

1988, 25, 1869–1870; c) J. C. Beeson, L. J. Fitzgerald, J. C. Gallucci, R. E. Gerkin, J. T. Rademacher, A. W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4621–4622.

[12] Das Reagens wurde bei Aldrich Chemical Co. erworben.

[13] a) P. Hemmerich, C. Sigwart, *Experientia* **1963**, 15, 448; b) G. Kubas, *Inorg. Synth.* **1979**, 19, 90.

Aufbau durch Wasserstoffbrücken zusammengehaltener Nanostrukturen aus 15 Komponenten

Katrina A. Jolliffe, Peter Timmerman* und
David N. Reinhoudt*

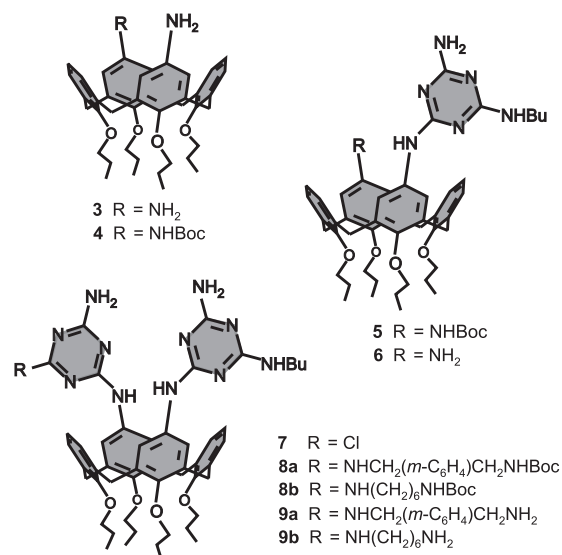
Das Design und die Synthese von Verbindungen, die alle notwendigen Informationen enthalten, um sich selbst spontan zu wohldefinierten, begrenzten Nanostrukturen zu organisieren, ist eine der größten Herausforderungen der supramolekularen Chemie.^[1, 2] Die starken koordinativen Bindungen und auch die weitaus schwächeren Wasserstoffbrücken sind geeignete Wechselwirkungen für einen solchen Aggregationsprozeß. Die reversible Bildung von Helicaten,^[3, 4] Gittern,^[5] Käfigen,^[6, 7] Metallodendrimeren,^[8] durch Wasserstoffbrücken zusammengehaltenen Rosetten,^[9, 10] Tennisbällen,^[11] Kugeln,^[12] Dendrimeren,^[13, 14] Polymeren^[15] und anderen Architekturen^[16, 17] wurde in den letzten zehn Jahren realisiert. Die größte Schwierigkeit ist dabei die Kontrolle des Aggregationsprozesses, wobei die Komplexität der Struktur der Aggregate auch immer mehr zunimmt.^[18–20]

Wir haben bereits über die Bildung des Aggregats **1**₃·(DEB)₆ (DEB = 5,5-Diethylbarbitursäure) berichtet, das über 36 Wasserstoffbrücken zusammengehalten wird.^[21] Gegenwärtig untersuchen wir die Bildung von supramolekularen Bibliotheken von Aggregaten, die durch nichtkovalente Bindungen zusammengehalten werden.^[22] Unser langfristiges Ziel ist dabei, sich selbstorganisierende Nanostrukturen mit Rezeptorstellen, die den natürlichen Antikörpern nachgeahmt sind, zu entwickeln.^[23] Hierfür haben wir die Aggregation von Tetramelamin-Derivaten **2** mit vier Äquivalenten DEB untersucht. In **2** sind zwei Calix[4]aren-Einheiten über eine flexible Brücke X kovalent verknüpft. Die Änderung der Größe und der chemischen Eigenschaften der Brücke X schafft eine chemische Vielfalt in dem sich ergebenden Hohlraum, der durch „chemische Evolution“ optimal an die Gastverbindung angepaßt werden kann.^[24]

Wir berichten hier über die erste Generation von solchen nichtkovalent aufgebauten Aggregaten **2**₃·(DEB)₁₂, die aus

15 verschiedenen Komponenten bestehen und über 72 Wasserstoffbrücken zusammengehalten werden (Abbildung 1). Die Aggregate wurden durch ein- und zweidimensionale ¹H-NMR-Spektroskopie und Flugzeitmassenspektrometrie mit matrixunterstützter Laserdesorptionsionisierung (MALDI-TOF-MS) unter Verwendung der von uns entwickelten Ag⁺-Markierungstechnik^[25] charakterisiert.

Die Synthese der Tetramelamin-Derivate **2** umfaßt zehn Schritte und beginnt mit dem Calixaren-Diamin **3**. Die Einführung der *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-Schutzgruppe an **3** liefert das Carbamat **4**, und die anschließende Reaktion mit Cyanurchlorid, NH₃ und *n*-Butylamin führt zum Triazin **5**. Die Entfernung der Boc-Schutzgruppe und die weitere Reaktion mit Cyanurchlorid und NH₃ liefert das Chlortriazin **7**, das entweder mit einfach Boc-geschütztem *m*-Xylylendiamin zu **8a** oder mit einfach Boc-geschütztem 1,6-Hexylendiamin zu **8b** umgesetzt wird. Schließlich werden nach Entfernung der Boc-Gruppen und der Reaktion mit einer äquimolaren Menge an **7** die beiden Tetramelamine **2a** und **2b** in 26 % bzw. 32 % Gesamtausbeute erhalten.



In Anwesenheit von vier Äquivalenten DEB bilden die Tetramelamine **2a** und **2b** in Chloroform wohldefinierte Aggregate **2**₃·(DEB)₁₂. Eine ¹H-NMR-Titration der beiden Tetramelamine mit DEB bestätigte die 1:4-Zusammensetzung der Aggregate. Bei einem Verhältnis **2**/DEB = 1:4 sind alle Signale des Tetramelamins verschwunden, und die Spektren enthalten ausschließlich Signale für die Aggregate **2**₃·DEB₁₂ (Abbildung 2). Für das Aggregat **2a**₃·(DEB)₁₂ werden vier Singulets gleicher Intensität bei δ = 14.01, 13.83, 13.42 und 12.86 beobachtet, die paarweise die C(O)NHC(O)-Protonen (4 Sätze, insgesamt 24 Protonen) der Ebenen des Aggregats wiedergeben (siehe Abbildung 1). Die Singulets bei δ = 8.40 und 8.25 entsprechen den 12 ArNHAr-Protonen, und die Signale bei δ = 7.67 und 7.32 entsprechen den BuNHAr- bzw. den ArCH₂NHAr-Protonen. Durch Zugabe eines Überschusses an DEB verändert sich das ¹H-NMR-Spektrum des Aggregats nicht, bis auf ein zusätzliches breites Signal bei δ \approx 9 für freies DEB (Abbildung 3).

[*] Dr. P. Timmerman, Prof. Dr. Ir. D. N. Reinhoudt, Dr. K. A. Jolliffe
Laboratory of Supramolecular Chemistry and Technology
University of Twente
P.O. Box 217, NL-7500 AE Enschede (Niederlande)
Fax: (+31) 53-489-4645
E-mail: smct@ct.utwente.nl

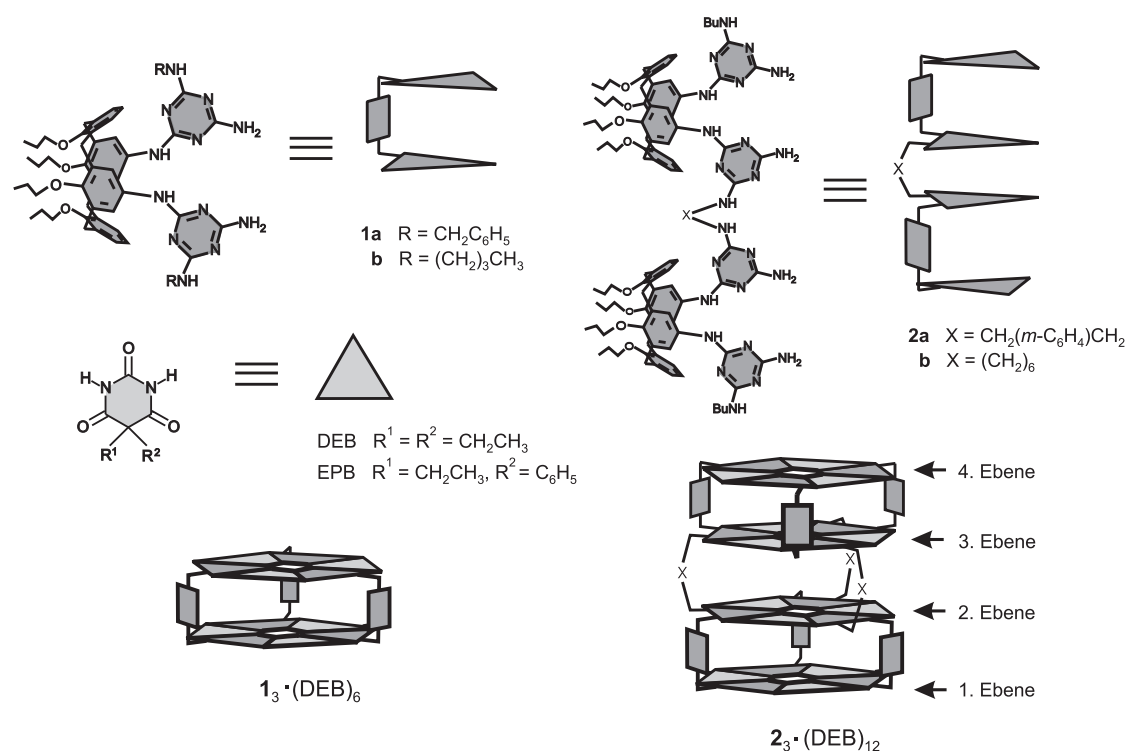
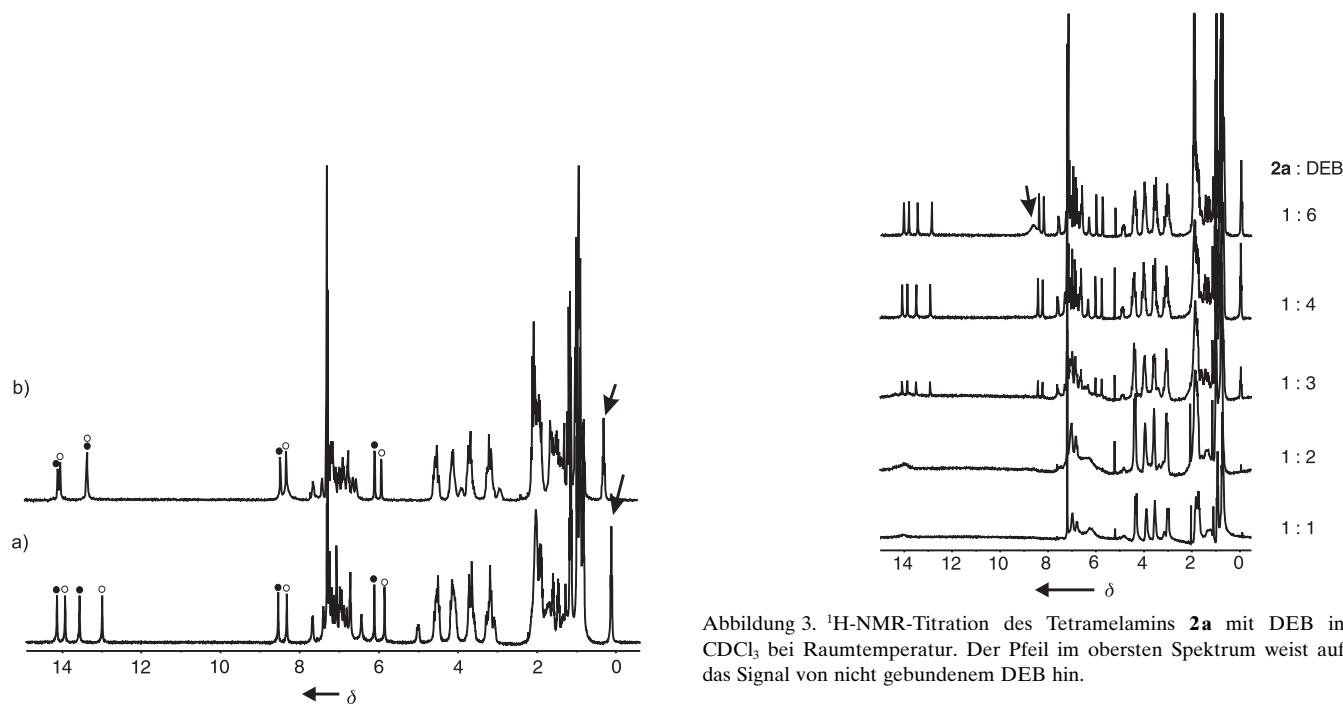
Abbildung 1. Schematische Darstellung der Aggregate $1_3 \cdot (\text{DEB})_6$ und $2_3 \cdot (\text{DEB})_{12}$.

Abbildung 2. ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) des Aggregats $2_{a3} \cdot (\text{DEB})_{12}$ (a) und des Aggregats $2_{b3} \cdot (\text{DEB})_{12}$ (b) in CDCl_3 bei Raumtemperatur. ●: Signale der 1. und 4. Ebene, ○: Signale der 2. und 3. Ebene; die Pfeile an der rechten Seite markieren die Hälfte der DEB-Methyl-Signale der 2. und 3. Ebene.

Das Tetramelamin **2a** unterscheidet sich im Aggregationsverhalten von den Bismelaminen **1**:^[26] Während beim Aggregat der Bismelamine **1** mit DEB eine positive Kooperativität besteht, wird die Bildung des Aggregats $2_{a3} \cdot (\text{DEB})_{12}$ durch

Abbildung 3. ^1H -NMR-Titration des Tetramelamins **2a** mit DEB in CDCl_3 bei Raumtemperatur. Der Pfeil im obersten Spektrum weist auf das Signal von nicht gebundenem DEB hin.

eine negative Kooperativität bestimmt.^[27] Bei einem Verhältnis $2_{a3}/\text{DEB} < 1:3$ treten im ^1H -NMR-Spektrum hauptsächlich breite Signale auf, was auf eine Bildung nichtdefinierter Aggregate hinweist. Nur bei einem Verhältnis $2_{a3}/\text{DEB} \geq 1:3$ beginnt die Aggregation von $2_{a3} \cdot (\text{DEB})_{12}$. Diese negative Kooperativität führt zu einer geringeren Stabilität von $2_{a3} \cdot (\text{DEB})_{12}$, als es nach dem Schmelzpunktindex $I_{\text{Tm}} = \text{HB}(N-1)$ für Aggregate, die durch Wasserstoffbrücken zusammengehalten werden, zu erwarten wäre.^[28] Dieser

Index sagt für das Aggregat $2\mathbf{a}_3 \cdot (\text{DEB})_{12}$ eine höhere Stabilität (5.1) als für $1_3 \cdot (\text{DEB})_6$ (4.5) voraus. Allerdings belegen Experimente, in denen das Aggregat $2\mathbf{a}_3 \cdot (\text{DEB})_{12}$ entweder mit $1\mathbf{a}$ oder $1\mathbf{b}$ gemischt wurde, eindeutig, daß die Reihenfolge der Stabilität vertauscht ist. In beiden Fällen wird nur das Aggregat $1_3 \cdot (\text{DEB})_6$ anstelle von $2\mathbf{a}_3 \cdot (\text{DEB})_{12}$ gebildet. Die verringerte Stabilität von $2\mathbf{a}_3 \cdot (\text{DEB})_{12}$ ist wahrscheinlich auf die Krümmung der beiden Rosettenebenen zurückzuführen, die in der Struktur des Aggregats $1_3 \cdot (\text{DEB})_6$ im Kristall nachgewiesen wurde (der Abstand zwischen den Ebenen beträgt im Zentrum 3.2 und an der Außenseite 3.5 Å).^[21] Wegen der unvollständigen Ausfüllung des Raums zwischen den beiden Doppelrosetten ist die Bildung einer zweiten Doppelrosette im Aggregat $2\mathbf{a}_3 \cdot (\text{DEB})_{12}$ vielleicht weniger bevorzugt.

Interessanterweise lagern sich sowohl $2\mathbf{a}_3 \cdot (\text{DEB})_{12}$ als auch $2\mathbf{b}_3 \cdot (\text{DEB})_{12}$ stereoselektiv zu einem der beiden möglichen Diastereomere (sss oder ses)^[29, 30] zusammen, wofür das Vorhandensein nur eines Satzes von Protonensignalen für beide Aggregate spricht. Einen deutlichen Hinweis darauf, welches der beiden Diastereomere gebildet wird, liefert das Auftreten eines Hochfeldsignals bei $\delta = 0.08$ ($2\mathbf{a}_3 \cdot (\text{DEB})_{12}$) oder $\delta = 0.25$ ($2\mathbf{b}_3 \cdot (\text{DEB})_{12}$). Dieses kann der Hälfte der Methylgruppen von DEB (d. h. 18H), die in den beiden mittleren Ebenen des Aggregats angeordnet sind, zugeordnet werden. Kraftfeld-Rechnungen (Quanta/CHARMm 3.3)^[31] für die Gasphase ergaben, daß im sss-Isomer die Hälfte der Methylprotonen der 2. Ebene zur Mitte eines der aromatischen Ringe des Calix[4]arens in der 3. Ebene ausgerichtet sind (Abbildung 4), wodurch die Hochfeldverschiebung verursacht wird. Eine derartige Wechselwirkung ist im entsprechenden ses-Isomer nicht möglich, da die entsprechenden aromatischen Ringe hier viel weiter entfernt sind.

Die durch Wasserstoffbrücken aufgebauten Nanostrukturen wurden auch MALDI-TOF-massenspektrometrisch nach Markierung mit Ag^+ ^[25] charakterisiert. Für diese Messungen wurde wegen des Fehlens einer Bindungsstelle für das Ag^+ -Ion in den Aggregaten mit DEB statt dessen 5-Ethyl-5-

phenylbarbitursäure (EPB) verwendet. Bei Proben, die durch Mischen der Aggregate $2\mathbf{a}_3 \cdot (\text{EPB})_{12}$ und $2\mathbf{b}_3 \cdot (\text{EPB})_{12}$ mit 1.5 Äquivalenten AgCF_3COO in Chloroform hergestellt wurden, enthalten die MALDI-TOF-Massenspektren der entsprechenden monovalenten Ag^+ -Komplexe intensive Signale bei m/z 8585.2 (ber. für $\text{C}_{468}\text{H}_{546}\text{N}_{96}\text{O}_{60} \cdot ^{107}\text{Ag}^+$: 8583.1) bzw. bei m/z 8525.3 (ber. für $\text{C}_{462}\text{H}_{558}\text{N}_{96}\text{O}_{60} \cdot ^{107}\text{Ag}^+$: 8523.1; Abbildung 5). Signale für höher geladene oder fragmentierte Ag^+ -Komplexe wurden nicht detektiert.

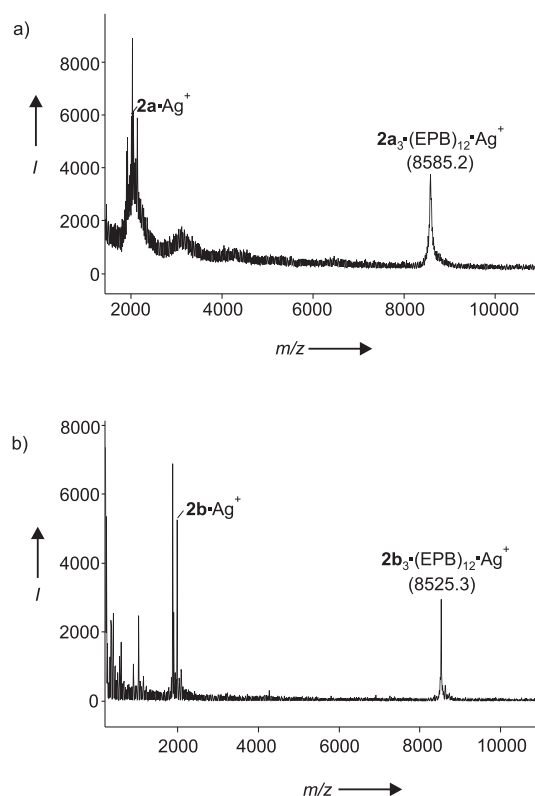


Abbildung 5. MALDI-TOF-Massenspektren der Ag^+ -Komplexe des Aggregats $2\mathbf{a}_3 \cdot (\text{EPB})_{12}$ (a) und des Aggregats $2\mathbf{b}_3 \cdot (\text{EPB})_{12}$ (b). Matrix = 2,5-Dihydroxybenzoesäure.

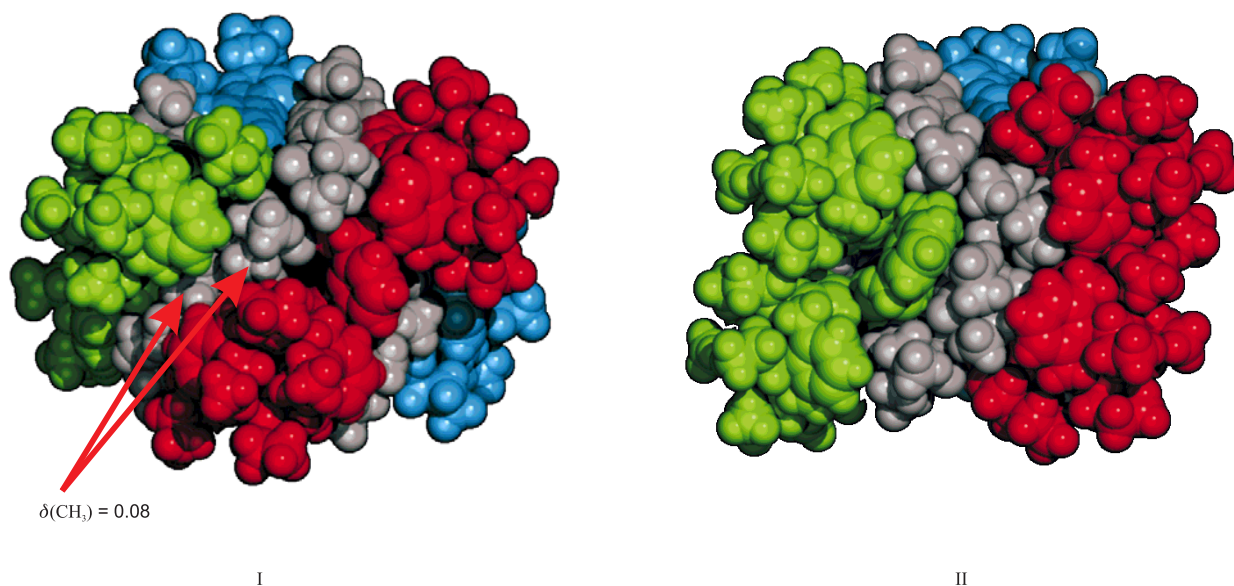


Abbildung 4. Energieminimierte Strukturen (Quanta/CHARMm 3.3) des sss- (I) und des ses-Diastereomers (II) von $2\mathbf{a}_3 \cdot (\text{DEB})_{12}$.

Sowohl die Tetramelamine **2** als auch die Bismelamine **1** neigen dazu, sich selbst zu „sortieren“.^[32] Durch Mischen von **2a** und **1a** im Verhältnis 1:2 mit einem geringem Überschuß an DEB erhält man ausschließlich die homomeren Aggregate $2a_3 \cdot (DEB)_{12}$ und $1a_3 \cdot (DEB)_6$; die Bildung von heteromeren Aggregaten $2a_2 \cdot 1a_2 \cdot (DEB)_{12}$ oder $2a \cdot 1a_4 \cdot (DEB)_{12}$ wurde nicht beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für das Tetramelamin **2b** erhalten. Diese Form der Selbstorganisation wurde bisher nur in den dynamischen kovalenten Bibliotheken von Makrocyclen^[32] und bei Metallohelicaten festgestellt.^[33, 34] Wenn gleiche Mengen an **2a** und **2b** mit DEB vermischt wurden, wurde die Bildung von heteromeren Aggregaten, die beide Tetramelamine enthalten, beobachtet. Der Aufbau einer supramolekularen Bibliothek mit verschiedenen Tetramelaminen ist also möglich. Die zweite Generation von Aggregaten mit spezifischer Bindungsstelle in der Brücke X (z.B. X = Metalloporphyrin) wird derzeit untersucht.

Eingegangen am 15. Oktober 1998 [Z12514]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 933–937

Stichwörter: Nanostrukturen • Nichtkovalente Wechselwirkungen • Supramolekulare Chemie • Wasserstoffbrücken

- [1] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [2] G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* **1991**, 254, 1312–1319.
- [3] U. Koert, M. M. Harding, J.-M. Lehn, *Nature* **1990**, 346, 339–342.
- [4] C. Piguet, G. Bernardinelli, G. Hopfgartner, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2005–2062.
- [5] G. S. Hanan, D. Volkmer, U. S. Schubert, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1929–1931; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1842–1844.
- [6] M. Fujita, D. Oguro, M. Miyazawa, H. Oka, K. Yamaguchi, K. Ogura, *Nature* **1995**, 378, 469–471.
- [7] P. Jacopozi, E. Dalcanele, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 665–669; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 613–615.
- [8] W. T. S. Huck, F. C. J. M. Van Veggel, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1304–1306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1213–1215.
- [9] a) G. M. Whitesides, E. E. Simanek, J. P. Mathias, C. T. Seto, D. N. Chin, M. Mammen, D. M. Gordon, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 37–44; b) M. Mascal, N. M. Hecht, R. Warmuth, M. H. Moore, J. P. Turkenburg, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2348–2350; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2204–2206; c) A. Marsh, M. Silvestri, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **1996**, 1527–1528; d) S. V. Kolotuchin, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9092–9093.
- [10] A. Zafar, J. Yang, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2327–2330.
- [11] M. M. Conn, J. Rebek, Jr., *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1647–1668.
- [12] J. L. Atwood, L. R. MacGillivray, *Nature* **1997**, 389, 469–472.
- [13] S. C. Zimmerman, F. Zeng, D. E. C. Reichert, S. V. Kolotuchin, *Science* **1996**, 271, 1095–1098.
- [14] W. T. S. Huck, R. Hulst, P. Timmerman, F. C. J. M. Van Veggel, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1046–1049; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1006–1008.
- [15] R. P. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, J. H. K. K. Hirschberg, R. F. M. Lange, J. K. L. Lowe, E. W. Meijer, *Science* **1997**, 278, 1601–1604.
- [16] M. R. Ghadiri, J. R. Granja, R. A. Milligan, D. E. McRee, N. Khazanovich, *Nature* **1993**, 366, 324–327.
- [17] R. W. Saalfrank, I. Bernt, E. Uller, F. Hampel, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2596–2599; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2482–2485.
- [18] J. P. Mathias, E. E. Simanek, C. T. Seto, G. M. Whitesides, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1848–1851; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1766–1769.
- [19] D. P. Funeria, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 99–104.
- [20] M. Fujita, S.-Y. Yu, T. Kusakawa, H. Funaki, K. Ogura, K. Yamaguchi, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2192–2196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2082–2085.
- [21] P. Timmerman, R. H. Vreekamp, R. Hulst, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, K. Rissanen, K. A. Udachin, J. Ripmeester, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1823–1832.
- [22] M. Crego Calama, R. Fokkens, N. M. M. Nibbering, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Chem. Commun.* **1998**, 1021–1022.
- [23] P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Adv. Mater.* **1999**, 11, 71–74.
- [24] A. V. Eliseev, M. I. Nelen, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 825–834.
- [25] K. A. Jolliffe, M. Crego Calama, R. Fokkens, N. M. M. Nibbering, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1294–1297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1247–1251.
- [26] R. H. Vreekamp, J. P. M. Van Duynhoven, M. Hubert, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1306–1309; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1215–1218.
- [27] Unter positiver Kooperativität im Aggregat $1_3 \cdot (DEB)_6$ versteht man die durch die erste Rosette stark begünstigte Bildung der zweiten Rosette. Einen Beweis hierfür liefert das ¹H-NMR-Spektrum einer Probe mit einem Verhältnis $1/DEB < 1:2$, das ausschließlich Signale für freies **1** und das Aggregat $1_3 \cdot (DEB)_6$ und nicht für eine der Zwischenformen enthält. Negative Kooperativität im Aggregat $2a_3 \cdot (DEB)_{12}$ bedeutet, daß die Bildung der ersten Doppelrosette eine Bildung der zweiten Doppelrosette nicht fördert.
- [28] HB ist die Zahl der Wasserstoffbrücken und N die Zahl der Komponenten des Aggregats: M. Mammen, E. E. Simanek, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12614–12623.
- [29] Wir übernehmen die Begriffe gestaffelt/ekliptisch (staggered/eclipsed), um die relative Orientierung der Melamine in den verschiedenen Ebenen zu beschreiben,^[30] und bezeichnen die isomeren Aggregate als Diastereomere und nicht als Konformere, da ihre Umwandlung das Aufbrechen von (Wasserstoffbrücken)bindungen einschließt. Es können acht mögliche Diastereomere gebildet werden, aber hinsichtlich der starken Bevorzugung für eine gestaffelte Orientierung im Aggregat $1_3 \cdot (DEB)_6$ ^[21] erwarten wir nur die Bildung der D_3 -symmetrischen all-staggered(sss)- und der C_{3h} -symmetrischen staggered-eclipsed-staggered(ses)-Diastereomere. Das sss-Diastereomer liegt als racemisches Gemisch zweier Enantiomere vor (zu deren Beschreibung verwenden wir die Deskriptoren M und P), wohingegen das ses-Diastereomer achiral ist.
- [30] J. P. Mathias, E. E. Simanek, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4326–4340.
- [31] Die bevorzugte Bildung des sss-Isomers wurde durch diese Studien bestätigt, denen zufolge die Energiedifferenz der beiden Diastereomere ca. 5 kcal mol⁻¹ beträgt.
- [32] S. J. Rowan, D. G. Hamilton, P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 2578–2579.
- [33] R. Kramer, J.-M. Lehn, A. Marquis-Rigault, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 5394–5398.
- [34] D. L. Caulder, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1508–1510; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1440–1442.