

# Spontane Verknotung – von fadenförmigen Oligoamiden zu Kleeblattknoten\*\*

Jens Brüggemann, Stephan Bitter, Sonja Müller, Walter M. Müller, Ute Müller, Norbert M. Maier, Wolfgang Lindner\* und Fritz Vögtle\*

Professor Vincenzo Balzani zum 70. Geburtstag gewidmet

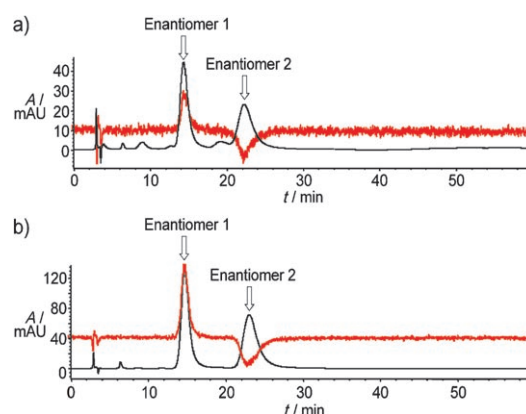
Oligoamid-basierte molekulare Knoten waren bisher nur durch intermolekulare Eintopfcondensation von drei Diamin- (**1**) und drei Säurechloridmolekülen (**2**) zugänglich<sup>[1–3]</sup> (Schema 1, Route A). Als Mechanismus der Verknotung hatten wir die intermediäre Bildung von längeren Oligoamidfäden **3a** oder **4** angenommen.<sup>[2]</sup> Aus Röntgenstrukturanalysen von Amidknoten<sup>[2]</sup> des Typs **6** und weiteren experimentellen und theoretischen Daten<sup>[4]</sup> schlossen wir, dass das Falten von linearen Fadenvorstufen wie **3a** oder **4** (Schema 1, Routen B, C) zu verknoteten Fadenfragmenten dank günstiger Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster in nichtkompetitiven Lösungsmitteln (z. B. Dichlormethan) bereits programmiert sein könnte.<sup>[5]</sup> Die intermediäre Bildung von **3b** aus **5** können wir allerdings nicht ausschließen, wenn auch die Reaktionsbedingungen (Stöchiometrie der Zugabe von **2a**: 1 Moläquiv. bei Route B, 2 Moläquiv. bei Route C) diese Annahme nicht stützen. Wir berichten hier über die erstmalige Synthese, Isolierung und Charakterisierung der Fäden **3a** und **4** sowie ihre Umsetzung zu den Knotanen **6** (Schema 1).

Die Synthese der verlängerten Fäden **3a** und **4** als mögliche Vorstufen der Amidknotenbildung ist in Schema 2 skizziert. Damit ergibt sich die Möglichkeit, zwischen den Routen B und C zu unterscheiden, indem die isolierten Fäden **3a** bzw. **4** getrennt mit **2** bzw. mit **1** und **2** umgesetzt werden und anschließend geprüft wird, ob ein molekularer Knoten **6** entsteht.

Route B: Der Faden **3a** faltet sich von selbst, anschließend fädelt er sich intramolekular durch die gebildete Schleife und bildet spontan den (einfach) offenen Knoten **3b**<sup>[6]</sup> (Schema 1, Route B). Um diesen Vorgang nachzuweisen, haben wir das isolierte Decaamid mit 4-substituierten Pyridindicarbonsäuredichloriden (**2a–d**) umgesetzt (Schema 3), wobei der unverknotete Faden **3a** einen achiralen Makromonocyclus **7** und der offene Knoten **3b** einen isomeren, geschlossenen, topologisch chiralen Knoten **6** mit drei Pyridineinheiten liefern sollte. Diese Reaktion bietet zugleich die Möglichkeit, durch Einsatz eines substituierten Pyridindicarbonsäuredichlorids **2** im letzten Schritt erstmals monosubstituierte Knoten **6a–d** herzustellen (Schema 3).

Einerseits hilft diese Strategie also, den Templatmechanismus der Verknotung von neutralen (ungeladenen) Molekülen (ohne Hilfe von Kationen<sup>[3]</sup>) zu verstehen, und andererseits lassen sich mit ihr neue Kleeblattknoten mit unterschiedlichen Bauelementen synthetisieren. Eine derartige spontane Selbstverknotung **3a**→**3b** von niedermolekularen synthetischen Fadenmolekülen im präparativen Maßstab ist bisher unseres Wissens noch nicht beschrieben worden.<sup>[7]</sup>

Die Umsetzung des langen Fadens **3b** mit unsubstituiertem Pyridindicarbonsäuredichlorid (**2a**) führt in der Tat zum bereits früher von uns nach Route A synthetisierten unsubstituierten Knoten **6a** mit drei gleichartigen Pyridineinheiten, was in Einklang mit dem von uns vorgeschlagenen Mechanismus der Route B ist. Dabei erhielten wir in einem Ansatz 13 mg (11 %) des reinen Knotans **6a**.



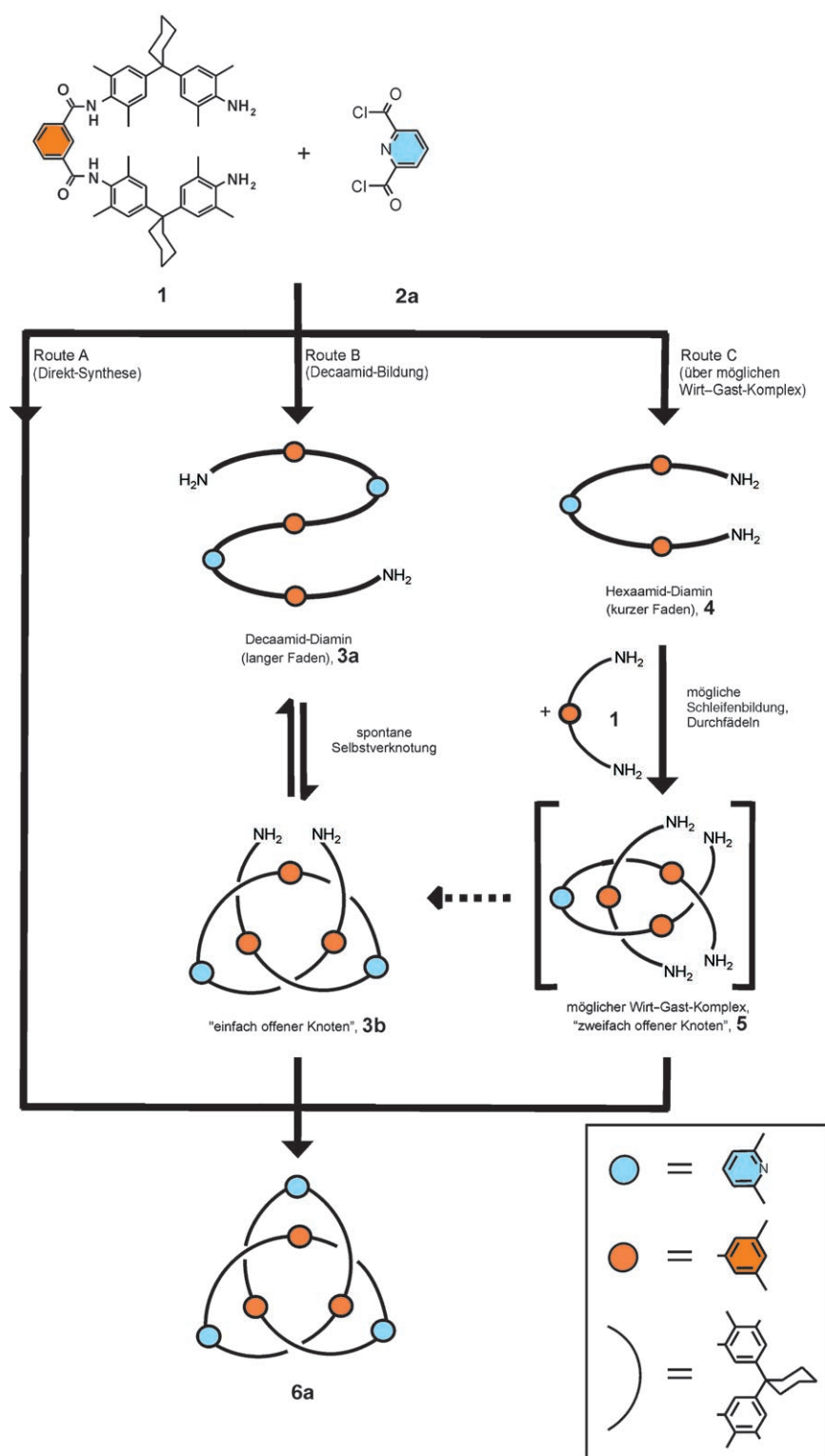
**Abbildung 1.** HPLC-Trennungen (*tert*-Butylalkohol/*n*-Heptan 50:50; Fließgeschwindigkeit 0.5 mL min<sup>-1</sup>; *T* = 65 °C; schwarze Kurve) und CD-Spektren (rote Kurve) von **6b** (a) und **6c** (b), hergestellt über Route B. Als chirale Phase wurde das von W. Lindner et al. entwickelte (R,R)-ULMO-Material<sup>[10]</sup> verwendet.

[\*] Dipl.-Chem. J. Brüggemann, Dr. S. Bitter, Dipl.-Chem. S. Müller, W. M. Müller, U. Müller, Prof. Dr. F. Vögtle  
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie  
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn (Deutschland)  
Fax: (+49) 228-735-662  
E-Mail: voegt@uni-bonn.de

Dr. N. M. Maier, Prof. Dr. W. Lindner  
Institut für Analytische Chemie  
Universität Wien  
Währinger Straße 38, 1090 Wien (Österreich)  
Fax: (+43) 1-4277-9523  
E-Mail: wolfgang.lindner@univie.ac.at

[\*\*] Wir danken dem Sonderforschungsbereich „Template“ (SFB 624) der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für wertvolle Unterstützung. Dr. Barbara Kirchner möchten wir unseren besonderen Dank für erste Rechnungen an cyclischen und offenen Knoten aussprechen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



**Scheme 1.** Mechanistische Alternativen der Bildung von Amidknoten aus **1** und **2a** oder aus den verlängerten Fadenteilen **3a** und **4**. Route A: Eintopfsynthese aus den Bausteinen **1** und **2a**; Route B: intramolekulare Selbstverknötung des Fadens **3a**; Route C: intermolekulare Wirt-Gast-Wechselwirkung („bimolekulares Templat“ **5**) zwischen zwei Fadenteilstücken (**4** und **1**).

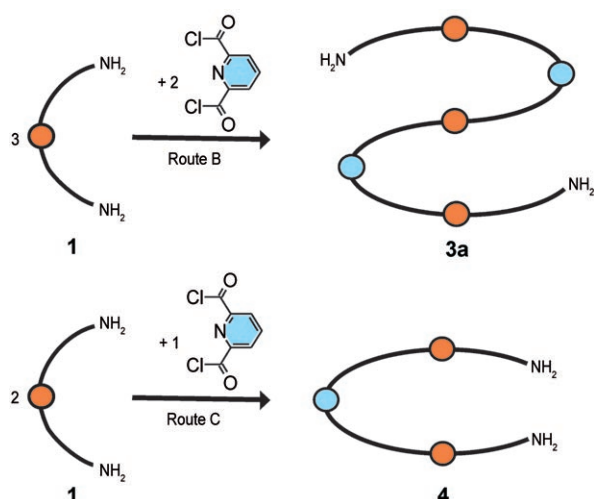
Die chromatographische Enantiomerentrennung der neu synthetisierten Knotane **6b–d** und des „Bonn-Knotens“ **6a**, das erstmals über diese Route synthetisiert wurde, konnte

durch enantioselektive HPLC mit chiralen stationären Phasen (CSPs), nämlich dem Amylosederivat Chiralpak IA<sup>[8]</sup> und dem Diphenylethandiamindiamid-Material (*R,R*)-ULMO, realisiert werden. Beide CSPs zeigten vielversprechende stereodiskriminierende Retentionseigenschaften für die topologisch chiralen Knotan-Enantiomere. Unter optimierten Bedingungen konnten mit dem ULMO-Material hinsichtlich Enantioselektivität, Trennschärfe und Anwendungsbreite allerdings deutlich bessere Ergebnisse erzielt werden. Die HPLC- und CD-Daten sind mit denen von früher nach Route A hergestellten Proben<sup>[9]</sup> identisch. In Abbildung 1 sind beispielhaft HPLC-Trennungen und CD-Spektren der neuen Knoten **6b** und **6c** wiedergegeben. (Eine detaillierte Analyse des HPLC-Chromatogramms zur Reinheitsabschätzung von **6b** findet sich in den Hintergrundinformationen.)

Die Ausbeuten an Kleeblattknoten **6a** ausgehend von **3b** sind nicht höher als die Ausbeuten der bisher durch Kondensation kürzerer Fadenteile erhaltenen Knoten; dies erklären wir damit, dass je nach gewählten Bedingungen ein bestimmtes Verhältnis (oder dynamisches Gleichgewicht) zwischen dem verknöteten Decamid **3b** und seinem unverknöteten Isomer **3a** vorliegt. Beide können mit dem Pyridindicarbonsäuredichlorid **2a** reagieren, einerseits zum Knoten, andererseits zum unverknöteten Makromonocyclus **7** und/oder zu Polykondensationsprodukten, was die Ausbeute an Kleeblattknoten verringert.

Durch Reaktion von **1** mit dem Methoxy-substituierten **2b** gelang analog die Synthese des disubstituierten langen Fadens **3c**. Seine Cyclisierung mit **2a** führte ganz in Einklang mit obigen Schlussfolgerungen zum disubstituierten Knotan **6e** (Schema 4). Die HPLC-Trennung und zugehörigen CD-Spektren ähneln den in Abbildung 1 gezeigten (siehe Hintergrundinformationen).

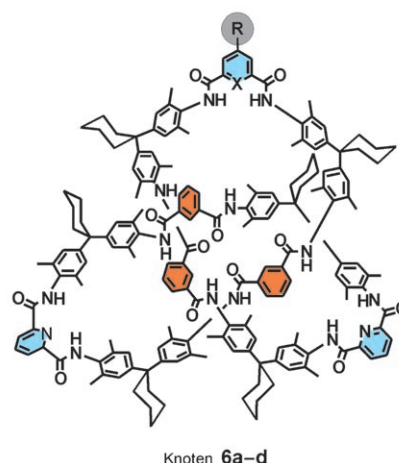
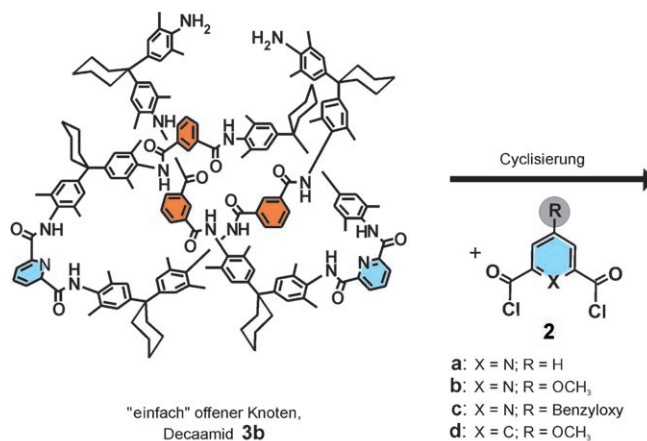
Weiterhin gelang durch Cyclisierung des langen Fadens **3b** mit dem Methoxy-substituierten **2d** die Synthese des Knotans **6d**, das im Unterschied zu allen bisherigen Amidknoten nicht aus drei Isophthal- und drei Pyridineinheiten zusammengesetzt ist (Schema 3): Durch den Ringschluss mit der Methoxyisophthaleinheit besteht das



**Scheme 2.** Synthese der isolierten Fäden **3a** und **4**.

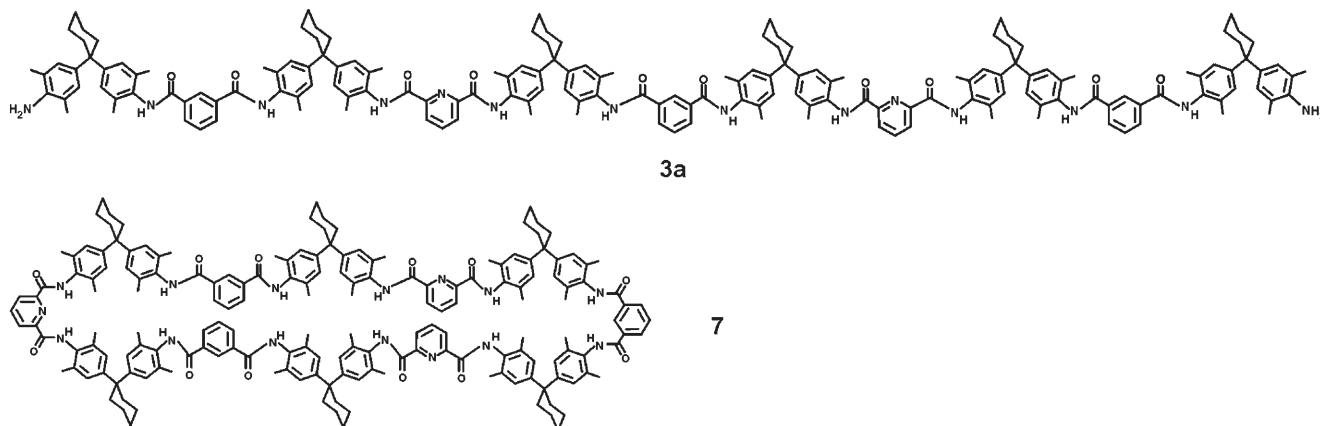
neue Knoten **6d** aus insgesamt vier Isophthal- und nur zwei Pyridineinheiten und zählt somit zu einer neuartigen, bisher nicht zugänglichen Familie von Kleeblattknoten<sup>[11]</sup> (HPLC-Trennung und CD-Spektrum siehe Hintergrundinformationen).

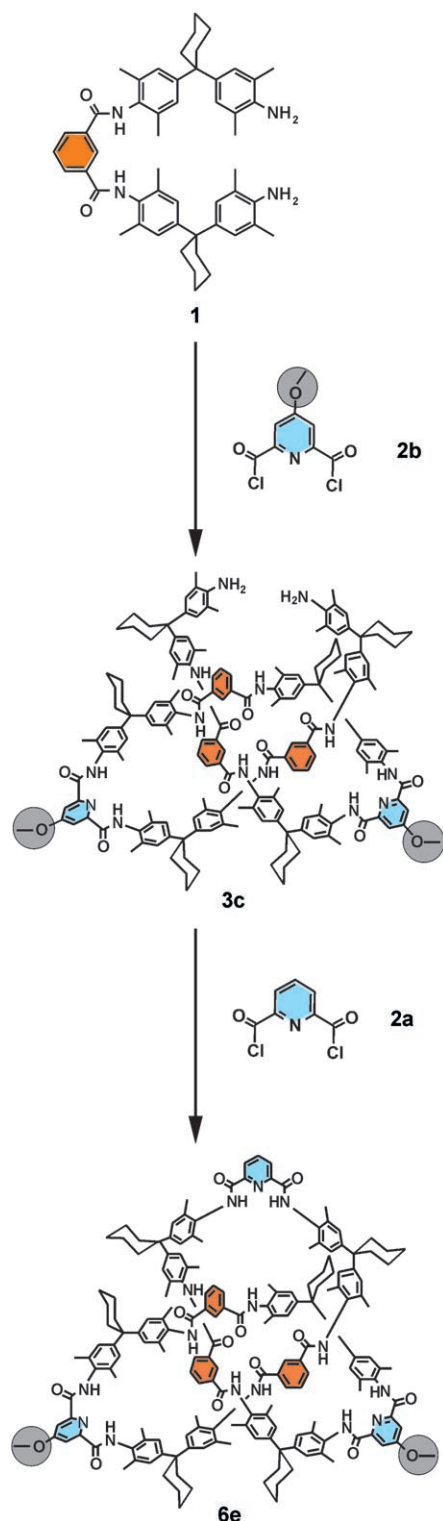
Route C: Der vorgeschlagene Mechanismus über Route B (eventuell auch über das Monoacylderivat von **3b**) ist nicht der einzig mögliche: Auch durch Umsetzung des kurzen Fadens **4** mit dem Diamin **1** möglicherweise unter Bildung des supramolekularen Komplexes **5** erhält man nach anschließendem Ringschluss mit **2** Knotane (Schema 1, Route C). Dabei gehen wir davon aus, dass sich das Hexamid-Diamin **4** aufgrund von Wasserstoffbrücken zwischen den Pyridin-Stickstoffatomen und den benachbarten Amid-Wasserstoffatomen in einer cisoiden Konformation anordnet und schließlich eine helicale Schleife bildet. Diese kann an den Überschneidungspunkten des Moleküls durch weitere Wasserstoffbrücken zusätzlich stabilisiert werden. Die Schleife fungiert nun als Wirt (Templat) für das Diamin **1**; nach Einfädung bildet sich der rein organische Komplex **5**, der nun als „bimolekulares Templat“ weiterreagiert: Ringschluss mit anschließend zugesetztem **2a** führt zum Knoten **6a** (Ausb. 4%; Schema 5). Damit könnte der letzte Cyclisierungsschritt auch über den offenen Knoten **3b** verlaufen.



**Scheme 3.** Weiterreaktion des isolierten Decaamids **3b** mit **2a–d** unter Bildung des unsubstituierten „Bonner Knotens“ **6a** und der neuen monosubstituierten Knoten **6b–d** (Route B).

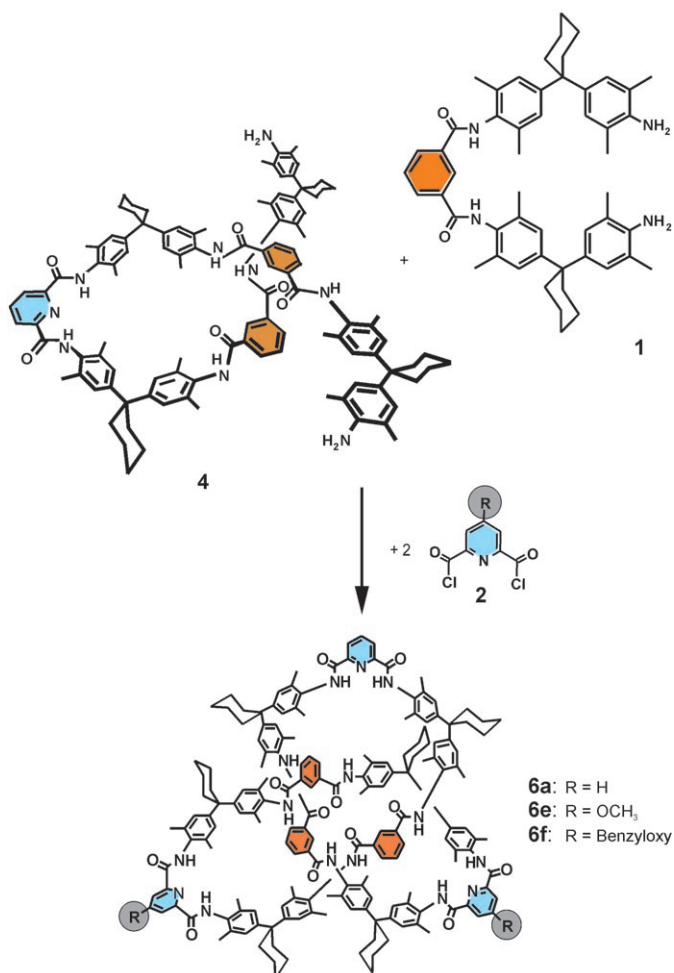
Auch das so gewonnene Racemat von **6a** wurde chromatographisch in die Enantiomere getrennt; die HPLC- und CD-Daten erwiesen sich als identisch mit denen früherer authentischer Proben. Somit kam auch Route C als Mechanismus infrage, und folgerichtig ließen sich die Knotane **6e** (Ausbeute 5%) und **6f** (Ausbeute 2%) durch Umsetzung mit **2b** bzw. **2c** auf diesem Weg synthetisieren (Schema 5). Demnach lassen sich mit den Routen B und C Kleeblatt-





**Schema 4.** Synthese des Dimethoxy-substituierten langen Fadens **3c** und anschließende Cyclisierung mit **2a** zum Knotan **6e** (Route B).

knoten mit Substitutionsmustern synthetisieren, die nach Route A nicht zugänglich sind. Wegen der Dynamik des Prozesses führen allerdings lineare Vorstufen nicht notwendigerweise zu hohen Ausbeuten.

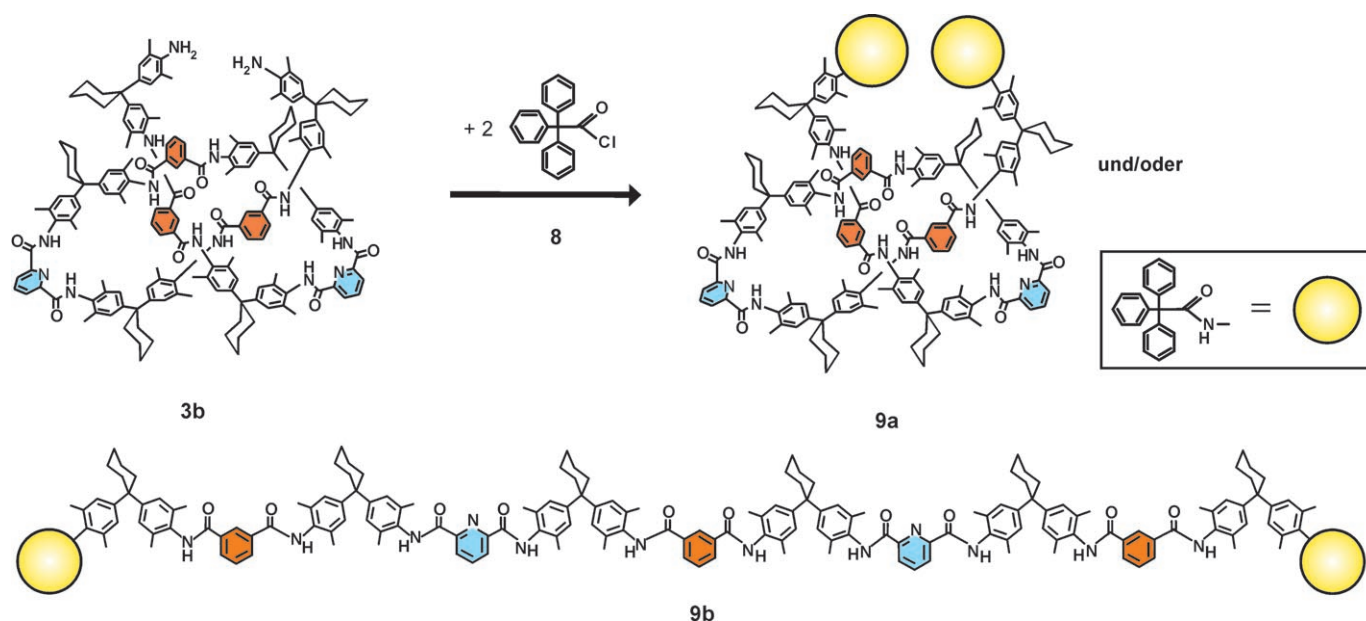


**Schema 5.** Alternative Synthese der Knotane **6a**, **6e** und **6f** durch Reaktion des kurzen Fadens **4** mit dem Diamin **1** und den Säurechloriden **2a–c** über den möglichen supramolekularen Komplex **5** (Route C).

Offene Knoten: Das „Abfangen“ verlängerter verknoteter Fäden ist nicht nur für die Bildung cyclischer Knotane interessant, sondern auch für die Synthese offener, mit Stoppereinheiten versehener Amidknoten, die nicht aus Metallkomplexen bestehen.<sup>[3]</sup> Aussichtsreich erschien das Abfangen des Decaamid-Diamins **3b** mit einem Monosäurechlorid, dessen Raumbedarf wegen des dehnbaren Molekülgerüsts besonders groß sein muss. Nach Reinsynthese des Decaamid-Diamins **3a** (bzw. **3b**) und anschließender, getrennter Reaktion mit dem Stopperbaustein **8** (Schema 6) erhielten wir eine reine Substanz mit der Masse des offenen, mit Stoppereinheiten versehenen Knotens **9a** (oder des Fadens **9b**) in einer Ausbeute von 29% (MALDI-TOF-Spektrum siehe Hintergrundinformationen). Dieser Syntheseweg entspricht Route B in Schema 1.

Diese Verbindung, deren Molekülmasse der von **9a/9b** entspricht, ist nicht nur über Route B erhältlich – auch durch eine Eintopfreaktion gemäß Route A konnte diese Substanz in Ausbeuten um 0.5% gewonnen werden. Der Stopperbaustein **8** wurde dabei nach einstündiger Reaktionszeit langsam zugegeben, wodurch die intermediär auftretenden langen Fäden **3a** bzw. **3b** abgefangen wurden. Die Tatsache, dass **9a**





**Schema 6.** Synthese des offenen, mit Stoppereinheiten versehenen Amidknotens **9a** und/oder des entsprechenden Fadens **9b** durch Reaktion des Decaamid-Diamins **3b** mit zwei Stopperbausteinen **8** gemäß Route B.

chiral, **9b** aber achiral ist, sollte die Basis für weitere Untersuchungen sein. Eine Enantiomerentrennung mittels chiraler (*R,R*)-ULMO-HPLC-Phase<sup>[10]</sup> unter analogen Bedingungen wie bei den cyclischen Knoten hat bisher nicht zum Erfolg geführt, da nur eine einzige Komponente nachweisbar ist. (Das HPLC-Chromatogramm findet sich in den Hintergrundinformationen.) Dies lässt darauf schließen, dass sich zwischen **9b** und **9a**, wohl wegen der (nach Modellbetrachtungen und Rechnungen<sup>[12]</sup>) nicht hinreichend sperrigen Stopper, bei Raumtemperatur ein Gleichgewicht einstellt, dessen Barriere bei  $< 30 \text{ kcal mol}^{-1}$  liegen dürfte.<sup>[13]</sup> Zur Bestätigung dieser Annahme ist die Synthese voluminöserer Stopperkomponenten erforderlich, die bisher aber noch nicht bekannt sind.

Erstmals wurde für Oligoamid-Fadenmoleküle eine spontane, reversible Selbstverknötung nachgewiesen. Es bietet sich nun an, neue Knotenarchitekturen durch Modifizierung (Abstandhalter zwischen Amidgruppen) und durch weitere Verlängerung des Fadenteils in cyclische und offene Knoten mit erweiterten Schleifen (aufgeweitete Knotane) umzuwandeln sowie offenkettige Knoten mit längeren Fadenteilen zu synthetisieren. Bei weiterer Verlängerung des Fadenteils sollten sich Knoten mehrfach wie Perlen auf einer Schnur aneinanderreihen lassen. Polymere dieser Art sollten besonders dehnbar sein, da sich offene Knoten wie Schuhbündel zu- und aufziehen lassen. Schließlich regen unsere Befunde hinsichtlich Selbstdurchfädung, Selbstverknötung und Selbst-Templatbildung zum Entwurf neuer verschlungener Topologien an. So wie **3a**, das bereits in seiner Konstitution und Amidsequenz die für das Verknöten erforderlichen Informationen enthält, dürften auch andere Verbindungen mit cyclischen und offenen Verschlingungen und Verknötungen durch geschicktes Design der Ausgangsverbindungen planbar sein.

## Experimentelles

Synthese des kurzen (**4**) und des langen Fadens (**3b/3c**): 3.00 g (3.87 mmol) **1** wurden in ca. 5 mL Chloroform angelöst und anschließend mit 95 mL Dichlormethan versetzt. Nach Zugabe von 2 mL Triethylamin wurde binnen 2 h bei Raumtemperatur eine Lösung aus 0.14 g (0.69 mmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäuredichlorid (**2a**) oder 0.16 g (0.70 mmol) 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbonsäuredichlorid (**2b**) in 75 mL Dichlormethan tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht gerührt, das Lösungsmittel danach unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand zweimal säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Ethylacetat 3:1 und 2:1). Man erhielt 518 mg (0.31 mmol) **4** (16%) bzw. 375 mg (0.22 mmol) des Methoxy-substituierten Analogons **4-OCH<sub>3</sub>** (17%) und 151 mg (0.06 mmol) **3b** (5%) bzw. 130 mg (0.05 mmol) **3c** (4%). Alle Schmelzpunkte liegen höher als 220°C.

Spektroskopische Daten von **3b**, **3c** und **4**: siehe Hintergrundinformationen.

Synthese der Knotane **6a–e** nach Route B: Das Decaamid **3b** oder **3c** wurde in 30 mL Dichlormethan gelöst und mit 0.5 mL Triethylamin versetzt. Eine Lösung aus dem Säurechlorid **2a–d** in 10 mL Dichlormethan wurde binnen 1 h langsam tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Essigsäureethylester 4:1) gereinigt. Alle Schmelzpunkte liegen höher als 220°C.

Synthese der Knotane **6a**, **6e**, **6f** nach Route C: Das Hexaamid **4** wurde zusammen mit **1** in 100 mL Dichlormethan gelöst und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0.5 mL Triethylamin wurde binnen 2 h **2a–c** in 30 mL Dichlormethan tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Essigsäureethylester 4:1) gereinigt. Alle Schmelzpunkte liegen höher als 220°C.

Spektroskopische Daten von **6a**, **6e**, **6f** und Synthese von **9a/9b**: siehe Hintergrundinformationen.

Eingegangen am 16. Mai 2006

Online veröffentlicht am 10. Oktober 2006

**Stichwörter:** Enantiomerentrennung · Molekulare Knoten · Nanostrukturen · Supramolekulare Chemie · Templatsynthesen

- [1] O. Safarowsky, M. Nieger, R. Fröhlich, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1699–1701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1616–1618.
- [2] Übersicht: F. Vögtle, O. Lukin, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2–23; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2–23.
- [3] Übersichten über molekulare Knoten anderer Typen: *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots* (Hrsg.: J.-P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; R. F. Carina, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9110–9116; C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, B. X. Colas-son, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *249*, 261–283; L.-E. Perret-Aebi, A. von Zelewsky, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4582–4585; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4482–4485; D. B. Amabilino, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2725–2828; C. A. Hunter, P. C. Mayers, *Nature* **2001**, *411*, 763.
- [4] C. A. Schalley, W. Reckien, S. Peyerimhoff, B. Baytekin, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4777–4789.
- [5] Zur Faltung von Peptiden siehe E. C. B. Johnson, T. Durek, S. B. H. Kent, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3361–3365; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3283–3287.
- [6] Mathematisch sind Knoten nur in geschlossener (cyclischer) Form exakt definiert: P. Virnau, Y. Kantor, M. Kardar, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15102–15106.
- [7] a) Nucleinsäureknoten: N. C. Seeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9652–9655; S. M. Du, B. D. Stollar, N. C. Seeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1194–1200; b) Rechnungen zufolge sollten bei Polymerisationen unter bestimmten Bedingungen unterschiedliche Knotenverbindungen entstehen.<sup>[6]</sup>
- [8] Laufmittel *n*-Hexan/Dichlormethan 50:50, Fließgeschwindigkeit 0.3 mL min<sup>-1</sup>.
- [9] F. Vögtle, A. Hüntten, E. Vogel, S. Buschbeck, O. Safarowsky, J. Recker, A.-H. Parham, M. Knott, W. M. Müller, U. Müller, Y. Okamoto, T. Kubota, W. Lindner, E. Francotte, S. Grimme, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2534–2537; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2468–2471.
- [10] G. Uray, W. Lindner, *Chromatographia* **1990**, *30*(5–6), 323–327; N. M. Maier, G. Uray, *J. Chromatogr. A* **1996**, *732*(2), 215–230.
- [11] Mit weiteren Areneinheiten wie Thiophen- oder Furan-2,5-dicarbon säuredichloriden erhielten wir zwar Verbindungen mit den Massen der entsprechende Hexamere, wegen des (achiralen) Verhaltens der Verbindungen bei der HPLC nehmen wir aber an, dass sie nicht in einer Knotenstruktur vorliegen. Wir deuten dies mit den aufgeweiteten Bindungswinkeln der fünf-gliedrigen Arene: M. Knott, Diplomarbeit, Universität Bonn, **2000**; A. Böhmer, Dissertation, Universität Bonn, **2006**.
- [12] Wir danken Dr. B. Kirchner, Dr. W. Reckien und M. Eggers vom Institut für Physikalische und Theoretische Chemie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn für orientierende klassische und Car-Parrinello-Simulationen.
- [13] Temperaturabhängige <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Messungen zwischen –50 und 55 °C ergaben wenig aussagekräftige Signalveränderungen.