

Bericht zur Max-Buchner-Forschungsarbeit
„Dynamic Synthesis of Complex Covalent Carbon Nanostructures“
 (MBFSt-Kennziffer: 3819)

Dr. Bernd M. Schmidt,
 Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie, HHU Düsseldorf

1. Aufgabenstellung und Zielsetzung

Die dynamische Synthese komplexer kovalenter Kohlenstoff-Nanostrukturen wurde abweichend vom ursprünglichen Antrag unter Nutzung der sehr flexiblen Pd–N Bindung ausgeführt. Dies ermöglichte es uns, unsere Käfigstrukturen, welche in Lösung sternförmige Polymere bilden, in ein Soft-Matter Material zu überführen, wobei die Käfigstruktur hier nun als Quervernetzer agiert.

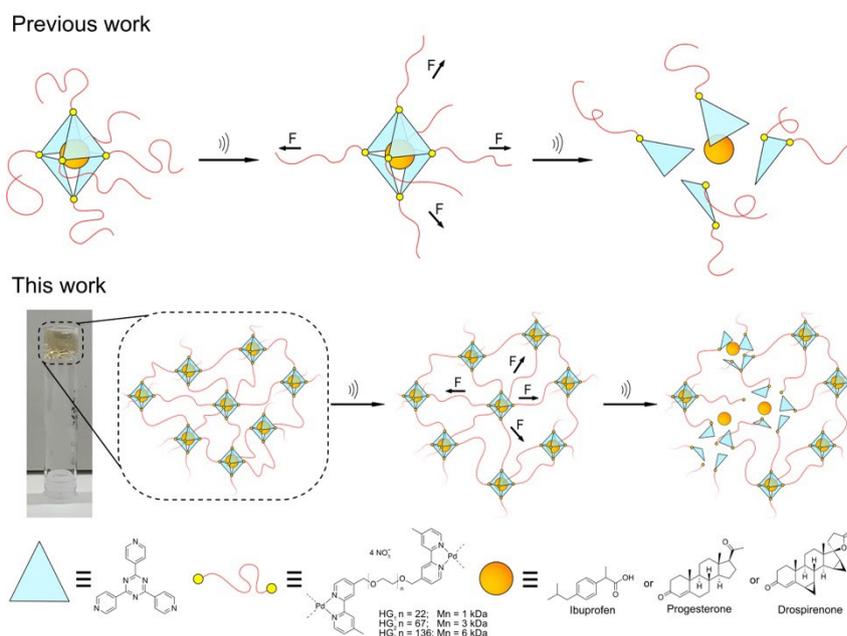


Abbildung 1. Das zuvor veröffentlichte Polymer auf der Grundlage eines supra-molekularen Käfigs vom Typ Pd_6L_4 .^[1] Bildung von metallorganischen, mit Käfigen vernetzten Polymern durch Einführung von telecheligen Liganden. Die in weicher Materie eingebetteten Käfige zeigen neuartige Eigenschaften, wie z. B. eine erhöhte Freisetzung von Wirkstoffen.

Wir haben kürzlich über ein sternförmiges Polymer mit einem Pd-Käfig vom Typ M_6L_4 in seinem Zentrum berichtet, das die mechanochemische Freisetzung von nicht-kovalent gebundenen Gästen aus wässriger Lösung ermöglicht.^[1] Die bedarfsgerechte Freisetzung oder Aktivierung von Verbindungen wie Katalysatoren, Arzneimitteln oder Monomeren für Selbstheilung ist äußerst wünschenswert, da sie die Aktivierung von unverfälschten kleinen Molekülen aus makromolekularen Gerüsten ermöglicht. Im Allgemeinen sind Pd-Käfige vom Typ M_6L_4 flexibel und stabil sowie ausgezeichnete Wirte,^[2] was sie zu einer attraktiven Wahl für Hydro- und Organogel-Anwendungen macht. In dieser Arbeit berichten wir über die Bildung von metallorganischen, mit Käfigen vernetzten Polymern (PolyMOCs).^[3] Neben ihrer Charakterisierung, einschließlich umfassender Kleinwinkel-Röntgenstreuung (SAXS), wird die Verkapselung pharmazeutisch aktiver Verbindungen in supra-molekularen, selbstorganisierten, mit

metallorganischen Käfigen vernetzten Hydrogelen sowie die ultraschallinduzierte gezielte Demontage des Käfigs mit Freisetzung seiner Ladung vorgestellt.

2. Durchgeführter Arbeitsplan

Wir haben eine Reihe von PolyMOC-Gelen mit unterschiedlichen Linkerlängen synthetisiert, die von einem durchschnittlichen Molekulargewicht (M_n) von 1000 g mol^{-1} bis 6000 g mol^{-1} reichen (Abbildung 1). Für das kleine Hydrogel HG1 wurde kommerziell erhältlichen Polyethylenglykol (PEG) mit einem M_n von 1000 g mol^{-1} mit 2 Äquivalenten 4-Brommethyl-4'-methyl-2,2'-bipyridin in einer nukleophilen Substitutionsreaktion funktionalisiert, um die entsprechenden Linke zu erhalten. Durch eine zweistufige Reaktion konnte der korrespondierende Palladiumkomplex mit Nitrationen in über 95 % Ausbeute erhalten werden. Ein Vergleich zwischen den charakteristischen aromatischen Bipyridin-Signalen im $^1\text{H-NMR}$ und denen des PEG-Rückgrats ergab ein Verhältnis von 12:88, was gut mit dem erwarteten durchschnittlichen Molekulargewicht des verwendeten PEG ($M_n = 1000 \text{ g mol}^{-1}$) übereinstimmt. $^{13}\text{C-NMR}$, heteronukleare 2D-Messungen und Massenspektrometrie bestätigten die erfolgreiche Bildung. Die isostrukturellen Linker für HG2 und HG3 wurden auf die gleiche Weise unter Verwendung der analogen Polymere ($M_n = 3000 \text{ g mol}^{-1}$ bzw. 6000 g mol^{-1}) synthetisiert. Nach Zugabe von 2,4,6-Tri(4-pyridyl)-1,3,5-triazin (TPT) (4 Äquiv.) zu einer wässrigen Lösung von 6 (3 Äquiv.) und Erhitzen auf $50 \text{ }^\circ\text{C}$ für 1 h konnte ein gelbes, durchsichtiges Gel (HG1) erhalten werden (Abbildung 1). Durch 12-stündiges Annealing wurde die vollständige Umwandlung des Ausgangsmaterials sichergestellt, was durch $^1\text{H-NMR}$ bestätigt wurde. Die Verwendung von 5 Gew.-% der Bausteine führte zu einer viskosen Lösung, während 10- und 20-gewichtsprozentige Proben inversionsstabile Gele bildeten.

3. Ergebnisse

Studien zur Gastbindung wurden für alle drei Hydrogele durchgeführt. HG2 kann in der Tat mit Ibuprofen, Progesteron bzw. Drospirenon beladen werden, indem der Reaktion ein leichter Überschuss (6 Äquivalente pro Käfig) des Gastes zugefügt wird. $^1\text{H-NMR}$ bestätigte die erfolgreiche Verkapselung der Gäste durch die Beobachtung der ausgeprägten Verschiebung der Signale im Bereich von $-0,5$ bis $-1,3 \text{ ppm}$, die durch die Abschirmung der verwendeten TPT-Paneele verursacht wird. Die Verkapselung von Ibuprofen wurde für HG1 und HG3 wiederholt, was durch $^1\text{H-NMR}$ bestätigt wurde und identisch mit dem ursprünglich verwendeten Hydrogel ist. Anschließend wurden Ultraschallexperimente durchgeführt, um den Aktivierungsgrad in Abhängigkeit von der gewählten Polymerkettenlänge zu bestimmen. Wir gingen davon aus, dass wir aufgrund des vernetzten Charakters des Netzwerks kürzere Polymere für die Hydrogele verwenden könnten, ohne das gleiche Maß an mechanochemischer Aktivierung zu verlieren. Die Beschallungsexperimente wurden mit einem Tauchsondensonicator (20 kHz) in Wasser durchgeführt und durch $^1\text{H-NMR}$ verfolgt. HG2 wies bereits ein erhebliches Maß an Aktivierung auf, wobei während der Beschallung Fragmentierungsprodukte auftraten. Bei HG2 stieg das Integral bei $\delta = 7,85 \text{ ppm}$ auf 8,26 an, was etwa 25 % der Aktivierung entspricht. Eine weitere Erhöhung der Polymerlänge des Hydrogels (HG3) führt zu einer erhöhten Aktivierung von etwa 37 %. Diese Aktivierungsrate entspricht der unserer zuvor berichteten mechanoresponsiven Käfigs, wobei hier jedoch nur halb so viele Polymereinheiten verwendet werden.

4. Fazit

Unser zuvor berichtetes sternförmiges Polymer auf der Basis eines metallorganischen Käfigs war zwar in der Lage, seine Ladung vollständig freizusetzen, doch fehlte ihm ein wichtiger Aspekt, nämlich ein günstiges Verhältnis zwischen Ladung und

Polymerrückgrat. Das verwendete Polymersystem hatte ein durchschnittliches Molekulargewicht von etwa $M_n = 62$ kDa, während die Gäste nur ein Molekulargewicht von etwa 206 g mol^{-1} für Ibuprofen und 366 g mol^{-1} für Drospirenon aufwiesen. Dies bedeutet, dass nur etwa 0,5 % des Gewichts unseres Wirt-Gast-Systems auf den Gast entfallen. Die hier vorgestellten Hydrogele HG1-3 sind in der Lage, dieses Problem zu überwinden. Dank der vernetzten Systeme kann das Ladungsgewicht des längsten Hydrogels (HG3) auf 1,9 % und das des kürzesten Hydrogels (HG1) auf etwa 6,2 % gesteigert werden.

Wir haben hier gezeigt, dass supramolekulare Vernetzer in Gelen den Zugang zu mechanoresponsiven Systemen ermöglichen. Zusätzlich zu Licht und Temperatur erweitert dies die Möglichkeiten der räumlich-zeitlichen Kontrolle weicher Materie durch die Integration von metallorganischen Käfigen. Während die Gastaufnahme in unterschiedlich adressierbarem Raum innerhalb von metallorganischen Käfig-vernetzten polymeren Hydrogelen einer der frühesten veröffentlichten Beiträge war, konnten wir die effiziente sonochemische Aktivierung zeigen, die die nicht-kovalente Gastbeladung von völlig unmodifizierten, zur Freisetzung verfügbaren Medikamenten um den Faktor zehn erhöht. Da die Freisetzung kleiner Moleküle aus ihren latenten makromolekularen Trägern mittels Polymermechanochemie in der Regel die Verwendung spezifisch funktionalisierter Frachtmoleküle erfordert, gehen wir davon aus, dass unsere Kombination aus universeller supramolekularer Verkapselung und Kraft als externem Stimulus zur Entwicklung weiterer supramolekularer Freisetzungssysteme und potenziell fortschrittlicher Therapeutika beitragen wird.

5. Literatur

- [1] a) R. Küng, T. Pausch, D. Rasch, R. Göstl, B. M. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, **60**, 13626-13630; b) R. Küng, R. Göstl, B. M. Schmidt, *Chem. Eur. J.* **2022**, **28**, e202103860.
- [2] a) O. Yanshyna, L. Avram, L. J. W. Shimon, R. Klajn, *Chem. Commun.* **2022**, **58**, 3461-3464; b) M. Canton, A. B. Grommet, L. Pesce, J. Gemen, S. Li, Y. Diskin-Posner, A. Credi, G. M. Pavan, J. Andréasson, R. Klajn, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, **142**, 14557-14565; c) J. Gemen, J. Ahrens, L. J. W. Shimon, R. Klajn, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, **142**, 17721-17729; d) L. Pesce, C. Perego, A. B. Grommet, R. Klajn, G. M. Pavan, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, **142**, 9792-9802; exzellente Übersichtsartikel: e) H. Takezawa, M. Fujita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2021**, **94**, 2351-2369; f) M. Yoshizawa, J. K. Klosterman, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, **48**, 3418-3438.
- [3] a) Z. Wang, T. Aoyama, E. Sanchez-Gonzales, T. Inose, K. Urayama, S. Furukawa, *ACS Appl. Mater. Interface* **2022**, **14**, 23660-23668; b) M. Y. Tsang, S. Tokuda, P.-C. Han, Z. Wang, A. Legrand, M. Kawano, M. Tsujimoto, Y. Ikeno, K. Urayama, K. C.-W. Wu, S. Furukawa, *Small Struct.* **2022**, 2100197; c) N. J. Oldenhuis, K. P. Qin, H.-Z. Ye, E. A. Alt, A. P. Willard, T. Van Voorhis, J. A. Johnson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, **59**, 2784-2792; d) Y. Gu, E. A. Alt, H. Wang, X. Li, A. P. Willard, J. A. Johnson, *Nature* **2018**, **560**, 65-69; e) Y. Wang, Y. Gu, E. G. Keeler, J. V. park, R. G. Griffin, J. A. Johnson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, **56**, 188-192; f) A. V. Zhukhovitskiy, M. Zhong, E. G. Keeler, V. K. Michaelis, J. E. P. Sun, M. J. A. Hore, D. J. Pochan, R. G. Griffin, A. P. Willard, J. A. Johnson, *Nat. Chem.* **2016**, **8**, 33-41; g) J. A. Foster, R. M. Rarker, A. M. Belenguer, N. Kishi, S. Sutton, C. Abell, J. R. Nitschke, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, **137**, 9722-9729.