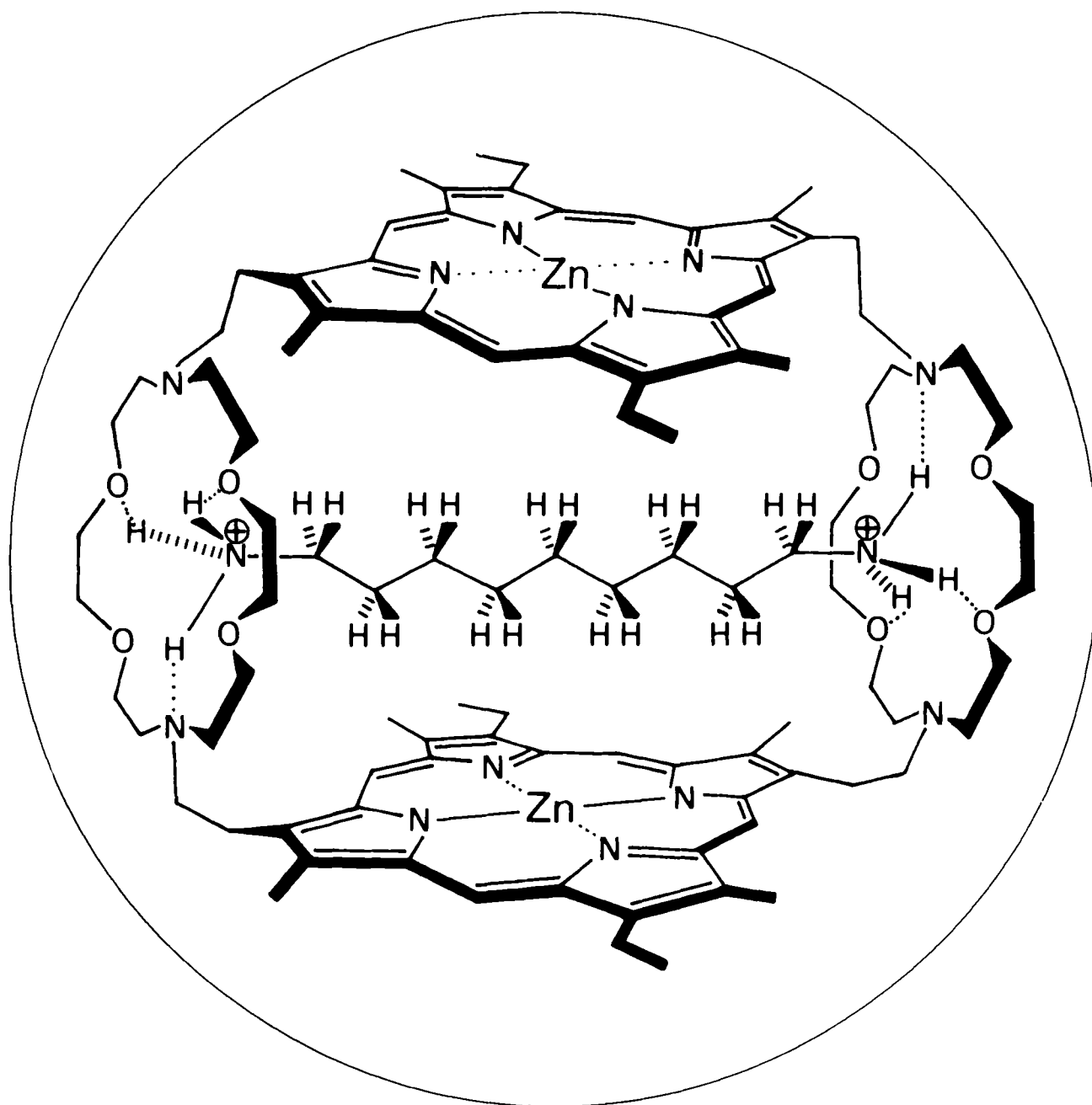


ANGEWANDTE CHEMIE

100. Jahrgang 1988

Heft 1

Seite 91-116



Jean-Marie Lehn

**Supramolekulare Chemie – Moleküle, Übermoleküle und molekulare Funktionseinheiten
(Nobel-Vortrag)**

Supramolekulare Chemie – Moleküle, Übermoleküle und molekulare Funktionseinheiten (Nobel-Vortrag)**

Von Jean-Marie Lehn*

Supramolekulare Chemie ist die Chemie der intermolekularen Bindung und beschäftigt sich mit Strukturen und Funktionen von Einheiten, die durch Assoziation von zwei oder mehr chemischen Spezies gebildet werden. Molekulare Erkennung in Übermolekülen, die bei der Rezeptor/Substrat-Bindung entstehen, beruht auf dem Prinzip der molekularen Komplementarität, wie es bei der Erkennung sphärischer, tetraedrischer und linearer Substrate durch Rezeptoren, Corezeptoren, Metallrezeptoren und amphiphile Rezeptoren vorgefunden wird. Supramolekulare Katalyse mit Rezeptoren, die reaktive Gruppen tragen, bewirkt Bindungsspaltungen und -knüpfungen durch Cokatalyse. Lipophile Rezeptoren können als selektive Carrier für verschiedenartige Substrate verwendet werden, und sie ermöglichen den Aufbau von Transportsystemen, die mit einem Elektronen- oder Protonengradienten oder mit einem Photoprozeß gekoppelt sind. Während Endorezeptoren Substrate durch „konvergente Wechselwirkungen“ in Molekülhohlräumen binden, werden bei Exorezeptoren die Substrate durch Wechselwirkungen zwischen den Außenflächen von Rezeptor und Substrat gebunden. Demgemäß lassen sich neue Typen von Rezeptoren, z. B. die Metallonucleate, entwickeln. In polymolekularen Aggregaten können Rezeptoren, Carrier und Katalysatoren zu molekularen und supramolekularen Funktionseinheiten führen, die strukturell organisierte und funktionell integrierte chemische Systeme sind („supramolekulare Architektur“). Erkennungs-, Translokations- und Transformationsprozesse mit molekularen Funktionseinheiten werden unter dem Gesichtspunkt analysiert, ob sie durch Photonen, Elektronen oder Ionen ausgelöst werden können. Auf diese Weise lassen sich die Gebiete der molekularen Photonik, Elektronik und Ionik definieren. Führt man photosensitive Gruppen ein, ergeben sich photoaktive Rezeptoren, die sich zur Lichtumwandlung und Ladungstrennung eignen. Redoxaktive, langkettige Polyolefine – „molekulare Drähte“ – können Elektronen, z. B. durch Membranen, übertragen. Tubulare Mesophasen, die durch Stapelung geeigneter makrocyclischer Rezeptoren entstehen, können Ionenkanäle bilden. Bei acyclischen Liganden gibt es das Phänomen der molekularen Selbstorganisation, was zu Komplexen mit doppelt-helicale Struktur führt. Derartige Entwicklungen im Bereich des „molekularen und supramolekularen Designs und Engineerings“ lassen auf photonische, elektronische und ionische molekulare Funktionseinheiten hoffen, die hochselektive Erkennungs-, Umwandlungs- und Übertragungsprozesse – Verarbeitung von Signalen und Informationen auf molekularer Ebene – ausführen können.

1. Von der molekularen zur supramolekularen Chemie

Molekulare Chemie, die Chemie der kovalenten Bindung, beschäftigt sich mit den Regeln, die für die Strukturen, die Eigenschaften und die Umwandlungen molekularer Spezies maßgebend sind. Supramolekulare Chemie kann als „Chemie jenseits des Moleküls“ definiert werden. Sie bezieht sich auf organisierte komplexe Einheiten, die aus der Zusammenlagerung von zwei oder mehr chemischen Spezies hervorgehen und durch zwischenmolekulare Kräfte zusammengehalten werden. Ihre Erschließung erfordert den Einsatz sämtlicher Hilfsmittel der molekularen

Chemie und die intelligente Nutzung nichtkovalenter Wechselwirkungen. Die entstehenden supramolekularen Einheiten bezeichnen wir als Übermoleküle, die ebenso gut definierte Eigenschaften haben wie Moleküle. Man kann sagen: Was für Moleküle Atome und kovalente Bindung sind, sind für Übermoleküle Moleküle und zwischenmolekulare Kräfte.

Die Grundkonzepte, die Terminologie und die Definitionen der supramolekularen Chemie wurden schon früher dargelegt^[1-3] und werden hier lediglich kurz zusammengefaßt. In Abschnitt 2.3 wird ein kurzer Bericht über die Ursprünge und die frühen Entwicklungen unserer Arbeiten gegeben, die zu dem führten, was wir heute supramolekulare Chemie nennen.

Die Assoziation von Molekülen ist schon seit geraumer Zeit bekannt und erforscht worden^[4]. Der Begriff „Übermolekül“ wurde bereits Mitte der dreißiger Jahre dieses Jahrhunderts eingeführt, um höher organisierte Einheiten zu beschreiben, die aus der Zusammenlagerung von koordinativ gesättigten Spezies hervorgehen^[5]. Die Partner einer supramolekularen Spezies – eines Übermoleküls oder Überkomplexes – werden als *molekularer Rezeptor* und

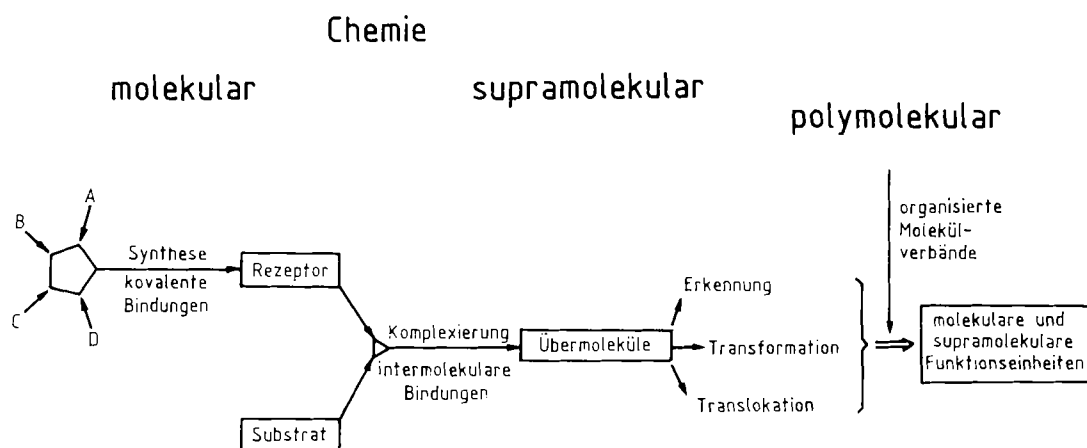
[*] Prof. Dr. J.-M. Lehn
Institut Le Bel, Université Louis Pasteur
4, rue Blaise Pascal, F-67000 Strasbourg (Frankreich)
und
Collège de France
11 Place Marcelin Berthelot, F-75005 Paris (Frankreich)

[**] Copyright © The Nobel Foundation 1988. Das Vorsatzblatt zeigt den Überkomplex eines heterotopen Metallocorezeptors mit einem Diammonium-Substrat; es werden simultan Metall-Ionen und ein organisches Molekül gebunden. Mehr zu dieser Thematik siehe Abschnitt 4.4 (die Formel stammt aus [100]).

Substrat^[1,2,65] bezeichnet, wobei es sich beim Substrat gewöhnlich um die kleinere Komponente handelt, die gebunden werden soll. Diese Terminologie vermittelt den Bezug zu biologischen Rezeptoren und Substraten, für die *Paul Ehrlich* feststellte, daß Moleküle keine Wirkung zeigen, wenn sie nicht gebunden sind („Corpora non agunt nisi fixata“). Der häufig gebrauchte Begriff *Ligand* schien wegen seiner oft unspezifischen Anwendung auf beide Partner eines Komplexes weniger gut geeignet.

Molekulare Wechselwirkungen sind die Basis für die hochselektiven Erkennungs-, Reaktions-, Transport- und Regulationsprozesse, denen man in der Biologie begegnet,

Folglich sind die *molekulare Erkennung*, die *Transformation* und die *Translokation* grundlegende Funktionen supramolekularer Spezies. Noch kompliziertere Funktionen dürften sich aus dem Wechselspiel von mehreren Bindungseinheiten in einem polytypen Corezeptor ergeben. Im Zusammenhang mit geordneten polymolekularen Aggregaten und Phasen (dünnen Schichten, Membranen, Vesikeln, Flüssigkristallen usw.) könnten funktionelle Übermoleküle zur Entwicklung *molekularer Funktionseinheiten* führen. In diesem Beitrag werden die verschiedenartigen Aspekte der supramolekularen Chemie diskutiert (siehe Schema 1) und einige Entwicklungsmöglichkeiten skizziert



Schema 1. Schematische Erläuterung des Zusammenhangs zwischen molekularer und supramolekularer Chemie.

wie z. B. Substratbindung an ein Rezeptorprotein, enzymatische Reaktionen, Bildung von Protein/Protein-Komplexen, immunologische Antigen/Antikörper-Assoziation, Replikation, Translation und Transkription des genetischen Codes, Signalauslösung durch Neurotransmitter, zelluläre Erkennung usw. Das Design von künstlichen, abiotischen Rezeptoren, die mit höchstem Wirkungsgrad und höchster Selektivität „funktionieren“, erfordert präzisen Umgang mit den energetischen und stereochemischen Besonderheiten nichtkovalenter Kräfte (elektrostatischer Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindung, van-der-Waals-Kräfte etc.) im Bereich einer definierten molekularen Architektur. Gelingt dies, dann dürfte der Chemiker die genialen biologischen Vorgänge als Ideenquelle nutzen können; diese ermutigen, daß derart hohe Wirksamkeiten, Selektivitäten und Geschwindigkeiten tatsächlich zu erreichen sind. Die Chemie ist allerdings nicht auf Systeme begrenzt, wie sie so oder ähnlich in der Biologie vorkommen, sie kann auch völlig neuartige Spezies und Prozesse ersinnen.

Bindung eines Substrates an seinen Rezeptor ergibt ein Übermolekül, wobei eine molekulare Erkennung Voraussetzung ist. Sofern der Rezeptor neben der Bindung noch reaktive Funktionen ausüben kann, kann er am gebundenen Substrat eine chemische Umwandlung auslösen und sich daher wie ein supramolekulares Reagens oder wie ein supramolekularer Katalysator verhalten. Ein lipophiler, membranlöslicher Rezeptor kann als Carrier fungieren, der die Translokation des gebundenen Substrates bewirkt.

(frühere allgemeine Ausführungen siehe ^[1-3,6-9]). Die Ergebnisse, über die hier berichtet wird, gehen vorwiegend auf unsere Arbeiten zurück. Ergänzend wird aber auch auf die Befunde anderer Arbeitsgruppen hingewiesen, um ein umfassenderes Bild dieses sich rasch entwickelnden Gebietes zu zeichnen. Hervorgehoben werden immer wieder die konzeptionellen Grundlagen, die interessierenden Verbindungsklassen und Prozeßtypen. Angesichts der immensen Literatur und der vielen Tagungen und Symposien zum Thema ist es unmöglich, allen Facetten dieses Gebiets gerecht zu werden, geschweige denn es umfassend zu präsentieren. Die supramolekulare Chemie entfaltet sich rasch in den Grenzbereichen der sich mit physikalischen und biologischen Phänomenen auf molekularer Ebene beschäftigenden Wissenschaften.

2. Molekulare Erkennung

2.1. Erkennung – Information – Komplementarität

Molekulare Erkennung ist als *Selektion* und *Bindung* eines Substratmoleküls (oder mehrerer Substratmoleküle) durch ein Rezeptormolekül definiert worden, wobei auch eine spezifische *Funktion* im Spiel sein kann^[1]. Bloße Bindung ist noch keine Erkennung, obwohl dies häufig so verstanden wird. Man könnte sagen, Erkennung ist zweckgebundene Bindung, genauso wie Rezeptoren zweckgebundene Liganden sind. Dies bedeutet, daß eine klar um-

rissene Palette zwischenmolekularer Wechselwirkungen beteiligt ist.

Die Bindung eines Substrats σ an einen Rezeptor ρ ergibt ein Übermolekül $\sigma\rho$, das durch seine thermodynamische und kinetische Stabilität gekennzeichnet ist; für den Bindungsprozeß sind die aufzuwendende oder freigesetzte Energie und der beteiligte Informationsfluß charakteristisch und bestimmen die Selektivität. Molekulare Erkennung ist daher eine Frage der *Speicherung* und des *Auslesens* von Information auf supramolekularer Ebene. Information kann in der Struktur des Rezeptors ρ , in seinen Bindungsstellen (Art, Anzahl, Anordnung) und in der das gebundene Substrat σ umgebenden Ligandschicht gespeichert sein. Sie wird mit der Geschwindigkeit der Bildung und Zerlegung des Übermoleküls ausgelesen. Infolgedessen entspricht die molekulare Erkennung dem größtmöglichen Informationsgehalt von ρ für ein bestimmtes σ ^[1]. Dies kommt einem verallgemeinerten *Prinzip der paarweisen Komplementarität* gleich, welches sowohl energetische (elektronische) wie geometrische Komponenten enthält, und der berühmten „Schlüssel-Schloß“-Vorstellung *Emil Fischers* aus dem Jahre 1894 entspricht^[10]. Ein höheres Ausmaß an Erkennung, als sie durch einen einzelnen Gleichgewichtsschritt möglich ist, kann durch mehrstufige Erkennungsprozesse und Kopplung an einen irreversiblen Prozeß erreicht werden^[11].

Die Ideen der molekularen Erkennung und der Rezeptorchemie sind im Laufe der letzten fünfzehn Jahre in viele Bereiche der Chemie mehr und mehr eingedrungen, vor allem wegen ihrer Konsequenzen für die Bioorganische Chemie oder, noch allgemeiner, wegen ihrer Bedeutung für chemische Selektivität und zwischenmolekulare Kräfte^[1-3, 6-9, 12-21].

2.2. Molekulare Rezeptoren – Bauprinzipien

Rezeptorchemie kann man als verallgemeinerte Koordinationschemie auffassen, die nicht auf Übergangsmetall-Ionen begrenzt ist, sondern sich über das gesamte Spektrum von Substraten erstreckt: kationische, anionische oder neutrale Spezies organischer, anorganischer oder biologischer Natur.

Um hohe Erkennung zu erreichen, sollten sich Rezeptor ρ und Substrat σ über eine möglichst große Kontaktfläche berühren können. Dies ist dann gegeben, wenn der Wirt ρ den Gast σ so umhüllen kann, daß zahlreiche nichtkovalente bindende Wechselwirkungen zum Tragen kommen und Größe, Gestalt und Architektur von σ wahrgenommen werden. Dies gilt für Rezeptoren mit intramolekularen Hohlräumen, in die das Substrat σ hineinpaßt. Daraus resultiert ein Einschlußkomplex, ein *Cryptat*. In solchen konkaven Rezeptoren ist der Hohlraum mit Bindungsstellen ausgekleidet, die der gebundenen Spezies zugekehrt sind; sie sind endopolarophil^[1] und *konvergent* und können daher als *Endorezeptoren* bezeichnet werden (siehe Abschnitt 7).

Makropolycyclische Strukturen erfüllen die Anforderungen für künstliche Rezeptoren in folgenden Punkten: Sie sind groß (makro) und dürften deshalb Hohlräume und Spalten geeigneter Größe und Form aufweisen; sie verfügen über zahlreiche Verzweigungen, Brücken und Ver-

knüpfungsstellen (polycyclisch), wodurch der Aufbau einer bestimmten Struktur mit den gewünschten dynamischen Merkmalen ermöglicht wird; sie gestatten die systematische Anordnung von strukturbildenden Gruppen, Bindungsstellen und reaktiven Funktionen.

Die Balance zwischen Starrheit und Flexibilität ist für die dynamischen Eigenschaften von σ und ρ von besonderer Bedeutung. Obgleich hohe Erkennung schon durch starr aufgebaute Rezeptoren erreicht werden kann, erfordern Austauschvorgänge, Regulation, Kooperativität und Allosterie strukturelle Flexibilität, so daß ρ auf Veränderungen reagieren und sich anpassen kann. Flexibilität ist bei biologischen Rezeptor/Substrat-Wechselwirkungen besonders wichtig, wo sehr oft Anpassung notwendig ist, damit Regulation eintritt. Dynamische Eigenschaften von Rezeptoren zu beherrschen, ist viel schwieriger als ihnen bloße Starrheit zu verleihen. Neuere Entwicklungen beim computergestützten Moleküldesign, die die Erkundung sowohl struktureller als auch dynamischer Parameter ermöglichen, dürften dabei eine große Hilfe sein^[22]. Rezeptordesign heißt statische und dynamische Eigenschaften makropolycyclischer Strukturen zu planen.

Stabilität und Selektivität bei der Bindung von σ lassen sich auf die Gesamtmenge an Wechselwirkungsstellen in ρ zurückführen. Es geht also um ein *Zusammenbringen* und *Organisieren* von Bindungsstellen. Modellberechnungen an $(\text{NH}_3)_n$ -Clustern unterschiedlicher Geometrie haben gezeigt, daß beim Zusammenbringen merklich größere Energiebeträge umgesetzt werden als beim Organisieren^[23]. Bei mehrzähligen Liganden muß die Abstoßung zwischen den Bindungsstellen während der Synthese überwunden werden.

Wir haben Rezeptoren aus verschiedenen Klassen makropolycyclischer Strukturen (Makrocyclen, Makrobicyclen, zylindrische und sphärische Makrotricyclen usw.) untersucht und damit unsere ursprünglichen Arbeiten über Cryptate aus Makrobicyclen und Kationen schrittweise ausgedehnt; dabei haben wir uns mit Strukturen und Funktionen von Übermolekülen, mit molekularer Erkennung, Katalyse und Transportvorgängen beschäftigt.

2.3. Frühe Studien – Erkennung sphärischer Substrate und die Bildung von Cryptat-Komplexen

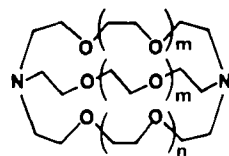
Die einfachste Erkennung ist die sphärischer Substrate, bei denen es sich entweder um Metall-Kationen (Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Lanthanoid-Ionen) oder Halogenid-Ionen handelt. Im Laufe der letzten zwanzig Jahre hat sich die Komplexchemie der Alkalimetall-Kationen durch die Entdeckung verschiedener Klassen mehr oder weniger wirksamer und selektiver Liganden stürmisch entwickelt; zu den Liganden gehören natürliche^[24] und synthetische^[25, 26] Makrocyclen (Valinomycin, [18]Krone-6, Sphäranden etc.) sowie makropolycyclische Cryptanden und Cryptosphäranden^[1, 6, 9, 26, 27]. Es war die Chemie der Alkalimetall-Cryptate, mit der wir unsere Aktivitäten auf diesem Gebiet begannen und woraus schließlich die supramolekulare Chemie wurde.

Dies ist die passende Stelle, etwas über den Beginn unserer Arbeit zu sagen, über unsere anfängliche Motivation und über die Herausbildung der ersten Forschungsprojek-

te. Im Laufe des Jahres 1966 brachte mich mein Interesse an Prozessen im Nervensystem zu der Frage, was ein Chemiker zum Verständnis derartiger komplexer biologischer Prozesse beitragen kann. Die elektrischen Phänomene in Nervenzellen beruhen auf Veränderungen der Konzentrationsgradienten von Natrium- und Kalium-Ionen über Membranen. Dies schien einen möglichen Einstieg in das Feld zu bieten, besonders weil gerade gezeigt worden war, daß das Cyclodepsipeptid Valinomycin^[24c], über dessen Struktur und Synthese kurz zuvor berichtet worden war^[24d], den Transport von Kalium-Ionen in Mitochondrien vermittelt^[24e]. Die Ergebnisse^[24d,e] führten mich zu der Annahme, daß passend konstruierte synthetische Cyclopeptide oder Analoga verwendet werden könnten, um den Kationenkonzentrationsgradienten über Membranen zu messen und künstlichen Ionentransport zu bewerkstelligen. Derartige Eigenschaften wiesen auch andere neutrale Antibiotica^[24f] der Enniatin- und Actingruppe^[24g] auf. Als Ursache wurde die selektive Komplexbildung von Alkalimetall-Kationen^[24h-i] ermittelt; bei den Komplexbildnern handelte es sich also um *Ionophore*^[24m]. Wir vermuteten dann, daß die Kationen-Komplexierung die Reaktivität des Gegenions erhöhen würde (Anionen-Aktivierung)^[6,35]; damit rückten Verbindungen auf die Wunschliste, die weniger reaktiv sind als Cyclopeptide, aber genauso gute Komplexbildner^[1]. Als dann Charles Pedersen über die kationenbindenden Eigenschaften makrocyclischer Polyether (Kronenether) berichtete^[25a], sahen wir in diesen Verbindungen die Komplexbildungseigenschaften makrocyclischer Antibiotica und die chemische Stabilität einfacher Ether vereinigt. In der Zwischenzeit war auch klar geworden, daß Moleküle mit einem sphärischen Hohlraum, in den ein Ion genau hineinpaßt, stärkere Komplexe bilden sollten als z. B. flache Moleküle. So entwickelte sich die Idee, makrobicyclische Liganden zu synthetisieren.

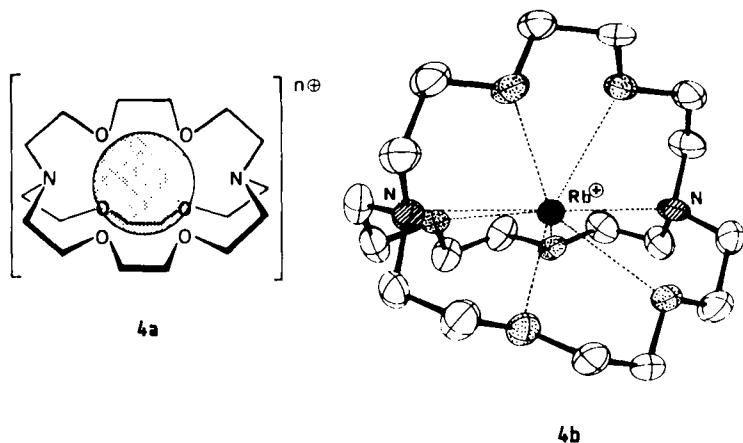
Unsere Arbeit begannen wir im Oktober 1967, und wir erhielten den ersten derartigen Liganden, **3** („[2.2.2]“), im Herbst 1968. Die sehr starke Bindung von Kalium-Ionen fiel sofort auf, und dem Komplex wurde eine Cryptatstruktur zugeschrieben; an eine mögliche Verwendung zur Anionen-Aktivierung und zum Kationen-Transport konnte deshalb schon gedacht werden^{[29a][**]}. Andere Liganden, z. B. **1** und **2** und auch größere, wurden synthetisiert^[29b]. Ihre Strukturen wurden durch Röntgenbeugung an einer Reihe von Komplexen, z. B. den Rubidium-Cryptaten **4b**^[1,29c] von **3**, bestimmt, und ihre Stabilitätskonstanten wurden gemessen.

Das Problem der Erkennung sphärischer Substrate besteht darin, ein bestimmtes Ion aus einem Gemisch ver-

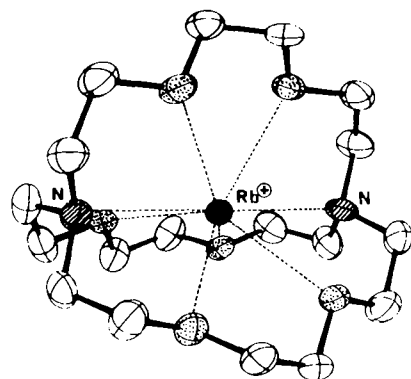


- 1 = [2.1.1]: m=0, n=1
2 = [2.2.1]: m=1, n=0
3 = [2.2.2]: m=n=1

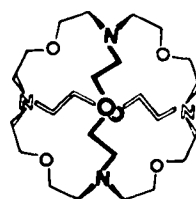
schiedener sphärischer Ionen gleicher Ladung auszuwählen. Infolgedessen bilden die makropolycyclischen Cryptanden **1-3** mit Kationen, deren Größe zur Hohlräumgröße komplementär ist, d. h. Li⁺ mit **1**, Na⁺ mit **2** und K⁺ mit **3**, selektiv sehr stabile Cryptate [Mⁿ⁺⊂(Cryptand)] **4a**, z. B. **4b**^[28a,29a]. Andere Cryptanden zeigen hohe Selektivität für Alkali- gegenüber Erdalkalimetall-Kationen^[28b]. Somit können Erkennungseigenschaften erreicht



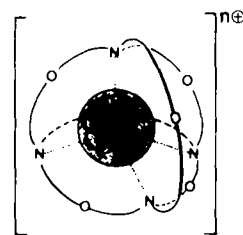
4a



4b



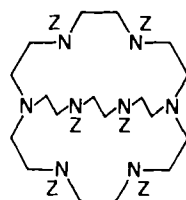
5



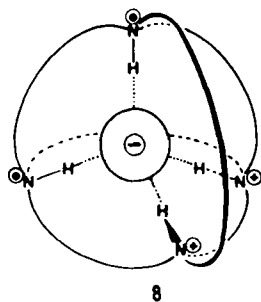
6

werden, die vergleichbar oder besser sind als die natürlichen makrocyclischen Liganden. Der sphärische makrotricyclische Cryptand **5** bindet stark und selektiv die größten sphärischen Kationen, z. B. Cs⁺ (siehe **6**)^[30].

Protoniert bilden die Polyamine **7**^[31] und **5**^[32] mit den sphärischen Halogenid-Ionen F⁻ bzw. Cl⁻ *Anion-Cryptate*. Tetraprotoniertes **5** komplexiert Cl⁻ viel besser als Br⁻ und andere Anionen und ergibt dabei das Cryptat [Cl⁻⊂(5-4H⁺)] **8**. Sauerstofffreie quartäre Ammoniumderivate dieses makrotricyclischen Ligandtyps binden ebenfalls sphärische Anionen^[33].



7, Z=H



8

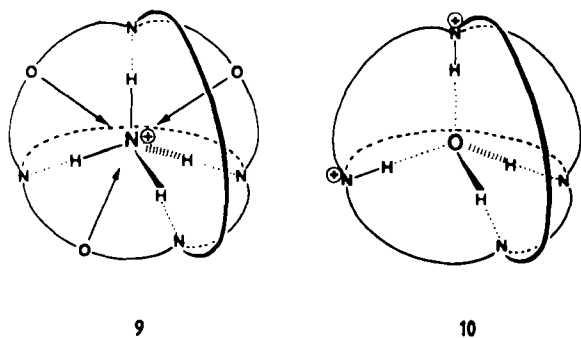
[*] Frühere Beobachtungen sprachen dafür, daß Polyether mit Alkalimetall-Kationen in Wechselwirkung treten. Siehe beispielsweise H. C. Brown, E. J. Mead, P. A. Tierney, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 5400; J. L. Down, J. Lewis, B. Moore, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* 1959, 3767; Vorschläge für organische Liganden waren auch schon früher gemacht worden: siehe R. J. P. Williams, *Analyst (London)* 78 (1953) 586; *Q. Rev. Chem. Soc.* 24 (1970) 331.

[**] Zur Benennung der neuen Verbindungsklasse wurde ein Begriff gewählt, der seine Wurzeln im Griechischen und Lateinischen hat und im Französischen, Englischen und Deutschen (und möglicherweise auch in anderen Sprachen) gleichermaßen aussagekräftig ist. „Cryptat“ schien besonders passend zur Bezeichnung eines Komplexes, bei dem sich ein Kation im Innern eines Molekülhohlraums befindet; der freie Ligand wurde „Cryptand“ genannt.

Folglich eignen sich die Cryptanden **1–3** und **5** sowie verwandte Verbindungen zur Erkennung sphärischer Kationen und Anionen (*sphärische Erkennung*). Ihre Komplexeigenschaften beruhen auf der makropolycyclischen Struktur; maßgebend ist der sogenannte *Cryptateffekt*, der durch folgende Punkte gekennzeichnet ist: hohe Selektivitäten bei der Komplexbildung und hohe Stabilitäten sowie langsame Austauschgeschwindigkeiten der Komplexe und wirkungsvolle Abschirmung des gebundenen Substrates von der Umgebung. Daraus ergibt sich, daß durch Cryptatbildung physikalische Eigenschaften und chemische Reaktivität von Rezeptor und Substrat stark beeinflusst werden. Dies wurde in der Zwischenzeit vielfach genutzt, z. B. bei der Stabilisierung von Alkalimetall-Anionen („Alkaliden“) und Elektriden^[34], bei der Dissoziation von Ionenpaaren, bei der Anionen-Aktivierung, bei der Isotopentrennung, bei der Bindung toxischer Metalle usw. Auf diese Befunde wird hier nicht näher eingegangen, da entsprechende Übersichten vorliegen^[6,35–38].

2.4. Erkennung tetraedrischer Substrate

Die selektive Bindung eines tetraedrischen Substrates erfordert ein Rezeptormolekül, das über eine tetraedrische Erkennungsstelle verfügt, wie sie z. B. beim Makrotricyclus **5** vorhanden ist. Dieser enthält vier Stickstoff- und sechs Sauerstoffatome, die sich an den Ecken eines Tetraeders bzw. Oktaeders befinden^[30]. Tatsächlich bildet **5** mit dem tetraedrischen NH_4^+ -Ion hochselektiv ein extrem stabiles Cryptat, $[\text{NH}_4^+ \subset \mathbf{5}]$ **9**, was auf das hohe Maß an struktureller und energetischer Komplementarität zurückzuführen ist. NH_4^+ weist eine für den Hohlraum von **5** passende Größe und Form auf und kann eine tetraedrische Anordnung von $^{\oplus}\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}$ -Wasserstoffbrückenbindungen mit den vier Stickstoffatomen aufbauen^[39]. Infolge der sehr starken Bindung liegt der $\text{p}K_a$ des NH_4^+ -Cryptats ungefähr

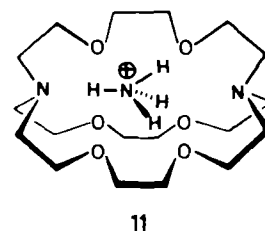


sechs Einheiten höher als der von freiem NH_4^+ . Dies verdeutlicht, wie sehr die Eigenschaften eines Substrates durch starke Bindung beeinflusst werden können. Es weist auch darauf hin, daß im aktiven Zentrum eines Enzyms und bei der biologischen Rezeptor/Substrat-Bindung ähnliche Effekte vorkommen.

Das ungewöhnliche Protonierungsverhalten von **5** in wäßriger Lösung (hoher $\text{p}K_a$ für die doppelte Protonierung, sehr langsamer Austausch) und die Ergebnisse von ^{17}O -NMR-Untersuchungen führten zu der Formulierung eines Wasser-Cryptats, $[\text{H}_2\text{O} \subset (\mathbf{5}-2\text{H}^{\oplus})]$ **10**, bei dem

der Makrotricyclus diprotoniert ist^[2,6,40]. Die Erleichterung der zweiten Protonierung von **5** ist Folge einer *positiven Kooperativität*, wobei das erste Proton und das „Effektor“-Molekül Wasser strukturell und energetisch für die Bindung des zweiten Protons den Weg bereiten.

Zusammengenommen lassen die drei Cryptate $[\text{NH}_4^+ \subset \mathbf{5}]$ **9**, $[\text{H}_2\text{O} \subset (\mathbf{5}-2\text{H}^{\oplus})]$ **10** und $[\text{Cl}^- \subset (\mathbf{5}-4\text{H}^{\oplus})]$ **8** erkennen, daß der sphärische Makrotricyclus **5** eine *tetraedrische Erkennung* ermöglicht; der molekulare Rezeptor bindet die Substrate über tetraedrisch angeordnete Wasserstoffbrückenbindungen. Dieses Beispiel veranschaulicht, wie weit das molekulare Engineering in der abiotischen Rezeptorchemie bereits gediehen ist. Da ein tetraedrisches Kation (NH_4^+), ein gewinkeltes Neutalmolekül (H_2O) und ein sphärisches Anion (Cl^-) vom Liganden **5** gebunden werden, wenn dieser unprotoniert, diprotoniert bzw. tetraprotoniert vorliegt, kann **5** als eine Art molekulares Chameleon bezeichnet werden, das auf pH-Änderungen des Mediums anspricht.

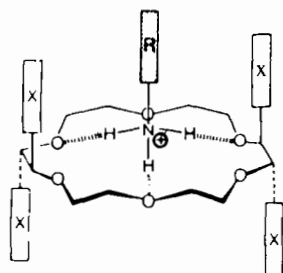


Auch der Makrobicyclus **3** bindet NH_4^+ und bildet dabei das Cryptat **11**. Die Unterschiede in der Rezeptor/Substrat-Komplementarität in **11** und **9** spiegeln sich in deren dynamischen Eigenschaften wider: Während NH_4^+ bei **9** im Hohlraum des Liganden vollständig fixiert ist, rotiert es im Hohlraum von **11**^[41].

2.5. Erkennung von Ammonium-Ionen und verwandten Substraten

In Anbetracht der wichtigen Rolle, die substituierte Ammonium-Ionen in Chemie und Biologie spielen, ist die Entwicklung von Rezeptoren, welche die Erkennung solcher Substrate ermöglichen, von besonderem Interesse. Makrocyclische Polyether binden primäre Ammonium-Ionen so, daß sie die NH_3^+ -Gruppe in ihrem ringförmigen Hohlraum durch drei $^{\oplus}\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ -Wasserstoffbrückenbindungen verankern (siehe **12**)^[12–15,25,42]. Sie komplexieren aber Alkalimetall-Ionen wie K^+ stärker. Die selektive Bindung von $\text{R}-\text{NH}_3^+$ wurde folgendermaßen erreicht: In Kenntnis der Ergebnisse, die bei der Komplexbildung von NH_4^+ durch **5** erzielt wurden, wendeten wir uns jenen Oxaaza-Makrocyclen^[15,43] zu, die bei den Cryptandsynthesen erschlossen wurden^[29a,b,30]. Tatsächlich bindet der Triaza-Makrotricyclus $[\mathbf{18}]-\text{N}_3\text{O}_3$ ^[1] aus einem Gemisch von $\text{R}-\text{NH}_3^+$ und K^+ bevorzugt das Ammonium-Ion; im Komplex **13** liegt eine komplementäre Anordnung von drei $^{\oplus}\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}$ -Bindungen vor. Der $[\mathbf{18}]-\text{N}_3\text{O}_3$ -Ligand ist damit ein Rezeptor für $\text{R}-\text{NH}_3^+$ ^[43].

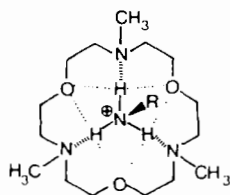
[*] Diese Kurznamenklatur gibt in eckigen Klammern die Gesamtzahl der Ringglieder und danach Art und Zahl der Heteroatome an.



12a, X=H

12b, X=CO₂[−]

12c, X=CONYY'



13

Inzwischen kennt man eine große Zahl makrocyclischer Polyether, die R-NH₃⁺-Ionen selektiv – auch enantioselektiv – komplexieren^[12, 13, 42]. Das Tetracarboxylat **12b**, das den günstigen Grundcyclus [18]-O₆ enthält und bei dem zusätzlich elektrostatische Wechselwirkungen ins Spiel kommen, bildet von allen makrocyclischen Polyethern die stabilsten Komplexe mit Metall- und Ammonium-Ionen^[44]. Man beobachtet *zentrale Diskriminierung*; dabei werden primäre Ammonium-Ionen den höher substituierten vorgezogen. Dies ermöglicht die selektive Bindung von biologisch wirksamen Ionen wie Noradrenalin oder Norephedrin in Gegenwart ihrer *N*-methylierten Derivate Adrenalin bzw. Ephedrin^[44].

Über Änderungen der Seitengruppen X können die Komplexeigenschaften von **12** variiert werden. Durch das Ausnutzen spezifischer Wechselwirkungen (elektrostatische und lipophile Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindung, Ladungstransfer etc.) zwischen X und der Gruppe R des zentral gebundenen Substrats R-NH₃⁺ erzielt man eine *laterale Diskriminierung*. Dies demonstriert ganz allgemein, wie die Wechselwirkungen nachgeahmt werden können, die in biologischen Rezeptor/Substrat-Komplexen wichtig sind, z.B. die Wechselwirkung zwischen Nicotinamid und Tryptophan^[45]. Folglich könnte man an **12** auch Aminosäurereste anbringen, was zu „Parallelpeptiden“^[44] wie **12c** führen würde. Entsprechendes ließe sich mit Nucleinsäurebasen und Nucleosiden, Sacchariden etc. durchführen.

Durch Koordination in zweiter Sphäre, genauer gesagt durch Bindung von Metallammin-Komplexen [M(NH₃)_n]^{m+} an makrocyclische Polyether über N-H...O-Wechselwirkungen mit den NH₃-Gruppen ergeben sich verschiedene supramolekulare Spezies („Überkomplexe“)^[46]. Es ist anzunehmen, daß Metallammin-Komplexe – wie R-NH₃⁺ (siehe **13**) – auch von Oxaza- und Polyaza-Makrocyclen gebunden werden. Starke Komplexbildung durch Makrocy-

clen mit negativ geladenen Seitengruppen wie **12b** oder den Hexacarboxylat-Ligand von **14**^[47] sollte verschiedene Vorgänge zwischen dem zentral gebundenen Metallammin-Komplex und den lateralen Gruppen auslösen können (Energie- und Elektronentransfer, chemische Reaktionen usw.).

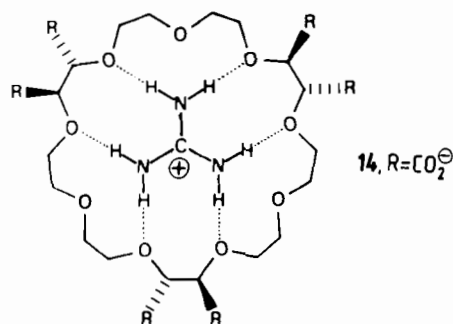
Rezeptoren für sekundäre und tertiäre Ammonium-Ionen sind ebenso von Interesse. R₂NH₂⁺-Ionen werden vom Makrocyclus [12]-N₂O₂ über zwei Wasserstoffbrückenbindungen koordiniert^[48]. Auf die Bindung von quartären Ammonium-Ionen wird in Abschnitt 4.3 eingegangen. Das Guanidinium-Ion wird von [27]-O₆-Makrocyclen über sechs ⁺N-H...O-Bindungen komplexiert, wobei sich der besonders stabile Komplex **14** mit einem Hexacarboxylat-Rezeptor ergibt; dieser bindet auch das Imidazolium-Ion^[49a].

3. Anionen-Koordinationschemie und die Erkennung anionischer Substrate

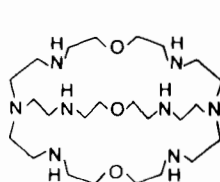
Obwohl anionische Spezies in Chemie und Biologie eine wichtige Rolle spielen, blieb ihre Rezeptorchemie lange unbeachtet, während die Komplexbildung von Metall-Ionen und neuerdings von Molekül-Kationen ausgiebig erforscht wurde. Von der Anionen-Koordinationschemie konnte eine große Zahl neuartiger Strukturen mit chemisch und biologisch wichtigen Eigenschaften erwartet werden^[2, 6, 32]. Es war deshalb eine Herausforderung, Rezeptoren für Anionen und Bindungselemente für anionische funktionelle Gruppen zu ersinnen. Das Gebiet erfreute sich in den letzten Jahren zunehmender Attraktivität, und allmählich nimmt die Anionen-Koordinationschemie Formen an^[8, 9, 50].

Für die Bindung anionischer Substrate sind positiv geladene oder neutrale Gruppen mit Elektronenmangel nötig. Hauptsächlich sind Ammonium- und Guanidinium-Einheiten, die ⁺N-H...X[−]-Bindungen ausbilden, verwendet worden, jedoch sind auch Wechselwirkungen zwischen Anionen und neutralen Wasserstoffdonoren (z.B. CONH- oder COOH-Funktionen), Zentren mit Elektronenmangel (Bor, Zinn usw.) oder Metall-Ionen möglich.

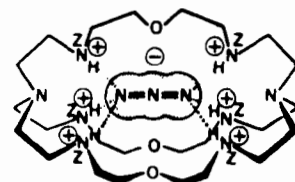
Polyammonium-Makrocyclen und -Makropolycyclen sind als Rezeptoren für Anionen am ausführlichsten untersucht worden. Sie bilden mit einer Vielzahl anionischer Spezies (anorganischen Anionen, Carboxylaten, Phosphaten usw.) selektiv stabile Komplexe, wobei Stabilität und Selektivität sowohl von elektrostatischen als auch von strukturellen Effekten herrühren. Stabile Komplexe der sphärischen Halogenid-Ionen werden mit hoher Selektivität von den makrobicyclischen und den sphärischen makrotricyclischen Rezeptoren wie den protonierten Formen von **5**^[32] (siehe **8**), Bis-tren **15**^[51] und verwandten Verbindungen gebildet^[50, 52].



14, R=CO₂[−]



15



16

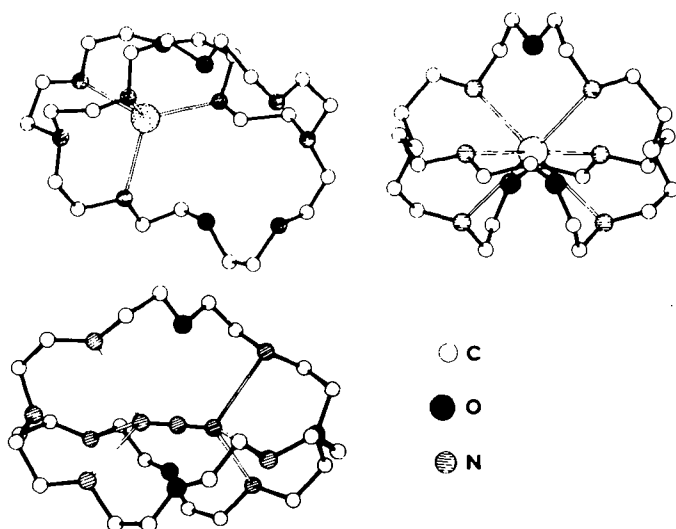


Abb. 1. Strukturen der Anion-Cryptate des sechsfach protonierten Rezeptors $15-6H^+$ mit Fluorid- (oben links), Chlorid- (oben rechts) und Azid-Ionen (unten) [51b].

Die hexaprotonierte Form von Bis-tren, $15-6H^+$, komplexiert ein- und mehratomige Anionen^[51]. Die Kristallstrukturen drei derartiger Anion-Cryptate (Abb. 1) veranschaulichen die verschiedenen Möglichkeiten der Anionen-Koordination mit diesem Rezeptor^[51a]. Die sphärischen Halogenid-Ionen sind nicht komplementär zu dem ellipsoidalen Rezeptorhohlraum und führen deshalb zu einer Verzerrung der Struktur: F^\ominus ist in einer tetraedrischen Anordnung von $^+N-H \cdots F^\ominus$ -Bindungen fixiert, Cl^\ominus und Br^\ominus weisen oktaedrische Koordination auf; das lineare dreiatomige Anion N_3^\ominus dagegen paßt exakt nach Form und Größe in den Hohlraum von $15-6H^+$. Es wird im Hohlraum durch eine pyramidale Anordnung von je drei Wasserstoffbrückenbindungen zu den beiden endständigen Stickstoffatomen festgehalten, wodurch das Cryptat $[N_3^\ominus \subset (15-6H^+)]$ **16** entsteht (siehe Abb. 1 unten). Somit ist $15-6H^+$ ein Rezeptor für lineare dreiatomige Anionen wie N_3^\ominus , das tatsächlich viel fester gebunden wird als andere einfach geladene Anionen.

Carboxylate und *Phosphate* bilden mit Polyammonium-Makrocyclen Komplexe, deren Stabilitäten (und die Selektivitäten der Bildung) von Struktur und Ladung der beiden Partner bestimmt werden^[50, 51, 53-57]. Rezeptoren für diese funktionellen Gruppen sind von besonderem Interesse, da sie die „Anker“ zahlreicher biologischer Substrate sind. Eine starke Bindung derartiger Anionen sollte durch makrobicyclische Polyammonium-„Taschen“ möglich sein, wobei die Carboxylat- (Formiat, Acetat, Oxalat usw.) und Phosphat-Gruppen mit mehreren Ammonium-Gruppen wechselwirken^[51]. Die Guanidinium-Gruppe, die in biologischen Rezeptoren als Bindungsstelle auftritt, kann zu Carboxylat- und Phosphat-Gruppen jeweils zwei Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden. Sie ist in acyclische^[58] und makrocyclische Strukturen^[59] eingebaut worden. Rezeptoren, die die Bindungseigenschaften von Vancomycin haben, sind „in Arbeit“^[60].

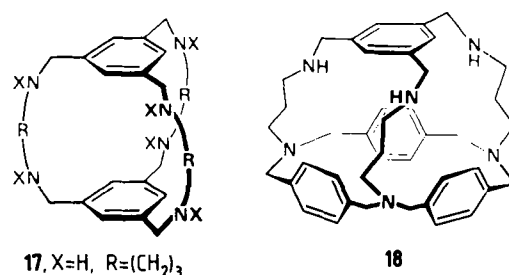
Komplexanionen von Übergangsmetallen wie Hexacyanometallate $[M(CN)_6]^{n-}$ können ebenfalls – durch Koordination in zweiter Sphäre – komplexiert werden; dabei entstehen Überkomplexe^[53a], in denen die elektroni-

schen^[61, 62] und photochemischen^[63] Eigenschaften des Übergangsmetallkomplexes deutlich verändert sind. Von besonderem Interesse ist die starke Bindung von Adenosinmono-, -di- und -triphosphat (AMP, ADP bzw. ATP) sowie von verwandten Verbindungen, die eine sehr wichtige biologische Rolle spielen^[55-57].

Kaskadenartige Komplexierung^[64] von anionischen Spezies liegt vor, wenn ein Ligand zuerst Metall-Ionen bindet, die dann mit Anionen wechselwirken. Solche Vorgänge kommen z. B. in lipophilen Kation-/Anion-Paaren^[65] und bei den Cu^{II} -Komplexen von Bis-tren **15** sowie von makrocyclischen Polyaminen^[66] vor.

Heterokern-NMR-Studien geben Auskunft über die elektronischen Effekte, die durch Anionen-Komplexierung verursacht werden; derartige Untersuchungen wurden an Chlorid-Cryptaten durchgeführt^[67].

Über die Komplexierung von anionischen Molekülen durch andere Typen makrocyclischer Liganden, insbesondere durch cyclophanartige Verbindungen, ist berichtet worden^[50]. Zwei derartige Rezeptoren sind die protonierten Formen der Makropolycyclen **17**^[68] und **18**^[69].



Bei der Koordinationschemie von Anionen wurden also in den letzten Jahren sehr große Fortschritte erzielt. Durch Entwicklung weiterer Rezeptoren mit gut definierten Geometrien und Bindungseigenschaften dürfte es möglich sein, eine noch bessere Erkennung von Anionen zu erreichen, wobei hochselektiv sehr stabile Anionenkomplexe mit charakteristischen Koordinationsmustern gebildet werden sollten. Theoretische Untersuchungen sind für die Planung von Anionen-Rezeptoren und bei der a-priori-Abschätzung von Bindungseigenschaften eine sehr große Hilfe, wie kürzlich die Berechnung der relativen Affinität von $5-4H^+$ zu Chlorid- und Bromid-Ionen demonstrierte^[70].

4. Corezeptoren und Mehrfacherkennung

Hat man einmal Rezeptoren für bestimmte Gruppen, liegt es nahe, mehrere dieser Rezeptoren in einer makropolycyclischen Struktur zu vereinen. Auf diese Weise entstehen polytope Corezeptoren mit mehreren bindenden Untereinheiten, die kooperativ entweder gleichzeitig mehrere Substrate oder polyfunktionelle Spezies mehrfach (polyhapto) komplexieren können. Durch Abwandlung sollten sich Cokatalysatoren oder Cocarrier ergeben, mit denen das gebundene Substrat (oder die Substrate) umgesetzt bzw. transportiert werden kann. Wegen ihrer Fähigkeit zur Mehrfacherkennung und der Effekte bei der Besetzung von Bindungsstellen bieten die Corezeptoren darüber hinaus einen Zugang zu höheren Formen molekularen Verhaltens wie Kooperativität, Allosterie, Regulation sowie

Kommunikation und Signalübertragung. Grundideen und Definitionen im Zusammenhang mit Corezeptoren sind an anderer Stelle^[7] ausführlich dargelegt worden.

Die einfachste Klasse von Corezeptoren sind jene Verbindungen, die über zwei Bindungseinheiten verfügen: ditope Corezeptoren. Die Untereinheiten können zu unterschiedlichen Strukturtypen gehören. Durch Kombination von chelatisierenden tripodalen und makrocyclischen Bauelementen ergeben sich makrocyclische, axiale oder laterale makrobicyclische sowie zylindrisch-makrotricyclische Strukturen (Abb. 2). Je nachdem, welche Baueinheiten zusammengefügt werden, können die Corezeptoren Metall-Ionen, organische Moleküle oder beide zugleich binden.

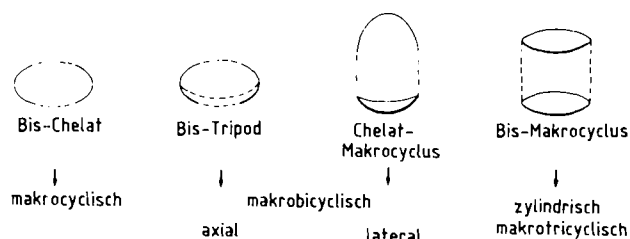
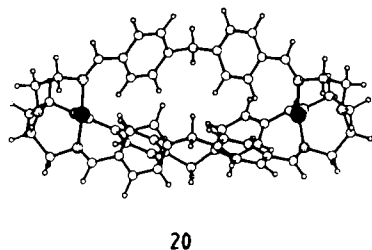
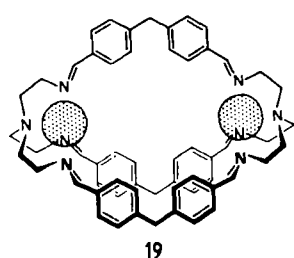


Abb. 2. Verschiedene Typen ditoper Corezeptoren mit chelatisierenden, tripodalen und makrocyclischen Struktureinheiten.

4.1. Zwei- und mehrkernige Cryptate

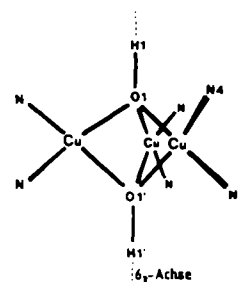
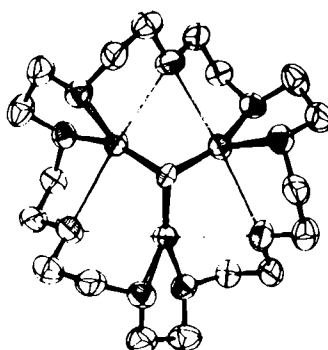
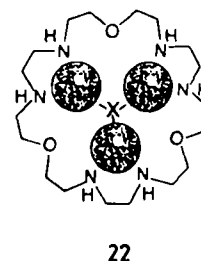
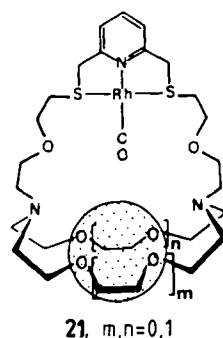
Corezeptoren mit zwei oder mehr Bindungseinheiten für Metall-Ionen bilden zwei- bzw. mehrkernige Cryptate, wobei die makropolycyclische Struktur die Anordnung der Metall-Ionen festlegt. Solche Komplexe können interessante neue Eigenschaften haben, die auf Wechselwirkungen zwischen Kationen, elektrochemischen und photochemischen Vorgängen, Fixierung von brückenbildenden Substraten usw. beruhen, und so für bioanorganische Modelluntersuchungen sowie für Mehrzentren-Mehrelektronen-Reaktionen und -Katalysen genutzt werden. Von Rezeptoren aller Strukturtypen, die in Abbildung 2 aufgeführt sind, konnten zweikernige Cryptate erhalten werden. Dieses umfangreiche Gebiet wird hier lediglich anhand von einigen neueren Beispielen veranschaulicht (genauere Angaben und Literaturhinweise finden sich in früheren Übersichten^[64,71]).

Axiale makrobicyclische Liganden führen zu zweikernigen Cryptaten wie dem Cu_2^{II} -Komplex **19**, dessen Rezeptor eine großräumige Hexamin-Struktur ist, die durch eine einstufige Mehrfachkondensation erhalten wurde. Die Struktur des Komplexes im Kristall zeigt **20**^[72].



Laterale Makrobicyclen haben einen unsymmetrischen Aufbau und ermöglichen es, unterschiedliche Metall-Ionen im gleichen Komplex unterzubringen. So ist in Komplexen vom Typ **21** ein Redoxzentrum mit einem Lewis-

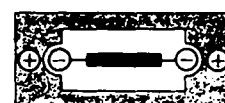
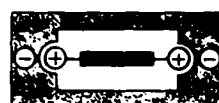
Säure-Zentrum zusammengebracht, wodurch ein weiteres gebundenes Substrat aktiviert werden kann^[73]. Durch Zusammenbringen von Metall-Ionen und verbrückenden Spezies im Hohlraum des polytopen Rezeptors können *Cluster-Cryptate* entstehen. Zum Beispiel ist im Cu_3^{II} -Komplex **22** (Struktur im Kristall: **23**) eine Bis- μ_3 -hydro-



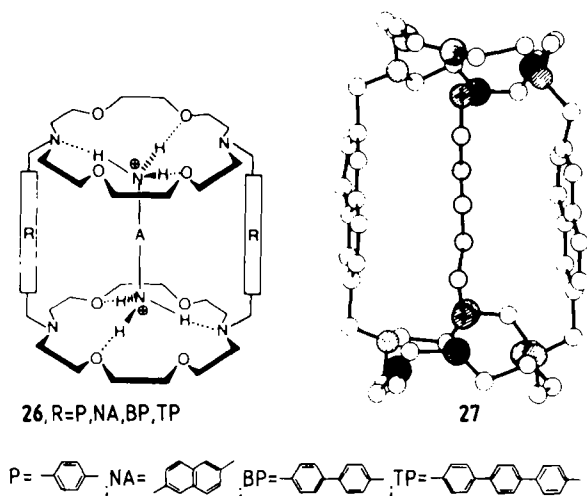
xo-tris-kupfer(II)-Gruppierung im Hohlraum eines tripoden Makrocyclus gebunden^[74]. Von der Möglichkeit des Einschlusses in den Hohlraum eines Makrocyclus könnte man auch beim Nachbauen von biologischen Eisen-Schwefel-Clustern Gebrauch machen^[75]. Dieser anorganische Aspekt von supramolekularen Spezies läßt ein eigenes Forschungsgebiet erahnen, auf dem es noch viele neuartige Strukturen und Reaktivitäten zu entdecken gibt.

4.2. Erkennung linearer Substrate durch ditope Corezeptoren

Rezeptoren, die über zwei Bindungseinheiten an gegenüberliegenden Stellen ihrer Struktur verfügen, werden vorzugsweise solche Substrate komplexieren, die zwei passende funktionelle Gruppen in einem Abstand aufweisen, der mit der Distanz zwischen den Bindungseinheiten verträglich ist oder gar mit ihr übereinstimmt. Die Komplementarität im Abstand läuft auf eine Erkennung der Moleküllänge des Substrates durch den Rezeptor hinaus (*lineare Erkennung*). Diese Art der molekularen Erkennung linearer dikationischer und dianionischer Substrate ist in **24** bzw. **25** skizziert.

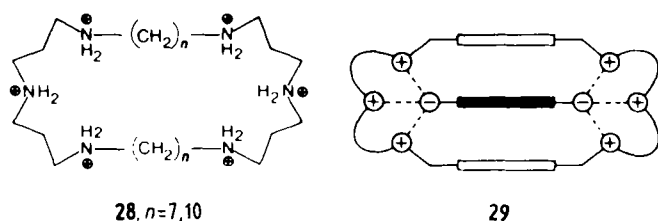


Durch Einfügen makrocyclischer Baueinheiten, die NH_3^+ -Gruppen binden (siehe Abschnitt 2.5), in zylindrische makrotricyclische^[76] und makrotetracyclische^[77] Strukturen entstehen ditope Corezeptoren. Sie bilden mit endständigen Diammonium-Ionen $^{\oplus}\text{H}_3\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_3^{\oplus}$ Cryptate wie **26**. In den resultierenden Übermolekülen befindet sich das Substrat im zentralen Hohlraum des Rezeptormoleküls, wo es über die zwei NH_3^+ -Gruppen an den makrocyclischen Bindungsstellen verankert ist, wie die Struktur von **27** (**26** mit $\text{R} = \text{NA}$ und $\text{A} = (\text{CH}_2)_5$) im Kri-



stall zeigt^[78]. Beim Verändern der Brücken R in **26** verschiebt sich die Bindungsselektivität zugunsten des Substrates mit der komplementären Länge. NMR-Relaxationsmessungen ergaben, daß optimale Partner in einem Rezeptor/Substrat-Paar ähnliche molekulare Bewegungen ausführen. Komplementarität in der supramolekularen Spezies bedeutet daher, daß sowohl die sterischen als auch die dynamischen Verhältnisse stimmen^[79].

Dianionische Substrate, beispielsweise die Dicarboxylate $^{\ominus}\text{O}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2^{\ominus}$, werden von ditopen Makrocyclen wie **28** längenselektiv gebunden. Diese Rezeptoren enthalten zwei Triammonium-Gruppen als Bindungseinheiten, die, wie in **29** schematisch gezeigt, mit den endständigen Carboxylat-Funktionen wechselwirken^[80].



Selektive Bindung durch passende Rezeptoren ist also sowohl bei Substraten mit zwei endständigen Ammonium- als auch bei solchen mit zwei Carboxylat-Gruppen möglich, wobei die Selektion auf einer Längenerkennung beruht. Auch für wichtige biologische Spezies wie Polyamine, Aminosäuren und Peptiddiamine sowie -dicarboxylate sollten sich selektive Rezeptoren finden lassen.

Hinsichtlich der Art der Bindungseinheiten und der Brücken zwischen ihnen kann man sich zahlreiche Variationen vorstellen, und es sollte möglich sein, die Komplexeigenschaften von Rezeptoren maßzuschneidern

(siehe z. B. ^[15, 81]). Die Entwicklung von *heterotopen Rezeptoren* dürfte es ermöglichen, Ionenpaare^[82] oder zwitterionische Spezies^[83] zu komplexieren.

Von großem Interesse sind Untersuchungen zur *Dynamik von Übermolekülen*^[79, 84]. Die dynamischen Eigenschaften hängen mit der konformativen Beweglichkeit von Rezeptor- und Substratmolekül zusammen und sind für die molekulare Erkennung ebenso wichtig wie strukturelle Aspekte.

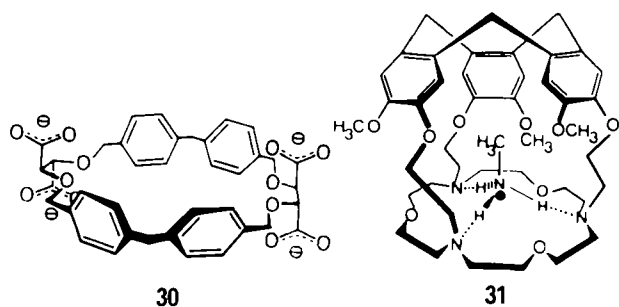
4.3. Heterotope Corezeptoren – Speleanden und amphiphile Rezeptoren

Die Kombination verschiedenartiger Bindungseinheiten ergibt heterotope Rezeptoren, die gleichzeitig Substrate über kationische, anionische und/oder neutrale Stellen binden können. Dabei wird von elektrostatischen und van-der-Waals-Kräften sowie von solvophoben Effekten Gebrauch gemacht. Die natürlichen Cyclodextrine waren die ersten Rezeptoren, deren Bindungsverhalten gegenüber organischen Molekülen intensiv untersucht wurde; dies erbrachte eine Fülle von Ergebnissen über physikalische und chemische Eigenschaften von Molekülkomplexen^[21, 85].

In den letzten Jahren sind zahlreiche Typen synthetischer makrocyclischer Rezeptoren entwickelt worden, die verschiedenartige organische Gruppen und polare Funktionen enthalten, und sowohl geladene als auch ungeladene organische Substrate komplexieren. Obwohl die Ergebnisse viel häufiger auf bloße Bindung denn wirkliche Erkennung hinweisen, wurde doch eine Fülle von Daten verfügbar, aus denen die Grundzüge der Molekülkomplexierung und die Eigenschaften von Strukturbestandteilen deutlich werden, die für eine Planung von Rezeptoren notwendig sind. Wir berichten hier vorwiegend über eigene Ergebnisse auf diesem Gebiet. Im übrigen sei der Leser auf spezielle Übersichten zu diesem Thema hingewiesen^[20, 86].

In *amphiphilen Rezeptoren*, die über geladene, polare Bindungsstellen und unpolare organische Reste verfügen, kann es zu einer Synergie von elektrostatischen und hydrophoben Effekten kommen. Die organischen Reste schirmen die polaren Stellen vor Solvation ab und erhöhen die elektrostatischen Kräfte. Derartige makropolycyclische Strukturen mit polaren Bindungseinheiten und schützenden apolaren Strukturbestandteilen werden als *Speleanden* bezeichnet. Substratbindung führt zu *Speleaten*^[87].

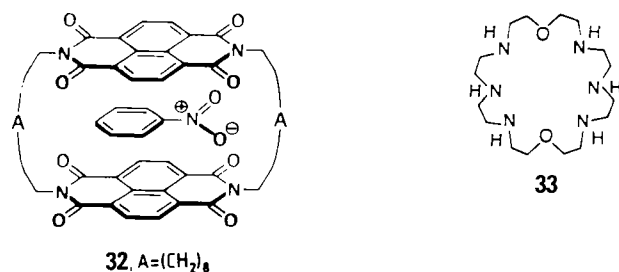
So bildet der Makrocyclus **30**, der vier Carboxylat-Gruppen und zwei Diphenylmethan-Einheiten^[88] enthält, nicht nur sehr stabile Komplexe mit primären Ammonium-Ionen, sondern auch mit sekundären, tertiären und quartären Ammonium-Substraten. Insbesondere komplexiert er Acetylcholin, was Aufschluß über die Art der Wechselwirkungen gibt, die in biologischen Acetylcholin-Rezeptoren eine Rolle spielen dürften, z. B. die Verknüpfung von negativen Ladungen mit hydrophoben Barrieren. Ähnliche Effekte sind in anionischen Rezeptoren wirksam, die quartäre Ammonium-Ionen komplexieren^[86a, 89]. Intensiv untersucht wurde auch die Komplexbildung von makrocyclischen Polyether-Rezeptoren mit heterocyclischen Ammonium-Ionen wie Diquat^[90]. Das $\text{CH}_3\text{NH}_3^{\oplus}$ -Ion bildet ein selektives Speleat **31** durch Koordination an die $[\text{18}]\text{-N}_3\text{O}_3$ -



Baueinheit eines makropolycyclischen Ringsystems, das durch ein Cyclotrimeratrylen-Strukturelement gestützt wird. In den engen Hohlraum passen größere Substrate nicht hinein^[87, 91].

Amphiphilartige Bindung tritt auch bei molekularen anionischen Substraten auf^[20, 86, 92]. Geladene heterocyclische Einheiten, die sich z. B. von der Pyridinium-Gruppe ableiten, bieten einen Weg, um gleichzeitig elektrostatische Wechselwirkungen und hydrophobe Effekte sowie eine gewisse Starrheit in ein Rezeptormolekül einzubringen; darüber hinaus können sie elektro- und photoaktiv sein^[93]. Selbst einfache planare Einheiten wie Diazapyren-Dikationen binden flächige organische Anionen in wässriger Lösung bemerkenswert gut, wofür elektrostatische und hydrophobe Wechselwirkungen (Stapelung) ausschlaggebend sind^[93]. Auch ein Makrocyclus mit vier Pyridinium-Einheiten, der organische Anionen stark komplexiert, wurde synthetisiert^[94].

Rezeptoren vom *Cyclointercaland*-Typ, die intercalierende Einheiten in einem makrocyclischen System enthalten, sind für die Bindung von kleinen Molekülen sowie wegen ihrer (selektiven) Wechselwirkung mit Nucleinsäuren von Interesse. Von einem *Cyclo-bis-intercaland* wurde das Cryptat **32** erhalten, bei dem ein Nitrobenzol-Molekül zwischen zwei planare Baueinheiten („Intercalanden“) des Rezeptors eingeschoben ist^[95]. Solche Rezeptoren sind für die Erkennung von flachen Substraten gut geeignet. Komplexe mit intercalierenden Farbstoffen sollten besonders interessant sein^[96].



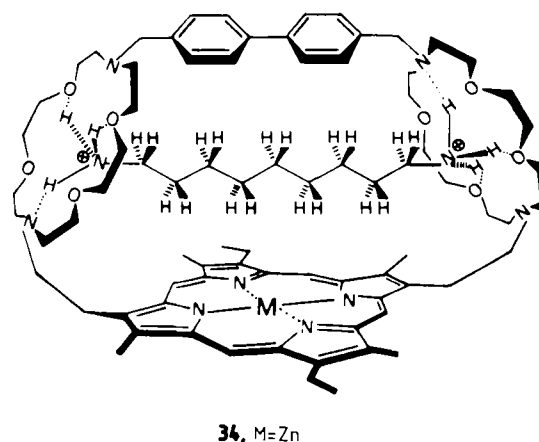
Wird das Polyamin **33** mit 9-Aminoacridin-Gruppen über Seitenketten ausgestattet, so ergibt sich ein Corezeptor, der Anionenbindung sowohl durch die Polyammonium-Teilstruktur als auch durch Stapelwechselwirkungen über die Farbstoff-Einheiten ermöglichen sollte. Der Rezeptor bindet ATP, wobei Wechselwirkungen mit dem Triphosphat- und dem Adeninrest wirksam sind; zusätzlich ist ein Zentrum für die katalytische Hydrolyse vorhanden (siehe Abschnitt 5.2)^[97].

Flache aromatische, heterocyclische Einheiten mit lateralen aciden Gruppen und Amidfunktionen fungieren als

Rezeptoren, die komplementäre Substrate in einer molekularen Spalte über Größe und Form erkennen^[17b]. Rezeptoren, die heterocyclische Gruppen wie 2,6-Diaminopyridin^[98a] oder eine Nucleinsäurebase und einen Intercalator enthalten^[98b], könnten via Basenpaarung die Erkennung von Nucleotiden ermöglichen^[98c]. Sphärische *Cryptophane* bieten die Möglichkeit, die molekulare Erkennung zwischen neutralen Rezeptoren und Substraten zu untersuchen, insbesondere den Zusammenhang zwischen der Komplementarität bezüglich Molekülgestalt und -volumen sowie der Selektivität^[99].

4.4. Mehrfacherkennung in Metallrezeptoren

Metallrezeptoren sind heterotope Corezeptoren, die durch substratspezifische Einheiten sowohl Metall-Ionen als auch organische Moleküle binden können. Für die Bindung von Metall-Ionen sind Porphyrin- und α, α' -Bipyridin(bpy)-Gruppen in makrocyclischen Corezeptoren eingeführt worden, die auch Bindungsstellen zur Verankerung von NH_3^+ -Gruppen enthalten^[64, 71, 100]. Diese Rezeptoren bilden durch gleichzeitige Bindung von Metall-Ionen und Diammonium-Ionen Mischsubstrat-Übermoleküle wie **34**.



Metallrezeptoren und die zugehörigen Übermoleküle eröffnen somit zahllose Möglichkeiten, um Wechselwirkungen und Reaktionen zwischen gleichzeitig gebundenen organischen und anorganischen Spezies zu studieren.

Angesichts der Vielzahl bekannter Metallkomplexe und möglicher molekularer Substrate sind zahlreiche Typen von Metallrezeptoren vorstellbar, die eine interessante Chemie zeigen sollten und als bioanorganische Modellsysteme Verwendung finden könnten^[101].

5. Supramolekulare Reaktivität und Katalyse

Reaktivität und Katalysatoreigenschaften sind wichtige Charakteristika supramolekularer Systeme. Molekulare Rezeptoren mit Bindungsstellen und reaktiven Gruppen können geeignet sein, ein Substrat (mit einer bestimmten Selektivität und Geschwindigkeit) zu komplexieren und mit ihm (mit bestimmter Geschwindigkeit, Selektivität und Wechselzahl) zu reagieren; die Produkte könnten dann

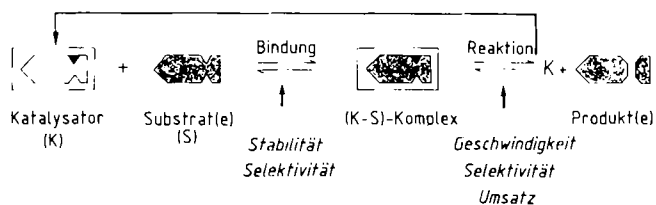


Abb. 3. Schematische Darstellung der supramolekularen Katalyse.

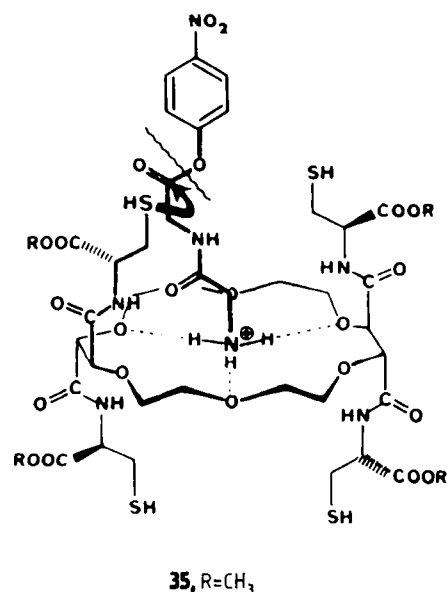
freigesetzt und ein neuer Zyklus begonnen werden (Abb. 3).

Supramolekulare Reaktivität und Katalyse sind demnach mit zwei wichtigen Schritten verknüpft: selektive *Bindung* des Substrats und *Transformation* der gebundenen Spezies zu Produkten im Übermolekül. Beide Schritte erfordern die richtige molekulare Information im *Reaktivzeptor*^[11]. Anders als bei der molekularen Katalyse ist ein Bindungsschritt beteiligt, der das Substrat auswählt und der Reaktion vorausgeht.

Durch Planung von wirksamen und selektiven supramolekularen Reagentien und Katalysatoren können Einblicke in die grundlegenden Schritte der Katalyse gewonnen werden. Außerdem können neue Typen von chemischen Reagentien erschlossen und Reaktionen ermöglicht werden, die für die enzymatische Katalyse wichtige Faktoren aufdecken. Dies stimuliert zahlreiche Untersuchungen, bei denen hauptsächlich Reagentien auf der Basis funktionalisierter α -Cyclodextrine, makrocyclischer Polyether und Cyclophane verwendet wurden^[85, 102, 103].

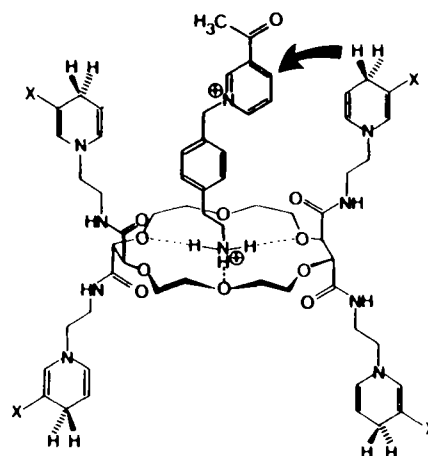
5.1. Katalyse durch Reaktivzeptoren für Kationen

Bei Modellstudien von Enzymreaktionen sind Esterspaltungen am häufigsten untersucht worden. Makrocyclische Polyether mit Mercapto-Gruppen in Seitenketten spalten aktivierte Ester mit deutlich erhöhter Reaktionsgeschwindigkeit und enantioselektiv^[104–106]. Das Tetra-L-cysteinyl-derivat von **12c** komplexiert *p*-Nitrophenyl(PNP)-Ester von Aminosäuren und Peptiden und reagiert mit der gebundenen Spezies; dabei wird *p*-Nitrophenol freigesetzt (siehe **35**)^[105]. Die Reaktion zeigt 1. Substratspezifität mit



2. deutlich höherer Reaktionsgeschwindigkeit bei Dipeptidestern, 3. Hemmung durch komplexierbare Metall-Ionen, die das gebundene Substrat verdrängen, 4. hohe Enantioselektivität bei Dipeptidestern und 5. langsame, aber eindeutige Katalyse.

Durch Komplexierung von Pyridinium-Substraten an einen Makrocyclus vom Typ **12c**, der mit 1,4-Dihydropyridyl-Seitenketten ausgestattet ist, ergibt sich eine Geschwindigkeitserhöhung bei der Wasserstoffübertragung von der Dihydropyridyl- zur Pyridinium-Gruppe (siehe **36**). Bei Verdrängung des gebundenen Substrates durch ein komplexierbares Kation wird die Intrakomplex-Reaktion erster Ordnung inhibiert und geht in eine bimolekulare Reaktion über^[107].

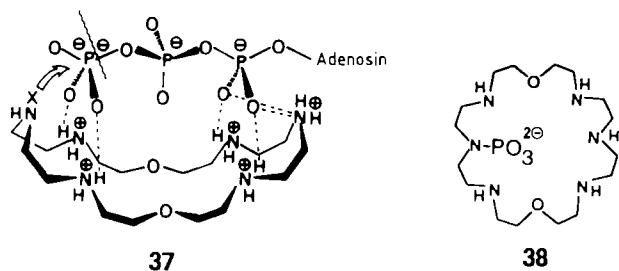


36, X=CONHnBu

Aktivierung und Orientierung durch Komplexbildung wurde für die Hydrolyse von *O*-Acetylhydroxylamin beobachtet. CH₃COONH₃⁺ bildet einen so starken Komplex mit dem makrocyclischen Tetracarboxylat **12b**, daß es sogar bei neutralem pH trotz des niedrigen pK_a-Wertes der freien Spezies (ca. 2.15) protoniert und gebunden bleibt. Infolgedessen ist seine Hydrolyse, die ausschließlich Acetat und Hydroxylamin ergibt, beschleunigt. In Gegenwart von K⁺-Ionen, die das Substrat verdrängen, entsteht durch Umlagerung Acetylhydroxamsäure CH₃CONH–OH (ca. 50%)^[108]. Demnach kann starke Bindung allein schon ausreichend sein, um eine deutliche Beschleunigung einer Reaktion zu erreichen und um ihren Verlauf zu beeinflussen – ein Ergebnis, das auch für die Enzymkatalyse Bedeutung hat.

5.2. Katalyse durch Reaktivzeptoren für Anionen

Die Entwicklung einer Anionen-Koordinationschemie und von Anionen-Rezeptoren ermöglichte die Untersuchung der Katalyse an chemisch und biochemisch interessanten anionischen Substraten wie ATP. Die Hydrolyse von ATP wird durch eine Reihe von protonierten makrocyclischen Polyaminen katalysiert. Insbesondere [24]-N₆O₇ **33** bindet ATP stark und führt über einen weiten pH-Bereich zu einer deutlichen Beschleunigung der Hydrolyse zu ADP und anorganischem Phosphat^[55, 109]. Die Reaktion ist erster Ordnung und verläuft katalytisch. Zunächst wird ein Komplex zwischen ATP und protoniertem **33** gebildet; an-



schließlich tritt eine Intrakomplex-Reaktion ein, an der wahrscheinlich eine saure, eine elektrostatische und eine nucleophile Katalyse beteiligt sind. Die Struktur 37 zeigt nur eine der möglichen Bindungsarten für den ATP-33-Komplex und deutet an, wie die Spaltung der endständigen Phosphoryl-Gruppe stattfinden könnte. Durch Phosphorylierung des Makrocyclus mit ATP wird ein kurzlebiges Intermediat gebildet, das als Phosphoramidat 38 identifiziert wurde und das sofort hydrolysiert wird. Untersuchungen mit Analoga von ATP weisen auf einen dissoziativen Mechanismus mit prä-assoziativem Charakter hin, der sich aus der Rezeptor/Substrat-Bindung ergibt^[110]. Bei diesem Vorgang zeigt der Katalysator 33 prototypische ATPase-Aktivität, d.h. er verhält sich wie eine Proto-ATPase.

5.3. Cokatalyse: Katalyse von Synthesereaktionen

Der nächste Schritt war, Systeme zu planen, die *Bindungsknüpfung* statt Bindungsspaltung ermöglichen, d.h. eher Aufbau- als Abbaureaktionen bewirken. Dafür ist wichtig, daß mehrere bindende und reaktive Gruppen im Rezeptor vorhanden sind, was für Corezeptoren zutrifft^[7]. Mit ihnen sollte eine Cokatalyse möglich sein, indem sie Substrat(e) und Cofaktor(en) zusammenbringen und Reaktionen zwischen ihnen innerhalb des Übermoleküls vermitteln (Abb. 4).

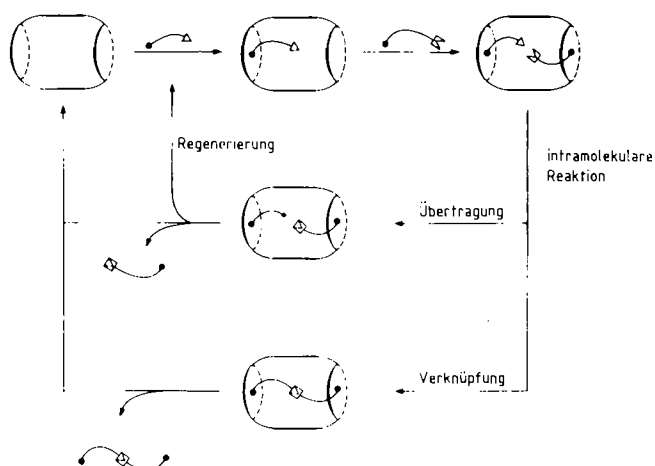


Abb. 4. Schematische Darstellung von Cokatalysevorgängen: Gruppenübertragungs- und Verknüpfungsreaktionen erfolgen im supramolekularen Komplex, der durch Bindung von Substraten an die beiden makrocyclischen Baueinheiten eines makrotricyclischen Corezeptormoleküls entsteht.

Ein derartiger Vorgang ist kürzlich verwirklicht worden^[111]. Wenn der Makrocyclus 33, der bei den Untersu-

chungen der ATP-Hydrolyse verwendet wurde, als Katalysator für die Hydrolyse von Acetylphosphat ($\text{AcP} = \text{CH}_3\text{COOPO}_3^{2-}$) eingesetzt wird, findet man in der Tat, daß 33 die *Synthese* von Pyrophosphat aus AcP vermittelt. Der Substratverbrauch wird beschleunigt, und die Reaktion verläuft katalytisch. Die erhaltenen Ergebnisse stimmen mit folgendem Katalysezyklus überein: 1. Bindung des Substrats AcP durch den protonierten Makrocyclus 33; 2. Phosphorylierung von 33 im supramolekularen Komplex, wodurch sich das phosphorylierte Intermediat PN 38 ergibt; 3. Bindung des Substrates HPO_4^{2-} (P); 4. Übertragung der Phosphoryl-Gruppe von PN auf P unter Bildung von Pyrophosphat PP (Abb. 5); 5. Freisetzung des Produktes und des Katalysators für einen neuen Cyclus.

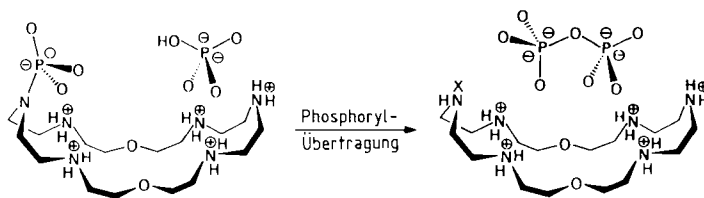


Abb. 5. Cokatalyse: Pyrophosphatsynthese durch Phosphoryl-Übertragung mit dem Makrocyclus 33 als Vermittler. Die Reaktion verläuft über die phosphorylierte Zwischenstufe 38.

Daß 33 ein ditoper Corezeptor mit zwei Diethylentriamin-Einheiten ist, ist sowohl für die Bildung von PN wie von PP von besonderer Bedeutung. Die beiden Baueinheiten dürften so zusammenwirken, daß sie über die Ammonium-Gruppen AcP binden und es für die Übertragung der Phosphoryl-Gruppe aktivieren, ein unprotoniertes Stickstoffatom für die Bildung von PN bereitstellen sowie den Phosphoryl-Transfer von PN auf P vermitteln. Somit würde 33 in einer strukturell genau festgelegten Anordnung eine elektrostatische und eine nucleophile Katalyse, die für die Synthese von PP über zwei aufeinanderfolgende Phosphoryl-Übertragungen notwendig ist, ermöglichen. Der Katalysator entfaltet dabei eine protokinase-ähnliche Aktivität (Abb. 5). Bei dieser Bindungsknüpfung ist die supramolekulare Reaktivität um die Cokatalyse erweitert, die Synthesereaktionen im supramolekularen Komplex vermittelt. Über die Hydrolyse von ATP durch 33 in Gegenwart zweiwertiger Metall-Ionen, bei der PP entsteht, ist ebenfalls berichtet worden^[112].

Funktionalisierte makrocyclische Polyether sind in zwei aufeinanderfolgenden Intrakomplex-Reaktionen zur Knüpfung von Peptidbindungen eingesetzt worden^[113]. Mit einem makrobicyclischen Cyclophan, das eine Thiazolium-Gruppe enthält, gelang kürzlich eine supramolekulare Katalyse der Benzoinkondensation von Benzaldehyd^[114].

Die in diesem Abschnitt diskutierten Systeme haben die Eigenschaften, die supramolekulare Reaktivität und Katalyse kennzeichnen: Substraterkennung, Reaktion innerhalb des Übermoleküls, Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit, Hemmung durch kompetitiv gebundene Spezies, Struktur- und Enantioselektivität, katalytischer Umsatz. Man kann sich noch eine ganze Reihe anderer Reaktionstypen vorstellen. So bereitet die supramolekulare Katalyse der Hydrolyse von nicht-aktivierten Estern und Amiden noch viele Probleme^[115]; natürliche enzymatische Reagen-

tien stehen hierfür zur Verfügung, nicht jedoch abiotische Katalysatoren. Biochemische Wege zu künstlichen Katalysatoren sind z.B. die Modifikation von Enzymen durch chemische Umwandlung^[116] oder ortsspezifische Mutagenese (Protein-Engineering)^[117] sowie die Erzeugung katalytisch wirksamer Antikörper^[118]. Von besonderem Interesse ist die Entwicklung supramolekularer Katalysatoren für Synthesereaktionen. Aufgrund ihrer Möglichkeiten zur Mehrfachbindung sind Corezeptoren als Cokatalysatoren für Bindungsknüpfungen, metallkatalysierte Prozesse und Cofaktorreaktionen geeignet.

Supramolekulare Katalysatoren sind *abiotische Reagentien*, d.h. chemische Katalysatoren, welche die gleichen Gesamtvorgänge wie Enzyme ausführen können, ohne genau dem Weg zu folgen, der von den Enzymen eingeschlagen wird. Diese Chemie könnte hochwirksame und selektive Reagentien für Prozesse hervorbringen, die mit Enzymen nicht durchführbar sind und enzymatische Vorgänge unter Bedingungen ermöglichen, unter denen Enzyme nicht mehr „funktionieren“.

6. Transportvorgänge – Carrier- und Kanaldesign

Die Organische Chemie des Membrantransports – von Carriern und Kanälen – ist noch jung, obwohl die physikalisch-chemischen Eigenschaften und die biologische Bedeutung von Transportvorgängen schon lange bekannt sind. Durch Planung und Synthese von Rezeptoren, die organische und anorganische Substrate selektiv binden, sind eine Reihe von Verbindungen verfügbar geworden, die auch als Carrier verwendet werden können, wenn sie in Membranen löslich sind. Sie können selektiven Transport bewirken, indem sie Membranen für die gebundene Spezies durchlässig machen. Somit ist Transport, zusammen mit Erkennung und Katalyse eine grundlegende Funktion von supramolekularen Spezies^[2, 103, 119, 120]. Die Chemie von Transportsystemen umfaßt drei Hauptaspekte: Transportvorgänge zu ersinnen, transportwirksame Systeme zu planen und ihre Anwendungsmöglichkeiten in Chemie und Biologie zu erforschen. Selektive Membrandurchlässigkeit kann entweder durch *Carrier* oder durch membrandurchdringende *Kanäle* bewirkt werden (Abb. 6).

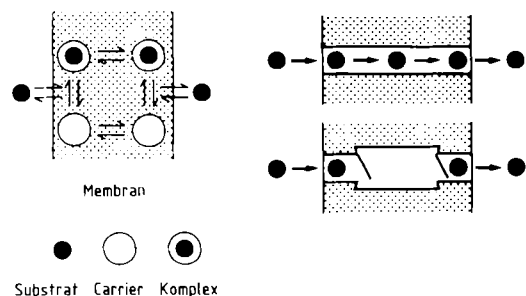


Abb. 6. Links: Carriertransport, rechts: Kanal- und Gating-Kanaltransport (oben bzw. unten).

6.1. Carrier-vermittelter Transport

Carrier-vermittelter Transport bedeutet Transport eines Substrates durch eine Membran, wobei Carriermoleküle

den Transport erleichtern. Der vierstufige Cyclus – Assoziation, Dissoziation, Hin- und Rückdiffusion (Abb. 6) – kommt einer *physikalischen Katalyse* gleich, die eine Translokation des Substrates verursacht, so wie chemische Katalyse eine Transformation in Produkte bewirkt. Der Carrier entspricht einem *Transportkatalysator* und die aktive Spezies dem Carrier/Substrat-Übermolekül. Transport ist ein Dreiphasenvorgang, während homogene chemische Katalyse und Phasentransferkatalyse Ein- bzw. Zweiphasenvorgänge sind.

In der Organischen Chemie des Membrantransports ist Carrierdesign am wichtigsten, da der Carrier die Art des Substrates sowie die physikalisch-chemischen Eigenschaften (Geschwindigkeit, Selektivität) und die Art des Transports (erleichterte Diffusion, Kopplung an Gradienten und an den Fluß anderer Spezies, aktiver Transport) festlegt. Der Carrier sollte nach Möglichkeit hochselektiv sein, hohe Austauschgeschwindigkeiten und eine passende Lipophilie/Hydrophilie-Balance aufweisen sowie funktionelle Gruppen tragen, die sich zur Kopplung an einen Substanzfluß eignen. Der Transportprozeß ist auch abhängig von der Art der Membran, von den Konzentrationen der Substrate in den drei Phasen und von der Anwesenheit anderer Spezies. Ausführlichere Betrachtungen über diese inneren und äußeren Faktoren, die Transportvorgänge beeinflussen, sind in früheren Abhandlungen^[1, 103, 120–122] zu finden.

Bei unseren anfänglichen Arbeiten zum *Transport von Aminosäuren*, Dipeptiden und Acetylcholin durch eine flüssige Membran verwendeten wir einfache lipophile, tensidartige Carrier. Wir hatten dabei die physikalisch-organische Chemie von Transportvorgängen im Sinn und wollten Transport unter verschiedenen Gegebenheiten untersuchen, z.B. wenn dieser an einen Fluß von Protonen, Kationen oder Anionen über Konzentrations- und pH-Gradienten gekoppelt ist^[123]. Stimuliert durch die zahlreichen natürlichen und synthetischen Kationen-Rezeptoren, die als Kationen-Carrier fungieren können, stand der selektive *Transport von Metall-Ionen*, hauptsächlich von Alkalimetall-Kationen, zunächst im Mittelpunkt der Untersuchungen^[24, 103, 119–124].

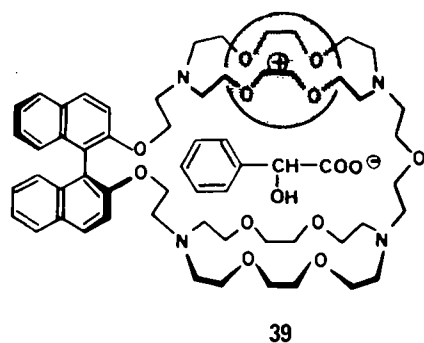
Cryptanden vom Typ 1–3 und deren Derivate transportieren Alkylmetall-Kationen^[125] sogar unter Bedingungen, bei denen sich einfache natürliche oder synthetische Makrocyclen als unwirksam erweisen. Die beobachteten Selektivitäten hängen von der Struktur des Liganden, von der Art des Kations und vom Typ des mittransportierten Gegenions ab. Durch gezielte strukturelle Änderungen ist es möglich, einen Kationen-Rezeptor in einen Kationen-Carrier umzuwandeln^[120, 125]. Die mit Cryptanden erhaltenen Ergebnisse lassen erkennen, daß für maximale Transportgeschwindigkeiten eine optimale Komplexstabilität und ein optimales Phasentransfer-Gleichgewicht existiert^[125]. Aus diesen Befunden und denen mit anderen Carriern und Kationen ergibt sich eine glockenförmige Abhängigkeit der Transportgeschwindigkeiten vom Extraktionsgleichgewicht (siehe Abb. 3 in^[120]), d.h. niedrige Geschwindigkeiten bei zu geringer oder zu starker (Carriersättigung) Extraktion und maximale Geschwindigkeiten bei halbbeladenen Carriern^[120, 125]. Kinetische Studien ermöglichten es, zwischen den experimentell ermittelten Transportgeschwindigkeiten und Selektivitäten einerseits sowie den

Carriereigenschaften andererseits Beziehungen herzustellen^[124, 126, 127]. Genaue Studien zum Transport von K^+ und Na^+ durch lipophile Derivate von **2** und **3** in Vesikeln gaben Auskunft über die Leistungsfähigkeit, die Selektivität und den Mechanismus der Vorgänge^[128].

Durch Veränderung der Bindungsstellen können andere Kationen selektiv transportiert werden, z. B. toxische Metall-Ionen. Makrocyclische Polyether transportieren organische primäre Ammonium-Ionen, insbesondere physiologisch aktive^[129]. Gegenion und Konzentrationsverhältnisse beeinflussen Geschwindigkeit und Selektivität des Transportes^[120, 125].

Anionen-Transport kann durch lipophile Ammonium-Ionen oder durch Metallkomplexe^[120, 130], die als Anionen-Rezeptoren fungieren, ausgeführt werden. Fortschritte im Bereich der Anionen-Koordinationschemie dürften eine Reihe von Anionen-Carriern verfügbar machen und dazu beitragen, dieses Gebiet der Transportchemie weiterzuentwickeln^[131]. Von großem Interesse ist der selektive Transport von Carboxylat- und Phosphat-Ionen. Einige Ergebnisse wurden schon früher zusammengefaßt^[120, 131].

Kation-/Anion-Cotransport ist mit einem chiralen makrotricyclischen Cryptanden durchgeführt worden, der gleichzeitig ein Alkalimetall-Kation und ein Mandelsäure-Anion transportiert (siehe **39**^[82]). Die Kopplung eines Kationen-



und eines Anionen-Carriers sollte einen *synergetischen Transport* mit doppelter Selektion hervorrufen; der Fluß beider Komponenten eines Salzes sollte erleichtert sein (siehe Elektronen-/Kationen-Symport, Abschnitt 6.2.1).

Der selektive Transport von Aminosäuren ist auch mit einem Makrotricyclus möglich, der eine nach innen gerichtete Phosphorsäure-Gruppe^[83b] trägt, und mit einem konvergenten Rezeptor mit zwei Carbonsäure-Gruppen^[132]. *Neutrale Verbindungen* werden von wasserlöslichen Rezeptoren mit lipophilem Hohlraum zwischen zwei organischen Phasen durch eine Wasserschicht hindurch transportiert^[92b, 132].

Selbstverständlich sind noch viele andere erleichterte Transportvorgänge, besonders für Anionen, Salze und Neutalmoleküle, möglich. Es ist auch klar, daß die Rezeptorchemie-Forschung eine Vielfalt an Carriern bereitstellen wird. Von besonderem Interesse sind solche transportwirksamen Substanzen, die sich von Corezeptoren herleiten und einen gekoppelten Transport (*Cotransport*) ermöglichen.

6.2. Gekoppelte Transportprozesse

Wichtig in der Transportchemie ist die Planung von Carriern und Vorgängen, die den gekoppelten Fluß von zwei (oder mehr) Spezies betreffen und zwar entweder in gleiche (Symport) oder in entgegengesetzte (Antiport) Richtungen. Derartige parallele bzw. antiparallele vektorielle Vorgänge ermöglichen es, gepumpte Systeme aufzubauen, bei denen eine Spezies in dem Kraftfeld transportiert wird, das von einem physikalisch-chemischen Gradienten an Elektronen (Redox-Gradient), Protonen (pH-Gradient) oder anderen Teilchen (Konzentrationsgradient) erzeugt wird. Zu diesem Zweck können entweder zwei oder mehr Carrier für verschiedene Spezies zugleich benutzt werden oder entsprechende Baueinheiten werden in einem einzigen Molekül, einem *Cocarrier*, untergebracht.

6.2.1. Elektronengekoppelter Transport in einem Redox-Gradienten

Elektronen-/Kationen-Symport ist durch einen gekoppelten gleichgerichteten Transport von Elektronen und Metall-Kationen durch einen Elektronen-Carrier und einen selektiven Kationen-Carrier realisiert worden^[133]. Der durch einen Nickelkomplex in einem Redox-Gradienten bewirkte Transport von Elektronen fungiert als Elektronenpumpe, die den selektiven K^+ -Transport durch einen makrocyclischen Polyether antreibt (Abb. 7). Dieser Vor-

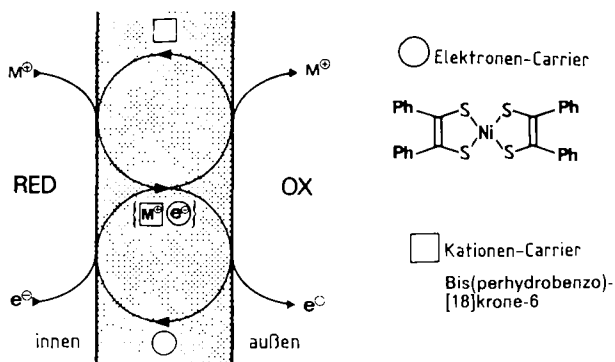


Abb. 7. Elektronen-/Kationen-gekoppelter Transport. Redoxgetriebener Elektronen-/Kationen-Symport, an dem ein Elektronen-Carrier (Nickelkomplex) und ein selektiver Kationen-Carrier (makrocyclischer Polyether) beteiligt sind. RED = Kaldiumdithionit, OX = $Na_2[Fe(CN)_6]$ [133].

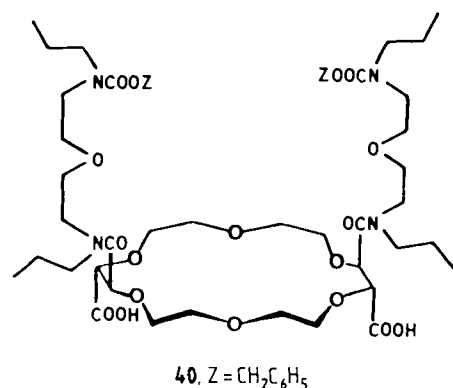
gang weist folgende Merkmale auf: Aktiver K^+ -Transport und Elektronenfluß; zwei kooperierende Carrier, die sich synergetisch verhalten; eine Redoxpumpe; Selektierung durch den Kationen-Carrier; Regulierung durch das Kation/Carrier-Paar. Dieses System stellt den Prototyp für die Planung anderer gekoppelter Multicarrier-Transportvorgänge dar. Am Elektronentransport mit Chinon-Carriern ist ein $(2e^-/2H^+)$ -Symport beteiligt^[134, 135].

Elektronen-/Anionen-Antiport ist zum Beispiel mit Carriern wie Ferrocen oder Alkylviologen durchgeführt worden^[136]. Letztere wurden in großem Umfang in lichtgetriebenen Systemen und bei Untersuchungen zur Umwandlung von Sonnenenergie eingesetzt.

6.2.2. Protonengekoppelter Transport in einem pH-Gradienten

Carrier, die negativ geladene Gruppen enthalten, können einen Kationen-Antiport durch Membranen bewirken. Falls eines der Kationen ein Proton ist, kann eine Protonenpumpe in einem pH-Gradienten aufgebaut werden. Dies wurde für Alkalimetall-Kationen mit natürlichen oder synthetischen carboxylatenthaltenden Ionophoren verwirklicht^[137].

Ein besonders interessantes Problem ist der selektive Transport von zweiwertigen Ionen, z.B. Ca^{2+} , in Gegenwart einwertiger Ionen. Der lipophile Carrier **40**, der eine



einzelne Kationen-Bindungsstelle und zwei ionisierbare Carboxyl-Gruppen enthält, transportiert in der Dicarboxylat-Form selektiv Ca^{2+} und in der Monocarboxylat-Form selektiv K^+ . Infolgedessen kann der Ionentransport durch pH-Variation gesteuert werden. Diese auffallende Änderung in den Transporteigenschaften hängt mit einer *pH-Regulierung* der $\text{Ca}^{2+}/\text{K}^+$ -Selektivität in einem konkurrierenden $\text{Ca}^{2+}/\text{K}^+$ -Symport zusammen. Letzterer ist an einen $\text{Ca}^{2+}/2\text{H}^+$ - und K^+/H^+ -Antiport in einem pH-Gradienten gekoppelt, wodurch sich eine Protonenpumpe ergibt (Abb. 8)^[138]. Dieses System zeigt, wie es durch Carrier-design gelingt, die Geschwindigkeit und Selektivität von Transportvorgängen zu beeinflussen und sie an Energiequellen zu koppeln, um Spezies gegen einen Konzentrationsgradienten zu transportieren.

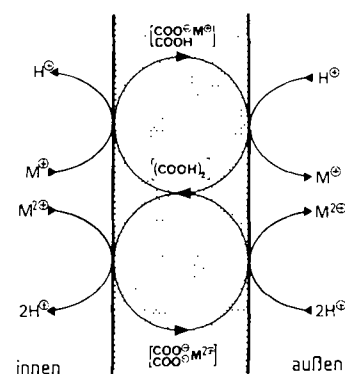


Abb. 8. Konkurrierender Symport von zwei- und einwertigen Kationen, der an einen $\text{M}^{2+}/2\text{H}^+$ - bzw. M^+/ H^+ -Antiport in einem pH-Gradienten gekoppelt ist und durch einen makrocyclischen Carrier wie **40** vermittelt wird: der Zustand des Carriers ist als doppelt protoniert $[(\text{CO}_2\text{H})_2]$ oder komplexiert $[(\text{CO}_2^-)_2 \text{M}^{2+}]$ bzw. einfach protoniert $[(\text{CO}_2\text{H})(\text{CO}_2^-) \text{M}^+]$ gekennzeichnet.

6.2.3. Photonengekoppelte Transportvorgänge

Lichtgetriebener Transport kann durch Photogenerierung einer Spezies erreicht werden, die den Vorgang auslöst bzw. stört. Ein derartiger Vorgang wurde in einem *lichtinduzierten Elektronentransport* verwirklicht, an dem die Proflavin-sensibilisierte Photogenerierung von reduziertem Methylviologen MV^\ominus beteiligt ist. Von ihm werden Elektronen auf einen membranständigen Carrier vom Chinon-Typ übertragen^[135]. Lichtgetriebener Elektronen/Kationen-Symport stellt sich ein, wenn dieses System mit dem in Abschnitt 6.2.1 beschriebenen Prozeß gekoppelt wird, der durch einen Nickelkomplex und einen Makrocyclen gekennzeichnet ist^[139]. Die erhöhte Lipophilie des reduzierten Viologens erleichtert den Elektronen- und Phasentransfer^[140]. Solche Systeme sind auch für das Speichern von Sonnenenergie von Interesse, wobei eine elektronendurchlässige Membran Reduktions- und Oxidationskomponenten trennt. Photokontrolle von Ionenextraktion und Ionentransport ist durch makrocyclische Liganden erreicht worden, deren Konformation sich bei Belichtung ändert, und bei denen die Konformere unterschiedliche Ionenaffinitäten haben^[141]. Die bei der Untersuchung gekoppelter Transportvorgänge erzielten Ergebnisse heben die Bedeutung von Cocarriern hervor, die imstande sind, mit Kopplung an physikalische und chemische Energiequellen verschiedene Substrate zu transportieren.

6.3. Transport durch Membrankanäle

Membrankanäle sind aus mehreren Einheiten zusammengesetzte Effektoren, die den Durchtritt von Ionen durch eine Membran über einen Strömungs- oder Sprungmechanismus ermöglichen. Sie spielen beim Transport in biologischen Systemen eine wichtige Rolle. Natürliche und synthetische Peptid-Kanäle (Gramicidin A, Alamethicin) für Kationen sind untersucht worden^[142, 143].

Das Studium künstlicher *Kationen-Kanäle* dürfte grundlegende Erkenntnisse zum Mechanismus des Kationenflusses und zur Leitung durch Kanäle liefern. Die Struktur des KBr-Komplexes von **12c** ($\text{Y} = \text{Y}' = \text{CH}_3$) im Kristall bietet ein Festkörper-Modell für den Transport von Kationen durch Kanäle. Die Makrocyclen sind im Festkörper gestapelt, und die Kationen befinden sich abwechselnd im Innern und über einer makrocyclischen Einheit. Die Struktur sieht aus wie die Momentaufnahme einer Kationenwanderung durch den im Stapel vorhandenen „Kanal“^[144].

Ein polymerer Stapel von Makrocyclen ist synthetisiert worden^[145]. Außerdem wurde über ein auf Cyclodextrin basierendes Modell einer „Kanalhälfte“ berichtet^[146]. Ein Derivat von Monensin, einem cyclischen Polyether-Ionophor, bildet in Vesikeln Kanäle für Li^+ ^[147], die durch Diammoniumsalze verschlossen werden können^[148].

Bei zylindrischen Makrotricyclen wie dem leeren Rezeptor von **26** handelt es sich um die Basiseinheiten eines Kationen-Kanals, der sich durch stapelförmige Verknüpfung von Makrocyclen ergibt. Sie binden Alkalimetall-Kationen^[149], und zwischen dem oberen und dem unteren Ring wurde ein Kationen-Hüpfen beobachtet^[150]. Theoretische Untersuchungen haben Einblicke in die molekulare Dynamik^[151] des Ionentransportes und die Energieprofile^[152] in Kationen-Kanälen ermöglicht.

Elektronen-Kanäle – „membrandurchspannende Drähte“ – sind in bezug auf Kanäle das Gegenstück zu den oben besprochenen mobilen Elektronen-Carriern. Auf diesen Kanaltyp wird in Abschnitt 9.2 näher eingegangen. Auch *Anionen-Kanäle* wurden ins Auge gefaßt.

Es werden derzeit viele Untersuchungen vorgenommen, die darauf ausgerichtet sind, künstliche Kanäle für Ionen zu entwickeln und die Bewegung von Ionen in Kanälen zu verstehen. Diese Effektoren verdienen zunehmende Beachtung, und sie werden sie auch im Hinblick auf ihre Rolle in der molekularen Ionik (siehe Abschnitt 9.3) erhalten.

Der nächste Schritt beim Kanaldesign muß die Einführung von (protonen-, ionen-, redox- oder lichtaktivierbaren) *Sperren und Kontrollelementen* sein, damit Öffnen und Schließen des Kanals sowie Geschwindigkeit und Selektivität des Transports geregelt werden können. In diesem Zusammenhang sollte man erwähnen, daß ionische Gruppen an Carriern (wie in **40**, siehe Abschnitt 6.2.2) für diesen Effortyp das Gegenstück zu Gating-Mechanismen in Kanälen bilden.

Transportstudien eröffnen also zahlreiche Perspektiven: Effektor-Design, Klärung grundlegender Schritte und Mechanismen bei Transportvorgängen, Kopplung an chemische Potentiale, Energie- und Signalverstärkung, Modelle für biologische Transportvorgänge, Aufbau von vesikulären Mikroreaktoren und künstlichen Zellen usw. sowie eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten, z. B. bei Trennungs- und Reinigungsverfahren oder in Batterien und Systemen für die künstliche Photosynthese. Die Einführung polytoper Strukturmerkmale, die sowohl selektive Bindungsstellen als auch Gating-Komponenten zur Regelung des Ionenstroms umfassen können, sollte die Planung von Cocarriern und von künstlichen molekularen Kanälen, die Chemie der Effektoren und von Transportvorgängen um eine zusätzliche Dimension erweitern.

7. Von Endo- zu Exorezeptoren

Beim Rezeptordesign ging man hauptsächlich von makrocyclischen oder makropolycyclischen Strukturen aus (siehe Abschnitt 2) und/oder von starren Spacern und Templaten (siehe z. B. [17b, 26, 76–79, 81h, 83c]). Dies ermöglicht es, Bindungsstellen in die Wände von molekularen Hohlräumen oder Spalten so einzubauen, daß sie zum gebundenen Substrat hin konvergieren; dieses ist dann mehr oder weniger vollständig vom Rezeptor umgeben, d. h. es liegt ein *Einschluß-Komplex* vor. Dieses häufig befolgte Prinzip ist kennzeichnend für eine *konvergente* oder *endosupramolekulare Chemie*, wobei Endorezeptoren eine Endoerkennung bewirken. Das Analogon in biologischen Systemen ist das aktive Zentrum von Enzymen: Ein kleines Substratmolekül wird im Hohlraum eines großen Proteinmoleküls gebunden.

Sind die Bindungsstellen statt an den Innenwänden eines Hohlraums auf einer Außenfläche mit Erhebungen und Vertiefungen, bedeutet dies den Übergang von einer konvergenten zu einer *divergenten* oder *exosupramolekularen Chemie* mit *Exo-* statt *Endorezeptoren*. Die Rezeptor/Substrat-Bindung erfolgt dann durch Oberflächen/Oberflächen-Wechselwirkung, die man als *Anlagerung* (Affixion) bezeichnen und durch \parallel oder durch das mathemati-

sche Symbol für Durchschnitt \cap (falls eine merkliche Durchdringung der Oberflächen vorliegt^[153]) darstellen kann, z. B. $[p \parallel \sigma]$ und $[p \cap \sigma]$. Die *Exoerkennung* mit starker und selektiver Bindung bedarf sowohl einer genügend großen Kontaktfläche und einer ausreichenden Anzahl von Wechselwirkungen als auch geometrischer und elektronischer Komplementarität der Bindungsstellen der Oberflächen von p und σ . Diese Art der Bindung hat ihr Analogon bei biologischen Systemen in den Protein/Protein-Wechselwirkungen, z. B. beim immunologischen Erkennungsprozeß (Antikörper/Antigen-Reaktion)^[154]. Exoerkennung umfaßt nicht nur die Erkennung zwischen (ziemlich großen) Substanzen ähnlicher Größe, sondern auch die Erkennung an Grenzflächen, d. h. Monoschichten, Filmen, Membranen, Zellwänden usw.

7.1. Metallo-Exorezeptoren – Metallonucleate

Um die Bindungskräfte zu verstärken, könnte man daran denken, ein oder mehrere Zentren für starke Wechselwirkungen – *Pole* – einzuführen, z. B. elektrische Ladungen für starke elektrostatische Kräfte. Dies könnte etwa durch einen Metallkomplex geschehen, dessen Metall-Ion als elektrostatischer Pol fungiert, und an dessen Peripherie funktionelle Gruppen, die die molekulare Information enthalten könnten, die für die Substraterkennung erforderlich ist. Außerdem eröffnet das Metall-Ion aufgrund seiner Koordinationsgeometrie (tetraedrisch, quadratisch, planar, oktaedrisch usw.) eine zusätzliche Möglichkeit zur Strukturierung der Wechselwirkungsstellen (Abb. 9).

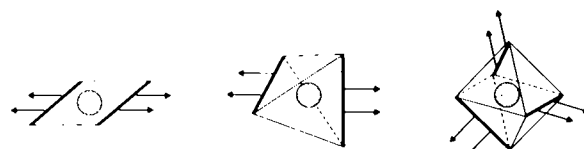
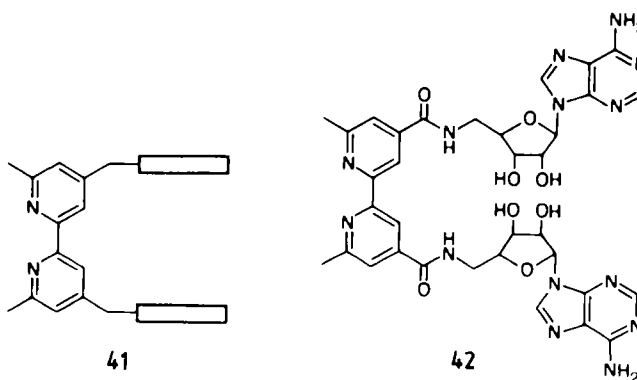


Abb. 9. Schematische Darstellung der Anordnung von peripheren Wechselwirkungsstellen (Pfeile) um ein planar, ein tetraedrisch und ein oktaedrisch koordiniertes Metall-Ion in einkernigen Metallo-Exorezeptoren.

Rezeptordesign nach diesen Grundsätzen begannen wir mit funktionalisierten α, α' -Bipyridinen – Liganden vom Typ **41** –, die Metallkomplexe definierter Geometrie und physikalisch-chemischer Eigenschaften bilden. Mit Nucleosiden werden Spezies wie das Bisadenosin-Derivat **42** erhalten^[155]. Die resultierenden positiv geladenen *Metallo-*



nucleate sollten mit den negativ geladenen Oligonucleotiden und Nucleinsäuren starke und selektive Wechselwirkungen eingehen, wobei der Bindungsort von Art und Anordnung der außen befindlichen Nucleoside abhängig ist. Doppelt helicale Metallonucleate^[155] dürften sich aus den in Abschnitt 9.4 beschriebenen Helicaten gewinnen lassen. Bei den peripheren funktionellen Gruppen kann man sich zahlreiche Abwandlungen vorstellen (intercalierungsfähige Gruppen, Aminosäure- und Oligopeptid-Reste, reaktive Funktionen), so daß Metallkomplexe mit selektivem Anlagerungs- und Reaktionsverhalten (chemisch, photochemisch) zugänglich sein sollten.

7.2. Molekül-Morphogenese

Für das Design von Exorezeptoren braucht man Mittel und Wege, die Außenform eines Moleküls zu gestalten. Dies läßt sich auf vielerlei Weise erreichen, z. B. durch schrittweise Synthese von Molekülen oder durch Metalltemplat-Reaktionen, bei denen wie in Abschnitt 7.1 erwähnt, die Metall-Ionen eine bestimmte Koordinationsgeometrie erzwingen.

Eine weitere Möglichkeit zur Molekülgestaltgebung liegt in der Herstellung kugelförmiger Moleküle, wie der „Starburst-Dendrimere“^[156] und der „Arborole“^[157], deren verzweigte Strukturen durch Kaskadenprozesse gebildet werden. Startet man eine Kaskade mit einem bestimmten Reaktivbaustein, so sollte es möglich sein, zu Molekülen bestimmter Größe und äußerer Gestalt zu gelangen. Auf polymolekularer Ebene ist dies etwa zu vergleichen mit der Form- und Strukturbildung in zweidimensionalen Lipid-Monoschichten^[158] und in Aggregaten von amphiphilen Molekülen^[159] (siehe auch Abschnitt 8).

8. Von Übermolekülen zu polymolekularen Aggregaten

Molekulare Chemie ist durch mehr oder weniger unabhängige *Einzel-moleküle* gekennzeichnet. Supramolekulare Chemie läßt sich in zwei große und teilweise überlappende Gebiete aufteilen: 1. *Übermoleküle*. Dies sind wohl definierte *oligomolekulare* Spezies, die aus dem Zusammenschluß einiger weniger Komponenten, z. B. einem Rezeptor und seinem(n) Substrat(en), hervorgehen. Sie ergeben sich aus einem inhärenten Aufbauschema, das auf den Prinzipien der molekularen Erkennung basiert. 2. *Molekulare Aggregate*. Hier handelt es sich um *polymolekulare* Systeme, die durch spontane Assoziation einer größeren, nicht definierten Zahl von Komponenten entstehen. Dabei werden Phasen gebildet, die sich durch eine wohldefinierte mikroskopische Ordnung und durch makroskopische Eigenschaften auszeichnen; letztere hängen davon ab, ob es sich um Schichten, Membranen, Vesikel, Micellen, mesomorphe Phasen etc. handelt^[160].

Die Chemie synthetischer molekularer Aggregate macht derzeit große Fortschritte, da man die Beziehungen zwischen den Eigenschaften der molekularen Komponenten (Struktur, Bindungsstellen usw.), den Charakteristika der Assoziationsprozesse und den Eigenschaften des resultierenden polymolekularen Aggregats immer besser versteht.

Molekulare Organisation, Selbstaggregation und Kooperation, Aufbau von Multischicht-Filmen^[161–164], Erzeugen von Aggregaten mit bestimmter Morphologie^[159] usw. ermöglichen den Aufbau supramolekularer Strukturen. Polymerisation der molekularen Bausteine erwies sich als geeignet, die strukturellen Eigenschaften der polymolekularen Systeme gezielt zu beeinflussen^[165, 166]. Der Einbau reaktiver Gruppen oder Bestandteile kann zu funktionsfähigen Aggregaten führen, die sich für Energie-, Elektronen- oder Ionentransport, Informationsspeicherung, Signalübertragung etc. eignen^[160, 162, 167, 168]. Die Verknüpfung von Rezeptoren, Carriern und Katalysatoren mit polymolekularen organisierten Aggregaten ermöglicht den Aufbau *molekularer* und *supramolekularer Funktionseinheiten* sowie die Entwicklung chemischer Mikroreaktoren und künstlicher Zellen.

Polymolekulare Aggregate sind durch *Oberflächen* begrenzt, auf denen und durch die bestimmte Vorgänge stattfinden können. Dies unterstreicht noch einmal die Bedeutung des Designs von Exorezeptoren, die an Oberflächen wirksam sind.

9. Molekulare und supramolekulare Funktionseinheiten – Chemionik

Molekulare Funktionseinheiten kann man als strukturell organisierte und funktionell zusammenhängende chemische Systeme definieren, die in supramolekulare Strukturen eingebaut sind. Für die Entwicklung derartiger Funktionseinheiten braucht man molekulare Komponenten (Effektoren), die eine bestimmte Funktion ausüben können und für den Einbau in ein organisiertes polymolekulares Aggregat geeignet sind (siehe Abschnitt 8). Die Komponenten können photo-, elektro-, iono-, magneto-, thermo-, mechano- und chemoaktiv sein, je nachdem, ob sie mit Photonen, Elektronen oder Ionen agieren, auf magnetische Felder oder Wärme ansprechen, sich in ihren mechanischen Eigenschaften verändern oder eine chemische Reaktion ausführen können. Entscheidend ist, daß die Komponenten und die resultierenden Funktionseinheiten ihre Funktion(en) auf molekularer und supramolekularer Ebene ausführen.

Molekulare Rezeptoren, Reagentien, Katalysatoren, Carrier und Kanäle sind potentielle Effektoren, die Signale hervorrufen, wahrnehmen, verarbeiten und übermitteln können, indem sie von der dreidimensionalen Informationsspeicherung und Auslesefähigkeit durch molekulare Erkennung Gebrauch machen; ferner eignen sie sich zur Transformation und Translokation von Substraten. Kopplung und Regulierung sind zu erwarten, wenn die Effektoren Baueinheiten enthalten, die sich gegenseitig beeinflussen können und auf äußere Anregung ansprechen, z. B. auf Licht, Strom, Wärme, Druck usw.

Je nach Mediator und Substrat der molekularen Funktionseinheiten unterscheidet man eine molekulare Photonik, eine molekulare Elektronik und eine molekulare Ionik. Um diese Gebiete zu erschließen, müssen Effektoren entwickelt werden, die mit entsprechenden Mediatoren reagieren, und ihre mögliche Verwendung als Bestandteil von molekularen Funktionseinheiten muß untersucht werden. Unter diesem Gesichtspunkt werden im folgenden

Abschnitt die besonderen Eigenschaften von molekularen Rezeptoren, Carriern und Reagentien näher betrachtet.

9.1. Supramolekulare Photochemie und molekulare Photonik

Es ist zu erwarten, daß beim Einbau photoaktiver und/oder elektroaktiver Effektoren in eine supramolekulare Einheit die Eigenschaften des Grundzustandes und der angeregten Zustände der einzelnen Spezies gestört werden. Dies sollte neuartige Eigenschaften hervorrufen, die in einer *supramolekularen Photo- und Elektrochemie* Ausdruck finden. Innerhalb eines supramolekularen Systems sind auf diese Weise eine Reihe von regulierbaren Prozessen möglich: photoinduzierter Energietransport, Ladungstrennung durch Elektronen- oder Protonentransfer, Störung von optischen Übergängen und Polarisierbarkeit, Veränderung von Redoxpotentialen in Grund- und angeregten Zuständen, Photoregulierung von Bindungseigenschaften, selektive photochemische Reaktionen usw.

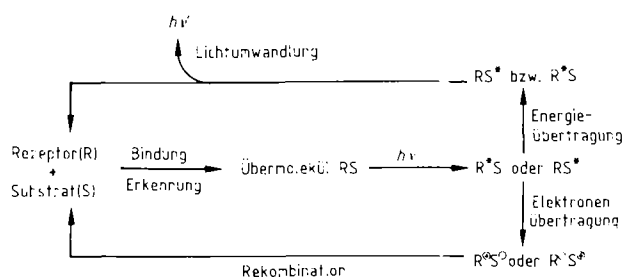
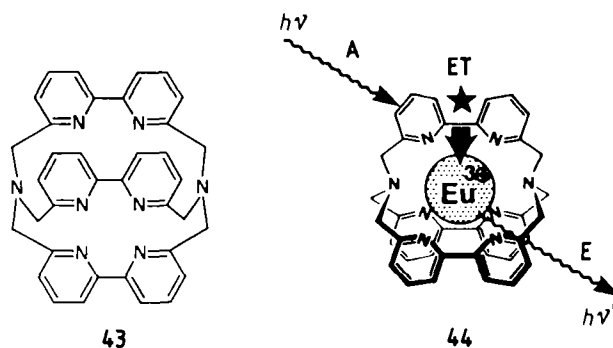


Abb. 10. Prinzipielle Möglichkeiten supramolekularer Photochemie. Die Zwischenstufen R^*S , RS^* , R^oS^o und R^oS^a können alle eine chemische Reaktion einleiten.

An der supramolekularen Photochemie dürften, wie bei der Katalyse, drei Schritte beteiligt sein: Bindung zwischen Substrat und Rezeptor, d.h. Bildung eines Übermoleküls, photochemischer Prozeß und Wiederherstellung des Ausgangszustandes^[169] (Abb. 10). Die photophysikalischen und photochemischen Eigenschaften von supramolekularen Funktionseinheiten werden derzeit intensiv untersucht.

9.1.1. Lichtumwandlung durch Energieübertragung

Eine molekulare Funktionseinheit zur Lichtumwandlung könnte man durch eine Folge von Absorption(A)-Energietransfer(ET)-Emission(E) verwirklichen, die folgendermaßen ablaufen müßte: Lichtabsorption durch einen Rezeptor, intramolekulare Energieübertragung auf ein gebundenes Substrat, welches dann Licht anderer Wellenlänge emittiert. Dies gelingt mit den Europium(III)- und Terbium(III)-Cryptaten des makrobicyclischen Liganden **43**^[170]. Das durch die bpy-Einheiten absorbierte UV-Licht wird auf das im Molekülhohlraum gebundene Lanthanoid-Kation übertragen, das schließlich sichtbares Licht emittiert; dieser A-ET-E-Prozeß ist in **44** skizziert^[171]. Diese Eu^{III} - und Tb^{III} -Komplexe zeigen in wäßriger Lösung eine starke Lumineszenz, wohingegen die freien Ionen unter den gleichen Bedingungen nicht emittieren. Für solche Substanzen sind zahlreiche Anwendungen vorstellbar, ins-



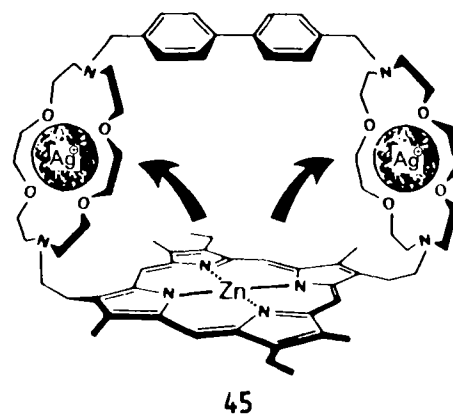
besondere als Lumineszenzmarker für monoklonale Antikörper, Nucleinsäuren, Membranen usw.

Es ist schon eine Reihe photophysikalischer Vorgänge, die in makrocyclischen Komplexen^[172], Cryptaten^[173] und Molekülkomplexen^[174, 175] auftreten, untersucht worden.

9.1.2. Photoinduzierte Elektronenübertragung in photoaktiven Corezeptoren

Ladungstrennung durch Bestrahlung ist sowohl für die Auslösung photokatalysierter Reaktionen (z.B. für die künstliche Photosynthese) als auch für die Übertragung von Photosignalen (z.B. durch eine Membran) interessant. Dies könnte mit folgendem System verwirklicht werden: Zunächst Anregung eines Photosensibilisators PS, dann Zweielektronen-Transfer von einem Donor D und auf einen Acceptor A, woraus sich D^{2+} -PS- A^{2-} ergibt. Zahlreiche Systeme dieses Typs sind mit dem Ziel, Modelle des photosynthetischen Reaktionszentrums zu erhalten, untersucht worden.

Bei den Donor- und Acceptorzentren kann es sich um koordinierte Metall-Ionen handeln. So werden z. B., wie in **45** gezeigt, durch Bindung von Silber-Ionen in den seitlichen Makrocyclen eines Corezeptors, der Porphyrin-Gruppen als Photosensibilisatoren enthält, Elektronenacceptorstellen eingebracht. Dies hat das Löschen des angeregten Singulettzustandes des Zn-Porphyrinzentrums durch eine wirksame Intrakomplex-Elektronenübertragung zur Folge und führt zu einer Ladungstrennung und zur Erzeugung eines Porphyrin-Kations mit langer Halbwertszeit^[176].



Systeme, die sich zur photoinduzierten Elektronenübertragung eignen, können als Bestandteile von Funktionseinheiten für *Photonen-Elektronen-Umwandlungen* verwendet

werden. Der in Abschnitt 6.2.3 erwähnte^[135] lichtaktivierte Elektronentransport benötigt ebenfalls derartige Systeme.

9.1.3. Photoinduzierte Reaktionen in supramolekularen Spezies

Bindung eines Substrats an einen Rezeptor kann die photochemische Reaktivität einer oder beider Spezies beeinflussen, die Richtung eines Reaktionsablaufes bestimmen oder neuartige Umwandlungen bewirken. Durch sekundäre Komplexierung ist es z. B. möglich, das photochemische Verhalten von Koordinationsverbindungen über die Struktur des Überkomplexes zu steuern. So wird die Photohydrolyse des $[\text{Co}(\text{CN})_6]^{3-}$ -Ions durch Bindung an einen Polyammonium-Makrocyclus deutlich beeinflusst. Die Ergebnisse sind in Einklang mit der Bildung von supramolekularen Spezies, in denen CN^- -Ionen nach photochemischer Spaltung von $\text{Co}-\text{CN}$ -Bindungen gehindert werden, den Überkomplex zu verlassen^[63]. Es ist daher denkbar, die Richtung von Photosubstitutionsreaktionen an Übergangsmetallkomplexen durch Verwendung geeigneter Rezeptoren zu steuern. Solche Effekte dürften allgemein bei sekundär koordinierten Komplexkationen und -anionen auftreten. Sie eröffnen einen Weg zur Steuerung photochemischer Reaktionen^[169, 177, 178].

Lichtinduzierte Strukturänderungen in Rezeptoren beeinflussen deren Bindungseigenschaften und bewirken so Freisetzung oder Aufnahme einer Spezies; eine solche Steuerung ist mit makrocyclischen Liganden möglich, die lichtempfindliche Gruppen enthalten^[141, 172]. Von derartigen Effekten könnte man in supramolekularen Funktionseinheiten Gebrauch machen, die sich zur *Photonen-Ionen-Umwandlung* eignen (Erzeugung von Protonen-/Ionen-Photosignalen).

9.1.4. Nichtlineare optische Eigenschaften supramolekularer Spezies

Verbindungen, die eine große Polarisierbarkeit aufweisen, zeigen in der Regel auch starke makroskopische nichtlineare optische (NLO-)Effekte^[179]. Dies trifft auf „Push-pull“-Verbindungen mit Elektronendonator- und -acceptor-Einheiten zu. Auf die potentiellen NLO-Eigenschaften von Materialien, die auf Metallkomplexen und supramolekularen Spezies basieren, wurde kürzlich hingewiesen^[179b]. D-PS-A-Systeme, die wegen ihrer Fähigkeit untersucht wurden, ladungstrennte Zustände zu bilden, haben solche Eigenschaften. Es kann sich dabei um Metall- oder um Molekülkomplexe handeln. Ionenabhängige optische Veränderungen in Indikatorliganden^[180] könnten eine Steuerung von NLO-Eigenschaften durch Kationen ermöglichen. Molekulare Elektronendonator/-acceptor-Komplexe könnten NLO-Effekte zeigen, da sie schon im Grundzustand polarisiert sind und bei Anregung eine (teilweise) intermolekulare Ladungstrennung auftritt. Es ist möglich, ihre Polarisierung, Polarisierbarkeit, das Ausmaß an Ladungstransfer, die Absorptionseigenschaften usw. durch Veränderungen sowohl in den Grundstrukturen als auch in den Substituenten mehr oder weniger fein abzustimmen (siehe z. B. ^[174, 179c]).

In einem größeren Rahmen gesehen könnten solche Untersuchungen zur Entwicklung photoaktiver molekularer

Funktionseinheiten führen, die auf photoinduzierter Energieumwandlung, Elektronentransfer, Substratfreisetzung oder chemischer Umwandlung in Übermolekülen basieren. Hierfür ist ein entsprechendes Moleküldesign, ein Planen intermolekularer Bindungen und supramolekularer Strukturen mit photophysikalischen, photochemischen und optischen Eigenschaften, also eine Art *molekularer Photonik* nötig.

9.2. Molekulare Elektronik

Der molekularen Elektronik und der Möglichkeit zur Entwicklung elektronischer Funktionseinheiten, die auf molekularer Ebene arbeiten, wird immer mehr Aufmerksamkeit entgegengebracht^[3, 181]. Molekulare Gleichrichter, Transistoren und Photodioden sind z. B. ins Auge gefaßt worden. Letztere setzen Eigenschaften wie die von Charge-Transfer-Zuständen in organischen Molekülen, in Metallkomplexen und in D-PS-A-Systemen voraus (siehe Abschnitt 9.1.2 und vgl. zitierte Literatur in ^[182]).

Als Grundbaustein einer molekularen Elektronik sind *molekulare Drähte* – Verbindungs- oder Anschlußstücke, die den Elektronenfluß zwischen verschiedenen Teilen des Systems ermöglichen – von fundamentaler Bedeutung. Einen Zugang zu molekularen Drähten bieten die *Caroviologene*, vinyloge Derivate von Methylviologen, die Eigenschaften der Carotinoide und Viologene aufweisen^[182]. Sie haben alle Merkmale, die für einen molekularen Draht erforderlich sind: eine konjugierte Polyenkette für die Elektronenleitung; endständige, elektroaktive und wasserlösliche Pyridinium-Gruppen für den reversiblen Elektronenaustausch; eine hinreichende Länge, um typische molekulare Stützelemente wie Mono- oder Doppelschichtmembranen zu durchspannen.

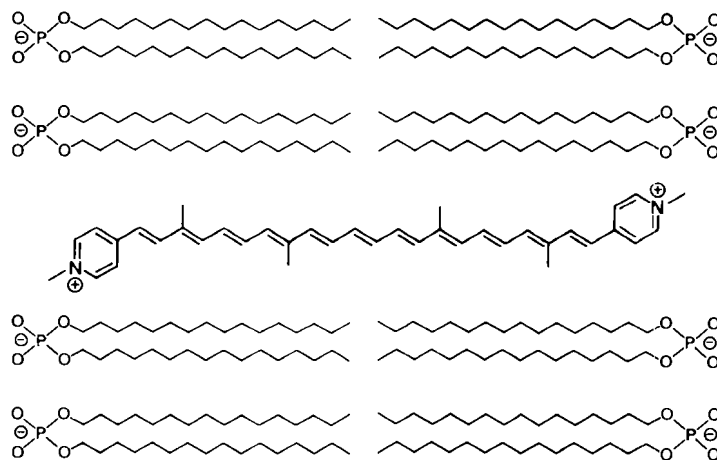


Abb. 11. Membrandurchspannende Einlagerung eines Caroviologens – eines molekularen Drahts – in Vesikel aus Natriumdihexadecylphosphat.

Caroviologene wurden in Vesikel aus Natriumdihexadecylphosphat eingebaut. Die Meßergebnisse stimmen mit einem Strukturmodell überein, bei dem die Caroviologene die Doppelschichtmembran durchspannen und die Pyridinium-Enden in die negativ geladene äußere und innere Oberfläche der Vesikel eingebettet sind (Abb. 11). Diese und andere funktionalisierten Membranen werden im Hinblick darauf untersucht, daß das Caroviologen als kontinu-

ierlicher, durch die gesamte Membran reichender Elektronen-Kanal fungiert, d.h. als echter molekularer Draht. Im Vergleich zum Elektronentransport durch redoxaktive mobile Carrier (siehe Abschnitt 6.2.1) verkörpern die Carviologene Elektronen-Kanäle, und sie verhalten sich zu Elektronen-Carrier wie Kationen-Kanäle zu Kationen-Carrier.

Dieser erste Zugang zu molekularen Drähten fordert zu Abwandlungen der Endgruppen und der Polyenkette geradezu heraus^[183]. Über die Kopplung mit photoaktiven Gruppen z.B. könnten durch Licht schaltbare Elektronen-Kanäle entstehen sowie Funktionseinheiten zur Ladungstrennung und zur Signalübertragung. In Kombination mit größeren Aggregaten wie polymeren Schichten oder mesomorphen Phasen sowie mit anderen molekularen Komponenten könnte es möglich werden, Stromkreise und komplexere elektronische Systeme im Nanometerbereich zu bauen.

Redoxveränderungen eines elektroaktiven Rezeptors oder Carriers führen zu Änderungen im Bindungs- oder Transportverhalten, wodurch wiederum Freisetzung oder Aufnahme des Substrates bewirkt wird. Zu diesem Zweck wurden Redoxpaare wie Disulfid/Dithiol^[184, 185a] und Chinon/Hydrochinon^[185] in die Rezeptoren eingebaut, und es wurde gezeigt, daß sich ihre Substratbindungseigenschaften ändern. Die Redox Eigenschaften von Hexacyanometallaten $[M(CN)_6]^{n-}$ werden durch Komplexbildung mit Polyammonium-Makrocyclen beträchtlich gestört^[61]. Diese durch die Rezeptor/Substrat-Assoziation modulierbaren elektrochemischen Eigenschaften kennzeichnen eine *supramolekulare Elektrochemie*. Die wechselseitigen Effekte zwischen den Änderungen im Redoxverhalten und der Bindungsstärke in einem Rezeptor/Substrat-Paar könnten eine „Elektrokontrolle“ der Komplexbildung ermöglichen und umgekehrt eine Abänderung der Redox Eigenschaften durch Bindung (siehe auch den nächsten Abschnitt).

9.3. Molekulare Ionik

Die zahlreichen Rezeptoren, Reagentien und Carrier für anorganische und organische Ionen sind potentielle Bestandteile molekularer und supramolekularer *ionischer Funktionseinheiten* für regelbare, hochselektive Erkennungs-, Reaktions- und Transportvorgänge. In der *molekularen Ionik* sind ionische Spezies die Träger für Speicherung, Verarbeitung und Übertragung von Signalen und Information. Angesichts der Größe und Masse von Ionen ist zu erwarten, daß ionische Funktionseinheiten langsamer arbeiten als elektronische. Dafür haben aber Ionen aufgrund ihrer vielfältigen atomaren oder molekularen (Ladung, Größe, Form bzw. Struktur) und supramolekularen (Bindungsgeometrie, Bindungsstärke und Selektivität) Merkmale einen hohen Informationsgehalt. Molekulare Ionik ist ein vielversprechendes Forschungsgebiet, das auf ein reichhaltiges Wissen über Ionenvorgänge, die durch natürliche und synthetische Rezeptoren und Carrier ausgeübt werden, zurückgreifen kann.

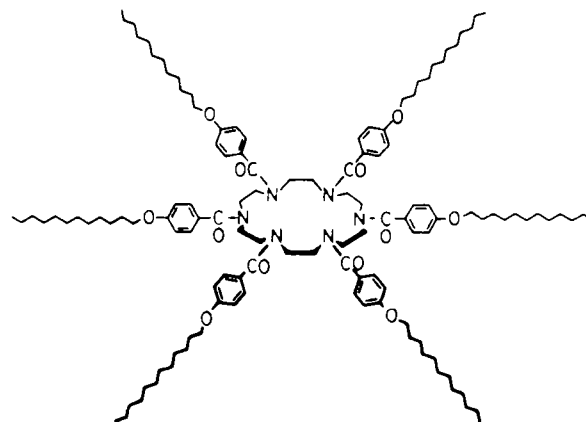
Selektive Ionen-Rezeptoren sind die Grundkomponenten für ionische Transmitter und Detektoren; selektive Ionen-Carrier eignen sich als ionische Wandler. Diese Einheiten können mit molekularen Schaltern ausgerüstet werden, die auf äußere physikalische (Licht, Strom, Wärme,

Druck) oder chemische (andere bindende Spezies, Steuerungsstellen) Reize ansprechen.

Bindung, Transport und Auflösung können durch getrennte Einheiten ausgeführt werden, wobei jede, wie in Multicarrier-Transportsystemen (siehe Abschnitt 6.2), eine bestimmte Funktion erfüllt^[133]. Dadurch wird eine Vielfalt an Kombinationen zwischen photo- und elektroaktiven Komponenten und unterschiedlichen Rezeptoren oder Carriern ermöglicht. Es sind auch licht- und redoxempfindliche Gruppen in Rezeptoren und Carrier eingebaut worden, und es wurde gezeigt, daß sie Bindungs- und Transportverhalten beeinflussen (siehe ^[141, 172, 184, 185] und dort zitierte Literatur). Corezeptoren und Cocarrier eröffnen Wege, durch Cofaktoren und cugebundene Spezies die Wechselwirkung mit dem Substrat zu regulieren. Folglich ist eine einfache ionisierbare Gruppe, z.B. eine COOH-Gruppe, ein *Protonenschalter* und führt zu Gate-Typ-Rezeptoren und -Carriern, die auf pH-Änderungen ansprechen, wie man es beispielsweise bei der Regulierung der Transportselektivität durch Verbindung **40** beobachtet hat^[138].

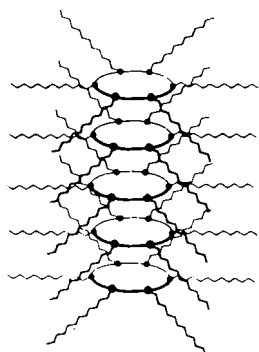
Das Hauptproblem besteht darin, daß in sehr vielen Systemen die Änderungen, die durch den Schaltvorgang bewirkt werden, nicht genügend groß sind. Es sei hervorgehoben, daß durch Protonierung/Deprotonierung steuerbare ja/nein- oder +/–-Schalter potentiell in Polyamin-Rezeptoren und -Carriern enthalten sind, d.h. im nichtprotonierten Zustand könnten Kationen gebunden und transportiert werden, im protonierten Zustand hingegen Anionen. Auch Zwitterionen wie Aminosäuren können durch Änderung des pH-Wertes vom gebundenen in den ungebundenen Zustand (und umgekehrt) übergehen. Molekulare *protonische Funktionseinheiten* sind somit ein besonders interessanter Spezialfall ionischer Funktionseinheiten. Ein Protonen-leitender Kanal wäre ein *Protonendraht*.

Funktionelle molekulare Systeme bieten die Möglichkeit, molekulare Funktionseinheiten aufzubauen und Regulierungsvorgänge sowie kooperative Prozesse einzuführen, die eine wesentlich stärkere Reaktion des Systems auf Reize auslösen können. Vesikel sind mit funktionellen Einheiten^[168] ausgestattet worden, z.B. mit einem Li^+ -Kanal, der verschlossen werden kann^[147, 148]. Flüssigkristalle aus makrocyclischen Molekülen mit mesogenen Gruppen wie **46** bilden *tubulare Mesophasen* mit einer stapelförmigen



46

Anordnung der Ringe (siehe 47); dabei könnten phasenabhängige Ionen-Kanäle entstehen^[186, 187]. Kooperativität und Fähigkeit zur Selbstorganisation können auch direkt in die molekularen Komponenten eingeplant werden (siehe nächsten Abschnitt).



47

Biologische Informationen und Signale werden durch Metall-Ionen und Moleküle (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} bzw. Acetylcholin, cyclisches AMP usw.) übermittelt. Polytope Metalloproteine wie Ca^{2+} -bindende Proteine^[188] lösen komplizierte Aufgaben der Erkennung, Verarbeitung und Übermittlung ionischer Signale. Die Fähigkeiten biologischer Systeme stimmen optimistisch und liefern Anregungen für die Entwicklung einer molekularen Ionik.

An dieser Stelle sollte man erwähnen, daß Ionen-Rezeptoren, -Kanäle, -Schalter und -Sperrern im Zusammenhang mit einem möglichen europäischen Forschungsprojekt über „Ionic Adaptive Computers“ in Betracht gezogen wurden. Bei den Anwendungen, z.B. selektiven chemischen Sensoren, die auf molekularer Erkennung beruhen, sind schon gute Fortschritte erzielt worden^[121].

9.4. Systeme mit der Fähigkeit zum Selbstaufbau

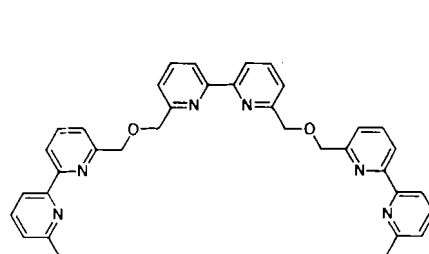
Selbstorganisation und Mehrfachbindung mit positiver Kooperativität sind Prozesse, die es gestatten, molekulare Funktionseinheiten zur *Verstärkung*, z.B. von Signalen, zu planen (molekulare Verstärker). Solche Phänomene sind in der Biologie gut bekannt, viel weniger aber in der Chemie. Polytope Corezeptoren mit mehreren Bindungsstellen können mit bestimmten Substraten selbstorganisierende Systeme bilden, falls die Bindung eines Substratmoleküls an ein Rezeptormolekül eine neue Bindungsstelle am Substratmolekül erzeugt, was die Assoziation mit einem weiteren Rezeptormolekül auslöst.

Es ist bei weitem schwieriger, eine solche positive Kooperativität bei der Substratbindung zu erzeugen, als eine negative. Jedoch sind beide Effekte für Regulierungsvorgänge von Interesse. Kooperativität läßt sich bei der ungewöhnlichen Erleichterung der Zweitprotonierung von **5** durch ein Wassermolekül als Effektor (siehe **10**) nachweisen^[40]. Bei der Bindung von Kationen an makrocyclische Polyether sind allosterische Effekte im Sinne von ferngeleiteten Konformationsänderungen („remote site control“) untersucht worden^[179]. In einem dimeren Porphyrin wurde Kooperativität der Untereinheiten nachgewiesen^[189].

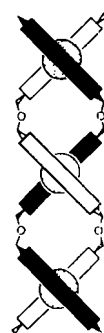
Die spontane Bildung der Doppelhelix von Nucleinsäuren entspricht dem Selbstaufbau einer supramolekularen

Struktur, die durch das vorgegebene Muster der Base-Base-Wechselwirkungen verursacht wird. Molekulare Erkennung und positive Kooperativität sind essentielle Charakteristika der Basenpaarung^[190].

Kürzlich konnte demonstriert werden, daß ein derartiger Selbstaufbau mit Kettenliganden, d.h. acyclischen Corezeptoren möglich ist, die hintereinander mehrmals die gleiche Bindungsstelle enthalten. Basierend auf früheren Arbeiten mit einem Quaterpyridin-Liganden wurden kettenförmige Oligobipyridin-Liganden mit zwei bis fünf Bipyridin-Einheiten hergestellt. In Gegenwart von Cu^+ -Ionen lagern sich diese Liganden spontan zu doppelsträngigen Helicaten aus zwei Ligandmolekülen und einem Cu^+ -Ion pro bpy-Doppeleinheit zusammen. Die beiden Rezeptorstränge sind um die Metall-Ionen gewickelt, die sie zusammenhalten. Beispielsweise bildet der tris-bpy-Ligand **48** den dreikernigen Komplex **49**, dessen Struktur im Kristall



48



49

bestimmt worden ist; in der Tat handelt es sich um eine *anorganische Doppelhelix*^[191]. Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß der Vorgang möglicherweise mit positiver Kooperativität abläuft, indem die Komplexbildung des ersten Cu^+ -Ions durch zwei Liganden die des nächsten erleichtert. Ferner fanden wir, daß in einer Mischung von Liganden mit unterschiedlicher Anzahl von bpy-Einheiten die Paarung vorzugsweise zwischen *gleichen* Liganden eintritt, d.h. es findet eine „Selbst-Erkennung“ statt. Durch die spontane Bildung geordneter zwischenmolekularer Strukturen werden Möglichkeiten eröffnet, selbstorganisierende Systeme zu planen und zu untersuchen, die über Kooperativitäts-, Regulierungs- und Verstärkungseigenschaften verfügen. Bei katalytischen Reaktionen, dem Schließen und Öffnen von Kanälen und bei Phasenveränderungen handelt es sich um weitere Vorgänge, die zur Auslösung von Verstärkereffekten genutzt werden könnten.

Verschiedene darüber hinausgehende Entwicklungen in organischer, anorganischer und biochemischer Richtung können ins Auge gefaßt werden. Werden z.B. Substituenten in den *p*-Positionen der sechs Pyridin-Einheiten von **48** eingeführt, sollte sich bei Behandlung mit Cu^+ eine anorganische Doppelhelix mit funktionellen Gruppen an der Außenseite bilden^[155]. Um den Selbstaufbau zu steuern, braucht man molekulare Komponenten, die sich spontan zum gewünschten supramolekularen Verband organisieren. Moleküldesign im Hinblick auf die Steuerung des Selbstaufbaus dürfte schon bald ein lebhaft bearbeitetes Forschungsgebiet werden.

9.5. Chemionik

Einzelkomponenten und molekulare Funktionseinheiten wie Drähte, Kanäle, Widerstände, Gleichrichter, Dioden und photosensitive Elemente lassen sich möglicherweise zu funktionellen „Nanostrukturen“ zusammensetzen und mit geordneten polymolekularen Aggregaten kombinieren. Auf diese Weise könnten eventuell Systeme erzeugt werden, mit denen Detektion, Speicherung, Verarbeitung und Verstärkung von Signalen und Information durch Mediatoren (Photonen, Elektronen, Protonen, Metall-Ionen, Anionen, Moleküle) inclusive Kopplung und Regulierung möglich sind^[3, 8, 181, 182, 192].

Molekulare Photonik, Elektronik und Ionik sind drei Bereiche dieses faszinierenden und futuristisch anmutenden Gebietes der Chemie, das man als „Chemionik“^[(3, 8)] bezeichnen könnte. Es umfaßt Design und funktionelle Realisierung photochemischer, elektronischer und ionischer Einzelkomponenten, Funktionseinheiten und ganzer Systeme für die Verarbeitung von Signalen und Informationen auf molekularer Ebene. Dies sind natürlich Fernziele^[193], aber auf dem Weg dorthin könnten sich zahlreiche nutzbringende Nebenergebnisse einstellen. Auf jeden Fall lohnt es sich bereits jetzt, auf dieses Ziel hinzuarbeiten.

10. Schluß

Mit diesem Beitrag sollte der Rahmen der supramolekularen Chemie abgesteckt werden, es sollten Beispiele gegeben und Perspektiven erkundet werden. Die Grundkonzepte wurden Schritt für Schritt erarbeitet; die sehr rege Forschungstätigkeit in den Bereichen molekulare Erkennung, Katalyse und Transport und darüber hinaus molekulare Oberflächen und polymolekulare Aggregate hat bereits zu umfangreichen Kenntnissen über das molekulare Verhalten auf supramolekularer Ebene geführt. Es versteht sich von selbst, daß für die Planung und Verwirklichung zahlreicher anderer vorstellbarer Systeme und Vorgänge noch viel chemische Grundlagenforschung betrieben werden muß. Die bisher erzielten Ergebnisse sollten der Weiterentwicklung von Komponenten molekularer Funktionseinheiten dienen, die hochselektive Funktionen wie Erkennung, Umwandlung, Übertragung, Regulation und Kommunikation ausführen können und die Verarbeitung von Signalen und Information ermöglichen. Hierfür ist die Ausnutzung intermolekularer Wechselwirkungen und die Berücksichtigung der Dimension *Zeit* im Erkennungsgeschehen nötig. Die Ähnlichkeit solcher Funktionen mit einigen Charakteristika lernfähiger Systeme (Expertensysteme) ist evident und damit auch eine Verknüpfung künstlicher Intelligenz mit molekularem Verhalten.

Diese Entwicklungen in der molekularen und supramolekularen Wissenschaft und Technik bieten interessante Perspektiven im Grenzbereich zwischen Chemie, Physik und Biologie. Auch wenn ein Blick in die Zukunft trotz Berücksichtigung des aktuellen Kenntnisstands und laufender Forschungsprojekte naturgemäß Unschärfen hat – bei einer solchen Feier scheint er gerechtfertigt, denn

*Wer am Grunde eines Brunnens sitzt
und den Himmel betrachtet,
dem wird er klein erscheinen*

Han Yu, 768-824

Ich möchte von ganzem Herzen meinen Mitarbeitern an der Universität Louis Pasteur in Straßburg und am Collège de France in Paris danken, deren Geschick, Hingabe und Enthusiasmus die hier beschriebenen Arbeiten ermöglicht haben. Beginnend mit B. Dietrich und J.-P. Sauvage haben sie alle beigetragen, dem gemeinsamen Ziel näher zu kommen. Dankbar anerkennen möchte ich auch die fruchtbare Zusammenarbeit mit vielen Arbeitsgruppen in verschiedenen Ländern, angefangen mit den Kristallstrukturbestimmungen der Cryptate durch Raymond Weiss und seine Gruppe über verschiedene Gebiete der Struktur- und Koordinationschemie bis hin zu Elektro- und Photochemie sowie Biochemie. Schließlich danke ich der Universität Louis Pasteur, dem Collège de France und dem Centre National de la Recherche Scientifique für eine stimulierende Umgebung und für finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 8. Januar 1988 [A 655]
Übersetzt von Prof. Dr. Edwin Weber, Bonn

- [1] J.-M. Lehn, *Struct. Bonding (Berlin)* 16 (1973) 1.
- [2] J.-M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* 50 (1978) 871.
- [3] J.-M. Lehn, *Leçon Inaugurale*, Collège de France, Paris 1980.
- [4] R. Pfeiffer: *Organische Molekülverbindungen*, Enke Verlag, Stuttgart 1927.
- [5] K. L. Wolf, H. Frahm, H. Harms, *Z. Phys. Chem. Abt. B* 36 (1937) 17; K. L. Wolf, H. Dunken, K. Merkel, *ibid.* 46 (1940) 287; K. L. Wolf, R. Wolff, *Angew. Chem.* 61 (1949) 191.
- [6] J.-M. Lehn, *Acc. Chem. Res.* 11 (1978) 49.
- [7] J.-M. Lehn in Z. I. Yoshida, N. Ise (Hrsg.): *Biomimetic Chemistry*, Kodansha, Tokio/Elsevier, Amsterdam 1983, S. 163.
- [8] J.-M. Lehn, *Science* 227 (1985) 849.
- [9] P. G. Potvin, J.-M. Lehn in R. M. Izatt, J. J. Christensen (Hrsg.): *Synthesis of Macrocycles: The Design of Selective Complexing Agents (Prog. Macrocyclic Chem. 3)*, Wiley, New York 1987, S. 167.
- [10] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 27 (1894) 2985.
- [11] F. Cramer, W. Freist, *Acc. Chem. Res.* 20 (1987) 79.
- [12] J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* 8 (1979) 85; *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B* 1983, 353.
- [13] D. J. Cram, J. M. Cram, *Acc. Chem. Res.* 11 (1978) 8.
- [14] R. C. Hayward, *Chem. Soc. Rev.* 12 (1983) 285.
- [15] I. O. Sutherland, *Chem. Soc. Rev.* 15 (1986) 63.
- [16] G. van Binst (Hrsg.): *Design and Synthesis of Organic Molecules Based on Molecular Recognition*, Springer, Berlin 1986.
- [17] a) J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* 17 (1984) 258; b) *Science* 235 (1987) 1478.
- [18] a) W. Bartmann, K. B. Sharpless (Hrsg.): *Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations*, VCH Verlagsgesellschaft 1987; b) P. B. Dervan, R. S. Youngquist, J. P. Sluka in [18a], S. 221; c) W. C. Still in [18a], S. 235.
- [19] R. M. Izatt, J. J. Christensen (Hrsg.): *Prog. Macrocyclic Chem.* 1 3. Wiley, New York 1979, 1981 bzw. 1987.
- [20] F. Vögtle (Hrsg.): *Host Guest Chemistry (Top. Curr. Chem. 98 (1981), 101 (1982))*; F. Vögtle, E. Weber (Hrsg.) *ibid.* 121 (1984).
- [21] J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol: *Inclusion Compounds. Vol. 1* 3. Academic Press, London 1984.
- [22] G. Wipff, P. Kollman, J.-M. Lehn, *J. Mol. Struct.* 93 (1983) 153; G. Ranghino, S. Romano, J. M. Lehn, G. Wipff, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 7873; G. Wipff, P. Kollman, *Nouv. J. Chim.* 9 (1985) 457; S. Lifson, M. Levitt (Hrsg.): *Structure and Dynamics of Macromolecules (Isr. J. Chem. 27 (1986) Nr. 2)*.
- [23] Eine Vorstellung über die jeweilige Rolle von „Zusammenbringen“ und „Organisieren“ läßt sich durch Betrachtung der Energien gewinnen, die für eine Reihe von $[\text{Li}(\text{NH}_3)_n]^\oplus$ -Komplexen und die entsprechenden $(\text{NH}_3)_n$ -Einheiten bei gleicher Anordnung berechnet wurden. Die Komplexbildungsenergien in Gegenwart von Li^\oplus sind bei optimierten $\text{Li}^\oplus \cdots \text{NH}_3$ -Abständen erhalten worden. Wenn Li^\oplus entfernt ist und die NH_3 -Moleküle noch in derselben Position sind, beziehen sich die berechneten Energien nur auf die Koordinationssphäre; diese Energien resultieren aus der Abstoßung zwischen den NH_3 -Gruppen. Sie sind ein Maß für die Abstoßungsenergie, die aufgebracht werden muß, um zwei, drei oder vier Amin-Bindungsstellen in einem mehrzähligen Liganden gleicher Koordinationsgeometrie zusammenzubringen. *Ergebnisse* $(\text{NH}_3)_n$, Geometrie (Abstoßungsenergie [kcal/mol]): $(\text{NH}_3)_2$, linear (–2.4), abgewinkelt (–3.8); $(\text{NH}_3)_3$, trigonal (–9.1), pyramidal (–10.8); $(\text{NH}_3)_4$, tetraedisch (–20.8). Somit sind die Gesamtenergien für das Zusammenbringen der Bindungsstellen merklich höher als die Energien für das Organisieren, d. h. bei Änderungen der Geometrien, z. B. von linear nach gewinkelt (1.4 kcal/mol) bzw. von trigonal nach pyramidal (1.7 kcal/mol). Die ab-initio-Berechnungen wurden mit ei-

- nem Basissatz von Gauß-Funktionen, der zu einem Doppelsatz kontrahiert wurde und eine zusätzliche Polarisationsfunktion enthielt, durchgeführt: J.-M. Lehn, R. Ventavoli, unveröffentlicht; vgl. auch R. Ventavoli, *3^e Cycle Thesis*, Université Louis Pasteur, Strasbourg 1972.
- [24] a) Yu. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov, A. M. Skrob: *Membrane Active Complexones*, Elsevier, New York 1974; b) B. C. Pressman, *Annu. Rev. Biochem.* 45 (1976) 501; c) H. Brockmann, H. Geeren, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 603 (1957) 217; d) M. M. Shemyakin, N. A. Aldanova, E. I. Vinogradova, M. Yu. Feigina, *Tetrahedron Lett.* 1963, 1921; e) C. Moore, B. C. Pressman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 15 (1964) 562; f) B. C. Pressman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 53 (1965) 1077; g) J. Beck, H. Gerlach, V. Prelog, W. Voser, *Helv. Chim. Acta* 74 (1962) 620; h) Z. Stefanac, W. Simon, *Chimia* 20 (1966) 436; *Microchem. J.* 12 (1967) 125; i) K. T. Kilbourn, J. D. Dunitz, L. A. R. Pioda, W. Simon, *J. Mol. Biol.* 30 (1967) 559; j) P. Mueller, D. O. Rudin, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 26 (1967) 398; k) T. E. Andreoli, M. Tieffenberg, D. C. Tosteson, *J. Gen. Biol.* 50 (1967) 2527; l) M. M. Shemyakin, Yu. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov, V. K. Antonov, A. M. Skrob, I. I. Mikhaleva, A. V. Evstratov, G. G. Malenkov, *ibid.* 29 (1967) 834; m) B. C. Pressman, E. J. Harris, W. S. Jagger, J. H. Johnson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 58 (1967) 1949.
- [25] a) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 7017; b) C. J. Pedersen, H. K. Frensdorff, *Angew. Chem.* 84 (1972) 16; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 16.
- [26] D. J. Cram, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1039.
- [27] D. Parker, *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.* 27 (1983) 1; B. Dietrich, *J. Chem. Ed.* 62 (1985) 954. Bezüglich sepulcrumartig eingeschlossener Metall-Ionen siehe A. M. Sargeson, *Pure Appl. Chem.* 56 (1984) 1603.
- [28] a) J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 6700; b) B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 15.
- [29] a) B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* 1969, 2885, 2889; b) B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, J. Blanzat, *Tetrahedron* 29 (1973) 1629; B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *ibid.* 29 (1973) 1647; c) B. Metz, D. Moras, R. Weiss, *Chem. Commun.* 1970, 217; F. Mathieu, B. Metz, D. Moras, R. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 4412, zit. Lit.
- [30] E. Graf, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 5022; *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 1040.
- [31] B. Dietrich, J.-M. Lehn, unveröffentlicht.
- [32] E. Graf, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 6403.
- [33] F. Schmidchen, G. Müller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1115.
- [34] J. L. Dye, *Angew. Chem.* 91 (1979) 613; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 587; J. L. Dye, M. G. DeBacker, *Annu. Rev. Phys. Chem.* 38 (1987) 271.
- [35] J.-M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* 52 (1980) 2303.
- [36] A. I. Popov, J.-M. Lehn in G. A. Melson (Hrsg.): *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*, Plenum Press, New York 1979, S. 537.
- [37] I. M. Kolthoff, *Anal. Chem.* 51 (1979) 1 R.
- [38] F. Montanari, D. Landini, F. Rolla, *Top. Curr. Chem.* 101 (1982) 203; E. Blasius, K.-P. Janzen, *ibid.* 98 (1981) 163.
- [39] E. Graf, J.-M. Lehn, J. LeMoigne, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 1672.
- [40] E. Graf, J.-P. Kintzinger, J.-M. Lehn, unveröffentlicht.
- [41] B. Dietrich, J.-P. Kintzinger, J.-M. Lehn, B. Metz, A. Zahidi, *J. Phys. Chem.*, im Druck.
- [42] a) D. J. Cram, K. N. Trueblood, *Top. Curr. Chem.* 98 (1981) 43; b) F. De Jong, D. N. Reinhoudt in V. Gold, D. Bethell (Hrsg.): *Adv. Phys. Org. Chem.* 17 (1980) 219.
- [43] J.-M. Lehn, P. Vierling, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1323.
- [44] J.-P. Behr, J.-M. Lehn, P. Vierling, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 621; *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 1853.
- [45] J.-P. Behr, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 2112.
- [46] H. M. Colquhoun, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* 98 (1986) 483; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 487.
- [47] Bei der Bindung von $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ an **12b** oder an das Hexacarboxylat von **14** wurden Stabilitätskonstanten von ungefähr 800 bzw. 10^5 L mol^{-1} erhalten (wäßrige Lösung, pH = 7.3); J.-M. Lehn, P. Vierling, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [48] J. C. Metcalfe, J. F. Stoddart, G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 8317; J. Krane, O. Aune, *Acta Chem. Scand. B34* (1980) 397.
- [49] a) J.-M. Lehn, P. Vierling, R. C. Hayward, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 296; b) siehe auch K. Madan, D. J. Cram, *ibid.* 1975, 427; J. W. H. M. Uiterwijk, S. Harkema, J. Geever, D. N. Reinhoudt, *ibid.* 1982, 200.
- [50] a) F. Vögtle, H. Sieger, W. M. Müller, *Top. Curr. Chem.* 98 (1981) 107; b) K. Saigo, *Kagaku to Kogyo (Osaka)* 35 (1982) 90; c) J.-L. Pierre, P. Baret, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 11 1983, 367; d) E. Kimura, *Top. Curr. Chem.* 128 (1985) 113; e) F. P. Schmidchen, *ibid.* 132 (1986) 101.
- [51] a) J.-M. Lehn, E. Sonveaux, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 4914; b) B. Dietrich, J. Guilhem, J.-M. Lehn, C. Pascard, E. Sonveaux, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 91; c) bezüglich anderer makrocyclischer Rezeptoren siehe auch: M. W. Hosseini, *Thèse de Doctorat-ès-Sciences*, Université Louis Pasteur, Strasbourg 1983.
- [52] C. H. Park, H. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 2431.
- [53] a) B. Dietrich, M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, R. B. Sessions, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 1282; b) *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 289.
- [54] J. Cullinane, R. I. Gelb, T. N. Margulis, I. J. Zompa, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 3048; E. Suet, H. Handel, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 645.
- [55] M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, M. P. Mertes, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 2454.
- [56] E. Kimura, M. Kodama, T. Yatsunami, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 3182; J. F. Marecek, C. J. Burrows, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5943.
- [57] M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1312; siehe auch R. J. P. Williams, *J. Chem. Soc. Faraday Trans 1* 83 (1987) 1885.
- [58] B. Dietrich, D. L. Fyles, T. M. Fyles, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* 62 (1979) 2763.
- [59] B. Dietrich, T. M. Fyles, J.-M. Lehn, L. G. Pease, D. L. Fyles, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 934.
- [60] M. J. Mann, N. Pant, A. D. Hamilton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 158.
- [61] F. Peter, M. Gross, M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *J. Electroanal. Chem.* 144 (1983) 279.
- [62] E. Garcia-España, M. Micheloni, P. Paoletti, A. Bianchi, *Inorg. Chim. Acta* 102 (1985) L9; A. Bianchi, E. Garcia-España, S. Mangani, M. Micheloni, P. Orioli, P. Paoletti, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 729.
- [63] M. F. Manfrin, L. Moggi, V. Castelvetro, V. Balzani, M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 6888.
- [64] J.-M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* 52 (1980) 2441.
- [65] J.-M. Lehn, J. Simon, J. Wagner, *Angew. Chem.* 85 (1973) 621, 622; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12 (1973) 578, 579.
- [66] R. J. Motekaitis, A. E. Martell, B. Dietrich, J.-M. Lehn, *Inorg. Chem.* 23 (1984) 1588; R. J. Motekaitis, A. E. Martell, I. Murase, *ibid.* 25 (1986) 938; A. Evers, R. D. Hancock, I. Murase, *ibid.* 25 (1986) 2160; D. E. Whitmoyer, D. P. Rillema, G. Ferraudi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 677.
- [67] J.-P. Kintzinger, J.-M. Lehn, E. Kauffmann, J. L. Dye, A. I. Popov, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7549.
- [68] D. Heyer, J.-M. Lehn, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5869.
- [69] T. Fujita, J.-M. Lehn, unveröffentlicht.
- [70] T. P. Lybrand, J. A. McCammon, G. Wipff, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83 (1986) 833.
- [71] J.-M. Lehn in K. J. Laidler (Hrsg.): *IUPAC Frontiers of Chemistry*, Pergamon Press, Oxford 1982, S. 265.
- [72] J. Jazwinski, J.-M. Lehn, D. Lilienbaum, R. Ziessel, J. Guilhem, C. Pascard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1691.
- [73] A. Carroy, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 1232.
- [74] J. Comarmond, B. Dietrich, J.-M. Lehn, R. Louis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 74.
- [75] Y. Okuno, K. Uoto, O. Yonemitsu, T. Tomohiro, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1018; J. R. Holmes, J.-M. Lehn, in Bearbeitung.
- [76] F. Kotzyba-Hibert, J.-M. Lehn, P. Vierling, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 941.
- [77] F. Kotzyba-Hibert, J.-M. Lehn, K. Saigo, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4266.
- [78] C. Pascard, C. Riche, M. Cesario, F. Kotzyba-Hibert, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 557.
- [79] J.-P. Kintzinger, F. Kotzyba-Hibert, J.-M. Lehn, A. Pagelot, K. Saigo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 833.
- [80] M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 3525; *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 587.
- [81] a) F. P. Schmidchen, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 8249; b) J. Rehek, Jr., D. Nemeth, P. Ballester, F.-T. Lin, *ibid.* 109 (1987) 3474.
- [82] J.-M. Lehn, J. Simon, A. Moradpour, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 2407.
- [83] a) F. P. Schmidchen, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 5161; b) J. Simon, *Thèse de Doctorat d'Etat*, Université Louis Pasteur, Strasbourg 1976; siehe auch 28 in [14] S. 305; c) J. Rehek, Jr., B. Askew, O. Nemeth, K. Parris, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 2432.
- [84] J.-P. Behr, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 1743.
- [85] F. Cramer: *Einschlußverbindungen*, Springer, Berlin 1954; M. L. Bender, M. Komiyama: *Cyclodextrin Chemistry*, Springer, Berlin 1978.
- [86] a) J. Franke, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* 132 (1986) 137; b) F. Vögtle, W. M. Müller, W. H. Watson, *ibid.* 125 (1984) 131; c) bezüglich der Calixarene siehe C. D. Gutsche, *ibid.* 123 (1984) 1; *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 161; d) bezüglich der Cavitanden siehe D. J. Cram, *Science* 219 (1983) 1177.
- [87] J. Canceill, A. Collet, J. Gabard, F. Kotzyba-Hibert, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 1894.
- [88] M. Dhaenens, L. Lacombe, J.-M. Lehn, J.-P. Vigneron, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1097.
- [89] H.-J. Schneider, D. Güttres, U. Schneider, *Angew. Chem.* 98 (1986) 635; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 647.
- [90] B. L. Allwood, F. H. Kohnke, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* 97 (1985) 584; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 581.

- [91] Bezüglich dissymmetrischer zylindrischer makrotricyclischer Corezeptoren, die Ammonium-Ionen binden, siehe A. D. Hamilton, P. Kazanjian, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5735; K. Saigo, R.-J. Lin, M. Kubo, A. Youda, M. Hasegawa, *Chem. Lett.* 1986, 519.
- [92] Bezüglich makrocyclischer cyclophanartiger Rezeptoren siehe auch a) K. Odashima, T. Soga, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 5311; b) F. Diederich, K. Dick, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 8024, zit. Lit.
- [93] A. J. Blacker, J. Jazwinski, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1.
- [94] I. Bidd, B. Dilworth, J.-M. Lehn, unveröffentlicht.
- [95] J. Jazwinski, A. J. Blacker, J.-M. Lehn, M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 6057.
- [96] J.-M. Lehn, F. Schmidt, J.-P. Vigneron, in Bearbeitung.
- [97] A. J. Blacker, M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, unveröffentlicht.
- [98] a) J.-P. Behr, J.-M. Lehn, unveröffentlicht; b) J.-M. Lehn, I. Stibor, in Bearbeitung; c) bezüglich neuerer Beispiele siehe J. Rebek, Jr., B. Askew, P. Ballester, C. Buhr, S. Jones, D. Nemeth, K. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5033; A. D. Hamilton, D. Van Engen, *ibid.* 109 (1987) 5035.
- [99] J. Canceill, M. Cesario, A. Collet, C. Riche, C. Pascard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 339; J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, C. R. Acad. Sci. Ser. 2 Paris 304 (1987) 815.
- [100] A. D. Hamilton, J.-M. Lehn, J. L. Sessler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 311; *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5158.
- [101] Bezüglich anderer Metallrezeptor-ähnlicher Spezies siehe z. B. Zitate in [15]; N. M. Richards, I. O. Sutherland, P. Camilleri, J. A. Pape, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 3739; M. C. Gonzalez, A. C. Weedon, *Can. J. Chem.* 63 (1985) 602; D. H. Busch, C. Cairns in [9], S. 1; V. Thanabal, V. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 3643; G. B. Maiya, V. Krishnan, *Inorg. Chem.* 24 (1985) 3253.
- [102] a) R. Breslow, *Science* 218 (1982) 532 und [21], Vol. 3, S. 473; b) R. M. Kellogg, *Top. Curr. Chem.* 101 (1982) 111; c) I. Tabushi, K. Yamamura, *ibid.* 113 (1983) 145; d) Y. Murakami, *ibid.* 115 (1983) 107; e) C. Sirlin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 11 1984, 5; f) R. M. Kellogg, *Angew. Chem.* 96 (1984) 769; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 782; g) V. T. D'Souza, M. Bender, *Acc. Chem. Res.* 20 (1987) 146.
- [103] J.-M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* 51 (1979) 979; *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 471 (1986) 41.
- [104] Y. Chao, G. R. Weisman, G. D. Y. Sogah, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 4948.
- [105] J.-M. Lehn, C. Sirlin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 949; *New J. Chem.* 11 (1987) 693.
- [106] S. Sasaki, K. Koga, *Heterocycles* 12 (1979) 1305.
- [107] J.-P. Behr, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 143.
- [108] J.-M. Lehn, T. Nishiyama, *Chem. Lett.* 1987, 215.
- [109] M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, L. Maggiora, K. B. Mertes, M. P. Mertes, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 537.
- [110] G. M. Blackburn, G. R. J. Thatcher, M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 2779.
- [111] M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1155; *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 7047.
- [112] P. G. Yohannes, M. P. Mertes, K. B. Mertes, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 8288.
- [113] S. Sasaki, M. Shionoya, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3371.
- [114] H.-D. Lutter, F. Diederich, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1125; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1125.
- [115] F. M. Menger, M. Ladika, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3145.
- [116] E. T. Kaiser, D. S. Lawrence, *Science (Washington)* 226 (1984) 505.
- [117] Siehe beispielsweise A. R. Fersht, J. P. Shi, A. J. Wilkinson, D. M. Blow, P. Carter, M. M. Y. Waye, G. P. Winter, *Angew. Chem.* 96 (1984) 455; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 467; J. A. Gerlt, *Chem. Rev.* 87 (1987) 1079; A. J. Russell, A. R. Fersht, *Nature (London)* 328 (1987) 496.
- [118] A. Tramontano, K. D. Janda, R. A. Lerner, *Science (Washington)* 234 (1986) 1566; S. J. Pollack, J. W. Jacobs, P. G. Schultz, *ibid.* 234 (1986) 1570; R. A. Lerner, A. Tramontano, *Trends Biochem. Sci.* 12 (1987) 427.
- [119] Selektiver Kationen-Transport war eines unserer ersten Ziele bei der Untersuchung von Cryptaten; siehe [29a, 125].
- [120] J.-M. Lehn in G. Spach (Hrsg.): *Physical Chemistry of Transmembrane Ion Motions*. Elsevier, Amsterdam 1983, S. 181.
- [121] W. Simon, W. E. Morf, P. C. Meier, *Struct. Bonding (Berlin)* 16 (1973) 113.
- [122] W. E. Morf, D. Amman, R. Bissig, E. Pretsch, W. Simon in [19], Vol. 1, S. 1.
- [123] J.-P. Behr, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 6108.
- [124] J. D. Lamb, J. J. Christensen in [21], Vol. 3, S. 571.
- [125] M. Kirch, J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* 87 (1975) 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 555; M. Kirch, *Thèse de Doctorat-ès-Sciences*, Université Louis Pasteur, Strasbourg 1980.
- [126] J.-P. Behr, M. Kirch, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 241.
- [127] T. M. Fyles, *Can. J. Chem.* 65 (1987) 884.
- [128] M. Castaing, F. Morel, J.-M. Lehn, *J. Membr. Biol.* 89 (1986) 251; M. Castaing, J.-M. Lehn, *ibid.* 97 (1987) 79.
- [129] E. Bacon, L. Jung, J.-M. Lehn, *J. Chem. Res. (S)* 1980, 136.
- [130] H. Tsukube, *Angew. Chem.* 94 (1982) 312; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 304; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 575.
- [131] Anionen-Transport mit Anion-Cryptanden ist kürzlich beobachtet worden: T. M. Fyles, J.-M. Lehn, unveröffentlicht.
- [132] A. Harada, S. Takahashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 527.
- [133] J. J. Grimaldi, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 1333.
- [134] S. S. Anderson, I. G. Lyle, R. Paterson, *Nature (London)* 259 (1976) 147.
- [135] J. J. Grimaldi, S. Boileau, J.-M. Lehn, *Nature (London)* 265 (1977) 229.
- [136] J. K. Hurst, D. H. P. Thompson, *J. Membr. Sci.* 28 (1986), zit. Lit.; I. Tabushi, S.-i. Kugimiya, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3723.
- [137] M. Okahara, Y. Nakatsuji, *Top. Curr. Chem.* 128 (1985) 37.
- [138] A. Hriciga, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80 (1983) 6426.
- [139] R. Frank, H. Rau, *Z. Naturforsch. A37* (1982) 1253.
- [140] I. Tabushi, S.-i. Kugimiya, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1859.
- [141] S. Shinkai, O. Manabe, *Top. Curr. Chem.* 121 (1984) 67.
- [142] D. W. Urry, *Top. Curr. Chem.* 128 (1985) 175.
- [143] R. Nagaraj, P. Balaram, *Acc. Chem. Res.* 14 (1981) 356; R. O. Fox, Jr., F. M. Richards, *Nature (London)* 300 (1982) 325.
- [144] J.-P. Behr, J.-M. Lehn, A.-C. Dock, D. Moras, *Nature (London)* 295 (1982) 526.
- [145] U. F. Kragten, M. F. M. Roks, R. J. M. Nolte, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1275.
- [146] I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Yokota, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4601.
- [147] J.-H. Fuhrhop, U. Liman, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4643.
- [148] J.-H. Fuhrhop, U. Liman, H. David, *Angew. Chem.* 97 (1985) 337; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 339.
- [149] J.-M. Lehn, J. Simon, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 141.
- [150] J.-M. Lehn, M. E. Stubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 4011.
- [151] W. Fischer, J. Brickmann, P. Läger, *Biophys. Chem.* 13 (1981) 105.
- [152] C. Etchebest, S. Ranganathan, A. Pullman, *FEBS Lett.* 173 (1984) 301.
- [153] Frühere Anwendung des Symbols für Durchschnitt: E. Kauffmann, J. L. Dye, J.-M. Lehn, A. I. Popov, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 2274.
- [154] A. G. Amit, R. A. Mariuzza, S. E. V. Phillips, R. J. Poljak, *Science (Washington)* 233 (1986) 747; H. M. Geysen, J. A. Tainer, S. J. Rodda, T. J. Mason, H. Alexander, E. D. Getzoff, R. A. Lerner, *ibid.* 235 (1987) 1184.
- [155] M. M. Harding, J.-M. Lehn, unveröffentlicht.
- [156] D. A. Tomalia, M. Hall, D. M. Hedstrand, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 1601, zit. Lit.
- [157] G. R. Newkome, Z.-q. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, P. S. Russo, M. J. Saunders, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 849; G. R. Newkome, G. R. Baker, M. J. Saunders, P. S. Russo, V. K. Gupta, Z.-q. Yao, J. E. Miller, K. Bouillion, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 752.
- [158] H. M. McConnell, L. K. Tamm, R. M. Weiss, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81 (1984) 3249; R. M. Weiss, H. M. McConnell, *Nature (London)* 310 (1984) 47.
- [159] T. Kunitake, Y. Okahata, M. Shimomura, S.-i. Yasunami, K. Takarabe, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 5401; N. Nakashima, S. Asakuma, T. Kunitake, *ibid.* 107 (1985) 509.
- [160] J. H. Fendler: *Membrane Mimetic Chemistry*. Wiley, New York 1982.
- [161] H. Kuhn, D. Moebius, *Angew. Chem.* 83 (1971) 672; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10 (1971) 620.
- [162] D. Moebius, *Acc. Chem. Res.* 14 (1981) 63; *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 82 (1978) 848; *Z. Phys. Chem. (Munich)* 154 (1987) 121.
- [163] J. A. Hayward (Hrsg.): *New Technological Applications of Phospholipid Bilayers, Thin Films and Vesicles*. Plenum Press, London 1986.
- [164] J. Sagiv in [163]; L. Netzer, J. Sagiv, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 674.
- [165] H.-H. Hub, B. Hupfer, H. Koch, H. Ringsdorf, *Angew. Chem.* 92 (1980) 962; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 938; L. Gros, H. Ringsdorf, H. Schupp, *ibid.* 93 (1981) 311 bzw. 20 (1981) 305; siehe auch: H. Ringsdorf, B. Schlarb, J. Venzmer, *ibid.* 100 (1988) 117 bzw. 27 (1988) Nr. 1.
- [166] G. Wegner, *Chimia* 36 (1982) 63; C. M. Paleos, *Chem. Soc. Rev.* 14 (1985) 45.
- [167] H. Kuhn, *Pure Appl. Chem.* 53 (1981) 2105.
- [168] a) J.-H. Fuhrhop, J. Mathieu, *Angew. Chem.* 96 (1984) 124; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 100; b) J.-H. Fuhrhop, D. Fritsch, *Acc. Chem. Res.* 19 (1986) 130; c) Y. Okahata, *ibid.* 19 (1986) 57.
- [169] a) V. Balzani (Hrsg.): *Supramolecular Photochemistry*. Reidel, Dordrecht, Niederlande 1987; b) J.-M. Lehn in [169a], S. 29.
- [170] J.-C. Rodriguez-Ubis, B. Alpha, D. Plancherel, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 2264.
- [171] B. Alpha, J.-M. Lehn, G. Mathis, *Angew. Chem.* 99 (1987) 259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 266; B. Alpha, V. Balzani, J.-M. Lehn, S. Perathoner, N. Sabbatini, *ibid.* 99 (1987) 1310 bzw. 26 (1987) 1266; N. Sabbatini, S. Perathoner, V. Balzani, B. Alpha, J.-M. Lehn in [169a], S. 187.
- [172] a) H. Bouas-Laurent, A. Castellan, J.-P. Desvergne, *Pure Appl. Chem.* 52 (1980) 2633; b) H. Bouas-Laurent, A. Castellan, M. Dancy, J.-P. Desvergne, G. Guinand, P. Marsau, M.-H. Riffaud, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 315.

- [173] J. P. Konopelski, F. Kotzyba-Hibert, J.-M. Lehn, J.-P. Desvergne, F. Fagès, A. Castellan, H. Bouas-Laurent, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 433.
- [174] D. F. Eaton, *Tetrahedron* 43 (1987) 1551, zit. Lit.
- [175] A. Guarino, *J. Photochem.* 35 (1986) 1.
- [176] M. Gubelmann, J.-M. Lehn, J. L. Sessler, A. Harriman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, im Druck.
- [177] V. Balzani, N. Sabbatini, F. Scandola, *Chem. Rev.* 86 (1986) 319.
- [178] Photoaktive Einheiten können komplexierte Substrate [93] photooxidieren und DNA-Photospaltung bewirken: A. J. Blacker, J. Jazwinski, J.-M. Lehn, F.-X. Wilhelm, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 1035.
- [179] a) D. S. Chemla, J. Zyss (Hrsg.): *Non-linear Optical Properties of Organic Molecules and Crystals, Vol. 1*, Academic Press, New York 1987; b) J.-M. Lehn in [179a], S. 215; c) J. F. Nicoud, R. J. Twieg in [179a], S. 221.
- [180] M. Takagi, K. Ueno, *Top. Curr. Chem.* 121 (1984) 39; H.-G. Löhr, F. Vögtle, *Acc. Chem. Res.* 18 (1985) 65; R. Klink, D. Bodart, J.-M. Lehn, B. Helfert, R. Bitsch, *Eur. Pat. Apl.* 83100281.1 (14. Januar 1983), Merck GmbH.
- [181] R. C. Haddon, A. A. Lamola, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82 (1985) 1874; R. W. Munn, *Chem. Br.* 1984, 518; J. Simon, J.-J. André, A. Skoulios, *Nouv. J. Chim.* 10 (1986) 295; J. Simon, F. Tournilhac, J.-J. André, *New J. Chem.* 11 (1987) 383, zit. Lit. Bezüglich verwandter Arbeiten siehe beispielsweise: J. K. Nagle, J. S. Bernstein, R. C. Young, T. J. Meyer, *Inorg. Chem.* 20 (1981) 1760; E. T. Jones, O. M. Chyan, M. S. Wrighton, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5526.
- [182] T. S. Arrhenius, M. Blanchard-Desce, M. Dvornitzky, J.-M. Lehn, J. Malthête, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83 (1986) 5355.
- [183] Biologische Effektoren dürften auch erstrebenswert sein: I. Tabushi, T. Nishiya, M. Shimomura, T. Kunitake, H. Inokuchi, T. Yagi, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 219.
- [184] R. Schwyzler, A. Tun-Kyi, M. Caviezel, P. Moser, *Helv. Chim. Acta* 53 (1970) 15; *Experientia* 26 (1970) 577; siehe auch [1], S. 19.
- [185] a) S. Shinkai, *Pure Appl. Chem.* 59 (1987) 425; b) D. A. Gustowski, M. Delgado, V. J. Gatto, L. Echegoyen, G. W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 7553, zit. Lit.
- [186] J.-M. Lehn, J. Malthête, A.-M. Levelut, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1794.
- [187] Von Phthalocyanin abgeleitete columnare Mesophasen: D. Masurel, C. Sirlin, J. Simon, *New J. Chem.* 11 (1987) 455, zit. Lit.
- [188] F. Carafoli, J. T. Penniston, *Sci. Am.* 253 (1985) Nr. 11, S. 50; *Spektrum Wiss.* 1986, Nr. 1, S. 76; T. Hiraoki, H. J. Vogel, *J. Cardiovasc. Pharm.* 10 (Suppl. 1) (1987) S14.
- [189] I. Tabushi, S.-i. Kugimiya, T. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 5159, zit. Lit.
- [190] D. Pörschke, M. Eigen, *J. Mol. Biol.* 62 (1971) 361, zit. Lit.
- [191] J.-M. Lehn, A. Rigault, J. Siegel, J. Harrowfield, B. Chevrier, D. Moras, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84 (1987) 2565; J.-M. Lehn, A. Rigault, unveröffentlicht.
- [192] K. E. Drexler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78 (1981) 5275; C. Joachim, J.-P. Launay, *Nouv. J. Chim.* 8 (1984) 723.
- [193] *Opportunities in Chemistry* („Pimentel-Report“), National Academy Press, Washington, DC, USA, S. 219f.