Straße 2, 57068 Siegen (Deutschland)
E-Mail: Schmittel@chemie.uni-siegen.de

[+] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors sind unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201604658> zu finden.

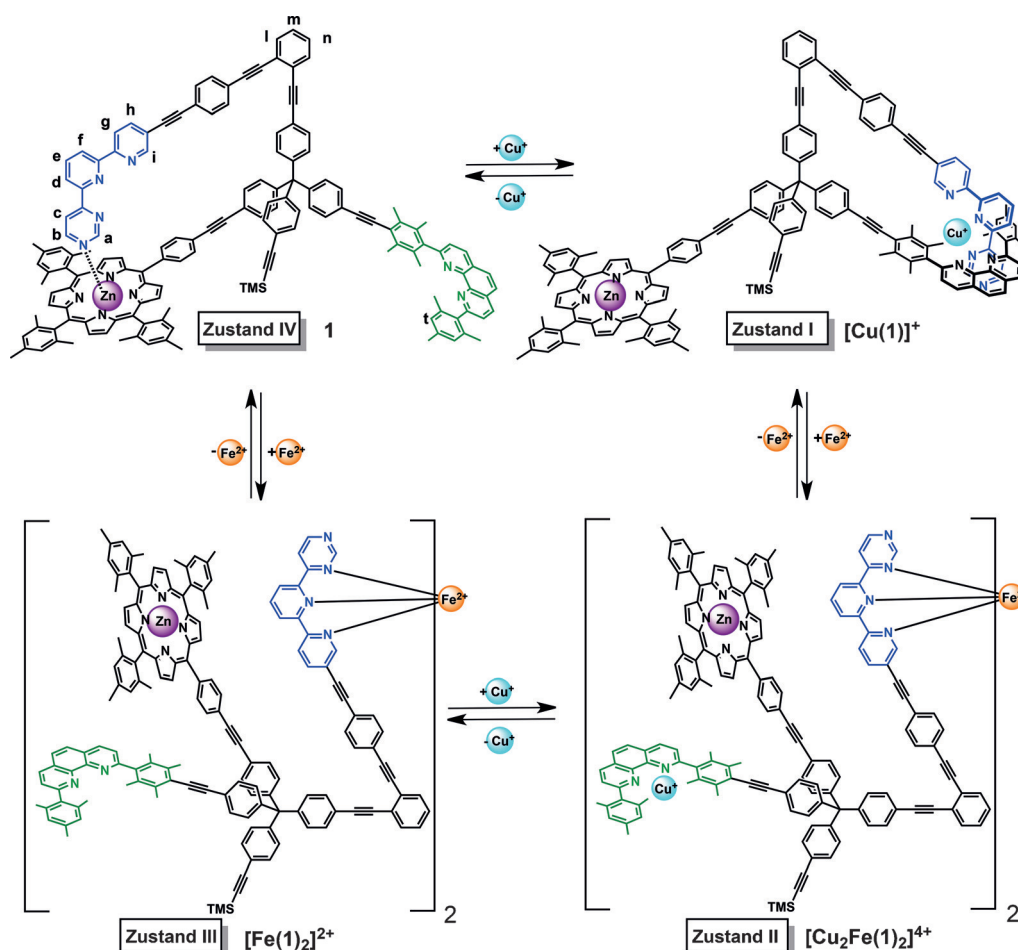


Abbildung 1. Nanoschalter 1 und seine vier Schaltzustände. TMS = Trimethylsilyl.

Schaltzustand in der Lage sein, eine Click-Reaktion zu katalysieren.^[10e]

Die Verbindung **1** mit ihren drei Schaltstationen wurde durch eine mehrstufige Synthese hergestellt und eindeutig durch Elementaranalyse sowie das komplette Repertoire spektroskopischer Techniken charakterisiert. Das ESI-MS-Spektrum zeigt einen Molekülionen-Peak bei $m/z = 1076.9$ Da für $[1 + 2H]^{2+}$, eine Zuordnung, die durch die gute Übereinstimmung der experimentellen und theoretischen Isotopenaufspaltung erhärtet wird (Hintergrundinformation (SI), Abbildung S23). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheinen die Pyrimidinprotonen a-H und b-H der Azaterpyridin-Einheit als scharfe Signale in der aliphatischen Region bei $\delta = 3.76$ bzw. 2.73 ppm, was ein Eintauchen des Pyrimidins in die abschirmende π -Zone von ZnPor bestätigt. Die $N_{\text{azaterpy}} \rightarrow \text{ZnPor}$ -Wechselwirkung wurde zudem durch die UV/Vis-Daten bestätigt: Die Soretbande von **1** erscheint bei $\lambda = 429$ nm, wohingegen die unkoordinierte ZnPor-Einheit typischerweise eine Absorption bei $\lambda = 421$ nm (SI, Abbildung S27) aufweist. Die Verschiebung um $\Delta\lambda = 8$ nm ist gut bei artverwandten Pyridin-koordinierten Zink(II)-porphyrinen dokumentiert.^[10a,b] Die $N_{\text{azaterpy}} \rightarrow \text{ZnPor}$ -Koordinationsart ist eindeutig intramolekular, wie durch die Konzentrationsunabhängigkeit der chemischen Verschiebungen offensicht-

lich wird. So bleibt die UV/Vis-Absorption der Q-Bande über $c = 10^{-6}$ – 10^{-4} M konstant bei $\lambda = 562$ nm (SI, Abbildung S28). Insgesamt zeigen diese Beobachtungen, dass der Nanoschalter **1** über die $N_{\text{azaterpy}} \rightarrow \text{ZnPor}$ -Verknüpfung in einer geschlossenen Konformation (self-locked) vorliegt.

Zunächst stellten wir jede der Schaltstufen I, II und III individuell in analytisch reiner Form her. Anders als **1** (Zustand IV) sollten die Schaltzustände I–III katalytisch aktive Amine, wie Piperidin (**2**), durch starke Anbindung an der freien ZnPor-Einheit inhibieren,^[10a] was eine gewichtige Voraussetzung für die Kontrolle über die Katalyse ist (siehe unten). Zuerst wurde der intramolekulare Komplex $[\text{Cu}(\text{1})]^+$ (Zustand I) durch Zugabe von 1 Äquiv. $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ zu Nanoschalter **1** (Zustand IV)

in $[\text{D}_2]$ Dichlormethan hergestellt. Hierbei muss sich der Schaltarm um 2.5 nm vom Zink(II)- zum Kupfer(I)-Zentrum bewegen. Wie erhofft, bildete sich der intermolekulare Komplex $[\text{Fe}(\text{1})_2]^{2+}$ (Zustand III) quantitativ aus Schalter **1** nach Zugabe von 0.5 Äquiv. $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2$ (SI, Abbildung S8), wiederum unter Auflösung der $N_{\text{azaterpy}} \rightarrow \text{ZnPor}$ -Verknüpfung. Der Heterodimetallkomplex $[\text{Cu}_2\text{Fe}(\text{1})_2]^{4+}$ (Zustand II) wurde aus beiden möglichen Vorstufen präpariert, sowohl aus $[\text{Cu}(\text{1})]^+$ (Zustand I) durch Zugabe von 0.5 Äquiv. $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2$ als auch aus $[\text{Fe}(\text{1})_2]^{2+}$ (Zustand III) durch Hinzufügen von 1 Äquiv. $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ (relativ zu **1**). Die Identität und quantitative Bildung der Schaltzustände I–III wurden unzweifelhaft durch $^1\text{H-NMR}$ -, $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ - und UV/Vis-Spektroskopie (komplette Daten siehe SI), ESI-MS sowie Elementaranalyse belegt. Einige der diagnostischen Veränderungen entlang der Schaltzustände IV \rightarrow I \rightarrow II \rightarrow III sind in Tabelle 1 aufgelistet. Zum Beispiel zeigen die UV/Vis-Daten klar, dass die $N_{\text{azaterpy}} \rightarrow \text{ZnPor}$ -Verknüpfung nur in **1** (Zustand IV) auftritt, während die $^1\text{H-NMR}$ -Tiefeldverschiebung an der Azaterpyridin-Einheit (d,f-H) belegt, dass der Eisen(II)-bisterpyridin-Komplex in beiden Schaltstufen II und III vorliegt. Die Beladung der beiden Phenanthrolin-Stationen mit Kupfer(I)-Ionen in $[\text{Cu}_2\text{Fe}(\text{1})_2]^{4+}$ (Zustand II) wird erkennbar durch die Tiefeldverschiebung der Protonen

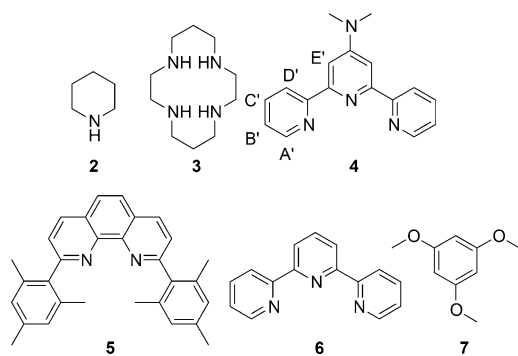
Tabelle 1: Ausgewählte Daten zu den Schaltzuständen I–IV.

Zustand	UV/Vis ^[a] [nm]	Phen ^[b,c]		Azaterpyridin ^[b]			
		t-H	5,6-H	a-H	d-H	f-H	i-H
IV	429/562	6.96	7.91	3.76	7.38	7.36	8.68
I	421/549	6.30	7.96	7.39	8.10	7.95	7.88
II	–/549	6.95	8.08	7.26	8.86	8.67	6.90
III	–/549	6.91	7.91	7.24	8.98	8.81	7.02

[a] Absorptionsmaxima. [b] ¹H-NMR-Verschiebungen in ppm. [c] Phenanthrolin. Komplette ¹H-NMR-Daten siehe SI.

5,6-H beim III→II-Übergang. Zudem zeigt das ESI-MS ein diagnostisches Signal (100 %) für den Komplex [Cu₂Fe(**1**)₂]⁴⁺ (SI, Abbildung S26).

Danach wurde die Reversibilität des Schaltens zwischen ausgewählten Stufen untersucht. Versetzen von **1** mit [Cu(CH₃CN)₄]PF₆ lieferte [Cu(**1**)]⁺, dessen niedrige Bindungskonstante (logK = 7.42 ± 0.07) die parallel erfolgende Spaltung der N_{azaterpy}→ZnPor-Wechselwirkung reflektiert (SI, Abbildung S48). Zugabe von 1 Äquiv. Cyclam (**3**) zu einer Lösung von [Cu(**1**)]⁺ bildete **1** vollständig zurück, erkennbar an den Protonen a-H und t-H, die wieder an ihre Originalpositionen bei δ = 3.76 bzw. 6.96 ppm zurückkehren. Zusätzliche Einblicke lieferte eine UV/Vis-Titration von [Cu(**1**)]⁺ (1 × 10^{−4} M) gegen **3** (2.5 × 10^{−3} M), bei der die Q-Bande nach Zugabe von 1 Äquiv. Cyclam von λ = 549 nach 562 nm zurückkehrte (SI, Abbildung S30). Insgesamt bestätigen UV/Vis- und ¹H-NMR-Studien das quantitative und reversible Umschalten zwischen den Zuständen IV und I über drei Zyklen (SI, Abbildung S11).



Anschließend wurde das reversible Umschalten zwischen **1** (Zustand IV) und [Fe(**1**)₂]²⁺ (Zustand III) evaluiert. Nach Zugabe von 0.50 Äquiv. Fe(BF₄)₂ zu **1** verschoben sich die Signale der Azaterpyridin-Protonen a-H, d-H und f-H von δ = 3.76, 7.38 und 7.36 ppm zu 7.24, 8.98 bzw. 8.81 ppm. Das damit einhergehende Ablösen des Azaterpyridin-Arms an der ZnPor-Bindungsstelle wurde zusätzlich durch eine UV/Vis-Titration von Schalter **1** (1.1 × 10^{−4} M) gegen Fe(BF₄)₂ (2.75 × 10^{−3} M) erhärtet, da sich bei Addition von 0.50 Äquiv. Fe²⁺ die Q-Bande von λ = 562 nach 549 nm verschob. Hierbei ergab sich logK = 10.06 ± 0.29 für die Bildung von [Fe(**1**)₂]²⁺ (SI, Abbildung S50). Um den Prozess umzukehren, haben wir

4-*N,N*-Dimethylamino-2,2':6',2''-terpyridin (**4**) wegen seiner höheren Affinität für Fe²⁺-Ionen hinzugegeben. Nach Versetzen mit 1 Äquiv. **4** tauchten die Signale der Protonen a-H und i-H bei δ = 3.76 bzw. 8.68 ppm auf. Ebenfalls wurde die N_{azaterpy}→ZnPor-Koordination wiederhergestellt. Bei der Titration einer Lösung von [Fe(**1**)₂]²⁺ (1 × 10^{−4} M) in Dichlormethan gegen **4** (2.5 × 10^{−3} M) erfolgte eine vollständige Verschiebung der Bande von λ = 549 nach 562 nm (SI, Abbildung S32), sobald 1 Äquiv. **4** (relativ zu **1**) zugegeben worden war. Quantitatives und reversibles Schalten zwischen den Zuständen IV und III über zwei Zyklen wurde zusätzlich per ¹H-NMR-Spektroskopie sichergestellt (SI, Abbildung S12).

Nach der Demonstration des reversiblen Umschaltens zwischen verschiedenen Stufen des Nanoschalters **1** wurde das unidirektionale zyklische Durchschalten der Zustände IV→I→II→III→IV (SI, Abbildung S13) evaluiert. Wie oben gezeigt, erhielt man durch Zugabe von 1 Äquiv. Kupfer(I)-Ionen zu einer Lösung des Schalters **1** (Zustand IV) den HETTAP-Komplex [Cu(**1**)]⁺ (Zustand I). Weiteres Versetzen mit 0.50 Äquiv. Eisen(II)-Ionen zerstörte die HETTAP-Komplexbildung und ergab den „dimeren“ Komplex [Cu₂Fe(**1**)₂]⁴⁺ (Zustand II). Alle spektroskopischen Daten bestätigen, dass [Cu₂Fe(**1**)₂]⁴⁺ (Zustand II) mit zwei gleichartigen koordinativ frustrierten Kupfer(I)-Komplex-Positionen ausgestattet ist. Nach Zugabe von 1 Äquiv. Cyclam (**3**) zu [Cu₂Fe(**1**)₂]⁴⁺ (relativ zu **1**) kommt es zur Bildung des Eisen-Komplexes [Fe(**1**)₂]²⁺ (Zustand III). Schließlich wurden die Fe²⁺-Ionen durch Versetzen mit 1 Äquiv. **4** entfernt, was **1** ergab (Reset auf Zustand IV; SI, Abbildung S13, für einen kompletten Zyklus). Im Laufe eines Zyklus sammeln sich als Abfallprodukte [Cu(**3**)]⁺ und [Fe(**4**)₂]²⁺ an, die aber mit den Schaltprozessen nicht interferieren. Alle Schaltprozesse IV→I→II→III→IV erfolgten, wie in UV/Vis-Untersuchungen ersichtlich, unmittelbar nach Mischen der Komponenten bei Raumtemperatur.^[16]

Eine Analyse der vier Schaltstufen mit den beteiligten Schaltstationen lässt auf zwei zur Implementierung von katalytischen Reaktionen geeignete Optionen schließen: a) Das koordinativ frustrierte Kupfer(I)-phenanthrolin in [Cu₂Fe(**1**)₂]⁴⁺ ist für seine Fähigkeit bekannt, Click- und Cyclopropanierungs-Reaktionen zu katalysieren.^[10c,e] Es wird nur in Zustand II freigelegt. b) Die ZnPor-Einheit bleibt in drei Zuständen (I, II, III) intramolekular unbelegt, sodass eine katalytisch aktive, an die ZnPor-Station gebundene Spezies nur in Zustand IV abgelöst wird. Diese Gedanken legen nahe, dass die Schaltzustände I und III im Hinblick auf katalytische Aktivität als AUS-Zustände wirken könnten.

Im nächsten Schritt war es notwendig, Modellverbindungen für eine sequenzielle Transformation zum Nachweis des vorgestellten Konzepts auszuwählen. Offenkundig können dabei verschiedene Interferenzen auftreten, die vermieden werden müssen: a) Weder der Reaktant noch die Produkte dürfen in den Umschaltvorgang eingreifen, der die vier Schaltzustände verbindet. b) Der zweite Schritt der sequenziellen Transformation sollte gezielt nur das Produkt aus dem ersten Schritt transformieren, andernfalls entstehen Nebenprodukte, die in den Schaltprozess eingreifen könnten. c) Außerdem sollten beide katalytischen Prozesse bei gleicher Temperatur und innerhalb der gleichen Zeit ablaufen. Nach

Sichtung verschiedener sequenzieller Reaktionen, die bei unterschiedlichen Bedingungen geprüft wurden, haben wir schließlich die optimierten Substrate **A**, **B** und **C** ausgewählt, die in Abbildung 2 dargestellt sind. Hierbei war ein entscheidendes Problem, ein Paar **A** und **AB** zu identifizieren,

$[\text{Cu}(\mathbf{5})(\mathbf{6})]^+$ als Analogon zu $[\text{Cu}(\mathbf{1})]^+$ kein Produkt **AB** bildete (SI, Abbildung S34). Zweitens lieferte die katalytische Reaktion von **AB** mit Michael-Akzeptor **C** (1:1) bei Vorhandensein von 10 Mol-% Piperidin das Michael-Additionsprodukt **ABC** in 33 % Ausbeute (SI, Abbildung S35), wäh-

rend in Gegenwart des Piperidin-ZnTPP-Komplexes^[17] das Produkt **ABC** nicht auftrat (SI, Abbildung S42).

Nach der Implementierung der sequenziellen Katalyse wurde das Elf-Komponenten-System (in einem Topf befinden sich der Nanoschalter **1**, Piperidin (**2**), die vier Inputs für das Umschalten, die Reaktanten **A** + **B** + **C** sowie die Produkte **AB** + **ABC**) in zwei aufeinander folgenden Schaltzyklen im Hinblick auf Funktionsfähigkeit überprüft. Zu diesem Zweck (¹H-NMR-Daten für den 1. Zyklus; SI, Abbildung S45a–d) wurde ein NMR-Röhrchen mit $[\text{Cu}(\mathbf{1})]^+$ (1.97 mM), Piperidin (**2**), **A**, **B** und **C** im Verhältnis 1:1:10:10:10 in CDCl_3 2 h bei 55 °C erhitzt. Durch NMR-Spektroskopie konnte keine Produktbildung nachgewiesen werden (Katalyse AUS1 in Zustand I; Abbildung 3 a), was sich leicht dadurch erklären lässt, dass **2** fest an die ZnPor-Position

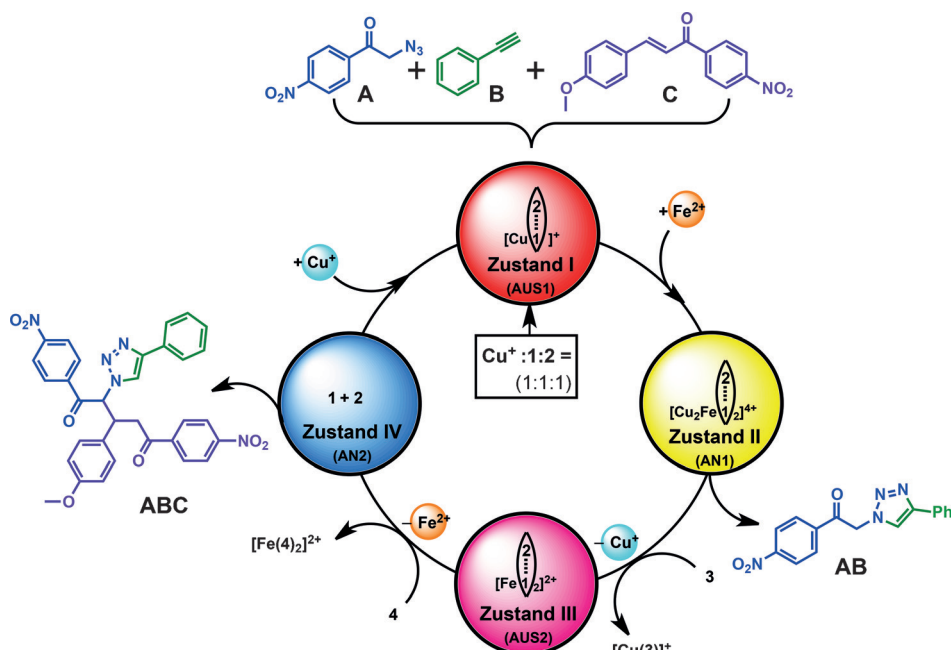


Abbildung 2. Schaltzyklus von Nanoschalter **1** mit den katalytischen Transformationen $\mathbf{A} + \mathbf{B} \rightarrow \mathbf{AB}$ und $\mathbf{AB} + \mathbf{C} \rightarrow \mathbf{ABC}$, die in den Schaltstufen II (AN1) und IV (AN2) auftreten. Siehe Abbildung 1 für die molekularen Strukturen der Schaltzustände I–IV. Zu beachten ist, dass Piperidin (**2**) in den Schaltzuständen I–III fest an die ZnPor-Einheit von **1** gebunden ist und somit nicht als katalytisch aktive Spezies in Lösung verfügbar ist.

bei dem nur **AB** im zweiten katalytischen Prozess reagiert. Für den ersten katalytischen Schritt im Zyklus $\mathbf{A} + \mathbf{B} \rightarrow \mathbf{AB}$ wurde eine Click-Reaktion ausgewählt, da diese von dem koordinativ frustrierten Kupfer(I)-phenanthrolin, das in Zustand II verfügbar ist, katalysiert werden sollte. Da **AB** eine Ketotriazol-Gruppe trägt, die als mögliche Chelat-Komplexierungseinheit für Metallionen fungieren könnte, wurde mit der 4-Nitrobenzoyl-Gruppe die Bindungsfähigkeit verringert. Im zweiten Schritt dieser Kaskade sollte ein durch Schaltstufe IV freigesetztes Amin katalytisch aktiv werden. Tatsächlich müsste ein Amin wie Piperidin (**2**) in allen anderen Schaltstufen stark an das freie ZnPor gebunden sein (z.B. Bindung von **2** an $[\text{Cu}(\mathbf{1})]^+$: $\log K = 5.37 \pm 0.41$; SI, Abbildung S49), wohingegen es kaum an **1** selbst bindet ($\log K = 2.66 \pm 0.08$; SI, Abbildung S48). Folglich wurde eine Piperidin-katalysierte Michael-Addition für den Prozess $\mathbf{AB} + \mathbf{C} \rightarrow \mathbf{ABC}$ in Betracht gezogen.

Bevor die schaltbare Katalyse in Gegenwart von **1** entwickelt werden konnte, wurden die Bedingungen für die sequenzielle Katalyse in Gegenwart von Modellkatalysatoren optimiert. Die Click-Reaktion von **A** mit **B** (1:1) bei 55 °C über 2 h ergab bei Vorhandensein von 10 Mol-% des Komplexes $[\text{Cu}(\mathbf{5})]^+$ (als Modell für $[\text{Cu}_2\text{Fe}(\mathbf{1})_2]^{4+}$) das Click-Produkt **AB** in 54 % Ausbeute (SI, Abbildung S33), während sich in Gegenwart von 10 Mol-% des HETTAP-Komplexes

von $[\text{Cu}(\mathbf{1})(\mathbf{2})]^+$ und Kupfer(I) in der HETTAP-Komplexbildungstasche gebunden sind. Nach Zugabe von 0.50 Äquiv. Fe^{2+} -Ionen transformierte sich $[\text{Cu}(\mathbf{1})(\mathbf{2})]^+$ zu $[\text{Cu}_2\text{Fe}(\mathbf{1})_2]^{4+}$ (Zustand II; Abbildung 2). Zweistündiges Erhitzen bei 55 °C ergab das Click-Reaktionsprodukt **AB** in 50 % Ausbeute (Abbildung 3 b),^[18] während kein Michael-Additions-

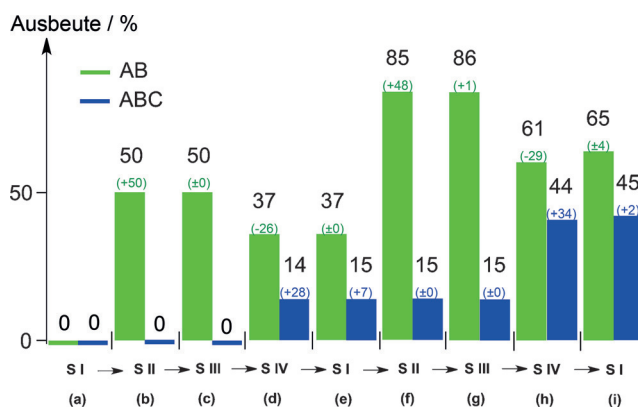


Abbildung 3. Entwicklung der Ausbeute (schwarze Ziffern) von **AB** und **ABC** in den verschiedenen Schaltzuständen (S) im Laufe von zwei Zyklen. Die Ausbeuten (oder Verluste) für jeden Schritt sind in Klammern angegeben (%), jeweils in Bezug zur Menge (oder dem verbrauchten Betrag) des Ausgangsmaterials.

produkt nachgewiesen werden konnte (Katalyse AN1 in Zustand II). Bemerkenswerterweise war die katalytische Aktivität von $[\text{Cu}_2\text{Fe}(\mathbf{1})_2(\mathbf{2})_2]^{4+}$ fast dieselbe wie in der Modellreaktion mit $[\text{Cu}(\mathbf{5})]^+$. Nach Zugabe von 1 Äquiv. (relativ zu $\mathbf{1}$) Cyclam ($\mathbf{3}$), um die Cu^+ -Ionen von der Phenanthrolinbindungsstelle zu entfernen, entstand der Komplex $[\text{Fe}(\mathbf{1})_2(\mathbf{2})]^{2+}$ (Zustand III). Wie erwartet brachte das zweistündige Erhitzen bei 55°C kein weiteres Click-Reaktionsprodukt \mathbf{AB} hervor (Gesamtausbeute aus $\mathbf{AB}=50\%$; Abbildung 3c). Darüber hinaus konnte im NMR-Spektrum kein Michael-Additionsprodukt nachgewiesen werden, was die komplette Abschaltung beider katalytischer Reaktionen bestätigt (Katalyse AUS2 in Zustand III). Nun wurde 1 Äquiv. $\mathbf{4}$ zugegeben, um die Fe^{2+} -Ionen einzufangen und den Nanoschalter $\mathbf{1}$ (Zustand IV) zu generieren. Hierbei wechselte der Schaltarm hinüber auf die ZnPor-Station, wodurch in Folge $\mathbf{2}$ freigesetzt werden sollte. In der Tat erbrachte das Erhitzen von Zustand IV bei 55°C über 2 h das Michael-Additionsprodukt \mathbf{ABC} in 14% absoluter Ausbeute (28% Ausbeute in Bezug auf \mathbf{AB} ; Abbildungen 3d und S45). Der Reaktant \mathbf{AB} für den letztgenannten Schritt wurde entsprechend aufgebraucht (–26%; Katalyse AN2 in Zustand IV). Anschließend wurde der zweite Zyklus gestartet, nachdem die verbrauchten Reaktanten $\mathbf{A} + \mathbf{B}$ ersetzt worden waren, um identische Startbedingungen wie beim 1. Zyklus herzustellen (^1H -NMR-Daten für den 2. Zyklus siehe SI, Abbildung S46e–i). Nach Zugabe von 1 Äquiv. Cu^+ -Ionen und Erzeugung von $[\text{Cu}(\mathbf{1})(\mathbf{2})]^+$ (Zustand I) blieben die Produktausbeuten nach erneutem Erhitzen (55°C über 2 h) nahezu unverändert (Click-Produkt $\mathbf{AB}=37\%$, Michael-Additionsprodukt $\mathbf{ABC}=15\%$; Abbildung 3e), was AUS1 entspricht. Die Zugabe von 0.50 Äquiv. Fe^{2+} -Ionen und das Erhitzen der Mischung (Zustand II) bei 55°C über 2 h lieferte das Click-Produkt \mathbf{AB} in 48% Ausbeute (Abbildung 3f: 85% ist die komplette Ausbeute im 2. Zyklus in Bezug auf 1 Äquiv. \mathbf{A}). Gleichzeitig ergab sich kein zusätzliches Michael-Additionsprodukt \mathbf{ABC} (AN1). Abfangen der Cu^+ -Ionen durch Zugabe von 1 Äquiv. Cyclam und anschließendes Erhitzen unter gleichen Bedingungen schaltete beide Reaktionen aus (AUS2; Abbildung 3g). Das Versetzen mit 1 Äquiv. $\mathbf{4}$ stellte $\mathbf{1}$ wieder her. Jetzt erbrachte das Erhitzen bei 55°C über 2 h das Michael-Additionsprodukt \mathbf{ABC} in 44% absoluter Ausbeute (AN2), was einer 34-prozentigen Umwandlung im 2. Zyklus entspricht (Abbildungen 3h und S46).^[19] Schließlich beendete die Zugabe von 1 Äquiv. Cu^+ -Ionen beide Katalysen (AUS1; Abbildung 3i).

Sowohl die Bildung der beiden katalytisch erzeugten Produkte als auch die Massenbilanz aller Schritte sind über zwei Zyklen hinweg bemerkenswert reproduzierbar. In beiden Zyklen liegt die Umwandlung von $\mathbf{A} + \mathbf{B} \rightarrow \mathbf{AB}$ bei 50% (Abbildung 3b,f; relativ zu \mathbf{A}) und die von $\mathbf{AB} \rightarrow \mathbf{ABC}$ bei 28 und 34%^[19] (relativ zum verbrauchten \mathbf{AB}). Darüber hinaus korreliert der Verbrauch von \mathbf{AB} (–26 und –29%) in beiden Zyklen mit der Produktion von \mathbf{ABC} (+28 und +34%) innerhalb der Ungenauigkeit der Integration. Diese Ausbeuten sind zudem sehr nahe an denen der Modellreaktionen, die das Click-Produkt \mathbf{AB} in 54% Ausbeute (bei Nutzung von $[\text{Cu}(\mathbf{5})]^+$) und das Michael-Additionsprodukt \mathbf{ABC} in 33% Ausbeute lieferten (bei Nutzung von Piperidin).

Somit zeigen alle Charakteristika eine bemerkenswerte Reproduzierbarkeit im zweifach wiederholten zyklischen AN/AUS-Schalten eines Elf-Komponenten-Reaktionssystems. Ein dritter Zyklus wurde durch partielles Ausfallen von \mathbf{ABC} aus der Reaktionsmischung beeinträchtigt.

Schaltbare Katalyse ist kein Selbstzweck. Wie von Leigh et al. jüngst hervorgehoben wurde,^[5b] ist es eine Schlüsselherausforderung, mehrere Folgeprozesse durch eine bestimmte Abfolge von Stimuli zu schalten. Mit dem vorgestellten System – dem ersten Nanoschalter mit vier Schaltzuständen^[14] – weisen wir nach, dass über zwei komplette Zyklen hinweg eine zweistufige sequenzielle Katalyse mit einer hohen Reproduzierbarkeit gesteuert werden kann. Diese Leistungsfähigkeit ist deutlich höher einzuordnen als die von Systemen mit nur zwei Schaltstufen, in denen die Aktivität beider katalytischer Spezies nicht ausschließlich durch den Schalter kontrolliert wird.^[10e] Auch wenn sicherlich bei weitem nicht die Komplexität des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes^[20] erreicht ist, bei dem drei Enzyme zusammenwirken, werden zwei kaskadierende katalytische Prozesse in einem verflochtenen Reaktionssystem mit elf Komponenten ohne Interferenzprobleme geschaltet (Abbildung 2). Die vorliegende Arbeit erweitert daher unser grundlegendes Verständnis, wie komplexe Reaktionsszenarien regeltechnisch und interferenzfrei vernetzt werden können.^[21]

Danksagung

Wir danken dem DAAD, der DFG (Schm-647/19-1) und der Universität Siegen für die finanzielle Unterstützung.

Stichwörter: Allosterische Kontrolle · Koordinationschemie · Molekulare Schalter · Nanomechanische Bewegung · Sequenzielle Katalyse

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10512–10517
Angew. Chem. **2016**, 128, 10668–10673

- [1] D. P. Giedroc, A. I. Arunkumar, *Dalton Trans.* **2007**, 3107–3120.
- [2] K. J. Waldron, N. J. Robinson, *Nat. Rev. Microbiol.* **2009**, 7, 25–35.
- [3] a) B. Champin, P. Mobian, J.-P. Sauvage, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 358–366; b) M. J. Wiester, P. A. Ulmann, C. A. Mirkin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 114–137; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 118–142; c) U. Lüning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8163–8165; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 8285–8287; d) N. Kumagai, M. Shibasaki, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, 3, 41–57; e) X. Su, I. Aprahamian, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 1963–1981; f) P. Ceroni, A. Credi, M. Venturi, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 4068–4083; g) S. Erbas-Cakmak, D. A. Leigh, C. T. McTernan, A. L. Nussbaumer, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 10081–10206; h) A. J. McConnell, C. S. Wood, P. P. Neelakandan, J. R. Nitschke, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 7729–7793; i) P. C. Knipe, S. Thompson, A. D. Hamilton, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 1630–1639.
- [4] C. Kremer, A. Lützen, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 6162–6196.
- [5] a) M. Raynal, P. Ballester, A. Vidal-Ferran, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 1734–1787; b) V. Blanco, D. A. Leigh, V. Marcos, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 5341–5370; c) M. Schmittel, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 14956–14968.

- [6] a) F. Würthner, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 446–448; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 503–505; b) H. Sugimoto, T. Kimura, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2325–2326; c) R. Cacciapaglia, S. Di Stefano, L. Mandolini, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2224–2227; d) M. V. Peters, R. S. Stoll, A. Kühn, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5968–5972; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6056–6060; e) R. S. Stoll, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5054–5075; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5176–5200; f) J. Wang, B. L. Feringa, *Science* **2011**, *331*, 1429–1432; g) O. B. Berryman, A. C. Sather, A. Lledó, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9400–9403; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9572–9575; h) B. M. Neilson, C. W. Bielawski, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12693–12699; i) B. M. Neilson, C. W. Bielawski, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1874–1885; j) B. M. Neilson, C. W. Bielawski, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5453–5455; k) B. M. Neilson, C. W. Bielawski, *Organometallics* **2013**, *32*, 3121–3128; l) L. Osorio-Planes, C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1704–1707.
- [7] a) V. Blanco, A. Carlone, K. D. Hänni, D. A. Leigh, B. Lewandowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5166–5169; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5256–5259; b) V. Blanco, D. A. Leigh, V. Marcos, J. A. Morales-Serna, A. L. Nussbaumer, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4905–4908; c) J. Beswick, V. Blanco, G. De Bo, D. A. Leigh, U. Lewandowska, B. Lewandowski, K. Mishiho, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 140–143; d) C. M. Álvarez, H. Barbero, D. Miguel, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6631–6640.
- [8] a) H. J. Yoon, J. Kuwabara, J.-H. Kim, C. A. Mirkin, *Science* **2010**, *330*, 66–69; b) C. M. McGuirk, C. L. Stern, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4689–4696.
- [9] a) I. O. Fritsky, R. Ott, R. Krämer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3255–3258; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3403–3406; b) M. Galli, J. E. M. Lewis, S. M. Goldup, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13545–13549; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 13749–13753.
- [10] a) M. Schmittel, S. De, S. Pramanik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3832–3836; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3898–3902; b) M. Schmittel, S. Pramanik, S. De, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11730–11732; c) S. De, S. Pramanik, M. Schmittel, *Dalton Trans.* **2014**, 43, 10977–10982; d) G.-H. Ouyang, Y.-M. He, Y. Li, J.-F. Xiang, Q.-H. Fan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4334–4337; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4408–4411; e) S. De, S. Pramanik, M. Schmittel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14255–14259; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 14480–14484.
- [11] S. Venkataramani, U. Jana, M. Dommaschk, F. D. Sönnichsen, F. Tuczek, R. Herges, *Science* **2011**, *331*, 445–448.
- [12] a) D. Ray, J. T. Foy, R. P. Hughes, I. Aprahamian, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 757–762; b) S. Pramanik, S. De, M. Schmittel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4709–4713; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4798–4803; c) S. Pramanik, S. De, M. Schmittel, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13254–13257; d) Y. Ren, L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14220–14228.
- [13] a) R. N. Perham, *Annu. Rev. Biochem.* **2000**, *69*, 961–1004; b) N. Mast, A. J. Annalora, D. T. Lodowski, K. Palczewski, C. D. Stout, I. A. Pikuleva, *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 5607–5613; c) P. F. Leadlay, *Nature* **2014**, *510*, 482–483.
- [14] Schalter mit drei Schaltzuständen: G. Fioravanti, N. Harszkiewicz, E. R. Kay, S. M. Mendoza, C. Bruno, M. Marcaccio, P. G. Wiering, F. Paolucci, P. Rudolf, A. M. Brouwer, D. A. Leigh, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2593–2601.
- [15] M. L. Saha, S. Neogi, M. Schmittel, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 3815–3834.
- [16] Um verlässliche kinetische Daten zu erhalten, müssten Stopped-flow-Untersuchungen gemacht werden.
- [17] ZnTPP = Zink(II)-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin.
- [18] Die Ausbeute der Produkte **AB** und **ABC** wurde im Hinblick auf den internen Standard **7** unter Verwendung integrierter ¹H-NMR-Spektren bestimmt.
- [19] Die leicht höhere Ausbeute **ABC** erklärt sich durch die höhere Konzentration von **AB** im zweiten Zyklus.
- [20] M. S. Patel, T. E. Roche, *FASEB J.* **1990**, *4*, 3224–3233.
- [21] J. Li, P. Nowak, S. Otto, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9222–9239.

Eingegangen am 12. Mai 2016

Online veröffentlicht am 20. Juli 2016